

## МОЖЕТ ЛИ СВОБОДНЫЙ ГЕМОГЛОБИН БЫТЬ МАРКЕРОМ ТЯЖЕСТИ ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ПРИ СЕПСИСЕ?

Ю.П. Орлов<sup>1,3</sup>, В.Т. Долгих<sup>2</sup>, А.В. Глущенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Омск

<sup>2</sup> Кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Омск

<sup>3</sup> БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Омск

**Цель исследования:** определение возможности использования концентрации свободного гемоглобина как раннего прогностического маркера и предиктора летальности при сепсисе. **Материалы и методы.** В исследовании у 60 пациентов в возрасте  $47,6 \pm 7,2$  года с сепсисом ( $30,4 \pm 2,1$  балла по шкале Манхейма для оценки тяжести перитонита) методами современной статистики (ROC-анализ) была проверена гипотеза, действительно ли уровень свободного гемоглобина, определяемый в 1-е сутки от момента госпитализации, может быть использован в качестве биомаркера для диагностики и прогноза тяжелого сепсиса. Информативность критерия сравнивали с информативностью прокальцитонинового теста. **Результаты.** Настоящее исследование показало, что концентрация свободного гемоглобина выше средней величины, измеренная в первый день течения тяжелого сепсиса, прямо связана с увеличением 30-дневной смертности, а уровень свободного гемоглобина в 1-е сутки заболевания обладает высокой чувствительностью, специфичностью и с точностью до 96,7 % может определить исход сепсиса. **Заключение.** Концентрация свободного гемоглобина выше средней величины, выявленная в первый день течения тяжелого сепсиса, прямо связана с увеличением 30-дневной смертности, а исследованный уровень свободного гемоглобина в 1-е сутки течения заболевания обладает высокой долей чувствительности и специфичности. Уровень свободного гемоглобина является чувствительным предиктором исхода сепсиса в 1-е сутки после начала терапии, но полученные результаты никак не исключают необходимости использования прокальцитонинового теста у септических пациентов, а напротив, диктуют целесообразность сочетания двух указанных критериев для оценки исхода тяжелого септического процесса, что требует продолжения исследований.

- **Ключевые слова:** свободный гемоглобин, сепсис, ROC-анализ

**Для корреспонденции:** Орлов Юрий Петрович — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ; e-mail: orlov-up@mail.ru

## WHETHER FREE HEMOGLOBIN CAN BE A SEVERITY'S MARKER OF GENERAL CONDITION OF THE PATIENT WITH SEPSIS?

Y.P. Orlov<sup>1,3</sup>, V.T. Dolgikh<sup>2</sup>, A.V. Glushchenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> The Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal state budgetary educational institution higher education "Omsk State Medical University" Ministry of Health of Russian Federation, Omsk

<sup>2</sup> The Department of Pathophysiology with course of clinical pathophysiology, Federal state budget educational institution higher education "Omsk State Medical University" Ministry of Health of Russian Federation, Omsk

<sup>3</sup> BUZOO "City clinical emergency hospital N 1», Omsk, Russia

**Purpose of Research:** to determine whether we can use free hemoglobin concentration as early prognostic marker and a predictor of mortality in sepsis. **Materials and Methods.** In a retrospective study in 60 patients aged  $47,6 \pm 7,2$  years with sepsis ( $30,4 \pm 2,1$  points on the Mannheim's scale for evaluation of the severity of peritonitis) modern methods of statistics (ROC-analysis) hypothesis was tested, whether level of free hemoglobin in the first 24 hours from the moment of admission can be used as a biomarker for diagnosis and prognosis for severe sepsis. Informative criterion was compared with the information of the procalcitonin test. **Results.** The present study had shown that the above average free hemoglobin concentration, measured on the first day of the heavy flow of sepsis, is directly connected with increased 30-days mortality, and the level of free hemoglobin in a first day of the disease has high sensitivity, specificity, and can determine the outcome of sepsis with accuracy up to 96,7 %. **Conclusion.** Free hemoglobin concentration above medium size identified on the first day of the currents of severe sepsis, is directly related to increased 30-day mortality, and researched level of free hemoglobin in day 1 of the disease has a high proportion of sensitivity and specificity. Level of free hemoglobin is Predictor outcome of sepsis in the first 24 hours after the start of therapy, but the results did not rule out the need to use the necessary test from septic patients, but rather the feasibility of combining the two dictates the criteria to assess the outcome of severe septic process that requires further research.

- **Keywords:** free hemoglobin, procalcitonin, sepsis, ROC-analysis

**For correspondence:** Orlov Yuriy Petrovich — MD, Professor of Anesthesiology and reanimatology, Russian "Omsk State Medical University" the Ministry of health of Russia; e-mail: orlov-up@mail.ru



**Введение.** Для септического процесса характерны стойкие нарушения микроциркуляции, что рассматривается как сложный комплекс адаптивных и патологических процессов, результатом воздействия которых может быть как восстановление функции и метаболизма органа, так и его гибель [1]. Это особенно актуально для пациентов, перенесших септический шок, так как длительность шока (централизация кровообращения и последующая стойкая вазодилатация) будет определять не только тяжесть органных расстройств, но и исход заболевания в целом.

В диагностике сепсиса вклад гематологического, биохимического и микробиологического тестирования имеет важное значение, переоценить которое невозможно. Однако в последние годы были предприняты серьезные усилия, чтобы найти другие биомаркеры сепсиса, которые бы позволили осуществлять раннюю диагностику этого заболевания. В целом сегодня существуют надежные общепризнанные маркеры, такие как С-реактивный белок и прокальцитонин [2], которые позволяют не только своевременно диагностировать сепсис, прогнозировать исход, мониторировать его течение [3], но и положительно зарекомендовали себя даже у пациентов с расстройством иммунного статуса [4]. Однако, по мнению некоторых авторов, эти маркеры не могут быть использованы в одиночку, а должны дополняться тщательным клиническим обследованием с дополнением других лабораторных данных [5].

Для выявления раннего маркера, определяющего вероятность развития септического шока и его исход, необходим хронологический анализ событий и роли «участников» на уровне микроциркуляторного русла, происходящих в конкретный период времени.

В условиях дегидратации, гиповолемии, ишемии и гипоксии только эритроцит (несущий в себе сочетание двух химических элементов — железо и кислород, имеющих наивысший окислительно-восстановительный потенциал) может быть «главным участником событий», как наиболее многочисленный клеточный элемент системного и органо-кровотока. На фоне возросшей вязкости плазмы и гипоперфузии вследствие гиповолемии происходит усиленная агрегация эритроцитов. Это приводит к уменьшению их способности к деформации [6]. Следует отметить, что гипоксия сопровождается интенсивным образованием супероксидного радикала ( $O_2^-$ ). Последний активно атакует эритроцитарную мембрану, способствует изменению конфигурации эритроцита (шизоциты, пойкилоциты и т. д.). Это в конечном итоге заканчивается увеличением объема клетки, внутрисосудистым гемолизом и выходом свободного гемоглобина в системный кровоток [7].

Что касается возможных механизмов, приводящих к гемолизу при сепсисе, то их может быть несколько. Во-первых, некоторые патогены сами способны индуцировать гемолиз, выделяя гемолизирующие токсины [8, 9, 10]. Во-вторых, нити фибрина могут разрушать эритроциты [11, 12]. В-третьих, система комплемента, которая активируется во время сепсиса, тоже может ухудшить жизнеспособность эритроцитов [13]. В-четвертых, липополисахариды влияют на механические свойства мембраны, способствуя гибели эритроцита [14]. В-пятых, при

сепсисе гибель эритроцитов происходит путем эриптоза, процесса, описанного в литературе [15]. Эриптоз, или преждевременное старение эритроцитов, может быть обусловлен повреждением его мембраны многочисленными факторами, что ставит под угрозу их целостность и, следовательно, вызывает суицид эритроцитов [16]. Эриптоз похож на апоптоз, но развивается без участия ядер и митохондрий (так как в эритроцитах их нет *a priori*). Эриптоз происходит за счет сложных механизмов активации ионных каналов мембраны эритроцита, под воздействием киназ, фосфатидилсерина и фосфолипаз [16].

Наконец, увеличение концентрации свободного гемоглобина может быть из-за переливания эритроцитарной массы [17].

Внутрисосудистый гемолиз прямо связан с прооксидантным и провоспалительным напряжением. Это в первую очередь сказывается и на эндотелии с развитием эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется пониженным вкладом оксида азота (NO) в регуляцию сосудистого тонуса с преобладанием вазоконстрикции [18], так как короткоживущая молекула оксида азота быстро инактивируется свободным гемоглобином и не позволяет реализовать вазодилатационный эффект [19].

Таким образом, в условиях гипоперфузии в спланхническом кровотоке создаются условия, при которых значительное количество эритроцитов подвергается повреждению, обуславливая последующий гемолиз и появление в кровотоке большого количества свободного гемоглобина, который, на наш взгляд, может служить одним из ранних маркеров тяжелого абдоминального сепсиса.

**Целью исследования** являлось определение возможности использования концентрации свободного гемоглобина в качестве раннего маркера и предиктора летальности при сепсисе.

**Материалы и методы.** Проведено исследование у 60 пациентов (53 мужчины и 7 женщин) в возрасте  $47,6 \pm 7,2$  года с диагностированным абдоминальным сепсисом (хирургический, акушерский), проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 в период 2012–2016 г. Диагноз сепсиса был выставлен с учетом наличия септического очага (распространенный гнойно-фибринозный перитонит, установленный при лапароскопии), критериев системной воспалительной реакции (лейкоцитоз, лихорадка, нарушение дыхания и гемодинамики), органных дисфункций (гепато- и нефропатия, энцефалопатия), уровня прокальцитонина в плазме крови.

Пациенты были разделены на 2 группы — выжившие в период до 30 суток ( $n = 22$ ) после оперативного лечения и умершие ( $n = 38$ ) в этот же период после оперативного лечения. Септический шок развился у 56 (93,3 %) пациентов в раннем послеоперационном периоде, что соответствовало тяжести перитонита и его оценке по шкале Мангейма (Mannheim Peritonitis Index) [20], которая составила  $30,4 \pm 2,1$  балла. Диагностика септического шока осуществлялась с учетом наличия очага инфекции (гнойно-фибринозный выпот в брюшной полости) в сочетании с ги-

Таблица 1

## Динамика лабораторных показателей крови, МЕ [25 %; 75 %]

Показатели	Выжившие (n = 22)			Умершие (n = 38)		
	при обращении	через 24 ч	через 72 ч	при обращении	через 24 ч	через 72 ч
Свободный гемоглобин плазмы, г/л	0,72 <sup>a</sup> 0,44; 0,92	0,92 <sup>a</sup> 0,87; 1,21	0,51 <sup>a</sup> 0,34; 0,55	1,29 0,98; 1,37	1,35 0,89; 1,41	1,02 0,77; 1,31
Прокальцитонин, нг/мл	7,82 <sup>a</sup> 6,68; 8,12	8,1 <sup>a</sup> 7,88; 8,92	7,7 <sup>a</sup> 8,12; 8,91	9,65 9,12; 11,22	12,1 11,41; 12,65	10,5 9,12; 11,23

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группой умерших в указанный период времени.

потонией, требующей вазопрессорных препаратов для поддержания среднего АД  $\geq 65$  мм рт. ст., несмотря на достаточный объем инфузионной терапии и адекватной вентиляции, что соответствует современным рекомендациям 3-го Международного консенсуса для определения сепсиса и септического шока [21], а также с учетом количества баллов по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure)  $> 5$  баллов, для оценки степени дисфункции при сепсисе [21]. Дополнительными по критериям являлись рекомендации Vincent J.L., Ince C., Bakker J., (2012): симптом «белого пятна»  $> 3$  с, скорость диуреза  $< 0,5$  мл/кг/ч, расстройства сознания  $< 15$  баллов по шкале комы Глазго [22].

Пациентам после госпитализации проводилась комплексная терапия длительностью до  $133,6 \pm 22$  мин с целью подготовки к оперативному лечению, включавшая инфузионную терапию ( $1850 \pm 550$  мл), антибактериальную, вазопрессорную терапию (допамин  $10,5 \pm 4,5$  мкг/кг/мин) и искусственную вентиляцию легких по показаниям. Объем исследования при госпитализации, а также через 24 и 72 ч включал развернутый и биохимический анализ крови, концентрацию свободного гемоглобина в плазме крови, уровень прокальцитонина. Концентрацию свободного гемоглобина определяли с помощью гемиглобинцианидного метода в модификации Савельева О.Н. [23], который зарекомендовал себя как сравнительно простой и доступный для использования в работе экспресс-лаборатории.

Для количественного определения в плазме крови концентрации прокальцитонина использовали иммунолюминиметрический набор реактивов (LUMitest® PCT, BRAHMS Diagnostica GmbH, Berlin, Germany), который позволяет считать прокальцитонин высокочувствительным и специфичным маркером системной воспалительной реакции [24].

Результаты интересовавших нас биохимических показателей пациентов в различные периоды времени представлены в табл. 1, за исключением данных, свидетельствующих о наличии органических расстройств, входящих в структуру шкалы SOFA, оценка которых проводилась нами для определения тяжести общего состояния, но не являлась целью нашего исследования.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. В связи с неправильностью распределения выборки были использованы непараметрические методы статистического анализа. Пороговое значение уровня значимости принято равным 0,05, тенденцией считали значения

при  $0,05 < p < 0,1$ . Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна—Уитни. Вычислены медианы и перцентили с интервалом 25–75 % для того, чтобы исключить более редкие и выпадающие из общей массы значения биохимических показателей. Для оценки линейной связи между количественными признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). Оценку диагностической чувствительности, специфичности и диагностической эффективности достоверных лабораторных показателей проводили путем ROC-анализа.

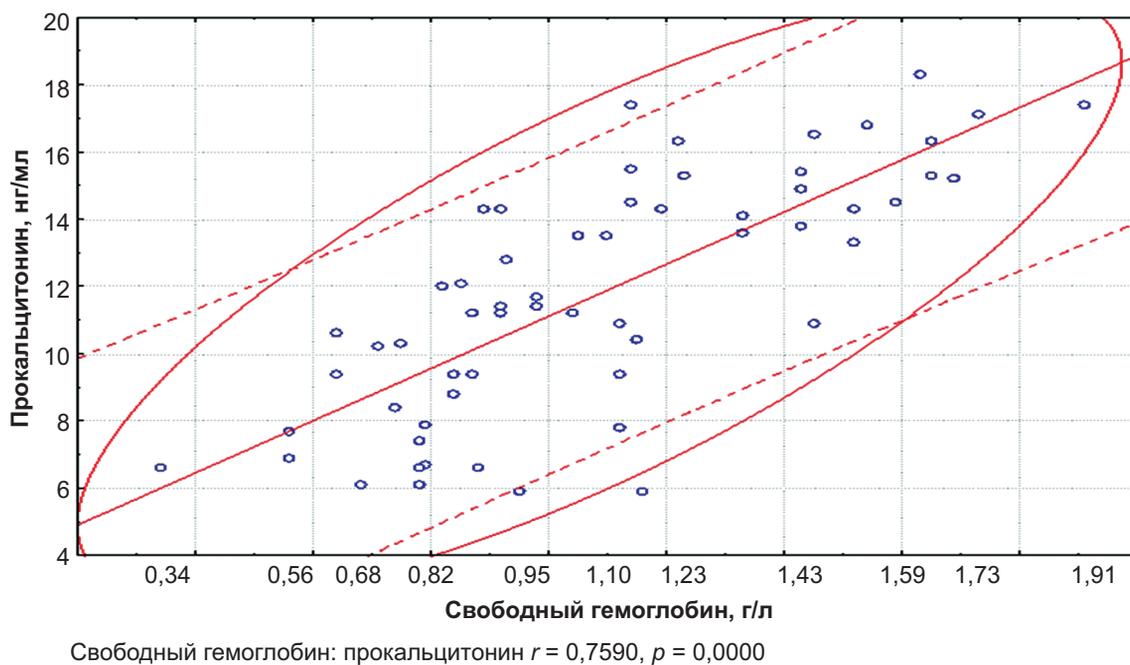
**Результаты.** Проведя корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Гамма ( $G$ ), мы обнаружили статистически значимую взаимосвязь между исходом сепсиса и уровнем свободного гемоглобина при поступлении ( $G = 0,40$ ;  $p = 0,0013$ ), на 1-е сутки ( $G = 0,94$ ;  $p = 0,0001$ ), на 3-и сутки ( $G = 0,43$ ;  $p = 0,0007$ ), уровнем прокальцитонина при поступлении ( $G = 0,58$ ;  $p = 0,0003$ ). При поступлении также отмечалась сильная корреляционная связь между уровнем свободного гемоглобина и прокальцитонина ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,0001$ ;  $n = 60$ ) (рис. 1).

Результаты статистического показателя выявили, что чем ниже уровень свободного гемоглобина и прокальцитонина в сыворотке крови, тем больше шансов на положительный исход сепсиса (рис. 2).

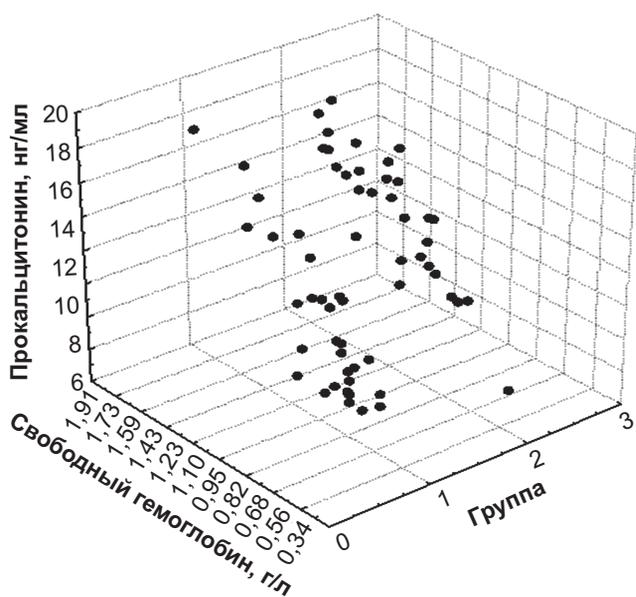
Обращают на себя внимание результаты построения ROC-кривой для анализа чувствительности и специфичности уровня свободного гемоглобина и прокальцитонина для прогноза сепсиса на 1-е сутки (рис. 3), которые с большой долей вероятности позволяют определить исход течения заболевания, а большая площадь под кривой (слева), относительно свободного гемоглобина, позволяет презентовать его как более чувствительный критерий в период 1 суток от момента поступления.

На протяжении 3 суток после развития сепсиса отмечается снижение уровня свободного гемоглобина в группе выживших пациентов, однако в группе с неблагоприятным исходом он остается существенно выше, особенно в период 1 суток после поступления, что в большей степени связано с периодом реперфузии, определяющим во многом тяжесть общего состояния пациентов и обуславливающим, по всей видимости, и результат исхода заболевания (рис. 4).

На основании полученных результатов мы предположили, что с помощью данных лабораторного исследования уровня свободного гемоглобина можно более точно прогнозировать исход у пациентов с сепсисом. ROC-анализ

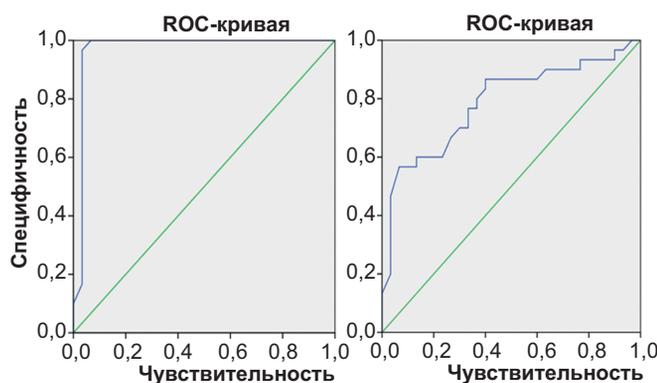


**РИС. 1.** Корреляционная связь уровня концентраций свободного гемоглобина и прокальцитонина у пациентов с сепсисом при поступлении в стационар



**РИС. 2.** Взаимосвязь исхода сепсиса с уровнем свободного гемоглобина и прокальцитонина при поступлении в стационар

с построением ROC-кривых и анализом площади под кривыми (AUC) подтвердил существование возможности прогнозировать исход сепсиса по уровню свободного гемоглобина на протяжении 3 суток после развития септического процесса, а также по уровню прокальцитонина при поступлении. Однако было установлено, что наиболее ценными предикторами являются уровень свободного гемоглобина на 1-е сутки и уровень прокальцитонина при поступлении (табл. 2).



**РИС. 3.** ROC-кривые анализа чувствительности и специфичности, построенные по данным концентрации свободного гемоглобина (слева) и концентрации прокальцитонина (справа) для прогноза исхода сепсиса на 1-е сутки

На основании данных, полученных при ROC-анализе и представленных в табл. 2, можно утверждать следующее. При концентрации свободного гемоглобина в плазме крови, определенного у больного при поступлении, более чем 1,08 г/л, при сохранении к концу 1-х суток концентрации более 0,635 г/л и сохраняющемся на 3-и сутки более 0,345 г/л, при сочетании с уровнем прокальцитонина, выявленным при поступлении, более 11,55 нг/мл, существует крайне высокий риск неблагоприятного исхода септического процесса у пациентов с перитонитом.

Учитывая два возможных исхода сепсиса (бинарный признак — выжившие и умершие), для составления прогноза нами была использована бинарная логистическая регрессия. На основе результатов логистической ре-

Таблица 2

## Результаты ROC-анализа для выявленных предикторов исхода сепсиса

Показатель	AUC (95 % ДИ)	<i>p</i>	Порог отсечения	Чувствительность (ДИ), %	Специфичность (ДИ), %
Свободный гемоглобин при поступлении	0,698 (0,563–0,834)	0,008	1,08	58,8 (48,9–68,6)	60,2 (50,1–70,2)
Свободный гемоглобин на 1-е сутки	0,971 (0,915–1,027)	0,000	0,63	75 (64,2–85,7)	72,7 (61,6–83,8)
Свободный гемоглобин на 3-и сутки	0,687 (0,549–0,824)	0,013	0,34	61,7 (27,3-тки — н показатель — льцитонином (9–96,4)	56,3 (27,1–85,4)
Прокальцитонин	0,786 (0,668–0,904)	0,000	11,55	65,2 (56,4–74,1)	62,7 (52,5–73,1)

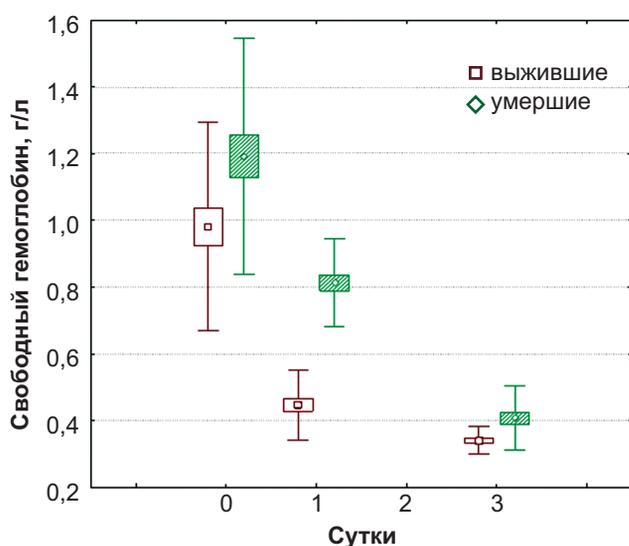


РИС. 4. Уровень свободного гемоглобина на протяжении 3 суток у выживших ( $n = 22$ ) и умерших ( $n = 38$ ) пациентов с сепсисом (достоверность различий между группами  $p < 0,05$  в период поступления и через 24 ч)

грессии непрерывных признаков были построены прогностические модели исхода сепсиса на основе данных лабораторных исследований, отраженные в табл. 3. Учитывая, что максимальный уровень свободного гемоглобина определялся к концу 1-х суток после госпитализации и проведенного оперативного лечения, была рассчитана модель прогноза исхода сепсиса по одному показателю.

Часть дисперсии, объяснимой с помощью логистической регрессии в данной модели (табл. 3), составляет 83,7 %. Таким образом, используя даже один показатель — уровень свободного гемоглобина на 1-е сутки, можно с точностью до 96,7 % определить исход сепсиса.

Добавив в модель показатель уровня гемоглобина, который был выявлен у пациентов с сепсисом при поступлении, мы получили следующие результаты (табл. 4).

Данная модель объясняет уже 89,2 % дисперсии. Таким образом, добавление еще одного параметра несколько увеличивает значимость модели, но не меняет

корректность предсказания, которая, как и в предыдущей модели, составляет 96,7 %.

Использование в качестве прогностических факторов сочетания уровня свободного гемоглобина, определенного при поступлении и через 24 ч, и прокальцитонина, зафиксированного при поступлении в стационар, не улучшило информативность модели, а напротив, несколько снижало ее значимость (табл. 5).

Таким образом, модели и представленные в табл. 2–4 показатели могут с вероятностью до 96,7 % предсказать исход сепсиса. Однако использование трех показателей уровня свободного гемоглобина в разные периоды исследования не обязательно, т. к. значительно не влияет на ценность модели. Достаточно ориентироваться на уровни свободного гемоглобина при поступлении или на 1-е сутки от момента госпитализации (модель, представленная в табл. 3 и 4).

**Обсуждение.** Выявленные в результате исследования данные не являются результатом только статистического анализа. Они имеют определенную логическую закономерность, объясняющую суть исхода сепсиса в зависимости от уровня свободного гемоглобина. Существуют различные линии доказательств, показывающие потенциальное патофизиологическое значение гемолиза [18, 19]. В первую очередь они касаются прямой связи избытка свободного гемоглобина с развитием эндотелиальной дисфункции, в котором именно свободный гемоглобин играет ключевую «стартовую» роль. Эндотелий при гемолизе подвергается воздействию активных форм кислорода, катализируемых гемом, а стенки сосуда являются первичной тканью при их воздействии. В последние годы было показано, что окислительный стресс и индуцируемое им воспаление непосредственно способствуют вазоокклюзионным событиям и образованию тромба в условиях гемолиза. Belcher J.D. и соавт. (2005, 2006) показали, что гемоглобин, гем и железо, полученное из гемолизированных эритроцитов, способствуют чрезмерному производству супероксидного и гидроксильного радикалов. Это приводит к эндотелиальной экспрессии активации молекул адгезии на эндотелии, что, в свою очередь, благоприятствует адгезии эритроцитов и лейкоцитов к эндотелию

Таблица 3

Модель прогноза исхода сепсиса на основе показателя уровня свободного гемоглобина на 1-е сутки после поступления

Признак	Показатели анализа				Exp (B)
	B (коэффициент регрессии)	S. E. (стандартная ошибка)	df	Sig. (значимость)	
Уровень свободного гемоглобина на 1-е сутки	19,1	5,1	1	0,0001	1,98
Constant	-12,1	3,31	1	0,0001	0,0001

Chi-sq = 59,3; df = 1;  $p < 0,0001$ .

Корректность предсказания: 96,7 %.

Таблица 5

Модель прогноза исхода сепсиса на основе показателя свободного гемоглобина и прокальцитонина при поступлении в стационар

Признак	Показатели анализа				Exp (B)
	B (коэффициент регрессии)	S. E. (стандартная ошибка)	df	Sig. (значимость)	
Свободный гемоглобин при поступлении	-1,7	1,4	1	0,24	0,182
Прокальцитонин	0,496	0,165	1	0,003	1,6
Constant	-4	1,3	1	0,001	0,018

Chi-sq = 18,5; df = 2;  $p < 0,0001$ .

Корректность предсказания: 76,7 %, объясняет 35,4 % дисперсии.

и приводит к нестабильности сосудов и в конечном итоге к микротромбообразованию [25, 26].

Еще одним аспектом патофизиологического значения свободного гемоглобина для оценки его при сепсисе является эффект быстрого связывания молекулы оксида азота, вызывающий нарушения перфузии микрососудов [27].

Дополнительным механизмом, на основе которого свободный гемоглобин может быть вовлечен в пагубное влияние гемолиза при сепсисе, является прямое влияние железа на рост микробов [4–6]. Все бактериальные агенты без исключения, а патогенные (и грамотрицательные, и грамположительные) особенно, имеют прямой интерес к свободному железу, определяя свою вирулентность как раз активностью зависимости от железа [28]. Аналогичную зависимость к свободному железу имеют и патогенные грибы [29]. Сегодня сущность всех железосвязывающих

Таблица 4

Модель прогноза исхода сепсиса на основе показателя уровня свободного гемоглобина при поступлении и через 1 сутки

Признак	Показатели анализа				Exp (B)
	B (коэффициент регрессии)	S. E. (стандартная ошибка)	df	Sig. (значимость)	
Свободный гемоглобин при поступлении	-8,88	3,6	1	0,057	0,001
Свободный гемоглобин в 1-е сутки	29,2	9,5	1	0,002	4,9
Constant	-10,2	3,3	1	0,002	0,001

Chi-sq = 66,3; df = 2;  $p < 0,0001$ .

Корректность предсказания: 96,7 %.

**Примечание.** Уравнение регрессии для этой модели:  $p = 1 / (1 + e^{-10,2 - 8,88 \text{ свободный гемоглобин при поступлении} + 28,2 \text{ свободный гемоглобин 1-е сутки}})$ .

белков и ряда ферментов рассматривается как иммунологическая защита от бактерий, имеющих различные механизмы его потребления, не оставляя без внимания и эритроциты, содержащие 70 % всего железа организма, что выражается в их прямом повреждении мембраны, способствующем гемолизу [30]. Более того, недавно Brauckmann S. и соавт. (2016) впервые продемонстрировали, что липополисахариды индуцируют гемолиз эритроцитов путем прямого воздействия на их клеточную мембрану, что приводит к снижению их осмотической резистентности, снижению мембранной жесткости, шизоцитобразованию и к гемолизу [31]. Многочисленные угрозы от сепсиса для глобального здравоохранения прямо зависят от обмена железа и, главное, от нашего растущего понимания связей между инфекцией, ее прямым интересом к железу и метаболизмом железа в организме.

## Заключение

Концентрация свободного гемоглобина выше средней величины, выявленная в первый день течения тяжелого сепсиса, прямо связана с увеличением 30-дневной смертности, а исследованный уровень свободного гемоглобина в 1-е сутки течения заболевания обладает высокой долей чувствительности и специфичности.

Уровень свободного гемоглобина является чувствительным предиктором исхода сепсиса в 1-е сутки после начала терапии, но полученные результаты никак не исключают необходимости использования прокальцитонинового теста у септических пациентов, а напротив, диктуют целесообразность сочетания двух указанных критериев для оценки исхода тяжелого септического процесса, что требует продолжения исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Вклад авторов.** Долгих В.Т. — научное руководство, редактирование статьи; Орлов Ю.П. — набор и обработка материала, написание статьи; Глуценко А.В. — набор и обработка материала, написание статьи.

#### ORCID авторов

Орлов Ю.П. — 0000-0002-6747-998X

Долгих В.Т. — 0000-0001-9034-4912

Глуценко А.В. — 0000-0002-6690-9685

## Литература/References

1. Weis S., Carlos A.R., Moita M.R., et al. Metabolic Adaptation Establishes Disease Tolerance to Sepsis. *Cell*. 2017; 169(7): 1263–1275. e14. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.031.
2. Harbarth S., Holeckova K., Froidevaux C., et al. Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(3): 396–402.
3. Selberg O., Hecker H., Martin M., et al. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit. Care Med.* 2000; 28(8): 2793–2798.
4. Yu X., Ma X., Ai Y. Diagnostic value of serum procalcitonin for infection in the immunocompromised critically ill patients with suspected infection. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2015; 27(6): 477–483. doi: 10.3760/cma.j.isn.2095-4352.2015.06.012.
5. Jordi Rello J., Francisco Valenzuela-Sánchez F., Ruiz-Rodriguez M., Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv. Ther.* 2017; 34(11): 2393–2411. doi: 10.1007/s12325-017-0622-8.
6. Мчедlishvili Г.И. Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение. Тромбоз, гемостаз и реология. 2002; 4(12); 18–24. [Mchedlishvili G.I. Hemoreology in microcirculation system: its specificity and practical significance. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2002; 4(12); 18–24. (In Russ)]
7. Сторожук П.Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток. Вестн. инт. терапии. 2000; 3: 8–13. [Storozhuk P.G. Enzymes direct and indirect antiradical protect red blood cells and their role in triggering processes of oxygenation of hemoglobin, antibacterial protection and cell division. *Vestn. intensive therapy.* 2000; 3: 8–13. (In Russ)]
8. Huffman D.L., Bischof L.J., Griffiths J.S., Aroian R.V. Pore worms: using *Caenorhabditis elegans* to study how bacterial toxins interact with their target host. *Int. J. Med. Microbiol.* 2004; 293: 599–607. doi: 10.1078/1438-4221-00303.
9. Aroian R., van der Goot F.G. Pore-forming toxins and cellular nonimmune defenses (CNIDs) *Curr. Opin. Microbiol.* 2007; 10: 57–61. doi: 10.1016/j.mib.2006.12.008.
10. Gonzalez M.R., Bischofberger M., Pernot L., et al. Bacterial pore-forming toxins: the (w)hole story? *Cell. Mol. Life Sci.* 2008; 65: 493–507. doi: 10.1007/s00018-007-7434-y.
11. Bull B.S., Kuhn I.N. The production of schistocytes by fibrin strands (a scanning electron microscope study). *Blood.* 1970; 35: 104–111.
12. Heyes H., Köhle W., Slijepcevic B. The appearance of schistocytes in the peripheral blood in correlation to the degree of disseminated intravascular coagulation. An experimental study in rats. *Haemostasis.* 1976; 5: 66–73.
13. Ehmthaller C., Ignatius A., Gebhard F., Huber-Lang M. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. *Mol. Med.* 2011; 17: 317–329.
14. Pöschl J.M., Leray C., Ruef P., et al. Endotoxin binding to erythrocyte membrane and erythrocyte deformability in human sepsis and in vitro. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 924–928. doi: 10.1097/01.CCM.0000055366.24147.80.
15. Lang F., Gulbins E., Lang P.A., et al. Ceramide in suicidal death of erythrocytes. *Cell Physiol. Biochem.* 2010; 26: 21–28. doi: 10.1159/000315102.
16. Lang F., Qadri S.M. Mechanisms and Significance of Eryptosis, the Suicidal Death of Erythrocytes. *Blood Purif.* 2012; 33: 125–130. doi: 10.1159/000334163.
17. Hod E.A., Zhang N., Sokol S.A., et al. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood.* 2010; 115: 4284–4292. doi: 10.1182/blood-2009-10-245001.
18. Dutra F.F., Bozza M.T. Heme on innate immunity and inflammation. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 115. doi: 10.3389/fphar.2014.00115.
19. Vinchi F., Tolosano E. Therapeutic approaches to limit hemolysis-driven endothelial dysfunction: scavenging free heme to preserve vasculature homeostasis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013; 2013: 396527. doi: 10.1155/2013/396527.
20. Linder M.M., Wacha H., Feldmann U., et al. The Mannheim peritonitis index. An instrument for the intraoperative prognosis of peritonitis. *Chirurg.* 1987; 58(2): 84–92.
21. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
22. Vincent J.L., Ince C., Bakker J. Clinical review: Circulatory shock—an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit. Care.* 2012; 16(6): 239. doi: 10.1186/cc11510.
23. Савельев О.Н., Сухорукоев В.П., Киселева А.В. Определение свободного гемоглобина плазмы крови гемоглобинцианидным методом. Лаб. дело. 1990; 10: 45–47. [Savelyev O.N., Sukhorukov V.P., Kiseleva A.V. Definition of free plasma hemoglobin gemoglobincianidnym method. *Lab. case.* 1990; 10: 45–47. (In Russ)]
24. Meisner M. PCT — procalcitonin. A new and innovative parameter in diagnosis of infections. Berlin: BRAHMS Diagnostica, 1996.
25. Belcher J.D., Mahaseth H., Welch T.E., et al. Critical role of endothelial cell activation in hypoxia-induced vasoocclusion in transgenic sickle mice. *American Journal of Physiology.* 2005; 288(6): 2715–2725. doi: 10.1152/ajpheart.00986.2004.
26. Belcher J.D., Mahaseth H., Welch T.E., et al. Heme oxygenase-1 is a modulator of inflammation and vaso-occlusion in transgenic sickle mice. *Journal of Clinical Investigation.* 2006; 116(3): 808–816. doi: 10.1172/JCI26857.
27. Jeney V., Balla J., Yachie A., et al. Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme. *Blood.* 2002; 100(3): 879–887.
28. Kumar S., Bandyopadhyay U. Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicology Letters.* 2005; 157(3): 175–188. doi: 10.1016/j.toxlet.2005.03.004.
29. Weinberg E.D. Iron and infection. *Microbiol. Rev.* 1978; 42(1): 45–66.
30. Cassat J.E., Skaar E.P. Iron in Infection and Immunity. *Cell. Host. Microbe.* 2013; 13(5): 509–519. doi: 10.1016/j.chom.2013.04.010.
31. Brauckmann S., Effenberger-Neidnicht K., de Groot H., et al. Lipopolysaccharide-induced hemolysis: Evidence for direct membrane interactions. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35508. doi: 10.1038/srep35508.

Поступила 15.01.2018