

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА И ПРОГНОЗ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С ПНЕВМОГЕННЫМ СЕПСИСОМ

Мартыненко Т.И.^{1,2}, Момот А.П.³, Балацкая И.В.¹, Шойхет Я.Н.¹, Гребенюк А.А.²,
Русакова О.В.², Капитулин С.Ю.¹

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038 Барнаул;
²КГБУЗ «Городская больница № 5 Барнаула», 656045 Барнаул; ³Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 656045 Барнаул

Изучены особенности и степень выраженности процессов тромбинообразования у больных тяжелой пневмонией (ТП). В исследование включены 68 больных ТП, у которых проводили мониторинг тромбинового потенциала плазмы в тесте генерации тромбина в динамике заболевания. Отмечено снижение интенсивности образования тромбина у больных ТП, максимально выраженное у умерших больных по сравнению с выжившими на 3—5-е и 7—10-е сутки заболевания. Установлено статистически достоверное прогрессирующее снижение эндогенного тромбинового потенциала в течение первых 7—10 сут заболевания в группе больных ТП с летальным исходом, что позволяет использовать указанный тренд тромбинообразования в качестве предиктора неблагоприятного исхода ТП.

Ключевые слова: тяжелая пневмония; пневмогенный сепсис; тест генерации тромбина; эндогенный тромбиновый потенциал.

PECULIARITIES OF THROMBIN GENERATION AND PROGNOSIS OF UNFAVOURABLE OUTCOME IN PATIENTS WITH SEVERE PNEUMONIA AND PNEUMOGENIC SEPSIS

Martynenko T.I.^{1,2}, Momot A.P.³, Balatskaya I.V.¹, Shoikhet Yu.N.¹, Grebenyuk A.A.²,
Rusakova O.V.², Kapitulin S.Yu.¹

¹Altai State Medical University, Barnaul; ²City Hospital № 5, Barnaul; ³Altai Branch of Hematological Research Centre, Barnaul, Russia

The study of thrombin production included 68 patients with severe pneumonia (SP) undergoing monitoring plasma thrombin potential in the thrombin generation test. Thrombin production was found to decrease in the patients who died compared with those alive on days 3—5 and 7—10 after onset of the disease. Endogenous thrombin potential decreased progressively during the first 7—10 days among the patients with the fatal outcome of SP. This trend in thrombin generation can be used to predict the unfavourable outcome of SP.

Key words: severe pneumonia; pneumogenic sepsis; thrombin generation test; endogenous thrombin potential.

Системная активация свертывания крови и воспаление у больных в критическом состоянии, как известно, способствуют развитию тяжелого сепсиса, часто приводящего к неблагоприятному исходу [1, 2]. Пневмония является наиболее частой причиной развития терапевтического сепсиса и является одной из ведущих причин смерти среди инфекционных заболеваний [3]. В отделениях реанимации и интенсивной терапии летальность при тяжелой пневмонии (ТП) достигает 15—39% [4—6].

Активацию гемостатических реакций в легочных сосудах и тканях при ТП можно считать важным фактором ограничения инфекционного воспаления, делающим эти процессы необходимыми с точки зрения формирования барьера между здоровой и поврежденной тканью. Вызванная воспалением активация гемостаза играет важную роль в уменьшении риска генерализации инфекции и развития септических осложнений [7]. В то же время главной особенностью ТП является практически изначальное отсутствие локального ограничительного тканевого блока или его «прорыв», развитие «циткинового взрыва», системного воспаления, нарушений гемостаза и дисфункции эндотелия [8].

Как показывает практика, широко используемые скрининговые методы оценки показателей свертывания крови (активированное частичное/парциальное

тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время свертывания плазмы крови) мало отражают реальную картину гемостаза у больных с сепсисом. По данным клинических наблюдений, при генерализованной инфекции лишь в 28% случаев происходит повышение этих коагулометрических показателей, что ставит под вопрос диагностическую значимость результатов таких исследований у больных с сепсисом [9, 10].

С учетом изложенного выше становится очевидной актуальность изучения альтернативных маркеров и сдвигов, отражающих напряженность гемостатических реакций при сепсисе. На сегодняшний день одним из таких методов глобальной оценки состояния гемостаза является высокостандартизованный тест генерации тромбина (ТГТ), который позволяет ex tempore оценить количество тромбина и скорость его образования в образце плазмы крови [11, 12]. Динамическая оценка генерации тромбина с помощью ТГТ дает возможность количественно оценить суммарный эффект взаимодействия всех активированных факторов системы свертывания крови и может служить интегральным показателем состояния гемостаза, характеризующим как динамику образования тромбина, так и баланс про- и антикоагулянтных механизмов [13, 14].

Целью настоящей работы явилось изучение динамики уровня тромбинового потенциала плазмы и определение его прогностической значимости у больных ТП с пневмогенным сепсисом.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное контролируемое исследование. Основаниями для включения в него пациентов явились диагностированная ТП (в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями [3]) и потребность в госпитализации в блок интенсивной пульмонологии и респираторной поддержки. Критериями исключения служили вирусная пневмония, рак, туберкулез, наличие иммунодефицита, ВИЧ-инфекция и летальный исход в течение суток после госпитализации.

Диагностика сепсиса и его вариантов осуществлялась в соответствии с критериями Согласительной конференции (American College of Chest Physicians and Society of Clinical Care Medicine ACCP/SCCM Consensus Conference) [15, 16].

Работа основывалась на результатах обследования 68 больных, соответствующих критериям ТП и находившихся на лечении в Алтайском краевом пульмонологическом центре. Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

С учетом исхода заболевания больные были разделены на 2 группы. Основная группа включала 58 (85,3%) выживших больных, группа сравнения — 10 (14,7%) умерших пациентов. Возраст больных варьировал от 18 до 83 лет (средний возраст 47,8 ± 2,6 года); обследованы 41 (60,3%) мужчина и 27 (39,7%) женщины. Сопутствующие заболевания диагностированы у 46 (67,6%) больных ТП. Наиболее часто выявляли гипертоническую болезнь — у 19 (27,9%), хронический алкоголизм — у 15 (22,1%) и ишемическую болезнь сердца — у 9 (13,2%) больных ТП, реже — сахарный диабет — у 7 (10,3%) и хроническую обструктивную болезнь легких — у 3 (4,4%) пациентов. Полиморбидность имела место у 20 (29,4%) больных. Сепсис без полиорганной недостаточности (ПОН) выявлен у 4 (5,9%) больных, тяжелый сепсис (сепсис с ПОН) — у 64 (94,1%), из них у 17 (25%) — септический шок. Бактериemia выявлена в 7 (10,3%) случаях.

В зависимости от ведущего реанимационного синдрома, определены следующие клинические варианты тяжелой пневмонии: ТП + сепсис — у 4 (5,9%) больных, из них ТП + острая дыхательная недостаточность/острый респираторный дистресс-синдром — у 3 (4,4%); ТП + тяжелый сепсис — у 64 (94,1%) больных, из них ТП + септический шок — у 17 (25%).

С позиции наличия маркеров ТП многодолевой характер поражения легочной ткани имелся у 61 (89,7%) больного, острая дыхательная недостаточность с частотой дыхательных движений более 30 в минуту и гипоксемией (рО₂ менее 60 мм рт. ст.) выявлена у 37 (54,4%) больных. Септический шок определен в 17 (25%) слу-

чаях. Анемия с показателем гемоглобина менее 100 г/л и/или гематокрита менее 30% определена более чем у трети больных, из них у 13 (19,1%) — лейкопения (лейкоциты < 4000 в 1 мл). Внелегочные критерии ТП и тяжелого пневмогенного сепсиса в рамках синдрома ПОН в виде церебральных нарушений имелись у 32 (47,1%) больных и почечной дисфункции — у 35 (51,5%) больных, а у 8 (11,9%) больных уровень креатинина в крови был выше 176,7 мкмоль/л.

Как известно, многодолевой характер воспаления, выявленный у 89,7% больных, является наиболее чувствительным критерием ТП. У 52 (76,5%) больных пневмония была двусторонней, причем у 13 (19,1%) четырехдолевой, а у 10 (14,7%) — пятидолевой, или тотальной двусторонней [17].

У 64 (94,1%) больных по шкале оценки органной дисфункции SOFA [18] в патологический процесс вовлечены 2 системы и более. Из них треть больных имели ПОН по трем системам, а у 12 (17,6%) и 5 (7,3%) выявлены дисфункции по 5 и 6 системам, соответственно. При оценке состояния больных ТП по валидизированной шкале оценки тяжести и прогноза APACHE II [19] установлено, что 38 (55,9%) пациентов имели оценку 14 баллов и менее, 16 (23,5%) — от 15 до 19 баллов, у 8 (11,8%) тяжесть состояния соответствовала 20—24 баллам, у 6 (8,8%) была более 25 баллов. Среди 10 (14,7%) умерших пациентов 6 (60%) имели оценку по шкале APACHE II 20—24 балла, что определило летальность в данной страте 75%. Более 25 баллов было у 3 (30%) умерших, и летальность у этой категории больных ТП составила 50%. Кроме того, 1 (10%) умерший пациент имел по шкале APACHE II в 1-е сутки госпитализации 19 баллов, с показателем летальности при данной степени тяжести 6,3%.

В целях тромбопрофилактики в процессе лечения использовали нефракционированный гепарин, который получали все больные ТП, включенные в исследование, в соответствии с международными стандартами по ведению больных с сепсисом [20].

Исследование способности плазмы крови к генерации тромбина проведено у больных ТП в динамике: при поступлении (точка наблюдения 1), на 3—5-е сутки (точка наблюдения 2) и на 7—10-е (точка наблюдения 3) сутки госпитализации в Алтайский краевой пульмонологический центр.

ТГТ выполняли на планшетном флуориметре Fluogaskan Ascent (ThermoFisher SCIENTIFIC, Финляндия), оснащенный диспенсером, с программным обеспечением Thrombinoscope 3.0.0.26. Учитывали следующие показатели: *время запаздывания* (мин), характеризующее время до начала образования тромбина; *пик тромбина* (нмоль/л) — максимальная концентрация тромбина в единицу времени; *время достижения пика тромбина* (мин) — время, за которое достигается максимальная концентрация тромбина; *эндогенный тромбиновый потенциал* (нмоль × мин) — площадь под кривой генерации тромбина, являющийся результирующим показателем скорости образования и интенсивности инак-

вации тромбина; *время инактивации тромбина* (мин) — время, за которое происходит полная инактивация тромбина системой физиологических антикоагулянтов. Показатели этого теста в группе практически здоровых людей приведены на рис. 1.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием программ Microsoft Offis Exel 2003, Statistica 6.1 и Medcalc 12.2.1. Статистическую значимость различий средних величин определяли с помощью критерия Стьюдента (t); различия считали достоверными при $p < 0,05$. В качестве меры влияния предикторов рассчитывали относительные шансы (ОШ). Для характеристики точности полученных значений определяли 95% доверительный интервал. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Учет и сравнение полученных данных в ТГТ проводили по динамическому изменению показателей в плазме крови у выживших и умерших больных ТП.

Первая компонента ТГТ — время запаздывания, демонстрировала статистически значимое повышение показателя в основной группе больных в сравнении с контрольной группой (у практически здоровых людей). В частности, время до начала образования тромбина было более продолжительным в точках 1 и 2 наблюдения в 1,5 раза, а в точке 3 — в 1,3 раза (табл. 1). В группе сравнения (у умерших больных) этот показатель статистически значимо не отличался от показателей в контрольной группе, однако был ниже, чем в основной группе, в 1,4 раза.

Вторая компонента ТГТ — время достижения пика тромбина, также демонстрировала повышение показателя у выживших больных ТП, по сравнению с контрольной группой; при этом в группе сравнения показатель не отличался от контрольных значений. В основной группе он был статистически значимо в 1,3 раза выше во всех точках наблюдения по сравнению с таковым в группе сравнения и в контрольной группе (табл. 2).

Величина третьей компоненты ТГТ — пик тромбина, в основной группе не отличалась от показателей в контрольной группе на всех этапах исследований (табл. 3), однако в группе сравнения этот показатель был снижен в точке 2 в 1,5 раза, а в точке 3 в 2,3

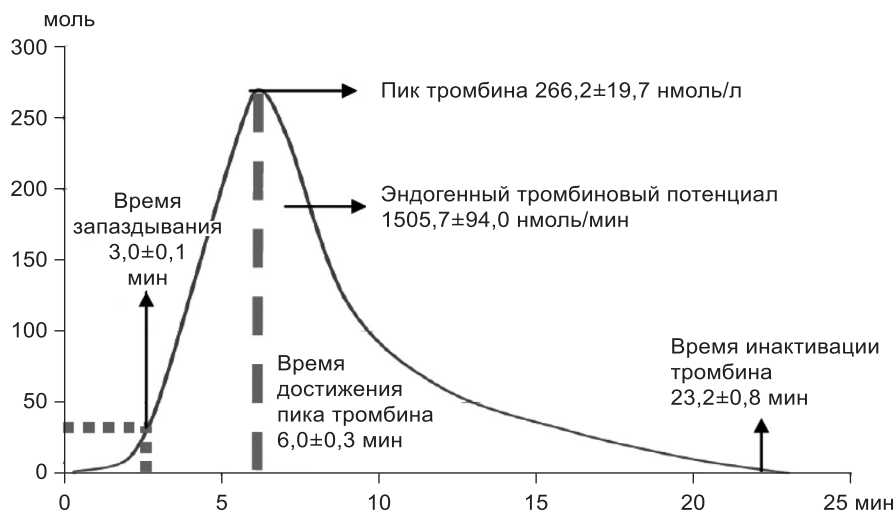


Рис. 1. Тромбограмма плазмы крови у практически здоровых обследованных контрольной группы

раза, по сравнению с показателями в основной и контрольной группах.

Прогрессирующее статистически достоверное снижение концентрации тромбина на 3—5-е и на 7—10-е сутки по сравнению с исходными данными отмечено только в группе сравнения, что может рассматриваться как предиктор неблагоприятного исхода.

Четвертая компонента ТГТ — эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП) — была статистически достоверно снижена у всех больных ТП в точках 1 и 2 наблюдения по сравнению с показателями в контрольной

Таблица 1. Динамика времени запаздывания в мин ($X \pm t$)

Точка наблюдения	Контрольная группа (к)	Основная группа (о)	Группа сравнения (с)	p_{o-k}	p_{c-k}	p_{o-c}
1	$3,0 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,6$	$< 0,01$	$> 0,05$	$> 0,05$
2	—	$4,5 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,1$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,05$
3	—	$3,9 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,7$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
p_{2-1}	—	$> 0,05$	$> 0,05$	—	—	—
p_{3-2}	—	$> 0,05$	$> 0,05$	—	—	—
p_{3-1}	—	$> 0,05$	$> 0,05$	—	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 2—5: p_{o-k} — статистическая значимость различий между основной группой и группой контроля
 p_{c-k} — статистическая значимость различий между группой сравнения и контролем
 p_{o-c} — статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения
 p_{2-1} , p_{3-2} , p_{3-1} — статистическая значимость различий между точками исследования

Таблица 2. Динамика времени достижения пика тромбина, мин ($X \pm t$)

Точка наблюдения	Контрольная группа (к)	Основная группа (о)	Группа сравнения (с)	p_{o-k}	p_{c-k}	p_{o-c}
1	$6,0 \pm 0,3$	$8,3 \pm 0,9$	$6,6 \pm 0,6$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
2	—	$7,9 \pm 0,8$	$5,7 \pm 0,3$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
3	—	$8,3 \pm 1,0$	$6,1 \pm 1,1$	$< 0,001$	$> 0,05$	$> 0,05$
p_{2-1}	—	$> 0,05$	$> 0,05$	—	—	—
p_{3-2}	—	$> 0,05$	$> 0,05$	—	—	—
p_{3-1}	—	$> 0,05$	$> 0,05$	—	—	—

Таблица 3. Динамика пика тромбина, нмоль/л ($X \pm t$)

Точка наблюдения	Контрольная группа (к)	Основная группа (о)	Группа сравнения (с)	p_{o-k}	p_{c-k}	p_{o-c}
1	266,2 ± 19,7	235,5 ± 16,4	263,9 ± 30,1	> 0,05	> 0,05	> 0,05
2		261,0 ± 26,2	178,7 ± 27,3	> 0,05	< 0,01	< 0,01
3		241,9 ± 26,1	117,1 ± 18,0	> 0,05	< 0,01	< 0,01
p_{2-1}	—	> 0,05	< 0,01	—	—	—
p_{3-2}	—	> 0,05	> 0,05	—	—	—
p_{3-1}	—	> 0,05	< 0,01	—	—	—

Таблица 4. Динамика ЭТП, нмоль/мин ($X \pm t$)

Точка наблюдения	Контрольная группа (к)	Основная группа (о)	Группа сравнения (с)	p_{o-k}	p_{c-k}	p_{o-c}
1	1505,7 ± 94,0	984,2 ± 95,5	838,0 ± 86,7	< 0,01	< 0,01	> 0,05
2		966,7 ± 73,1	569,8 ± 78,8	< 0,01	< 0,01	< 0,01
3		1336,4 ± 116,5	525,0 ± 71,9	> 0,05	< 0,01	< 0,01
p_{2-1}	—	> 0,05	< 0,05	—	—	—
p_{3-2}	—	< 0,05	> 0,05	—	—	—
p_{3-1}	—	< 0,05	< 0,05	—	—	—

Таблица 5. Динамика времени инактивации тромбина, мин в ТГТ ($X \pm t$)

Точка наблюдения	Контрольная группа (к)	Основная группа (о)	Группа сравнения (с)	p_{o-k}	p_{c-k}	p_{o-c}
1	23,2 ± 0,8	19,4 ± 0,7	19,8 ± 2,4	< 0,01	> 0,01	> 0,05
2		17,4 ± 0,5	16,8 ± 0,9	< 0,01	> 0,01	> 0,05
3		16,9 ± 0,7	17,3 ± 0,2	< 0,01	> 0,01	> 0,05
p_{2-1}	—	> 0,05	> 0,05	—	—	—
p_{3-2}	—	> 0,05	> 0,05	—	—	—
p_{3-1}	—	> 0,05	> 0,05	—	—	—

группе (табл. 4). При этом в основной группе больных определено снижение показателя ЭТП в точке 1 в 1,5 раза, а в точке 2 — в 1,6 раза. Однако в точке 3 интегральный показатель концентрации и скорости образования тромбина, отражающий площадь под кривой формирования тромбина, у выживших больных возрастал и достигал значения в контрольной группе. В отличие от этого в группе сравнения этот показатель имел прямо противоположную динамику: в точке 1 снижен в 1,8 раза, в точке 2 в 2,6 раза и в точке 3 в 2,9 раза по сравнению с показателями в контрольной группе.

Если в основной группе к 7—10-м суткам генерация тромбина возрастала и была сравнимой с показателями у практически здоровых людей, то в группе сравнения отмечена противоположная динамика: прогрессирующее статистически значимое снижение ЭТП на 3—5-е и 7—10-е сутки по сравнению с 1-ми сутками.

Оценка пятой компоненты ТГТ — время инактивации тромбина — выявила ее уменьшение по сравнению с показателями в контрольной группе без достоверных различий в сравниваемых группах (табл. 5). В частности, время инактивации тромбина было меньше в основной группе в точке 1 в 1,2 раза, в точке 2 в 1,3 раза и в точке 3 в 1,4 раза. В группе сравнения (у умерших пациентов) этот показатель был меньше такового в контрольной группе в точке 1 в 1,2 раза, в точке 2 в 1,4 раза,

в точке 3 в 1,3 раза и не отличался от показателей в основной группе.

В динамике в течение 7—10 сут скорость инактивации тромбина при ТП не изменялась в обеих группах.

В соответствии с полученными данными, можно предположить, что процесс тромбинообразования у больных ТП снижен по сравнению с показателями в контрольной группе. Анализируя тренд всех показателей ТГТ на протяжении 7—10 сут исследования, следует подчеркнуть, что скоростные показатели (время запаздывания, время достижения пика тромбина и время инактивации тромбина) у больных ТП оставались практически на одном уровне (различия статистически незначимы). При этом концентрационные показатели ТГТ (пик тромбина и эндогенный тромбиновый потенциал) статистически значимо снижались на 3—5-е и 7—10-е сутки в группе сравнения в отличие от показателей в основной группе. Соответствующее графическое отображение полученных результатов приведено на рис. 2.

С учетом данных нашего исследования при ТП с пневмогенным сепсисом отмечается статистически значимое уменьшение количества образующегося тромбина как в едини-

цу времени, так и в целом за весь временной интервал «жизненного цикла» этого ключевого фермента гемостаза, причем в большей степени у больных с неблагоприятным исходом. В динамике в течение 7—10 сут отмечается статистически значимое уменьшение как высоты графика ТГТ, так и площади под кривой.

При оценке влияния показателей ТГТ на исход ТП с помощью расчета ОШ получены следующие результаты. Наиболее значимым фактором неблагоприятного исхода явилось прогрессирующее снижение показателя пика тромбина менее 178,7 нмоль/л на 3—5-е сутки госпитализации (ОШ 4,0; $p = 0,083$) и менее 117,7 нмоль/л на 7—10-е сутки госпитализации (ОШ 9,3; $p = 0,033$), снижение ЭТП менее 525 нмоль/мин на 7—10-е сутки госпитализации (ОШ 21,7; $p = 0,002$).

В литературе имеется крайне мало информации по исследованиям ТГТ при сепсисе и в процессе развития ДВС-синдрома. По данным Р. Collins и соавт. [2], у всех выживших больных с сепсисом (с тяжестью состояния по шкале APACHE II 20,6 + 6,6 балла) в течение первых 7 сут от начала заболевания определялось повышение генерации тромбина, в то время как у умерших это отмечалось лишь в течение нескольких первых суток. Согласно этому исследованию, у 38 больных с тяжелым сепсисом по данным ТГТ определялось повышение временных показателей генерации тромбина — време-

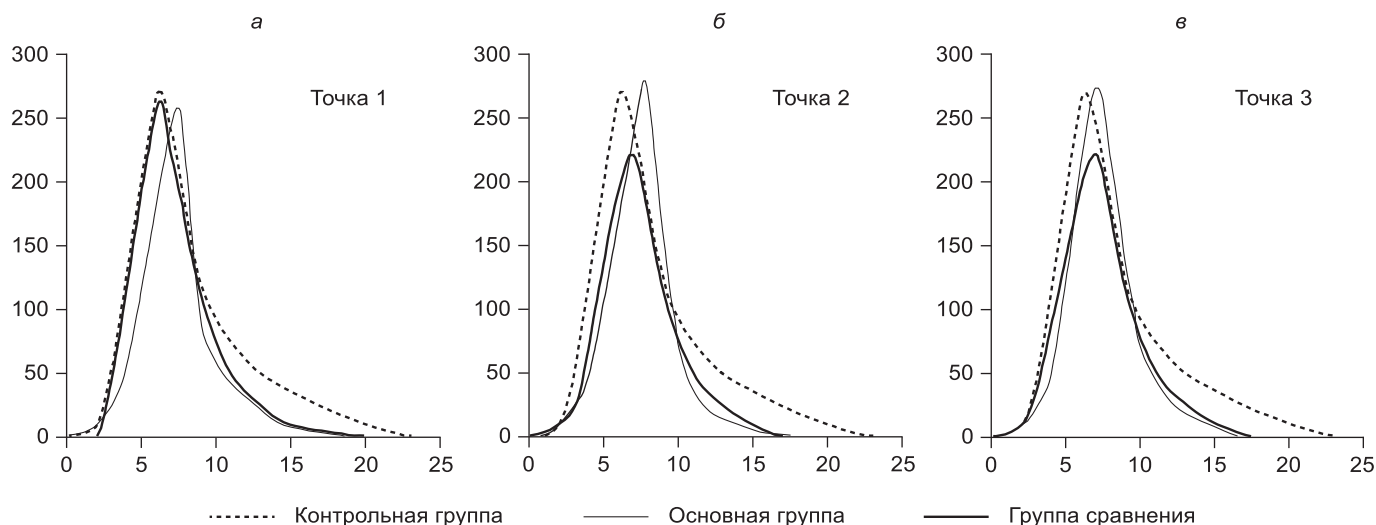


Рис. 2. Кривые ТГТ у больных ТП в 1-е (а), 3-и (б) и 7—10-е (в) сутки исследования.

ни запаздывания и времени достижения пика тромбина, что совпадает с полученными данными в части замедления процесса образования тромбина у выживших больных ТП. В отличие от данных зарубежных исследователей, в нашей работе зарегистрировано снижение интегрального показателя ЭТП у всех больных ТП, но прогрессирующее в динамике снижение концентрационных показателей (ЭТП и пик тромбина) наблюдалось лишь в группе сравнения.

По данным А.В. Кречетовой [9], повышенный показатель ЭТП регистрировался у 53% онкогематологических больных в период миелотоксического агранулоцитоза с сепсисом и септическим шоком. J. Seo и соавт. [21] показали, что генерация тромбина сохраняется в пределах нормальных величин у всех больных с сепсисом и снижена лишь при тромбоцитопении. Предполагается, что снижение эндогенного тромбинового потенциала наиболее явно проявляет себя при развитии септического ДВС-синдрома [9, 21, 22]. Таким образом, очевидно, что динамика показателей ТГТ имеет свои

типичные особенности при разных видах органной патологии, протекающей с тяжелым сепсисом и септическим шоком, а учет результатов ТГТ имеет прогностическое значение при ТП.

Заключение

Обнаружена связь между течением и исходом тяжелой пневмонии и параметрами теста генерации тромбина. В частности, у больных с неблагоприятным исходом отмечено более заметное подавление процессов тромбообразования по данным измерения генерации тромбина. Мы полагаем, что эта взаимосвязь имеет немаловажное значение для понимания патогенеза пневмогенного сепсиса и клинического прогноза при тяжелой пневмонии.

Полученные результаты являются предпосылкой для дальнейшего изучения проблемы и, возможно, модернизации протокола диагностики, мониторинга, лечения, прогнозирования течения и исхода больных тяжелой пневмонией с пневмогенным сепсисом.

Сведения об авторах:

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Мартыненко Татьяна Ивановна — д-р мед. наук, проф., зав. отд. пульмонологии № 1 «Городская больница № 5 г. Барнаул», проф. каф. терапии и семейной медицины ФПК и ППС; e-mail: ttrpul@ab.ru

Балацкая Ирина Васильевна — аспирант каф. факультетской хирургии им. И.И. Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС; e-mail: balatskaya-i@mail.ru

Шойхет Яков Нахманович — д-р мед. наук, проф. член.-корр. РАМН, зав. каф. факультетской хирургии им. И.И. Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС; e-mail: starok100@mail.ru

Капитулин Станислав Юрьевич — аспирант каф. факультетской хирургии им. И.И. Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС; e-mail: stass0331429@mail.ru

Гематологический научный центр, Барнаул

Момот Андрей Павлович — д-р мед. наук, проф., директор Алтайского филиала; e-mail: xyzan@yandex.ru

Городская больница № 5, Барнаул

Гребенюк Анастасия Анатольевна — врач пульмонологического отделения № 1.

Русакова Ольга Валерьевна — врач пульмонологического отделения № 1; e-mail: poppyhonney@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Levi M., Opal S.M. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit. Care.* 2006; 10 (4): 222.
- Collins P.W., Macchiavello L.I., Lewis S.J. et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *Br. J. Haematol.* 2006; 135: 220—7.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др., ред. *Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике.* М.: МАКМАХ; 2010.
- Watkins R.R., Lemonovich T.L. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adult. *American Family Physician.* 2011; 11: 1299—1306.

5. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for management of adult lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2011; 26: 1138—80.
6. Mandell L.A., Wunderlink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumoniae in adult. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 27—72.
7. Шойхет Я.Н., Момот А.П. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей. *Проблемы клинической медицины.* 2008; 4 (16): 102—17.
8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. В кн: Руднов В.А., ред. *Пневмония и сепсис.* М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006: 201—28.
9. Кречетова А.В. *Нарушение гемостаза при сепсисе у онкогематологических больных в период миелотоксического агранулоцитоза:* Дис. М.; 2011.
10. Сошитова Н.П., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Использование глобальных методов оценки состояния гемостаза при сепсисе. *Проблемы клинической медицины.* 2012; 1—4 (26—29): 27—35.
11. Hemkel H.C., Al D.R., De S.E., Beguin S. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb. Haemost.* 2006; 96: 553—61.
12. Klein P., Siegemund T., Kindler S., Petros S. Thrombin generation and sepsis. 53 rd Annual Meeting Society of Thrombosis and Haemostasis Research. Wien, 2009. *Haemostaseologie.* 2009; 1: abstr.
13. Наместников Ю.А. Тест генерации тромбина — интегральный показатель состояния системы свертывания крови. *Гематология и трансфузиология.* 2010; 2: 32—8.
14. Hemkel H.C., Beguin S. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential. *Thromb. Haemost.* 1995; 74 (5): 134.
15. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee. *Chest.* 1992; 101: 1644—55.
16. Dellinger R.P., Levi M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit. Med. Care.* 2013; 2: 580—637.
17. Мартыненко Т.И., Балацкая И.В., Капитулин С.Ю., Шойхет Я.Н. Клинические варианты тяжелой пневмонии. *Клиническая медицина.* 2013; 10: 48—52.
18. Marschall J.C. Multiple Organ Dysfunction Score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23: 1638—52.
19. Knaus W.A. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 818—29.
20. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (1): 17—60.
21. Seo J.W., Kim H.K., Kim J.E. et al. Prognostic values of the factor Xa-activated clotting time and endogenous thrombin potential in patients suspected of having disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Res.* 2009; 123: 565—72.
22. Reverter J.C. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 717—20.
3. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., eds. *Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for the diagnosis, treatment and prevention.* Moscow; 2010 (in Russian).
4. Watkins R.R., Lemonovich T.L. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adult. *American Family Physician.* 2011; 11: 1299—1306.
5. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for management of adult lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2011; 26: 1138—80.
6. Mandell L.A., Wunderlink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumoniae in adult. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 27—72.
7. Shoykhet Ya.N., Momot A.P. On the role and relationship of hemostatic and inflammatory reactions in the formation of foci of purulent destruction of organs and tissues. *Problemy klinicheskoy meditsiny.* 2008; 4 (16): 102—17 (in Russian).
8. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Strachunskiy L.S. Pneumonia. vol. 6: *Pneumonia and sepsis.* Moscow; 2006 (in Russian).
9. Krechetova A.V. *Violation of hemostasis in sepsis patients with hematological malignancies during myelotoxic agranulocytosis:* Diss. Moscow; 2011 (in Russian).
10. Soshitova N.P., Panteleev M.A., Ataulakhanov F.I. Use of the global evaluation methods of hemostasis in sepsis. *Problemy klinicheskoy meditsiny.* 2012; 1—4 (26—29): 27—35 (in Russian).
11. Hemkel H.C., Al D.R., De S.E., Beguin S. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb. Haemost.* 2006; 96: 553—61.
12. Klein P., Siegemund T., Kindler S., Petros S. Thrombin generation and sepsis. 53 rd Annual Meeting Society of Thrombosis and Haemostasis Research. Wien, 2009. *Haemostaseologie.* 2009; 1: abstr.
13. Namestnikov Yu.A. Test generation of thrombin — an integral component of the system of blood clotting. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2010; 2: 32—8 (in Russian).
14. Hemkel H.C., Beguin S. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential. *Thromb. Haemost.* 1995; 74 (5): 134.
15. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee. *Chest.* 1992; 101: 1644—55.
16. Dellinger R.P., Levi M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit. Med. Care.* 2013; 2: 580—637.
17. Martynenko T.I., Balatskaya I.V., Kapitulyn S.Yu., Shoykhet Ya.N. Clinical variants of severe pneumonia. *Klinicheskaya meditsina.* 2013; 10: 48—52 (in Russian).
18. Marschall J.C. Multiple Organ Dysfunction Score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23: 1638—52.
19. Knaus W.A. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 818—29.
20. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (1): 17—60.
21. Seo J.W., Kim H.K., Kim J.E. et al. Prognostic values of the factor Xa-activated clotting time and endogenous thrombin potential in patients suspected of having disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Res.* 2009; 123: 565—72.
22. Reverter J.C. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 717—20.

REFERENCES

1. Levi M., Opal S.M. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit. Care.* 2006; 10 (4): 222.
2. Collins P.W., Macchiavello L.I., Lewis S.J. et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *Br. J. Haematol.* 2006; 135: 220—7.

Поступила 23.12.13
Received 23.12.13