

Галстян Г.М., Кречетова А.В., Троицкая В.В., Макарова П.М., Шутова Н.А., Гемджян Э.Г., Орел Е.Б., Кесельман С.А., Савченко В.Г.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ТЕРАПИЯ КОНЦЕНТРАТОМ АНТИТРОМБИНА III БОЛЬНЫХ СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ В СОСТОЯНИИ АГРАНУЛОЦИТОЗА

ФГБУ Гематологический научный центр Министерства здравоохранения РФ, Москва

Цель исследования. Оценить эффективность высокодозной терапии антитромбином III (АТ) для лечения септического шока у больных с заболеваниями системы крови в состоянии агранулоцитоза.

Материал и методы. В проспективное контролируемое исследование, проходившее с 2006 по 2012 г. были включены 29 больных с заболеваниями системы крови в возрасте от 18 до 74 лет (медиана 44 года), у которых течение заболевания в период агранулоцитоза осложнилось септическим шоком. Больные рандомизированно распределялись на группу контроля (14 больных) и группу (15 больных), получавших концентрат АТ (АТ-группа). Данные представлены в виде медианы.

Результаты. Группы были сопоставимы по демографическим показателям, тяжести состояния по АРАСНЕ II, глубине тромбоцитопении, сывороточным концентрациям прокальцитонина (ПКТ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ). Активность АТ в плазме была снижена в обеих группах, но в контроле она была выше (медиана 50% против 60%; $p < 0,05$). В группе контроля микроорганизмы в крови выявлены у 9 из 14 больных, в АТ-группе — у 11 из 15 больных. При лечении септического шока концентрации маркеров воспаления снизились ($p < 0,05$): ПКТ через 14 сут в контроле с 43,8 до 1 нг/мл и в АТ-группе через 7 сут с 12,8 до 1,6 нг/мл; СРБ в контроле с 224 до 114 мг/л через 7 сут, в АТ-группе через 14 сут с 146 до 60 мг/л, ИЛ-6 в контроле с 1617 до 100 пг/мл через 3 сут, в АТ-группе с 5895 до 77 пг/мл через 7 сут. Активность АТ в плазме повысилась только в группе АТ (до 127% на 4-е сутки). 28-Суточная выживаемость была выше в АТ-группе, чем в контроле ($60 \pm 13\%$ против $45 \pm 13\%$; $p < 0,05$). Геморрагических осложнений не было во время лечения концентратом АТ. Заключение. Высокодозная терапия концентратом АТ без гепарина эффективна и безопасна у больных с септическим шоком с агранулоцитозом.

Ключевые слова: антитромбин III; гемостаз; септический шок; агранулоцитоз; тромбоцитопения; геморрагические осложнения.

ТHERAPY WITH HIGH-DOSES OF ANTITHROMBIN III IN NEUTROPENIC PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK

Galstyan G.M., Krechetova A.V., Troitskaya V.V., Makarova P.M., Shutova N.A., Gemdjan E.G., Orel E.B., Keselman S.A., Savchenko V.G.

Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

Objective: The aim of the study was to assess efficacy of high-doses of antithrombin III (AT) for treatment of septic shock in patients with an agranulocytosis. *Design:* Prospective, controlled study. *Patients:* 29 patients from 18 to 74 years old, with blood diseases complicated with septic shock. *Dates of study:* from 2006 to 2012. *Methods:* The patients were randomized into two groups. Group-1 included 14 patients, who did not receive AT, and group-2 included 15 patients who received AT. *Results:* Demographic indicators, condition severity according to APACHE II, level of thrombocytopenia, levels of plasma procalcitonin, interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) were the same in both groups. Level of AT was decreased in both groups; however it was higher in the group-1 (50% vs 60%, $p < 0.05$).

*In the group-1, microorganisms were found in the blood of 9 patients. In the group-2, the microorganisms were found in the blood of 11 patients. Inflammation markers were decreased after the treatment of septic shock in both groups ($p < 0.05$). The decreasing of procalcitonin in group-1 was from 43.8 to 1 ng / ml in 14 days and from 12.8 to 1.6 ng / ml in 7 days in group-2. The decreasing of CRP in group-1 was from 224 to 114 mg / l in 7 days and from 146 to 60 mg / l in 14 days in group-2. The decreasing of IL-6 in group-1 was from 1617 to 100 pg / ml in 3 days and from 5895 to 77 pg / ml in 7 days in group-2. A level of AT was increased only in group-2 (under 127% per day). 28-day survival was higher in group-2 ($60 \pm 13\%$ vs $45 \pm 13\%$, $p < 0.05$). We did not find any complications of the treatment with AT concentrate. *Conclusion:* Treatment of septic shock with high-doses of antithrombin III was effective and safe in patients with an agranulocytosis.*

Key words: antithrombin III, hemostasis, septic shock, severe neutropenia, thrombocytopenia, hemorrhagic complications.

Введение. Антитромбин III (АТ) — это гликопротеин, синтезируемый печенью. Он относится к системе естественных антикоагулянтов и ингибирует как внешний, так и внутренний пути свертывания крови, включая факторы IIa, XIIa, XIa, IXa, Xa, VIIa, трипсин, плазмин и калликреин. АТ образует комплекс с тромбином, в котором обе молекулы инактивируются. Помимо тромбина, АТ взаимодействует с гепарансульфатпротеогликанами на поверхности сосудистого эндотелия [1].

Гепарансульфатпротеогликаны, связываясь с АТ, повышают его аффинитет к тромбину [2]. Помимо противо-

свертывающего АТ оказывает и противовоспалительное действие, которое реализуется при его взаимодействии с синдицином-4, отвечающим за передачу клеточных сигналов, что приводит к высвобождению простаглицлина, уменьшению высвобождения эндотелиальными клетками интерлейкина (ИЛ)-6, 8 и фактора некроза опухоли α , уменьшению активации нуклеарного фактора κ B [3]. Гепарин, являясь синергистом АТ при действии на систему гемостаза, нивелирует/блокирует его противовоспалительные эффекты, поскольку связывается с участком молекулы АТ, участвующим во взаимодействии с синдицином-4 [3].

При сепсисе, септическом шоке сниженная активность АТ в плазме выявляется у 30—81% больных [4, 5]. Это снижение происходит вследствие потребления АТ при образовании тромбин-антитромбиновых комплексов, его разрушения эластазой, высвобождающейся из активированных нейтрофилов, нарушения синтеза АТ в печени

Информация для контакта:

Галстян Геннадий Мартинович;

Correspondence to:

Galstyan G.M. e-mail: ggalst@rambler.ru

Исходные показатели в группах больных. Данные представлены в виде абсолютных показателей, медианы, максимальных и минимальных значений

Показатель	Группа контроля	АТ-группа
Число больных	14	15
Возраст, годы, медиана (мин—макс)	44 (18—74)	46 (21—60)
Мужчины/женщины	11/3	8/7
Заболевания системы крови	НХЛ-5, ММ-1, ОМЛ-2, ОЛЛ-1, СЛМ-1, ХМЛ-2	НХЛ-4, ЛХ-1, ОМЛ-3, ОЛЛ-4, АА-1, ХМЛ-1
АРАСНЕ II, баллы	27,5 (18—36)	28 (21—35)
Тромбоциты крови, $\cdot 10^9/\text{л}$	27 (6—437)	32 (18—100)
Выявленные в крови микроорганизмы	<i>E. coli</i> (2), <i>P. aeruginosa</i> (1), <i>K. pneumoniae</i> + <i>Enterococcus</i> spp. (1), <i>P. aeruginosa</i> + <i>E. fecalis</i> (1), <i>S. epidermidis</i> (1), <i>A. baumannii</i> + <i>S. aureus</i> (1), <i>C. albicans</i> (2)	<i>E. coli</i> (2), <i>E. coli</i> + <i>E. faecium</i> (1), <i>K. pneumoniae</i> (1), <i>P. aeruginosa</i> + <i>Enterobacter cloacae</i> (1), <i>S. pneumoniae</i> (1), <i>S. aureus</i> (1), <i>E. faecium</i> (1), <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. viridans</i> (1), <i>Salmonella</i> spp. + <i>S. haemolyticus</i> (1), <i>C. albicans</i> (1)

Примечание. НХЛ — неходжкинская лимфома, ЛХ — лимфома Ходжкина, ММ — множественная миелома, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, СЛМ — сублейкемический миелоз, ХМЛ — хронический миелолейкоз, АА — апластическая анемия.

и его экстравазации из-за повышенной сосудистой проницаемости. Снижение активности АТ в плазме пропорционально тяжести сепсиса [4, 6]: активность ниже 50% является предиктором летального исхода с чувствительностью 96% и специфичностью 76% [7].

В связи с этим заместительная терапия концентратом АТ при сепсисе представлялась оправданной, что подтверждалось экспериментальными исследованиями на животных [8—11]. Результаты клинического применения АТ для лечения сепсиса оказались не столь однозначными. Первое сообщение об использовании АТ III у больных сепсисом было сделано в 1978 г. [12]. К настоящему времени опубликовано более 340 работ, посвященных этой теме [13]. В исследованиях, выполненных на небольших группах больных, сообщалось о снижении смертности при лечении сепсиса с помощью АТ, однако популяции больных в этих исследованиях были неоднородны, различными были и дозы вводимого АТ [14—16].

Цель настоящей работы — оценить эффективность высокодозной терапии АТ для лечения септического шока у больных в состоянии агранулоцитоза.

Материал и методы. С 2006 по 2012 г. в проспективное контролируемое исследование были включены 29 больных (от 18 до 74 лет, медиана 44 года) с заболеваниями системы крови, госпитализированных в отделение реаниматологии и интенсивной терапии (ОРИТ) Гематологического научного центра Минздрава России, у которых химиотерапия основного заболевания осложнилась развитием миелотоксического агранулоцитоза и септического шока (табл. 1).

Критериями включения в исследование было наличие у больных агранулоцитоза (число гранулоцитов крови $\leq 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопении ($\leq 100 \cdot 10^9/\text{л}$), тяжелого сепсиса или септического шока. Диагноз тяжелого сепсиса и септического шока устанавливали на основании общепринятых критериев [17].

Критериями исключения являлись беременность, кровотечение, нарушение мозгового кровообращения, выявленные до начала лечения. Тромбоцитопения любой степени выраженности не являлась противопоказанием для начала терапии АТ.

У всех больных катетеризировали лучевую или бедренную артерию для инвазивного измерения АД, исследования кислотно-основного состояния и газов крови. Больным назначали эмпирическую терапию антибиотиками широкого спектра действия. Последующую коррекцию терапии антибиотиками проводили по результатам микробиологических исследований.

Включенные в исследование больные распределялись случайным образом (с использованием таблицы случайных чисел) либо в группу контроля, либо в группу, которая получала концентрат

АТ (АТ-группа). В группе контроля больные получали общепринятую терапию септического шока: антибактериальная терапия, вolemическая нагрузка, инотропная и/или вазопрессорная терапия дофамином, фенилэфрином или норадrenalином, внутривенная инфузия гидрокортизона в дозе 200—300 мг/сут. В АТ-группе больным, помимо общепринятой терапии, в течение первых 12 ч развития септического шока назначали концентрат АТ ("Анти-тромбин III человеческий", Бакстер). В 1-е сутки болюсно внутривенно вводили 6000 МЕ АТ, после чего начинали постоянную круглосуточную инфузию препарата в течение 96 ч в отдельный ход центрального венозного катетера в суточной дозе 4000 МЕ—6000 МЕ. Суточную дозу препарата подбирали таким образом, чтобы достичь супранормального уровня ($> 120\%$) активности АТ III в плазме. Суммарная доза препарата за 96 ч составляла 20 000—24 000 МЕ. На время введения концентрата АТ больные не получали препаратов гепарина ни в какой форме.

При выраженной тромбоцитопении ($< 30 \cdot 10^9/\text{л}$) и перед инвазивными манипуляциями больным переливались концентраты тромбоцитов. В отсутствие геморрагического синдрома для коррекции показателей гемостаза свежезамороженную плазму не переливали. При снижении уровня протромбина по Квику ниже 65% вводили витамин К₁ (фитоменадион) в дозе 10—20 мг/сут.

У всех больных до начала лечения и ежедневно в течение первых 4 сут, а затем на 7-е и 14-е сутки регистрировали основные физиологические показатели, рассчитывая баллы по шкалам АРАСНЕ II [18], SOFA [19], определяли параметры гемостаза и воспаления, регистрировали осложнения и исходы лечения.

Анализ показателей системы гемостаза включал: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин по Квику, фибриноген, D-димеры, АТ, протеин С.

Активность АТ определяли фотометрическим методом с использованием хромогенного субстрата. Измерялась оптическая плотность образца на спектрофотометре Novospec II (Япония), длина волны 405 нм. Использовали калибровочный график и значение оптической плотности исследуемого образца для определения активности АТ. Исследование выполняли с использованием реагента Berichrom Antithrombin III (A) фирмы Dade Behring (Германия).

Активность протеина С определяли фотометрическим методом с использованием реактива Berichrom Protein C (Dade Behring, Германия) на фотоэлектродориметре (ФЭК) Novospec II (Япония). Концентрацию D-димеров в плазме крови определяли на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation, Япония) с использованием реагента D-DIMER Test (Dade Behring, Германия), АЧТВ — на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation, Япония) с использованием Pathromtin* SL (Dade Behring, Германия).

Анализ маркеров воспаления включал количественное определение в сыворотке крови концентраций С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6, прокальцитонина (ПКТ). Количество СРБ опре-

Изменения показателей в процессе лечения. Данные представлены в виде квартилей: медиана (25%—75% квартили)

Показатель	Группа	При включении в исследование	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	4-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
ПКТ,								
нг/мл	К	43,8 (26,1—88,3)	56,6 (25,5—227,7)	11,5 (9,4—38,9)	13,9 (6,9—64,4)	3,3 (2,8—10,6)	2 (1,7—3,5)	1 (0,5—1,3)*
	АТ	12,8 (6,1—25,2)	4,2 (3,2—21,2)	9,1 (3,1—14,7)	7,3 (3,5—30)	9,6 (3—14,8)	1,6 (1,1—2,3)*	0,25 (0—0,7)*
ИЛ-6, пкг/мл	К	1617 (964—1517)	1103 (555—1400)	344 (260—1000)	100 (97—169)*	251 (119—824)*	74 (65—108)*	55 (37—84)*
	АТ	5895 (433—18961)	682 445—742	314 (109—770)	248 (77—521)	330 (42—1111)	77 (28—96)*	19 (13—23) *, #
СРБ, мг/л	К	224 (128—241)	223 (173—271)	218 (155—264)	171 (107—214)	152 (97—159)	114 (109—172)*	70 (43—165)*
	АТ	146 (133—194)	231 (149—309)	192 (114—246)	190 (80—300)	117 (49—199)	83 (76—131)	60 (25—87)*
АТ, %	К	60 (60—76)	65 (55—74)	68 (58—76)	73 (58—87)	71 (53—81)	84 (57—97)	80 (68—92)
	АТ	50 (39—68)#, *	105 (81—128)#, *	103 (91—128)*, #	125 (94—133)#, *	127 (94—143)#, *	99 (94—109)*	79 (75—84)*
РС, %	К	51 (36—52)	45 (38—62)	45 (38—62)	39 (33—54)	43 (38—75)	45 (35—83)	60 (42—73)
	АТ	42 (35—61)	44 (37—59)	41 (28—56)	48 (31—48)	44 (42—69)	76 (52—90)*	89 (63—95)*
D-димер, мкг/л	К	510 (267—1702)	1146 (328—2265)	694 (383—1253)	639 (294—1348)	693 (250—1274)	641 (281—1217)	707 (165—884)
	АТ	682 (247—1040)	360 (234—684)	304 (219—598)	235 (169—447)	433 (153—602)	347 (201—1084)	310 (194—442)
АЧТВ, с	К	47 (39—61)	54 (40—64)	42 (34—50)	42 (33—50)	39 (32—42)	39 (36—42)	37 (37—53)
	АТ	44 (42—56)	47 (42—60)	44 (38—51)	40 (36—50)	37 (34—47)	37 (34—43)	34 (33—37)*
SOFA, баллы	К	10 (9—14)	10 (7—14)	8 (5—10)	6 (5—8)*	5 (4—8)*	7 (5—7)	7 (3—13)
	АТ	10 (7—11)	8 (6—11)	7 (4—12)	5 (4—11)	4 (3—10)	4 (3—5)*	1 (0—4)*, #

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с данными при включении в исследование в той же группе, # — $p < 0,05$ между группами, К — группа контроля, АТ — АТ-группа.

деляли методом кинетической нефелометрии на иммунохимических анализаторах IMMAGE и Аtray 360 (Beckman Coulter). Содержание ПКТ в сыворотке крови определяли иммунолюминиметрическим методом на аппарате Lumat LB 9507 (Brahms, Германия). Концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6) определяли иммуноферментным методом (Beckman Coulter Access Immunoassay System II, США).

Статистический анализ. Для оценки различия между выборками использовали (с учетом множественности сравнений) *T*-критерий Вилкоксона (при отслеживании изменений одной и той же выборки) и *U*-критерий Манна—Уитни (при сравнении разных выборок). Размер выборок и выраженность оцениваемого эффекта оказались достаточными для применения непараметрического подхода (при проверке нулевой гипотезы). Для оценки различия категориальных переменных (частот) использовали анализ таблиц сопряженности. Анализ выживаемости выполнен методом Каплана—Мейера (при этом в процедуре life-test в программе SAS использовали критерий Реньи, подходящий для случая пересекающихся или почти пересекающихся кривых выживаемости). Критический уровень статистической значимости p задан равным 0,05. Расчеты проводили с помощью статистического пакета SAS 9.3. Данные большей частью представлены в виде медианы, межквартильного размаха (25%—75%) и размаха выборки.

Результаты исследования и их обсуждение. Контрольная и АТ-группы были сопоставимы по основным демографическим показателям и гематологическим диагнозам, по тяжести состояния, оцениваемой по шкале APACHE II, а также по глубине тромбоцитопении при поступлении в ОРИТ. Плазменная активность АТ была

снижена в обеих группах, но в группе контроля была достоверно выше, чем в АТ-группе (см. табл. 1).

В группе контроля микроорганизмы в крови были выявлены у 9 из 14 больных, в АТ-группе — у 11 из 15 больных. В обеих группах септический шок был вызван высокопатогенными грамположительными и грамотрицательными бактериями, их ассоциациями, грибами рода Кандида.

При включении в исследование (табл. 2) в обеих группах были повышены сывороточные концентрации ПКТ, ИЛ-6, СРБ. Не было различий в величине показателей воспаления между группами. В процессе лечения концентрация ПКТ статистически значимо ($p < 0,05$) снизилась спустя неделю в АТ-группе и через 2 нед — в группе контроля.

Концентрация ИЛ-6 значительно снизилась спустя 3 сут в группе контроля и 7 сут в АТ-группе. При этом через 2 нед в группе АТ она была значимо ниже, чем в группе контроля. Сывороточная концентрация СРБ снизилась статистически значимо на 7-е сутки в группе контроля и 14-е сутки в АТ-группе ($p < 0,05$), значимых различий в концентрации этого маркера между группами не было ($p = 0,21$).

В обеих группах плазменная активность антикоагулянтов (АТ и протейна С) была снижена при включении в исследование, а концентрация D-димера — повышена. При этом в АТ-группе активность АТ в плазме была значимо ниже, чем в контрольной группе (см. табл. 2). По мере лечения в группе, получавшей АТ, его активность в плазме выросла спустя сутки лечения, в группе контроля активность АТ за время наблюдения значимо не изменилась (см. табл. 2). К 3-м суткам лечения плазменная актив-

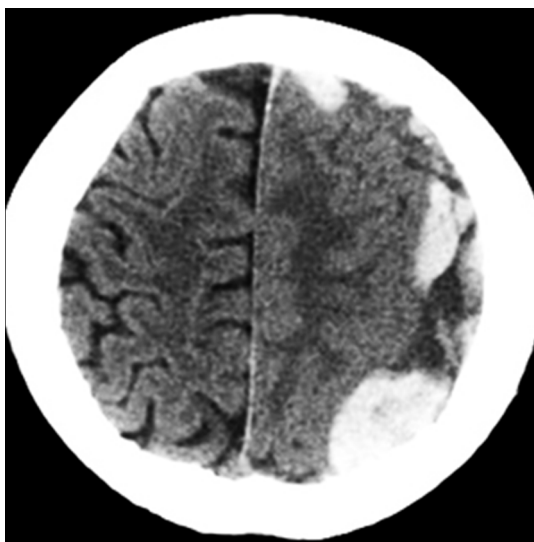


Рис. 1. На всем протяжении левого полушария головного мозга определяется расширение наружных ликворных пространств за счет массивной субдуральной гематомы с неровными крупноволнистыми внутренними контурами. Отек левой гемисферы головного мозга.

ность АТ в АТ-группе превысила физиологическую норму. Концентрация D-димера в плазме статистически значимо в течение 14 сут не изменилась ни в одной из групп.

Несмотря на то что АТ вводили больным на фоне тромбоцитопении, не наблюдалось усиления геморрагического синдрома во время инфузии препарата. АЧТВ в группе контроля и АТ-группе достоверно не изменялось в течение 1-й недели лечения. В АТ-группе АЧТВ максимально удлинилось в среднем с исходных $47,9 \pm 14,5$ до $55,1 \pm 19,3$ с спустя сутки от начала терапии (статистически не значимо). К концу 2-й недели лечения в АТ-группе отмечено укорочение АЧТВ до 34 с, что достоверно короче, чем до начала лечения АТ ($p < 0,05$).

Исходно у больных в обеих группах была полиорганная дисфункция, что проявилось повышенными баллами по шкале SOFA. В процессе лечения септического шока в группе контроля проявления полиорганной дисфункции уменьшились спустя 3 сут, а в АТ-группе — с 7-х суток лечения, однако к 14-м суткам в АТ-группе полиорганная дисфункция была выражена меньше, чем в группе контроля.

За время лечения концентратом АТ не отмечено серьезных побочных эффектов. После прекращения лечения АТ у одной больной отмечено спонтанное развитие субдуральной гематомы.

Б о л ь н а я 35 лет, у которой заболевание манифестировало илеофemorальным тромбозом, обтурирующим тромбом нижней полой вены и вен правой нижней конечности. Ей был установлен кава-фильтр 21 марта 2008 г., назначен гепарин в виде постоянной инфузии в дозе 1000 ЕД/ч. В процессе дальнейшего обследования был диагностирован острый миеломонобластный лейкоз. Больной было начато химиотерапевтическое лечение. В результате индукционной терапии по программе "7 + 3" [20] констатировано первично-резистентное течение острого лейкоза, в связи с чем больной был проведен курс высокодозной химиотерапии по программе НАМ [20]. Учитывая тромботические осложнения, химиотерапия, несмотря на тромбоцитопению, проводилась на фоне постоянной инфузии гепарина. После второго курса химиотерапии, проведенного с 1 по 5 мая 2008 г., развился миелотоксический агранулоцитоз, осложнившийся 12 мая 2008 г. септическим шоком: лихорадка, артериальная гипотензия, сывороточные концентрации ПКТ 239 нг/мл, ИЛ-6 21 541 пкг/мл, в посевах крови

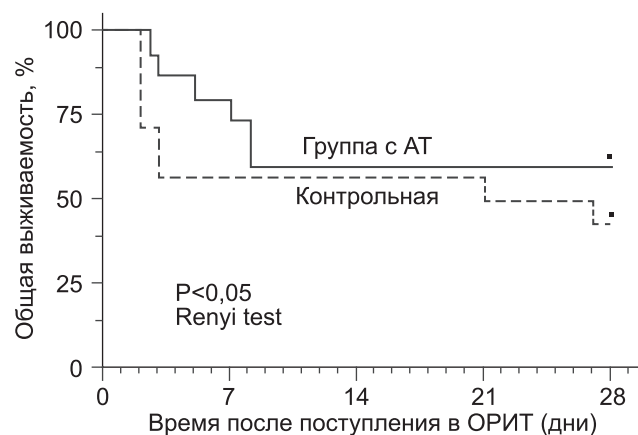


Рис. 2. Сравнение общей выживаемости в АТ- и контрольной группах.

Escherichia coli (штамм, продуцирующий бета-лактамазы расширенного спектра). Проводилась антибактериальная терапия меропенемом, колистином, вазопрессорная терапия фенилэфрином, дофамином. При развитии шока гепарин был отменен, начата терапия концентратом АТ в течение 4 сут в суммарной дозе 20 000 МЕ, что привело к повышению его плазменной активности с 49 до 162% на 4-е сутки. Через 7 сут больная была выведена из септического шока, у нее восстановилось число лейкоцитов крови более $1 \cdot 10^9$ /л, и она была переведена в отделение гематологии. На 3-и сутки после окончания терапии АТ вновь начато введение гепарина в дозе 1000 ЕД/ч. Спустя 4 сут после возобновления терапии гепарином у пациентки появилась неврологическая симптоматика, и при компьютерной томографии выявлена субдуральная гематома (рис. 1).

Больной выполнена трепанация черепа, дренирование гематомы. Через месяц в удовлетворительном состоянии выписана из стационара, констатирована клинико-гематологическая ремиссия заболевания, которая сохраняется до настоящего времени на протяжении уже почти 6 лет. Наиболее вероятной причиной спонтанного развития гематомы у больной было возобновление терапии гепарином в прежних дозах на фоне высокой плазменной активности АТ после прекращения заместительной терапии концентратом АТ.

Сравнение АТ-группы и группы контроля по показателю общей выживаемости к концу 28-дневного периода выявило статистически значимое различие: $60 \pm 13\%$ против $45 \pm 13\%$ ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2).

Обращают на себя внимание особенности исходов в сравниваемых группах. Для контрольной группы максимальная летальность пациентов приходилась на первые 3 дня лечения септического шока, наблюдались также случаи летальности по времени ближе к 28-му дню. В АТ-группе случаи летального исхода происходили в первые 8 сут, после чего их больше не было. Значимое различие в общей выживаемости этих двух групп обусловлено преимущественно разной динамикой летальности в начальном периоде лечения септического шока, и в меньшей степени наличием летальных случаев в конце мониторируемых 28 дней.

Сепсис, септический шок являются одними из наиболее тяжелых, трудно поддающихся лечению критических синдромов. Особенно эта проблема актуальна у онкогематологических больных, среди которых после проведения химиотерапии сепсис развивается в 30% случаев [21], а смертность при септическом шоке достигает 73% [22]. Однако даже среди этой категории пациентов особенно выделяют больных в состоянии нейтротении, которая является независимым предиктором летального исхода [22].

В наше исследование были включены только больные септическим шоком в состоянии агранулоцитоза, т.е. наиболее прогностически неблагоприятная группа пациентов. В этих условиях применение новых методов терапии, способных улучшить результаты лечения, представляется оправданным.

Подход к лечению тяжелого сепсиса, септического шока только как микробиологического феномена представляется истощенным. Одно лишь, даже прецизионное, назначение антибиотиков, проведение вазопрессорной, инотропной и инфузионной терапии часто не позволяет прервать весь цикл патологических процессов, предотвратить развитие полиорганной недостаточности при септическом шоке. Поэтому не случайно в последние годы взгляды исследователей все чаще обращаются к другим патогенетически оправданным методам терапии. В качестве примера можно привести еще недавно распространенные попытки лечения сепсиса препаратом рекомбинантного активированного протеина С. Первое же крупное многоцентровое исследование PROWES, показавшее снижение летальности при сепсисе на 6% [23], явилось основанием для регистрации препарата Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration) (хотя члены комитета и проголосовали за него 50% на 50%) и его внесения в рекомендации по лечению сепсиса [24]. Однако дальнейшие исследования [25] не подтвердили эффективности этого препарата, и в настоящее время он не рекомендуется к применению [26].

Судьба использования при сепсисе другого антикоагулянта — АТ в некотором смысле противоположна. Хотя имелись теоретические и экспериментальные предпосылки для применения АТ при сепсисе [8], а также небольшие клинические исследования, подтвердившие его эффективность [14—16], первое же крупное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование Kybersept, проведенное в 211 центрах 19 стран мира, не выявило снижения летальности при сепсисе после применения концентрата АТ в высоких дозах: смертность в АТ-группе составила 38,9%, в группе плацебо — 38,7% [27]. Не смогли показать эффективность концентрата АТ и при метаанализе [28]. Поэтому концентрат АТ был исключен из рекомендаций по лечению тяжелого сепсиса и септического шока как препарат с недоказанной эффективностью [24, 26].

В то же время, когда стало известно об ослаблении противовоспалительного действия АТ при его применении одновременно с гепарином, были пересмотрены результаты исследования Kybersept, в зависимости от того, получали или нет больные гепарин во время лечения. Выделив из 2314 больных, включенных в исследование, 698, не получавших гепарин (346 больных из группы плацебо и 352 больных из АТ-группы), авторы установили, что 28-дневная летальность была ниже при лечении АТ, чем плацебо (37,8% против 43,6%; $p = 0,08$), а через 90 дней — 44,9% против 52,5%, $p = 0,03$ [29]. Поэтому хотя терапия концентратом АТ не рекомендуется для лечения сепсиса, постоянно поднимается вопрос о ее эффективности без использования гепарина [30]. Анализ с помощью пошаговой логистической регрессии показал, что повышение плазменной активности АТ ассоциируется с увеличением выживаемости больных сепсисом [31]. Увеличение плазменной активности АТ зависит от тяжести сепсиса и нарушения функции печени: при той же дозе препарата оно менее выражено у больных с печеночной дисфункцией и септическим шоком, чем у больных с сепсисом, но без нарушения функции печени [8]. В исследовании [31], в котором сравнивали эффективность применения у больных сепсисом различных

доз АТ (1500 и 3000 МЕ/сут) показано, что при использовании большей дозы концентрата АТ 28-дневная выживаемость выше (74,7% против 65,2%).

В нашем исследовании больные во время высокодозной терапии АТ не получали гепарина. Исходно группы больных не различались по тяжести состояния, выраженности полиорганной дисфункции и воспаления. Однако снижение концентрации провоспалительных маркеров (СРБ, ИЛ-6), уменьшение полиорганной недостаточности по SOFA наступали раньше в группе контроля, чем в АТ-группе, при этом 28-дневная смертность в АТ-группе оказалась ниже, чем в контроле. Подобный парадокс можно объяснить тем, что в группе контроля все основные летальные исходы пришлось на первые сутки лечения (см. рис. 2), в то время как при неблагоприятном исходе на фоне терапии АТ наиболее тяжелые больные жили на 2—3 дня дольше соответственно, в этой группе более длительно наблюдались больные с повышенными параметрами воспаления и органной дисфункцией.

Этим же можно объяснить и более позднее уменьшение тяжести полиорганной дисфункции по шкале SOFA, которая в АТ-группе значимо уменьшилась лишь на 7-е сутки, а в группе контроля — на 3-и сутки терапии септического шока. Между группами не было в это время статистической разницы в баллах по шкале SOFA, а спустя 2 нед они были значительно ниже (от 0 до 4 баллов, медиана 1 балл) в АТ-группе по сравнению с контрольной группой (от 3 до 13 баллов, медиана 7 баллов). Как показано в экспериментах на животных [32], уменьшение органной дисфункции при сепсисе под действием АТ объясняется улучшением микроциркуляторной перфузии, что проявляется восстановлением плотности функциональных капилляров, снижением в мышечных тканях содержания никотинамидадениннуклеотиддегидрогеназы и уменьшением воспалительной адгезии лейкоцитов.

Применяя концентрат АТ, даже с противовоспалительной целью, нельзя не учесть его влияния на гемостаз. Данные различных авторов противоречивы и зависят от характера включенных в исследования больных, сопутствующей терапии. При "хирургическом" сепсисе (перитонит, интраабдоминальный абсцесс, абсцесс легкого и т.д.) применение концентрата АТ одновременно с гепарином ассоциировалось с большим объемом переливания эритроцитарной массы (21 ед. против 9 ед.) и с большей 28-дневной летальностью (46,3% против 36,9%; $p < 0,05$) [33]. В *post hoc*-анализе результатов исследования Kybersept [34] показано, что назначение АТ в больших дозах (30 000 МЕ за 4 сут) приводит к увеличению частоты геморрагических осложнений по сравнению с группой плацебо (20% против 2,4%; $p < 0,05$), при этом 77% больных в АТ-группе получали одновременно и гепарин в профилактических дозах. По данным Iba и соавт. [31], в многоцентровом исследовании, в которое было включено 729 больных, частота геморрагических осложнений при применении АТ при сепсисе не превышала 2% в дозе как 1500 МЕ/сут, так и 3000 МЕ/сут. В нашем исследовании больные не получали гепарин во время введения АТ, а единственный случай геморрагического осложнения был обусловлен возобновлением терапии гепарином на фоне остававшегося высоким плазменного уровня АТ после прекращения лечения АТ. Следовательно, гепарин не следует вводить не только во время проведения высокодозной терапии АТ сепсиса, поскольку это ослабляет противовоспалительный эффект АТ, но и с осторожностью назначать после ее окончания, поскольку на фоне повышенной плазменной активности АТ возможно потенцирование антикоагулянтного эффекта гепарина.

При изучении влияния терапии АТ на течение ДВС-синдрома при сепсисе показано, что введение АТ в дозе

30 МЕ/кг/сут в течение 3 дней приводит по сравнению с контрольной группой к значительному уменьшению тяжести ДВС-синдрома в баллах по шкале ISTH, а в 53% случаев — к прекращению ДВС, в то время как в контроле лишь в 20% [35]. Терапия АТ не увеличивала число геморрагических осложнений и сопровождалась даже повышением уровня тромбоцитов с $95 \cdot 10^9$ до $107 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p = 0,041$).

В нашем исследовании почти у всех больных при включении в исследование была выраженная тромбоцитопения (медианы в группах $27 \cdot 10^9$ и $32 \cdot 10^9$). Несмотря на это, не отмечено появления либо усиления геморрагического синдрома при терапии концентратом АТ, не зарегистрировано статистически значимого влияния терапии АТ на АЧТВ. Значительное повышение плазменной активности АТ уже с 1-х суток терапии в группе, получавшей этот антикоагулянт, было ожидаемым. В то же время в отличие от контроля отмечено повышение уровня протеина С в группе, получавшей АТ. Сниженная активность протеина С отмечается более чем у 80% больных с тяжелым сепсисом [4, 5], причем это снижение происходит даже раньше, чем возникают его клинические проявления. Снижение уровня протеина С у больных с сепсисом ассоциируется с высокой смертностью и прогрессированием полиорганной недостаточности [4, 36]. Пороговая величина снижения уровня протеина С, при которой резко усиливается выраженность полиорганной недостаточности и увеличивается смертность, составляет 40% [4, 37]. В нашем исследовании медиана плазменной активности протеина С в группе, получавшей АТ, была 42%. Через неделю терапии в АТ-группе активность протеина С в отличие от контрольной группы значимо повысилась, что косвенно свидетельствует об уменьшении тяжести септической коагулопатии. Уменьшение выраженности ДВС-синдрома при сепсисе даже при терапии небольшими дозами АТ регистрировали и другие авторы [35]. Уровень D-димера в плазме у больных значительно не уменьшился до конца срока наблюдения. Однако, как показали более ранние исследования [4], концентрация D-димеров при сепсисе у больных гемобластомами значимо снижается лишь к 28-м суткам от начала лечения.

Таким образом, высокодозная терапия концентратом АТ без добавления гепарина у больных с септическим шоком в состоянии агранулоцитоза является эффективной и безопасной. В этой группе больных 28-дневная выживаемость статистически значимо выше, чем в группе контроля. Добавление гепарина после прекращения терапии АТ должно проводиться с осторожностью, поскольку на фоне высокой плазменной активности АТ риск развития геморрагического синдрома повышается.

REFERENCES * ЛИТЕРАТУРА

1. Wiedermann C.J. Clinical review: Molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis. *Crit. Care.* 2006; 10: 209. (doi:10.1186/cc4822).
2. Dewerchin M., Héroult J.-P., Wallays G. et al. Life-threatening thrombosis in mice with targeted arg48-to-cys mutation of the heparin-binding domain of antithrombin. *Circ. Res.* 2003; 93: 1120—26.
3. 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—70.
4. Krechetova A.V. Narushenie hemostasa pri sepsise u oncohematologicheskikh bolnich s agranulocytosom. *Avtoreferat dissertatsii kand. med. nauk. M.*; 2011. 24 (in Russian).
5. Kinasevitz 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: R82-90. (DOI 10.1186/cc2459).
6. Sakr Y., Reinhart K., Hagel S. et al. Antithrombin levels, morbidity, and mortality in a surgical intensive care unit. *Anesth. Analg.* 2007; 105: 715—23.

7. Fourrier F., Chopin C., Goudemand J. et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* 1992; 101: 816—23.
8. Hayakawa M., Sawamura A., Yanagida Y., Sugano M., Hoshino H., Gando S. The response of antithrombin III activity after supplementation decreases in proportion to the severity of sepsis and liver dysfunction. *Shock.* 2008; 30 (6): 649—52.
9. Dickneite G., Leithäuser B. Influence of antithrombin III on coagulation and inflammation in porcine septic shock. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1566—72.
10. Dickneite G., Paques E.-P. Reduction of mortality with antithrombin III in septicemic rats: a study of *Klebsiella*. *Thromb. Haemost.* 1993; 69: 98—102.
11. Minnema M.C., Chang A.C.K., Jansen P.M. et al. Recombinant human antithrombin III improves survival and attenuates inflammatory responses in baboons lethally challenged with *Escherichia coli*. *Blood.* 2000; 95: 1117—23.
12. Schipper H.G., Jenkins C.S.P., Kahle L.H., ten Cate J.W. Antithrombin III transfusion in disseminated intravascular coagulation. *Lancet.* 1978; 1: 854—6.
13. Wiedermann C.J., Kaneider N.C. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2006; 17: 521—6.
14. Fourrier F., Chopin C., Huart J.-J., et al. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest.* 1993; 104: 882—8.
15. Diaz-Cremades J.M., Lorenzo R., Sfinehez M. et al. Use of antithrombin III in critical patients. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 577—80.
16. Balk R.A., Bedrossian C., McCormick L. et al. Prospective double blind placebo-controlled trial of ATIII substitution in sepsis. *Intensive Care Med.* 1995; 21 (Suppl. 1): S. 17.
17. Metodicheskie rekomendatsii. Sepsis v nachale XXI veka: klasifikatsiya, clinico-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. M.: RASHI. 2004 (in Russian).
18. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 818—29.
19. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonca A., Bruining H. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707—10.
20. Programmo lechenie zabollevanii systemi krovi. Ed Savchenko V.G. M.: Practica 2012 (in Russian).
21. Klaysova G.A. Infectii pri hemoblastosach I depressiyach krovetvoreniya: clinica, diagnostica i lechenie. *Avtoreferat dissertatsii doctora med. nauk. M.*; 2009 (in Russian).
22. Namendys-Silva S.A., González-Herrera M.O., García-Guillén F.J., Texcocano-Becerra J., Herrera-Gómez A. Outcome of critically ill patients with hematological malignancies. *Ann. Hematol.* 2013; 92: 699—705.
23. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., LaRosa S.P., Dhainaut J.F., Lopez-Rodriguez A. et al. Recombinant human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl. J. Med.* 2001; 344 (10): 699—709.
24. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H., Gerlach H., Calandra T., Cohen J. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (4): 536—55.
25. Ranieri V.M., Thompson B.T., Barie P.S., Dhainaut J.F., Douglas I.S., Finfer S. et al. PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (22): 2055—64.
26. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M. et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (2): 165—228.
27. Warren B.L., Eid A., Singer P., et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2001; 286: 1869—78.
28. Afshari A., Wetterslev J., Brok J., Møller A. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br. Med. J.* 2007; 335 (7632): 1248—51.

29. Hoffmann J.N., Wiedermann C.J., Juers M., Ostermann H., Kienast J., Briegel J. et al. Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb. Haemost.* 2006; 95 (5): 850—6.
 30. Jilma B. Antithrombin for severe sepsis? Try it again, but without heparin! *Thromb. Haemost.* 2006; 95: 755.
 31. Iba T., Saito D., Wada H., Asakura H. Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: A prospective multicenter survey. *Thromb. Res.* 2012; 130 (3): e129-33.
 32. Gierer P., Laue F., Hoffmann J.N., Rotter R., Mittlmeier T., Gradl G., Vollmar B. Antithrombin reduces inflammation and microcirculatory perfusion failure in closed soft-tissue injury and endotoxemia. *Crit. Care Med.* 2013; 41: 867—73.
 33. Moubarak P., Zilker S., Wolf H., Hofner B., Kneib T., Küchenhoff H. et al. Activity-guided antithrombin III therapy in severe surgical sepsis: efficacy and safety according to a retrospective data analysis. *Shock.* 2008; 30 (6): 634—41.
 34. Eid A., Wiedermann C.J., Kinasewitz G.T. Early administration of high-dose antithrombin in severe sepsis: single center results from the KyberSept-trial. *Anesth. Analg.* 2008; 107 (5): 1633-8.
 35. Gando S., Saitoh D., Ishikura H., Ueyama M., Otomo Y., Oda S. et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit. Care.* 2013; 17 (6): R297.
 36. Shorr A.F., Bernard G.R., Dhainaut J.-F. et al. Protein C concentrations in severe sepsis: an early directional change in plasma levels predicts outcome. *Crit. Care.* 2006; 10: R92.
 37. Macias W.L., Nelson D.R. Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 223—8.
- * * *
4. Кречетова А.В. Нарушение гемостаза при сепсисе у онкогематологических больных с миелотоксическим агранулоцитозом: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2011.
 17. Методические рекомендации. Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. М.: РАСХИ, 2004.
 20. Савченко В.Г., ред. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика, 2012.
 21. Клясова Г.А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.

Received. Поступила 18.04.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616.24-008.64-036.11-0

Мороз В.В.¹, Власенко А.В.^{1,2}, Голубев А.М.¹

ОРДС — ПАТОГЕНЕЗ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

¹ФГБУ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского; ²ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, Россия

В работе обобщены результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений по изучению особенностей механизмов патогенеза и эффективности ряда респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вызванного прямыми и непрямими повреждающими факторами. Выявлены различия и особенности развития морфологических изменений и функциональных нарушений легких, клинических, лабораторных и инструментальных признаков при ОРДС разного генеза. Обоснована необходимость дифференциальной диагностики и дифференцированного лечения ОРДС в зависимости от причин его развития. На основании полученных данных обоснован, разработан и предложен алгоритм дифференциальной диагностики и дифференцированного лечения ОРДС, вызванного прямыми и непрямими повреждающими факторами, применение которого улучшило результаты лечения этого заболевания.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром; прямые и непрямые повреждающие факторы; ателектазы; внесосудистая жидкость в легких; торакопульмональная податливость; респираторная поддержка; положительное давление в конце выдоха; прием "открытия" легких; ИВЛ в prone-позиции; сурфактант БЛ; пепторан.

PATHOGENESIS AND TARGET THERAPY OF ARDS

Moroz V.V.¹, Vlasenko A.V.^{1,2}, Golubev A.M.¹

¹ Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russian Federation; ² Botkin Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

The paper summarizes results of experimental studies and clinical observations of the pathogenesis and effectiveness of respiratory, non-respiratory and pharmacological treatment methods for acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect damaging factors. The article deals with differences and peculiarities of morphological changes and lung functional disorders, clinical, laboratory and instrumental signs of various origins in ARDS and justifies necessity of differential diagnosis and differential treatment of ARDS, depending on the reasons for its development. Furthermore the article discusses an algorithm for differential diagnosis and differential treatment for ARDS caused by direct and indirect damaging factors.

Key words: acute respiratory distress syndrome, atelectasis, extravascular fluid in the lungs, thoracopulmonary compliance, respiratory support, positive end expiratory pressure, recruitment maneuver, ventilation in prone positions, surfactant, pefloran.

Введение. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является одной из основных проблем современной

медицины и реаниматологии. Это обусловлено высокой частотой его развития у больных, пострадавших и раненых, сложностью механизмов патогенеза, большими материально-техническими затратами на лечение и высокой летальностью [1, 2]. Впервые научное описание ОРДС у взрослых было дано Ashbaugh и соавт. в 1967 г., которые подробно описали характерные клинические и рентгеноло-

Информация для контакта:

Власенко Алексей Викторович;

Correspondence to:

Vlasenko A.V. e-mail: dr.vlasenko@mail.ru