

УДК 612.115+613.6

РИСК ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ГЕМОСТАЗА У ДАЙВЕРОВ ПОСЛЕ ПОГРУЖЕНИЙ

© 2023 г. Д. С. Кузичкин¹, А. А. Маркин¹, *, О. А. Журавлева¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: andre_markine@mail.ru

Поступила в редакцию 17.01.2023 г.

После доработки 23.05.2023 г.

Принята к публикации 08.06.2023 г.

В данном обзоре рассмотрены риски возникновения декомпрессионной болезни и ее осложнений у профессиональных водолазов и дайверов при различных способах погружения в реальных и моделируемых условиях. Обсуждается патогенез нарушений системы плазменного и сосудистого гемостаза при воздействии на организм факторов внешней среды при различных видах и типах погружений. Обобщение результатов исследований показало, что механизмы активации тромбообразования при данном воздействии являются комплексными и обусловлены опосредованной микропузырьками активацией тромбоцитов, а также развитием эндотелиальной дисфункции, оксидативного и психофизиологического стресса. Исследование параметров гемостаза у профессиональных водолазов и дайверов-любителей может быть одним из основных способов оценки риска ее развития. Рассмотренные средства профилактики тромбообразования при погружениях и декомпрессии, согласно результатам, включенных в обзор работ, являются достаточно эффективными.

Ключевые слова: морская медицина, водолазы, декомпрессионная болезнь, гемостаз, профилактика.

DOI: 10.31857/S0131164623700406, EDN: DLSNIP

Водолазные работы являются неотъемлемой частью различных сфер человеческой деятельности. Учитывая особенность среды и глубины погружения, при дайвинге на организм человека действует комплекс неблагоприятных факторов, которые могут стать причиной возникновения заболеваний, связанных с нарушением регуляции агрегатного состояния крови, и развития осложнений, ведущих к инвалидности или смерти.

Дайвинг выполняется тремя принципиально разными способами: погружением с задержкой дыхания, с дыхательным аппаратом или погружением с насыщением. Последний из указанных способов используется для глубоководных, многодневных погружений только профессиональными водолазами [1].

Наиболее распространенными причинами смерти дайверов являются утопление (60%) и баротравма легких [2]. Однако существует и ряд других рисков, включая токсическое воздействие гипербарических газов, гипотермию, образование пузырьков азота в тканях при декомпрессии. Считается, что образование пузырьков является важнейшей предпосылкой развития декомпрессионной болезни (ДКБ). Возникающие симптомы могут быть легкими, такими, как боль в суставах, парестезии, временное ухудшение слуха, так

и значительными, в тяжелых случаях приводящими к летальному исходу [3]. Ряд обзорных статей посвящен патофизиологии ДКБ [1–15]. Однако большей массив имеющихся в литературе сведений об изменениях в системе гемостаза под воздействием факторов подводного плавания (погружения), о роли факторов, приводящих к данным изменениям, а также об эффективности средств профилактики неблагоприятных изменений в системе гемостаза недостаточно систематизирован. Целью данного обзора является систематизация данных по влиянию условий внешней среды на гемостаз у дайверов.

Задачи обзора – оценить зависимость активации гемостаза от глубины, длительности погружения; от используемой дыхательной смеси (преимущественно от парциального давления кислорода), от степени образования пузырьков азота, а также рассмотреть эффективность средств профилактики неблагоприятных изменений в системе гемостаза.

В настоящей работе рассматриваются результаты исследований различных авторов, затрагивающие проблему функционирования системы гемостаза при погружениях с задержкой дыхания, с дыхательным аппаратом, при погружениях с насыщением, а также при использовании некото-

рых средств профилактики неблагоприятных эффектов факторов погружения.

Погружения могут сопровождаться возникновением патологических изменений гемостаза, однако в литературе описания таких случаев единичны. Зафиксированы случаи мезентериального венозного тромбоза у дайверов после погружения с задержкой дыхания на глубину 30 м [16] и в холодную воду с дыхательным аппаратом на глубину 12–15 м на 160 мин [17]. Также описан случай развития портального и мезентериального венозного тромбоза у профессионального водолаза после серии из четырех одночасовых погружений на глубину 13.7 м с дыхательным аппаратом [18]. Патологические изменения могут возникать из-за нарушений режима погружений и декомпрессии, в то время как при клинических обследованиях изменения гемостаза наиболее выражены именно при неврологической форме ДКБ, которая включает проявление неврологических симптомов: онемение, парестезию или искаженное восприятие, нарушения координации движений и проблемы с контролем мочевого пузыря, паралич, изменения психического состояния, такие как дезориентация или неспособность сконцентрировать внимание [19, 20].

Исследования после погружений

Влияние глубины погружения и образования пузырьков азота на систему гемостаза. После 30-минутных погружений десяти дайверов-любителей в морскую воду на глубину 9 м, а десяти других — на глубину 18 м, *L. Bolboli et al.* [21] было обнаружено, что через час после всплытия среднее количество тромбоцитов достоверно снижалось в обеих группах, а протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) укорачивались. При этом концентрация фибриногена статистически значимо повышалась в обеих группах, а активность тканевого активатора плазминогена (t-PA) увеличивалась только у ныряльщиков, погружавшихся на глубину 18 м. Также после погружения на глубину 18 м количество тромбоцитов было ниже, протромбиновое время короче, а активность фибриногена и t-PA выше, чем при погружении на глубину 9 м. Интересным является эффект повышения уровня фибриногена, хотя в отдельных нижеописанных исследованиях наблюдается его относительное снижение сразу или через 15 мин после всплытия, что связывают с усиленным потреблением в результате активации фибринообразования. В данном случае взятие крови проводили спустя час после всплытия, что, по-видимому, достаточно для повышения уровня его синтеза в печени, так как фибриноген является положительным реактантом острой фазы.

В эксперименте *J.M. Pontier et al.* [22] с погружением 30 водолазов в морскую воду на глубину 30 м в течение 30 мин обнаружили, что существует прямая корреляция между степенью образования пузырьков по шкале *The Kissman Integrated Severity Score (KISS)* после декомпрессии и относительным снижением количества тромбоцитов через час после воздействия. Однако в данном исследовании не обнаружено статистически значимого снижения уровня тромбоцитов относительно фонового уровня (с 248 ± 46 до $240 \pm 48 \times 10^9/\text{л}$).

K. Lambrechts et al. [23] у 26 дайверов через 90 мин после погружения в морскую воду на глубину 30 м на 30 мин со сжатым воздухом обнаружили повышенные уровни тромбина на 40%, и тромбоцитарных микрочастиц почти на 150%, относительно фона. При проведении профилактического сеанса вибрации всего тела за 30 мин до погружения данные показатели после дайвинга значимо не менялись. Авторы предположили, что активация тромбоцитов и образование прокоагулянтных микрочастиц связаны с образованием пузырьков.

J.M. Pontier et al. [24] у 10 дайверов после погружений с аквалангом на глубину 30 м в течение 30 мин выявили снижение числа тромбоцитов с 232 ± 35 до $201 \pm 34 \times 10^9/\text{л}$, и увеличение количества тромбоцитарных микрочастиц по аннексину V с 2119 ± 194 до 2307 ± 157 нг мкл⁻¹; по CD41 — с 2026 ± 274 до 2245 ± 207 нг мкл⁻¹. Кроме того, авторы обнаружили корреляционную связь данных показателей со степенью образования газовых пузырьков. Высвобождение частиц может отражать интенсивность активации процесса агрегации тромбоцитов, вызванного пузырьками.

Начальное действие пузырьков газа носит механический характер, они могут вызвать окклюзию кровотока, обструкцию сосудов, повреждение сосудистого эндотелия, повышение капиллярной проницаемости [25]. Вторичные эффекты могут включать активацию системы комплемента, развитие эндотелиальной дисфункции [26], усиление агрегации эритроцитов и тромбоцитов, денатурацию белков, активацию коагуляционных процессов вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [2].

Образующиеся в ходе декомпрессии газовые пузырьки способны активировать тромбоциты [9]. Однако микропузырьки вызывают активацию тромбоцитов с помощью уникального механизма, который не требует участия фосфолипазы C, являющейся ключевым ферментом при активации тромбоцитов другими физиологическими агонистами [27]. Циркулирующие белки могут адсорбироваться на поверхности пузырьков за счет простых гидрофобных взаимодействий, об-

разу белковый слой, что приводит к разворачиванию третичной структуры и в конечном итоге делает возможным биологическое взаимодействие пузырька с эндотелием [28]. 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 не только агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, но и высвобождение цитокинов и усиливать активацию системы комплемента, кинина, фибринолиз и коагуляцию [1], что подтверждается исследованием *L. Bolboli et al.* [21].

Таким образом, в ряду вышеуказанных исследований прослеживается зависимость степени снижения уровня тромбоцитов от интенсивности образования пузырьков азота в кровеносных сосудах. Во всех 4-х исследованиях время погружения составляло 30 мин.

В одном исследовании [21] выявлена связь снижения уровня тромбоцитов с глубиной погружения. Однако результаты анализа динамики уровня тромбоцитов и тромбоцитарных микрочастиц в других работах [22–24] весьма различны. Во всех указанных случаях снижение уровня тромбоцитов является умеренным, их уровень не снижается ниже $180 \times 10^9/\text{л}$, что указывает на отсутствие тромбоцитопений после погружений на вышеуказанные глубины.

Влияние типа погружения и состава дыхательной смеси. Несомненно, погружения с задержкой дыхания, с аквалангом и с насыщением различаются по длительности воздействия и глубине, однако и имеют различные физиологические эффекты, выражающиеся в крайних формах оксигенации организма от гипоксии при погружениях с задержкой дыхания до гипероксии при погружениях с насыщением.

O.F. Barak et al. [29] у 11 дайверов после продолжавшейся в течение 6 ч серии из 8 глубоких погружений с задержкой дыхания и короткими периодами на поверхности, обнаружили повышение количества циркулирующих в плазме эндотелиальных микрочастиц. Также повышение их плазменного уровня было обнаружено в эксперименте с максимальной задержкой дыхания у 10 опытных ныряльщиков [30]. Микрочастицы эндотелиального происхождения – это небольшие мембранные везикулы, которые выделяются эндотелием в результате активации, повреждения или апоптоза эндотелиальных клеток [31, 32]. Однако показано [33], что после погружений с воздухом и со смесью “Найтрокс-36” наблюдается тенденция к снижению числа эндотелиальных клеток-пред-

шественников. Миграция циркулирующих ангиогенных клеток повышается после погружения.

В исследовании *R. Olszański et al.* [34] проводилась оценка декомпрессионного стресса после погружений с насыщением воздухом и кислородно-азотной смесью (найтрокс). До и после каждого погружения проводились исследования количества тромбоцитов, характеристик их агрегации, уровня фибриногена и факторов свертывания крови VII, X и XII. После погружений с использованием сжатого воздуха наблюдалось достоверное снижение уровней факторов X и XII, а также фибриногена. После погружений с найтроксом изменений исследованных параметров не наблюдалось.

В исследовании *X. Bao et al.* [35] 40 водолазов погружались на глубину 80 м в морскую воду на 280 мин, используя воздух во время погружения и всплытия, кислородно-гелиевую смесь (гелиокс ($\text{He} : \text{O}_2 = 82 : 18$)) на плато (15 мин), декостопирование при всплытии на глубине 12 м (30 мин, кислород). Данное воздействие вызывало умеренное снижение количества тромбоцитов с 223 ± 43 до $196 \pm 42 \times 10^9/\text{л}$.

Известно, что гипоксия и гипероксия приводят к активации, дисфункции и к повреждению сосудистого эндотелия. Дисбаланс между активностью оксидантных и антиоксидантных ферментов играет важную роль в развитии тромбоцитарного процесса [36–38]. В частности, продемонстрировано, что среди факторов, участвующих в тромбообразовании, активированные формы кислорода усиливают экспрессию тканевого фактора, ассоциированного с тромбоцитами и мононуклеарами [39–41]. Кроме того, кислородные радикалы повышают экспрессию PAI-1 в эндотелиальных клетках [42]. Окислительный стресс, вызванный гипероксией, также приводит к дисфункции эндотелия [43]. Наличие эндотелиальной дисфункции подтверждается и в работах других исследователей [14, 15, 44, 45]. Гипероксия вызывает увеличение количества супероксиданионов, снижая биодоступность оксида азота, регулирующего сосудистый тонус [14]. Вызываемая этим вазоконстрикция приводит к увеличению напряжения сдвига, что в свою очередь активирует тромбоциты по механизму, опосредованному напряжением сдвига [46, 47].

Таким образом, использование гелия в дыхательной смеси, с точки зрения влияния на гемостаз, является более целесообразным в связи с его меньшей растворимостью, по сравнению с азотом.

Влияние стресса и температурного режима погружений. Известно, что стресс вызывает функциональные изменения в организме, способствующие повышению риска возникновения артериального и венозного тромбоза [48].

G. Bosco et al. [13], обследовав три группы дайверов (10 дайверов с задержкой дыхания, 10 профессиональных водолазов с задержкой дыхания, 10 аквалангистов) во время погружения в воду открытого льдом озера, оценили взаимосвязь между активированными тромбоцитами и уровнем адреналина. Процент активации тромбоцитов через 1 мин после всплытия существенно увеличился во всех группах относительно фона: в первой группе – в 2.7 раза, во второй группе – в 7.2 раза, в третьей группе – в 8.4 раза. Показатель вернулся к фоновому уровню в 1 и 2 группах через 24 ч после погружения, но оставался высоким в третьей группе. Между уровнем адреналина в плазме и процентом активации тромбоцитов была обнаружена положительная корреляция.

T. Thorsen et al. [49] *in vitro* был протестирован возможный синергизм между пузырьками азота и физиологическими агонистами аденозиндифосфата (АДФ), адреналином и 5-гидрокситриптамином (5-НТ). При воздействии пузырьков АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов стала необратимой. Адреналин вызывал сильную синергетическую стимуляцию агрегации тромбоцитов, вызванной пузырьками. Этот синергизм только частично подавлялся индометацином и ацетилсалициловой кислотой, но полностью отменялся йохимбином. 5-НТ оказывал ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов, вызванную микропузырьками N_2 . Этот эффект нейтрализовал блокатор 5-HT_2 -серотонинергических рецепторов кетансерин. Стимуляция тромбоцитов микропузырьками перед стимуляцией АДФ, адреналином и 5-НТ, по-видимому, делала их более чувствительными только к адреналину.

Погружение в морскую воду увеличивает венозный возврат к сердцу. В качестве контррегуляторной меры в миокарде секретируется предсердный натрийуретический пептид, активирующий диурез (рефлекс Генри–Гауэра). Данный эффект существенно усиливается в холодной воде [1]. В то же время диурез усиливается и за счет снижения секреции антидиуретического гормона задней долей гипофиза. Последующее уменьшение объема циркулирующей крови защищает сердечно-сосудистую систему от предполагаемой объемной перегрузки. Дефицит объема циркулирующей крови изменяет ее реологические свойства и создает предпосылки активации тромбоцитов и плазменного гемостаза [46, 47].

Таким образом, неблагоприятные условия окружающей среды, такие как повышенное атмосферное давление, погружение в воду, холод, гипероксия и изменения характеристик дыхательной смеси, вызывают стресс во время дайвинга [50], повышение уровня адреналина и кортизола [51, 52], что может приводить к активации процесса коагуляции.

Модельные эксперименты

R. Olszański et al. [53] установили, что у 21 дайвера после моделирования погружения в морскую воду на глубину 18–20 м (насыщение воздухом в гипербарической камере с давлением на плато 0.28–0.3 МПа в течение 69–115 ч) уменьшалось количество тромбоцитов с 203.9 ± 46.8 до $171.3 \pm 42.3 \times 10^9/\text{л}$ и наблюдалось умеренное снижение уровней факторов XII (15%), X (25%) при двукратном снижении концентрации фибриногена, происходящее, по мнению авторов, вследствие активации фибринолиза, предполагаемой на основании увеличения концентрации плазмин-антиплазминового комплекса с 507.83 ± 293.4 до 982.61 ± 650.4 мкг/мл. При этом уровни фрагментов протромбина F1+2, тромбин-антитромбинового комплекса и Д-димера, а также время свертывания существенно не менялись.

H. Domoto et al. [54] у 42 дайверов измеряли количество тромбоцитов в 8 “погружениях” с имитацией насыщения (1992–1998 гг.) и использованием симулятора глубокого погружения с декомпрессионными процедурами, основанными на модифицированном графике *DUKE-GKSS*. Было выявлено снижение количества тромбоцитов в плазме во время декомпрессии с 23.9 ± 4.85 до $19.2 \pm 4.4 \times 10^4/\text{мкл}$ и сразу после “всплытия” с 23.9 ± 4.85 до $20.1 \pm 4.5 \times 10^4/\text{мкл}$, однако анализ не показал корреляций ни с глубиной, ни с продолжительностью “погружения”. Пузырьки были обнаружены при декомпрессии только у двух дайверов (4.8%), и исчезли сразу после “всплытия”. У этих двух дайверов снижение количества тромбоцитов от исходного уровня до середины декомпрессии и при всплытии составило 2.0 и $2.7 \times 10^4/\text{мкл}$ и 3.4 и $1.7 \times 10^4/\text{мкл}$ соответственно. Ни один дайвер не жаловался на симптомы декомпрессионной болезни. Средняя величина снижения количества тромбоцитов ($<5 \times 10^4/\text{мкл}$) и время восстановления до фоновых значений (<1 нед.) позволили авторам предположить, что данные изменения не приводят к появлению патологических состояний.

K. Lambrechts et al. [55] исследовали активацию эндотелия и тромбоцитов после погружения с аквалангом при дыхании воздухом и давлении 400 кПа (30 м) в течение 30 мин, а также моделировали 41-минутное погружение с дыханием 100% кислородом при 170 кПа для анализа эффекта гипероксии. В обоих случаях не было обнаружено значимого изменения маркеров активации эндотелия (фактора Виллебранда, нитротропина, оксида азота (II) и тромбоцитарного фактора 4).

R. Olszański et al. [56] исследовали влияние погружения с моделированием насыщения на активацию внутренних и внешних путей коагуляции. Выборка из 31 дайвера мужского пола, прошед-

ших испытания в декомпрессионной среде *LSH-200*, была разделена на две группы. Первая группа из 16 водолазов находилась под давлением 180 кПа (плато 48–90 ч) с воздухом в качестве дыхательной смеси, а вторая группа из 15 водолазов – под давлением 400 кПа (плато 49–56 ч) с дыхательной смесью гелиокс (pO_2 – 40 кПа; pN_2 – 40 кПа; pHe – 420 кПа). Измеряли концентрации тканевого фактора, ингибитора пути тканевого фактора, факторов XII, X, VII и I, протромбинового фрагмента F_{1+2} и тромбин-антитромбинового комплекса, количество тромбоцитов, протромбиновое время, АЧТВ, концентрации плазмин-антиплазминового комплекса и D-димера. Активации внешнего пути свертывания крови после декомпрессии обнаружено не было. Наблюдалось статистически значимое снижение количества тромбоцитов, концентрации факторов I, XII и X после “погружений” с воздухом, а также было выявлено статистически значимое увеличение концентрации плазмин-антиплазминового комплекса в обеих группах дайверов. Авторы полагают, что погружение с насыщением воздухом или погружение с гелиоксом с последующей декомпрессией не влияет на образование тромбина. Однако погружение с насыщением воздухом может вызвать снижение количества тромбоцитов и концентрации фактора XII. Наблюдаемое повышение концентрации плазмин-антиплазминового комплекса в обеих группах предполагает возможную активацию фибринолиза.

В работе *P. Radziwon et al.* [57] две группы по 25 водолазов-мужчин подверглись гипербарическому воздействию (плато 30 мин) под давлением 400 кПа (30 м) (группа I) и 700 кПа (60 м) (группа II) на воздухе с последующей поэтапной декомпрессией. В обеих группах случаев ДКБ, а также обнаруживаемых пузырьков газа не отмечалось. Через 15 мин после декомпрессии авторы наблюдали повышение концентрации плазмин-антиплазминового комплекса, снижение концентрации антиплазмина и активности ингибитора активатора плазминогена (РАI-1). Не было выявлено значительных изменений активности фактора XIIa, а также концентрации и активности тканевого активатора плазминогена (t-РА). Исследователи пришли к выводу, 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 РАI-1.

Z. Baj et al. [58] исследовали количество тромбоцитов и экспрессию молекул функциональной мембраны на тромбоцитах у 10 дайверов, подвергшихся компрессии, с насыщением найтросом при 4 атм., и у 9 дайверов – воздухом при 2.8 атм. Измеряли процент микротромбоцитов,

агрегатов тромбоцитов и тромбоцитов, несущих маркер активации С-D62P, а также уровень молекул, образующих рецепторы для фибриногена (CD61) и фактора фон Виллебранда (CD42b). Оценивались симптомы ДКБ, но они не были обнаружены в обеих группах. Авторы наблюдали заметное увеличение процента активированных тромбоцитов, несущих молекулы CD62P и повышение количества микротромбоцитов с заметным снижением числа тромбоцитов в крови у дайверов, дышавших воздухом. У всех дайверов наблюдали изменения в тромбоцитарной системе, но декомпрессия на найтросе приводила к меньшей степени активации тромбоцитов. Хотя это исследование не может исключить активацию тромбоцитов как этиологического фактора ДКБ, полученные данные свидетельствуют о том, что активация может происходить и при отсутствии признаков ДКБ. По мнению авторов, активация тромбоцитов может быть чувствительным предиктивным маркером ДКБ.

Целью исследования *R. Olszański et al.* [59] было изучение влияния двух гипербарических воздействий, соответствующих погружению на 30 и 60 м с последующей декомпрессией, на концентрацию и активность активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАFI) у 34 водолазов. Существенных изменений ни концентрации профермента, ни общей концентрации антигена ТАFI не наблюдалось. По мнению авторов, результаты свидетельствовали о том, что ТАFI играет незначительную роль в регуляции индуцированного фибринолиза у дайверов.

Таким образом, в модельных экспериментах, так же как и после реальных погружений, прослеживается тенденция к снижению количества тромбоцитов. Исследования в модельных экспериментах позволяют дифференцировать действие различных факторов погружений на организм. В отличие от реальных погружений, развитие стресс-реакции менее выражено в экспериментах, когда температурный режим и плотность среды не соответствуют реальным погружениям. Кроме того, в модельных экспериментах декомпрессия предшествует “всплытию”, в то время как при реальных погружениях декомпрессия проводится после всплытия. Вероятно, поэтому в кратковременных исследованиях не выявлялись пузырьки и признаки активации эндотелия, хотя в продолжающихся десятки часов экспериментах изменения некоторых параметров, например, фибриногена, были значительными.

Методы профилактики активации тромбообразования во время и после погружений

Использование различных дыхательных смесей. Исследования с использованием различных дыхательных смесей были описаны в разделах выше.

Еще одно исследование [60] подтверждает, что тримикс (O_2 – 18.5%, N_2 – 44%, He – 37.5%) в качестве дыхательной смеси защищает дайверов от снижения количества тромбоцитов, фибриногена и фактора XII. Как правило, снижение доли азота в смеси (как при увеличении доли кислорода, так и при замещении гелием) приводит к меньшей активации тромбоцитов и плазменного гемостаза, видимо, вследствие меньшего уровня образования пузырьков при декомпрессии.

В работе *G. Bosco et al.* [61] было показано, что вдыхание 100% кислорода перед погружениями на 30 м в течение 20 мин с аквалангом на воздухе уменьшает образование пузырьков и активацию тромбоцитов при декомпрессии. Причем гипербарический кислород показал большую эффективность по сравнению с нормобарическим.

J.M. Pontier и *K. Lambrechts* [62] выявили, что декомпрессионная остановка со 100% кислородом на уровне 3 м в течение 9 мин после погружения на 30 м в морскую воду в течение 30 мин может снизить активацию тромбоцитов, вызванную пузырьками, и прокоагулянтную активность высвобождения микрочастиц тромбоцитов, предотвращая тромботические события при ДКБ.

Эффективность кислородного прекондиционирования и декостопирования основана не только на уменьшении уровня гипоксии, но и на эффекте изменения формы и подвижности пузырьков гипербарическим кислородом [9].

В исследовании *D. Madden et al.* [63] показано, что 60-минутные интервальные упражнения на беговой дорожке, предшествующие 40-минутным погружениям на глубину 18 м в морскую воду способствуют снижению уровня тромбоцитарных микрочастиц и уровня активации тромбоцитов. Вероятно, данный положительный эффект наблюдался не только вследствие изменения гемодинамики и повышения вазореактивности, но также являлся модификацией кислородного прекондиционирования, повышая способность организма противостоять окислительному стрессу [63].

Таким образом, эффект профилактики активации тромбообразования при различных видах погружения и декомпрессии экспериментально показан при уменьшении доли азота в дыхательной смеси, использовании кислорода на этапах прекондиционирования, декостопирования и декомпрессии, а также в случае проведения комплекса физических тренировок.

Использование фармакологических препаратов. В исследовании *R.B. Philp et al.* [64], 24 дайвера были случайным образом распределены в 4 группы: группа I получала аспирин (325 мг) три раза в день; группа II – дипиридамола (75 мг) три раза в день; группа III – оба препарата; группа IV – соответствующее плацебо. Применялись двойные слепые пробы. Прием препаратов начался за 24 ч

до 48-часового насыщающего погружения, с последующей 17-часовой декомпрессией, на имитируемой глубине 18.3 м и продолжался на протяжении всего погружения и в течение 3 дней после него. Снижение количества циркулирующих тромбоцитов (КЦТ) после погружения наблюдалось во всех группах, за исключением той, что получала только аспирин. Отмечено пять случаев ДКБ I типа, купируемой с помощью рекомпрессии, два – в группе аспирина и дипиридамола, два – в группе дипиридамола и один – в группе плацебо. У дайверов с ДКБ наблюдалось снижение количества тромбоцитов, фактора 4 тромбоцитов и укорочение тромбинового времени. У субъектов, получавших аспирин или аспирин с дипиридамолом, эти параметры изменялись менее значительно. В исследовании *R.B. Philp et al.* [65] случайный прием аспирина дайверами до и после погружений с насыщением 2.4 атм. в среде обитания HYDRO-LAB не предотвращал снижение КЦТ. Введение 300 мг три раза в день препарата VK744, подавляющего тромбоциты, за 2 дня до, 5 дней во время и 3 дня после погружения с насыщением предотвращало снижение КЦТ. Количество мегатромбоцитов указывало на повышение тромбоцитопоза. По мнению авторов, эти результаты указывают на то, что постдекомпрессионная потеря тромбоцитов может быть связана с секвестрацией реактивных клеток, возможно, микропузырьками, и что это явление можно ингибировать некоторыми препаратами, подавляющими активацию тромбоцитов.

В модельном эксперименте *A.M. Bakken et al.* [66] исследовали агрегацию тромбоцитов, индуцированную микропузырьками N_2 , у добровольцев, принимавших этилэйкозапентаеноат, 3.5 г/день и этилдокозагексаноат 2.5 г/день в течение 2 нед. до эксперимента с искусственным введением N_2 в кровотоки. Выявлена значительная отрицательная корреляция уровня агрегации с содержанием препаратов, как в тромбоцитах, так и в плазме. Данные препараты являются блокаторами путей активации тромбоцитов [66].

Таким образом, использование дезагрегантов отдельно или в комплексе с вазодилататорами, применении препаратов полиненасыщенных жирных кислот, нормализующих эндотелиальную функцию также показали достаточную эффективность по предотвращению неблагоприятных эффектов со стороны системы гемостаза. Однако ни один из исследованных методов не является пока предпочтительным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство исследователей наблюдали у обследуемых дайверов после погружений, выполненных различными способами на разные глуби-

ны с различной продолжительностью, а также в модельных экспериментах, активацию клеточно-го и плазменного звена гемостаза, Причиной активации гемостаза могут являться пузырьки азота, образующиеся при декомпрессии, гипоксия при погружениях с задержкой дыхания, гипероксия при длительных многочасовых погружениях (погружениях с насыщением), развитие эндотелиальной дисфункции, психофизиологического стресса еще до начала декомпрессии. Ряд исследователей обнаружили корреляции между интенсивностью образования пузырьков и признаками активации тромбоцитов (снижение количества тромбоцитов, повышение уровня тромбоцитарных микрочастиц), однако в исследованиях, где представлены абсолютные значения количества тромбоцитов, не наблюдается тромбоцитопений, критерием чего является снижение их уровня ниже $180 \times 10^9/\text{л}$. Использование дыхательных смесей с меньшим содержанием азота, чем в воздухе способствовало снижению степени активации тромбоцитов и коагуляции. Степень активации тромбоцитов коррелировала с содержанием адреналина в плазме. В экспериментах с многочасовым насыщением отмечено значительное снижение уровня фибриногена. Наблюдаемое в ряде работ усиление фибринолиза указывало на активацию компенсаторно-приспособительных механизмов. Значительная активация фибринообразования и фибринолиза наблюдались у дайверов с клиническими проявлениями неврологической формы ДКБ, а случаи венозного тромбоза описаны как у дайверов-любителей, так и у профессиональных водолазов.

Таким образом, исследование параметров гемостаза у дайверов может быть одним из основных способов оценки риска развития декомпрессионной болезни. Средства профилактики тромбообразования при погружениях и декомпрессии (измененные газовые среды, физические упражнения, антитромботические препараты, кислородное пре кондиционирование, декостопирование), согласно результатам работ, являются достаточно эффективными.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках темы РАН 65.1.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Levett D.Z., Millar I.L.* Bubble trouble: a review of diving physiology and disease // *Postgrad. Med. J.* 2008. V. 84. № 997. P. 571.
2. *Spira A.* Diving and marine medicine review part II: diving diseases // *J. Travel Med.* 1999. V. 6. № 3. P. 180.
3. *Beale P., Kitchen L., Graf W.R., Fenton M.E.* Abdominal decompression illness following repetitive diving: a case report and review of the literature // *Undersea Hyperb. Med.* 2019. V. 46. № 2. P. 211.
4. *Vann R.D., Butler F.K., Mitchell S.J., Moon R.E.* Decompression illness // *Lancet.* 2011. V. 377. № 9760. P. 153.
5. *Pollock N.W., Buteau D.* Updates in decompression illness // *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2017. V. 35. № 2. P. 301.
6. *Kohshi K., Denoble P.J., Tamaki H. et al.* Decompression illness in repetitive breath-hold diving: why ischemic lesions involve the brain? // *Front. Physiol.* 2021. V. 12. P. 711850.
7. *Kohshi K., Tamaki H., Lemaître F. et al.* Diving-related disorders in commercial breath-hold divers (Ama) of Japan // *Diving Hyperb. Med.* 2021. V. 51. № 2. P. 199.
8. *Vann R.D., Denoble P.J., Howle L.E. et al.* Resolution and severity in decompression illness // *Aviat. Space Environ. Med.* 2009. V. 80. № 5. P. 466.
9. *Alcock J., Brainard A.H.* Gene-environment mismatch in decompression sickness and air embolism // *Med. Hypotheses.* 2010. V. 75. № 2. P. 199.
10. *Beuster W., van Laak U.* Severe decompression sickness in divers // *Wien. Med. Wochenschr.* 1999. V. 151. № 5–6. P. 111.
11. *Eichhorn L., Leyk D.* Diving medicine in clinical practice // *Dtsch. Ärzteblatt Int.* 2015. V. 112. № 9. P. 147.
12. *Leffler C.T.* Effect of ambient temperature on the risk of decompression sickness in surface decompression divers // *Aviat. Space Environ. Med.* 2001. V. 72. № 5. P. 477.
13. *Bosco G., Yang Z.J., Savini F. et al.* Environmental stress on diving-induced platelet activation // *Undersea Hyperb. Med.* 2001. V. 28. № 4. P. 207.
14. *Madden L.A., Laden G.* Gas bubbles may not be the underlying cause of decompression illness – The at-depth endothelial dysfunction hypothesis // *Med. Hypotheses.* 2009. V. 72. № 4. P. 389.
15. *Lambrechts K., Pontier J.M., Balestra C. et al.* Effect of a single, open-sea, air scuba dive on human micro- and macrovascular function // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2013. V. 113. № 10. P. 2637.
16. *Toyota S., Nagata S., Yoshino S. et al.* Mesenteric venous thrombosis as a rare complication of decompression sickness // *Surg. Case Rep.* 2020. V. 6. № 1. P. 24.
17. *Gertler S.L., Stein J., Simon T., Miyai K.* Mesenteric venous thrombosis as sole complication of decompression sickness // *Dig. Dis. Sci.* 1984. V. 29. № 1. P. 91.
18. *Kassar 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 // *Am. J. Case Rep.* 2022. V. 23. P. e935473.
19. *Boussuges A., Succo E., Juhan-Vague I., Saintry J.M.* Activation of coagulation in decompression illness // *Aviat. Space Environ. Med.* 1998. V. 69. № 2. P. 129.
20. *Gempp E., Morin J., Louge P., Blatteau J.E.* Reliability of plasma D-dimers for predicting severe neurological decompression sickness in scuba divers // *Aviat. Space Environ. Med.* 2012. V. 83. № 8. P. 771.

21. *Bolboli L., Khodadadi D., Azimi F.* Can Diving Depth Affect Blood Hemostasis System Responses? // *Sport Physiology*. 2019. V. 11. № 41. P. 123.
22. *Pontier J.M., Jimenez C., Blatteau J.E.* Blood platelet count and bubble formation after a dive to 30 msw for 30 min // *Aviat. Space Environ. Med.* 2008. V. 79. № 12. P. 1096.
23. *Lambrechts K., Balestra C., Theron M. et al.* Venous gas emboli are involved in post-dive macro, but not microvascular dysfunction // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2017. V. 117. № 2. P. 335.
24. *Pontier J.M., Gemp E., Ignatescu M.* Blood platelet-derived microparticles release and bubble formation after an open-sea air dive // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2012. V. 37. № 5. P. 888.
25. *Moon R.E.* Hyperbaric oxygen treatment for decompression sickness // *Undersea Hyperb. Med.* 2014. V. 41. № 2. P. 151.
26. *Barratt D.M., Harch P.G., Van Meter K.* Decompression illness in divers: a review of the literature // *Neurologist.* 2002. V. 8. № 3. P. 186.
27. *Malmgren R., Thorsen T., Nordvik A., Holmsen H.* Microbubble-induced phospholipase C activation does not correlate with platelet aggregation // *Thromb. Haemost.* 1993. V. 69. № 4. P. 394.
28. *Eckmann D.M., Armstead S.C.* Influence of endothelial glycocalyx degradation and surfactants on air embolism adhesion // *Anesthesiology*. 2006. V. 105. № 6. P. 1220.
29. *Barak O.F., Janjic N., Drvis I. et al.* Vascular dysfunction following breath-hold diving // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020. V. 98. № 2. P. 124.
30. *Eichhorn L., Dolscheid-Pommerich R., Erdfelder F. et al.* Sustained apnea induces endothelial activation // *Clin. Cardiol.* 2017. V. 40. № 9. P. 704.
31. *Leite A.R., Borges-Canha M., Cardoso R. et al.* Novel biomarkers for evaluation of endothelial dysfunction // *Angiology*. 2020. V. 71. № 5. P. 397.
32. *El-Gamal H., Parray A.S., Mir F.A. et al.* Circulating microparticles as biomarkers of stroke: A focus on the value of endothelial- and platelet-derived microparticles // *J. Cell. Physiol.* 2019. V. 234. № 10. P. 16739.
33. *Culic V.C., Van Craenenbroeck E., Muzinic N.R. et al.* Effects of scuba diving on vascular repair mechanisms // *Undersea Hyperb. Med.* 2014. V. 41. № 2. P. 97.
34. *Olszański R., Sićko Z., Baj Z. et al.* Effect of saturated air and nitrox diving on selected parameters of haemostasis // *Bull. Inst. Marit. Trop. Med. Gdynia*. 1997. V. 48. № 1–4. P. 75.
35. *Bao X.-C., Shen Q., Fang Y.-Q., Wu J.-Q.* Human Physiological Responses to a Single Deep Helium-Oxygen Diving // *Front. Physiol.* 2021. V. 12. P. 735986.
36. *Durgin B.G., Straub A.C.* Redox control of vascular smooth muscle cell function and plasticity // *Lab. Invest.* 2018. V. 98. № 10. P. 1254.
37. *Laurindo F.R.M.* Redox cellular signaling pathways in endothelial dysfunction and vascular disease / *Endothelium and Cardiovascular Diseases* // Eds. Da Luz P.L., Libby P., Chagas A.C.P., Laurindo F.R.M. Academic Press; Cambridge, MA, USA, 2018. Ch. 10. P. 127.
38. *Madamanchi N.R., Vendrov A., Runge M.S.* Oxidative stress and vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. V. 25. № 1. P. 29.
39. *Cadroy Y., Dupouy D., Boneu B., Plaisancie H.* Polymorphonuclear leukocytes modulate tissue factor production by mononuclear cells: role of reactive oxygen species // *J. Immunol.* 2000. V. 164. № 7. P. 3822.
40. *Görlach A., Brandes R.P., Bassus S. et al.* Oxidative stress and expression of p22phox are involved in the up-regulation of tissue factor in vascular smooth muscle cells in response to activated platelets // *FASEB J.* 2000. V. 14. № 11. P. 1518.
41. *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. № 17. P. 2030.
42. *Swiatkowska M., Szemraj J., Al-Nedawi K.N., Pawłowska Z.* Reactive oxygen species upregulate expression of PAI-1 in endothelial cells // *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2002. V. 7. № 4. P. 1065.
43. *Berenji Ardestani S., Matchkov V.V., Eftedal I., Pedersen M.A.* Single simulated heliox dive modifies endothelial function in the vascular wall of ApoE knockout male rats more than females // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 1342.
44. *Brubakk A.O., Duplancic D., Valic Z. et al.* A single air dive reduces arterial endothelial function in man // *J. Physiol.* 2005. V. 566. Pt. 3. P. 901.
45. *Obad A., Marinovic J., Ljubkovic M. et al.* Successive deep dives impair endothelial function and enhance oxidative stress in man // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2010. V. 30. № 6. P. 432.
46. *Roka-Moiia 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 // *J. Biomech.* 2021. V. 123. P. 110415.
47. *Casa L.D.C., Ku D.N.* Thrombus formation at high shear rates // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2017. V. 19. P. 415.
48. *Sandrini L., Ieraci A., Amadio P. et al.* Impact of acute and chronic stress on thrombosis in healthy individuals and cardiovascular disease patients // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 21. P. 7818.
49. *Thorsen T., Lie R.T., Holmsen H.* Induction of platelet aggregation in vitro by microbubbles of nitrogen // *Undersea Biomed. Res.* 1989. V. 16. № 6. P. 453.
50. *Pendergast D.R., Moon R.E., Krasney J.J. et al.* Human physiology in an aquatic environment // *Compr. Physiol.* 2015. V. 5. № 4. P. 1705.
51. *Anegg U., Dietmaier G., Maier A. et al.* Stress-induced hormonal and mood responses in scuba divers: a field study // *Life Sci.* 2002. V. 70. № 23. P. 2721.
52. *Zarezadeh R., Azarbayjani M.A.* The effect of air scuba dives up to a depth of 30 metres on serum cortisol in male divers // *Diving Hyperb. Med.* 2014. V. 44. № 3. P. 158.
53. *Olszański R., Radziwon P., Piszcz J. et al.* Activation of platelets and fibrinolysis induced by saturated air dives // *Aviat. Space Environ. Med.* 2010. V. 81. № 6. P. 585.

54. *Domoto H., Nakabayashi K., Hashimoto A. et al.* Decrease in platelet count during saturation diving // *Aviat. Space Environ. Med.* 2001. V. 72. № 4. P. 380.
55. *Lambrechts K., Pontier J.M., Mazur A. et al.* Effect of decompression-induced bubble formation on highly trained divers microvascular function // *Physiol. Rep.* 2013. V. 1. № 6. P. e00142.
56. *Olszański R., Radziwon P., Baj Z. et al.* Changes in the extrinsic and intrinsic coagulation pathways in humans after decompression following saturation diving // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2001. V. 12. № 4. P. 269.
57. *Radziwon P., Olszański R., Tomaszewski R. et al.* Decreased levels of PAI-1 and alpha 2-antiplasmin contribute to enhanced fibrinolytic activity in divers // *Thromb. Res.* 2007. V. 121. № 2. P. 235.
58. *Baj Z., Olszański R., Majewska E., Konarski M.* The effect of air and nitrox divers on platelet activation tested by flow cytometry // *Aviat. Space Environ. Med.* 2000. V. 71. № 9. P. 925.
59. *Olszański R., Radziwon P., Galar M. et al.* Diving up to 60 m depth followed by decompression has no effect on pro-enzyme and total thrombin activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2003. V. 14. № 7. P. 659.
60. *Olszański R., Radziwon P., Siermontowski P. et al.* Trimix instead of air, decreases the effect of short-term hyperbaric exposures on platelet and fibrinolysis activation // *Adv. Med. Sci.* 2010. V. 55. № 2. P. 313.
61. *Bosco G., Yang Z.J., Di Tano G. et al.* Effect of in-water oxygen prebreathing at different depths on decompression-induced bubble formation and platelet activation // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 108. № 5. P. 1077.
62. *Pontier J.M., Lambrechts K.* Effect of oxygen-breathing during a decompression-stop on bubble-induced platelet activation after an open-sea air dive: oxygen-stop decompression // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2014. V. 114. № 6. P. 1175.
63. *Madden D., Thom S.R., Milovanova T.N. et al.* Exercise before scuba diving ameliorates decompression-induced neutrophil activation // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2014. V. 46. № 10. P. 1928.
64. *Philp R.B., Bennett P.B., Andersen J.C. et al.* Effects of aspirin and dipyridamole on platelet function, hematology, and blood chemistry of saturation divers // *Undersea Biomed. Res.* 1979. V. 6. № 2. P. 127.
65. *Philp R.B., Freeman D., Francey I., Bishop B.* Hematology and blood chemistry in saturation diving: I. Antiplatelet drugs, aspirin, and VK744 // *Undersea Biomed. Res.* 1975. V. 2. № 4. P. 233.
66. *Bakken A.M., Farstad M., Holmsen H.* Fatty acids in human platelets and plasma. Fish oils decrease sensitivity toward N₂ microbubbles // *J. Appl. Physiol.* 1991. V. 70. № 6. P. 2669.

Risk of Thrombosis and Mechanisms of Activation of Hemostasis in Divers after Diving

D. S. Kuzichkin^a, A. A. Markin^a, *, O. A. Zhuravleva^a

^a*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

*E-mail: andre_markine@mail.ru

The risks of decompression sickness and its complications in professional divers and amateur divers with various methods of diving in real and simulated conditions are considered. The pathogenesis of disorders of the plasma and vascular hemostasis system under the influence of environmental factors on the body during various types of dives is discussed. Generalization of the research results showed that the mechanisms of activation of thrombosis under this influence are complex and are caused by microbubble-mediated platelet activation as well as by development of endothelial dysfunction, oxidative and psychophysiological stress. The study of hemostasis parameters in professional and amateur divers can be one of the main methods of assessing the risk of its development. The considered means of preventing thrombosis during diving and decompression, according to the results of the works included in the review, are quite effective.

Keywords: marine medicine, divers, decompression sickness, hemostasis, prevention.