

ческие критерии коррекции гипофибриногемии были выбраны таким образом, чтобы не допустить снижение его концентрации менее 1 г/л.

Наибольшая сложность была связана с определением тромбоэластометрических критериев коррекции тромбоцитопении, что обусловлено отсутствием специального теста для оценки качества и количества тромбоцитов. Ряд авторов предлагают использовать снижение амплитуды плотности сгустка в тесте ЕХТЕМ на фоне нормальной амплитуды плотности сгустка в тесте FIBТЕМ в качестве такого критерия [6, 13]. Такой подход в большинстве случаев неприменим, так как для пациентов с циррозом печени характерно снижение синтеза фибриногена, в связи с чем амплитуда плотности сгустка в тесте FIBТЕМ ниже нормы. Статистический анализ, проведенный в ходе нашей работы, показал, что CFT является тем параметром тромбоэластометрии, который лучше других отражает динамику количества тромбоцитов, обладает высокой чувствительностью в отношении диагностики тромбоцитопении и может быть использован в качестве критерия для ее коррекции.

Заключение

Метод тромбоэластометрии позволяет дифференцировать причины гипокоагуляции и проводить целенаправленную ее коррекцию. Между результатами стандартных коагуляционных тестов и данными тромбоэластометрии отсутствует значимая корреляция. Показаниями к трансфузии компонентов крови, основанными на результатах тромбоэластометрии, являются: а) для восполнения дефицита факторов свертывания — СТ-ЕХТЕМ > 80 или СТ-INTEМ > 240; б) для возмещения дефицита фибриногена — A10-FIBТЕМ ≤ 0; в) для коррекции тромбоцитопении — одновременное увеличение CFT-EХТЕМ > 300 и CFT-INTEМ > 300.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adam S., Karger R., Kretschmer V. Photo-optical methods can lead to clinically relevant overestimation of fibrinogen concentration in plasma diluted with hydroxyethyl starch. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2010; 16: 461—471.

2. Boer M. T., Christensen M. C., Asmussen M. et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. Anesth. Analg. 2008; 106: 32—44.
3. Coakley M., Reddy K., Mackie I., Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram and conventional coagulation tests. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2006; 20: 548—553.
4. Duguid J., O'Shaughnessy D. F., Atterbury C. et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br. J. Haematol. 2004; 126: 11—28.
5. Gamer M. T., Hofer C. K. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. Anesth. Analg. 2008; 106: 1366—1375.
6. Goerlinger K., Dirkmann D., Hanke A. et al. ROTEM-based algorithm for point-of-care coagulation management in visceral surgery and liver transplantation. Liver Transplant. 2008; 14 (Suppl. 1): 203—204.
7. Kelsey P., Murphy M. F., Brown M. et al. Guidelines for the use of platelet transfusion. Br. J. Haematol. 2003; 122: 10—23.
8. Kitchens C. S. To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? J. Thromb. Haemost. 2005; 3: 2607—2611.
9. Lisman T., Porte R. J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. Blood 2010; 116: 878—885.
10. Nuttall A. G., Brost B. C., Connis R. T. et al. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies // Anesthesiology 2006; 105: 198—208.
11. Peyrou V., Lormeau J. C., Herault J. P. et al. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole bloody. Thromb. Haemost. 1999; 81: 400—406.
12. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit. Care 2010; 14 (2): R52.
13. Roulle S., Pillot J., Freyburger G. et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenemia during orthotopic liver transplantation. Br. J. Anaesth. 2010; 104: 422—428.
14. Shroeder R. A., Johnson L. B., Plotkin J. S. et al. Total blood transfusion and mortality after orthotopic liver transplantation. Anesthesiology. 1999; 91: 329—330.
15. Senzolo M., Burra P., Cholongitas E., Burroughs A. K. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. Wld J. Gastroenterol. 2006; 12: 7725—7736.
16. Steib A., Freys G., Lehmann C. et al. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. Can. J. Anesth. 2001; 48: 1075—1079.

Поступила 20.10.11

ОТДЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УДК 616.94-06:616.155.394]-07:616.151.5

**Г. М. Галстян, А. В. Кречегова, С. А. Васильев, Е. Б. Орел, Л. А. Пустовойт,
Е. О. Егорова, Э. Ю. Сариди, Э. Г. Гемджян, В. М. Городецкий**

СИСТЕМА ФИБРИНОЛИЗА ПРИ СЕПСИСЕ У БОЛЬНЫХ В СОСТОЯНИИ МИЕЛОТОКСИЧЕСКОГО АГРАНУЛОЦИТОЗА

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Нарушения гемостаза являются патогенетическим звеном развития полиорганной недостаточности (ПОН) при сепсисе. Цель исследования — оценить параметры фибринолитической системы у больных сепсисом.

Материал и методы. В исследование включены 55 онкогематологических больных: 45 больных сепсисом и 10 больных контрольной группы без признаков инфекции. Больные сепсисом были разделены на сепсис без ПОН (22) и сепсис с ПОН и септический шок (СШ) (23). Анализировали концентрацию в сыворотке параметров воспаления (С-реактивный белок — С-РБ, прокальцитонин — ПКТ, интерлейкин-6 — ИЛ-6), а также параметры фибринолиза — плазменную активность плазминогена, ингибитора плазмина, t-РА, PAI-1, концентрацию

D-димеров, продолжительность XIIa-зависимого фибринолиза. Больные сепсисом обследовались ежедневно в течение первых 5 сут, затем раз в неделю на протяжении 28 сут, больные в контроле — однократно. Результаты. С-РБ, ИЛ-6 и ПКТ были повышены с первого дня. Концентрации ПКТ, ИЛ-6 были выше при сепсисе с ПОН и СШ, чем при сепсисе без ПОН. Уровень С-РБ был повышен у всех больных. Уровень ПКТ нормализовался на 7-е сутки, С-РБ и ИЛ-6 начали снижаться, начиная с 7-х суток, но оставались выше контроля до 28 сут. Уровни t-PA и ингибитора плазмина у всех больных сепсисом оставались в пределах контроля и значимо не менялись. У больных СШ и сепсисом с ПОН с первых суток отмечено снижение активности плазминогена (в среднем до 62,5%). У больных сепсисом без ПОН активность плазминогена была исходно снижена до 68%, но к концу 2-х суток не отличалась от контроля. Активность PAI-1 повышалась только при сепсисе с ПОН и СШ в первые дни, достигая 200 нг/мл, при сепсисе без ПОН она не превышала контроля. Удлинение времени XIIa-зависимого фибринолиза наблюдалось у всех больных сепсисом с первых суток: при сепсисе без ПОН она составила в среднем 60 мин, а при СШ и сепсисе с ПОН — 120 мин. Укорочение времени лизиса сгустка отмечено с 8-х суток, но и к 28-м суткам оно оставалось длиннее, чем в контроле. Более высокая концентрация D-димеров по сравнению с контролем отмечена у 75% больных сепсисом. Концентрации D-димеров при сепсисе, тяжелом сепсисе и СШ не различались. Повышенная концентрация D-димеров в плазме была прогностически значима. 28-Дневная выживаемость при тяжелом сепсисе и СШ была 60%, при сепсисе без ПОН — 95%. Заключение. Наиболее чувствительным диагностическим тестом при сепсисе является XIIa-зависимый фибринолиз. Изменения плазменной активности плазминогена и PAI-1 регистрируются преимущественно у больных сепсисом с ПОН и СШ. Повышение концентрации D-димеров регистрируется у 75% больных сепсисом.

Ключевые слова: гемобластозы, агранулоцитоз, сепсис, интерлейкин-6, С-реактивный белок, прокальцитонин, плазминоген, ингибитор плазмина, PAI-1, t-PA, D-димеры, XIIa-зависимый фибринолиз

FIBRINOLYSIS SYSTEM IN SEPTIC PATIENTS WITH MYELOTXIC AGRANULOCYTOSIS

Galstyan G.M., Krechetova A.V., Vasilyev S.A., Orel E.B., Pustovoit L.A.,
Yegorova E.O., Saridi E.Yu., Gemdzhyan E.G., Gorodetskiy V.M.

Purpose. Hemostasis disorders are the part of multiple organ failure (mOF) in sepsis. This work objective is to evaluate the system parameters in septic patients.

Patients and methods. 55 oncohaematological patients were included in study: 45 with sepsis and 10 patients in control group (no signs of infection). Septic patients were subdivided into septic patients without multiple organ failure, patient with multiple organ failure and patients with septic shock.

The C-reactive protein (CRP), procalcitonine (pCT), interleukine-6 (IL-6) serum concentration and fibrinolysis parameters were measured. Patients were examined daily during first 5 days, later once a week during 28 days, control group was examined one time.

Results. Levels of CRP, IL-6 and PCT were raised since 1st day. PCT and IL-6 concentrations were higher in sepsis and MOF group and septic shock group, than in sepsis without MOF group. CRP was raised in all patients. PCT went to normal at 7th day, CRP and IL-6 have started to decrease after 7th day, but both were higher, than in control group. T-PA and plasmin inhibitors were comparable to control group and haven't changed significantly. Septic shock patients and patients with MOF have shown a decrease of plasminogen activity. Patients without MOF have shown an initially decreased plasminogen activity, but after 2 days it was similar to control group. PAI-1 activity was increased only in septic shock and MOF groups in first days, and was similar to control group in cases of no MOF. Extended XIIa-dependent fibrinolysis time in average was present in all septic patients since 1st day, and extended twice in MOF and septic shock groups. Clot lysis time tended to decrease starting from 8th day, but it was longer than in control group till 28th day. A raised D-dimer concentration compared to control group was present in 75% of patients, but no difference was found among subgroups. A raised D-dimer serum concentration was relevant for prognosis.

Conclusion. The most sensitive diagnostic test in sepsis is XIIa-dependent fibrinolysis. Plasminogen and PAI-1 activity changes are mostly present in patient with MOF and septic shock. The 28-day survival rate was 60% in MOF and septic shock groups and 95% in no MOF groups. A raised D-dimer concentration was found in 75% of septic patients.

Key words: hemoblastosis, agranulocytosis, sepsis, interleukine-6, C-reactive protein, procalcitonine, plasminogen, plasmin inhibitor, PAI-1, t-PA, B-dimers, XIIa-dependent fibrinolysis

Введение. Нарушения гемостаза являются узловым патогенетическим звеном развития органной патологии при сепсисе [1]. Возникающий дисбаланс между системами коагуляции, естественных антикоагулянтов, с одной стороны, и системой фибринолиза — с другой, приводит при сепсисе к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в зоне микроциркуляции и нарушению тканевой и органной перфузии. Важнейшую роль в этих процессах играет система фибринолиза, основная функция которой заключается в "очистке" сосудистого русла от сгустков посредством деградации фибрина. Главными ферментами системы фибринолиза являются плазмин, тканевый активатор плазминогена (tissue plasminogen activator — t-PA), ингибитор активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1 — PAI-1), ингибитор плазмина

или α_2 -антиплазмин, α_2 -макрोगлобулин, ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином. Почти все ферменты этой системы в той или иной степени задействованы при сепсисе.

Плазмин — энзим, образующийся из плазминогена под действием t-PA и лизирующий сгустки. Установлено, что при септическом шоке (СШ) плазменная активность плазминогена у выживших больных снижается транзиторно, в то время как при летальном исходе ее снижение сохраняется в течение недели [2]. Найдено, что наличие ДВС-синдрома у больных сепсисом сопровождается более низким уровнем активности плазминогена, чем при его (ДВС) отсутствии [3].

Введение эндотоксина, интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли α (ФНО α) здоровым добровольцам и животным приводило к транзиторному повышению в крови уровня t-PA [4—6], достигавшему максимума через 2 ч [3].

t-PA ингибируется PAI-1, который образует с ним неактивные комплексы t-PA—PAI-1 [7]. В эксперименте введение эндотоксина, ИЛ-1, ФНО α , С-реактивного белка (С-РБ) приводило к высвобождению PAI-1 из эндотелиальных клеток [8, 9]. Установлена корреляция между уровнем PAI-1 и уровнями

Информация для контакта.

Галстян Геннадий Мартинович — д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ГНЦ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: ggalst@rambler.ru

Характеристика больных сепсисом основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n = 45)	Контрольная группа (n = 10)
Возраст, годы	39,2 ± 2,6 (18—74)	33 ± 2,3 (20—60)
Пол (м/ж)	22/23	6/4
Острый миелоидный лейкоз	17 (38%)	4 (40%)
Острый лимфобластный лейкоз	11 (24%)	2 (20%)
Хронический миелолейкоз	1 (2%)	—
Неходжкинские лимфомы	12 (27%)	3 (30%)
Лимфогранулематоз	4 (9%)	1 (10%)

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках Me (min—max).

ФНО α и ИЛ-6 [10]. Благодаря этому спустя 3—4 ч после инъекции эндотоксина фибринолитическая активность полностью подавляется [11].

По данным J. F. Hesselvik и соавт. [12], в группе выживших больных при септическом шоке активность ингибитора плазмина (ИП) снижена в течение первых 2 дней. При сравнении групп больных с сепсисом, осложнившимся ДВС, и без ДВС-синдрома активность ИП была ниже у больных с ДВС-синдромом [3].

Количество лизируемого в процессе фибринолиза фибрина пропорционально концентрации D-димеров. При сепсисе повышение уровня D-димеров в плазме [13] может регистрироваться еще до развития клинической картины сепсиса [14]. Предполагают, что при сепсисе плазменная концентрация D-димеров отражает не столько тяжесть инфекционного воспаления, сколько указывает на нарастание полиорганной недостаточности — ПОН [13].

Несмотря на множество работ, изучавших систему фибринолиза при сепсисе, мало известно, когда и в какой последовательности возникают в ней изменения, как долго они сохраняются, изменяются ли при лечении сепсиса, как связаны они с маркерами воспаления, каково их диагностическое и прогностическое значение.

Особенно важное значение приобретает изучение нарушений гемостаза при сепсисе в онкогематологии. У онкогематологических больных в период миелотоксического агранулоцитоза после химиотерапии сепсис развивается почти в 1/3 случаев [15]. Больные сепсисом составляют большую часть пациентов отделения реанимации в гематологической клинике [16]. Ранее нами было показано, что течение инфекционного процесса у этой категории больных, подчиняясь общим закономерностям, в то же время имеет и свои специфические особенности. К ним относятся скоротечность, полиэтиологичность, быстрое развитие ПОН, частое сочетание с геморрагическим синдромом, зачастую обусловленные как исходными, так и развившимися нарушениями в системе гемостаза [15]. Работы, посвященные изучению гемостаза при сепсисе у этой категории больных, остаются актуальными.

Цель настоящей работы — оценить изменения основных параметров, характеризующих систему фибринолиза, у больных сепсисом в состоянии миелотоксического агранулоцитоза, выявить их значимость для диагностики и оценки адекватности терапии.

Материал и методы. В проспективное исследование, выполненное с 1 января 2008 по 30 апреля 2009 г., были включены 55 больных (28 мужчин, 27 женщин), находившихся на лечении в Гематологическом научном центре. В исследование вошли больные с различными формами гемобластозов, у которых после курса химиотерапии развился миелотоксический агранулоцитоз (лейкоциты или гранулоциты крови < 0,5 · 10⁹/л).

Основную группу составили больные, у которых течение миелотоксического агранулоцитоза осложнилось сепсисом. Диагноз сепсиса и его осложнений устанавливали согласно принятым критериям [17]. Больных включали в исследование в течение первых 24—48 ч после появления признаков инфекции. Поскольку онкогематологическое заболевание, проводимая химиотерапия, состояние агранулоцитоза могли повлиять на изучаемые параметры, их сравнивали не с нормой, устанавливаемой, как правило, у здоровых лиц, а с уровнем в контрольной группе, в которую вошли больные теми же онкогематологическими заболеваниями, которым были проведены аналогичные курсы химиотерапии и у которых также развился агранулоцитоз, но не было признаков инфекции.

В основную группу больных сепсисом были включены 45 человек, в контрольную группу — 10 (табл. 1). Больные в обеих группах сопоставимы по половозрастной структуре и основным нозологическим формам гемобластозов.

В зависимости от тяжести течения сепсиса больные основной группы разделили на 2 подгруппы: сепсис без ПОН (у 22 больных), а также больных с сепсисом, протекающим с ПОН (тяжелый сепсис), и СШ (23 больных).

После включения в исследование больные в основной группе обследовались ежедневно в течение первых 5 дней, а затем раз в неделю на протяжении 28 дней. Больные контрольной группы обследовались однократно при включении в исследование.

В указанные сроки определяли сывороточные концентрации С-РБ, прокальцитонина (ПКТ), ИЛ-6, плазменную активность

плазминогена, ингибитора плазмина, ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), тканевого активатора плазминогена (t-PA), концентрацию D-димеров, продолжительность XIIa-зависимого лизиса эуглобулинового сгустка.

Определение концентрации С-РБ проводили количественным методом кинетической нефелометрии на иммунохимических анализаторах (Beckman Coulter: IMMAGE и Aray 360, США), концентрации ИЛ-6 — иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе (Beckman Coulter Access Immunoassay System II, США), концентрацию ПКТ — количественным иммунолюминиметрическим методом (BRAHMS PCT LIA, Германия) на люминометре Lumat 9507.

Концентрацию D-димеров определяли с помощью количественного иммуноферментного метода на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 ("Sysmex Corporation", Япония) с использованием реагента D-DIMER Test ("Dade Behring", Германия). Активность ингибитора плазмина измеряли хромогенным методом (тест-система НПО Ренам). Активность плазминогена в плазме крови определяли с помощью хромогенного субстрата (набор Реахром-Плазминоген, НПО "Ренам"). Определение количества PAI-1 проводили иммуноферментным методом с помощью наборов PAI-1 Antigen ELISA ("Technoclone"). XIIa-зависимый лизис эуглобулинов проводился по Г. Ф. Еремину и А. Г. Архипову [18].

Данные обрабатывали с помощью статистических пакетов SPSS, версия 10.0.5 (SPSS Inc.) и Origin 6.0 Professional. Использовали методы описательной статистики, сравнения выборок, анализа таблиц сопряженности (точный критерий Фишера), корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена), анализа выживаемости (метод Каплана—Мейера) и множественной регрессии (логистическая регрессия, критерий Вальда). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [19].

Результаты исследования и их обсуждение.

Этиология сепсиса у больных в агранулоцитозе

Среди больных сепсисом преобладала (34%) бактериемия, вызванная грамположительной флорой. Грамотрицательная бактериемия встречалась в 21% случаев. У 16% больных в крови одновременно выявлены грамположительные и грамотрицательные патогены. Грибы являлись причиной сепсиса лишь в 2,6% случаев. В 26% случаев при наличии клинической картины сепсиса патогены в крови не обнаружены. Среди грамположительной флоры преобладали Staphylococcus coagulase-negative (10), Staphylococcus faecalis (6) и Streptococcus viridans (5), реже встречались Enterococcus faecalis (3). Среди грамотрицательной флоры основными возбудителями были Escherichia coli (7), Klebsiella pneumoniae (6), реже встречались Pseudomonas aeruginosa (5), Salmonella species (3), Enterobacter cloacae (2). Грибовый сепсис был вызван Candida albicans (1), Aspergillus fumigatus (1).

Маркеры воспаления при сепсисе у онкогематологических больных в агранулоцитозе

Концентрация ИЛ-6 в сыворотке больных СШ и тяжелым сепсисом зарегистрирована более высокой ($p < 0,05$), чем у

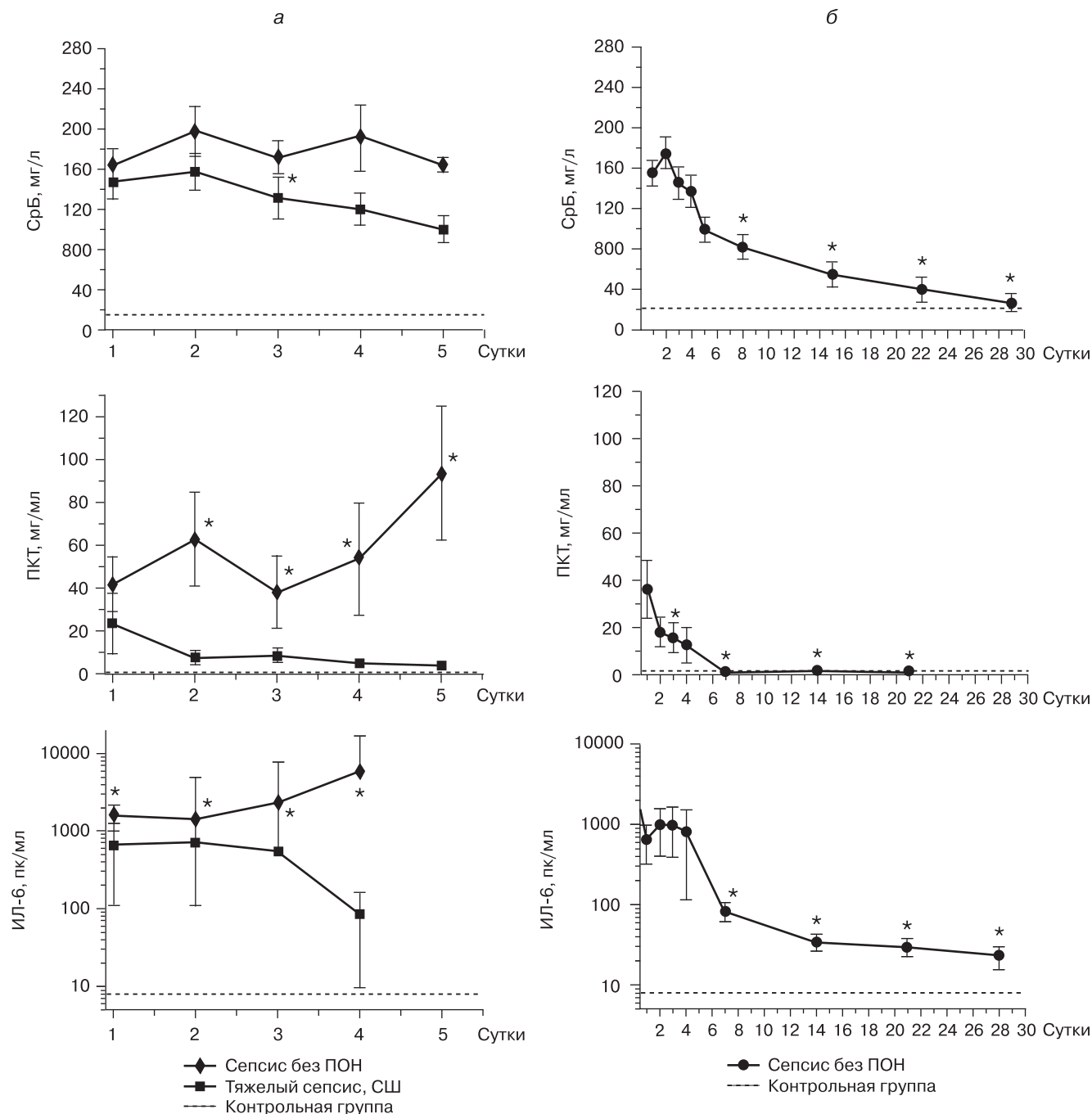


Рис. 1. Изменения параметров воспаления у больных с сепсисом в течение первых 4 сут (а) и 28 сут (б).

Здесь и на рис. 2: а — $p < 0,05$ при сравнении сепсиса без ПОН с тяжелым сепсисом, СШ; б — $p < 0,05$ по сравнению с 1-ми сутками сепсиса.

больных сепсисом без ПОН, достигая у отдельных больных 20 000 пк/мл (рис. 1, а). Установлено, что, начиная с 7-х суток, наблюдается по сравнению с 1-ми сутками достоверное ($p < 0,05$) снижение сыровоточной концентрации ИЛ-6 (рис. 1, б). Однако через 28 сут его уровень оставался также повышенным по сравнению с контрольной.

Сыровоточная концентрация ПКТ также была выше при тяжелом сепсисе и СШ, достигая максимально 274 нг/мл, чем при сепсисе без ПОН (см. рис. 1, а). У всех больных сепсисом уровень ПКТ превышал значения контрольной группы. На фоне лечения к концу 1-й недели сыровоточная концентрация ПКТ достигала уровня контрольной группы, сохраняясь в этих пределах на протяжении всего периода наблюдения (см. рис. 1, б).

Сыровоточная концентрация С-РБ была повышена у всех больных сепсисом. На 3-и сутки наблюдения в подгруппе тяжелого сепсиса и СШ она стала достоверно выше ($p < 0,05$), чем при сепсисе без ПОН (см. рис. 1, а). По мере лечения, начиная с 7-х суток, сыровоточный уровень С-РБ достоверно ($p < 0,05$)

снижился по сравнению с началом развития сепсиса. Но, несмотря на постепенное снижение, к 28-му дню наблюдения уровень С-РБ оставался выше, чем в контрольной группе (рис. 1, б).

Фибринолитическая система при сепсисе

Зарегистрировано, что у больных СШ и тяжелым сепсисом с 1-х суток наблюдения снижена активность плазминогена (в среднем до 62,5%). У отдельных больных активность плазминогена снижалась до 22%. У больных сепсисом без ПОН активность плазминогена была также исходно снижена до 68%, но к концу 2-х суток не отличалась от таковой в контрольной группе. Начиная со 2-х суток, уровень плазминогена у больных сепсисом без ПОН был статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем при тяжелом сепсисе и СШ (рис. 2, а). В группе больных с сепсисом отмечено (начиная с 7-х суток) статистически значимое ($p < 0,05$) повышение активности плазминогена (рис. 2, б).

Активность РАИ-1 в контрольной группе не превышала 30 нг/мл. Только у больных тяжелым сепсисом и СШ уровень РАИ-1

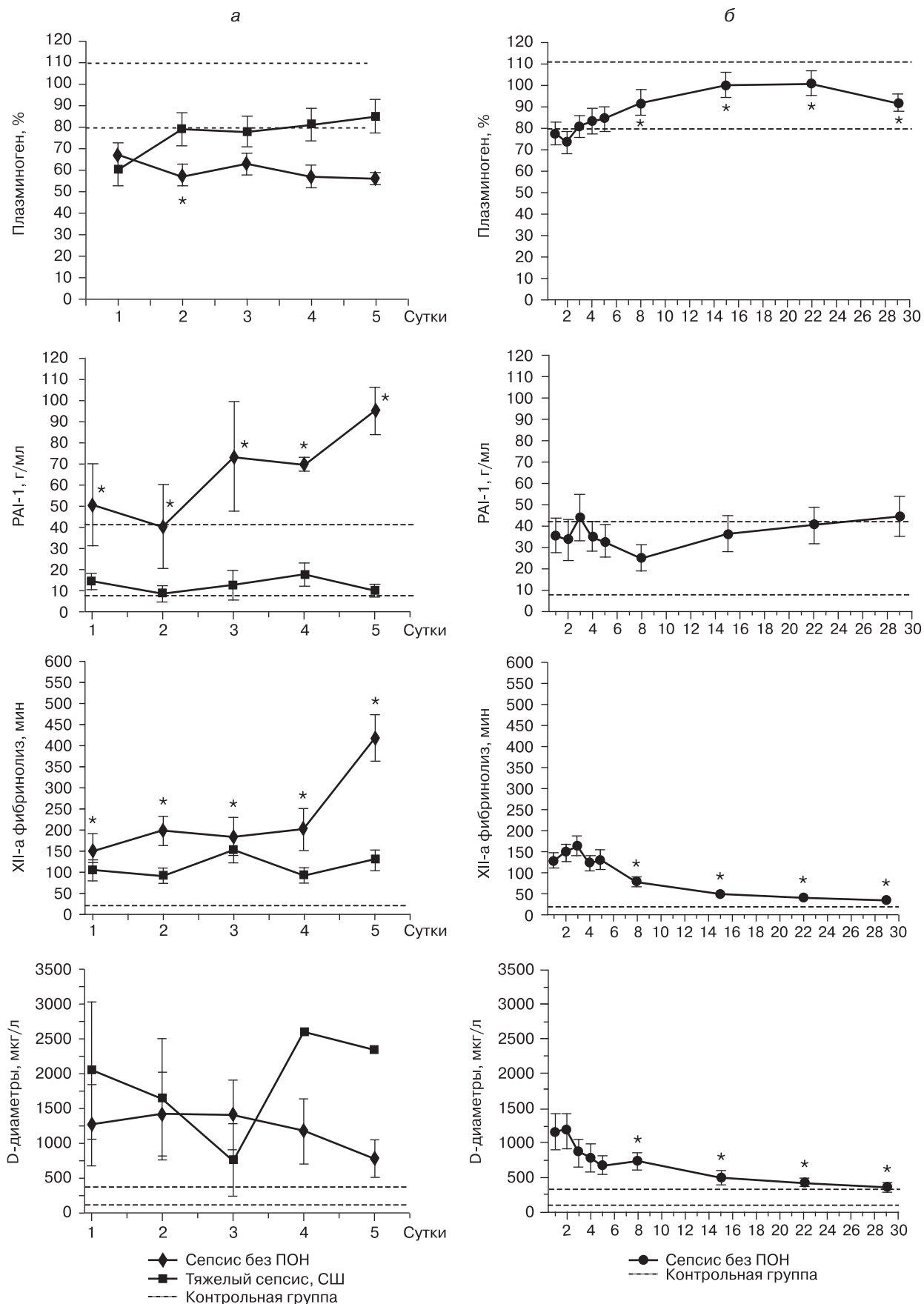


Рис. 2. Изменения параметров фибринолиза у больных сепсисом в течение первых 4 сут (а) и 28 сут (б).

повышался уже в первые дни, достигая у отдельных больных 200 нг/мл (см. рис. 2, а), в то время как у больных сепсисом без ПОН он не превышал контрольных величин (табл. 2). В резуль-

тате на протяжении всех первых дней наблюдения PAI-1 у больных тяжелым сепсисом и СШ был достоверно выше, чем у больных сепсисом без ПОН (см. рис. 2, а). При исследовании уровня

Таблица 2

Частота выявленных отклонений от контрольных значений параметров фибринолиза и воспаления за весь период наблюдения

Показатель	Контрольная группа		Основная группа		
	min—max	среднее значение	min—max	среднее значение	доля больных с отклонениями от контроля, %
РАI-1, нг/мл	7—43	34,5	0—200	34,5	26
t-PA, нг/мл	0,1—20	8,9	0—35	8,9	7
Плазминоген, %	80—110	85,9	22—231	75,9	82
Ингибитор плазмينا, %	80—130	101	10—193	110,6	40
D-димеры, мкг/мл	125—309	214	65—15 286	1177,78	75
XIIa-фибринолиз, мин	9,5—17,3	12	10—800	139,3	95
ПКТ, нг/мл	0,03—0,47	0,23	0—329	35,6	91
ИЛ-6, пк/мл	5,6—11,7	7,31	27—29 156	2080	100
C-РБ, мг/л	4,8—11,8	8,5	23—391	171,8	100

РАI-1 за 28 дней в целом по группе у больных сепсисом значимых изменений этого показателя не выявлено (см. рис. 2, б).

Уровни t-PA и ингибитора плазмينا у всех больных оставались в пределах контрольных величин и значимо не изменялись (см. рис. 2).

Удлинение времени XIIa-зависимого лизиса эуглобулинового сгустка наблюдалось у всех больных с первых суток наблюдения. При продолжительности времени XIIa-зависимого фибринолиза в контрольной группе максимально до 17 мин (см. табл. 2) у больных с сепсисом без ПОН она составила 60 мин, а у больных СШ и тяжелым сепсисом — 120 мин, у некоторых больных — 800 мин. Найдены статистически значимые ($p < 0,05$) различия в длительности XIIa-зависимого фибринолиза между больными с сепсисом без ПОН и сепсисом, протекающим с ПОН, и СШ (см. рис. 2, а). После лечения происходило укорочение времени лизиса сгустка, которое становилось значимым ($p < 0,05$) к 8—10-м суткам по сравнению с 1-ми сутками, но и к 28-м суткам оно оставалось более длительным, чем в контрольной группе (см. рис. 2, б).

Более высокая концентрация D-димеров по сравнению с контрольной группой отмечена у 75% больных сепсисом. Концентрация D-димеров у больных сепсисом, тяжелым сепсисом и СШ не различалась (см. рис. 2, а). Статистически значимое ($p < 0,05$) снижение D-димеров у больных сепсисом зарегистрировано с 7-х суток. Это снижение продолжалось и в дальнейшем, однако к 28-му дню у больных сепсисом уровень D-димеров оставался выше, чем в контрольной группе (см. рис. 2, б).

Мы проанализировали частоту отклонения от нормы различных показателей воспаления и фибринолиза за весь период наблюдения (см. табл. 2). Если маркеры воспаления были повышены почти у всех больных сепсисом, то частота отклонения от контрольных значений параметров фибринолиза была различной (см. табл. 2). Тест XIIa-зависимого фибринолиза был удлинен почти у всех больных, повышенный уровень D-димеров — у 75%, сниженный уровень плазминогена — у 82%. Редко встре-

Таблица 3

Корреляционные связи между маркерами воспаления и параметрами фибринолиза

Параметр	C-РБ	ПКТ	ИЛ-6
XIIa-фибринолиз	$r_s = 0,55$; $p = 0,01$	$r_s = 0,23$; $p = 0,004$	$r_s = 0,22$; $p = 0,05$
РАI-1	—	$r_s = 0,38$; $p = 0,01$	$r_s = 0,26$; $p = 0,006$
Плазминоген	—	$r_s = -0,2$; $p = 0,001$	—
D-димеры	$r_s = 0,34$; $p = 0,01$	—	—

чались отклонения таких параметров, как РАI-1, t-PA, ингибитор плазмينا (см. табл. 2).

Установлены корреляционные связи между параметрами фибринолиза и маркерами воспаления (табл. 3).

Не выявлено различий в параметрах гемостаза в зависимости от этиологии сепсиса. 28-Дневная выживаемость при тяжелом сепсисе и СШ была ниже, чем при сепсисе без ПОН. Все случаи летального исхода зарегистрированы в течение 1-й недели сепсиса (рис. 3).

Выявлено, что повышенная концентрация D-димеров в плазме связана с летальным исходом у больных сепсисом: у выживших больных медиана составила 759 мкг/л, у умерших — 1214 мкг/л (OR 1,1; $p = 0,01$) (табл. 4).

Описывая изменения фибринолитической системы при сепсисе, большинство авторов уделяют внимание изменению активности РАI-1 под действием воспалительных медиаторов. Провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6) действуют на эндотелиальные клетки и приводят к высвобождению РАI-1 [8], который, ингибируя t-PA, подавляет образование плазмينا из плазминогена. По данным Т. Ива и соавт. [20], у больных сепсисом, протекающим с ПОН, уровень РАI-1 был в 5 раз выше, чем в группе больных сепсисом без ПОН, и в 10 раз выше, чем у больных без инфекционных осложнений, перенесших хирургические операции. R. M. Mesters и соавт. [21] считают, что плазменная активность РАI-1 более 5 нг/мл

может являться предиктором летальности с чувствительностью 92% и специфичностью 100%.

Однако в нашем исследовании не было столь значительных различий между подгруппами больных сепсисом. Только у больных тяжелым сепсисом и СШ отмечалось повышение активности РАI-1 и снижение плазминогена. Активность РАI-1 у больных тяжелым сепсисом и СШ была в 2—3 раза выше, чем в контрольной группе. При эффективном лечении она снижалась в течение суток.

Полученные результаты согласуются с данными авторов [21, 22], на основании которых они предложили считать уровень РАI-1 маркером неблагоприятного прогноза при сепсисе. По данным других исследователей [23, 24], высокий уровень РАI-1 в плазме крови ассоциируется не с прогнозом, а с развитием ДВС-синдрома у больных сепсисом. Наш анализ кривых выживаемости в течение 1-й недели среди больных с СШ и тяжелым сепсисом, у которых был высокий уровень РАI-1, также показал, что смертность у них была значительно выше, чем у больных сепсисом без ПОН (см. рис. 3), у которых наблюдался сниженный уровень РАI-1. Однако многофакторный анализ не выявил активность РАI-1 в качестве фактора неблагоприятного прогноза, даже при значительном повышении активности в плазме РАI-1 исход заболевания у больных может быть благоприятным. В некоторых работах показано, что повышение активности РАI-1 в плазме отмечается преимущественно при грамтрицательной инфекции [25]. Мы подобной закономерности не установили. Таксономические особенности возбудителя не влияли на активность РАI-1 в плазме крови.

Снижение активности плазминогена наблюдалось у всех больных сепсисом, но при сепсисе без ПОН нормализация происходила в течение первых 2 сут, в то время как при тяжелом сепсисе и СШ уровень плазминогена был снижен всю 1-ю неделю лечения. Можно предположить, что одной из причин снижения активности плазминогена при тяжелом сепсисе и СШ является его потребление, переход в плазмин. По данным Т. Ива и соавт. [7], в плазме больных с септической ПОН повышен уровень плазмин—антиплазминового комплекса.

Удивительно, что, несмотря на ведущую физиологическую роль в активации и ингибировании фибринолиза ферментов фибринолитической системы, при наблюдении в течение месяца за больными сепсисом мы не выявили у них существенных изменений в активности t-PA и ингибитора плазмينا. Повышение

Таблица 4

Факторы, значимо связанные с летальным исходом в ОИТ

Фактор	Me (min—max), умершие, n = 11	Me (min—max), выжившие, n = 34	p
D-димеры	1214 (143—8118)	759 (121—7171)	0,05
ИЛ-6	444 (250—10 000)	142 (29—29 156)	0,05
C-РБ	163 (63—391)	130 (23—292)	0,05

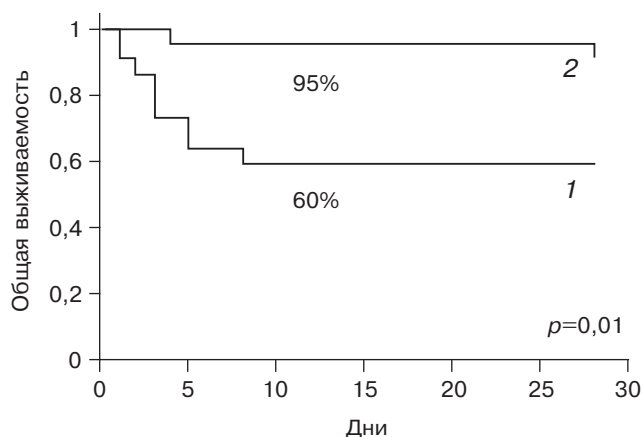


Рис. 3. 28-Суточная выживаемость больных сепсисом без ПОН и с тяжелым сепсисом и СШ. Различие между группами статистически значимо ($p < 0,05$).

1 — больные с тяжелым сепсисом и СШ ($n = 23$); 2 — больные с сепсисом без ПОН ($n = 22$).

уровня t-PA мы выявили только у 2 больных, умерших от СШ, а уровень ингибитора плазмина у больных сепсисом не отличался от такового в контрольной группе. О редком выявлении повышенного уровня плазменной активности t-PA при сепсисе сообщают и другие авторы, связывая это с цикличностью его повышения [20].

Итогом действия фибринолитической системы и лизиса тромбов является образование D-димеров, которые образуются под влиянием плазмина и других фибринолитиков в результате деградации поперечно-сшитого фибрина, входящего в состав тромба.

В нашей работе повышение концентрации D-димеров наблюдалось в обеих группах больных сепсисом, но статистически значимых различий между группами не выявлено. В то же время повышение содержания D-димеров нельзя считать, по нашим данным, наиболее чувствительным параметром фибринолиза, прогностически 100% значимым фактором исхода заболевания у больных сепсисом. В настоящее время среди исследователей нет единого взгляда на прогностическое значение повышения уровня D-димеров в плазме крови при сепсисе. По данным одних авторов [14], концентрация D-димеров в плазме в 1-е сутки развития у больных тяжелого сепсиса обратно пропорциональна 28-дневной выживаемости. По данным К. Okabayashi и соавт. [26], у умерших больных сепсисом плазменная концентрация D-димеров достоверно выше, чем у выживших больных сепсисом. В другом исследовании [13] повышение уровня D-димеров ни за 24 ч, ни за 48 ч не ассоциировалось с худшей выживаемостью больных. Наши данные показывают, что хотя умершие больные, действительно, имели более высокую концентрацию D-димеров в плазме, даже их крайне высокое содержание в плазме не является фатальным. У одного из выживших больных зарегистрировано повышение D-димеров до 15 286 мкг/мл.

По нашим данным, наиболее чувствительным среди параметров фибринолиза оказался тест XIIa-зависимого лизиса эуглобулиновых сгустков. Он был удлиннен при сепсисе у 95% больных. Этот тест оказался чувствительным показателем не только возникновения сепсиса, но и отражал тяжесть состояния больных, их прогноз. По удлиннению времени XIIa-зависимого фибринолиза можно дифференцировать локальную инфекцию от сепсиса [27]. Время лизиса сгустка было более длительным у больных СШ и тяжелым сепсисом по сравнению с больными сепсисом без полиорганной патологии. У некоторых больных вместо контрольных 12 мин лизис продолжался до 12 ч, т. е. фибринолитическая активность плазмы была полностью подавлена. Имелась прямая корреляция между длительностью лизиса сгустка и основными маркерами воспаления — С-РБ, ПКТ, ИЛ-6 (см. табл. 3). По мере проведения эффективного лечения отмечалось укорочение времени лизиса сгустка. Не отражая конкретно ни один из ферментов системы фибринолиза, XIIa-зависимый тест лизиса эуглобулиновых сгустков является, по нашему мнению, интегральным функциональным показателем, отражающим функционирование всей системы в целом, в том числе, вероятно, и тех ее компонентов, которые не измерялись нами.

Мы сравнили частоту выявления отклонений от нормы различных параметров фибринолитической системы при сепсисе у

больных, у которых он развился на фоне миелотоксического агранулоцитоза, с данными обследования больных сепсисом в общей популяции. Оказалось, что в исследуемой нами группе больных повышение PAI-1 было выявлено только у 26% больных, в то время как в общей популяции оно выявляется в 44% [28]. Снижение уровня плазминогена мы нашли у 82% больных, тогда как в общей популяции — у 57,3% [28]. Плазменная активность ингибитора плазмина у наших больных не менялась. Низкую информативность исследования этого показателя при сепсисе отмечают и другие авторы [2]. Концентрация D-димеров в нашем исследовании была повышена в 75% случаев, в общей популяции — в 99,7% [28].

Выявленные различия можно объяснить не только специфическими особенностями обследованного нами контингента больных, но и тем, что мы сравнивали параметры фибринолиза не с нормой, полученной у здоровых лиц, а с контрольной группой, состоявшей из онкогематологических больных без признаков инфекции, в которой верхняя граница нередко превышала физиологическую норму (см. табл. 2). Очевидно, наличие опухолевого заболевания крови, проводимая химиотерапия, помимо инфекции, также влияют на параметры фибринолиза и воспаления, многие из которых являются неспецифическими маркерами сепсиса [29]. Об этом свидетельствует сохраняющийся до 28 сут наблюдения повышенный уровень С-РБ и ИЛ-6, которые оказывают влияние на показатели гемостаза.

Таким образом, система фибринолиза при сепсисе у больных гемобластомами в состоянии агранулоцитоза претерпевает существенные изменения практически у всех больных. Наиболее чувствительным тестом диагностики септического процесса, оценки тяжести его течения, адекватности лечения и прогноза исхода заболевания является продолжительность XIIa-зависимого лизиса эуглобулиновых сгустков. Изменения плазменной активности плазминогена и PAI-1 регистрируются преимущественно у больных тяжелым сепсисом и СШ. Повышение концентрации D-димеров регистрируется у 75% больных сепсисом в состоянии агранулоцитоза вне зависимости от тяжести сепсиса. Активность t-PA и ингибитора плазмина не меняется при сепсисе. Наибольшие изменения параметров фибринолиза выявляются в первые 3 сут сепсиса. Затем активность плазминогена и PAI-1 нормализуется. Параметры D-димеров, XIIa-зависимого фибринолиза сохраняются выше контроля еще в течение месяца.

Динамический контроль параметров фибринолиза у столь тяжелой категории больных, какими являются пациенты реанимационного отделения, поступившие в состоянии сепсиса или СШ на фоне наличия у них гемобластоза, после химиотерапии и в состоянии агранулоцитоза, позволит существенно корректировать как трансфузионную терапию компонентами крови (переливание концентрата тромбоцитов, свежемороженой плазмы), так и назначение медикаментозных средств, влияющих непосредственно на систему гемостаза. Благодаря этому можно ожидать повышения эффективности лечения этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А. И. Сепсис. Дискуссия за круглым столом. Тер. арх. 1986; 3: 109—123.
2. Lorente J. A., Garcia-Frade L. G., Landin L. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. Chest 1993; 103: 1536—1542.
3. Asakura H., Ontachi Y., Mizutani T. et al. Depressed plasma activity of plasminogen or alpha 2 plasmin inhibitor is not due to consumption coagulopathy in septic patient with disseminated intravascular coagulation. Blood Coagul. Fibrinolys. 2001; 12: 275—281.
4. Levi M., Cate H., van der Poll T., van Deventer S. J. H. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. J. A. M. A. 1993; 270: 975—979.
5. Vervloet M. G., Thijs L. G., Hack C. E. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. Semin. Thromb. Hemost. 1998; 24: 33—44.
6. DeLa Cadena R. A., Majluf-Cruz A., Stadnicki A. et al. Activation of the contact and fibrinolytic systems after intravenous administration of endotoxin to normal human volunteers: correlation with the cytokine profile. Immunopharmacology 1996; 33: 231—237.
7. Iba T., Kidokoro A., Fukunaga M. et al. Association between the severity of sepsis and the changes in hemostatic molecular markers and vascular endothelial damage markers. Shock 2005; 23: 25—29.
8. Salgado A., Boveda J. L., Monasterio J. et al. Inflammatory mediators and their influence on haemostasis. Haemostasis 1994; 24: 132—138.

9. Devaraj S., Xu D. Y., Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398—404.
10. Massingnon D., Lepape A., Bienvenu J. et al. Coagulation/fibrinolysis balance in septic shock related to cytokines and clinical state. *Haemostasis* 1994; 24: 36—48.
11. Roemisch J., Gray E., Hoffmann J. N., Wiedermann C. J. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2002; 13: 657—670.
12. Hesselvik J. F., Blomback M., Brodin B., Maller R. Coagulation, fibrinolysis and kallikrein system in sepsis: relation to outcome. *Crit. Care Med.* 1989; 17: 724—733.
13. Shitrit D., Izbicki G., Shitrit A. B. et al. Prognostic value of a new quantitative D-dimer test in critically ill patients 24 and 48 h following admission to the intensive care unit. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2004; 15: 15—19.
14. Dhainaut J.-F., Shorr A. F., Macias W. L. et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: Relationship with mortality and organ failure. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 341—348.
15. Воробьев А. И., Галстян Г. М. Сепсис у гематологических больных. В кн.: Воробьев А. И. (ред.). Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. М.: Литера С; 2009; т. 20: 605—613.
16. Городецкий В. М., Шулушко Е. М., Галстян Г. М. Рождение и современное состояние реанимационной гематологии. *Гематол. и трансфузиол.* 2001; 3: 59—64.
17. Bone R. C., Sibbald W. J., Sprung C. L. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101: 1481—1483.
18. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд. 2-е. М.: Изд-во "Ньюдиамед"; 2001.
19. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика; 1998.
20. Iba T., Fukunaga T., Fukunaga M. et al. Changes in plasma levels of tissue plasminogen activator and plasminogen inhibitor-1 in sepsis with organ failure. *Jpn J. Acute Med.* 1994; 5: 365—372.
21. Mesters R. M., Flörke N., Ostermann H., Kienast J. Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis. *Thromb. Haemost.* 1996; 75: 902—907.
22. Mesters R. M., Flörke N., Ostermann H., Kienast J. Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis. *Thromb. Haemost.* 1996; 75: 902—907.
23. Biemond B. J., Levi M., Ten Cate H. et al. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades. *Clin. Sci.* 1995; 88: 587—594.
24. Menges T., Hermans P. W., Little S. G. et al. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. *Lancet* 2001; 357: 1096—1097.
25. Renckens R., Roelofs J. J., Bonta P. I. et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is protective during severe Gram-negative pneumonia. *Blood* 2007; 109: 1593—1601.
26. Okabayashi K., Wada H., Ohta S. Hemostatic markers and the sepsis-related organ failure assessment score in patients with disseminated intravascular coagulation in an intensive care unit. *Am. J. Hematol.* 2004; 76: 225—229.
27. Галстян Г. М., Городецкий В. М., Васильев С. А., Орел Е. Б. Способ диагностики сепсиса с помощью XIIa-зависимого фибринолиза. Пат. РФ № 2185524 от 02.07.2002 г. Изобретения. Полезные модели. 2002 г. Опубликовано 20.07.2002 Бюл. № 20.
28. Kinasewitz G. T., Yan S., Basson B. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569]. *Crit. Care* 2004; 8: R82—R90. (DOI 10.1186/cc2459).
29. Aird W. C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101: 3765—3777.

Поступила 12.01.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011
УДК 616.94-06:616-018.74]-036.1-092.9

Л. Л. Плоткин¹, А. М. Беспалов², Д. М. Смирнов¹, Н. Н. Тимченко³, Ю. С. Шаповалова³, А. Б. Конради⁴

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ

¹Челябинская государственная медицинская академия; ²Городская клиническая больница № 8, Челябинск; ³Дорожная клиническая больница, Челябинск; ⁴Центральная медико-санитарная часть № 71, г. Озерск

Проведено клинико-экспериментальное исследование с целью найти определенную закономерность в развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом, изучить клиническую эффективность некоторых методов защиты печени.

В экспериментальной части (59 белых беспородных мышей) у животных с индуцированным распространенным перитонитом получены данные о раннем возникновении легочных нарушений, которые предшествуют изменениям в печеночной ткани. В результате клинической части работы, в которой участвовал 181 пациент с тяжелым сепсисом, отмечено, что проявление ОРДС возникает раньше, чем явления печеночной дисфункции, присоединение последней утяжеляет состояние больных и ухудшает прогноз. Применение гептрала и кетамина для защиты печени является клинически эффективным методом, позволяющим снизить показатель летальности.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, тяжелый сепсис, защита печени

CLINICAL SIGNS OF ENDOTRACHEAL DISORDERS IN SEVERE SEPSIS

Plotkin L.L., Bepalov A.M., Smirnov D.M., Timchenko N.N., Shapovalova Yu.S., Konradi A.B.

A clinical-experimental study was carried out. The objective was to find some regularities in endothelial disorder progression in patients with severe sepsis and to evaluate clinical efficacy of some methods of hepatic protection. Experimental part of work was carried out on 59 mice with induced peritonitis. Obtained data shows early emergence of lung disorders that precede changes in hepatic tissue. Clinical part of work included 181 patient with severe sepsis. It was noted that acute respiratory distress syndrome symptoms occurred earlier than hepatic dysfunction, if the latter joints, it aggravates the patients status and worsens the prognosis. Use of Heptral (Ademetionine) and Ketamine in order to protect liver is a clinically effective method which makes possible to decrease the lethality.

Key words: endothelial disorder, severe sepsis, hepatic protection