

Н.В. Бедило^{1,2}, Н.А. Воробьева^{1,2,3}, Н.В. Исмаилова^{1,2}, Н.А. Вещагина¹, И.Я. Насонов¹, Ю.Ю. Малугин¹

ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

ГБУЗ Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич Архангельской области, 163045, Архангельск, Россия; ²ГОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, 163060, Архангельск, Россия; ³ФГБУ Северный филиал ГНЦ МЗ РФ, 163045, Архангельск, Россия

Исследовались показатели гемостаза (Д-димер — ДД, тех-полимер-тест — ТП-тест, РКФМ, АТ-3) и эндотелиальной дисфункции (FW, PAI-1), а также уровень С-реактивного белка (СРБ) у 61 пациента с внебольничной пневмонией (ВП) в день госпитализации и при выписке из стационара. 17 пациентов имели тяжелое течение ВП, 6 человек умерли. Все показатели (кроме АТ-3) были повышены в момент госпитализации и снижались к дню выписки пациентов, но в пределы нормальных значений вошли только FW, СРБ и ТП-тест. ДД, СРБ и PAI-1 зависели от тяжести течения ВП, выраженности ССВР и обширности воспалительного процесса. Риск тяжелого течения пневмонии возрастал при уровне Д-димера в дебюте заболевания более 2 мкг/мл (ОР = 21,8, 95% ДИ: 3,09—154,8), при результатах ТП-теста менее 0,5 (ОР = 2,68, 95% ДИ: 1,23—5,84), при СРБ более 200 мг/л (ОР = 4,6, 95% ДИ: 1,87—11,45) и активности PAI-1 более 30 ЕД/л (ОР = 2,05, 95% ДИ: 0,88—4,74). Рентгенологические исходы ВП наилучшим образом отражал уровень ДД, измеренный перед выпиской пациентов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, гемостаз, эндотелиальная дисфункция

EVALUATION OF HAEMOSTASIS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENT WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Bedilo N.V.^{1,2}, Vorobyova N.A.^{1,2,3}, Ismailova N.V.^{1,2}, Veschagina N.A.¹, Nasonov I.Ya.¹, Malugin Yu.Yu.¹

¹Volosevich First Arkhangelsk Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia; ²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; ³Hematology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Northern Branch, Arkhangelsk, Russia

The article deals with a study of hemostasis (D-dimer, soluble fibrin-monomer complex, time fibrin self-assembly, antitrombin III, fibrinogen), endothelial dysfunction (f. Willebrand and activity of plasminogen activator inhibitor type 1) and CRP in 61 patients with CAP in the day of admission and before discharge from hospital. 17 patients had a severe pneumonia, 6 people died. The levels of all markers (except AT-3) were increased on admission and were reduced before discharge, but within the normal range to include only FW, CRP and time fibrin self-assembly. DD, CRP and PAI-1 were dependent on the severity of the CAP, severity of SIRS and extent of the inflammatory process. The risk of severe pneumonia increased with the level of D-dimer in the onset of the disease more than 2.0 mkg mL⁻¹ (OR = 21.8, 95% CI: 3.09-154.8), with the results of TP-test less than 0.5 (RR = 2.68, 95% CI: 1.23-5.84), with CRP greater than 200 mg l⁻¹ (OR = 4.6, 95% CI: 1.87-11.45) and PAI-1 activity more than 30 U l⁻¹ (OR = 2.05, 95% CI: 0.88-4.74). Rg-CAP outcomes best reflect the level of DD, measured prior to discharge patients.

Key words: community-acquired pneumonia; hemostasis, endothelial dysfunction

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым инфекционным заболеваниям человека. Ежегодно в России регистрируется до 600 тыс. случаев данного заболевания, что составляет 4,1 на 1000 населения. В отдельных группах, например среди военнослужащих, заболеваемость ВП, по данным 2008 г., составила до 29,6 на 1000 человек [1]. Ежегодно в России от пневмонии умирают около 40 тыс. человек, а при тяжелом течении летальность достигает 40—50% [1, 2]. В связи с этим остается актуальной проблема поиска новых современных лабораторных маркеров, позволяющих на ранних этапах ВП прогнозировать как характер течения заболевания, так и возможный неблагоприятный исход.

В настоящее время хорошо известны различные алгоритмы оценки риска неблагоприятного исхода и терапии пневмонии (шкалы CURB, CRB-65, SMART-COP, SMRT-CO, PORT, синдром системной воспалительной реакции — ССВР), основанные на определении клинико-лабораторных показателей — ЧСС, ЧД, АД, температуры тела, степени нарушения сознания, объема поражения легочной ткани по данным рентгенологического обследования, газового состава крови, количества лейкоцитов, уровня мочевины, альбумина. При этом необходимо отметить, что ни один из

данных алгоритмов не учитывает изменения гемостазиологического статуса, которое имеет место у пациентов с инфекционным поражением легочной ткани.

В последнее 10-летие получены новые данные о роли легких в регуляции коагуляционного каскада. Так, известно, что воздействие провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и липополисахаридов бактериальных мембран на моноциты приводит к увеличению продукции тканевого фактора макрофагами и эндотелием в 10 раз и более [3—5] и как следствие к активации внутрисосудистого свертывания, конечным итогом, которого является образование и отложение в интерстиции легких фибрина. Фибрин и тромбин в свою очередь способны стимулировать лейкоциты к выработке ИЛ-6 и ИЛ-8, тем самым замыкая порочный круг [6—8]. Помимо этого, связывание FVIIa с TF приводит к стимуляции образования транскрипционных регуляторов, ростовых факторов, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-8), хемокинов и коллагеназы [9].

В экспериментальных исследованиях было установлено, что инстиляция в бронхы липополисахаридов грамотригативных бактерий приводит к дозозависимому росту числа нейтрофилов, уровней тканевого фактора и комплекса тромбин—антитромбин в БАЛ, отражающим активацию внутрилегочной коагуляции [10]. В последнее время появились подобные сведения и о грампозитивных патогенах, у которых в составе мембран есть липотейхоевая кислота, сходная по своим свойствам с липополисахаридом.

Информация для контакта.

Бедило Наталья Витальевна (Bedilo Natalia Vitalyevna), e-mail: natalya.bedilo@yandex.ru

ридами [11]. Известно, что эпителий легких и фибробласты секретируют PAI-1, особенно активно при пневмонии [12, 13]. Так, обнаружены повышенные уровни PAI-1 в БАЛ у пациентов с пневмонией [14]. Немаловажно, что PAI-1 совместно с урокиназой и интегринами связывается с витронектином, подавляя тем самым миграцию клеток в зону воспаления [15,16]. Известно, что транскрипция PAI-1 стимулируется такими провоспалительными субстанциями, как тканевой фактор роста β и туморнекротизирующий фактор [17]. Уровень фактора Виллебранда, вырабатываемого эндотелием и тромбоцитами, значительно возрастает при воспалительных процессах различного генеза, что закономерно усиливает коагуляционный потенциал гомеостаза. Так, R.D. Stapleton и соавт. [18] показали, что уровень фактора Виллебранда повышен у пациентов с острым повреждением легких, являясь маркером нарушения функции эндотелия.

Целью нашего исследования явилась оценка в динамике отдельных гемостазиологических показателей и маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с ВП.

Материал и методы. Проведено наблюдательное поперечное исследование на базе 2-го терапевтического отделения и ОРИТ ГБУЗ АО Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич Архангельска. Набор пациентов проводился в период с декабря 2011 по март 2013 г. Лабораторная часть исследования выполнена на базе лаборатории гемостаза и атеротромбоза ГБУЗ АО Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич и ЦНИЛ СГМУ.

Лабораторные исследования проводили на момент поступления пациента в стационар (до начала проведения антикоагулянтной и антифибринолитической терапии) — первая точка и перед выпиской пациента из стационара (в день проведения контрольной рентгенографии) — вторая точка. Выписку пациента из стационара проводили при рентгенологически подтвержденном полном исчезновении инфильтративных изменений либо остаточных явлениях в виде наличия усиления легочного рисунка, плевральных наложений. Исходя из цели нашей работы, были изучены следующие показатели системы гемостаза: Д-димер (ДД), РКФМ, время самосборки фибрина (ТП-тест) [19], а также ФГ, активность АТ-3. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции определялся уровень ФВ и активность PAI-1. Лабораторные измерения проводили на автоматическом коагулометре StaCompact (Швеция), активность PAI-1 — на ИФА-анализаторе Anthos (Швеция), РКФМ и время самосборки фибрина — реактивами ООО "Технология-Стандарт" (Россия) по методике В.А. Ельковой и А.П. Момота, И.А. Тараненко И.А. соответственно. Количество тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе Sysmex KX-21.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программы STATA. Ввиду ненормального распределения большинства изучаемых показателей они представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_1 и Q_3). Сравнение зависимых групп по количественным признакам проводили по критерию знаковых рангов Вилкоксона. Для сравнения независимых групп применялся критерий Манна—Уитни (2 группы) или Краскелла—Уоллиса (3 группы и более). Использовали коэффициент корреляции Спирмена. Статистическая значимость различий устанавливалась при $p < 0,05$ и $p < 0,005$, $p < 0,017$ при множественных сравнениях (коррекция p по числу сравниваемых групп). Рассчитывался относительный риск (ОР) тяжелого течения, а также неполного рентгенологического разрешения пневмонии в зависимости от уровня маркеров тромбинемии на момент поступления и выписки из стационара соответственно. Проводили ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности лабораторных показателей и их взаимосвязи с рентгенологическим разрешением ВП.

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам нашей работы медианное значение возраста включенных в исследование пациентов составило 51 (34,3; 69,3) год. Из 61 пациента у 17 пневмония имела тяжелое течение (по классификации А.Г. Чучалина [1]). Со-

стояние 16 (26 %) пациентов потребовало госпитализации в ОРИТ, из них 6 человек умерли на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности (ПОН) и септического шока. Благоприятный исход отмечен у 55 пациентов, из которых у 23 (37 %) наблюдалось полное рентгенологическое разрешение, 32 (52%) пациента выписаны с остаточными явлениями в виде усиления легочного рисунка, значительным уменьшением размеров инфильтрата и плевральными наложениями.

ССВР оценивали согласно критериям American College of Chest Physicians (ACCP), Chicago [20]: гипертермия (более 38°C) или гипотермия (менее 36°C); тахипноэ (более 20) или гипоксемия (менее 32 мм рт. ст.); тахикардия более 90 ударов в 1 мин; лейкоцитоз более $12 \cdot 10^9/\text{л}$ или лейкопения менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$ или палочкоядерный сдвиг более 10%. Каждый критерий оценивали в 1 балл, число баллов суммировали. Исходя из этого, у 13 пациентов ССВР был оценен в 1 балл, у 20 — в 2 балла, 10 пациентов имели ССВР, оцененный в 3 и 4 балла, у 16 пациентов ССВР отсутствовал. Состояние 16 пациентов ОРИТ оценивалось на момент госпитализации по шкале SOFA и составило 0—11 (Me 4 балла) при максимально возможных 24 баллах. ИВЛ проводилась 8 пациентам.

Исходя из локализации поражения все пациенты были разделены на имеющие тотальное поражение одного легкого или двустороннюю пневмонию с поражением более двух долей — 1-я группа, пневмонию одной или двух долей легкого — 2-я группа, воспаление в одном или двух сегментах легкого — 3-я группа.

На момент госпитализации все маркеры коагуляционной активности гомеостаза у пациентов с ВП были повышены (табл. 1), что свидетельствовало об активации свертывающей системы. Так, результаты ТП-теста (Me 0,68 (0,49; 0,84)) в 73% случаев были значительно ниже границы референсного интервала 0,81, что являлось характерным для состояния гипертромбинемии и подтверждает наши предыдущие исследования [21]. При этом уровень ДД (Me 1,76 (0,84; 3,2)) был повышен в 73% случаев, что согласуется с данными литературы, указывающими, что у пациентов, госпитализированных с диагнозом ВП, средний уровень ДД составил $1,47 \pm 1,05$ мкг/л [22]. Урокиназа, которой богата ткань легких и уровень которой повышен при эндотоксемии [23], видимо, приводит к разрушению фибриновых депозитов до ДД и других продуктов деградации фибрина. Таким образом, повышение уровня ДД демонстрирует не только генерацию тромбина, но и плазмину, характеризую одновременно состояние тромбинемии и плазминемии [24].

Следует отметить, что активность АТ-3 и количество тромбоцитов (Me 104 (85; 115) и Me 228 (172; 267) соответственно), несмотря на состояние тромбинемии, оставались в пределах референсных показателей. Во второй точке исследования в границы нормы вернулись показатели уровня ФГ, ТП-тест, ФВ и СРБ (4,0 (3,43; 4,9) 1,0 (0,82; 1,35), 152 (93; 214), 4,5 (1,99; 12,3) соответственно). Тогда как ДД, РКФМ, PAI-1 в динамике статистически значительно изменились, но референсного интервала не достигали. Обращает внимание статистическое различие в количестве тромбоцитов в первой и второй точках исследования (Me 228 (172; 267) и 304 (248; 400) соответственно), что, по-видимому, связано со снижением количества тромбоцитов в начальном периоде заболевания и восстановлением исходных значений в периоде выздоровления. Ранее в экспериментальных моделях было показано, что тромбоцитарно-лейкоцитарное взаимодействие имеет значение в процессе привлечения лейкоцитов в зону бронхоальвеолярного воспаления, а снижение числа тромбоцитов ослабляет этот эффект [17].

Таблица 1

Результаты лабораторных показателей у пациентов с внебольничной пневмонией (сравнение 1-й и 2-й точки исследования)

Показатель и точки исследования	Референтный интервал	1-я точка Ме (Q ₁ ; Q ₃)	2-я точка Ме (Q ₁ ; Q ₃)	Критерий Вилкоксона, <i>p</i>
ФГ1 } г/л	2—4,0	6,1	5,46 7,76	$Z = -6,15, p = 0,001$
ФГ2		4,0	3,43 4,89	
РКФМ1 } мг/дл		0—4,0	28,0	
РКФМ2	11,0		6,0 21,75	
ТПТ1 } %	0,81—1,19	0,68	0,49 0,84	$Z = -5,6, p = 0,001$
ТПТ2		1,0	0,82 1,35	
АТ-III 1 } %	80—120	104,0	85,0 115,0	$Z = -0,62, p = 0,533$
АТ-III 2		105,0	95,3 117,75	
ДД1 } мкг/мл	0—0,5	1,76	0,84 3,2	$Z = -2,6, p = 0,007$
ДД2		0,99	0,42 1,89	
ФВ1 } %	80—160	199,0	127,8 271,5	$Z = -4,575, p = 0,001$
ФВ2		152,0	93,8 214,0	
РАI-1 1 } Ед/л	1,0—7,0	14,09	7,8 33,24	$Z = -0,729, p = 0,466$
РАI-1 2		12,35	6,9 19,02	
Тр. 1	150—400 · 10 ⁹ /л	228,0	172,0 267,0	$Z = -2,97, p = 0,03$
Тр. 2		304,5	248,8 400,0	
СРБ1 } мг/л	0—5,0	120,81	55,7 262,0	$Z = -6,086, p = 0,001$
СРБ2		4,48	1,99 12,26	

Активность РАI-1 (Ме 14,1 (7,8; 33,2) в 1-й точке исследования превышала физиологическую норму ($p = 0,001$) у 58 пациентов, во 2-й точке (12,4 (6,9; 19,0) — у 44 пациентов. В доступной нам литературе мы не нашли данных об изменении этих показателей в динамике воспалительного процесса. По всей видимости, снижение активности РАI-1, также как и уровня ДД, происходит в более отдаленные сроки после купирования воспалительного процесса в легких. По данным Л.П. Папаян [25], повышенные концентрации ДД у пациентов с тромбозами глубоких вен возвращаются к норме в течение 3 мес. В 1-й точке нашего исследования высокие концентрации ДД, характеризующего высокую фибринолитическую активность плазмы, слабо положительно коррелировали с высокой активностью РАI-1 ($r = 0,325, p = 0,014$). Видимо, активация фибринолиза стимулирует секрецию РАI-1. Также известно, что РАI-1 является острофазовым белком: при воспалении туморнекротизирующий фактор α и ИЛ-1 стимулируют экспрессию гена

Таблица 2

Взаимосвязь лабораторных маркеров со степенью тяжести внебольничной пневмонии

Показатель	Тяжелое течение ($n = 17$)		Течение средней тяжести ($n = 44$)		Критерий Манна—Уитни, <i>p</i>
	Ме	Q ₁ ; Q ₃	Ме	Q ₁ ; Q ₃	
Д-димер, мкг/мл	3,4	3,05; 4,64	1,05	0,51; 1,92	0,001
РАI-1, Ед/л	23,9	13,9; 51,7	10,9	5,87; 22,4	0,026
СРБ, мг/л	262,6	134,9; 324,8	78,7	42,6; 154,8	0,001

Таблица 3

Показатели Д-димера и СРБ в зависимости от выраженности ССВР

Показатель	Баллы ССВР	Число пациентов	Медиана	Q ₁	Q ₃	Критерий Краскела—Уоллиса и <i>p</i>
Д-димер, мкг/мл	0*	19	0,65	0,35	1,59	$*H = 13,4, p = 0,001$
	1	12	1,29	0,57	2,66	
	2	20	1,89	1,03	2,94	
	3*	7	4,04	3,15	9,90	
СРБ, мг/л	0**	19	55,7	25,96	94,6	$**H = 17,2, p = 0,001$
	1	12	115,63	66,52	171,87	
	2	20	255,6	74,37	276,95	
	3**	7	272,85	128,82	353,08	
	4	3	154,11	120,81		

РАI-1 [26]. Кроме того, РАI-1 синтезируется альвеолярным эпителием и фибробластами [14].

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые взаимосвязи между концентрацией СРБ и фибриногеном ($r = 0,607, p = 0,001$), СРБ и РКФМ ($r = 0,598, p = 0,001$), СРБ и ДД ($r = 0,609, p = 0,001$), что еще раз подтверждает взаимосвязь между выраженностью воспалительного процесса и состоянием тромбинемии.

Следующим этапом исследования была оценка зависимости нарушений системы гемостаза с тяжестью течения ВП. По степени тяжести пневмонии пациенты были разделены на среднетяжелых и тяжелых. Мы выявили, что у пациентов с более тяжелым течением заболевания на момент госпитализации отмечены более высокие уровни ДД, РАI-1 и СРБ, чем у пациентов с пневмонией средней тяжести (табл. 2).

Ранее Y. Shilon и соавт. [22] показали, что уровень ДД положительно коррелирует с тяжестью течения ВП, оцененной по шкалам АРАСНЕ и PORT, а по данным другого исследования отмечена положительная корреляция с индексом тяжести пневмонии по шкале PSI [27]. Мы рассчитали относительные риски (ОР) развития тяжелого течения ВП по показателям уровня ДД в дебюте заболевания более 2 мкг/мл (ОР = 21,8, 95% ДИ: 3,09—154,8), по показателю ТП-теста менее 0,5 (ОР = 2,68, 95% ДИ: 1,23—5,84), по уровню СРБ более 200 мг/л (ОР = 4,6, 95% ДИ: 1,87—11,45), по активности РАI-1 более 30 Ед/л (ОР = 2,05, 95% ДИ: 0,88—4,74).

Таблица 4

Зависимость уровней Д-димера и СРБ в начале заболевания от объема поражения легочной ткани

Показатель	Группа по объему поражения	Число пациентов	Медиана	Q ₁	Q ₃	Критерий Краскела—Уоллиса и <i>p</i>
Д-димер1, мкг/мл	1-я*	6	3,31	2,94	5,9	$*Z = -3,18, p = 0,001$
	2-я**	17	3,18	1,68	4,24	
	3-я*, **	38	1,0	0,51	1,87	
СРБ1, мг/л	1-я*	6	202,5	101,5	387,2	$*Z = -2,23, p = 0,023$
	2-я**	17	154,7	87,5	262,7	
	3-я*, **	38	76,5	37,5	186,5	

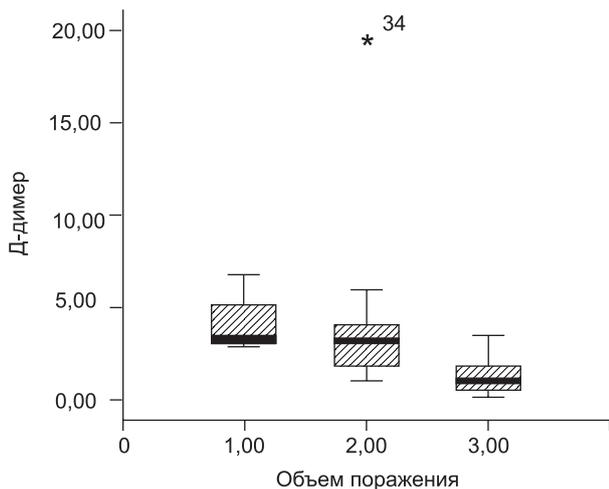


Рис. 1. Связь уровня Д-димера (в мкг/мл) и обширности воспалительного процесса при внебольничной пневмонии.

Ось абсцисс — группы пациентов в зависимости от объема воспаления: тотальное поражение одного легкого или двусторонняя пневмония с поражением более 2 долей — 1-я группа, поражение одной или двух долей легкого — 2-я группа, поражение одного или двух сегментов легкого — 3-я группа. Ось ординат — концентрация Д-димера, мкг/мл.

Проведенный корреляционный анализ показал, что уровни ДД, РКФМ, СРБ и фибриногена положительно коррелировали и с выраженностью ССВР ($r = 0,542$, $p = 0,001$; $r = 0,480$, $p = 0,001$; $r = 0,402$, $p = 0,002$ соответственно). Однако статистически значимые различия лабораторных показателей в зависимости от выраженности ССВР были выявлены только для ДД и СРБ (табл. 3). Также выявлено снижение уровней обоих маркеров у пациентов с 4-балльной оценкой ССВР, что, по-видимому, связано с малым числом пациентов в этой группе ($n = 3$).

Немаловажно отметить, что уровни ДД и СРБ зависели также от обширности воспалительного процесса и возрастали пропорционально увеличению объема воспаления. Так, уровень ДД и СРБ статистически значимо был выше у пациентов 1-й и 2-й групп в сравнении с 3-й (табл. 4) — данные согласуются с результатами, полученными Ribelles и соавт. [28], где было установлено, что уровень ДД был выше у пациентов с лобарной и мультилобарной пневмонией, чем у пациентов с сегментарной пневмонией.

Следующим этапом нашего исследования стал анализ возможной связи изучаемых показателей с исходами ВП (рис. 1). Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на категории умерших и выживших (табл. 5). Как следует из табл. 6, уровень 5 исследуемых показателей статистически значительно различался в группах, что подтверждает результаты, полученные Ribellis и соавт. [28], опреде-

Таблица 5

Показатели гемостаза в зависимости от исхода внебольничной пневмонии

Показатели 1-й точки	Умершие ($n = 6$) (Ме: Q_1 ; Q_3)	Выжившие ($n = 55$) (Ме: Q_1 ; Q_3)	Критерий Манна—Уитни, p
Д-димер, мкг/мл	4,49	1,39 (0,65; 2,85)	$Z = -2,4$, $p = 0,011$
СРБ, мг/мл	262,9	113 (55; 210)	$Z = -2,7$, $p = 0,003$
Антитромбин-3, %	65,0	108 (96; 118)	$Z = -3,3$, $p = 0,001$
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	184,0	230 (188; 289)	$Z = -2,1$, $p = 0,031$
РАI-1, Ед/л	57,0	13,8 (7,71; 25,3)	$Z = -3,2$, $p = 0,001$

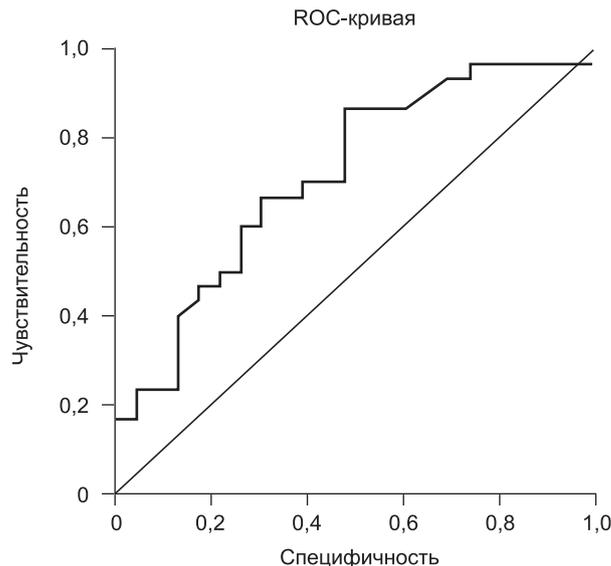


Рис. 2. Чувствительность и специфичность концентрации Д-димера для прогнозирования неполного рентгенологического разрешения ВП.

ливших средний уровень ДД при госпитализации пациентов с ВП, где у умерших впоследствии пациентов он составил $3,78 \pm 2,64$ нг/мл, а у выживших — $1,61 \pm 1,81$ нг/мл. Высокие уровни РАI-1 в БАЛ, по данным P. Prabhakaran и соавт. [29], коррелировали с высокой смертностью у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Уровень фактора Виллебранда в нашем исследовании статистически значимо не различался в группах умерших и выживших (104 (101; 107) и 217 (140; 271), $p = 0,53$), что противоречит результатам, полученным В. Logtaie и соавт. [30]. В данном исследовании уровень фактора Виллебранда определяли у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, находящихся на ИВЛ. Уровень более 450% имел положительную 83% прогностическую значимость неблагоприятного исхода. В нашем исследовании фактор Виллебранда не достигал данного высокого уровня и у пациентов с последующим летальным исходом был в 2 раза ниже, чем у выживших.

Как правило, при пневмонии выздоровление пациента на фоне проводимой терапии наступает в сроки до 4 нед. Клиническими критериями выздоровления принято считать нормализацию клинического состояния пациента, исчезновение физикальных и рентгенологических признаков воспаления [31]. Затяжное течение пневмонии характеризуется отсутствием нормализации клинико-рентгенологической картины в течение 4 нед. Однако следует отметить, что довольно часто динамика клинических признаков выздоровления не согласуется с рентгенологической картиной легких. Так, для восстановления структуры легочной ткани может потребоваться от 3 нед до 6 мес.

Таблица 6

Относительный риск неполного рентгенологического разрешения внебольничной пневмонии

Показатели 2-й точки	Критерий χ^2 Пирсона	Статистическая значимость	Относительный риск и 95% ДИ
Д-димер более 1,0 мкг/мл	5,64	0,018	ОР = 1,8, ДИ 1,08—2,99
РАI-1 более 10 ед/мл	5,0	0,025	ОР = 2,0, ДИ 0,96—4,3
СРБ более 5 мг/л	4,46	0,035	ОР = 1,7, ДИ 1,031—2,8
Фибриноген более 4 г/л	4,25	0,039	ОР = 1,6, ДИ 0,99—2,77

Нами были проанализированы результаты лабораторных показателей в зависимости от рентгенологической картины к моменту выписки пациентов из стационара. Так, установлено, что уровень ДД в отличие от других показателей оказался выше у пациентов с неполным рентгенологическим разрешением пневмонии (Ме 1,21 (0,55; 2,23) в отличие от группы пациентов с полным разрешением Ме 0,5 (0,28—1,21), $p = 0,007$. Расчет относительного риска неполного рентгенологического разрешения для показателей ДД, РАИ-1, СРБ и фибриноген представлен в табл. 6. Возможно, исследование и анализ лабораторных показателей в динамике интенсивной терапии пневмонии позволит избежать промежуточных рентгенографических исследований, тем самым снижая лучевую нагрузку для пациента, что особенно актуально для пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких с часто рецидивирующей пневмонией. При анализе ROC-кривых взаимосвязь между лабораторными маркерами и рентгенологической картиной наилучшим образом отражал уровень ДД (рис. 2) (площадь под кривой 0,717 (95% ДИ: 0,577—0,86). Во 2-й точке нашего исследования уровень ДД, превышающий 1 мкг/мл, имел оптимальные значения чувствительности (63%) и специфичности (70%) для прогнозирования исхода ВП.

ВЫВОДЫ

1. Маркеры коагуляционной активности и эндотелиальной дисфункции при внебольничной пневмонии повышаются в острый период заболевания и закономерно снижаются на фоне интенсивной терапии к моменту выписки пациента, а именно референсных значений достигали уровни фибриногена, фактора Виллебранда, ТП-теста и СРБ.

2. Уровни СРБ и Д-димера прямо связаны с тяжестью внебольничной пневмонии, обширностью воспалительного процесса в легочной ткани, выраженностью синдрома системной воспалительной реакции и исходом заболевания, а уровень РАИ-1 — и с тяжестью и исходом внебольничной пневмонии.

3. Относительный риск неполного рентгенологического разрешения воспаления легочной ткани статистически возрастает при высоких показателях Д-димера, РАИ-1, фибриногена и СРБ. Наибольшей чувствительностью и специфичностью с рентгенологической картиной при внебольничной пневмонии обладает Д-димер, при его уровне более 1 мкг/мл чувствительность составляет 63%, а специфичность — 70%.

REFERENCES. *ЛИТЕРАТУРА

- *1. Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.; 2010.
- *2. Булыгина Н.В., Бедило Н.В. Некоторые вопросы эпидемиологии внебольничных пневмоний в Архангельске. В кн.: Материалы Всероссийской молодежной научно-практической конференции. Архангельск; 2012: 41—3.
3. Jesmin S., Gando S., Matsuda N. et al. Temporal changes in pulmonary expression of key procoagulant molecules in rabbits with endotoxin-induced acute lung injury: elevated expression levels of protease-activated receptors. *Thromb. Haemost.* 2004; 92: 966—79.
4. Maris N.A., De Vos A.F., Bresser P. et al. Activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis in the lung after inhalation of lipopolysaccharide by healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* 2005; 93: 1036—40.
5. Tang H., Ivanciu L., Popescu N., Peer G. et al. Sepsis-induced coagulation in the bronchoalveolar compartment of patients with secondary peritonitis. *J. Infect. Dis.* 2006; 194: 1331—9.
6. Sitrin R.G., Pan P.M., Srikanth S., Todd R.F. Fibrinogen activates NF-kappa B transcription factors in mononuclear phagocytes. *J. Immunol.* 1998; 161: 1462—70.
7. Idell S., Koenig K.B., Fair D.S., Martin T.R., McLarty J., Maunder R.J. Serial abnormalities of fibrin turnover in evolving adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Physiol.* 1991; 261: L240—8.

8. Beutler B., Ruetschel E.T. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3: 169—176.
9. Camerer E., Gjernes E., Wiiger M., Pringle S., Prydz H. Binding of factor VIIIa to tissue factor on keratinocytes induces gene expression. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 6580—5.
10. Hogenwerf J.J., de Vos A.F., Bresser P. et al. Activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis in the human lung upon bronchial instillation of lipoteichoic acid and lipopolysaccharide. *Crit. Care Med.* 2008;
11. Hogenwerf J.J., de Vos A.F., Bresser P. et al. Lung inflammation induced by lipoteichoic acid or lipopolysaccharide in humans. *Am. J. Crit. Care Med.* 2008; 178: 34—41.
12. Idell S. Endothelium and disordered fibrin turnover in the injured lung: newly recognized pathways. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 274—80.
13. Marshall B.C., Sageser D.S., Rao N.V., Emi M., Hoidal J.R. Alveolar epithelial cell plasminogen activator. Characterization and regulation. *J. Biol. Chem.* 1990; 265: 8198—204.
14. Glas G.J., Van der Sluijs K.F., Schultz M.J., Hofstra J.J.H. et al. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 17—25.
15. Chapman H.A. Plasminogen activators, integrins, and the coordinated regulation of cell adhesion and migration. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 1997; 9: 714—24.
16. Kjoller L., Kanse S.M., Kirkegaard T. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 represses integrin- and vitronectin-mediated cell migration independently of its function as an inhibitor of plasminogen activation. *Exp. Cell. Res.* 1997; 232: 420—9.
17. Medkalf R.L. Fibrinolysis, inflammation and regulation of the plasminogen activating system. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 132—42.
18. Stapleton R.D., Dixon A.E. et al. The association between BMI and plasma Cytokine levels in patients with acute lung injury. *Chest.* 2010; 138 (3), 568—77.
- *19. Момот А.П., Тараненко И.А. Патент на изобретение: Способ определения времени самосборки фибрин-мономера. № 2366955; 2007.
20. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101 (6): 1644—55.
- *21. Бедило Н.В., Воробьева Н.А. Экспресс оценка уровня тромбинеми у пациентов с внебольничной пневмонией. Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2012; 2 (выпуск XXIX): 58—9.
22. Shilon Y., Shitrit A.B., Rudensky B. et al. A rapid quantitative D-dimer assay at admission correlates with the severity of community acquired pneumonia. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2003; 14 (8): 745—8.
23. Biemond B.J., Levi M., Ten Cate H. et al. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades. *Clin. Sci. (Lond.)*. 1995; 88: 587—94.
- *24. Воробьева Н.А. ДВС-синдром — что нового в старой проблеме? Архангельск: Северный государственный медицинский университет; 2006; 176.
- *25. Папаян Л.П., Князева Е.С. Д-димер в клинической практике. Пособие для врачей. М.: ООО "Инсайт-полиграфик"; 2002.
26. Sawdey M.S., Loskutoff D.J. Regulation of murine type I plasminogen activator inhibitor gene expression in vivo. Tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- α , and transforming growth factor- β . *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 1346—53.
27. Sulhattin Arslan, Serdal Ugurlu et al. The association between plasma D-dimer levels and community-acquired pneumonia. *Clinics.* 2010; 65 (6): 593—7.
28. Ribelles J.M.Q., Tenias J.M., Grau E., Borrás J.M.Q., Climent J.R. et al. Plasma D-dimer levels correlate with outcomes in patients with community acquired pneumonia. *Chest.* 2004; 124: 1087—92.
29. Prabhakaran P., Ware L.B., White K.E., Cross M.T. et al. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in pulmonary edema fluid are associated with mortality in acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2003; 285: L20—8.
30. Flori H.R., Ware L.B., Milet M., Matthay M.A. Early elevation of plasma von Willebrand factor antigen in pediatric acute lung injury is associated with an increased risk of death and prolonged mechanical ventilation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2007; 8 (2): 96—101.

- *1. Chuchalin A.G. i dr. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for the diagnosis, treatment and prevention. Moscow: 2010 (in Russian).
- *2. Bulygina N.V., Bedilo N.V. Some questions of the epidemiology of community-acquired pneumonia in Arkhangelsk. V kn.: Materialy Vserossiyskoy molodezhnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Arkhangel'sk; 2012; 41—3 (in Russian).
- *19. Momot A.P., Taranenko I.A. Patent for the invention: A method for determining the time of self-assembly fibrin monomer; N 2366955; 2007 (in Russian).
- *21. Bedilo N.V., Vorob'eva N.A. Express thrombinemia assessment of patients with community-acquired pneumonia. Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2012; 2 (vy-pusk XXIX): 58—9 (in Russian).
- *24. Vorob'eva N.A. DIC — what's new in an old issue? Arkhangel'sk: Severnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2006: 176 (in Russian).
- *25. Papayan L.P., Knyazeva E.S. D-dimer in clinical practice. Manual for physicians. Moscow: OOO "Insayt-poligrafik"; 2002: 20 (in Russian).

Поступила 15.06.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.33-008.3-02:618.5-089.888.61-089.166:617-089.5-032:611.829]-084

Р.Г. Багомедов, В.Д. Слепушкин, Х.М. Омарова

ПРОФИЛАКТИКА ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ, РВОТЫ И АБДОМИНАЛЬНОГО ДИСКОМФОРТА ПРИ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ВО ВРЕМЯ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

ГБОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия МЗ РФ; ГБОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия МЗ РФ; МБУЗ Махачкалинский родильный дом № 2

Представлены данные сравнения эффективности различных антиэмических средств, используемых в качестве профилактики интраоперационной тошноты и рвоты во время кесарева сечения в 3 группах (150 женщин). В 1-й группе (80 рожениц) внутривенно вводили 0,08—0,12 мг/кг дроперидола (0,3—0,5 мл 0,25% раствора) и 0,006—0,009 мг/кг атропина сульфата (0,3—0,8 мл 0,1% раствора), во 2-й группе (50 рожениц) — внутривенно вводили 0,04—0,1 мг/кг дексаметазона (4—8 мг). В 3-й группе (20 рожениц) внутривенно вводили 0,1—0,2 мг/кг метоклопрамида (церукал 2 мл 0,5% раствора). При оценке эффективности различных схем установлено, что наиболее эффективным является внутривенное введение малых доз атропина сульфата и микродоз дроперидола.

Ключевые слова: интраоперационная тошнота и рвота, профилактика, спинальная анестезия, кесарево сечение

PROPHYLACTICS OF INTRAOPERATIVE NAUSEA, VOMITING AND ABDOMINAL DISCOMFORT DUE TO SPINAL ANAESTHESIA FOR CAESARIAN OPERATION

Bagomedov R.G., Slepushkin V.D., Omarova H.M.

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Russia; North Osetia State Medical Academy, Russia; Makhachkala Maternity Clinic 2, Makhachkala, Russia

The article deals with data of comparison of different antiemetic drugs used for prophylactics of intraoperative nausea and vomiting (IONV) during caesarian operation. 150 women included in the study were divided into three groups. Patients of the group-1 (80 women) received dproperidol 0.08-0.12 mg kg⁻¹ intravenously and atropine 0.006-0.009 mg kg⁻¹. Patients of the group-2 (50 women) received dexamethasone 0.04-0.1 mg kg⁻¹ intravenously. In the group-3 (20 women) patients received methoklopramide 0.1-0.2 mg kg⁻¹ intravenously. Intravenous administration of low doses of atropine and dproperidol provides the most effective prophylactics of IONV.

Key words: caesarian operation, spinal anaesthesia, intraoperative nausea and vomiting

Спинальная анестезия (СА) стала основным анестезиологическим пособием при кесаревом сечении. Внедрение в широкую практику спинальных игл малого диаметра, современных местных анестетиков отодвинуло на задний план проблемы постпункционной головной боли и высокого моторного блока.

Однако до настоящего времени сохраняется проблема предупреждения интраоперационной тошноты, рвоты (ИОТР) и абдоминального дискомфорта, не связанная со снижением АД, а обусловленная внутривенным введением метилэргобревина, механической тракцией брюшины, тракцией брыжейки тонкого кишечника или выведением в операционную рану матки [1, 2, 4].

В протоколах проведения СА у разных авторов в целях профилактики ИОТР, не связанных со снижением АД, в

премедикацию включают церукал, дексаметазон или эметрон, хотя вопрос о выборе антиэмического средства для профилактики ИОТР вообще и в акушерстве в частности является предметом дискуссий [3].

Цель исследования — сравнить эффективность разных антиэмических средств для профилактики ИОТР при СА во время операции кесарево сечения.

Материал и методы. В исследование включено 150 беременных, родоразрешенных путем кесарева сечения под СА, разделенных на 3 группы.

За 10—15 мин до проведения СА в составе премедикации роженицам внутривенно вводили: в 1-й группе (80 рожениц) 0,08—0,12 мг/кг дроперидола (0,3—0,5 мл 0,25% раствора) и 0,006—0,009 мг/кг атропина сульфата (0,3—0,8 мл 0,1% раствора); во 2-й группе (50 рожениц) — 0,04—0,1 мг/кг дексаметазона (4—8 мг); в 3-й группе (20 рожениц) — 0,1—0,2 мг/кг метоклопрамида (2 мл 0,5% раствора церукала).

Статистическая обработка выполнена с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

Информация для контакта:

Слепушкин Виталий Дмитриевич (Slepushkin V.D.), e-mail: slevit@mail.ru