

УДК 616.151.5-085.382:616.151.5-085.225

КОНЦЕНТРАТ АНТИТРОМБИНА III В СРАВНЕНИИ СО СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМОЙ ПРИ СИНДРОМЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

© 2008 г. Е. Л. Непорада, О. В. Турундаевская,
Н. А. Воробьева

Северный государственный медицинский университет,
Первая городская клиническая больница, г. Архангельск

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови является одной из наиболее частых форм клинической патологии у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Будучи неспецифическим синдромом, ДВС развивается при всех терминальных состояниях, шоках, деструктивных процессах в органах и тканях, сепсисе, травмах, всех видах гемолиза, лейкозах, других злокачественных новообразованиях и др. Частоту его в общей популяции трудно оценить, так как в статистических отчетах используются разные подходы к диагностике, зачастую определяющие ДВС-синдром только по наличию опасного кровотечения. Согласно авторам, применяющим диагностическую шкалу Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) [2, 3], частота ДВС-синдрома среди пациентов многопрофильного стационара, у которых клиническая ситуация заставляла заподозрить патологию гемостаза, составляет 22–34 %. Значительная распространенность и высокая (30–76 %) летальность [1, 5], сопровождающие это состояние, обуславливают повышенное внимание клиницистов и исследователей к данной проблеме. Лечение данных пациентов представляет собой сложную и дорогостоящую задачу, что отчасти вызвано необходимостью проведения заместительной терапии компонентами донорской крови. Настоящее исследование посвящено сравнительной эффективности свежезамороженной плазмы (СЗП) и антитромбина III (АТ III) в терапии ДВС-синдрома.

По данным исследований, проведенных в МУЗ «Первая городская клиническая больница» (ГКБ № 1) г. Архангельска в 2005–2006 годах [1], частота подтвержденного клинико-лабораторными критериями острого ДВС-синдрома среди пациентов отделения интенсивной терапии составляет 10,2 %, а летальность при ДВС, сопровождающемся дисфункцией трех и более органов, – 68,9 %. Такой высокий уровень летальности обусловлен нарушением макро- и микроциркуляции во внутренних органах с развитием полиорганной недостаточности, которая определяет основные клинические проявления ДВС-синдрома.

Ведущим механизмом ДВС-синдрома признано массивное образование тромбина через внешний тканевый фактор/фактор VIIa с одновременной депрессией механизмов, подавляющих коагуляцию, вследствие снижения активности АТ III или протеина С [9]. Прогностическое значение функциональной активности АТ III в плазме у больных в критических состояниях [10] является одним из основных факторов, который аргументирует назначение заместительной терапии естественными антикоагулянтами при ДВС-синдроме. Как СЗП, так и концентрат АТ III являются средствами, способными выступать в качестве источника АТ III. В настоящее время традиционно более широко применяется СЗП. Так, по данным ГКБ № 1 г. Архангельска, для предотвращения и лечения ДВС, а также

Терапия концентратом АТ III хотя и сопровождается повышенным риском кровотечения, может снизить летальность при ДВС-синдроме, в то время как СЗП не повышает риска кровотечения, однако опасна другими осложнениями у больных, находящихся в критическом состоянии. Цель работы – сравнить терапию АТ и СЗП у пациентов с дефицитом АТ при ДВС-синдроме. Пациенты с диагностическими критериями ДВС-синдрома JAAM и дефицитом АТ ≤ 70 % были включены в рандомизированное контролируемое исследование. Пациенты группы А получали АТ III человеческий в дозе 500–1 000 МЕ/сутки; группы В – СЗП в дозе 10 мл/кг в течение 3 дней при сохраняющемся дефиците АТ. После начала терапии активность АТ значительно повысилась в группе А, и статистически значимые различия между группами сохранялись в течение 3 дней терапии. Значимых различий в тяжести общего состояния и ДВС-синдрома, частоте кровотечения, анафилактических реакций, гемотрансфузионных конфликтов и 30-дневной летальности не выявлено. У обследованных пациентов терапия концентратом АТ III позволяет повысить активность АТ III, в то время как терапия СЗП не сопровождается повышением его активности.

Ключевые слова: ДВС-синдром, дефицит антитромбина III, концентрат АТ III, свежезамороженная плазма.

коррекции нарушений гемостаза в среднем 31,7 % пациентов отделения интенсивной терапии получают трансфузию свежезамороженной плазмы в среднем объеме 1 050 мл (4,2 единицы) СЗП.

Терапия концентратом АТ III, хотя и связана с повышенным риском геморрагических осложнений [11], может снизить летальность при ДВС-синдроме [8], в то время как введение СЗП, которое сопровождается меньшим риском кровотечения, может вызвать другие осложнения у пациентов, находящихся в критическом состоянии (ухудшение дыхательной функции у пациентов с сепсисом, острым повреждением легких, риск анафилактических реакций, гемотрансфузионных конфликтов, передачи инфекции) [4]. Планируя наше исследование, мы попытались ответить на вопрос о сравнительной эффективности СЗП и концентрата АТ III у пациентов с ДВС-синдромом.

Целью работы является определение влияния терапии АТ в сравнении с терапией СЗП на активность АТ III в плазме пациентов и клиническое течение ДВС-синдрома, сопровождающегося дефицитом АТ. Для осуществления данной цели нами разработан проект клинического проспективного рандомизированного контролируемого исследования.

Материалы и методы

На базе отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 1 г. Архангельска в период с марта 2006 по октябрь 2007 года проводилось клиническое рандомизированное контролируемое исследование, в которое было включено 30 пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии с наличием диагностических критериев ДВС-синдрома Японской ассоциации критической медицины DIC JAAM [6] (табл. 1) и функциональной активностью АТ III менее 70 %. Отказ от участия в исследовании, возраст пациентов моложе 16 и старше 70 лет, масса тела меньше 50 и больше 100 кг, злокачественные заболевания крови, кровотечение или необходимость применения гемостатической терапии (ингибиторы фибринолиза, протамин и другие гемостатические препараты), количество тромбоцитов меньше $60 \times 10^9/\text{л}$ являлись критериями исключения. Пациенты были случайно (с использованием метода конвертов) распределены в группу А — терапии концентратом АТ III ($n = 15$) и группу В — терапии СЗП ($n = 15$). Пациенты, рандомизированные в группу А, получали концентрат АТ III в дозе, рассчитываемой по формуле: $(100 - \text{активность АТ III пациента}) \times \text{массу тела пациента}$, препарат вводился при помощи инфузомата со скоростью 500 МЕ/час; в группе В протокол терапии включал трансфузию СЗП в дозе 10 мл/кг не позднее 10 минут после размораживания. В рамках исследования назначение перечисленных препаратов производилось в течение 4 суток (в день включения пациента в исследование, спустя 24, 48 и 72 часа) в том случае, если уровень АТ III в плазме крови пациента был ниже 70 %. Надропарин (5 700 Ед/сутки) использовался в обеих группах в ка-

честве сопутствующей антикоагулянтной терапии.

Таблица 1

Шкала диссеминированного внутрисосудистого свертывания

JAAM			
Баллы	0	1	3
Критерии ССВО	0	1–2	3
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	≥ 120	≥ 80 и < 120 или снижение $> 30\%$ за 24 часа	< 80 или снижение $> 50\%$ за 24 часа
МНО	$< 1,2$	$\geq 1,2$	
ПДФ, мг/л	< 10	≥ 10 и < 25	≥ 25

Общее количество баллов 4 и более — диагноз ДВС

Примечание. ССВО — синдром системной воспалительной реакции. Критерии ССВО: 1) центральная температура тела выше 38 или ниже 36°C; 2) ЧСС выше 90 в минуту; 3) тахипное выше 20 в минуту или PaCO_2 (парциальное давление CO_2 в крови) менее 32 мм рт. ст. во время спонтанного дыхания или потребность в ИВЛ; 4) лейкоцитопения ниже $4 \times 10^9/\text{л}$, или лейкоцитоз выше $12 \times 10^9/\text{л}$, или фракция палочкоядерных лейкоцитов выше 10%.

Исследование системы гемостаза выполнялось на анализаторе «STA-Compact» (Франция) с использованием реактивов «STA-Diagnostica». Кровь на исследование забиралась в стандартные гемостазиологические вакутейнеры «Vacuette» (Gneiner bio-one).

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: 1) динамика клинических признаков; 2) лабораторные биохимические и общеклинические исследования; 3) оценка газового состава артериальной крови; 4) динамика лабораторных маркеров ДВС (АТ III, активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ, международное нормализованное отношение — МНО, продукты деградации фибрина — ПДФ, количество тромбоцитов, функциональная активность тромбоцитов, активность фибринолиза; 5) шкалы оценки тяжести состояния пациента APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) и течения ДВС-синдрома JAAM; 6) показатель летальности на 30-е сутки; 7) сроки госпитализации в отделении интенсивной терапии и стационаре.

Оценивалась частота геморрагических осложнений, анафилактических реакций, трансфузионных конфликтов. При развитии геморрагических осложнений терапия антикоагулянтами и АТ III прекращалась и назначалась гемостатическая терапия, а также при необходимости трансфузия СЗП, при этом пациента не исключали из дальнейшего анализа.

Сравнения между группами выполнялись с использованием t-теста для независимых выборок или U-теста Манна — Уитни в зависимости от характера распределения данных. Внутригрупповые сравнения выполнялись с применением парного t-теста, сравнение пропорций — при помощи теста χ^2 или точного теста Фишера. Для тестирования связи между двумя переменными с параметрическим распределением выполнялся корреляционный анализ с использованием

корреляционного коэффициента Пирсона. Результаты тестов считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. При выполнении множественных межгрупповых и внутригрупповых сравнений уровень статистической значимости определялся с учетом поправки Бонферрони: $0,05/\text{количество сравнений}$. При описании групп и внутригрупповых или межгрупповых различий данные представлены в виде средней и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ нижняя граница; верхняя граница) или средней и стандартного отклонения ($M \pm s$).

Результаты исследования и обсуждение

В группу терапии концентратом АТ III (группа А) были включены 15 пациентов, средний возраст 42 (95 % ДИ 32; 52) года, мужчин 53 %. Средний срок пребывания в отделении интенсивной терапии составил 9 (95 % ДИ 5; 13) суток, а общий срок госпитализации 26 (95 % ДИ 15; 36) суток. Летальность в данной группе составила 40 % (6 пациентов).

В группу терапии СЗП (группа В) были включены 15 пациентов, средний возраст 56 (95 % ДИ 48; 64) лет, мужчин 60 %. По половому составу между группами не было выявлено статистически значимых различий ($\chi^2 = 0,14$, $p = 0,71$), в то время как пациенты из группы В были старше в среднем на 14 (95 % ДИ 2; 27) лет ($p = 0,02$). Летальность в группе В составила 53 % (8 пациентов), различие с группой А статистически незначимо ($\chi^2 = 0,54$, $p = 0,46$). Средние сроки лечения в отделение интенсивной терапии 10 (95 % ДИ 6; 14) суток и в стационаре 17 (95 % ДИ 11; 24) не отличались от таковых в группе А ($p = 0,71$).

При прогнозировании летальности на момент включения в исследование наблюдалась тенденция к более высокому количеству баллов по прогностической шкале АРАСНЕ II пациентов группы В по сравнению с группой А: 17,1 (95 % ДИ 12,3; 21,9) и 11,8 (95 % ДИ 6,9; 16,7) соответственно ($p = 0,11$). Средним значениям соответствовал прогнозируемый риск летального исхода 26 и 15 % соответственно. В то же время прогнозируемая летальность, определенная при помощи шкалы АРАСНЕ II, у наших пациентов в обеих группах была значительно меньше действительной. Значительное ухудшение прогноза у данных пациентов может объясняться присутствием ДВС-синдрома, а также является аргументом в пользу того, что для диагностики ДВС недостаточно общеклинической оценки пациентов, а необходимы специфические признаки и маркеры.

Доза концентрата АТ III, вводимого в первые сутки исследования, составила у 8 пациентов 1 000 Ед и у 7 — 500 Ед в зависимости от массы тела и выраженности дефицита АТ III (в среднем 12 (95 % ДИ 9; 15) Ед/кг). Повторное введение концентрата АТ III на вторые сутки в дозе 500—1 000 Ед потребовалось 33 % (5 пациентов), на третьи — 40 % (6 пациентов) и на четвертые сутки — 26 % (4 пациента). Трём пациентам АТ III вводился в течение всех 4 суток

исследования. Двум пациентам повторное введение концентрата, несмотря на выраженный дефицит АТ III в плазме крови, не производилось вследствие развития геморрагических осложнений. В группе В потребность в заместительной терапии у большинства пациентов сохранялась в течение всего периода исследования. Средняя доза СЗП в день включения в исследование составила 643 (95 % ДИ 561; 726) мл, на второй, третий и четвертый день исследования — соответственно 566 (95 % ДИ 395; 737) мл, 477 (95 % ДИ 243; 710) мл и 351 (95 % ДИ 151; 551) мл. Активность АТ III в плазме у пациентов групп А и В не отличалась в момент включения в исследование. После назначения соответствующей терапии наблюдалось достоверное различие между группами, причем более высокая активность АТ III в группе А сохранялась в течение всего периода наблюдения (табл. 2). Изучение динамики активности АТ III внутри групп показало достоверное ее повышение ($p < 0,001$) в группе А уже спустя 2 часа после введения концентрата с последующим сохранением достигнутого уровня активности АТ III (см. табл. 2). В группе В достоверной положительной динамики активности АТ III не наблюдалось. Повторное введение СЗП потребовалось 86 % пациентов данной группы на вторые и третьи сутки, 80 % пациентов — на четвертые сутки исследования.

Между группами не было обнаружено статистически достоверных различий в количестве и функциональной активности тромбоцитов, уровне D-димера, МНО, АЧТВ, тромбинового времени и фибринолиза при поступлении и в течение всего периода наблюдения. Хотя повышение уровня фибриногена после начала терапии наблюдалось в обеих группах. В группе А повышение концентрации фибриногена по сравнению с исходным было отмечено на вторые и третьи сутки исследования: 5,3 (95 % ДИ 4,4; 6,3) г/л в сравнении с 6,2 (95 % ДИ 5,2; 7,0) г/л, $p = 0,003$, и 6,6 (95 % ДИ 6,1; 7,2) г/л, $p < 0,001$, соответственно, с учетом поправки Бонферрони различия достоверны при $p \leq 0,016$. В группе В также отмечалось повышение уровня фибриногена после начала терапии, что сохранялось в течение всего периода наблюдения: 4,8 (95 % ДИ 3,5; 6,0) г/л в сравнении с 5,6 (95 % ДИ 4,5; 6,7), $p = 0,009$; 6,2 (95 % ДИ 5,1; 7,2) г/л, $p = 0,004$; 6,5 (95 % ДИ 5,6; 7,4) г/л, $p = 0,006$, соответственно, с учетом поправки Бонферрони различия достоверны при $p \leq 0,016$.

На момент включения пациентов в исследование функциональная активность АТ III коррелировала с уровнем фибриногена ($r = 0,41$, $p = 0,02$) и количеством тромбоцитов ($r = 0,58$, $p = 0,001$). Эти показатели гемостаза согласно трем наиболее известным шкалам ДВС-синдрома (для фибриногена ISTH и JAAM) входят в число диагностических маркеров данного состояния.

Таблица 2

Динамика активности антитромбина III (%) ($M \pm s$) в группах терапии концентратом АТ III (А) и свежемороженой плазмой (В)

Группа терапии	0 момент	2 часа	6 часов	24 часа	48 часов	72 часа
Группа А (n = 15)	53,0 ± 13,1	69,2 ± 15,2	67,3 ± 18,0	68,8 ± 16,2	72,3 ± 17,6	73,1 ± 14,5
Различие [†] внутри группы (M, 95 % ДИ)		16,2 11,6; 20,7	12,5 8,1; 16,9	14,4 9,8; 18,9	17,9 9,7; 26,0	18,7 8,8; 28,6
Значение p*		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
Группа В (n = 15)	49,5 ± 12,0	53,0 ± 9,4	49,0 ± 9,4	51,3 ± 13,7	56,3 ± 12,8	56,8 ± 15,8
Различие [†] внутри группы (M, 95 % ДИ)		7,0 -1,6; 15,7	3,7 -2,1; 9,7	1,7 -3,9; 7,4	6,2 0,0; 12,5	6,7 -2,6; 16,1
Значение p*		0,098	0,180	0,526	0,051	0,146
Различие ^{††} между группами А и В (M, 95 % ДИ)	3,5 -5,9; 12,9	16,2 3,7; 28,8	18,3 4,4; 32,1	17,5 6,1; 28,9	16,0 4,0; 27,9	16,4 4,6; 28,2
Значение p**	53,0 ± 13,1	69,2 ± 15,2	67,3 ± 18,0	68,8 ± 16,2	72,3 ± 17,6	73,1 ± 14,5

Примечания: * – допустимый уровень альфа-ошибки $0,05/5 = 0,01$; ** – допустимый уровень альфа-ошибки $0,05/6 = 0,008$ (поправка Бонферрони); p* – при сравнении показателя в начальный момент времени с показателем в другие моменты (сравнение внутри группы); p** – при сравнении показателя в разные моменты времени между группами; различие[†] – при сравнении показателя в начальный момент времени с показателем в другие моменты (сравнение внутри группы); различие^{††} – при сравнении показателя в разные моменты времени между группами.

Таблица 3

Динамика кислородного индекса (PaO_2/FiO_2 , мм рт. ст.) ($M \pm s$) в группах терапии концентратом антитромбином III (А) и свежемороженой плазмой (В)

Группа терапии	0 часов	24 часа	48 часов	72 часа
Группа А (n = 15)	359 ± 145	362 ± 161	341 ± 96	319 ± 115
Различие [†] в группе (M, 95 % ДИ)		20 -57; 96	40 -24; 106	69 -7; 146
Значение p*		0,587	0,200	0,070
Группа В (n = 15)	311 ± 127	251 ± 103	253 ± 73	235 ± 84
Различие [†] в группе (M, 95 % ДИ)		59 -29; 147	58 -46; 162	76 -27; 180
Значение p*		0,169	0,244	0,132
Различие ^{††} между группами А и В (M, 95 % ДИ)	47 -55; 149	111 5; 217	88 19; 157	84 -1; 169
Значение p**	0,354	0,041	0,015	0,053

Примечания: * – допустимый уровень альфа-ошибки $0,05/5 = 0,01$; ** – допустимый уровень альфа-ошибки $0,05/6 = 0,008$ (поправка Бонферрони); p* – при сравнении показателя в начальный момент времени с показателем в другие моменты (сравнение внутри группы); p** – при сравнении показателя в разные моменты времени между группами; различие[†] – при сравнении показателя в начальный момент времени с показателем в другие моменты (сравнение внутри группы); различие^{††} – при сравнении показателя в разные моменты времени между группами.

Несмотря на то, что в настоящее время убедительно доказана связь между активацией воспалительной реакции и системы коагуляции [9] и есть данные о влиянии уровня АТ III на течение заболевания и прогноз [7, 10], в нашем исследовании мы не обнаружили корреляции между активностью АТ III и оценкой по шкале синдрома системной воспалительной реакции ($r = -0,24$, $p = 0,23$), шкале тяжести органной дисфункции SOFA ($r = -0,25$, $p = 0,18$) и шкале ДВС-синдрома JAAM ($r = -0,29$, $p = 0,19$). Тем не менее достоверные различия между группами в оценке по шкале ДВС-синдрома были найдены на вторые сутки (в группе А – 6,0; в группе В – 12,9; $p = 0,01$), хотя на третий-четвертый день разница между группами

стала статистически недостоверна за счет повышения количества баллов в группе А.

По данным множества исследований, трансфузия СЗП может сопровождаться нарушением дыхательной функции вследствие развития некардиогенного отека легких у больных в критическом состоянии [9]. С учетом поправки Бонферрони (вероятность α -ошибки $p \leq 0,013$) в нашем исследовании различия между группами по кислородному индексу (PaO_2/FiO_2 , мм рт. ст.) не достигли статистической значимости, хотя наблюдалась тенденция к относительному снижению данного показателя в группе В (табл. 3). Оценивая пациентов по шкале органной дисфункции SOFA, мы не выявили достоверных различий между группами. В отличие от данных других исследований [7, 10]

наши наблюдения не подтверждают связь между функциональной активностью АТ III и функцией органов, что, возможно, объясняется малой мощностью исследования.

Данные других [8, 11] исследований свидетельствуют об увеличении количества геморрагических осложнений при применении концентрата АТ III. В крупном исследовании Kybersept [11] отсутствие положительного эффекта концентрата АТ III на выживаемость при сепсисе было связано с увеличением количества геморрагических осложнений на фоне его использования. Однако частота геморрагических осложнений при применении концентрата АТ III, вероятно, также зависит от наличия или отсутствия ДВС-синдрома [8]. В нашем исследовании среди возможных неблагоприятных реакций на терапию в группе А мы отметили 2 случая тяжелого нефатального кровотечения, потребовавшего прекращения терапии концентратом АТ III и проведения массивной гемотрансфузии, включая переливание СЗП. Кроме того, у 26 % пациентов группы А и 20 % пациентов группы В наблюдалась кровоточивость слизистых, в данных случаях установленный протокол терапии был продолжен. Между группами не было статистически значимых различий в частоте кровотечений ($p = 0,54$).

Таким образом, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сопровождающемся выраженным снижением функциональной активности антитромбина III, применение концентрата АТ III позволяет повысить уровень АТ III в плазме, в то время как трансфузия свежесзамороженной плазмы не сопровождается достоверным изменением уровня АТ III. Для определения влияния концентрата АТ III и СЗП на прогноз при ДВС-синдроме необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы

1. Воробьева Н. А. ДВС-синдром — что нового в старой проблеме? : монография / Н. А. Воробьева. — Архангельск : Изд. центр Северного государственного медицинского университета, 2006. — 180 с.
2. Bakhtiari K. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation / K. Bakhtiari, J. C. Meijers, E. de Jonge, M. Levi // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32(12). — P. 2416–2421.
3. Cauchie P. Diagnosis and prognosis of overt disseminated intravascular coagulation in a general hospital — meaning of the ISTH score system, fibrin monomers, and lipoprotein-C-reactive protein complex formation / P. Cauchie, Ch. Cauchie., K. Z. Boudjeltia et al. // *Am. J. Hematol.* — 2006. — Vol. 81(6). — P. 414–419.
4. Dara S. I. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. / S. I. Dara, R. Rana, B. Afessa et al. // *Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 33(11). — P. 2667–2671.
5. Furlong M. A. Disseminated Intravascular Coagulation / M. A. Furlong, S. A. Conrad, F. Talavera et al. // *Medicine Guidelines.* — 2007. — January 11.
6. Gando S. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria

for critically ill patients: Comparing current criteria / S. Gando, T. Iba, Y. Eguchi et al. // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34(3). — P. 625–631.

7. Gando S. First day dynamic changes in antithrombin III activity after supplementation have a predictive value in critically ill patients / S. Gando, A. Sawamura, M. Hayakawa et al. // *Am. J. Hematol.* — 2006. — Vol. 81(12). — P. 907–914.

8. Kienast J. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation / J. Kienast, M. Juers, C. J. Wiedermann et al.; KyberSept investigators // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4(11). — P. 90–97.

9. Levi M. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology / M. Levi, E. de Jonge, T. van der Poll // *Ann. Med.* — 2004. — Vol. 36(6). — P. 41–49.

10. Mesters R. W. Factor VII and antithrombin III activity during sepsis and septic shock in neutropenic patients / R. W. Mesters, P. W. Mannucci, R. Coppola et al. // *Blood.* — 1996. — Vol. 88. — P. 881–886.

11. Warren B. L. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial / B. L. Warren, A. Eid, P. Singer et al.; KyberSept Trial Study Group // *JAMA.* — 2001. — Vol. 286(15). — P. 1869–1878.

ANTITHROMBIN III CONCENTRATE IN COMPARISON WITH FRESH FROZEN PLASMA IN PATIENTS WITH DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION ACCOMPANIED BY ANTITHROMBIN III DEFICIENCY

E. L. Neporada, O. V. Turundaevskaya, N. A. Vorobyeva

*Northern State Medical University,
City Hospital N 1, Arkhangelsk*

Antithrombin III (AT) concentrate therapy although associated with increased bleeding risk may reduce mortality in disseminated intravascular coagulation (DIC), while fresh frozen plasma (FFP) is most likely accompanied by lesser bleeding risk but may be harmful in the critically ill patients. Our objective is to compare AT and FFP therapy in DIC accompanied by AT deficiency. Methods: 30 consecutive patients with DIC diagnostic criteria by the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) and AT activity ≤ 70 % admitted to the ICU of city hospital were enrolled into the randomized controlled study. Exclusion criteria were: age < 16 , > 75 yrs; body weight < 50 , > 100 kg, malignant neoplasms, bleeding, haemostatic therapy, platelet count $\leq 50 * 10^9/L$. In group A patients received AT (500–1 000 IU/day); in B group — FFP (10 ml/kg/day). If AT activity persists < 70 % therapy continued during 3 days. Concomitant therapy with nadroparin (95 IU AXa/kg/day) was used in both groups. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, and JAAM score for DIC, the same as bleeding, anaphylactic reactions, transfusion incompatibility rates and 28-day all-cause mortality were assessed. Results: After therapy beginning AT activity significantly increased in group A and differences between groups (A vs B) in AT activity (%) were present during 3 days of therapy in 69 % vs.

51 %, $p < 0.01$; 72 % vs. 56 %, $p = 0.01$, 73 % vs. 57 %, $p = 0.01$, respectively. Differences in oxygen index (PaO_2/FiO_2 [mmHg]) between groups at each time moment are inconclusive (PaO_2/FiO_2 [mmHg] 312 mmHg vs. 359 mmHg, $p = 0.04$; 253 mmHg vs. 341 mmHg, $p = 0.02$; 235 mmHg vs. 319 mmHg, $p=0.05$). There were no significant differences between groups in DIC JAAM and SIRS scores, ICU and hospital stay duration, bleeding rate, all-cause 30-day mortality. Conclusion: In patients with disseminated intravascular coagulation and antithrombin III deficiency antithrombin III concentrate allows to increase antithrombin III activity, while fresh frozen plasma transfusion is not accompanied by significant changes in antithrombin III activity. To compare influence of both treatment approaches on prognosis in disseminated

intravascular coagulation further researches are necessary.

Key words: antithrombin III deficiency, antithrombin III concentrate, fresh frozen plasma, disseminated intravascular coagulation (DIC).

Контактная информация:

Непорада Елена Леонидовна – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, СГМУ

Тел. (8182) 62-37-10

E-mail: elneporada@mail.ru

Статья поступила 01.10.2007 г.