

Прогностическое значение отдельных маркеров гиперкоагуляции при сепсисе

В.В. Осовских¹, М.С. Васильева², А.Е. Баутин²,
Л.Н. Киселева¹

¹ ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Актуальность. Сепсис является гетерогенным синдромом, вызванным разбалансированным ответом организма-хозяина на инфекцию, приводящим к органной дисфункции. Развивающаяся при этом коагулопатия имеет различную степень выраженности, а частота развития явного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), в зависимости от критериев диагностики, варьирует от 30 до 60 %. Хотя диагностика явного ДВС не вызывает трудностей, выявление предшествующей ему стадии гиперкоагуляции представляет проблему, поскольку не выявляется доступными скрининговыми тестами коагуляции. Отсутствие ранней диагностики препятствует развитию превентивной терапии ДВС.

Цель исследования. Оценить частоту выявления отдельных маркеров гиперкоагуляции у септических пациентов с гиперкоагуляционным паттерном тромбоэластометрии (ТЭМ) и их связь с исходом заболевания.

Материалы и методы. При скрининге пациентов с сепсисом с помощью ТЭМ были выявлены 85 пациентов с гиперкоагуляцией. Из образцов плазмы был выполнен тест генерации тромбина с добавлением тромбомодулина, были определены скрининговые показатели коагуляции, уровни физиологических антикоагулянтов, а также отдельные маркеры гиперкоагуляции. В дальнейшем были выделены группы выживших и умерших.

Результаты. В группу выживших включено 62 пациента, умерших — 19. В тесте генерации тромбина гиперкоагуляция была выявлена только в 7 случаях. Группы выживших и умерших достоверно не различались по степени сниже-

Prognostic value of selected hypercoagulability markers in sepsis. A prospective study

V.V. Osovskikh¹, M.S. Vasileva², A.E. Bautin²,
L.N. Kiseleva¹

¹ Russian Center for Research in Radiological and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. Sepsis is a heterogeneous syndrome caused by an unbalanced host response to an infection, resulting in organ dysfunction. Disseminated intravascular coagulation (DIC) varies widely from 30 % to 60 % and depends on different scoring systems. An overt DIC easily identified, while the pre-existing phase of hypercoagulability can't be detected by screening coagulation tests. Preventive DIC treatment is hardly possible without an early diagnostics.

Objectives. The aim of the study is identifying the hypercoagulability markers in septic patients with hypercoagulability pattern on thromboelastometry (TEM) and matching them to the outcome.

Materials and methods. ROTEM screening of septic patients revealed 85 ones with pattern of hypercoagulability. Thrombin generation test with thrombomodulin, screening coagulation tests, anticoagulants levels and selected hypercoagulability markers were performed from frozen plasma samples. According to the outcome patients were divided to survivors and nonsurvivors.

Results. The survivors group included 62 patients and nonsurvivors — 19. Thrombin generation test revealed only 7 cases of hypercoagulability. There was no significant difference in endogenous thrombin potential 20 (10; 25) % vs 14 (10; 31) % and peak thrombin 8 (2,9; 16) % vs 7 (3; 18) % in survivors and nonsurvivors, respectively. Other significant differences between survivors vs nonsurvivors are: protein C 79,5 ± 28 % vs 64,9 ± 25 %, FVIII 226,4 ± 66 % vs 276,6 ± 94 % , von Willebrand factor 269 ± 129 % vs 435 ± 181 %, Antithrombin 82 (60; 94) %

ния эндогенного тромбинового потенциала: 20 (10–25) % и 14 (10–31) % соответственно, и пиковой концентрации тромбина: 8 (2,9–16) % и 7 (3–18) % соответственно. Группы выживших и умерших достоверно различались: протеин С $79,5 \pm 28$ % и $64,9 \pm 25$ %, фактор VIII $226,4 \pm 66$ % и $276,6 \pm 94$ %, фактор фон Виллебранда 269 ± 129 % и 435 ± 181 %, антитромбин 82 (60–94) % и 65 (41–80) % и D-димер 2157 (1341–3964) мкг/л и 3253 (1911–6914) мкг/л соответственно.

Заключение. Пациенты с сепсисом, имеющие признаки гиперкоагуляции по критериям ТЭМ, имеют различные сочетания маркеров тромбофилии. Локальные скрининговые коагуляционные тесты не оказывают влияния на прогноз. Низкий уровень протеина С и антитромбина, а также высокий уровень фактора VIII, фактора фон Виллебранда, D-димера имеют умеренное прогностическое значение и потенциально могут повлиять на тактику терапии.

Ключевые слова: сепсис, тромбофилия, тромбоэластография, тромбин, тромбомодулин, диссеминированное внутрисосудистое свертывание

✉ *Для корреспонденции:* Осовских Виктор Васильевич — канд. мед. наук, врач отделения анестезии и реанимации клиники РНЦРХТ им. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: osoff@mail.ru

✉ *Для цитирования:* В.В. Осовских, М.С. Васильева, А.Е. Баутин, Л.Н. Киселева. Прогностическое значение отдельных маркеров гиперкоагуляции при сепсисе. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;3:66–73. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-66-73

📅 *Поступила:* 15.03.2020

📅 *Принята к печати:* 02.09.2020

vs 65 (41; 80) %, and D-dimer 2157 (1341; 3964) mcg/l vs 3253 (1911; 6914) mcg/l, respectively.

Conclusion. Septic patients with TEM criteria of hypercoagulability may have unique set of thrombophilia markers. Local screening coagulation tests do not affect the prognosis. Low level of protein C and antithrombin, as well as high FVIII, von Willebrand factor, D-dimer worsen outcome.

Keywords: sepsis, thrombophilia, thromboelastography, thrombin, thrombomodulin, disseminated intravascular coagulation

✉ *For correspondence:* Victor V. Osovskikh, PhD, MD, Physician at anesthesiology and intensive care department, Russian Center for Research in Radiological and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia; e-mail: osoff@mail.ru

✉ *For citation:* V.V. Osovskikh, M.S. Vasileva, A.E. Bautin, L.N. Kiseleva. Prognostic value of selected hypercoagulability markers in sepsis. A prospective study. Annals of Critical Care. 2020;3:66–73. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-66-73

📅 *Received:* 15.03.2020

📅 *Accepted:* 02.09.2020

DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-66-73

Введение

Сепсис является гетерогенным синдромом, вызванным разбалансированным ответом организма-хозяина на инфекцию, приводящим к органной дисфункции [1]. Патогенез коагулопатии, развивающейся на фоне сепсиса, включает несколько механизмов.

Снижение уровня антитромбина выявляется у половины пациентов с сепсисом, а дефицит протеина С — у подавляющего большинства. В физиологических условиях антитромбин ингибирует тромбин и другие факторы свертывания (VII, IX, X и XI), а протеин С, активированный комплексом тромбин–тромбомодулин на поверхности эндотелиоцитов, инактивирует факторы Va и VIIIa, разрывая петли положительной обратной связи и выступая естественным антикоагулянтом. Со-

стояние повышенной прокоагулянтной активности и нарушенного фибринолиза приводит к образованию фибриновых сгустков в микроциркуляторном русле и, как следствие, органной недостаточности [2, 3]. Коагулопатия имеет различную степень выраженности, при этом частота развития явного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) достигает 30 % при оценке по критериям International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) и около 60 % — по критериям Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) [4]. Спорным остается вопрос, является ли тяжесть ДВС независимым от количества баллов Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score и Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score предиктором летального исхода, или же прогноз определяется тяжестью общего состояния. Первое утверж-

дение доминировало в литературе с момента опубликования в 2004 г. результатов исследования PROWESS. Альтернативное мнение высказано в 2018 г. по результатам крупного эпидемиологического исследования ДВС в Японии, где авторы показали преимущественное прогностическое значение шкал APACHE и SOFA перед существующими шкалами ДВС (ISTH и JAAM) [4]. Хотя диагностика явного синдрома ДВС по критериям ISTH основана на общедоступных маркерах и обычно не представляет сложности, констатация данной (запущенной) стадии септической коагулопатии не только не открывает новых терапевтических возможностей, но и резко сокращает эффективность имеющихся. Экспериментальные исследования эндотоксемии подтверждают наличие фазы гиперкоагуляции, предшествующей развитию гипокоагуляции [5]. Выявление более ранней (гиперкоагуляционной) стадии синдрома ДВС в клинических условиях представляет собой диагностическую проблему, поскольку распространенные скрининговые тесты коагуляции в этом отношении либо нечувствительны, либо неспецифичны. Это, в свою очередь, препятствует развитию целенаправленной превентивной терапии на ранней стадии ДВС.

В настоящее время принято разделение методов диагностики гемостаза на интегральные (оценивают работу системы в целом) и локальные (оценивают отдельные звенья или отдельные факторы). В свою очередь, локальные тесты подразделяют на скрининговые и специализированные. Наиболее популярные скрининговые тесты — это протромбиновое время и активированное парциальное тромбoplastинное время. Показано, что отдельные коагуляционные маркеры (далее будем упоминать их как специализированные тесты) высоко коррелируют с наличием гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза на фоне сепсиса, но их использование в клинической практике не является рутинным. Наиболее часто в контексте диагностики гиперкоагуляции упоминаются D-димер, протеин С, протеин S, анти-тромбин, фактор VIII, фактор фон Виллебранда.

Интегральные тесты коагуляции, такие как тромбозластография (ТЭГ), тромбозластометрия (ТЭМ), получили широкое распространение как методы мониторинга коагулопатий, связанных с операцией и травмой. Одно из преимуществ глобальных тестов — их способность к выявлению гиперкоагуляции. Известно, что ТЭГ и ТЭМ пригодны для выявления гиперкоагуляции и прогнозирования тромботических осложнений у отдельных групп пациентов [6, 7], однако использование их в условиях сепсиса противоречиво [8]. Поскольку методики ТЭГ/ТЭМ максимально приближены к пациенту (так называемый point of care testing), они являются очевидными кандидатами для скрининга глобального статуса системы коагуляции и первичной стратификации рисков. На выборе ТЭГ/ТЭМ критериев гиперкоагуляции необходимо остановиться отдельно. При сравнении ТЭМ-параметров здоровых добровольцев

и пациентов с подтвержденными тромботическими осложнениями было установлено, что наиболее специфичными и чувствительными маркерами тромботических осложнений являются время формирования сгустка (CFT), максимальная плотность сгустка (MCF) и тромбодинамический потенциал по С. Ruby, представляющий собой частное максимальной эластичности и времени формирования сгустка ($TPI = MCE/CFT$) [7]. Поскольку максимальная плотность сгустка обусловлена вкладом как фибрина, так и тромбоцитов, для различения тромбоцитарной и плазматической гиперкоагуляции был предложен новый параметр — «дельта». Согласно базовому алгоритму работы ТЭГ/ТЭМ, начальный отрезок времени r (в приборах ТЭГ) либо так называемое время тромбообразования (СТ) (в приборах ТЭМ) заканчивается при расхождении «ветвей» ТЭГ/ТЭМ на 2 мм. Однако именно в конце этого временного интервала начинается активная генерация тромбина. При отображении первой производной изменения плотности сгустка (т. е. скорости) появляется возможность увидеть начало этого процесса и, таким образом, рассчитать время «дельта», от начала кривой первой производной до конца интервала r (или СТ). Сочетание высокой максимальной плотности сгустка с короткой «дельтой» (менее 0,6 мин) связано с плазматической гиперкоагуляцией, а сочетание с более продолжительной «дельтой» — с тромбоцитарной [9]. Связь нормо-, гипер- и гипокоагуляционных паттернов ТЭГ/ТЭМ и течения сепсиса была прослежена в исследовании S. Ostrowski с соавт. [5]. Базовым критерием была выбрана максимальная амплитуда ТЭГ (соответствует максимальной плотности сгустка в тестах ТЭМ). Было показано, в частности, что в момент диагностики сепсиса 22 % пациентов имели гипокоагуляционный, а 30 % — гиперкоагуляционный паттерн ТЭГ. У большинства пациентов исходные характеристики ТЭГ сохранялись на протяжении четырех суток наблюдения. Развитие гипокоагуляции в любой из дней исследования являлось независимым фактором риска летального исхода. Выявление паттерна гиперкоагуляции на фоне сепсиса не имело прогностического значения, летальность пациентов данной группы достоверно не отличалась от группы нормокоагуляции. Связь гипокоагуляционных нарушений ТЭГ/ТЭМ, развившихся на фоне сепсиса, с неблагоприятным исходом была подтверждена и в ряде других исследований [8], что согласуется с наличием у данной группы больных явного синдрома ДВС. Тест генерации тромбина также относится к интегральным тестам гемостаза. Наибольшее распространение получила методика с флуоресцентной детекцией и автоматизированным расчетом количества тромбина, предложенная С. Hemker. Допустимое содержание тромбоцитов в плазме зависит от задачи исследования. С практической точки зрения предпочтительнее использование бедной тромбоцитами плазмы, так как это позволяет замораживать и хранить образцы, а также упрощает процеду-

ру межлабораторного контроля. Данные исследований по оригинальной методике С. Hemker, выполненных в ранние сроки развития сепсиса, противоречивы. В ряде наблюдений не продемонстрировано повышения генерации тромбина, которое могло бы объяснить гиперкоагуляционный статус пациентов [10]. Напротив, в исследовании отечественных авторов отмечено повышение генерации тромбина у пациентов с абдоминальным сепсисом [11]. В связи с этим представляет интерес модификация теста генерации тромбина с добавлением рекомбинантного человеческого тромбомодулина (активатора протеина С), что позволяет в какой-то степени моделировать условия коагуляции *in vivo*. Доза тромбомодулина подбирается таким образом, чтобы на 50 % снизить площадь под кривой концентрации тромбина (так называемый эндогенный тромбиновый потенциал, ЕТР) и на 40 % пиковую концентрацию тромбина (Peak) в плазме здоровых доноров. Недостаточное снижение Peak и ЕТР свидетельствует об аномалиях в системе протеина С. Вопрос о сочетании гиперкоагуляционного статуса пациентов с сепсисом (на основании ТЭГ/ТЭМ скрининга) и других маркеров гиперкоагуляции, а также прогностическое значение таких сочетаний является объектом нашего исследования.

Цель исследования — оценить частоту выявления отдельных маркеров гиперкоагуляции у септических пациентов с гиперкоагуляционным паттерном ТЭГ/ТЭМ и их связь с исходом заболевания.

Материалы и методы

Проспективно и ретроспективно были обследованы 85 пациентов (58 мужчин и 27 женщин), находившихся в отделении хирургической интенсивной терапии с диагнозом сепсиса. Медиана возраста 60 (50–66) лет. 70 из 85 пациентов имели абдоминальную локализацию первичного септического очага (перитонит, панкреатит, холангит и т. п.). В ряде случаев достоверная локализация первичного септического очага оставалась неопределенной (например, при обнаружении инфильтратов легочной ткани одновременно с гнойным холангитом). Во всех случаях диагноз сепсиса был установлен на основании текущих рекомендаций Surviving Sepsis Campaign и Согласительной конференции Sepsis-3. В большинстве случаев (более 70 %) системные инфекции были вызваны грамотрицательными палочками, реже — грамположительными кокками. Верификация возбудителя не всегда была возможна (например, при панкреатите). В качестве суррогатных маркеров, подтверждающих бактериальную этиологию системной воспалительной реакции, нами было использовано сочетание уровней прокальцитонина (пороговое значение выше 2 мкг/л) и С-реактивного белка (пороговое значение выше 50 мг/л). Лечение сепсиса проводили в соответствии с рекомендациями

Surviving Sepsis Campaign. Рутинное использование антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических событий было затруднено необходимостью повторных хирургических вмешательств, установкой новых дренажей и т. п. Таким образом, в большинстве наблюдений антикоагулянтная терапия в виде инфузии нефракционированного гепарина или подкожного введения низкомолекулярного гепарина носила непостоянный, «мозаичный» характер. При выраженном дефиците антитромбина (менее 40 %) использовали лиофилизированные препараты антитромбина или свежезамороженную плазму. Тесты ROTEM выполняли всем пациентам при установлении диагноза сепсиса, а также пациентам с впервые выявленными уровнями С-реактивного белка и прокальцитонина выше пороговых значений (см. выше). Определение коагуляционного статуса в объеме скрининговой коагулограммы, антитромбина и D-димера проводили на ежедневной основе. Кратность повторения тестов ТЭМ зависела от клинической ситуации (чаще при кровотечении). Кровь забирали в вакуумные пробирки с 3,2 % цитратом натрия (Vacutainer, BD, США), как правило, из артериального либо центрального венозного катетера. Тромбоэластometriю из образцов цельной (цитратной) крови выполняли на приборах ROTEM Delta или ROTEM Gamma (TEM International, Германия). Использовали оригинальные реагенты EXTEM, INTEM, FIBTEM (TEM International, Германия). Критериями гиперкоагуляции считали следующие: CTextem < 45 с, CTintem < 120 с, MCF > 72 мм, TPI > 3,5, α > 78°. Из образцов стабилизированной цитратом натрия крови получали бедную тромбоцитами плазму путем двухступенчатого центрифугирования при 2500G по 15 мин (Eppendorf Centrifuge 5804, Eppendorf, Германия). Далее пробы были аликвотированы и заморожены при –85 °С.

Определение протромбинового индекса, активированного парциального тромбопластинового времени, фибриногена, фактора фон Виллебранда выполняли на приборе STA Compact (Diagnostica Stago, Италия) с использованием оригинальных реагентов. Для определения антитромбина, протеина С, протеина S на том же оборудовании использовали реагенты Stachrom ATIII, Stachrom Protein C, Staclot Protein S соответственно. Активность факторов V и VIII измеряли на коагулометре ACL TOP 300 (Instrumentation Laboratory, США) с использованием оригинальных реагентов. Содержание D-димера и прокальцитонина определяли на анализаторе VIDAS (bioMerieux, Франция). Тест генерации тромбина выполняли в лаборатории свертывания крови Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии». Была использована методика Calibrated Automated Thrombogram (Thrombinoscope BV, Нидерланды) с применением планшетного флуориметра Fluoroscan Ascent (ThermoFisher Scientific, Финляндия). Параллельно выполняли стан-

дартный тест генерации тромбина и тест с добавлением рекомбинантного человеческого тромбомодулина, по результатам которых оценивали эндогенный тромбиновый потенциал (ЕТР), пиковую концентрацию тромбина (Peak) и степень снижения показателей ЕТР и Peak (в %). Результаты тестов ROTEM, скрининговой коагулограммы, уровня антитромбина и D-димера были доступны персоналу отделения реанимации в режиме реального времени и могли влиять на принятие решений о назначении/отмене антикоагулянтной терапии. Остальные коагуляционные тесты (протеин С, протеин S, фактор фон Виллебранда, фактор V, фактор VIII, тест генерации тромбина) выполняли из замороженных образцов, и информация о них была доступна только ретроспективно. Для диагностики явного синдрома ДВС были использованы критерии ISTH overt DIC (Taylor FB, 2001). Тип распределения параметрических переменных оценивали с помощью теста Шапиро—Вилкоксона. Переменные представлены либо в виде $M \pm SD$ (нормальный тип распределения), либо $Me (Q1-Q3)$ (распределение, отличающееся от нормального). В зависимости от типа данных, различия между группами оценивали с применением критерия *t*-test, метода Манна—Уитни, точного критерия Фишера. Зависимость между отдельными переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводили с помощью программы MedCalc версии 19.0.3.

Результаты

На основании данных 28-суточной выживаемости пациенты были разделены на выживших ($n = 62$) и умерших ($n = 23$). Группы не имели достоверных различий по полу и возрасту. Интервал времени от выявления факта гиперкоагуляции до выписки из стационара (для выживших) либо до летального исхода также не отличался. Оценка по шкале SOFA в группе умерших была достоверно выше

(6 (4–10) баллов), чем у выживших (4 (3–5) балла), число пациентов в состоянии дистрибутивного шока, потребовавшем инфузии вазопрессоров, также достоверно различалось, 8 и 6 соответственно ($p = 0,01$) (табл. 1). Наиболее частым признаком гиперкоагуляции по результатам тромбозластометрии являлась максимальная плотность сгустка в тестах INTEM, различия между группами не достоверны. Индекс тромбодинамического потенциала, отражающего как плотность, так и кинетику образования сгустка, также достоверно не отличался в группах выживших и умерших: ТРІ 5,9 (5,1–7,4) и 6,7 (4,9–8,3) соответственно ($p = 0,5$). Тесты генерации тромбина, пригодные для оценки, выполнены у 59 пациентов, из них 43 — выжившие, 16 — умершие. При выполнении данного теста гиперкоагуляция (повышение эндогенного тромбинового потенциала и пиковой концентрации тромбина) в нативном тесте генерации тромбина наблюдалась лишь в семи случаях. В остальных же пробах генерация тромбина была в пределах нормальных значений или снижена. Пиковые значения генерации тромбина достоверно отличались: 210 ± 91 нмоль/л у выживших, 148 ± 86 нмоль/л у умерших, $p = 0,02$. При выполнении тестов с добавлением рекомбинантного человеческого тромбомодулина в 41 случае (68 %) наблюдалась низкая чувствительность к тромбомодулину, проявлявшаяся недостаточным подавлением ЕТР и Peak. Группы выживших и умерших достоверно не различались по степени снижения ЕТР: 20 (10–25) % и 14 (10–31) % соответственно, и Peak: 8 (2,9–16) % и 7 (3–18) % соответственно (табл. 2). Результаты модифицированного теста генерации тромбина с тромбомодулином указывают на недостаточность в системе протеина С, что подтверждается более низким уровнем протеина С в группе умерших по сравнению с выжившими ($64,9 \pm 25$ % и $79,5 \pm 28$ % соответственно, $p = 0,04$). В качестве стандартных (скрининговых) показателей коагулограммы оценивали концентрацию фибриногена, протромбиновый индекс и активированное парциальное тромбопластиновое время (табл. 1). Значимой корреляции между отдельными параметрами интегральных тестов и показателями скрининговой коагулограммы не наблюдалось.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в зависимости от исхода

Table 1. Demographics and clinical characteristics of patients depending on outcome

Показатель	Выжившие	Умершие	<i>p</i>
Возраст, лет	59 (50–66)	64 (56–69)	0,2
Прокальцитонин в день исследования, мкг/л	1,9 (0,3–5)	3,2 (1,2–6,5)	0,1
С-реактивный белок, мг/л	120 (71–223)	197 (126–289)	0,03
Билирубин мкмоль/л	16 (9–30)	42 (17–129)	0,001
Креатинин мкмоль/л	72 (60–108)	130 (73–214)	0,006
Лейкоциты, 10^9 /л	12 (9–16)	14 (11–17)	0,09

Таблица 1. Окончание

Table 1. Last

Показатель	Выжившие	Умершие	<i>p</i>
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	289 (204–406)	226 (211–334)	0,09
Фибриноген, г/л	5,5 ± 1,8	6,0 ± 2,4	0,3
Протромбиновый индекс по Quick, %	66 ± 18	61 ± 19	0,3
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	41,9 (35–52)	47,1 (38–56)	0,2
Фактор V, %	104 (89–130)	102 (82–132)	0,9
Фактор VIII, %	226,4 ± 66	276,6 ± 94	0,03
Фактор фон Виллебранда, %	269 ± 129	435 ± 181	0,02
D-димер, мкг/л	2157 (1341–3964)	3253 (1911–6914)	0,009
Оценка по шкале ISTH DIC score, баллы	3,5 ± 1,2	4,0 ± 1,1	0,09
Оценка по SOFA, баллы	4 (3–5)	6 (4–10)	< 0,0001
Койко-дни (до выписки или смерти)	20 (12–30)	20 (9–35)	0,897

Активность протеина С, фактора VIII, фактора фон Виллебранда, антитромбина и содержание D-димера достоверно отличались в группах выживших и умерших. Для протеина S и фактора V различия были не достоверны (табл. 2, рис. 1). Короткоживущий витамин К-независимый фактор V в данном случае характеризует нормальную синтетическую

функцию печени в обеих группах. Интересно, что уровни специфических маркеров гиперкоагуляции очень слабо коррелировали между собой, т. е. каждый пациент имел свой индивидуальный «отпечаток» маркеров. Исключением является корреляция активности антитромбина и протеина С ($r = 0,459$, $p < 0,0001$).

Таблица 2. Данные интегральных тестов коагуляции и уровни физиологических антикоагулянтов

Table 2. Viscoelastic tests results and anticoagulants levels

Показатель	Выжившие	Умершие	<i>p</i>
Время тромбообразования CTextem, с	76,5 (64–90)	86,5 (68–129)	0,1
Время тромбообразования CTintem, с	191 (167–216)	184 (155–221)	0,3
Угол alpha ROTEM, градусы	80,2 ± 2,1	80,1 ± 2,3	0,9
Время формирования сгустка CFTextem, с	47,5 (42–56)	50,5 (42–59)	0,5
Время формирования сгустка CFtintem, с	50 (40–58)	48 (40–54)	0,5
Максимальная плотность сгустка MCFintem, мм	74 (73–78)	74 (73–78)	0,6
TRI	5,9 (5,1–7,4)	6,7 (4,9–8,3)	0,5
ETP, нмоль·мин	1489 ± 592	1139 ± 573	0,4
Peak, нмоль/л	210 ± 91	148 ± 86	0,02
ETP с тромбомодулином, нмоль·мин	1199 ± 530	926 ± 445	0,07
Peak с тромбомодулином, нмоль/л	194 ± 91	135 ± 73	0,02
Снижение ETP в тесте с тромбомодулином, %	20 (10–25)	14 (10–31)	0,7
Снижение Peak в тесте с тромбомодулином, %	8 (2,9–16)	7 (3–18)	0,8
Антитромбин, %	82 (60–94)	65 (41–80)	0,003

Рис. 1. Уровни специфических маркеров гиперкоагуляции в группе выживших (белые прямоугольники) и умерших пациентов

Fig. 1. Levels of specific markers of hypercoagulability in survivors (white boxes) and nonsurvivors

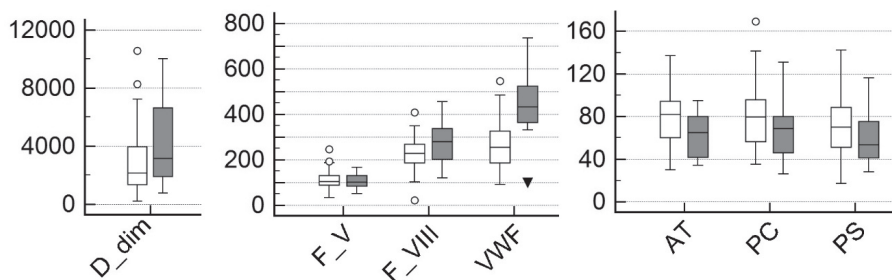
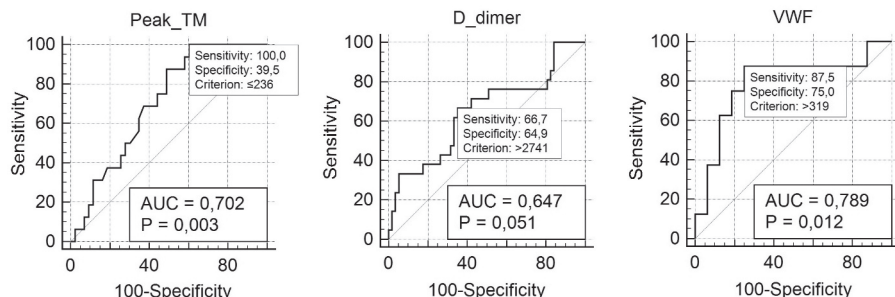


Рис. 2. Примеры ROC-кривых прогностической способности отдельных маркеров гиперкоагуляции

Fig. 2. ROC curves examples of prognostic values of hypercoagulability markers



Показатель	Выжившие	Умершие	p
Протеин С, %	79,5 ± 28	64,9 ± 25	0,04
Протеин S, %	69,4 ± 29,4	60,1 ± 25,7	0,17

Как следует из анализа ROC (receiver operating characteristic) кривых (рис. 2), все исследованные маркеры в сочетании с гиперкоагуляционным паттерном ТЭМ имеют относительно невысокую прогностическую способность. Наибольший показатель площади под кривой выявлен у фактора фон Виллебранда (0,789; $p = 0,012$). Для сравнения: оценка по шкале SOFA (площадь под кривой 0,750, $p < 0,001$). Из-за малого количества наблюдений прогностическая ценность приведенных ROC-кривых достоверно не различалась.

Обсуждение

Мы установили, что пациенты с сепсисом, имеющие одинаковый ТЭМ-паттерн гиперкоагуляции, тем не менее имеют различную комбинацию маркеров тромбофилии, что ставит под сомнение попытки заместительной терапии коагулопатии каким-либо одним монокомпонентным препаратом. При планировании исследований по коррекции септической коагулопатии необходимо учитывать разнородность данной группы пациентов. Как отмечают критики, неудачи клинических исследований различных антикоагулянтов при сепсисе связаны с неспособностью идентифицировать пациентов, вероятность позитивного ответа на тестовый препарат у которых выше. В качестве примеров приводятся исследования активированного протеина С (кроме PROWESS), антитромбина, ингибитора пути

тканевого фактора. Интересна история исследования тромбомодулина (SCARLET), негативно завершившегося совсем недавно [12]. Критерием включения в исследование был рост международного нормализованного отношения до 1,4 при уровне тромбоцитов от 30 до 150×10^9 /л. В большинстве случаев сепсиса такое сочетание будет наблюдаться при развитии явного ДВС. Получается, препарат, основным (но не единственным) действием которого является запуск естественных антикоагулянтных механизмов, предлагалось вводить уже в гипокоагуляционную фазу ДВС. Возможно, для введения препарата лучше было бы выбрать более подходящее терапевтическое окно в фазе гиперкоагуляции, а также предварительно проверить весьма вариабельный эффект тромбомодулина *in vitro* (например, в тесте генерации тромбина с тромбомодулином).

Мы считаем, что при выявлении гиперкоагуляции при сепсисе необходимо измерение уровня физиологических антикоагулянтов (антитромбин, протеин С), поскольку это потенциально открывает новые терапевтические возможности. Определенную прогностическую ценность имеют D-димер, фактор VIII, фактор фон Виллебранда и снижение уровня генерации тромбина. Однако количество исследуемых факторов, их последовательность и кратность тестов остаются неизвестными и требуют дальнейшего анализа, поскольку непосредственный процесс перехода от гиперкоагуляции к явному ДВС в клинических условиях детально не изучен.

Заключение

Пациенты с сепсисом, имеющие признаки гиперкоагуляции по критериям ТЭГ/ТЭМ, имеют различные сочетания маркеров тромбофилии, что требует индивидуализации антикоагулянтной терапии. Риск развития явного синдрома ДВС и летального исхода возрастает при выявлении низкого уровня антитромбина, протеина С, а также высокого уровня фактора VIII, фактора фон Виллебранда, D-димера. Риск летального исхода также возрастает при снижении пиковых значений тромбина и эндогенного тромбинового потенциала в тесте генерации тромбина. Скрининговые коагуляционные тесты не оказывают влияния на прогноз при сепсисе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Осовских В.В., Васильева М.С., Баутин А.Е., Киселева Л.Н. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ORCID авторов

Осовских В.В. — 0000-0001-6121-4932
 Васильева М.С. — 0000-0003-4973-2109
 Баутин А.Е. — 0000-0001-5031-7637
 Киселева Л.Н. — 0000-0003-2728-5109

Литература/References

- [1] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- [2] Iba T., Levy J.H., Raj A., et al. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *J. Clinical Medicine*. 2019; 8(5): 728. DOI: 10.3390/jcm805072
- [3] Scarlatescu E., Juffermans N.P., Thachil J. The current status of viscoelastic testing in septic coagulopathy. *Thrombosis Research*. 2019; 183: 146–153. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.09.029
- [4] Saito S., Uchino S., Hayakawa M., et al. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J. Critical Care*. 2019; 50: 23–30. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.009.
- [5] Ostrowski S.R., Windeløv N.A., Ibsen M., et al. Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: A prospective study. *J. Critical Care*. 2013; 28(3): 317.e1–11. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.09.003
- [6] Hincker A., Feit J., Sladen R.N., et al. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Critical Care*. 2014; 18(5): 549. DOI: 10.1186/s13054-014-0549-2
- [7] Dimitrova-Karamfilova A., Patokova Y., Solarova T., et al. Rotational thromboelastography for assessment of hypercoagulation and thrombosis in patients with cardiovascular disease. *J. Life Sci*. 2012; 6: 28–35.
- [8] Müller M.C., Meijers J.C., Vroom M.B., et al. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Critical Care*. 2014; 18(1): R30. DOI: 10.1186/cc13721
- [9] Gonzalez E., Kashuk J.L., Moore E.E., et al. Differentiation of Enzymatic from Platelet Hypercoagulability Using the Novel Thrombelastography Parameter Delta (Δ). *J. Surgical Research*. 2010; 163(1): 96–101. DOI: 10.1016/j.jss.2010.03.058
- [10] Collins P.W., Macchiavello L.I., Lewis S.J., et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *British J. Haematology*. 2006; 135(2): 220–227. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06281.x.
- [11] Гамзатов Х.А., Гуржий Д.В., Лазарев С.М. и др. Использование теста генерации тромбина для оценки коагуляционной и антикоагулянтной активности системы гемостаза у больных с абдоминальным сепсисом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2013; 172(5): 66–70. DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-5. [Gamzatov Kh.A., Gurzhy D.V., Lazarev S.M., et al. Ispol'zovanie testa generacii trombina dlya ocenki koagulyacionnoj i antikoagulyantnoj aktivnosti sistemy gemostaza u bol'nyh s abdominal'nym sepsisom. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2013; 172(5): 66–70. (In Russ)]
- [12] Vincent J.-L., Francois B., Zabolotskikh I., et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy. *JAMA*. 2019; 321(20): 1993–2000. DOI: 10.1001/jama.2019.5358