

Эндотелиальная дисфункция при травме: патогенез, клиническое значение, диагностика и лечение

В.В. Матюхин^{1,2} ✉, С.С. Маскин¹, В.В. Александров¹, Г.П. Дудченко¹, О.В. Островский¹, М.Н. Алимов², О.В. Верле¹

Кафедра госпитальной хирургии

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ

400131, Российская Федерация, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

² ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25»

400138, Российская Федерация, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 74

✉ Контактная информация: Матюхин Виктор Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО ВолГМУ МЗ РФ. Email: victor.matyukhin@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Тяжелая травма представляет собой важнейшую медицинскую и социальную проблему. Тяжелые повреждения являются главной причиной гибели людей в возрасте до 44 лет. Многие выжившие после травмы становятся инвалидами. Если не учитывать немедленную смерть пострадавших на догоспитальном этапе, внутрибольничная летальность, как правило, обусловлена геморрагическим шоком, коагулопатией, системным воспалением, как инфекционной, так и неинфекционной природы, и полиорганной недостаточностью.

В последнее десятилетие признается значительная роль эндотелиальной дисфункции в развитии данных патологических процессов. Под эндотелиальной дисфункцией понимают чрезмерную активацию эндотелия, сопровождающуюся мультисистемными проявлениями. В данном обзоре литературы представлены современные данные о физиологии нормального эндотелия, патогенезе развития эндотелиальной дисфункции при травме, о ее роли в развитии системного воспаления, повышения сосудистой проницаемости и коагулопатии, о методах ее диагностики и коррекции.

Ключевые слова:

эндотелий, эндотелиальная дисфункция, эндотелиальный гликокаликс, коагулопатия, синдекан-1, тромбомодулин, фактор Виллебранда, плазма, транексамовая кислота

Ссылка для цитирования

Матюхин В.В., Маскин С.С., Александров В.В., Дудченко Г.П., Островский О.В., Алимов М.Н. и др. Эндотелиальная дисфункция при травме: патогенез, клиническое значение, диагностика и лечение. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2024;13(4):617–630. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-617-630>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование выполнено за счет финансирования НИР «Роль системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и коагулопатии в патогенезе травматической болезни при тяжелой сочетанной травме» из средств ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ (приказ от №2127-КО 26.12.2022 г.)

ВВ — внеклеточные везикулы
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГШ — геморрагический шок
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
МА — максимальная амплитуда
мтДНК — митохондриальная ДНК
ОПЛ — острое повреждение легких
ПОН — полиорганная недостаточность
САД — среднее артериальное давление
СЗП — свежезамороженная плазма
ТМ — тромбомодулин

ТЭГ — тромбоэластография
ЭГ — эндотелиальный гликокаликс
ЭД — эндотелиальная дисфункция
cfDNA — внеклеточная ДНК
DAMP — дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны
ISS — *Injury Severity Score* (оценка тяжести травмы)
SDC1 — синдекан-1
tPA — тканевой активатор плазминогена
TXA — транексамовая кислота
VWF — фактор Виллебранда

ВВЕДЕНИЕ

Травма является ведущей причиной смерти и инвалидности. Ежегодно в результате травм во всем мире погибает более 5 миллионов человек. Эти смертельные исходы составляют 9% от общего числа смертей, больше чем ВИЧ/СПИД, малярия и туберкулез, взятые вместе. Травма остается основной причиной смерти людей в возрасте от 1 до 44 лет. Еще от 20 до 50 милли-

онов человек получают несмертельные травмы, которые во многих случаях приводят к инвалидности. Автодорожная травма остается основным видом травматизма, унося жизни 1,35 млн человек в год [1–4]. В последние годы отмечается тенденция к росту процента смертей, связанных с транспортом и падениями

с высоты (кататравма), также отмечается увеличение среднего возраста травмированных пациентов [3, 5].

В Российской Федерации, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 году от травм погибли 137 633 человека, что составило 7,7% от числа всех смертей. В дорожно-транспортных происшествиях (по данным ВОЗ на 2016 год) погибли 259 69 человек (18 на 100 000 населения) [4, 6].

Кровотечение является причиной 30–40% смертей от травм, и от 33 до 56% этих смертельных исходов происходят на догоспитальном этапе (немедленная смерть) [7]. Ранняя летальность (в течение 48 часов после травмы) в 42–51% случаев также была связана с кровотечением [8]. *Van Breugel J.M.M. et al. (2020)* отмечают, что госпитальная летальность, связанная с кровотечениями, в последние годы увеличилась. Авторы связывают это с реализацией алгоритмов *Advanced Trauma Life Support* и быстрой (в течение 60 минут) доставкой пострадавших в госпиталь [1]. Поздняя госпитальная летальность (через 7 дней после травмы) в 61–80% была вызвана инфекционными осложнениями или полиорганной недостаточностью, при этом относительный риск поздней смертности увеличился на 2,2% в расчете на одного пациента в год [5, 8].

Для наиболее тяжело пострадавших пациентов, требующих неотложной хирургической помощи, общая смертность изменилась мало и остается близкой к 50%. Развитие региональных травматических систем, применение тактики контроля повреждений, раннее начало гемотрансфузии, применение транексамовой кислоты привело к тому, что в клинику поступают пострадавшие с более тяжелыми повреждениями и более глубокой фазой шока. Несмотря на адекватное выполнение хирургического пособия и активные интраоперационные мероприятия интенсивной терапии, 25% пострадавших с травматическими кровотечениями все равно погибают из-за развития не до конца понятных патологических процессов [9, 10].

За прошедшие годы было предложено множество объяснений ранней и поздней смерти после тяжелой травмы. Большинство из них включают проявления симпатической гиперактивности, эндотелиопатии, индуцированной травмой коагулопатии, гипервоспаления, иммунной дисфункции, энергетического дефицита и полиорганной недостаточности [11].

В последнее время одну из главных ролей в патогенезе ранних и поздних осложнений после травмы отводят изменениям, происходящим в эндотелии сосудов. Эндотелий и эндотелиальный гликокаликс (ЭГ) сложным образом участвуют в кровообращении, гемостазе, сосудистом тоне и функционировании органов. Повреждение эндотелия при травме способствует развитию индуцированной травмой коагулопатии, индуцированной шоком эндотелиопатии и синдрома полиорганной дисфункции [12].

Цель обзора: представление современных данных об эндотелиальной дисфункции при травме, патогенезе ее развития, клиническом значении, принципах диагностики и способах коррекции.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Эндотелий, выстилающий кровеносные сосуды сосудистого русла, представляет собой сплошной однорядный клеточный слой массой 1 кг и общей площадью поверхности 4000–7000 м² [13]. Эндотелиальные клетки имеют специфические особенности в сосудах раз-

личных органов и окружающих тканей. Хорошо изучены следующие морфологические типы эндотелия: сплошной (гематоэнцефалический барьер), фенестрированный (экзокринные и эндокринные железы, слизистая оболочка желудка и кишечника, клубочки и канальцы почек), синусоидальный или дискретный (печень, селезенка и костный мозг) [14].

Эндотелий является не инертным барьером, а скорее функционально высокоактивным клеточным слоем, участвующим в широком спектре гомеостатических процессов, включая контроль вазомоторного тонуса, транспортировку клеток и питательных веществ, поддержание реологии крови и рост новых кровеносных сосудов.

Можно выделить основные функции эндотелия:

1. Регуляция проницаемости сосудистой стенки. Эндотелий — это специализированный эпителий, который действует как полупроницаемый барьер между двумя основными внутренними средами: кровью и интерстициальная тканевая жидкость. Эндотелий с его базальной мембраной выполняет функцию посредника и активно контролирует двунаправленный обмен молекул с помощью простой и активной диффузии, рецептор-опосредованного эндоцитоза, трансцитоза и других механизмов [15];

2. Регуляция вазомоторного тонуса (выделение вазоконстрикторов: ангиотензина II, эндотелина-1 и др., вазодилататоров: оксида азота (NO), простогландина I₂ (простаглицина) и др.);

3. Регуляция роста гладких мышц сосудов (тромбоцитарный фактор роста, основной фактор роста фибробластов и др. — стимулируют; NO, трансформирующий фактор роста β и др. — ингибируют);

4. Регуляция свертывания крови (ингибитор активатора плазминогена, тромбоспан А2, тканевой фактор, фактор Виллебранда и др. — прокоагулянты; простаглицлин, NO, тромбомодулин, гепариноподобные протеогликаны, тканевой активатор плазминогена и др. — антикоагулянты);

5. Регуляция окислительно-восстановительных реакций (NO, брадикинин, циклооксигеназа — прооксиданты; ангиотензин-II, эндотелин-1, цитокины и др. — антиоксиданты);

6. Регуляция воспаления (молекулы адгезии лейкоцитов, селектины, молекулы межклеточной адгезии, фактор активации тромбоцитов и др. — провоспалительная активность; NO, брадикинин, простаглицлин и др. — противовоспалительная активность) [16].

Активация эндотелиальных клеток. Активация эндотелиальных клеток представляет собой спектр ответа и происходит как при физиологических, так и при патофизиологических условиях. Эндотелиоциты принимают сигналы из внеклеточной среды (растворимые медиаторы, межклеточные взаимодействия, оксигенация, гемодинамические силы, температура, pH) и реагируют на них изменением вазомоторного тонуса, проницаемости, гемостатического баланса, сроков жизни клеток, пролиферации клеток и развитием воспаления. Неактивные эндотелиальные клетки, как правило, обладают антикоагулянтными, антиадгезивными и вазодилаторными свойствами, тогда как активированные эндотелиоциты проявляют прокоагулянтные, проадгезивные и вазоконстрикторные свойства. Большинство типов эндотелиального ответа, вероятно, развились как адаптивные механизмы, призванные служить организму хозяина и защищать его.

При выходе этих реакций за черту, ведущую к дезадаптации (или дисфункции), можно говорить об эндотелиальной клеточной дисфункции. Таким образом, термин «эндотелиальная дисфункция» (ЭД) следует понимать как системные проявления активации эндотелиальных клеток, характеризующейся нарушением критических гомеостатических механизмов [13, 16].

ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ТРАВМЕ

Увеличение активности симпато-адреналовой системы, пропорциональное тяжести травмы и травматического шока, приводит к активации и повреждению эндотелия. Данный процесс реализуется путем экзцитоза катехоламинов (прежде всего норадреналина) и ферментативно активного тканевого активатора плазминогена (*tPA*) из *nervi vasorum*, как в сосудистую стенку, так и непосредственно в микроциркуляторное русло [17, 18].

Выброс катехоламинов (в частности сосудосуживающее действие норадреналина) вызывает повреждение эндотелия, отщепление гликокаликса и деэндотелизацию перфузируемых сосудов. Активированный/поврежденный эндотелий способствует тромбозу, вызывая окклюзию микроциркуляторного русла. Вместе с повышением проницаемости капилляров, периваскулярным отеком и вазоконстрикцией эти сосудистые реакции провоцируют прогрессирующую гипоперфузию тканей, гиповолемию, гипоксическое повреждение органов и, замыкая порочный круг, усиление симпато-адреналовой активации. Повышение тонуса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы также увеличивает уровень циркулирующих катехоламинов в плазме [19].

tPA в свою очередь проявляет профибринолитическую активность посредством ферментативной активации плазминогена.

ЭД также приводит к нарушению синтеза тромбосана A2 и лейкотриенов. Снижение доступности тромбосана A2 и лейкотриенов в микроциркуляторном русле ухудшает вазоконстрикторную способность и, таким образом, может способствовать прогрессированию шока у пациентов с ЭД [20].

В работе *Krocker J.D. et al. (2022)* показана разница в экспрессии 52 белков, в том числе дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов (*DAMP*), белков, участвующих в активации эндотелия, коагуляции, воспалении, окислительном стрессе и др., у пострадавших с травматической ЭД, в отличие от пациентов с травмой без ЭД [21].

Соответствующие эндотелиальные и гемостатические изменения зависят от тяжести травмы и травматического шока: от физиологического гемостаза до гиперкоагуляции при легкой травме, до гипокоагуляции при травме средней степени тяжести и, наконец, до гиперфибринолиза при тяжелой травме [22, 23].

В последние годы большое внимание уделяется роли внеклеточных везикул (ВВ) в патогенезе ЭД. ВВ представляют собой гетерогенную группу мембранных структур клеточного происхождения, включающую экзосомы и микровезикулы. ВВ происходят из многих различных типов клеток и внутриклеточных структур и выполняют различные метаболические функции или роли в зависимости от клетки-«родителя». ВВ в настоящее время рассматриваются как дополнительный механизм межклеточной коммуни-

кации, позволяющий клеткам обмениваться белками, липидами и генетическим материалом. Наличие метаболически активной внешней мембраны является отличительной чертой всех ВВ [24].

Введение мышам ВВ от пациентов с тяжелой травмой сопровождалось развитием более выраженной ЭД, гистопатологического повреждения легких, повышением проницаемости легочных сосудов и внутрисосудистым отложением фибрина в отличие от мышей, которым вводили ВВ от пострадавших с легкими повреждениями [25].

ВВ, происходящие из различных клеток, оказывают противоположное действие на развитие ЭД. Лейкоцитарные ВВ усиливают проявление ЭД [26]. ВВ мезенхимальных стромальных клеток, напротив, способствуют восстановлению местного гомеостаза, уменьшают воспаление и окислительный стресс, оказывают антиапоптотическое действие, ингибируют эндотелиопатию [27]. ВВ тромбоцитов в модели *in vivo* ослабляют проницаемость сосудов, индуцированную фактором роста эндотелия сосудов, восстанавливают соединения эндотелиальных клеток, снижают проявления ЭД и, усиливая агрегацию цельной крови, уменьшают степень кровопотери [28].

При этом развитие ЭД не сопровождается увеличением содержания эндотелиальных ВВ в крови, что, по-видимому, свидетельствует о ведущей роли деструкции ЭГ, но не повреждения или апоптоза эндотелиальных клеток в развитии ЭД [29].

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ТРАВМЕ

Наиболее значимыми патологическими проявлениями ЭД при травме являются: повышение проницаемости сосудов, системное воспаление и травматическая коагулопатия.

Нарушение проницаемости. Формируя барьер, удерживающий белки плазмы, особенно альбумины, в сосудистом русле эндотелий играет ключевую роль в контроле проницаемости сосудов и регуляции коллоидно-осмотического давления, необходимого для адекватной перфузии и снабжения кислородом органов и тканей.

В норме функция эндотелиального барьера в основном поддерживается внеклеточными структурами, такими как гликокаликс, внеклеточный матрикс и межклеточные соединения. ЭГ служит барьером, предохраняющим эндотелиальные клетки от спонтанной адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, а отрицательный заряд гликокаликса отталкивает эритроциты и макромолекулы. Напротив, нейтрализация отрицательного заряда гликокаликса может индуцировать проницаемость сосудов. Соседние эндотелиальные клетки связаны соединительными белками, такими как щелевые контакты, плотные контакты и адгезивные контакты. Адгезивные контакты имеют особое значение в контроле функции эндотелиального барьера. Адгезивные контакты содержат сосудистый эндотелиальный кадгерин (*VE*-кадгерин), который соединяет соседние клетки через свой внеклеточный домен. Некоторые медиаторы воспаления, такие как гистамин, тромбин или фактор роста эндотелия сосудов, увеличивают проницаемость, влияя на адгезию *VE*-кадгерина [30].

Повреждение тканей и шок приводят к повышению активности *RhoA* ГТФазы (семейство клеточных сигнальных белков, регулирующих внутриклеточную

динамику актина), которая способствует генерации радиальных стрессовых волокон и повышенной сократимости актомиозина, что приводит к разрушению плотных и адгезивных соединений эндотелия и увеличивает его проницаемость [31].

Ангиопоэтин-1 (*Agpt-1*) и ангиопоэтин-2 (*Agpt-2*) являются цитокиновыми регуляторами целостности эндотелия сосудов. В исследовании *Richter R.P. et al.* (2019) у пострадавших с гипоперфузией тканей через 24 часа после травмы отмечался повышенный уровень *Agpt-2* в плазме. Повышение соотношения *Agpt-2/Agpt-1* при травме было связано с неблагоприятными клиническими исходами [32].

Повышение сосудистой проницаемости при травме в свою очередь сопровождается развитием осложнений, связанных с отеком тканей: острою повреждение легких и абдоминального компартмент-синдрома [33].

Системное воспаление. Повреждения клеток при травме сопровождаются высвобождением множества эндогенных факторов, вызывающих активацию системы врожденного иммунитета — *DAMP*. Большое количество циркулирующих катехоламинов повреждают эндотелий и приводит к его распаду с последующей активацией стерильного воспаления, ассоциированного с *DAMP* [34, 35].

Высвобождение цитокинов, активация фагоцитов и гранулоцитов в присутствии *NOXA* (митохондриальный белок, который способствует апоптозу, нарушая целостность внешней мембраны митохондрий) приводит к изменениям цитоскелета и деградации гликокаликса. При этом описано 2 типа активации эндотелия. Активация эндотелиальных клеток типа I обычно опосредована сигнальными путями трансмембранных рецепторов, такими как активация *Rho* и повышенное содержание ионов кальция. При этом происходит высвобождение фактора Виллебранда (*VWF*), который способствует агрегации тромбоцитов и развитию прокоагулянтного состояния. Активация эндотелиальных клеток типа II опосредуется стимулами, которые индуцируют транскрипцию генов и белковый синтез цитокинов, хемокинов и молекул адгезии. Следовательно, активация эндотелиальных клеток типа II сохраняется дольше, чем активация типа I, и вызывает более устойчивый воспалительный ответ. Активация типа II также увеличивает кровоток, способствуя выходу белков плазмы за пределы капилляров с повышенным рекрутированием лейкоцитов в очаг воспаления [36, 37].

В работе *Yang Z. et al.* (2022) показана связь между степенью повреждения эндотелия и активацией системы комплемента и коагулопатией у пациентов с политравмой. Проведенный авторами логистический регрессионный анализ после поправки на тяжесть травмы показал, что содержание *Vb* (белок системы комплемента) более 1,57 мкг/мл, синдекана-1 более 66,6 нг/мл или *D*-димера более 6 мг/л в плазме крови при поступлении пострадавшего в клинику было связано с 6-кратным увеличением риска развития полиорганной недостаточности (ПОН)/смерти и 4-кратным увеличением риска развития инфекционных осложнений [38].

Травматическая коагулопатия. Индуцированная травмой коагулопатия связана со значительной смертностью. В дополнение к тяжести начального повреждения гемокоагуляционный ответ на травму зависит от следующих факторов: времени от повреждения

до лечения, возраста, пола, уровня секреции катехоламинов, дисфункции тромбоцитов, эндотелиопатии, фоновой антикоагулянтной терапии, активности систем коагуляции (тканевой фактор), антикоагуляции (активированный протеин С) и фибринолиза [39]. Геморрагический шок (ГШ) и клеточная ишемия влияют на эндотелий, активируя в разной степени его как прокоагулянтный, так и антикоагулянтный ответы [40, 41].

Сразу после травмы образование тромбина, а также высвобождение вазоактивных катехоламинов (адреналина), гормонов (вазопрессина) и медиаторов воспаления (*ФНО-α*, *IL-1*) приводят к активации эндотелия и созданию локализованной протромботической среды, благоприятной для восстановления при легких и средних травмах. При тяжелых и массивных повреждениях человеческий организм сталкивается с необходимостью одновременно контролировать как чрезмерную кровопотерю, так и тромбоз микрососудов [42, 43]. Выраженная эндотелиопатия, инициируя микротромбогенез, приводит к развитию синдрома подобному тромботической тромбоцитопенической пурпуре с тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией и синдромом полиорганной дисфункции [44].

Постепенно все более прокоагулянтный эндотелий смещает систему гемостаза в сторону антикоагуляции, связанную с развитием своеобразной «аутогепаринизации» из-за выделения в кровеносное русло компонентов эндотелиального гликокаликса: гепарансульфата и хондроитин сульфата, которые в свою очередь повышают активность антитромбина и тромбомодулина. Повреждение эндотелия также вызывает дегрануляцию телец Вайбеля–Паладе, содержащих как прокоагулянтные (*VWF*), так и профибринолитические (*tPA*, ангиопоэтин-2) агенты. Все это в конечном итоге приводит к дисбалансу системы гемостаза и развитию выраженной коагуляционной несостоятельности. Эти явления могут объяснить колебания профиля (норма, гиперкоагуляция, гипокоагуляция и гиперфибринолиз) тромбозластографии (ТЭГ) [42]. При этом быстрое истощение запасов фибриногена приводит к формированию рыхлого сгустка, аномально длительному времени R (время реакции — расстояние от старта записи до места, где ветви ТЭГ будут расширены на 1 мм) и снижению соотношения *MA/R* (*MA* — максимальная амплитуда — наибольшее расстояние, на которое расходятся ветви ТЭГ). Соотношение *MA/R* < 11 характеризовалось повышенным риском смертельного исхода, сниженными уровнями тромбина и фибриногена [45]. В исследовании *Richter R.P. et al.* (2022) установлено, что у пострадавших с процентом лизиса сгустка через 30 минут после достижения максимальной плотности сгустка (по данным ТЭГ) менее 0,9% и повышенным содержанием *D*-димеров отмечалась большая тяжесть травмы (в том числе тяжелых травм головы), значительное увеличение содержания маркеров эндотелиопатии, высокий риск развития ПОН и смертельного исхода [46].

Считается, что возникающие при тяжелой травме гипокоагуляция и гиперфибринолиз могут быть компенсаторным противовесом активированному, стимулирующему коагуляцию эндотелия с целью сохранения проходимости микроциркуляторного русла. Ввиду того, что физиологический эндотелий действует как антитромбогенная поверхность, противостоящая

свертыванию крови, при ЭД роли могут меняться на прокоагуляционный эндотелий с гипокоагуляционным/гиперфибринолитическим состоянием крови в попытке сбалансировать гемостаз, снизить вязкость крови и восстановить перфузию [47].

ДИАГНОСТИКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Синдекан-1. Наиболее распространенным методом оценки выраженности ЭД является определение уровня синдекана-1 — продукта деградации ЭГ [48].

ЭГ представляет собой сложную и важную структуру, расположенную на внутренней поверхности всех кровеносных сосудов. ЭГ играет важную роль в нормальном сосудистом гомеостазе, включая контроль обмена жидкости через сосудистый барьер. Потеря или деградация ЭГ влияет на проницаемость и тонус сосудов, процессы воспаления и коагуляции. Протеогликаны образуют основной каркас ЭГ и состоят из основного белка и ковалентно присоединенных цепей гликозаминогликанов. ЭГ содержит 2 основных протеогликана: синдекан и глипикан.

Синдеканы были названы на основе греческого слова *“syndein”*, что означает «связывать вместе». Синдеканы, обнаруживаемые на поверхности большинства клеток организма, представляют собой трансмембранные белки, состоящие из внеклеточных, трансмембранных и цитозольных доменов. У позвоночных известно 4 подтипа синдекана, однако ЭГ в основном содержит синдекан-1 (*SDC1*) [49].

Травма всегда вызывает повреждение ЭГ из-за сочетания воспаления и повреждения сосудов, при этом отмечается увеличение концентрации компонентов ЭГ в плазме, таких как гиалуроновая кислота, гепарансульфат, хондроитинсульфат и *SDC1* [50]. *Rahbar E. et al.* (2015) наблюдали увеличение содержания всех четырех основных компонентов ЭГ в плазме пациентов с травмой по сравнению с контролем (здоровые): хондроитинсульфата — 31,7 против 21,2 ед/л, гепарансульфата — 175,8 против 121,9 нг/мл, гиалуроновой кислоты — 946,7 против 618,6 нг/мл и *SDC1* — 245,8 против 31,6 нг/мл [51]. По данным эксперимента *Wallen T.E. et al.* (2022) значительное повышение *SDC1* отмечалось уже через 1 час после сочетанной травмы, сопровождаемой ГШ [52].

Концентрация *SDC1* в плазме крови у пострадавших при госпитализации, после введения поправки на возраст и тяжесть травмы является самостоятельным предиктором смертности. Пациенты с концентрацией *SDC1* выше средних значений также имели повышенное содержание маркеров воспаления, признаки ЭД и фибринолиза [53]. Так, по данным *Wade C.E. et al.* (2019), пострадавшие с признаками ЭД имели повышенный уровень *SDC1* — 230 нг/мл (158–293 нг/мл) по сравнению с пациентами без эндотелиопатии — 19 нг/мл (14–25 нг/мл) [54]. У пациентов с высоким уровнем циркулирующего *SDC1* отмечались высокие уровни концентрации катехоламинов, *IL-6*, *IL-10*, фрагментов ДНК в комплексах с гистонами, ядерных негистоновых белков, тромбомодулина, *D*-димера, активаторов плазминогена. Также отмечалось 3-кратное увеличение смертности (42% против 14%), несмотря на сопоставимую по *ISS* тяжесть травмы [55]. Уровень *SDC1* были значительно повышены у пациентов с коагулопатией — 33,7 нг/мл (21,6–109,5 нг/мл) по сравнению с пациентами без коагулопатии — 29,9 нг/мл (19,2–39,5 нг/мл). Концентрация *SDC1* не менее 30,5 нг/мл в плазме

пострадавших с травмой головного мозга положительно коррелировала с развитием коагулопатии [56]. Концентрация *SDC1* не менее 40 нг/мл у пострадавших ассоциировалась с большей тяжестью травмы и была связана с повышенной потребностью в переливаниях крови — 71,7% против 36,4% у пациентов с уровнем *SDC1* менее 40 нг/мл, частотой развития осложнений и 30-суточной внутрибольничной смертностью — 24,6% против 12,1% при сходных физиологических показателях на момент госпитализации [57]. Уровень *SDC1* через 4 часа после госпитализации у пациентов, у которых в дальнейшем развился сепсис, составил в среднем 165 нг/мл по сравнению с 70 нг/мл у пострадавших без сепсиса [58].

Однако у пациентов с одинаковой степенью тяжести травмы могут наблюдаться значительные различия в степени ЭД, измеряемой *SDC1*, так как эндотелиальный ответ на травму является гетерогенным и, скорее всего, обусловлен генетическим компонентом. *Henriksen H.H. et al.* (2020, 2023) было идентифицировано как минимум 4 фенотипа эндотелиопатии, вызванных шоком, которые не зависели от уровня *SDC1* (кроме 1 фенотипа) [59, 60].

Хотя *SDC1*, по-видимому, является наиболее хорошо изученным маркером деградации ЭГ при травме, однако повышение концентрации других компонентов ЭГ в плазме также в значительной степени связано с острой травматической коагулопатией [50].

Тромбомодулин. Тромбомодулин (ТМ), мембранный белок, рецептор тромбина, преимущественно экспрессирующийся на эндотелии, играет важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза, регулируя систему свертывания крови. В состоянии гиперкоагуляции после повреждения эндотелия ТМ высвобождается во внутрисосудистое пространство путем протеолитического расщепления эндотелиального компонента. ТМ, связываясь с тромбином, образует комплекс, который тысячекратно ускоряет реакцию активации протеина С. Связанный тромбин при этом исключается из системы гемостаза. Помимо этого ТМ функционирует как регулятор воспаления посредством различных механизмов, ТМ нейтрализует *DAMP*, подавляет чрезмерную активацию системы комплемента, физиологически защищает эндотелий и влияет как на врожденный, так и на приобретенный иммунитет [61]. Тромбомодулин дозозависимо снижает активность фибринолиза, определяемого методом ТЭГ [62]. Введение рекомбинантного ТМ сопровождается снижением внутрибольничной смертности на 17,7%, а 28-суточной смертности — на 17,8% у больных с сепсисом, ассоциированным с тяжелой органной дисфункцией, выраженной коагулопатией с высоким содержанием продуктов деградации фибрина и *D*-димеров в крови [63].

Уровень растворимого ТМ значительно повышается через 24 часа после сочетанной травмы сопровождаемой ГШ [52]. По данным *Kregel H.R. et al.* (2022) концентрация растворимого ТМ повышалась у пострадавших с явлениями скрытой гипоперфузии до 6,0 (4,5–7,8) нг/мл, при травме сопровождаемой шоком до 5,7 (4,3–8,0) нг/мл (нормальное значение 5,1 (3,8–7,0) нг/мл) [64]. Повышение уровня растворимого ТМ более 6,5 нг/мл ассоциировалось с высоким риском развития острого повреждения почек у больных с травмой, коррелировало с его тяжестью и длитель-

ностью [65]. У 64% пострадавших с уровнем ТМ более 9,5 нг/мл развилась ПОН [46].

Многими авторами отмечается положительная корреляция между содержанием ТМ и *SDC1* у пострадавших с тяжелой травмой и ЭД [64, 65].

Фактор Виллебранда. Фактор Виллебранда (*VWF*) является крупнейшим мультимерным гликопротеином плазмы. *VWF* в основном синтезируется в мегакариоцитах и эндотелиальных клетках. После синтеза мультимеры *VWF* либо высвобождаются в кровоток, либо сохраняются в тельцах Вайбеля–Паладе в эндотелиальных клетках и в α -гранулах тромбоцитов, где продолжается мультимеризация с образованием ультракрупных мультимеров [66].

Тельца Вайбеля–Паладе представляют собой специфические эндотелиальные органеллы, содержащие *VWF*, *P*-селектин и ангиопоэтин-2, участвующие в связывании тромбоцитов, рекрутировании лейкоцитов и модуляции воспаления соответственно [67].

Когда эндотелиальные клетки активируются, они высвобождают сохраненные ультракрупные мультимеры *VWF*, которые на поверхности эндотелиоцитов быстро расщепляются на небольшие мультимеры с помощью металлопротеазы *ADAMTS13*, которая в основном синтезируется печенью. Ультракрупные мультимеры *VWF*, высвобождаемые в ответ на травматические, ишемические и воспалительные раздражения, отличаются от циркулирующего в плазме *VWF* по молекулярной массе и адгезивной активности [66].

VWF является важным компонентом гемостаза, связывая тромбоциты в местах повреждения эндотелия. При травме уровень *VWF* в плазме значительно повышается. У 85% пациентов с травмой отмечалось увеличение содержания *VWF* при поступлении, которое сохранялось в течении первых 3 суток. Уровень *VWF* коррелирует с показателями тяжести травмы и показателями *APACHE II*. У пациентов с тяжелой травмой, осложненной острым повреждением легких (ОПЛ) содержание *VWF* в плазме оставалось значительно повышенным в течение первых 7 суток по сравнению контрольной группой и группой с менее тяжелыми травмами. Раннее повышение уровня *VWF* и его увеличение более чем на 450% являются прогностическим фактором смертельного исхода. Содержание *VWF* у умерших пострадавших оставалось повышенным до 7 суток, что свидетельствует о сохраняющейся ЭД [66].

У пострадавших при травме также отмечается увеличение содержания ультракрупных мультимеров *VWF*, что является следствием дисбаланса между повышением высвобождения *VWF* эндотелиоцитами и снижением как количества, так и активности *ADAMTS-13*. Так, у пациентов с *ISS* (*Injury Severity Score* — оценка тяжести травмы) более 15 активность *ADAMTS13* через 24 часа после травмы была ниже, чем у пострадавших с *ISS* менее 15 [66]. Имеются сообщения о клинической связи между нарушением регуляции *VWF/ADAMTS-13* и развитием гиперкоагуляции, которая быстро превращается в коагулопатию потребления у пациентов с тяжелой травмой, что ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами [68].

Из других способов диагностики ЭД следует отметить методы визуализации нарушений микроциркуляции, оценку содержания внеклеточной ДНК и сывороточного альбумина.

Визуализация бокового темного поля позволяет получить информацию о степени нарушения микроциркуляции и дает косвенные данные о степени повреждения ЭГ. Метод субблингвальной видеомикроскопии позволяет обнаружить ухудшение микроциркуляции и тканевой перфузии, связанные ЭД на фоне травматического ГШ [69, 70].

Внеклеточная ДНК (*cfDNA*) была предложена в качестве биомаркера эндотелиопатии. Была отмечена значительная связь между количеством *cfDNA* и уровнями *SDC1* и ТМ. Повышение содержания *SDC1* на 50 нг/мл и ТМ на 1 нг/мл сопровождалось 15% и 20% увеличением уровня *cfDNA* соответственно. У умерших пострадавших количество *cfDNA* было значительно повышено на догоспитальном и внутрибольничном этапах [71].

Травматическая ЭД, связанная с распадом гликокаликса, сопровождается повышением проницаемости капилляров, что приводит к экстравазации белков. При этом определение снижения уровня альбумина и может быть использовано для раннего скрининга ЭД у пациентов с травмами. По данным *Gonzalez Rodriguez E. et al.* (2018) у пациентов с ЭД (определяемой по уровню *SDC1* не менее 40 нг/мл) содержание альбумина составляло в среднем 34 г/л, а у пострадавших без ЭД — 38 г/л соответственно. Пациенты с низким уровнем альбумина кроме того нуждались в более частых гемотрансфузиях, имели меньше дней без госпитализаций (*Hospital-Free Days*) и более высокий уровень смертности [72].

ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

В то время как травма сама по себе приводит к разрушению ЭГ, выбор раствора для инфузионной терапии имеет большое значение. Большое число исследований, изучающих влияние различных инфузионных сред на течение ЭД при травме, отмечают негативный эффект кристаллоидных растворов и положительное влияние препаратов крови.

Введение физиологического раствора здоровым добровольцам приводило к повышению уровня *SDC1*, что свидетельствовало о деградации ЭГ. Кроме того гипернатриемия, связанная с инфузией физиологического раствора, способствует повреждению ЭГ и высвобождению его продуктов (*SDC1*, гиалуроновая кислота) [50]. Введение кристаллоидов (физиологический раствор) в отличие от применения свежезамороженной плазмы (СЗП) сопровождалось потерей барьерной функции эндотелия, снижением тканевой перфузии и выраженным роллингом и адгезией лейкоцитов [73].

Экспериментальное исследование, проведенное *Chi Y. et al.* (2022), показало, что проявления ЭД в группе рестриктивной инфузионной терапии раствором Рингера лактата (целевой показатель среднего артериального давления (САД) — 55–60 мм рт.ст.) были ниже, чем в группе традиционной терапии (целевой показатель САД — 70–75 мм рт.ст.) [74]. В эксперименте *Barry M. et al.* (2022) у мышей, которым вводили Рингера лактат, через 3 часа после моделирования ГШ отмечалась более высокая проницаемость сосудов легких и кишечника по сравнению мышами, получавшими СЗП [75].

Препараты крови. Поскольку ЭД развивается в течение нескольких минут после травмы, догоспиталь-

ная терапия с использованием продуктов плазмы или цельной крови может быть необходима для предотвращения или смягчения повреждения ЭГ и развития ЭД. Введение плазмы на догоспитальном этапе повышало выживаемость пациентов, время транспортировки которых превышало 20 минут. Переливание крови на догоспитальном этапе в течение 15 минут после начала медицинской эвакуации также было связано с улучшением выживаемости [76].

Трансфузия цельной крови после ГШ снижает выделение *SDC1* и уменьшает проявление ОПЛ. Однако эритроцитарная масса сроком хранения более 14 дней не способна ослабить ЭД [77].

Плазма снижает проницаемость эндотелия, интенсивность воспаления и отека внутренних органов после ГШ. Плазма и концентрат протромбинового комплекса также восстанавливают разрушенные плотные и адгезивные контакты эндотелиоцитов, уменьшают выработку провоспалительных цитокинов. Тромбоциты также снижают проницаемость сосудов после травмы. Переливание сбалансированных соотношений эритроцитов, плазмы и тромбоцитов снижает раннюю смерть от кровотечения у пациентов с травмами [76, 78]. Раннее использование СЗП в отличие от применения раствора Рингера лактата сопровождалось уменьшением уровня *SDC1* с 554 ± 93 нг/мл до 187 ± 36 нг/мл [79, 80].

Положительный эффект от введения плазмы заключается в способности фибриногена стабилизировать ЭГ [81, 82]. Фибриноген снижает проявления ЭД после травмы, ингибируя микроРНК-19b, которая уменьшает трансляцию компонентов *SDC1*, связываясь с соответствующей мРНК и способствуя ее деградации [83].

Защитный эффект раннего введения плазмы также может быть обусловлен содержанием в ней сфингозин-1-фосфата (метаболита сфингомиелина). Основными носителями сфингозин-1-фосфата плазмы являются аполипопротеин *M* и альбумин. Сфингозин-1-фосфат сохраняет барьерную функцию эндотелия и ЭГ микроциркуляторного русла в условиях ГШ [84].

Криопреципитат обеспечивает защиту эндотелия благодаря содержанию в нем фибриногена и других белков плазмы. Криопреципитат уменьшает проницаемость легочных сосудов, проявления ОПЛ, инфильтрацию нейтрофилов и активацию макрофагов. Генный анализ легочной ткани мышей, получавших криопреципитат, демонстрирует снижение экспрессии провоспалительных генов [85].

Хотя было показано, что интенсивная терапия ГШ на основе СЗП уменьшает ЭД при травме, введение СЗП, содержащей проферменты системы комплемента, может усиливать воспалительный каскад. Активация системы комплемента после травмы способствует гемостазу, но связана с развитием осложнений и повышенной смертностью. Активация комплемента *C4* играет важную роль в развитии воспаления после травмы, а СЗП может усилить эту активацию. Терапия с помощью СЗП в течение первых 6 часов была связана с повышенной активацией комплемента *C4* через 12 и 24 часа после травмы, что ассоциировалось с развитием ПОН, более длительной потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и повышенной летальностью [86].

В связи с этим большой интерес представляют новые препараты на основе продуктов крови. Применение современных препаратов крови: плазмы с сольвент-

детергентной обработкой, лиофилизированной плазмы, продуктов криоконсервации или лиофилизации тромбоцитов продемонстрировало их эффективность и безопасность для лечения травматического ГШ и ЭД [87].

Плазма с сольвент-детергентной обработкой представляет собой фармацевтический продукт со стандартизированным содержанием факторов свертывания крови, лишенный антител, участвующих в патогенезе гемотрансфузионного ОПЛ, и обладающий очень высоким уровнем обеззараживания от трансфузионно-трансмиссивных инфекционных агентов. Применение плазмы с сольвент-детергентной обработкой продемонстрировало значительно меньшее повреждение ЭГ и эндотелиальных контактов, снижение потребности в переливании крови, использовании гемостатиков и времени ИВЛ по сравнению со стандартной СЗП [88]. Лيوфилизированные тромбоциты не только способствуют гемокоагуляции подобно свежим тромбоцитам человека, но и снижают проницаемость сосудов как *in vitro*, так и *in vivo* [89].

Транексамовая кислота (ТХА). Введение ТХА у пациентов с травмой, если оно начинается на раннем этапе после травмы, связано с повышением выживаемости и меньшим количеством развившихся осложнений. Механизмы этого защитного эффекта включают в себя антифибринолитическое и противовоспалительное действие. Полное понимание клеточных механизмов действия ТХА в настоящее время отсутствует.

In vitro введение ТХА в течение 60 минут после моделирования ЭД сопровождалось снижением проницаемости монослоя эндотелиоцитов, подавляло экспрессию молекул внутриклеточной адгезии, уменьшало высвобождение *SDC1* и ТМ, ингибировало фибринолиз (снижало активность активатора плазминогена тканевого типа и повышало активность ингибитора активатора плазминогена-1). Введение ТХА в более поздние сроки не сопровождалось защитным действием на эндотелий [90].

ТХА ингибирует высвобождение эндогенной митохондриальной ДНК (мтДНК) из гранулоцитов и эндотелиальных клеток. МтДНК — основной компонент *DAMP*, вызывающий ЭД и развитие системного воспаления. Кроме того ТХА ослабляет потерю целостности эндотелиального монослоя, вызванную экзогенной мтДНК. ТХА также стимулирует митохондриальное дыхание, биогенез митохондрий и ингибирует митофагию [91].

Результаты применения ТХА в клинике с целью подавления развития ЭД неоднозначны. Многоцентровое исследование, проведенное Anderson T.N. et al. (2020), показало снижение выделения *SDC1* и ангиопоэтина-2 в ответ на введение 2 г ТХА в течение первых 2 часов после травмы. При этом содержание ангиопоэтина-1, ТМ, тромбоспондина-2, молекул межклеточной адгезии 1 и молекул сосудистой адгезии 1 достоверно не изменялось [92].

Исследование Naumann D.N. et al. (2018) не выявило различий в динамике маркеров ЭД (*SDC1* и ТМ) у пострадавших с ЭД и ПОН, получавших ТХА на догоспитальном этапе [93].

Также в настоящее время проводят экспериментальные и клинические исследования, оценивающие влияние кортикостероидов, гепарина и гепариноидов (сулодексид), ингибиторов фактора некроза опухоли α

на защиту и восстановление ЭГ на фоне развития ЭД при травме [50].

Экспериментальное исследование, выполненное Diebel L.N. et al. (2021), показало, что терапия эстрогенами (эстрадиолом) в отличие от тестостерона смягчало неблагоприятное влияние ГШ на барьерные свойства эндотелия и ЭГ, оцениваемые измерением толщины слоя ЭГ и определением содержания SDC1, ТМ и гиалуроновой кислоты [94].

Пилотные исследования показывают, что низкие дозы (1 нг/кг/мин) аналогов простаглицина (илопрост) улучшают функциональное состояние эндотелия у пациентов с травматическим ГШ, находящихся в критическом состоянии [95].

ВЫВОДЫ

1. Эндотелиальная дисфункция представляет собой реакцию дезадаптации, «чрезмерную» активацию эндотелиоцитов, сопровождающуюся развитием системных патологических проявлений.

2. Главной причиной развития эндотелиальной дисфункции при травме является геморрагический шок и сопутствующие ему гиповолемия, повышение

активности симпато-адреналовой системы, тканевая гипоперфузия и гипоксия.

3. Основными клиническими проявлениями эндотелиальной дисфункции являются: повышение проницаемости сосудов, приводящие к развитию синдрома остро поврежденного легкого и абдоминального компартмент-синдрома, коагулопатия, которая может выражаться как гипер-, так и гипокоагуляционными состояниями, и развитие системного воспаления.

4. В настоящее время наиболее распространенными методами диагностики эндотелиальной дисфункции являются определение синдекана-1 — маркера деструкции эндотелиального гликокаликса, тромбомодулина и фактора Виллебранда — отражающих повреждение мембран и внутренних структур эндотелиоцитов.

5. Ведущим способом коррекции эндотелиальной дисфункции при травме является раннее применение препаратов крови (цельная кровь, свежемороженая плазма, криопреципитат, продукты лиофилизации плазмы и тромбоцитов и т.п.). Эффективность транексамовой кислоты для купирования эндотелиальной дисфункции при травме по данным клинических исследований имеет неоднозначную оценку.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- van Breugel JMM, Niemeyer MJS, Houwert RM, Groenwold RHH, Leenen LPH, van Wessem KJP. Global changes in mortality rates in polytrauma patients admitted to the ICU—a systematic review. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):55. PMID: 32998744 <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00350-3>
- Sasser SM, Hunt RC, Faul M, Sugerman D, Pearson WS, Dulski T, et al. Guidelines for field triage of injured patients: recommendations of the National Expert Panel on Field Triage, 2011. *MMWR Recomm Rep.* 2012;61(RR-1):1–20. PMID: 22237112
- Cothren CC, Moore EE, Hedegaard HB, Meng K. Epidemiology of urban trauma deaths: a comprehensive reassessment 10 years later. *World J Surg.* 2007;31(7):1507–1511. PMID: 17505854 <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9087-2>
- Global status report on road safety 2018.* Geneva: World Health Organization; 2018.
- Weihls V, Frenzel S, Dedeyan M, Hruska F, Staats K, Hajdu S, et al. 25-Year experience with adult polytraumatized patients in a European level 1 trauma center: polytrauma between 1995 and 2019. What has changed? A retrospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023;143(5):2409–2415. PMID: 3541207 <https://doi.org/10.1007/s00402-022-04433-1>
- WHO Mortality Database.* World Health Organization. Available at: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/MDB/injuries> [Accessed Nov 26, 2024]
- Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma.* 2006;60(6 Suppl):S3–11. PMID: 16763478 <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000199961.02677.19>
- Sobrinho J, Shafi S. Timing and causes of death after injuries. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2013;26(2):120–123. PMID: 23543966 <https://doi.org/10.1080/08998280.2013.11928934>
- Brohi K, Gruen RL, Holcomb JB. Why are bleeding trauma patients still dying? *Intensive Care Med.* 2019;45(5):709–711. PMID: 30741331 <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05560-x>
- Schmitt J, Gurney J, Aries P, Danguy Des Deserts M. Advances in trauma care to save lives from traumatic injury: a narrative review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;95(2):285–292. PMID: 36941236 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003960>
- Dobson GP, Morris JL, Letson HL. Why are bleeding trauma patients still dying? Towards a systems hypothesis of trauma. *Front Physiol.* 2022;13:990903. PMID: 36148305 <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.990903>
- Richards JE, Samet RE, Grissom TE. Scratching the Surface: Endothelial Damage in Traumatic Hemorrhagic Shock. *Adv Anesth.* 2021;39:35–51. PMID: 54715980 <https://doi.org/10.1016/j.aan.2021.07.003>
- Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med.* 2004;32(5 Suppl):S271–279. PMID: 15118530 <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000129669.21649.40>
- Bazzoni G, Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev.* 2004;84(3):869–901. PMID: 15269339 <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2003>
- Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas.* 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Houston MC. *Vascular Biology in Clinical Practice.* London: Hanley&Belfus; 2002.
- Di Battista AP, Rizoli SB, Lejniaks B, Min A, Shiu MY, Peng HT, et al. Sympathoadrenal Activation is Associated with Acute Traumatic Coagulopathy and Endotheliopathy in Isolated Brain Injury. *Shock.* 2016;46(3 Suppl 1):96–103. PMID: 27206278 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000642>
- Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness – a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care.* 2017;21(1):25. PMID: 28179016 <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1605-5>
- Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA, et al. Traumatic Endotheliopathy: A Prospective Observational Study of 424 Severely Injured Patients. *Ann Surg.* 2017;265(3):597–603. PMID: 27144442 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001751>
- Henriksen HH, Marin de Mas I, Herand H, Krockner J, Wade CE, Johansson PI. Metabolic systems analysis identifies a novel mechanism contributing to shock in patients with endotheliopathy of trauma (EoT) involving thromboxane A2 and LTC4. *Matrix Biol Plus.* 2022;15:100115. PMID: 35813244 <https://doi.org/10.1016/j.mplus.2022.100115>
- Krockner JD, Lee KH, Henriksen HH, Wang YW, Schoof EM, Karvelsson ST, et al. Exploratory Investigation of the Plasma Proteome Associated with the Endotheliopathy of Trauma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6213. PMID: 35682894 <https://doi.org/10.3390/ijms23116213>
- Hofmann N, Zipperle J, Jafarmadar M, Ashmwe M, Keibl C, Penzenstadler C, et al. Experimental Models of Endotheliopathy: Impact of Shock Severity. *Shock.* 2018;49(5):564–571. PMID: 28697004 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000944>
- Bunch CM, Chang E, Moore EE, Moore HB, Kwaan HC, Miller JB, et al. SHock-Induced Endotheliopathy (SHINE): A mechanistic justification for viscoelastography-guided resuscitation of traumatic and non-traumatic shock. *Front Physiol.* 2023;14:1094845. PMID: 36923287 <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1094845>
- van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(4):213–228. PMID: 29339798 <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125>
- Zeineddin A, Wu F, Dong JF, Huang H, Zou L, Chao W, et al. Trauma-Derived Extracellular Vesicles are Sufficient to Induce Endothelial Dysfunction and Coagulopathy. *Shock.* 2022;58(1):38–44. PMID: 35984759 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001950>
- Dujardin RWG, Kisters JEC, Wirtz MR, Hajji N, Tuip-de Boer AM, Stensballe J, et al. Shock-Driven Endotheliopathy in Trauma Patients Is Associated with Leucocyte Derived Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15990. PMID: 36555630 <https://doi.org/10.3390/ijms232415990>
- Valade G, Libert N, Martinaud C, Vicaut E, Banzet S, Peltzer J. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in the Prevention of Organ Injuries Induced by Traumatic Hemorrhagic Shock. *Front Immunol.* 2021;12:749659. PMID: 34659252 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.749659>

28. Miyazawa B, Trivedi A, Togarrati PP, Potter D, Baimukanova G, Vivona L, et al. Regulation of endothelial cell permeability by platelet-derived extracellular vesicles. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(6):931–942. PMID: 31124890 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002230>
29. Wade CE, Matijevic N, Wang YW, Rodriguez EG, Lopez E, Ostrowski SR, et al. Absences of Endothelial Microvesicle Changes in the Presence of the Endotheliopathy of Trauma. *Shock.* 2019;51(2):180–184. PMID: 29621120 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001149>
30. Hellenthal KEM, Brabeneč L, Wagner N-M. Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. *Cells.* 2022;11(12):1935. PMID: 35741064 <https://doi.org/10.3390/cells11121935>
31. DeBot M, Mitra S, Lutz P, Schaid TR Jr, Stafford P, Hadley JB, et al. Shock Induces Endothelial Permeability After Trauma Through Increased Activation of RhoA GTPase. *Shock.* 2022;58(6):542–548. PMID: 36548645 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002008>
32. Richter RP, Russell RT, Hu PJ, Uhlrich RM, Swain TA, Kerby JD, et al. Plasma Angiotensin-2/-1 Ratio is Elevated and Angiotensin-2 Levels Correlate with Plasma Syndecan-1 Following Pediatric Trauma. *Shock.* 2019;52(3):340–346. PMID: 30289849 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001267>
33. Wei S, Kao LS, Wang HE, Chang R, Podbielski J, Holcomb JB, et al. Protocol for a pilot randomized controlled trial comparing plasma with balanced crystalloid resuscitation in surgical and trauma patients with septic shock. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2018;3(1):e000220. PMID: 30271882 <https://doi.org/10.1136/tsaco-2018-000220>
34. Schlömmner C, Meier J. Inflammatory response in trauma patients: are there ways to decrease the inflammatory reaction? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(2):253–258. PMID: 32049884 <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000842>
35. Dobson GP, Morris JL, Letson HL. Immune dysfunction following severe trauma: A systems failure from the central nervous system to mitochondria. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:968453. PMID: 36111108 <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.968453>
36. Hunt BJ, Jurd KM. Endothelial cell activation. A central pathophysiological process. *BMJ.* 1998;316(7141):1328–1329. PMID: 9563977 <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7141.1328>
37. Fernández-Sarmiento J, Schlapbach LJ, Acevedo L, Santana CR, Acosta Y, Diana A, et al. Endothelial Damage in Sepsis: The Importance of Systems Biology. *Front Pediatr.* 2022;10:828968. PMID: 35356443 <https://doi.org/10.3389/fped.2022.828968>
38. Yang Z, Le TD, Simovic MO, Liu B, Fraker TL, Cancio TS, et al. Traumatized triad of complementopathy, endotheliopathy, and coagulopathy – Impact on clinical outcomes in severe polytrauma patients. *Front Immunol.* 2022;13:991048. PMID: 36341368 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991048>
39. Maegele M, Aversa J, Marsee MK, McCauley R, Chitta SH, Vyakaranam S, et al. Changes in Coagulation following Brain Injury. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(2):155–166. PMID: 32160642 <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702178>
40. White NJ, Ward KR, Pati S, Strandenes G, Cap AP. Hemorrhagic blood failure: Oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(6 Suppl 1):S41–S49. PMID: 28328671 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001436>
41. Petros S. Trauma-Induced Coagulopathy. *Hamostaseologie.* 2019;39(1):20–27. PMID: 30705820 <https://doi.org/10.1055/s-0039-1677853>
42. Giordano S, Spiezia L, Campello E, Simioni P. The current understanding of trauma-induced coagulopathy (TIC): a focused review on pathophysiology. *Intern Emerg Med.* 2017;12(7):981–991. PMID: 28477287 <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1674-0>
43. Ostrowski SR, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA, et al. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: A prospective observational study of 404 severely injured patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(2):293–301. PMID: 27779595 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001304>
44. Chang JC. Disseminated intravascular coagulation: is it fact or fancy? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018;29(3):330–337. PMID: 29621007 <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000727>
45. Harrington J, Zarzaur BL, Fox EE, Wade CE, Holcomb JB, Savage SA. Variations in clot phenotype following injury: The MA-R ratio and fragile clots. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022;92(3):504–510. PMID: 35196304 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003442>
46. Richter RP, Joiner DM, Griffin RL, Jansen JO, Kerby JD, Wade CE, et al. Endotheliopathy is Associated with a 24-hour Fibrinolysis Phenotype Described by Low TEG Lysis and High D-Dimer after Trauma: a Secondary Analysis of the PROPPR Study. *Ann Surg Open.* 2022;3(1):e116. PMID: 35693425 <https://doi.org/10.1097/as9.0000000000000116>
47. Johansson PI, Ostrowski SR. Acute coagulopathy of trauma: balancing progressive catecholamine induced endothelial activation and damage by fluid phase anticoagulation. *Med Hypotheses.* 2010;75(6):564–567. PMID: 20708846 <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.07.031>
48. Hahn RG, Patel V, Dull RO. Human glycocalyx shedding: Systematic review and critical appraisal. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021;65(5):590–606. PMID: 33595101 <https://doi.org/10.1111/aas.13797>
49. Gaudette S, Hughes D, Boller M. The endothelial glycocalyx: Structure and function in health and critical illness. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2020;30(2):117–154. PMID: 32067360 <https://doi.org/10.1111/vec.12925>
50. Patterson EK, Cepinskas G, Fraser DD. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:898592. PMID: 35872762 <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.898592>
51. Rahbar E, Cardenas JC, Baimukanova G, Usadi B, Bruhn R, Pati S, et al. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients. *J Transl Med.* 2015;13:117. PMID: 25889764 <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0481-5>
52. Wallen TE, Singer KE, Elson NC, Baucom MR, England LG, Schuster RM, et al. Defining Endotheliopathy in Murine Polytrauma Models. *Shock.* 2022;57(6):291–298. PMID: 35759308 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001940>
53. Suzuki K, Okada H, Sumi K, Tomita H, Kobayashi R, Ishihara T, et al. Syndecan-1 as a severity biomarker for patients with trauma. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:985955. PMID: 36237551 <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.985955>
54. Wade CE, Matijevic N, Wang YW, Rodriguez EG, Lopez E, Ostrowski SR, et al. Absences of Endothelial Microvesicle Changes in the Presence of the Endotheliopathy of Trauma. *Shock.* 2019;51(2):180–184. PMID: 29621120 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001149>
55. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg.* 2011;254(2):194–200. PMID: 21772125 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318226113d>
56. Albert V, Subramanian A, Agrawal D, Pati HP, Gupta SD, Mukhopadhyay AK, et al. Acute Traumatic Endotheliopathy in Isolated Severe Brain Injury and Its Impact on Clinical Outcome. *Med Sci (Basel).* 2018;6(1):5. PMID: 29337920 <https://doi.org/10.3390/medsci610005>
57. Gonzalez Rodriguez E, Ostrowski SR, Cardenas JC, Baer LA, Tomasek JS, Henriksen HH, et al. Syndecan-1: A Quantitative Marker for the Endotheliopathy of Trauma. *J Am Coll Surg.* 2017;225(3):419–427. PMID: 28579548 <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.05.012>
58. Wei S, Gonzalez Rodriguez E, Chang R, Holcomb JB, Kao LS, Wade CE, et al. Elevated Syndecan-1 after Trauma and Risk of Sepsis: A Secondary Analysis of Patients from the Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) Trial. *J Am Coll Surg.* 2018;227(6):587–595. PMID: 30243993 <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.09.003>
59. Henriksen HH, McGarrity S, Sigurdardóttir RS, Nemkov T, D'Alessandro A, Palsbo BO, et al. Metabolic Systems Analysis of Shock-Induced Endotheliopathy (SHINE) in Trauma: A New Research Paradigm. *Ann Surg.* 2020;272(6):1140–1148. PMID: 31274658 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003307>
60. Henriksen HH, Marín de Mas I, Nielsen LK, Krockner J, Stensballe J, Karvelsson ST, et al. Endothelial Cell Phenotypes Demonstrate Different Metabolic Patterns and Predict Mortality in Trauma Patients. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2257. PMID: 36768579 <https://doi.org/10.3390/ijms24032257>
61. Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Ishizu A, Atsumi T. Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular Injury. *Front Immunol.* 2020;11:575890. PMID: 33042158 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575890>
62. Britten MW, Lümers L, Tominaga K, Peters J, Dirkmann D. Glycocalyx components affect platelet function, whole blood coagulation, and fibrinolysis: an in vitro study suggesting a link to trauma-induced coagulopathy. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):83. PMID: 33740916 <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01300-1>
63. Kudo D, Goto T, Uchimido R, Hayakawa M, Yamakawa K, Abe T, et al. Coagulation phenotypes in sepsis and effects of recombinant human thrombomodulin: an analysis of three multicentre observational studies. *Crit Care.* 2021;25(1):114. PMID: 33741010 <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03541-5>
64. Kregel HR, Hatton GE, Isbell KD, Henriksen HH, Stensballe J, Johansson PI, et al. Shock-Induced Endothelial Dysfunction is Present in Patients with Occult Hypoperfusion After Trauma. *Shock.* 2022;57(1):106–112. PMID: 34905531 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001866>
65. Hatton GE, Isbell KD, Henriksen HH, Stensballe J, Brummerstedt M, Johansson PI, et al. Endothelial Dysfunction is Associated with Increased Incidence, Worsened Severity, and Prolonged Duration of Acute Kidney Injury After Severe Trauma. *Shock.* 2021;55(3):311–315. PMID: 32826819 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001638>
66. Xu X, Kozar R, Zhang J, Dong J-F. Diverse activities of von Willebrand factor in traumatic brain injury and associated coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(12):3154–3162. PMID: 32931638 <https://doi.org/10.1111/jth.15096>
67. Goncharov NV, Nadeev AD, Jenkins RO, Avdonin PV. Markers and Biomarkers of Endothelium: When Something Is Rotten in the State. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9759735. PMID: 29333215 <https://doi.org/10.1155/2017/9759735>
68. Zeineddin A, Dong JF, Wu F, Terse P, Kozar RA. Role of Von Willebrand Factor after Injury: It May Do More Than We Think. *Shock.* 2021;55(6):717–722. PMID: 33156241 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001690>

69. Naumann DN, Hazeldine J, Midwinter MJ, Hutchings SD, Harrison P. Poor microcirculatory flow dynamics are associated with endothelial cell damage and glycocalyx shedding after traumatic hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(1):81–88. PMID: 28885470 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001695>
70. Cusack R, Leone M, Rodriguez AH, Martin-Loeches I. Endothelial Damage and the Microcirculation in Critical Illness. *Biomedicines.* 2022;10(12):3150. PMID: 36551905 <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123150>
71. Naumann DN, Hazeldine J, Dinsdale RJ, Bishop JR, Midwinter MJ, Harrison P, et al. Endotheliopathy is associated with higher levels of cell-free DNA following major trauma: A prospective observational study. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189870. PMID: 29261771 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189870>
72. Gonzalez Rodriguez E, Cardenas JC, Lopez E, Cotton BA, Tomasek JS, Ostrowski SR, et al. Early Identification of the Patient with Endotheliopathy of Trauma by Arrival Serum Albumin. *Shock.* 2018;50(1):31–37. PMID: 29049135 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001036>
73. Torres LN, Chung KK, Salgado CL, Dubick MA, Torres Filho IP. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Crit Care.* 2017;21(1):160. PMID: 28659186 <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1745-7>
74. Chi Y, Jiang X, Chai J, Chang Y, Liu T, Liu X, et al. Protective effect of restrictive resuscitation on vascular endothelial glycocalyx in pigs with traumatic hemorrhagic shock. *Ann Transl Med.* 2022;10(4):177. PMID: 35280352 <https://doi.org/10.21037/atm-21-7004>
75. Barry M, Trivedi A, Vivona LR, Chui J, Pathipati P, Miyazawa B, Pati S. Recovery of Endotheliopathy at 24 Hours in an Established Mouse Model of Hemorrhagic Shock and Trauma. *Shock.* 2022;58(4):313–320. PMID: 36256627 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001984>
76. Barry M, Pati S. Targeting repair of the vascular endothelium and glycocalyx after traumatic injury with plasma and platelet resuscitation. *Matrix Biol Plus.* 2022;14:100107. PMID: 35392184 <https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2022.100107>
77. Baucum MR, Wallen TE, Ammann AM, England LG, Schuster RM, Pritts TA, et al. Blood component resuscitative strategies to mitigate endotheliopathy in a murine hemorrhagic shock model. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;95(1):21–29. PMID: 37012625 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003942>
78. Pati S, Potter DR, Baimukanova G, Farrel DH, Holcomb JB, Schreiber MA. Modulating the endotheliopathy of trauma: Factor concentrate versus fresh frozen plasma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80(4):576–584. PMID: 26808040 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000961>
79. Haywood-Watson RJ, Holcomb JB, Gonzalez EA, Peng Z, Pati S, Park PW, et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS One.* 2011;6(8):e23550. PMID: 21886795 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023550>
80. Holcomb JB, Pati S. Optimal trauma resuscitation with plasma as the primary resuscitative fluid: the surgeon's perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:656–659. PMID: 24319247 <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.656>
81. Wu F, Chipman A, Pati S, Miyasawa B, Corash L, Kozar RA. Resuscitative Strategies to Modulate the Endotheliopathy of Trauma: From Cell to Patient. *Shock.* 2020;53(5):575–584. PMID: 31090680 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001378>
82. 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;61(Suppl 1):S49–S57. PMID: 34269460 <https://doi.org/10.1111/trf.16488>
83. Chipman AM, Wu F, Kozar RA. Fibrinogen inhibits microRNA-19b, a novel mechanism for repair of haemorrhagic shock-induced endothelial cell dysfunction. *Blood Transfus.* 2021;19(5):420–427. PMID: 33539284 <https://doi.org/10.2450/2021.0361-20>
84. Diebel LN, Liberati DM, Hla T, Steven Swendeman S. Plasma components to protect the endothelial barrier after shock: A role for sphingosine 1-phosphate. *Surgery.* 2022;171(3):825–832. PMID: 34865862 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.08.068>
85. Barry M, Trivedi A, Miyazawa BY, Vivona LR, Khakoo M, Zhang H, et al. Cryoprecipitate attenuates the endotheliopathy of trauma in mice subjected to hemorrhagic shock and trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021;90(6):1022–1031. PMID: 33797484 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003164>
86. Schaid TR Jr, Hansen KC, Sautia A, Moore EE, DeBot M, Cralley AL, et al. Postinjury complement C4 activation is associated with adverse outcomes and is potentially influenced by plasma resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022;93(5):588–596. PMID: 35610738 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003713>
87. Hegde S, Zheng Y, Cancelas JA. Novel blood derived hemostatic agents for bleeding therapy and prophylaxis. *Curr Opin Hematol.* 2022;29(6):281–289. PMID: 35942861 <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000737>
88. Stensballe J, Ulrich AG, Nilsson JC, Henriksen HH, Olsen PS, Ostrowski SR, et al. Resuscitation of Endotheliopathy and Bleeding in Thoracic Aortic Dissections: The VIPER-OCTA Randomized Clinical Pilot Trial. *Anesth Analg.* 2018;127(4):920–927. PMID: 29863610 <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003545>
89. Trivedi A, Potter DR, Miyazawa BY, Lin M, Vivona LR, Khakoo MA, et al. Freeze-dried platelets promote clot formation, attenuate endothelial cell permeability, and decrease pulmonary vascular leak in a murine model of hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021;90(2):203–214. PMID: 33060537 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002984>
90. Diebel LN, Martin JV, Liberati DM. Early tranexamic acid administration ameliorates the endotheliopathy of trauma and shock in an in vitro model. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(6):1080–1086. PMID: 28328682 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001445>
91. Prudovsky I, Carter D, Kacer D, Palmeri M, Soul T, Kumpel C, et al. Tranexamic acid suppresses the release of mitochondrial DNA, protects the endothelial monolayer and enhances oxidative phosphorylation. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):19121–19129. PMID: 30941770 <https://doi.org/10.1002/jcp.28603>
92. Anderson TN, Hinson HE, Dewey EN, Rick EA, Schreiber MA, Rowell SE. Early Tranexamic Acid Administration After Traumatic Brain Injury Is Associated with Reduced Syndecan-1 and Angiopoietin-2 in Patients with Traumatic Intracranial Hemorrhage. *J Head Trauma Rehabil.* 2020;35(5):317–323. PMID: 32881765 <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000619>
93. Naumann DN, Hazeldine J, Davies DJ, Bishop J, Midwinter MJ, Belli A, et al. Endotheliopathy of Trauma is an on-Scene Phenomenon, and is Associated with Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Prospective Observational Study. *Shock.* 2018;49(4):420–428. PMID: 28945676 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000999>
94. Diebel LN, Wheaton M, Liberati DM. The protective role of estrogen on endothelial and glycocalyx barriers after shock conditions: A microfluidic study. *Surgery.* 2021;169(3):678–685. PMID: 32988619 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.08.006>
95. Johansson PI, Eriksen CF, Schmal H, Gaarder C, Pall M, Henriksen HH, et al. Efficacy and safety of iloprost in trauma patients with haemorrhagic shock-induced endotheliopathy-Protocol for the multicentre randomized, placebo-controlled, blinded, investigator-initiated shine-trauma trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021;65(4):551–557. PMID: 33395084 <https://doi.org/10.1111/aas.13776>

REFERENCES

1. van Breugel JMM, Niemeyer MJS, Houwert RM, Groenwold RHH, Leenen LPH, van Wessel KJP. Global changes in mortality rates in polytrauma patients admitted to the ICU—a systematic review. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):55. PMID: 32998744 <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00330-3>
2. Sasser SM, Hunt RC, Faul M, Sugerman D, Pearson WS, Dulski T, et al. Guidelines for field triage of injured patients: recommendations of the National Expert Panel on Field Triage, 2011. *MMWR Recomm Rep.* 2012;61(RR-1):1–20. PMID: 22237112
3. Cothren CC, Moore EE, Hedegaard HB, Meng K. Epidemiology of urban trauma deaths: a comprehensive reassessment 10 years later. *World J Surg.* 2007;31(7):1507–1511. PMID: 17505854 <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9087-2>
4. *Global status report on road safety 2018.* Geneva: World Health Organization; 2018.
5. Wehls V, Frenzel S, Dedeyan M, Hruska F, Staats K, Hajdu S, et al. 25-Year experience with adult polytraumatized patients in a European level 1 trauma center: polytrauma between 1995 and 2019. What has changed? A retrospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023;143(5):2409–2415. PMID: 3541207 <https://doi.org/10.1007/s00402-022-04433-1>
6. *WHO Mortality Database.* World Health Organization. Available at: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/MDB/injuries> [Accessed Nov 26, 2024]
7. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma.* 2006;60(6 Suppl):S3–11. PMID: 16763478 <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000199961.02677.19>
8. Sobrino J, Shafi S. Timing and causes of death after injuries. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2013;26(2):120–123. PMID: 23543966 <https://doi.org/10.1080/08998280.2013.11928934>
9. Brohi K, Gruen RL, Holcomb JB. Why are bleeding trauma patients still dying? *Intensive Care Med.* 2019;45(5):709–711. PMID: 30741331 <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05560-x>
10. Schmitt J, Gurney J, Aries P, Danguy Des Deserts M. Advances in trauma care to save lives from traumatic injury: a narrative review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;95(2):285–292. PMID: 36941236 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003960>
11. Dobson GP, Morris JL, Letson HL. Why are bleeding trauma patients still dying? Towards a systems hypothesis of trauma. *Front Physiol.* 2022;13:990903. PMID: 36148305 <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.990903>

12. Richards JE, Samet RE, Grissom TE. Scratching the Surface: Endothelial Damage in Traumatic Hemorrhagic Shock. *Adv Anesth.* 2021;39:35–51. PMID: 34715980 <https://doi.org/10.1016/j.aan.2021.07.003>
13. Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med.* 2004;32(5 Suppl):S271–279. PMID: 15118530 <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000129669.21649.40>
14. Bazzoni G, Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev.* 2004;84(3):869–901. PMID: 15269339 <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2003>
15. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
16. Houston MC. *Vascular Biology in Clinical Practice*. London: Hanley & Belfus; 2002.
17. Di Battista AP, Rizoli SB, Lejniński B, Min A, Shiu MY, Peng HT, et al. Sympathoadrenal Activation is Associated with Acute Traumatic Coagulopathy and Endotheliopathy in Isolated Brain Injury. *Shock.* 2016;46(3 Suppl 1):96–103. PMID: 27206278 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000642>
18. Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness – a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care.* 2017;21(1):25. PMID: 28179016 <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1605-5>
19. Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA, et al. Traumatic Endotheliopathy: A Prospective Observational Study of 424 Severely Injured Patients. *Ann Surg.* 2017;265(3):597–603. PMID: 27144442 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001751>
20. Henriksen HH, Marín de Mas I, Herand H, Krockner J, Wade CE, Johansson PI. Metabolic systems analysis identifies a novel mechanism contributing to shock in patients with endotheliopathy of trauma (EoT) involving thromboxane A2 and LTC4. *Matrix Biol Plus.* 2022;15:100115. PMID: 35813244 <https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2022.100115>
21. Krockner JD, Lee KH, Henriksen HH, Wang YW, Schoof EM, Karvelsson ST, et al. Exploratory Investigation of the Plasma Proteome Associated with the Endotheliopathy of Trauma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6213. PMID: 35682894 <https://doi.org/10.3390/ijms23116213>
22. Hofmann N, Zipperle J, Jafarmadar M, Ashmwe M, Keibl C, Penzenstadler C, et al. Experimental Models of Endotheliopathy: Impact of Shock Severity. *Shock.* 2018;49(5):564–571. PMID: 28697004 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000944>
23. Bunch CM, Chang E, Moore EE, Moore HB, Kwaan HC, Miller JB, et al. SHOCK-INDUCED Endotheliopathy (SHINE): A mechanistic justification for viscoelastography-guided resuscitation of traumatic and non-traumatic shock. *Front Physiol.* 2023;14:1094845 PMID: 36923287 <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1094845>
24. van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(4):213–228. PMID: 29339798 <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125>
25. Zeineddin A, Wu F, Dong JF, Huang H, Zou L, Chao W, et al. Trauma-Derived Extracellular Vesicles are Sufficient to Induce Endothelial Dysfunction and Coagulopathy. *Shock.* 2022;58(1):38–44. PMID: 35984759 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001950>
26. Dujardin RWG, Kisters JEC, Wirtz MR, Hajji N, Tuip-de Boer AM, Stensballe J, et al. Shock-Driven Endotheliopathy in Trauma Patients Is Associated with Leucocyte Derived Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15990. PMID: 36555630 <https://doi.org/10.3390/ijms232415990>
27. Valade G, Libert N, Martinaud C, Vicaut E, Banzet S, Peltzer J. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in the Prevention of Organ Injuries Induced by Traumatic Hemorrhagic Shock. *Front Immunol.* 2021;12:749659. PMID: 34659252 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.749659>
28. Miyazawa B, Trivedi A, Togarrati PP, Potter D, Baimukanova G, Vivona L, et al. Regulation of endothelial cell permeability by platelet-derived extracellular vesicles. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(6):931–942. PMID: 31124890 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002230>
29. Wade CE, Matijevic N, Wang YW, Rodriguez EG, Lopez E, Ostrowski SR, et al. Absences of Endothelial Microvesicle Changes in the Presence of the Endotheliopathy of Trauma. *Shock.* 2019;51(2):180–184. PMID: 29621120 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001149>
30. Hellenthal KEM, Brabenc L, Wagner N-M. Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. *Cells.* 2022;11(12):1935. PMID: 35741064 <https://doi.org/10.3390/cells11121935>
31. DeBot M, Mitra S, Lutz P, Schaid TR Jr, Stafford P, Hadley JB, et al. Shock Induces Endothelial Permeability After Trauma Through Increased Activation of RhoA GTPase. *Shock.* 2022;58(6):542–548. PMID: 36548645 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002008>
32. Richter RP, Russell RT, Hu PJ, Uhlrich RM, Swain TA, Kerby JD, et al. Plasma Angiopoietin-2/-1 Ratio is Elevated and Angiopoietin-2 Levels Correlate with Plasma Syndecan-1 Following Pediatric Trauma. *Shock.* 2019;52(3):340–346. PMID: 30289849 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001267>
33. Wei S, Kao LS, Wang HE, Chang R, Podbielski J, Holcomb JB, et al. Protocol for a pilot randomized controlled trial comparing plasma with balanced crystalloid resuscitation in surgical and trauma patients with septic shock. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2018;3(1):e000220. PMID: 30271882 <https://doi.org/10.1136/tsaco-2018-000220>
34. Schlömmner C, Meier J. Inflammatory response in trauma patients: are there ways to decrease the inflammatory reaction? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(2):253–258. PMID: 32049884 <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000842>
35. Dobson GP, Morris JL, Letson HL. Immune dysfunction following severe trauma: A systems failure from the central nervous system to mitochondria. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:968453. PMID: 36111108 <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.968453>
36. Hunt BJ, Jurd KM. Endothelial cell activation. A central pathophysiological process. *BMJ.* 1998;316(7141):1328–1329. PMID: 9563977 <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7141.1328>
37. Fernández-Sarmiento J, Schlapbach LJ, Acevedo L, Santana CR, Acosta Y, Diana A, et al. Endothelial Damage in Sepsis: The Importance of Systems Biology. *Front Pediatr.* 2022;10:828968. PMID: 35356443 <https://doi.org/10.3389/fped.2022.828968>
38. Yang Z, Le TD, Simovic MO, Liu B, Fraker TL, Cancio TS, et al. Traumatized triad of complementopathy, endotheliopathy, and coagulopathy – Impact on clinical outcomes in severe polytrauma patients. *Front Immunol.* 2022;13:991048. PMID: 36341368 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991048>
39. Maegele M, Aversa J, Marsee MK, McCauley R, Chitta SH, Vyakaranam S, et al. Changes in Coagulation following Brain Injury. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(2):155–166. PMID: 32160642 <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702178>
40. White NJ, Ward KR, Pati S, Strandenes G, Cap AP. Hemorrhagic blood failure: Oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(6S Suppl 1):S41–S49. PMID: 28328671 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001436>
41. Petros S. Trauma-Induced Coagulopathy. *Hamostaseologie.* 2019;39(1):20–27. PMID: 30705820 <https://doi.org/10.1055/s-0039-1677855>
42. Giordano S, Spiezia L, Campello E, Simioni P. The current understanding of trauma-induced coagulopathy (TIC): a focused review on pathophysiology. *Intern Emerg Med.* 2017;12(7):981–991. PMID: 28477287 <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1674-0>
43. Ostrowski SR, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA, et al. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: A prospective observational study of 404 severely injured patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(2):293–301. PMID: 27779595 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001304>
44. Chang JC. Disseminated intravascular coagulation: is it fact or fancy? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018;29(3):330–337. PMID: 29621007 <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000727>
45. Harrington J, Zarza BL, Fox EE, Wade CE, Holcomb JB, Savage SA. Variations in clot phenotype following injury: The MA-R ratio and fragile clots. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022;92(5):504–510. PMID: 35196304 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003442>
46. Richter RP, Joiner DM, Griffin RL, Jansen JO, Kerby JD, Wade CE, et al. Endotheliopathy is Associated with a 24-hour Fibrinolysis Phenotype Described by Low TEG Lysis and High D-Dimer after Trauma: a Secondary Analysis of the PROPPR Study. *Ann Surg Open.* 2022;3(1):e116. PMID: 35693425 <https://doi.org/10.1097/as9.0000000000000116>
47. Johansson PI, Ostrowski SR. Acute coagulopathy of trauma: balancing progressive catecholamine induced endothelial activation and damage by fluid phase anticoagulation. *Med Hypotheses.* 2010;75(6):564–567. PMID: 20708846 <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.07.031>
48. Hahn RG, Patel V, Dull RO. Human glycocalyx shedding: Systematic review and critical appraisal. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021;65(5):590–606. PMID: 33595101 <https://doi.org/10.1111/aas.13797>
49. Gaudette S, Hughes D, Boller M. The endothelial glycocalyx: Structure and function in health and critical illness. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2020;30(2):117–134. PMID: 32067360 <https://doi.org/10.1111/vec.12925>
50. Patterson EK, Cepinskas G, Fraser DD. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:898592. PMID: 35872762 <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.898592>
51. Rahbar E, Cardenas JC, Baimukanova G, Usadi B, Bruhn R, Pati S, et al. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients. *J Transl Med.* 2015;13:117. PMID: 25889764 <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0481-5>
52. Wallen TE, Singer KE, Elson NC, Baucom MR, England LG, Schuster RM, et al. Defining Endotheliopathy in Murine Polytrauma Models. *Shock.* 2022;57(6):291–298. PMID: 35759308 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001940>
53. Suzuki K, Okada H, Sumi K, Tomita H, Kobayashi R, Ishihara T, et al. Syndecan-1 as a severity biomarker for patients with trauma. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:985955. PMID: 36237551 <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.985955>
54. Wade CE, Matijevic N, Wang YW, Rodriguez EG, Lopez E, Ostrowski SR, et al. Absences of Endothelial Microvesicle Changes in the Presence of the Endotheliopathy of Trauma. *Shock.* 2019;51(2):180–184. PMID: 29621120 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001149>

55. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg.* 2011;254(2):194–200. PMID: 21772125 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318226113d>
56. Albert V, Subramanian A, Agrawal D, Pati HP, Gupta SD, Mukhopadhyay AK, et al. Acute Traumatic Endotheliopathy in Isolated Severe Brain Injury and Its Impact on Clinical Outcome. *Med Sci (Basel).* 2018;6(1):5. PMID: 29337920 <https://doi.org/10.5390/medsci6010005>
57. Gonzalez Rodriguez E, Ostrowski SR, Cardenas JC, Baer LA, Tomasek JS, Henriksen HH, et al. Syndecan-1: A Quantitative Marker for the Endotheliopathy of Trauma. *J Am Coll Surg.* 2017;225(3):419–427. PMID: 28579548 <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.05.012>
58. Wei S, Gonzalez Rodriguez E, Chang R, Holcomb JB, Kao LS, Wade CE, et al. Elevated Syndecan-1 after Trauma and Risk of Sepsis: A Secondary Analysis of Patients from the Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) Trial. *J Am Coll Surg.* 2018;227(6):587–595. PMID: 30243993 <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.09.003>
59. Henriksen HH, McGarrity S, Sigurðardóttir RS, Nemkov T, D'Alessandro A, Palsson BO, et al. Metabolic Systems Analysis of Shock-Induced Endotheliopathy (SHINE) in Trauma: A New Research Paradigm. *Ann Surg.* 2020;272(6):1140–1148. PMID: 31274658 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003307>
60. Henriksen HH, Marin de Mas I, Nielsen LK, Krocker J, Stensballe J, Karvelsson ST, et al. Endothelial Cell Phenotypes Demonstrate Different Metabolic Patterns and Predict Mortality in Trauma Patients. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2257. PMID: 36768579 <https://doi.org/10.3390/ijms24032257>
61. Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Ishizu A, Atsumi T. Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular Injury. *Front Immunol.* 2020;11:575890. PMID: 33042158 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575890>
62. Britten MW, Lümers L, Tominaga K, Peters J, Dirkmann D. Glycocalyx components affect platelet function, whole blood coagulation, and fibrinolysis: an in vitro study suggesting a link to trauma-induced coagulopathy. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):83. PMID: 33740916 <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01300-1>
63. Kudo D, Goto T, Uchimido R, Hayakawa M, Yamakawa K, Abe T, et al. Coagulation phenotypes in sepsis and effects of recombinant human thrombomodulin: an analysis of three multicentre observational studies. *Crit Care.* 2021;25(1):114. PMID: 33741010 <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03541-5>
64. Kregel HR, Hatton GE, Isbell KD, Henriksen HH, Stensballe J, Johansson PI, et al. Shock-Induced Endothelial Dysfunction is Present in Patients with Occult Hypoperfusion After Trauma. *Shock.* 2022;57(1):106–112. PMID: 34905531 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001866>
65. Hatton GE, Isbell KD, Henriksen HH, Stensballe J, Brummerstedt M, Johansson PI, et al. Endothelial Dysfunction is Associated with Increased Incidence, Worsened Severity, and Prolonged Duration of Acute Kidney Injury After Severe Trauma. *Shock.* 2021;55(3):311–315. PMID: 32826819 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001638>
66. Xu X, Kozar R, Zhang J, Dong J-F. Diverse activities of von Willebrand factor in traumatic brain injury and associated coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(12):3154–3162. PMID: 32931658 <https://doi.org/10.1111/jth.15096>
67. Goncharov NV, Nadeev AD, Jenkins RO, Avdonin PV. Markers and Biomarkers of Endothelium: When Something Is Rotten in the State. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9759735. PMID: 29333215 <https://doi.org/10.1155/2017/9759735>
68. Zeineddin A, Dong JF, Wu F, Terse P, Kozar RA. Role of Von Willebrand Factor after Injury: It May Do More Than We Think. *Shock.* 2021;55(6):717–722. PMID: 33156241 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001690>
69. Naumann DN, Hazeldine J, Midwinter MJ, Hutchings SD, Harrison P. Poor microcirculatory flow dynamics are associated with endothelial cell damage and glycocalyx shedding after traumatic hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(1):81–88. PMID: 28885470 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001695>
70. Cusack R, Leone M, Rodriguez AH, Martin-Loeches I. Endothelial Damage and the Microcirculation in Critical Illness. *Biomedicines.* 2022;10(12):3150. PMID: 36551905 <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123150>
71. Naumann DN, Hazeldine J, Dinsdale RJ, Bishop JR, Midwinter MJ, Harrison P, et al. Endotheliopathy is associated with higher levels of cell-free DNA following major trauma: A prospective observational study. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189870. PMID: 29261771 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189870>
72. Gonzalez Rodriguez E, Cardenas JC, Lopez E, Cotton BA, Tomasek JS, Ostrowski SR, et al. Early Identification of the Patient with Endotheliopathy of Trauma by Arrival Serum Albumin. *Shock.* 2018;50(1):31–37. PMID: 29049135 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001036>
73. Torres LN, Chung KK, Salgado CL, Dubick MA, Torres Filho IP. Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Crit Care.* 2017;21(1):160. PMID: 28659186 <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1745-7>
74. Chi Y, Jiang X, Chai J, Chang Y, Liu T, Liu X, et al. Protective effect of restrictive resuscitation on vascular endothelial glycocalyx in pigs with traumatic hemorrhagic shock. *Ann Transl Med.* 2022;10(4):177. PMID: 35280352 <https://doi.org/10.21037/atm-21-7004>
75. Barry M, Trivedi A, Vivona LR, Chui J, Pathipati P, Miyazawa B, Pati S. Recovery of Endotheliopathy at 24 Hours in an Established Mouse Model of Hemorrhagic Shock and Trauma. *Shock.* 2022;58(4):313–320. PMID: 36256627 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001984>
76. Barry M, Pati S. Targeting repair of the vascular endothelium and glycocalyx after traumatic injury with plasma and platelet resuscitation. *Matrix Biol Plus.* 2022;14:100107. PMID: 35392184 <https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2022.100107>
77. Baucom MR, Wallen TE, Ammann AM, England LG, Schuster RM, Pritts TA, et al. Blood component resuscitative strategies to mitigate endotheliopathy in a murine hemorrhagic shock model. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;95(1):21–29. PMID: 37012625 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003942>
78. Pati S, Potter DR, Baimukanova G, Farrel DH, Holcomb JB, Schreiber MA. Modulating the endotheliopathy of trauma: Factor concentrate versus fresh frozen plasma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80(4):576–584. PMID: 26808040 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000961>
79. Haywood-Watson RJ, Holcomb JB, Gonzalez EA, Peng Z, Pati S, Park PW, et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS One.* 2011;6(8):e23530. PMID: 21886795 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023530>
80. Holcomb JB, Pati S. Optimal trauma resuscitation with plasma as the primary resuscitative fluid: the surgeon's perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:656–659. PMID: 24519247 <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.656>
81. Wu F, Chipman A, Pati S, Miyazawa B, Corash L, Kozar RA. Resuscitative Strategies to Modulate the Endotheliopathy of Trauma: From Cell to Patient. *Shock.* 2020;53(5):575–584. PMID: 31090680 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001378>
82. 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;61 (Suppl 1):S49–S57. PMID: 34269460 <https://doi.org/10.1111/trf.16488>
83. Chipman AM, Wu F, Kozar RA. Fibrinogen inhibits microRNA-19b, a novel mechanism for repair of haemorrhagic shock-induced endothelial cell dysfunction. *Blood Transfus.* 2021;19(5):420–427. PMID: 33539284 <https://doi.org/10.2450/2021.0361-20>
84. Diebel LN, Liberati DM, Hla T, Steven Swendeman S. Plasma components to protect the endothelial barrier after shock: A role for sphingosine 1-phosphate. *Surgery.* 2022;171(3):825–832. PMID: 34865862 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.08.068>
85. Barry M, Trivedi A, Miyazawa BY, Vivona LR, Khakoo M, Zhang H, et al. Cryoprecipitate attenuates the endotheliopathy of trauma in mice subjected to hemorrhagic shock and trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021;90(6):1022–1031. PMID: 33797484 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003164>
86. Schaid TR Jr, Hansen KC, Sauaia A, Moore EE, DeBot M, Cralley AL, et al. Postinjury complement C4 activation is associated with adverse outcomes and is potentially influenced by plasma resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022;93(5):588–596. PMID: 35610738 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003713>
87. Hegde S, Zheng Y, Cancelas JA. Novel blood derived hemostatic agents for bleeding therapy and prophylaxis. *Curr Opin Hematol.* 2022;29(6):281–289. PMID: 35942861 <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000737>
88. Stensballe J, Ulrich AG, Nilsson JC, Henriksen HH, Olsen PS, Ostrowski SR, et al. Resuscitation of Endotheliopathy and Bleeding in Thoracic Aortic Dissections: The VIPER-OCTA Randomized Clinical Pilot Trial. *Anesth Analg.* 2018;127(4):920–927. PMID: 29863610 <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003545>
89. Trivedi A, Potter DR, Miyazawa BY, Lin M, Vivona LR, Khakoo MA, et al. Freeze-dried platelets promote clot formation, attenuate endothelial cell permeability, and decrease pulmonary vascular leak in a murine model of hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021;90(2):203–214. PMID: 33060537 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002984>
90. Diebel LN, Martin JV, Liberati DM. Early tranexamic acid administration ameliorates the endotheliopathy of trauma and shock in an in vitro model. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(6):1080–1086. PMID: 28328682 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001445>
91. Prudovsky I, Carter D, Kacer D, Palmeri M, Soul T, Kumpel C, et al. Tranexamic acid suppresses the release of mitochondrial DNA, protects the endothelial monolayer and enhances oxidative phosphorylation. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):19121–19129. PMID: 30941770 <https://doi.org/10.1002/jcp.28603>
92. Anderson TN, Hinson HE, Dewey EN, Rick EA, Schreiber MA, Rowell SE. Early Tranexamic Acid Administration After Traumatic Brain Injury Is Associated with Reduced Syndecan-1 and Angiopoietin-2 in Patients with Traumatic Intracranial Hemorrhage. *J Head Trauma Rehabil.* 2020;35(5):317–323. PMID: 32881765 <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000619>
93. Naumann DN, Hazeldine J, Davies DJ, Bishop J, Midwinter MJ, Belli A, et al. Endotheliopathy of Trauma is an on-Scene Phenomenon, and is Associated with Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Prospective

- Observational Study. *Shock*. 2018;49(4):420–428. PMID: 28945676 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000999>
94. Diebel LN, Wheaton M, Liberati DM. The protective role of estrogen on endothelial and glycocalyx barriers after shock conditions: A microfluidic study. *Surgery*. 2021;169(3):678–685. PMID: 32988619 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.08.006>
95. Johansson PI, Eriksen CF, Schmal H, Gaarder C, Pall M, Henriksen HH, et al. Efficacy and safety of iloprost in trauma patients with haemorrhagic shock-induced endotheliopathy-Protocol for the multicentre randomized, placebo-controlled, blinded, investigator-initiated shine-trauma trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(4):551–557. PMID: 33393084 <https://doi.org/10.1111/aas.13776>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Матюхин Виктор Викторович** кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ;
<https://orcid.org/0000-0002-8195-6172>, victor.matyukhin@gmail.com;
40%: разработка концепции статьи, сбор данных, написание текста
- Маскин Сергей Сергеевич** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ;
<https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>, maskins@bk.ru;
20%: разработка концепции статьи, редактирование текста
- Александров Василий Владимирович** кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ;
<https://orcid.org/0000-0001-8364-8934>, 79178304989@yandex.ru;
10%: сбор данных, написание текста
- Дудченко Галина Петровна** доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ;
<https://orcid.org/0000-0002-3027-3355>, dgalina@mail.ru;
10%: редактирование текста
- Островский Олег Владимирович** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой теоретической биохимии с курсом клинической биохимии ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ;
<https://orcid.org/0000-0001-9827-9545>, oL.ostr@gmail.com;
10%: редактирование текста
- Алимов Максим Николаевич** врач-хирург хирургического отделения ГУЗ ГКБСМП №25;
<https://orcid.org/0000-0002-6313-0908>, qwmajl@gmail.com;
5%: сбор данных
- Верле Ольга Владимировна** ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ;
<https://orcid.org/0000-0003-0853-0148>, verle_olga@mail.ru;
5%: сбор данных

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Endothelial Dysfunction in Trauma: Pathogenesis, Clinical Significance, Diagnosis and Treatment

V.V. Matyukhin^{1,2} ✉, S.S. Maskin¹, V.V. Aleksandrov¹, G.P. Dudchenko¹, O.V. Ostrovsky¹, M.N. Alimov², O.V. Werle¹

Department of Hospital Surgery

¹ Volgograd State Medical University

Pavshikh Bortsov Sq. 1, Volgograd, Russian Federation 400131

² Municipal Clinical Emergency Hospital No. 25

Zemlyachki Str. 74, Volgograd, Russian Federation 400138

✉ **Contacts:** Viktor V. Matyukhin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University.
Email: victor.matyukhin@gmail.com

ABSTRACT Severe trauma is a major medical and social problem. Severe injuries are the leading cause of death in people under the age of 44. Many trauma survivors become disabled. Apart from immediate death of victims at the prehospital stage, in-hospital mortality is usually due to hemorrhagic shock, coagulopathy, systemic inflammation, both infectious and non-infectious nature, and multiple organ failure. In the last decade, a significant role of endothelial dysfunction in the development of these pathological processes has been recognized. Endothelial dysfunction refers to excessive activation of the endothelium, accompanied by multisystem manifestations. This literature review presents current data on the physiology of normal endothelium, the pathogenesis of endothelial dysfunction in trauma, its role in the development of systemic inflammation, increased vascular permeability and coagulopathy, and methods for its diagnosis and correction.

Keywords: endothelium, endothelial dysfunction, endothelial glycocalyx, coagulopathy, syndecan-1, thrombomodulin, von Willebrand factor, plasma, tranexamic acid

For citation Matyukhin VV, Maskin SS, Aleksandrov VV, Dudchenko GP, Ostrovsky OV, Alimov MN, et al. Endothelial Dysfunction in Trauma: Pathogenesis, Clinical Significance, Diagnosis and Treatment. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2024;13(4):617–630. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-617-630> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study was funded by the research work "The role of systemic inflammation, endothelial dysfunction and coagulopathy in the pathogenesis of traumatic disease in severe concomitant trauma" from the funds of Volgograd State Medical University (Order No. 2127-KO 26.12.2022)

Affiliations

Viktor V. Matyukhin	Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-8195-6172 , victor.matyukhin@gmail.com ; 40%, article concept development, data collection, text writing
Sergey S. Maskin	Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head, Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-5275-4213 , maskins@bk.ru ; 20%, article concept development, text editing
Vasily V. Aleksandrov	Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University; https://orcid.org/0000-0001-8364-8934 , 79178304989@yandex.ru ; 10%, data collection, text writing
Galina P. Dudchenko	Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor, Department of Theoretical Biochemistry with a Course of Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-3027-3355 , dgalina@mail.ru ; 10%, text editing
Oleg V. Ostrovsky	Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head, Department of Theoretical Biochemistry with a Course of Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University; https://orcid.org/0000-0001-9827-9545 , ol.ostr@gmail.com ; 10%, text editing
Maxim N. Alimov	Surgeon, Surgical Department, Municipal Clinical Emergency Hospital No. 25; https://orcid.org/0000-0002-6313-0908 , qwmajlo@gmail.com ; 5%, data collection
Olga V. Werle	Assistant, Department of Theoretical Biochemistry with a Course of Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University; https://orcid.org/0000-0003-0853-0148 , verle_olga@mail.ru ; 5%, data collection

Received on 05.07.2023

Review completed on 23.07.2024

Accepted on 05.06.2024

Поступила в редакцию 05.07.2023

Рецензирование завершено 23.07.2024

Принята к печати 05.06.2024