

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ У ДАЙВЕРОВ ПОСЛЕ ПОГРУЖЕНИЙ

Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Журавлева О.А.

ФГБУ науки ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия.

Резюме. В данной работе рассматривается проблема активации гемокоагуляции у дайверов после погружений. У обследуемых после погружений различными способами на разные глубины с различной продолжительностью наблюдается активация клеточного и плазменного звена гемостаза, а также фибринолиза. Данные эффекты существенно повышают риск тромбообразования, особенно в сочетании с газовой эмболией при декомпрессии. Описаны случаи развития тромботических процессов, как у любителей, так и у профессиональных дайверов. Обсуждаемые механизмы активации тромбообразования затрагивают активацию тромбоцитов микропузырьками, развитие эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса.

Summary. This paper considers the problem of activation of hemocoagulation in divers after diving. After diving in various ways to different depths with different durations, the subjects observed activation of the cellular and plasma link of hemostasis, as well as fibrinolysis. These effects significantly increase the risk of thrombosis, especially in combination with gas embolism during decompression. Cases of the development of thrombotic processes are described, both among amateurs and professional divers. Discussed mechanisms of activation of thrombus formation affect the activation of platelets by microbubbles, the development of endothelial dysfunction and oxidative stress.

Профессиональная деятельность дайверов сопряжена с возникновением ряда физиологических рисков в результате воздействия на организм подводной среды, включая токсическое воздействие гипербарических газов, респираторные эффекты повышенной плотности газа, утопление, гипотермию и патофизиологию, связанную с пузырьками, которые образуются как внутри, так и вне сосудистого русла в результате снижения давления окружающей среды (декомпрессии).

Считается, что образование пузырьков является важнейшей предпосылкой развития декомпрессионной болезни (ДКБ), однако ее патофизиология еще полностью не изучена. Начальное действие пузырьков газа носит механический характер, они могут вызвать окклюзию кровотока, обструкцию сосудов, повреждение сосудистого эндотелия, повышение капиллярной проницаемости. Вторичные эффекты могут включать активацию системы комплемента, развитие эндотелиальной дисфункции, усиление агрегации эритроцитов и тромбоцитов, денатурацию белков, активацию коагуляционных процессов вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Зафиксированы случаи мезентериального венозного тромбоза у дайверов после погружения с задержкой дыхания на глубину 30м [Toyota S., et al., 2020] и в холодную воду с дыхательным аппаратом на глубину 12-15м на 160 минут [Gertler S.L., et al., 1984]. Также описан случай развития портального и мезентериального венозного тромбоза у профессионального водолаза после серии из четырех одночасовых погружений на глубину 13,7м с дыхательным аппаратом [Kassar E.V., et al., 2022].

Известно, что после погружений различной продолжительности на различную глубину наблюдается уменьшение количества тромбоцитов [Pontier J.M., et al., 2008], что связано с их активацией. Показана прямая связь между степенью образования пузырьков после декомпрессии и относительным снижением количества тромбоцитов [Pontier J.M., et al., 2008], а также [Gempp E., et al., 2012] прямая корреляция уровня D-димера с начальными проявлениями ДКБ.

Внутрисосудистые пузырьки повреждают как поверхностно-активный слой просвета кровеносных сосудов, так и эндотелиальные клетки. Это нарушает целостность сосудов и

способствует эндотелиальной дисфункции. Пузырьки также взаимодействуют с форменными элементами крови и белками плазмы. Они могут вызывать агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, высвобождение цитокинов и усиливать активацию системы комплемента, кинина, фибринолиз и коагуляцию. Циркулирующие белки могут адсорбироваться на поверхности пузырьков за счет простых гидрофобных взаимодействий, образуя белковый слой, что приводит к разворачиванию третичной структуры и в конечном итоге обеспечивает биологическое взаимодействие пузырька с эндотелием. Микропузырьки вызывают активацию тромбоцитов с помощью уникального механизма, который не требует участия фосфолипазы C, являющейся ключевым ферментом при активации тромбоцитов другими физиологическими агонистами [Malmgren R, et al., 1993].

Показано [Radziwon P., et al., 2007], что гипербарическое воздействие и декомпрессия вызывают активацию фибринолиза даже при отсутствии пузырьков газа, а фибринолитическая активность увеличивается, в основном, за счет снижения концентрации антиплазмина и активности PAI-1. Цитокин-опосредованная активация эндотелия следует за погружением и приводит к эндотелиальной дисфункции. Гипероксия вызывает увеличение количества супероксид-анионов, снижая биодоступность оксида азота, регулирующего сосудистый тонус. Вызываемая этим вазоконстрикция приводит к увеличению напряжения сдвига, что в свою очередь активирует тромбоциты по механизму, опосредованному напряжением сдвига [Roka-Moiiia Y, et al., 2021]. Активированные тромбоциты превращают предварительно связанный фактор XII в его активную форму, которая затем инициирует внутренний каскад свертывания крови [Eggers A.E., 2006]. Дисбаланс между активностью оксидантных и антиоксидантных ферментов играет ключевую роль в развитии тромботического процесса. В частности, продемонстрировано, что среди факторов, участвующих в тромбообразовании, активированные формы кислорода усиливают экспрессию тканевого фактора, ассоциированного с тромбоцитами и мононуклеарами [Herkert O., et al., 2002].

Таким образом, большинство исследователей после погружений обследуемых различными способами на разные глубины с различной продолжительностью, а также в модельных экспериментах, наблюдали активацию клеточного и плазменного звена гемостаза, а также фибринолиза. Данные эффекты существенно повышают риск тромбообразования, особенно в сочетании с газовой эмболией при декомпрессии. Обсуждаемые выше механизмы активации тромбообразования затрагивают активацию тромбоцитов микропузырьками, развитие эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса. Таким образом, исследование параметров гемостаза у дайверов может быть одним из основных элементов оценки риска развития декомпрессионной болезни. Эффект профилактики активации тромбообразования при различных видах погружения и декомпрессии экспериментально показан при оптимальном подборе газовой смеси, использовании дезагрегантов отдельно или в комплексе с вазодилататорами, применении препаратов полиненасыщенных жирных кислот, нормализующих эндотелиальную функцию, а также в случае проведения комплекса физических тренировок и декомпрессионных остановок. Несмотря на достаточную эффективность, ни один из исследованных методов не является пока предпочтительным, что требует дальнейших исследований.

Работа выполнена в рамках темы РАН 65.1

Список литературы.

1. Eggers A.E. Factor XII (Hageman factor) is a missing link between stress and hypercoagulability and plays an important role in the pathophysiology of ischemic stroke. // Med Hypotheses. – 2006. – V.67. – №5. – P.1065-1071.
2. Gempp E., Morin J., Louge P., Blatteau J.E. Reliability of plasma D-dimers for predicting severe neurological decompression sickness in scuba divers // Aviation, Space, and Environmental Medicine. – 2012. – V.83. – №8. – P.771-775.

3. Gertler S.L., Stein J., Simon T., Miyai K. Mesenteric venous thrombosis as sole complication of decompression sickness // Digestive Diseases and Sciences. – 1984. – V.29. – №1. – P.91-95.
4. Herkert O., Diebold I., Brandes R.P., et al. NADPH oxidase mediates tissue factor-dependent surface procoagulant activity by thrombin in human vascular smooth muscle cells // Circulation. – 2002. – V.105. –P.2030-2036.
5. Kassab E.V., Bass J.R., Douglas E., Speake M.R. Portal and mesenteric vein thrombosis associated with decompression sickness in a 48-year-old deep sea self-contained underwater breathing apparatus (SCUBA) diver // American Journal of Case Reports. – 2022. – V. 23. – e935473.
6. Malmgren R., Thorsen T., Nordvik A., et al. Microbubble-induced phospholipase C activation does not correlate with platelet aggregation // Thrombosis and Haemostasis. – 1993. – V.69. – №4. – P.394-396.
7. Pontier J.M., Jimenez C., Blatteau J.E. Blood platelet count and bubble formation after a dive to 30 msw for 30 min // Aviation, Space, and Environmental Medicine. – 2008. – V.79. – №12. – P.1096-1099.
8. Radziwon P., Olszański R., Tomaszewski R., et al. Decreased levels of PAI-1 and alpha 2-antiplasmin contribute to enhanced fibrinolytic activity in divers // Thrombosis Research. – 2007. – V.121. – №2. – P.235-240.
9. Roka-Moioia Y., Ammann K.R., Miller-Gutierrez S., et al. Shear-mediated platelet activation in the free flow II: Evolving mechanobiological mechanisms reveal an identifiable signature of activation and a bi-directional platelet dyscrasia with thrombotic and bleeding features // Journal of Biomechanics. – 2021. – V.123. – e110415.
10. Toyota S., Nagata S., Yoshino S., et al. Mesenteric venous thrombosis as a rare complication of decompression sickness // Surgical Case Reports. – 2020. – V.6. – №1. – P.24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузичкин Дмитрий Сергеевич, к.б.н., ведущий научный сотрудник. 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76-А, ГНЦ РФ ИМБП РАН, +7(499)195-6820, dmitry161985@mail.ru

Маркин Андрей Аркадьевич, АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией. 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76-А, ГНЦ РФ ИМБП РАН, +7(499)195-0463, +7(909)917-6611, andre_markine@mail.ru

Журавлева Ольга Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник. 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76-А, ГНЦ РФ ИМБП РАН, +7(499)195-6820, juravlyovabc@mail.ru