

УДК 616.94-005.1-08

КОАГУЛЯЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ СЕПСИСЕ (ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ)

ЧАСТЬ I

П.П. Протасевич; В.В. Слас, 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 методов 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 infringements pathogenesis in sepsis are considered in details. Commonly used methods of coagulation infringements 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 carried out 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, a hemostasis, DIC, heparin, extracorporeal detoxication, anticoagulation therapy.

Проблема тяжелого сепсиса по-прежнему сохраняет свою актуальность. За последние годы, например, в США он вышел на 10-е место по причинам смерти и составил более чем 215 тыс. больных в год [16, 22]. В Германии тяжелый сепсис занял третье место по летальности после ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [21]. Смертность от септического шока достигает порядка 50% [6, 38]. Затраты на лечение остаются неприемлемо высокими – 23297±18631 евро из расчета на одного больного [10].

Воспалительная реакция, возникающая у септических больных, всегда взаимосвязана с системой коагуляции и приводит к развитию, как гипертак и гипокоагуляционных изменений в организме. Макрофаги, моноциты совместно с клетками эндотелия сосудов не только играют важную роль в борьбе с инфекцией, но и сами могут вызывать повреждения посредством выброса цитокинов, приводя, таким образом, к органной дисфункции. Активацию моноцитов или макрофагов ткани связывают с липополисахаридом клеточной стенки микроорганизмов, что приводит к выбросу медиаторов воспаления и коагуляции, которые, в свою очередь, могут спровоцировать активацию моноцитов и эндотелиальных клеток. Повреждение эндотелия может происходить как непосредственно под влиянием липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки бактерий, так и через моноцитарно-макро-

фагальный путь, который приводит к выбросу различных медиаторов воспаления (интерферон, интерлейкины, интерферон индуцибельный белок, макрофаг индуцирующий протеин, оксид азота, фактор некроза опухолей, сосудисто-эндотелиальный фактор роста и др.) [2].

Макрофаги и моноциты взаимодействуют с ЛПС (или некоторым другим компонентом бактериальной стенки) посредством специальных рецепторов, презентировав его на своей поверхности, что приводит к выбросу медиаторов и запуску каскадов коагуляции. После такой взаимной активации резко усиливается ответ организма на инфекцию. Выброс медиаторов приводит к дополнительному повреждению эндотелия и стимулированию работы моноцитов. Эти аутокринные и паракринные пути создают положительную петлю обратной связи, приводящую к увеличенному выбросу макрофагами и клетками эндотелия тканевого фактора, прокоагулянта и проадгезивного фактора эндотелиальной стенки. В дополнение к образованию фибрина, факторы свертывания взаимодействуют с активизированными протеазой рецепторами на поверхности моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток, усиливая, таким образом, воспалительный ответ [4, 25].

В последние годы появились работы, посвященные изучению корреляции различных показателей воспалительной реакции с уровнем гомоцистеине-

мии, который может способствовать окислению липопротеидов низкой плотности, нарушению функции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активации тромбоцитов и коагуляционного каскада [9, 30].

В механизме гемостаза можно выделить первичное и вторичное звенья. Первичный гемостаз включает активацию, прилипание и скопление тромбоцитов. Вторичный гемостаз, высшая степень проявления которого заключается в формировании фибрина, состоит из ряда взаимосвязанных реакций, в которых однажды активизированная протеаза серина является способной к индукции последующего звена. Первичные и вторичные компоненты гемостаза целиком связаны во времени и пространстве. Во-первых, каскад свертывания приводит, в конечном счете, к преобразованию фибриногена в фибрин под действием тромбина. Во-вторых, фибрин не только усиливает агрегацию тромбоцитов, но и может также внести весомый вклад в защиту организма через ограничение распространения болезнетворных микроорганизмов и облегчение их поглощение белыми клетками крови. В-третьих, свертывание крови всегда начинается с внешнего пути (через активацию VII фактора тканевым фактором) и усиливается через внутренний путь (на основании перекрестной и обратной связи). В-четвертых, каждый шаг прокоагулянта уравновешен одним или более естественными антикоагулянтами. Например, ингибитор тканевого фактора нейтрализует внешний путь, гепарин действует, как кофактор для антитромбина III (АТIII), который является ингибитором сериновых протеаз в каскаде (особенно Ха фактора и тромбина); активизированный белок С функционирует со своим кофактором – протеином S, приводя к инактивации прокоагулянтов (Va и VIIIa факторы), а плазмин ослабляет поперечные связи фибрина. Весь путь, описанный выше, называют фибринолизом, который приводит к накоплению Д-димеров. Гемостаз представляет собой выверенный баланс между системой прокоагулянтов и антикоагулянтов [5, 33]. Свертывающая система включает в себя тромбоциты и факторы свертывания. Антикоагулянтная система работает, благодаря комплексу, состоящему из кровотока, фосфолипида, покрывающего поверхность тромбоцитов, и специфических антикоагулянтных белков.

Активация первичного гемостаза при сепсисе обычно проявляется тромбоцитопенией (35-59%) [3]. Активация вторичного гемостаза, приводящая к увеличению уровня Д-димеров, отмечается практически у всех пациентов с тяжелым сепсисом [19], при этом у них наблюдается уменьшение уровня протеина С в 90 % случаев [19, 29] и снижение АТIII более, чем у половины больных [11, 47]. Однако ряд авторов не согласны с этим, и приводят данные своих исследований, которые показывают, что

диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) происходит у 15% – 30 % пациентов с тяжелым сепсисом, включая септический шок [7, 13, 14, 15, 17, 45].

Развитие тромбоцитопении происходит за счет нескольких факторов, таких как вторичная псевдотромбоцитопения [44], иммунные механизмы [8], гематофагоцитоз [40], адгезия тромбоцитов на поверхности активированного эндотелия и потребление их в процессе развития ДВС [3, 46].

При сепсисе механизм свертывания крови начинается с презентации тканевого фактора на поверхности циркулирующих моноцитов, тканевых макрофагов и, возможно, эндотелиальных клеток [20].

Сепсис неизбежно приводит к ослаблению свертывающей системы, включая белок С и АТIII, и пути фибринолиза [23, 36]. Кроме того, активированный сепсисом, механизм обратной связи может препятствовать активации белка С через воздействие тромбомодулина на поверхность эндотелиальных клеток [18].

Объединенные эффекты активации тромбоцитов, иницирование свертывающего каскада и подавление функции антикоагулянтов вызывает изменение в гемостазе в пользу коагуляции, приводя к образованию тромбина, фибрина и, как следствие, к коагулопатии потребления – ДВС. Эндотелий при этом играет ключевую роль, как посредник в развитии данных изменений, так как в нем вырабатывается большинство факторов свертывающей системы. Хотя гепатоциты вырабатывают сериновые протеазы (факторы II, V, VII, IX, X, XI и белок С), кофакторы (факторы V и VIII и белок S), фибриноген и АТIII, эндотелий также производит много антикоагулянтов и прокоагулянтов, включая фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена 1, тромбомодулин и др. Сепсис приводит к повреждению эндотелия, способствуя изменению в наработке вышеописанных компонентов гемостаза. Другие факторы, такие как дефицит витамина К, дисфункция печени и применение гепарина, могут внести свой вклад в связанную с сепсисом коагулопатию [37].

В нарушении системы гемостаза можно выделить два вида клинического проявления – это склонность к кровоточивости (преобладание антикоагулянтов, повышенная проницаемость сосудов и снижение количества тромбоцитов) или предрасположенность к тромбообразованию (преобладание прокоагулянтов). По причинам, выше описанным, тяжелый сепсис чаще всего связан с преобладанием системы прокоагулянтов. Развившаяся гиперсвертываемость может привести к местному или распространенному капиллярному тромбозу. [1]

Потребление факторов свертывания является чрезвычайным компонентом, так как у пациентов

может развиться склонность к кровоточивости [28, 32]. Кровотечение более вероятно, когда коагулопатия усиливается сопутствующей тромбоцитопенией, болезнью печени, применением гепарина или агрессивных процедур. В рандомизированных исследованиях частота развития тяжелого кровотечения при тяжелом сепсисе колеблется между 2 % и 6 % [11, 34].

Диагноз тромбоцитопении ставится на основании развернутого анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов. Несмотря на то, что у большинства пациентов с тяжелым сепсисом отмечается снижение уровня белка С и АТIII, исследование данных показателей недоступно в повседневной работе. Практически у всех септических пациентов отмечается повышение концентрации Д-димеров, но использование данного теста затрудняется его неспецифичностью. Также отмечается уменьшение уровней всех факторов коагуляции в прямой пропорции к тяжести сепсиса, за исключением VIII фактора (острофазовый белок). Фибриноген может повышаться на ранней стадии сепсиса, но быстро снижается практически у 50 % пациентов с тяжелым сепсисом [12, 29, 41].

Развивающийся процесс гиперкоагуляции и вторичного потребления факторов свертывания может привести к ДВС. Никакой тест единолично не является достаточно чувствительным или специфичным, чтобы распознать ДВС. Полезным может оказаться использование простых лабораторных тестов: снижение количества тромбоцитов, повышение связанных с фибрином маркеров (разрешимые мономеры фибрина, продукты деградации фибрина), удлинение протромбинового времени или увеличение международного нормализованного отношения (МНО) и снижение уровня фибриногена [24, 43].

Длительное усовершенствование чувствительности и отрицательной прогностической значимости исследования Д-димеров может привести к использованию в диагностике ДВС, как единственного теста [27].

Тромбоцитопения приводит к более высокой смертности у пациентов с тяжелым сепсисом [26, 39]. Степень и продолжительность тромбоцитопении, а также число тромбоцитов являются важными детерминантами выживания [39, 41, 42]. Низкий уровень АТIII и белка С – это отрицательный прогностический признак [29, 41]. В клинических исследованиях полиорганной недостаточности, изучение максимального протромбинового и частичного тромбопластинового времени показало, что оно было более длинным среди умерших, чем выживших [31]. Работы других авторов сообщили, что ДВС – независимый прогностический признак увеличения летальности септических больных [35].

Интенсивная активация тромбоцитов при сепсисе и увеличение взаимодействия последних с эндотелием приводит к тромбоцитопении и коагулопатии. Аналогично, потребление факторов свертывания может привести к кровоточивости, независимо от наличия вторичного ДВС. Однако основой коагулопатии все же является преобладание системы прокоагулянта и накопление фибрина в микрососудах. Поэтому переливание тромбоцитов, свежезамороженной плазмы и плазменных компонентов имеет смысл только у пациентов с активным кровотечением или с высоким риском этого осложнения (разные типы коагулопатии, агрессивные процедуры) [24, 28].

Таким образом становится очевидным как недостаток сведений по основным звеньям патогенеза развития сепсиса, так и разноречивость подходов к диагностике данного патологического процесса.

Литература

1. Острые артериальные тромбозы у детей с тяжелыми формами хирургического сепсиса / А.Н. Котляров [и др.] // Дет. хирургия. – 2001. – № 3. – С. 49.
2. Aird, W.C. Targeting the endothelium in sepsis and multiorgan dysfunction / W.C. Aird // Sci. Med. (Phila). – 2003. – Vol. 9. – P 108–119.
3. Aird, W.C. The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis / W.C. Aird // Mayo Clin. Proc. – 2003. – Vol. 78. – P. 869 – 881.
4. Aird, W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome / W.C. Aird // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 3765 – 3767.
5. Aird, W.C. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis / W.C. Aird // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29. – P. 28 – 35.
6. Angus D.C. Epidemiology of sepsis: an update / D.S. Angus, R.S. Wax // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29. – P. 109-116.
7. Antithrombin III in patients with severe sepsis: a randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis / B. Eisele [et al.] // Intensive Care Med. – 1998. – Vol. 24. – P. 663 – 672.
8. Autoantibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia / F. Stephan [et al.] // Am. J. Med. – 2000. – Vol. 108. – P. 554 – 560.
9. Booth, G. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events / G. Booth, E. Wang // C.M.A.J. – 2000. – Vol. 163, № 1. – P. 21–29.
10. Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany / A. Schmid [et al.] // Eur. J. Hlth Econom. – 2002. – Vol. 3. – P. 77-82.
11. Caring for the critically ill patient: high-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial / B.L. Warren [et al.] // J.A.M.A. – 2001. – Vol. 286. – P. 1869 – 1878.
12. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis / A.C. Mavrommatis [et al.] // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 451 – 457.
13. Cohen, J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group / J. Cohen, J. Carlet // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 24. – P. 1431 – 1440.
14. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group / S.M. Opal [et al.] // Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 25. – P. 1115 – 1124.

15. Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. BN 52021 Sepsis Investigator Group / J.F. Dhainaut [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 26. – P. 1963 – 1971.
16. Deaths: final data for 1999 / D. L. Hoyert [et al.] // *National Vital Statistics Reports.* – 2001. – Vol. 49, № 8. – P. 111-113.
17. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock / E. Abraham [et al.] // *NORASEPT II Study Group. Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 929 – 933.
18. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis / S.N. Faust [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 408 – 416.
19. 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.
20. Endotoxin-induced activation of the coagulation cascade in humans: effect of acetylsalicylic acid and acetaminophen / T. Pernerstorfer [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 2517 – 2523.
21. Epidemiology of severe sepsis and septic shock in Germany: results from the German Prevalence Study / F.M. Brunkhorst [et al.] // *Infection.* – 2005. – P. 33-49.
22. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence outcome and associated costs of care / D.C. Angus [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 1303-1310.
23. Fibrinolysis and coagulation in patients with infectious disease and sepsis / J. Philippe [et al.] // *Thromb Haemost.* – 1991. – Vol. 65. – P. 291 – 295.
24. Hambleton, J. Coagulation: consultative hemostasis / J. Hambleton, L.L. Leung, M. Levi // *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program).* – 2002. – P. 335 – 352.
25. Hotchkiss, R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 138 – 150.
26. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis / C. Brun-Buisson [et al.] // *J.A.M.A.* – 1995. – Vol. 274. – P. 968 – 974.
27. Lehman, C.M. Analytic validation and clinical evaluation of the STALIA TEST immunoturbidimetric D-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation / C.M. Lehman, L.W. Wilson, G.M. Rodgers // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 178 – 184.
28. Levi, M. Disseminated intravascular coagulation / M. Levi, H. Ten Cate // *N. Engl. J. Med.* 1999. – Vol. 341. – P. 586 – 592.
29. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis / S.B. Yan [et al.] // *Chest.* – 2001. – Vol. 120. – P. 915 – 922.
30. Mayer, E Homocysteine and coronary atherosclerosis / E. Mayer, D. Jacobsen, K. Robinson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 517 – 527.
31. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J.C. Marshall [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 1638 – 1652.
32. Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation / M. Levi [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 9. – P. 20 – 24.
33. Rosenberg, R.D. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states / R.D. Rosenberg, W.C. Aird // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1555 – 1564.
34. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis / G.R. Bernard [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 2051 – 2059.
35. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies / F. Fourrier [et al.] // *Chest.* – 1992. – Vol. 101. – P. 816 – 823.
36. Suffredini, A.F. Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects / A.F. Suffredini, P.C. Harpel, J.E. Parrillo // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 320. – P. 1165 – 1172.
37. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population / R. Chakraverty [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 1996. – Vol. 93. – P. 460 – 463.
38. 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.
39. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care / S. Vanderschueren [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 1871 – 1876.
40. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor / B. Francois [et al.] // *Am. J. Med.* – 1997. – Vol. 103. – P. 114 – 120.
41. Time course and prognostic significance of hemostatic changes in sepsis: relation to tumor necrosis factor-alpha / M.A. Martinez [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 1303 – 1308.
42. Time course of platelet counts in critically ill patients / S. Akca [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30. – P. 753 – 756.
43. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation / F.B. Taylor Jr [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1327 – 1330.
44. Transient EDTA-dependent pseud thrombocytopenia in a patient with sepsis / M. Mori [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26. – P. 218 – 220.
45. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group / C.J. Fisher Jr [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1697 – 1702.
46. Warkentin, T.E. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome / T.E. Warkentin, W.C. Aird, J.H. Rand // *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program).* – 2003. – P. 497 – 519.
47. White, B. Acquired antithrombin deficiency in sepsis / B. White, D. Perry // *Br. J. Haematol.* – 2001. – Vol. 112. – P. 26 – 31.

Поступила 12.06.08