

УДК 616.94-005.1-08

КОАГУЛЯЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ СЕПСИСЕ (СОВРЕМЕННЫЕ  
МЕТОДЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ)

## Часть II

П.П. Протасевич; В.В. Спас, д.м.н., профессор;

Ю.В. Киселевский, к.м.н., доцент

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

УОЗ «Гродненская областная клиническая больница»

УОЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно»

В данном обзоре литературы подробно рассмотрены основные звенья патогенеза нарушений гемостаза при сепсисе. Описаны применяемые методы диагностики и коррекции коагуляционных нарушений у септических больных. Охарактеризовано также влияние экстракорпоральных методик на систему гемостаза (плазмаферез, гемосорбция, МОК и др.). Проведенный анализ литературы свидетельствует о необходимости совершенствования существующих и поиска новых методик антикоагулянтной терапии сепсиса.

**Ключевые слова:** сепсис, гемостаз, ДВС, гепарин, экстракорпоральная детоксикация, антикоагулянтная терапия.

*In this literature review the basic links of hemostasis disorders pathogenesis in sepsis are considered in details. Commonly used methods of coagulation disorders diagnosis and correction in septic patients are described. Influence of extracorporeal methods of detoxication on a hemostasis system (plasmapheresis, haemosorption, magnetic treatment of blood, etc.) is characterized as well. The performed analysis of the literature testifies the necessity of improvement of the existing methods and search for new techniques of anticoagulation therapy of sepsis.*

**Key words:** sepsis, hemostasis, DIC, heparin, extracorporeal detoxication, anticoagulation therapy.

Проблема тяжелого сепсиса по-прежнему сохраняет свою актуальность. Смертность от септического шока достигает порядка 50% [9, 49]. Затраты на лечение остаются неприемлемо высокими –  $23297 \pm 18631$  евро из расчета на одного больного [19].

За прошлое десятилетие было проведено более чем 20 крупных исследований, посвященных изучению проблем сепсиса. Свыше 10000 пациентов приняли в них участие, что потребовало затрат огромных денежных ресурсов [42, 45]. Результаты были в значительной степени неутешительными. Терапия, направленная против одного или другого медиатора воспаления последовательно, была не в состоянии улучшить выживание [39, 40, 52]. Кроме того, исследования сепсиса на моделях приматов показали, что целенаправленная блокада тромбина не оказывает влияния на дисфункцию органов или смертность [28, 43]. В отличие от такого одностороннего подхода, терапия, направленная на различные пути коагуляции и воспаления, вселяет большие надежды. Так исследования применения АТIII и протеина С показали, что последние способны блокировать воспалительную реакцию и коагуляцию не только в пробирке, но и в естественных условиях. Это способствует улучшению выживаемости как в экспериментальной модели сепсиса на приматах, так и в клинических исследованиях [10, 11, 21, 32, 35, 44, 50]. Однако, с точки зрения доказательной медицины, только применение протеина С достоверно может уменьшить смертность в клинике [12, 24, 26, 31]. Он обладает уникальными биологическими эффектами. Исследования Aird W. C. et al. (2004.) показали, что АТIII не только блокирует генерацию тромбина, но и тормозит тромбин-зависимую активацию эндогенного белка С, нивелируя тем самым свои положительные эффекты [6].

В настоящее время лишь пять методик прошли третью фазу клинического исследования и доказали свою эффективность у критических больных и больных с тяжелым сепсисом. Они включают использование искусственной вентиляции легких низкими объемами (у боль-

ных с респираторным дистресс-синдромом легких) [14]; рекомбинантный человеческий активизированный протеин С [31]; низкие дозы глюкокортикоидов [30]; интенсивная терапия инсулином [37]; и рано начатая базовая инфузионная терапия [29]. Каждая из этих методик уменьшает повреждение эндотелиальных клеток. Искусственная вентиляция легких малыми, а не высокими, объемами снижает вероятность повреждения легочного эндотелия; активизированный белок С частично препятствует активации эндотелиальных клеток и блокирует апоптоз; низкие дозы глюкокортикоидов тормозят выброс провоспалительных медиаторов; интенсивная терапия инсулином обеспечивает защитный эффект эндотелия непосредственно через рецепторы инсулина или нормализацию уровня глюкозы; рано начатая базовая инфузионная терапия приводит к более быстрой стабилизации гемодинамики и, следовательно, к улучшению кровотока и питания эндотелия. Хотя связь между терапевтической эффективностью и целостностью эндотелия остается дискуссионной, полученные данные указывают на то, что эндотелий является первым этапом реакции организма на сепсис.

Когда развивается тромбоцитопения и нарушение коагуляции, оптимальным является комбинация нескольких методов: искусственная вентиляция низкими объемами, активизированный белок С, стероиды низкой дозы, инсулин, и рано начатая базовая инфузионная терапия. Кроме того, поскольку эндотелий вносит свой вклад в связанную с сепсисом тромбоцитопению и коагулопатию, восстановление функциональных свойств эндотелия, вероятно, может способствовать скорейшему восстановлению количества тромбоцитов.

У большинства пациентов в реанимационно-анестезиологическом отделении (РАО) изначально отмечается повышенный риск тромбообразования. Однако около 30% хирургических больных отделений РАО с высоким риском венозного тромбоза не получают профилактического лечения [27].

В одном большом исследовании показано, что применение низкой дозы нефракционированного гепарина позволило уменьшить вероятность глубокого венозного тромбоза приблизительно на 50% [20]. До настоящего времени, не было никаких рандомизированных исследований, сравнивающих гепарин с низкомолекулярными гепаринами, или с механической профилактикой у пациентов РАО. По мнению некоторых авторов, использование низкой дозы гепарина или низкомолекулярных гепаринов может быть привилегированным подходом (за исключением пациентов с гепарин-ассоциированной тромбоцитопенией) в профилактике венозного тромбоза.

В исследовании PROWESS (Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) [31], пациентам разрешали получить совместную терапию активизированным протеином С с профилактическими дозами гепарина. Две трети пациентов получали низкую дозу простого гепарина. При применении лишь одного протеина С не было заметного эффекта в профилактике венозного тромбоза. В настоящее время нет никаких данных, что антикоагулянтные свойства протеина С по существу достаточны, чтобы предотвратить венозный тромбоз. Наконец, гепарин может способствовать снижению летальности у больных сепсисом – гипотеза, проверяемая в 4 фазе клинических исследований. Он безопасен у больных, получающих активированный протеин С при тяжелом сепсисе. В литературе последних лет появляются работы, рассматривающие не только возможность коррекции гемостаза при сепсисе применением гепарина, но и сравнивающие эффективность и безопасность последнего с низкомолекулярными гепаринами [13]. Однако есть данные, что простой гепарин (10–1000 мкг/мл) и эноксапарин (1000 мкг/мл) могут увеличивать выброс TNF – альфа, вызванный липополисахаридом клеточной стенки бактерий [36]. Keller J., et al. (2006) показал, что эноксапарин препятствует наработке фибрина и тромбозу центрального катетера при бактериемии [33]. Также в литературе описан случай эноксапарин-ассоциированного некроза кожи с фатальным исходом [34].

В последнее время все более широкое применение находят методы экстракорпоральной детоксикации в терапии сепсиса, позволяя достоверно улучшать выживаемость пациентов. Данные методики способны не только удалять высокомолекулярные компоненты совместно с медиаторами воспаления, но и влиять на систему гемостаза при сепсисе [2, 51]. Так, гемосорбция во второй стадии ДВС крови приводит к положительным результатам, а в сочетании с магнитной обработкой крови (МОК) у септических больных с респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ) способствует увеличению АЧТВ и снижению концентрации фибриногена, протромбинового индекса, и увеличению числа больных с отрицательным этаноловым тестом [4]. Кроме того, МОК изолированно оказывает разностороннее влияние на реологию крови у септических больных с РДСВ [3]. Она достоверно способствует увеличению числа тромбоцитов.

Для проведения различных способов экстракорпоральной детоксикации могут использоваться как гепарины (фракционированные и нефракционированные), цитрат натрия, так и методики, позволяющие проводить процедуру без антикоагулянтов [1, 25]. В США, например, большое внимание уделяется альтернативам гепарину при проведении CRRT терапии [8]. Отчасти это можно объяснить побочными реакциями, встречающимися при гепариновой обработке крови: гепарин – индуцированная тромбоцитопения, кожный зуд, анафилактическая реакция и др. [48].

Преимущества применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) при приведении хронического гемодиализа доказаны и признаны во всем мире, так как позволяют избежать неблагоприятных эффектов гепарина, более легко дозируются и не требуют ежедневного лабораторного контроля [7, 22, 41, 47]. Неоднозначным остается вопрос возможности применения НМГ при гемосорбции, ввиду небольшой продолжительности самой процедуры гемоперфузии (60–90 минут). Специальных исследований, посвященных сравнительной характеристике различных антикоагулянтов при гемосорбции, в доступной литературе нет. Поэтому вопрос об использовании НМГ при гемосорбции является предметом дальнейших исследований.

Немаловажным является тот факт, что применение методов эфферентной терапии приводит к уменьшению содержания антикоагулянта в системном кровотоке. Так, плазмаферез после первого сеанса снижает уровень плазменного дальтепарина у больных, получающих плановую тромбопрофилактику на 50% [46], а при проведении гемодиализа через акрилонитриловые и полисульфоновые мембраны происходит существенное снижение концентрации и активности НМГ в плазме, как в эксперименте, так и в клинике [38].

Широко известно применение антитромбоцитарных препаратов при атеросклеротическом поражении сосудов. Блокаторы синтеза антитромбоксана А2 (аспирин) используются в комплексной терапии ишемической болезни сердца. Блокаторы гликопротеиновых П<sub>2</sub>/У<sub>3</sub> рецепторов наиболее эффективны при чрескожных вмешательствах на коронарных артериях [18]. Более предпочтительные результаты применения блокаторов АДФ-рецепторов (клопидогрель), по сравнению с аспирином, продемонстрированы в исследовании CAPRIE [15].

Кроме того, Vagueiro GC et al. (2004) продемонстрировал в эксперименте возможность аспирина подавлять инсулинорезистентность и блокировать фосфорилирование IRS-1 в мышечной и жировой ткани при сепсисе [16]. Однако Li W et al. (2007) приводит данные своих исследований, в которых ни глюкокортикоиды, ни нестероидные противовоспалительные препараты типа аспирина не в состоянии повлиять на выброс интерлейкинов при сепсисе у крыс [5]. Но данные иного эксперимента показали, что тромбоциты играют важнейшую роль в развитии липополисахарид-ассоциированного сепсиса и респираторного дистресс-синдрома у животных. Применение глициргезина (glycyrrhizin), дексаметазона и аспирина позволяет уменьшить экспериментальную летальность [23]. Кроме того, Sedlacek M. et al. (2007) продемонстрировал способность аспирина достоверно снижать вероятность катетерассоциированной *S aureus* бактериемии у гемодиализных больных ( $P = 0.003$ ) [17].

Становится очевидным недостаточное изучение всех механизмов и компонентов гемостаза при сепсисе, отсутствие надежных критериев и способов диагностики. До сих пор не выработаны единые подходы и методы коррекции нарушений системы гемостаза при сепсисе.

#### Литература

1. Воинов, В.А. Мембранный Плазмаферез: рекомендации для врачей / В.А. Воинов. – Москва: Трекпор Технолоджи, 2004. – 270 с.
2. Влияние гемосорбции на состояние системы гемостаза у больных с сепсисом / Н.Г. Кручинский [и др.] // Хирургия. – 1997. – № 7. – С. 44–47.
3. Спас, В.В. Респираторный дистресс-синдром взрослых / В.В. Спас, Р.Э. Якубевич. – Минск: Ипати, 2007. – 203 с.
4. Якубевич, Р.Э. Коррекция коагуляционных нарушений с помощью магнитной обработки крови у больных с острым рес-

- пираторным дистресс-синдромом при сепсисе / Р.Э. Якубевич, В.В. Спас, П.А. Герасимчик // Вест. Интенс. Терапии. – 2005. – № 6. – С. 112-114.
5. A cardiovascular drug rescues mice from lethal sepsis by selectively attenuating a late-acting proinflammatory mediator, high mobility group box 1 / W. Li [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, № 6. – P. 3856-3864.
  6. Aird, W.C. Natural anticoagulant inhibitors: activated Protein C / W.C. Aird // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2004. – Vol. 17. – P. 161-182.
  7. Al-Arrayed, S. Use of low molecular weight heparin for hemodialysis: a short-term study / S. Al-Arrayed, R. Seshadri // *Saudi J. Kidney Dis Transpl.* – 2002. – Vol. 13, № 2. – P. 146-150.
  8. Amanzadeh, J. Anticoagulation and continuous renal replacement therapy / J. Amanzadeh, R.F. Reilly // *Semin. Dial.* – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 311-316.
  9. Angus D.C. Epidemiology of sepsis: an update / D.S. Angus, R.S. Wax // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 109-116.
  10. Antithrombin inhibits lipopolysaccharide-induced tissue factor and interleukin-6 production by mononuclear cells, human umbilical vein endothelial cells, and whole blood / P.J. Souter [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 134-139.
  11. Antithrombin III inhibits nuclear factor kappaB activation in human monocytes and vascular endothelial cells / C. Oelschlager [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 99. – P. 4015-4020.
  12. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate / S.M. Opal [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, № 5. – P. 325-331.
  13. Application of clexane in urosepsis: necessity or the issue of fashion / L.V. Usenko [et al.] // *Klin. Khir.* – 2001. – Vol. № 6. – P. 54-57.
  14. ARDSNET. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. // *N. Engl. J. Med.* – 2000.- Vol. 342.- P. 1301-1308.
  15. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. // *Lancet.* – 1996.- Vol. 348, № 9038.- P. 1329-1339.
  16. Aspirin inhibits serine phosphorylation of IRS-1 in muscle and adipose tissue of septic rats / G.C. Barreio [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol. 320, № 3. – P. 992-997.
  17. Aspirin treatment is associated with a significantly decreased risk of Staphylococcus aureus bacteremia in hemodialysis patients with tunneled catheters / M. Sedlacek [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 49, № 3. – P. 401-408.
  18. Bhatt, D. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes / D. Bhatt, E. Topol // *J.A.M.A.* – 2000. – Vol. 284. – P. 1549-1558.
  19. Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany / A. Schmid [et al.] // *Eur. J. Hlth Econom.* – 2002. – Vol. 3. – P. 77-82.
  20. Cade, J.F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism / J.F. Cade // *Crit. Care Med.* – 1982. – Vol. 10. – P. 448-450.
  21. Coagulation blockade prevents sepsis-induced respiratory and renal failure in baboons / K.E. Welty-Wolf [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 10, Pt 1. – P. 1988-1996.
  22. Comparison of effects of different heparins on thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in hemodialyzed patients / J. Maiszko [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24, № 6. – P. 624-629.
  23. Critical roles of platelets in lipopolysaccharide-induced lethality: effects of glycyrrhizin and possible strategy for acute respiratory distress syndrome / Z. Yu [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2005. – Vol. 5, № 3. – P. 571-580.
  24. Crowther, M.A. Continuing challenges of sepsis research / M.A. Crowther, J.C. Marshall // *J.A.M.A.* – 2001. – Vol. 286. – P. 1894 – 1896.
  25. Davies H. Anticoagulation in CRRT: agents and strategies in Australian ICUs / H. Davies, G. Leslie // *Aust. Crit. Care.* – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 15-26.
  26. Deaths: final data for 1999 / D. L. Hoyert [et al.] // *National Vital Statistics Reports.* – 2001. – Vol. 49, № 8. – P. 111-113.
  27. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults / J. Attia [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 161. – P. 1268-1279.
  28. DEGR-factor Xa blocks disseminated intravascular coagulation initiated by Escherichia coli without preventing shock or organ damage / F.B. Taylor Jr [et al.] // *Blood.* – 1991. – Vol. 78. – P. 364-368.
  29. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock / E. Rivers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1368-1377.
  30. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock / D. Annane [et al.] // *J.A.M.A.* – 2002. – Vol. 288. – P. 862-871.
  31. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / G.R. Bernard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 699-709.
  32. Efficacy of antithrombin III supplementation in animal models of fulminant Escherichia coli endotoxemia or bacteremia / T.E. Emerson Jr [et al.] // *Am. J. Med.* – 1989. – Vol. 87. – P. 27-33.
  33. Enoxaparin inhibits fibrin sheath formation and decreases central venous catheter colonization following bacteremic challenge / J.E. Keller [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, № 5. – P.1450-1455.
  34. Enoxaparin-induced skin necrosis: a fatal outcome / S. Singh [et al.] // *Am. J. Ther.* – 2007. – Vol. 14, № 4. – P. 408-410.
  35. Grinnell, B.W. Recombinant human activated protein C: a system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis / B.W. Grinnell, D. Joyce // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29, № 7. – P. 53-60.
  36. Heparin and enoxaparin enhance endotoxin-induced tumor necrosis factor-alpha production in human monocytes / M. Heinzlmann [et al.] // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 229, № 4. – P. 542-550.
  37. Intensive insulin therapy in the critically ill patients / G. van den Berghe [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1359-1367.
  38. In vitro and in vivo evaluation of enoxaparin removal by continuous renal replacement therapies with acrylonitrile and polysulfone membranes / A. Isla [et al.] // *Clin. Ther.* – 2005 Sep. – Vol. 27, № 9. – P. 1444-1451.
  39. Marshall, J.C. Clinical trials of mediator-directed therapy in sepsis: what have we learned? / J.C. Marshall // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26, № 1. – P. 75-83.
  40. Natanson, C. The sirens' songs of confirmatory sepsis trials: selection bias and sampling error / C. Natanson, C.J. Esposito, S.M. Banks // *Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 26. – P. 1927-1931.
  41. Naumnik, B. Unfractionated Heparin but Not Enoxaparin Causes Delayed Plasma PAI-1 Depletion in Hemodialysis Patients: A Prospective Study / B. Naumnik, K. Pawlak, M. Mysliwiec // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2007. – P. 25.
  42. New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock / J. Cohen [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 880-886.
  43. Prolonged shock in the baboon subjected to infusion of E. coli endotoxin / J.J. Coalson [et al.] // *Circ. Shock.* – 1978. – Vol. 5. – P. 423 – 437.
  44. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of Escherichia coli infusion in the baboon / F.B. Taylor Jr // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 79. – P. 918-925.
  45. Risk and the efficacy of antiinflammatory agents: retrospective and confirmatory studies of sepsis / P.Q. Eichacker [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 1197-1205.
  46. Sabloff, M. The effect of plasmapheresis on the serum activity level of dalteparin: a case report / M. Sabloff, P.S. Wells // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2000. – Vol. 11, № 4. – P. 395-400.
  47. Safety and efficacy of single bolus anticoagulation with enoxaparin for chronic hemodialysis. Results of an open-label post-certification study / R. Klingel [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2004. – Vol. 27, № 4. – P. 211-217.
  48. Tejedor Alonso, M.A. Thrombocytopenia and anaphylaxis secondary to heparin in a hemodialysis patient / M.A. Tejedor Alonso // *Clin. Nephrol.* – 2005. – Vol. 63, № 3. – P. 236-240.
  49. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study / M.S. Rangel-Frausto [et al.] // *J.A.M.A.* – 1995. – Vol. 273. – P. 117-123.
  50. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from Escherichia coli septic shock / A.A. Creasey [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 2850-2856.
  51. Wheeler, A. P. Treating patients with severe sepsis / A. P. Wheeler, G. R. Bernard // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 207-214.
  52. Zeni, F. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment / F. Zeni, B. Freeman, C. Natanson // *Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 25. – P. 1095-1100.

Поступила 12.06.08