

# Коррекция дисфункции эндотелия при сепсисе

Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, Т.И.Шалаева, Т.В.Дынжинова

*Российский государственный медицинский университет, кафедра общей хирургии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. Н.А.Кузнецов);*

*Городская клиническая больница №13, Москва*

*(главный врач – Л.С.Аронов)*

Целью данной работы явился анализ эффективности медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции при лечении сепсиса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей. Препарат, обладающий протективным действием на эндотелий, снижающий проницаемость капилляров и улучшающий реологию крови, был применен при лечении 40 пациентов основной группы, контрольную группу составили 48 пациентов. Проведенный сравнительный анализ показал, что у пациентов, имеющих высокий риск развития тяжелого сепсиса, применение медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции позволяет значительно снизить частоту развития, выраженность и продолжительность полиорганной недостаточности. Кроме того, снижается частота развития гиперкоагуляционного синдрома, что позволяет предотвратить тромбозомболические осложнения. Это приводит к достоверному снижению летальности, а также сроков госпитализации пациентов.

**Ключевые слова:** сепсис, тяжелый сепсис, полиорганная недостаточность, коррекция эндотелиальной дисфункции

## The correction of endothelial dysfunction in sepsis

N.A.Kuznetsov, G.V.Rodoman, T.I.Shalaeva, T.V.Dynzhinova

*Russian State Medical University, Department of General Surgery of Medical Faculty, Moscow*

*(Head of the Department – Prof. N.A.Kuznetsov);*

*Municipal Clinical Hospital №13, Moscow*

*(Chief Doctor – L.S.Aronov)*

The purpose of the given work was the analysis of efficiency of medicamentous correction of endothelial dysfunctions at treatment of a sepsis in patients with pyoinflammatory diseases of soft tissue. The medicine possessing protective action on endothelium reducing capillary permeability and improving blood rheology has been applied at treatment of 40 patients of the basic group, there were 48 patients in the control group. The comparative analysis showed that in patients with high risk of development of a severe sepsis the application of medicamentous correction of endothelial dysfunctions allows to low considerably the frequency of development, expressiveness and duration of multiple organ failure. Besides the reduction of frequency of development of hypercoagulation syndrome allows to prevent thromboembolic complications. It leads to authentic reduction of mortality as well as of patients' terms of hospitalization.

**Key words:** a sepsis, a severe sepsis, multiple organ failure, correction of endothelial dysfunctions

**В** настоящее время отмечается рост заболеваемости сепсисом, а летальность остается чрезвычайно высокой, в том числе при гнойно-воспалительной патологии мягких тканей [1, 2]. Признано, что синдром системной воспалительной реакции (ССВР) играет основную роль в формировании патогенетических механизмов, ведущих к развитию полиорганной недостаточности (ПОН) и смерти при сепсисе [3, 4]. Ключевым моментом патогенеза считается повреждающее действие цитокинов на эндотелий микроциркуляторного русла с нарушением продукции компонентов гликокаликса, повышением проницаемости, «утечкой» плазменных белков в интерстиций, стазом, микротромбозами и, в итоге,

с тяжелым нарушением тканевой перфузии и развитием органный дисфункции [5].

Известно, что при остром воспалении медиаторы способствуют образованию трансцеллюлярных каналов и промежутков между эндотелиоцитами, вызывая системное увеличение проницаемости сосудистой стенки для макромолекул [5, 6]. В дальнейшем активация коагуляции, фибринолиза и системы комплемента приводит к органическим повреждениям эндотелия. Таким образом, системное повышение проницаемости микрососудов для белка – такой же характерный признак ССВР, как лихорадка и лейкоцитоз. В норме трансвазкулярная утечка альбумина в интерстиций составляет около 4–5% внутрисосудистого пула в час, однако у пациентов с сепсисом она может достигать 20%. При этом функциональная недостаточность лимфатической системы приводит к депонированию альбумина в тканях, а развивающаяся гипоальбуминемия сама вызывает увеличение проницаемости [7], создавая замкнутый круг.

Степень снижения сывороточной концентрации альбумина служит чувствительным и удобным для рутинного исполь-

### Для корреспонденции:

Шалаева Татьяна Ильинична, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 674-4488

E-mail: prof-rodoman@rambler.ru

Статья поступила 24.12.2007 г., принята к печати 30.06.2008 г.

зования маркером повышения проницаемости микрососудов при сепсисе [8]. Коагуляционные нарушения при сепсисе также являются маркером дисфункции эндотелия, клетки которого участвуют в поддержании нормального состояния системы гемостаза. С использованием этих маркеров нами был произведен анализ эффективности медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции при сепсисе. В целях коррекции применялся сулодексид – препарат, аналогично активированному протеину С [9] обладающий анти-тромботическим и протективным действием на эндотелий.

### Пациенты и методы

Для достижения данной цели были обследованы 88 пациентов с сепсисом на фоне гнойно-воспалительных хирургических заболеваний мягких тканей. В исследование не включали пациентов с сопутствующим острым инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения, а также с сопутствующей патологией, обуславливающей повышенный риск кровотечений. Согласно критериям, принятым на Конференции ACCP/SCCM [10], сепсис диагностировали, если у пациента с гнойным заболеванием выявляли два и более из следующих признаков:

- 1) Температура тела выше 38°C или ниже 36°C.
- 2) ЧСС выше 90 ударов в минуту.
- 3) ЧДД выше 20 в минуту либо парциальное давление  $\text{CO}_2$  ниже 32 мм рт.ст.
- 4) Число лейкоцитов крови выше  $12 \times 10^9$  в литре или доля незрелых форм выше 10%.

Тяжелый сепсис диагностировали при наличии у пациентов с сепсисом полиорганной недостаточности. Тяжесть ПОН оценивали по шкале SOFA. Концентрацию сывороточного альбумина определяли с помощью флуоресцентного теста [11].

Сулодексид был применен при лечении 40 пациентов основной группы, контрольную группу составили 48 пациентов (табл. 1). За исключением применения сулодексида лечение в обеих группах было одинаковым и соответствовало принятым стандартам. Для корректности сравнения результатов лечения пациенты обеих групп при поступлении были разбиты на подгруппы с низким и с высоким риском развития тяжелого сепсиса. Ранее были сформулированы количественные критерии оценки риска развития ПОН и тяжелого сепсиса у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей и сепсисом [8].

Критериями высокого риска развития тяжелого сепсиса являются:

- наличие четырех признаков CCBP, а при возрасте старше 70 лет – трех признаков CCBP,
- снижение концентрации альбумина ниже 28–34 г/л [8].

При отсутствии этих критериев риск развития тяжелого сепсиса очень низок. Основная и контрольная группы каждой категории риска не имели достоверных различий по показателям возрастного и полового состава (табл. 1). Сулодексид применяли по 600 ЛЕ 1 раз в сутки внутривенно в течение 7–21 дня, продолжительность введения определялась динамикой клинических проявлений.

Эффективность лечения оценивали на основании анализа динамики сывороточной концентрации альбумина, пока-

Таблица 1. Характеристика пациентов с сепсисом

| Риск развития тяжелого сепсиса | Группа      | Число пациентов | Мужчины, абс. число (%) | Женщины, абс. число (%) | Средний возраст, лет |
|--------------------------------|-------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Низкий                         | Основная    | 10              | 4 (40)                  | 6 (60)                  | 41,4 ± 5,2           |
|                                | Контрольная | 9               | 6 (67)                  | 3 (33)                  | 46,2 ± 6             |
| Высокий                        | Основная    | 30              | 15 (50)                 | 15 (50)                 | 52,1 ± 2,2           |
|                                | Контрольная | 39              | 23 (59)                 | 16 (41)                 | 51,1 ± 3,3           |

зателей коагулограммы, частоты развития и выраженности ПОН у пациентов, сроков госпитализации и летальности. Признаком гипокоагуляции считали удлинение тромбинового времени (ТВ) (более 17 с), признаком гиперкоагуляции – укорочение ТВ (менее 14 с). При статистической обработке для сравнения количественных признаков в 2 группах использовали критерий Стьюдента, в большем числе групп – процедуру множественного сравнения с применением поправки Бонферрони. Для сравнения признаков в одной группе в разные моменты времени использовали парный критерий Стьюдента, для сравнения относительных величин в 2-х группах – Z-критерий, в большем числе групп – критерий  $\chi^2$ . При сравнении выборок малого объема применялся непараметрический T-критерий Манна–Уитни.

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ показал, что у пациентов с низким риском развития тяжелого сепсиса значение концентрации альбумина остается практически на одном уровне, превышающем 30 г/л, в течение всего заболевания, на одном уровне остается и разница средних значений между группами. Таким образом, у этих больных и без применения сулодексида не происходило существенного снижения сывороточного альбумина. А применение сулодексида никак не повлияло на динамику его изменений.

Динамика средней концентрации альбумина у больных, имеющих высокий риск развития тяжелого сепсиса, представлена на рис. 1. Ее исходные величины в основной и контрольной группах не имеют достоверных различий. Но если в контрольной группе среднее значение концентрации альбумина снижается в течение 2 недель, то в основной группе оно минимально на 3–4-е сутки ( $23 \pm 1$  г/л), уже к 5–7-м сут-

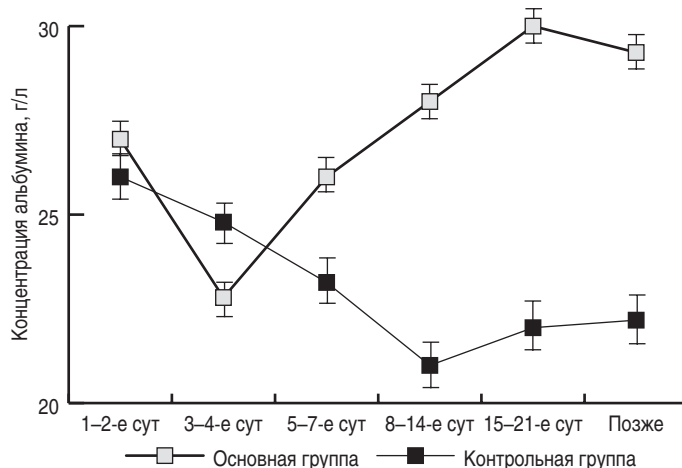


Рис. 1. Динамика сывороточной концентрации альбумина в ходе заболевания у больных основной и контрольной групп с высоким риском развития тяжелого сепсиса.

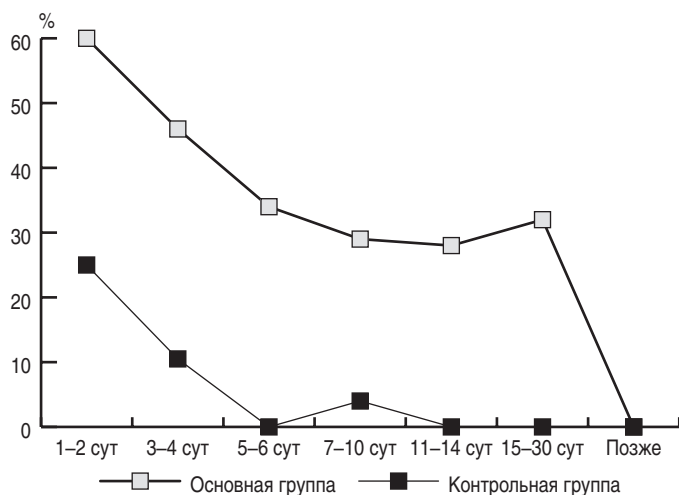


Рис. 2. Частота случаев тромбоцитопении в основной и контрольной группах.

кам лечения начинает повышаться, а на 3-й нед заболевания достигает  $30 \pm 1$  г/л. Различия средних значений в группах достоверны начиная с 8-х суток ( $p < 0,001$ ) и до конца лечения, разница составляет около 7 г/л, ее 95% доверительный интервал (4,1–10,9 г/л) превышает величины стандартных отклонений. То есть при применении сулодексида наблюдается устойчивый и клинически значимый рост сывороточной концентрации альбумина.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показывает, что применение сулодексида не влияет на динамику концентрации альбумина у больных с низким риском развития тяжелого сепсиса, у которых отсутствуют тяжелые системные нарушения. У пациентов же, имеющих высокий риск развития тяжелого сепсиса, применение сулодексида позволило добиться значимого повышения сывороточной концентрации альбумина в ходе лечения. Сулодексид приводит к уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции уже к началу второй недели заболевания.

Анализ показателей коагулограммы и уровня тромбоцитов крови показал следующее. Различий между эффектами применения сулодексида при низком и высоком риске развития тяжелого сепсиса не было. В основной группе отмечено более быстрое снижение уровня фибриногена крови. Уже

в течение первых 5–6 суток лечения его среднее значение снизилось с  $6,9 \pm 0,5$  г/л до  $5,2 \pm 0,4$  г/л ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе его снижение началось только на 2-й неделе лечения. На рис. 2 представлена частота выявления тромбоцитопении у пациентов (средние показатели являются менее информативными из-за большой вариабельности признака). В ходе лечения процент больных с количеством тромбоцитов ниже 180 тыс/мкл уменьшался в обеих группах, но частота тромбоцитопении достоверно ниже в основной группе почти весь период обследования – с 3-х по 30-е сутки ( $p < 0,01$ ).

На рис. 3 представлена частота отклонения от нормы значения ТВ. Различия между группами достоверны ( $p < 0,01$ ). При применении сулодексида практически отсутствовали случаи развития гиперкоагуляции, тогда как в контрольной группе в отдельные дни их частота достигала 67%. В то же время в основной группе характерны случаи умеренной гипокоагуляции. С 11-х по 30-е сутки их доля достигала половины, тогда как в контрольной группе в эти сроки удлинения ТВ не зарегистрировано. На 5–6-е сутки лечения среднее значение ТВ в основной группе выше, чем в контрольной, на 4,5 с; 95%-ный доверительный интервал разницы средних (1,2–7,8 с) превышает величины стандартных отклонений. То есть эффект удлинения тромбинового времени при применении сулодексида является клинически значимым.

Снижение уровня фибриногена и рост тромбинового времени свидетельствуют о снижении частоты гиперкоагуляционного синдрома у пациентов в ходе лечения, что, несомненно, является благоприятным признаком. Кроме того, при применении сулодексида достоверно уменьшалась частота развития тромбоцитопении, являющейся у больных с сепсисом одним из признаков развивающейся полиорганной недостаточности. В контрольной группе у 3 пациентов с ПОН имели место тяжелые осложнения вследствие развития гиперкоагуляционного синдрома: ДВС-синдром, илеофemorальный тромбоз и тромбоз глубоких вен голени с развитием ТЭЛА, ставшей причиной летального исхода. В основной группе таких осложнений не было, что свидетельствует об эффективности терапии, направленной на коррекцию эндотелиальной дисфункции.

Клинические результаты лечения с применением сулодексида в сравнении с контрольной группой представлены

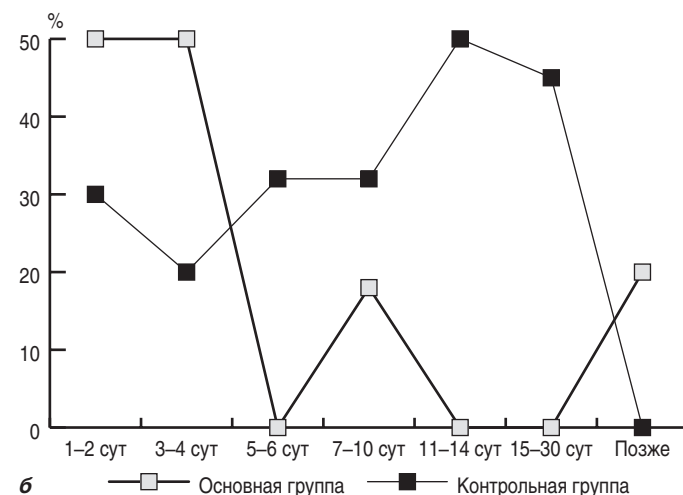
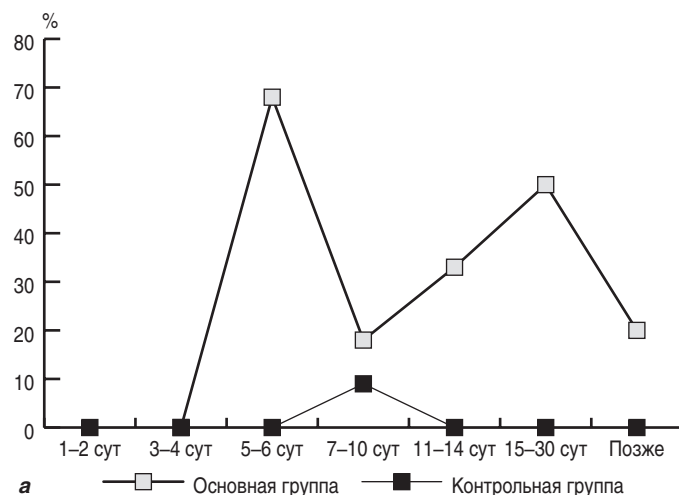


Рис. 3. Частота случаев с отклонением ТВ от нормы в основной и контрольной группах. а – гиперкоагуляция, б – гипокоагуляция.

Таблица 2. Результаты лечения больных с сепсисом

| Риск развития тяжелого сепсиса | Группа      | Летальные исходы, число пациентов | Средний срок госпитализации у выздоровевших, сут | Развитие тяжелого сепсиса, число пациентов | Продолжительность ПОН у выздоровевших, сут | Средний балл по SOFA у больных с ПОН |
|--------------------------------|-------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| Низкий                         | Основная    | 0                                 | 10,8 ± 1,1                                       | 1 (10%)                                    | 2                                          | 2 ± 1                                |
|                                | Контрольная | 0                                 | 17,6 ± 4,8                                       | 0                                          | -                                          | 3                                    |
| Высокий                        | Основная    | 2 (7%)*                           | 25 ± 3*                                          | 7 (23%)*                                   | 4,3 ± 1,4*                                 | 2,5 ± 0,6*                           |
|                                | Контрольная | 15 (38%)                          | 36 ± 4                                           | 20 (51%)                                   | 18,4 ± 4,5                                 | 5 ± 0,6                              |

\*случаи достоверного отличия основной группы от контрольной при данной категории риска.

в табл. 2. И в основной, и в контрольной группах больных с низким риском развития тяжелого сепсиса летальных исходов не было. Средний срок госпитализации, частота развития ПОН и сумма баллов по шкале SOFA не имели достоверных различий. Таким образом, применение сулодексида у пациентов с низким риском развития тяжелого сепсиса не приводило к достоверным изменениям результатов лечения. Однако необходимо отметить тенденцию к снижению сроков госпитализации в основной группе; разница с контрольной группой составляет 7 суток.

У больных, имеющих высокий риск развития тяжелого сепсиса, в лечении которых применялся сулодексид, тяжелый сепсис развивался более чем в 2 раза реже ( $p < 0,05$ ). При этом у пациентов с ПОН сумма баллов по SOFA в среднем составляла 2,5, тогда как в контрольной группе сумма баллов по SOFA в среднем была в 2 раза выше. Разница средних достоверна ( $p < 0,007$ ), ее 95%-ный доверительный интервал (0,7–4,3 балла) превышает величины стандартных отклонений, то есть эффект является клинически значимым. В контрольной группе ПОН носила более длительный характер, в отдельных случаях продолжаясь более месяца. У выздоровевших пациентов основной группы средняя продолжительность органной недостаточности (4,3 сут) достоверно отличалась от таковой в контрольной группе – 18,4 сут ( $p < 0,04$ ).

Такое значительное снижение частоты развития, выраженности и продолжительности ПОН, естественно, сказалось на окончательных результатах лечения больных. Летальность при применении сулодексида была достоверно ниже на 31% ( $p < 0,03$ ), а средний срок госпитализации у выздоровевших пациентов сократился на 11 суток ( $p < 0,05$ ).

Выраженный положительный эффект сулодексида при сепсисе (рис. 4) связан с его патогенетическим действием, направленным на купирование дисфункции эндотелия. Сулодексид – специфический гликозаминогликан с высокой тропностью к эндотелию. Известно, что гликозаминогликаны участвуют в регуляции гемостаза и микроциркуляции, обеспечивают селективную проницаемость сосудов и защиту органов от повреждающего действия токсинов. Сулодексид обладает антикоагулянтным, антиагрегационным и фибринолитическим действием, снижает уровень фибриногена, подавляет пролиферацию и миграцию миоцитов, сохраняет целостность базальной мембраны, усиливает синтез простациклина и других факторов, уменьшает связывание эндотелия с прокоагулянтами и действие повреждающих факторов, снижает проницаемость капилляров [12, 13].

Проведенный сравнительный анализ не обнаружил достоверного улучшения результатов лечения при назначении сулодексида больным с низким риском развития тяжелого сепсиса. Незначительное снижение сывороточного альбумина у этой наименее тяжелой категории пациентов свидетельствует об отсутствии серьезных расстройств проницаемости эндотелия, в связи с чем отсутствует и значительный эффект попыток их медикаментозной коррекции. Однако тенденция к уменьшению сроков госпитализации при применении препарата может сделать его назначение экономически целесообразным и у этой категории больных. У пациентов, имеющих высокий риск развития тяжелого сепсиса, применение сулодексида позволило быстрее купировать эндотелиальную дисфункцию, что подтверждает динамика концентрации альбумина и показателей коагулограммы. Это привело к значительному снижению частоты развития, выраженности и продолжительности ПОН, уменьшению летальности, а также сроков госпитализации пациентов.

Таким образом, медикаментозная коррекция дисфункции эндотелия при лечении больных с сепсисом позволяет значительно снизить тяжесть системных нарушений и у части больных предотвратить развитие тяжелого сепсиса. Сулодексид хорошо переносится пациентами и редко вызывает побочные эффекты, однако в редких случаях может вызвать выраженную гипокоагуляцию и увеличить риск кровотечений, поэтому должен применяться при сепсисе с осторожностью – только под контролем коагулограммы.

### Вывод

Медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции снижает риск развития полиорганной недостаточности и улучшает результаты лечения больных с сепсисом.

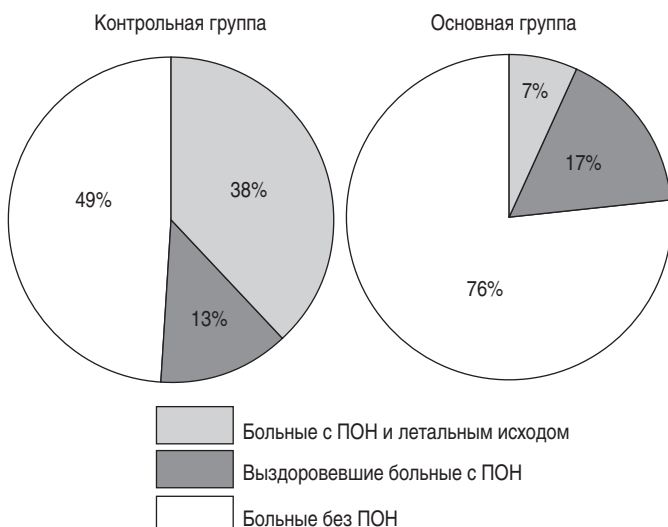


Рис. 4. Результаты лечения при применении сулодексида у больных с сепсисом, имеющих высокий риск развития полиорганной недостаточности.

## Литература

1. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Доказательная теория сепсиса: от Барселоны до Калуги // Хирургия. Прилож. к журн. Consilium medicum. – 2004. – №2. – С.3–8.
2. Balk R.A. Optimum treatment of severe sepsis and septic shock: evidence in support of the recommendations // Dis. Mon. – 2004. – V.50 (4). – P.168–213.
3. Кузин М.И. Синдром системного ответа на воспаление // Хирургия. – 2000. – №2. – С.54–59.
4. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. – 1997. – V.112. – P.235–243.
5. Michel C.C., Curry F.E. Microvascular permeability // Physiol. Rev. – 1999. – V.79 (3). – P.703–761.
6. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Мамонтова О.А. и др. Роль и эффективность препаратов альбумина в интенсивной терапии: состояние вопроса в 2006 году // Хирургия. Прилож. к журн. Consilium medicum. – 2006. – №1. – С.20–26.
7. Margaron M.P., Soni N.C. Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients // J. Appl. Physiol. – 2002. – V.92 (5). – P.2139–2145.
8. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Дынжинова Т.В. Прогнозирование развития полиорганной недостаточности при сепсисе у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2007. – №5. – С.42–45.
9. Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В., Ярошецкий А.И. и др. Применение активированного протеина С в лечении больных тяжелым сепсисом // Хирургия. Прилож. к журн. Consilium medicum. – 2004. – №1. – С.19–24.
10. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et. al. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Chest. – 1992. – V.101. – P.1644–1665.
11. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Книга 2 / Под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова. – М.: ГЭОТАР, 1998.
12. Баркаган З.С. Гепариноиды, их виды и клиническое применение. Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения. – М., 2000. – С.42–56.
13. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н.Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003.

## ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА

## Российский геронтологический научно-клинический центр присоединен к РГМУ

Соответствующее распоряжение №948-р от 28.06.2008 г. подписал Председатель Правительства Российской Федерации Владимир Путин. В соответствии с документом Российский геронтологический научно-клинический центр присоединяется к Российскому государственному медицинскому университету с образованием на его основе обособленного структурного подразделения.

Российский геронтологический научно-клинический центр является уникальным научно-практическим учреждением здравоохранения, располагающим многопрофильной клинической базой с комплексом научно-исследовательских лабораторий, оснащенных современным оборудованием. Центр предлагает своим пациентам современные средства диагностики и новейшие методики лечения, профилактики и реабилитации (в том числе собственные уникальные разработки) наиболее распространенных заболеваний. Научно-исследовательский сектор Центра представлен 15 научно-исследовательскими лабораториями. Центр является головной организацией России по проблеме «Геронтология и гериатрия». На его базе функционирует кафедра геронтологии и гериатрии с курсом трансфузиологии ФУВ РГМУ.