

УДК 616.151.5:[616.94-02:616-001.17]

ИНФОРМАЦИОННАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАЗВИТИИ «РАННЕГО» СЕПСИСА У ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ

© 2013 г. М. В. Преснякова

Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии
и ортопедии, г. Нижний Новгород

Сепсис, развивающийся в ранних периодах ожоговой болезни, характеризуется молниеносным, крайне тяжелым течением, сложностью диагностики, высокой летальностью. Изучены состояние системы гемостаза и биохимические метаболиты крови у 100 больных с тяжелыми ожогами, из которых у 33 ожоговая болезнь осложнилась сепсисом, а у 67 такового не наблюдалось. Показано, что развитие «раннего» сепсиса у тяжелообожженных происходит на фоне усиления дисбаланса системы гемостаза: возрастания коагуляционного потенциала и резкого снижения противосвертывающих механизмов крови. Гемостазиологические нарушения сопровождались увеличением функциональной недостаточности почек и печени. Показатели системы гемостаза могут быть включены в комплексное обследование больных, направленное прогнозирование развития, идентификацию и оценку тяжести «раннего» сепсиса у тяжелообожженных.

Ключевые слова: система гемостаза, ДВС-синдром, сепсис, ожоги

Сепсис относится к числу весьма ранних осложнений ожоговой болезни и продолжает оставаться наряду с пневмонией ведущей причиной смерти пострадавших от термической травмы. Он характеризуется молниеносным, крайне тяжелым течением, сложностью диагностики, высокой летальностью [2, 9, 13, 47].

Система гемостаза является одной из основных составляющих патогенеза сепсиса, которая реагирует на развитие генерализованной инфекции синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) и в совокупности с синдромом системного воспалительного ответа приводит к полиорганной недостаточности [17, 19, 20, 22].

Клиническая картина септического ДВС-синдрома нередко замаскирована другими осложнениями сепсиса, в частности нарушениями со стороны почек, легких, печени, головного мозга [6, 14].

При ожогах развивается первично-септический вариант синдрома ДВС, связанный с деструкцией органов и тканей, который способен трансформироваться в инфекционно-токсический и инфекционно-септический ДВС-синдром [15].

Целью настоящей работы явилось изучение роли нарушений системы гемостаза при развитии сепсиса в остром периоде ожоговой болезни у пациентов с тяжелой термической травмой.

Методы

Состояние системы гемостаза и биохимические метаболиты крови были изучены у 100 пациентов, находившихся на лечении в ожоговом отделении Нижегородского НИИ травматологии и ортопедии в период с 1998 по 2008 год, и 130 практически здоровых людей. В качестве критериев включения больных с термической травмой в исследование были взяты: возраст от 18 до 60 лет (средняя возрастная группа), площадь поражения 20 % поверхности тела и более, индекс тяжести поражения более 30 единиц, наличие проведенных биохимических и гемостазиологических исследований в первые 12 суток с момента ожога. В контрольную группу вошли добровольцы из числа сотрудников, ухаживающих и родственников пациентов, принадлежащие к средней возрастной группе. Для всех групп критерием исключения явилось наличие любой сопутствующей тяжелой соматической патологии.

Обследованные пациенты с термической травмой были разделены на две группы. В первую (А) группу вошли больные, у которых острый период ожоговой болезни осложнился развитием сепсиса (33 человека), из них 20 человек погибли, 13 — выжили. Изучаемые группы больных сравнимы по площади и тяжести поражения (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, Ме (Q1; Q3)

Группа пациентов	Число	Возраст, лет	Площадь ожога	Индекс тяжести поражения
Контроль	130	36,0 (28; 44)		
А	33	41,0 (29; 48)	45 (37; 50)	100 (85; 130)
В	67	37,0 (28; 45)	40 (32; 50)	90 (77; 115)

Сепсис диагностирован в клинике у 13 выживших и 11 погибших больных в период с 4-х по 12-е сутки после ожога. У 9 умерших пациентов сепсис в клинике выявлен не был. У всех погибших больных сепсис был верифицирован морфологическими исследованиями. Вторую (В) группу составили пациенты, у которых развития генерализованной инфекции в остром периоде ожоговой болезни не наблюдалось (67 человек).

Исследования состояния систем гемокоагуляции, эндогенных антикоагулянтов и фибринолиза осуществляли с помощью следующих методик: определения тромбинового, протромбинового, активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), концентрации фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) (орто-фенантролиновый тест), активности антитромбина III (АТIII), XIIa-зависимого фибринолиза (XIIa-ЗФ) (наборы реагентов фирмы «Технология-Стандарт», г. Барнаул). Выявление легкой фракции эритроцитов (тест на поврежденные эритроциты) осуществляли в гематокритном капилляре по разработанной нами оригинальной методике [23, 27].

Подсчет количества тромбоцитов проводили с помощью гематологического анализатора Cell-Dyn 610 (фирма "Abbott Diagnostics", США).

Для оценки состояния гепаторенальной недостаточности с помощью биохимического автоанализатора Express Plus (фирма "Ciba-Corning", Англия) в сыворотке крови пострадавших исследовали в динамике содержание некоторых метаболитов (альбуминов, мочевины, креатинина, холестерина) и активность фермента аспартатаминотрансферазы. Электролиты сыворотки крови определяли на анализаторе ионов М 614 (фирма "Ciba-Corning", Англия). На основании результатов исследования биохимических метаболитов крови для дифференциальной диагностики тяжести гепаторенальной недостаточности, количественной оценки глубины поражения и функциональной неполноценности этих органов нами предложен интегральный показатель почечно-печеночной недостаточности (ИПППН) [26]. ИПППН у здоровых людей приближается к 2,0 ед. и составляет $(1,960 \pm 0,058)$ ед. ($M \pm m$). При величине ИПППН 5,7 ед. и выше диагностируют тяжелую почечно-печеночную недостаточность с возможным неблагоприятным исходом, в интервале 2,6–5,6 ед. — почечно-печеночную недостаточность легкой или средней степени тяжести, а при значении 2,5 ед. и менее функцию почек и печени оценивают как нормальную.

На основе анализа лабораторных показателей крови предложен разработанный нами интегральный показатель диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ИПДВС) [24], позволяющий не

только выявлять это осложнение, но и количественно характеризовать глубину патологического процесса. Интегральный показатель рассчитывается как сумма баллов (табл. 2). ИПДВС в условиях нормы составляет 6,2 ед. и ниже. При латентной (легкой) форме ДВС-синдрома ИПДВС варьирует в интервале от 6,3 до 10,0 ед. Значения показателя от 10,1 до 14,6 свидетельствуют о синдроме ДВС средней тяжести (подострая форма), а свыше 14,7 — тяжелом (остром) ДВС-синдроме.

Таблица 2

Способ оценки тяжести ДВС-синдрома при ожоговой болезни [24]

Тест	Ранжируемый диапазон	Баллы
Активность анти-тромбина III, %	80–115	1
	70–79	2
	60–69	3
	50–59	4
	49 и ниже	5
Активность XIIa-зависимого фибринолиза, мин	4–10	1
	11–50	2
	51–100	3
	101–120	4
	121 и выше	5
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг/л	0–35	1
	36–100	2
	101–150	3
	151–200	4
	201 и выше	5
Количество тромбоцитов, тыс./мкл	141–420	1
	101–140	2
	75–100	3
	74–50	4
	49 и ниже	5
Тест повреждения эритроцитов	Отрицательный	1
	Слабо положительный	2
	Положительный	3
	Резко положительный	4
Интегральный показатель почечно-печеночной недостаточности, усл. ед.	До 3,54	1
	3,55–4,24	2
	4,25–4,94	3
	4,95–5,64	4
	5,65 и выше	5

Для проверки статистических гипотез использовали U-критерий Манна — Уитни, χ^2 Пирсона. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05. Количественные данные представлены в виде медианы и первого; третьего квартилей Ме (Q1; Q3). Частота наблюдения приведена в процентах, в скобках указаны абсолютные значения. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.).

Результаты и обсуждение

Результаты, полученные в предыдущих наших исследованиях [26] и в данной работе, свидетельствуют, что при тяжелых ожогах в периоды шока и токсемии развиваются глубокие нарушения системы гемостаза. Они характеризуются высоким уровнем тромбинемии, снижением активности эндогенных антикоагулянтов, выраженной депрессией XIIa-зависимого фибринолиза, существующих на фоне гиперфибриногенемии, умеренной тромбоцитопении и фрагментированности эритроцитов. Нарушения возникают непосредственно

после ожога, коррелируют с тяжестью травмы, нарушениями функционального состояния почек и печени, соответствуют как правило острой и подострой форме синдрома ДВС. Гемостазиологические нарушения носят динамичный характер, и их направленность зависит от особенностей течения патологического процесса.

Одним из факторов, определяющих форму (геморрагическую или микротромботическую) синдрома ДВС является состояние системы мононуклеарных фагоцитов. Раннее угнетение и/или повреждение данной системы приводит к тому, что синдром ДВС не достигает терминальной стадии (геморрагической), а завершается полиорганной недостаточностью вследствие тотального блока перфузии паренхиматозных органов [30].

Тяжелая термическая травма оказывает существенное влияние на функциональную активность клеток фагоцитарной системы. Многочисленными исследованиями выявлены морфологические и структурные нарушения у макрофагов и нейтрофилов периферической крови, приводящие к подавлению защитных функций этих клеток у пациентов с термической травмой [1, 31, 37].

В Нижегородском институте травматологии и ортопедии И. Р. Вазиной [3] было показано, что термическая травма приводит к резкому угнетению фагоцитарной способности макрофагов на протяжении всей ожоговой болезни, а М. А. Стариковой [28] выявлено значительное снижение бактерицидной активности нейтрофилов у пациентов с ожогами свыше 20 % поверхности тела в период со 2-х по 6-е сутки после ожога.

Следовательно, развитие мощной активации прокоагулянтного звена системы гемостаза и глубокой депрессии ее противосвертывающих механизмов в совокупности с угнетением системы мононуклеарных фагоцитов приводит к тому, что в острый период ожоговой болезни развивается коагуляционно-доминантный тип синдрома ДВС, клиническим проявлением которого является полиорганная недостаточность различной степени выраженности. По данным М. И. Титовой [11], при ожоговом шоке синдром ДВС в 88 % случаев проявляется микроциркуляторными нарушениями, ведущими к дисфункции различных органов, и только в 12 % — геморрагической манифестацией.

Сравнительный анализ изменений системы гемостаза у пострадавших с сепсисом, развившимся в остром периоде ожоговой болезни (группа А), и без аналогичного осложнения (группа В) показал следующее (рисунок).

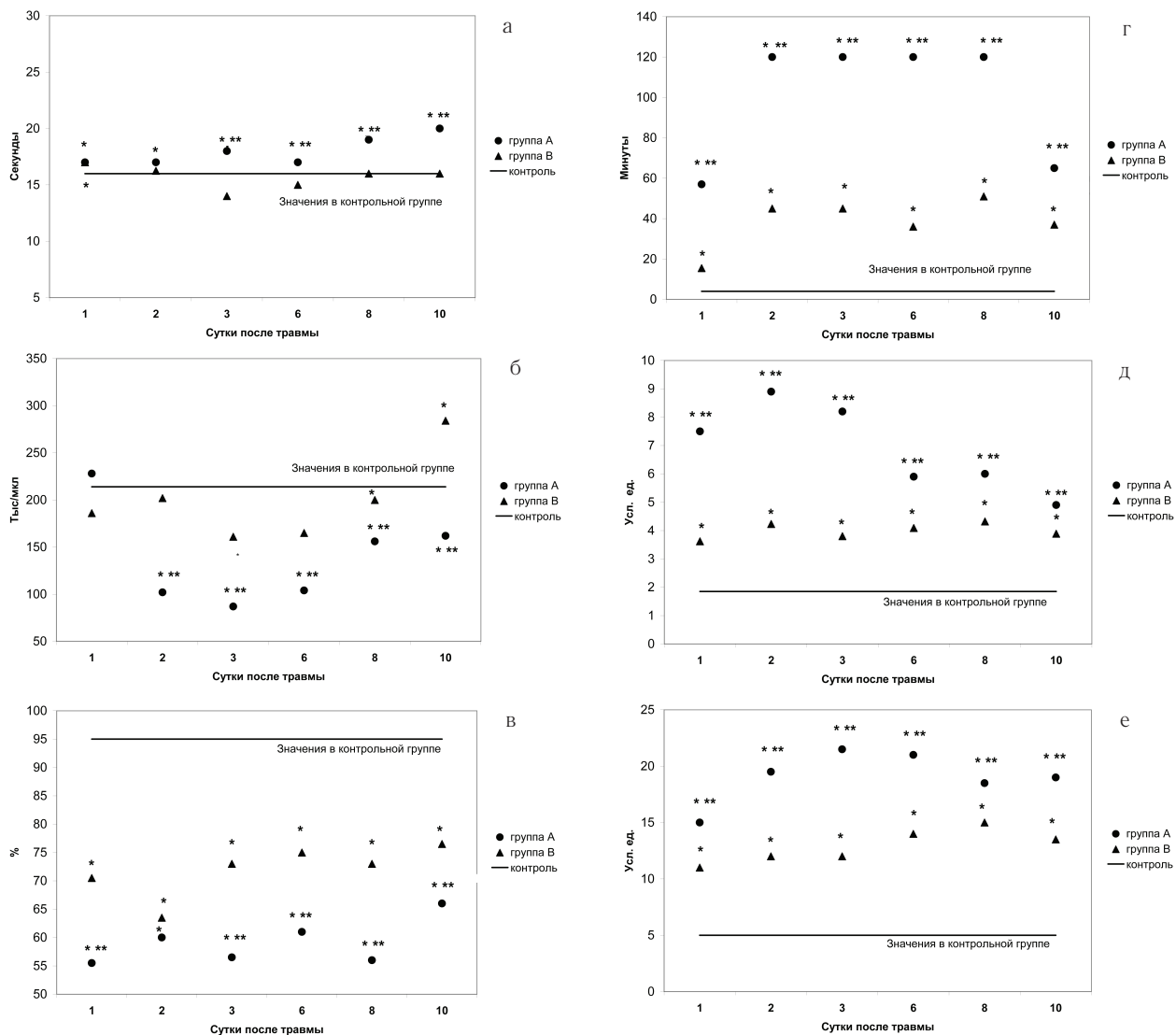
При определении хронометрических тестов (АЧТВ, тромбинового и эхитоксового времени), структурных показателей (содержание фибриногена и РФМК (по данным ортофенантролинового теста), а также теста, выявляющего поврежденные эритроциты, различий между группами в изучаемый период не выявлено ($p > 0,05$).

Среди хронометрических тестов показательным было определение протромбинового времени. У пострадавших группы А по сравнению с пациентами группы В отмечалось статистически значимое удлинение данного показателя ($p < 0,01$) с 3-х по 12-е сутки после ожога (см. рис. а).

Развитие генерализованного инфекционного процесса в остром периоде ожоговой болезни отражалось на содержании тромбоцитов (см. рис. б). Со 2-х по 12-е сутки количество тромбоцитов в группе А было ниже, чем в группе В ($p < 0,01$). В период со 2-х по 6-е сутки у больных группы А в 75 % (36/48) исследований отмечалась тромбоцитопения, в то время как в группе В — в 33 % (15/45). В период с 7-х по 12-е сутки в обеих группах было зафиксировано повышение количества тромбоцитов. По мнению А. George с соавт. [33] и Р. Wagner с соавт. [46], тромбоцитопения может быть ранним индикатором бактериемии и сепсиса при ожоговой болезни. М. М. D-Alesandro и D. F. Gruber [39] расценивают значительное повышение тромбоцитов к 7-м суткам после травмы как хороший прогностический признак при адекватном лечении тяжелообожженных пациентов.

Развитие «раннего» сепсиса сопровождалось угнетением противосвертывающих механизмов системы гемостаза. У пациентов группы А по сравнению с пострадавшими группы В отмечалось снижение активности основного физиологического антикоагулянта — АТIII (см. рис. в). Достоверные различия между группами тяжелообожженных прослеживались на протяжении всего срока наблюдения ($p < 0,01$), за исключением 2-х суток ($p = 0,250$).

С 1-х по 9-е сутки активность АТIII у пациентов группы А не имела положительной динамики, медианы активности антикоагулянта колебались в диапазоне от 55 до 61 %, в то время как в группе В — от 63,5 до 75,0 %. В данный период в группе А в 58 % (46/80) исследований была зафиксирована активность АТIII в интервале от 41 до 59 %, в то время как в группе В — в 16 % (20/122). В диапазоне от 60 до 69 % количество исследований в группе А 31,2 % (25/80), в группе В — 20,5 % (25/122). Основная масса пострадавших в группе В — 63 % (77/122) имела активность антикоагулянта выше тромбоопасного уровня (70 %), в то время как в группе А было выявлено 11 % (9/80) таковых наблюдений. Дефицит АТIII при развитии синдрома ДВС может быть обусловлен возросшим его потреблением в ответ на активацию коагуляционного звена системы гемостаза, снижением белоксинтезирующей функции печени, а также деградацией эластазой, выделяемой активированными нейтрофилами [7, 34, 41, 44]. Определение активности АТIII является одним из ключевых тестов для диагностики синдрома ДВС, так как отражает адаптационные возможности системы гемостаза в ответ на стрессовый фактор [18]. Снижение активности АТIII наряду с уменьшением активности протеина С и S является показателем системного повреждения эндотелиальных клеток сосудов [38, 42]. Падение активности АТIII в условиях тромбинемии и гиперфибриногенемии становится фактором глубокой дестабилизации систем регуляции свертывания крови [8, 45]. Снижение уровня АТIII ниже 50 % от нормальных значений в первые



Изменения лабораторных показателей крови у тяжелообожженных: протромбинового времени (а), содержания тромбоцитов (б), активности антитромбина III (в), XIIa-ЗФ (г), значений ИПППН (д), ИПДВС (е)

Примечание. * – статистическая значимость различий между группой сравнения и группами А и В ($p < 0,05$), ** – статистическая значимость различия между группой А и группой В ($p < 0,05$).

24–48 часов после тяжелой травмы или ожога сочетается с развитием сепсиса в 90 % случаев [36]. Низкий уровень этого коагуляционного ингибитора обнаружен у 40–60 % пациентов в критическом состоянии и у 90 % пациентов с ДВС [43]. Дефицит АТIII при тяжелых ожогах идентифицируется как предиктор увеличения сроков нахождения пациента в стационаре и неблагоприятного исхода ожоговой болезни [35].

Одной из характерных черт острого периода ожоговой болезни у пациентов с тяжелой термической травмой является угнетение активности XIIa-ЗФ. Развитие генерализованного инфекционного процесса в остром периоде ожоговой болезни происходит на фоне статистически значимого снижения активности XIIa-ЗФ по сравнению с группой больных без сепсиса (см. рис. г). Частота встречаемости значений времени XIIa-ЗФ 50 минут и более, свидетельствующая о значительной депрессии фибринолиза, в группе А составила 86 % (63/105 исследований), в то время

как в группе В – 52 % (136/262) в период с 1-х по 12-е сутки. XIIa-зависимый фибринолиз является базовым тестом для оценки состояния внутреннего механизма фибринолиза, он объединяет функцию трех протеолитических систем крови – свертывания, фибринолиза и калликреин-кининовой. Основными причинами, вызывающими торможение XIIa-ЗФ, могут быть: снижение концентрации плазминогена, увеличение содержания ингибитора активатора плазминогена 1, фибриногена и деградация белков контактной системы (факторов XII, XIIa, прекалликреина, калликреина, высокомолекулярного кининогена) под действием протеиназ, освобождаемых клетками крови при патологических состояниях [4, 10, 16, 32].

Угнетение активности XIIa-ЗФ является универсальной реакцией организма, возникающей в ответ на инфекцию, а также наиболее частым и диагностически значимым проявлением синдрома ДВС при развитии сепсиса [5, 25].

Развитие сепсиса у тяжелообожженных наряду с изменениями системы гемостаза сопровождалось развитием гепаторенальной недостаточности. Почки и печень относятся к органам-мишеням, которые поражаются при развитии ДВС-синдрома после массивного ожога [29, 40].

В течение первых 12 суток с момента травмы у тяжелообожженных обеих групп значения ИПППН отличались от нормы ($p = 0,001$) (см. рис. д). Пациенты с сепсисом по сравнению с пострадавшими без аналогичного осложнения, по данным регистрации ИПППН, имели значимо более тяжелую форму гепаторенальной недостаточности во все сроки наблюдения. Тяжелая и крайне тяжелая формы почечно-печеночной недостаточности у больных с сепсисом были зарегистрированы в 66 % (53/83) исследований, в то время как у больных без сепсиса — в 18 % (27/150). Почечно-печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести была зафиксирована в 75 % (112/150) исследований у больных без сепсиса и в 34 % (30/83) — у пациентов с осложнением. Состояние функции почек и печени оказались в норме у 7 % больных в группе В, в то время как в группе А функционального состояния почек и печени, соответствующего норме, не было выявлено.

Как показали полученные результаты, развитие генерализованной инфекции происходит на фоне синдрома ДВС, индуцированного ожоговой травмой. В связи с тем, что патогномичного теста для постановки диагноза синдрома ДВС нет, для этой цели обычно оценивают совокупность результатов различных лабораторных методов анализа, после чего выносят суждение о глубине гемостазиологических расстройств [12]. Однако итог такой общей оценки совокупности полученных результатов на основе данных лабораторных тестов в значительной мере носит субъективный характер и во многом зависит от знаний и опыта клинициста. В конечном итоге это не позволяет в полной мере объективно и оперативно оценить состояние системы гемостаза у пострадавших, что может негативно повлиять на принятие решений о тактике лечения больных.

На основе результатов выполненных исследований нами разработан алгоритм для диагностики ДВС-синдрома при термической травме с использованием интегрального показателя (ИПДВС), который рассчитывается исходя из данных лабораторного анализа крови [24].

Значения ИПДВС в группе А были значительно выше по сравнению с больными группы В ($p < 0,001$) с 1-х по 12-е сутки и соответствовали острой форме синдрома ДВС, в то время как у пациентов без осложнения отмечалась преимущественно подострая форма синдрома ДВС (см. рис. е). Острая форма ДВС-синдрома в группе больных с сепсисом диагностирована в 92 % (61/66) наблюдений, что в 3,41 раза чаще, чем у пациентов без сепсиса — 27 % (29/109). Частота выявления подострой фор-

мы патологического синдрома в группе В превышала таковую в группе А в 7,11 раза и составила 54,0 % (59/109) и 7,6 % (5/66) соответственно. Встречаемость латентной формы ДВС-синдрома в группе В составила 19 % (21/109), в группе А значения ИПДВС, соответствующие латентной форме ДВС-синдрома, зафиксированы не были. Нормокоагуляции не было выявлено ни в одной из групп.

Наиболее показательными при развитии сепсиса в остром периоде ожоговой болезни являются: удлинение времени ХПа-3Ф более 100 минут ($\chi^2 = 14,5$; $df = 2$ $p > 0,001$); повышение значений ИПДВС более 15,1 усл. ед. ($\chi^2 = 14,7$; $df = 2$ $p > 0,001$) на 2–9-е сутки после травмы; снижение активности антитромбина III ниже 65 % ($\chi^2 = 14,3$; $df = 2$ $p > 0,001$) на 3–6-е сутки после ожога; возрастание значений ИПППН более 4,95 усл. ед. ($\chi^2 = 10,9$; $df = 2$ $p = 0,004$) на 1–6-е сутки после ожога. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность этих показателей в указанные сроки составила: для АТIII — 81,1, 73,0 и 77,8 %; ХПа-3Ф — 69,5, 82,8 и 77,0 %; ИПДВС — 80,0, 92,8 и 83,8 %; ИПППН — 88,0, 70,1 и 77,3 % соответственно.

Адекватность применения ИПДВС, ИПППН, АТIII, ХПа-3Ф у пациентов с тяжелой термической травмой в остром периоде ожоговой болезни в качестве предикторов развития генерализованной инфекции иллюстрируют следующие клинические примеры.

Пример 1. Пациент Ф-ов А. С., 30 лет (история болезни № 228093), поступил в Нижегородский НИИ травматологии и ортопедии (ННИИТО) 19.03.2007 года с ожогом пламенем II–III АБ степени на площади 35 % поверхности тела, ожогом верхних дыхательных путей, слизистых глаз (индекс тяжести поражения — 73 ед.). ХПа-3Ф, ИПДВС, АТIII, ИПППН через сутки после ожога составил 7 мин, 8 ед., 69 %, 2,67 ед.; через трое суток — 15 мин, 9 ед., 73 %, 2,54 ед.; 5 суток — 22 мин, 9 ед., 113 %, 2,77 ед.; 8 суток — 36 мин, 12 ед., 120 %, 4,04 ед.; 11 суток — 35 мин, 10 ед., 103 %, 2,52 ед. соответственно. Диагностировано нарушение свертывающей системы крови по типу латентной формы синдрома ДВС. Данных за сепсис не обнаружено. Состояние свертывающей системы крови было скорректировано, кожные покровы восстановлены. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии через 38 суток после ожога.

Пример 2. Ш-ов С. А., 57 лет (история болезни № 225070), поступил в ННИИТО 10.09.2006 года в связи с ожогом горячим паром III АБ–IV степени на площади 50 % поверхности тела, ожогом верхних дыхательных путей (индекс тяжести поражения — 110 ед.). На основании клинических проявлений осложнения, результатов бактериологического анализа крови (выделена синегнойная палочка), а также изменения показателей клинического анализа крови (падение числа лейкоцитов до 2,8 тыс./мкл крови, сдвиг формулы крови «влево», увеличение числа незрелых форм лейкоцитов) пациенту поставлен диагноз сепсиса только через 10 дней после терми-

ческой травмы. Однако значения ХШа-ЗФ, ИПДВС, АТШ, ИПППН уже через двое суток после ожога составляло 115 мин, 19 ед., 47 %, 6,28 ед.; трое суток — 100 мин, 19 ед., 49 %, 5,85 ед.; 5 суток — 120 мин., 21 ед., 54 %, 4,9 ед.; 9 суток — 120 мин., 22 ед., 55 %, 6,31 ед.; 11 суток — 120 мин, 21 ед., 47 %, 16,9 ед. соответственно. Несмотря на проводимое лечение, пациент скончался на 12-е сутки после ожога. Генерализованная инфекция (сепсис) у данного больного протекала на фоне сильнейшей дезрегуляции системы гемостаза и ярко выраженной полиорганной недостаточности. Данный пример иллюстрирует возможности предложенных тестов. Если при использовании традиционных методов выявления инфекционно-септических осложнений диагноз сепсиса пациенту был поставлен только через 10 дней после ожога, то по данным значений ХШа-ЗФ, ИПДВС, АТШ, ИПППН уже через двое суток после термической травмы пациента можно было бы отнести к группе больных с высокой вероятностью развития «раннего» сепсиса.

Выводы: 1. Развитие генерализованной инфекции в остром периоде ожоговой болезни происходит на фоне глубоких нарушений системы гемостаза, соответствующих острой форме синдрома ДВС.

2. Для диагностики и прогнозирования развития сепсиса в остром периоде ожоговой болезни в комплексное обследование пациентов наряду с оценкой и анализом динамики клинической картины, бактериологических, иммунологических, гематологических исследований, а также изменений температурной реакции могут быть включены такие показатели свертывающей системы крови, как АТШ, ХШа-ЗФ, а также интегральный показатель почечно-печеночной недостаточности и интегральный показатель диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Список литературы

1. Алексеев А. А., Крутиков М. Г., Яковлев В. П. Ожоговая инфекция. Этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение. М., 2010. 416 с.
2. Вазина И. Р., Бугров С. Н. Ожоги: от чего погибают пострадавшие? // Нижегородские ведомости медицины. 2008. № 9. С. 58–62.
3. Вазина И. Р. Функциональная морфология легких при термической травме : дис. ... д-ра мед. наук. Горький, 1988. 360 с.
4. Влияние тималина на иммунитет и гемостаз у больных с абсцессами легких / Б. И. Кузник, Г. Б. Бубажабон, С. Д. Даренская и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. № 3. С. 29–32.
5. Воробьев А. И. Сепсис. Дискуссия за круглым столом // Терапевтический архив. 1986. № 3. С. 109–123.
6. Воробьева Н. А. ДВС-синдром — что нового в старой проблеме? Архангельск : Изд. центр СГМУ, 2006. 180 с.
7. Гамзатов Х. А., Гуржий Д. В. Гемостаз при абдоминальном сепсисе // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2011. Т. 170, № 3. С. 121–123.
8. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / под ред. Н. Н. Петрищевой, Л. П. Папаян. СПб. : Изд-во СПб ГМУ, 1999. 117 с.

9. Гординская Н. А. Иммунодиагностика и иммунотерапия синегнойного сепсиса острого периода ожоговой болезни : дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2008. 193 с.

10. Действие лейкоцитарной эластазы на высокомолекулярный кининоген плазмы крови человека в присутствии альфа-1 протеазного ингибитора. Анализ протеолитической деградации / И. Л. Доценко, Е. А. Нешкова, Э. Ручнес и др. // Вопросы медицинской химии. 2001. Т. 47, № 1. С. 55–71.

11. Клинико-морфологические нарушения системы гемостаза при ожоговом шоке / М. И. Титова, Р. И. Каем, В. Г. Тепляков, Б. В. Втюрин // Клиническая медицина. 1995. № 2. С. 61.

12. Клиническая оценка лабораторных тестов : пер. с англ. / под ред. Н. У. Тица. М., 1986. 480 с.

13. Клячкин Л. М., Пинчук В. М. Ожоговая болезнь. Л. : Медицина, 1969. 479 с.

14. Кречетова А. В., Галстян Г. М., Васильев С. А. Система свертывания крови при сепсисе // Гематология и трансфузиология. 2010. Т. 55, № 5. С. 20–34.

15. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии : монография. Чита : Экспресс-издательство, 2010. 832 с.

16. Лычев В. Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М. : Медицина, 1993. 159 с.

17. Момот А. П., Шойхет Я. И. Роль гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей // Тромбоз, гемостаз и реология. 2009. № 1. С. 23–39.

18. Папаян Л. П., Барышев Б. А. Особенности патогенеза и диагностики ДВС-синдрома // Материалы 2-й научно-практической конференции «Актуальные проблемы гемостазиологии». Архангельск, 2002. С. 82–95.

19. Практическая коагулология / под ред. А. И. Воробьева. М. : Практическая медицина, 2011. 192 с.

20. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение : практическое руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и перераб. М., 2010. 352 с.

21. Сидоркина А. Н., Сидоркин В. Г., Преснякова М. В. Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. 4-е изд., перераб. и доп. Н. Новгород : ННИИТО, 2008. 154 с.

22. Системные синдромы в акушерско-гинекологической практике : руководство для врачей / под ред. А. Д. Макадаря. М., 2010. 888 с.

23. Способ выявления легкой фракции эритроцитов : пат. 2225002 Рос. Федерация. № 2002117329/15 ; заявл. 28.06.02 ; опубл. 27.02.04, Бюл. № 6.

24. Способ диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при ожоговой болезни : пат. 2257574 Рос. Федерация. № 200214577/15 ; заявл. 03.06.02 ; опубл. 27.07.05, Бюл. № 21.

25. Способ диагностики сепсиса с помощью исследования ХШа-зависимого фибринолиза : пат. 2185624 Рос. Федерация. № 2000118890/14 ; заявл. 18.07.02, Бюл. № 20.

26. Способ диагностики тяжести печеночно-почечной недостаточности при ожоговой болезни : пат. 2223496 Рос. Федерация. № 2000130358/15 ; заявл. 04.12.00 ; опубл. 10.02.04, Бюл. № 4.

27. Способ подготовки раствора верографина для обнаружения легкой фракции эритроцитов : пат. 2134421 Рос. Федерация. № 97110323/14 ; заявл. 16.06.97 ; опубл. 10.08.99, Бюл. № 22.

28. Старикова М. А. Свободнорадикальный потенциал нейтрофилов и его роль в механизме реализации специ-

ческих функций фагоцитирующих клеток : дис. ... канд. биол. наук. Нижний Новгород, 2002. 175 с.

29. Харин Г. М. Печень при травматической и ожоговой болезни: (структурно-метаболические аспекты повреждения и адаптации) : дис. ... д-ра мед. наук. Казань, 1992. 385 с.

30. Шойхет Я. Н., Заремба С. В., Роцев И. П. Пневмония и пневмогенный сепсис — новый взгляд на старую проблему // Проблемы клинической медицины. 2005. № 1. С. 120–126.

31. Энзиматическая продукция супероксида полиморфно-ядерными лейкоцитами человека при ожоговой болезни / А. А. Карелин, А. А. Алексеев, А. Г. Глоба и др. // Вопросы медицинской химии. 1988. № 5. С. 107–110.

32. Яровая Г. А., Блохина Т. Б., Нешкова Е. А. Контактная система. Новые представления о механизмах активации и биорегулирующих функциях // Биохимия. 2002. Т. 67, № 1. С. 16–30.

33. Acute thrombocytopenic crisis following burns complicated by staphylococcal septicemia / A. George, R. L. Bang, A.-K. Lari, et al. // Burns. 2001. Vol. 27, N 1. P. 84–88.

34. Antithrombin acts as a negative acute phase protein as established with studies on HepG2 cells and in baboons / R. W. Niessen, R. J. Lamping, P. M. Jansen, et al. // Thromb. Haemost. 1997. Vol. 78. P. 1088–1092.

35. Antithrombin deficiency and its relationship to severe burns / M. Neidermayr, W. Schramm, L. Kamolz, et al. // Burns. 2007. Vol. 33, N 2. P. 173–178.

36. Antithrombin levels related to infection and outcome / R. F. Wilson, E. F. Mammen, J. G. Tyburski, et al. // J. Trauma. 1996. Vol. 40, N 3. P. 384–387.

37. Benhaim P. Natural resistance to infection: Leucocyte function // J. Burn Care Rehabil. 1992. Vol. 13. P. 114.

38. Biller H. R., ten Cate J. W. // Am. J. Med. 1989. Vol. 11, N 87. P. 44–48.

39. D'Alessandro M. M., Gruber D. F. // J. Burn Care Rehabil. 1990. Vol. 11. P. 295–300.

40. Holliday M. A., Friedman A. L., Wassner S. S. // Pediatr. Nephrol. 1999. Vol. 10, N 7. P. 424–429.

41. Inactivation of human antithrombin by neutrophil elastase: kinetics of the heparin-dependent reaction / R. E. Jordan, R. M. Nelson, J. Kilpatrick, et al. // J. Biol. Chem. 1989. Vol. 264. P. 10493–10500.

42. Kaneko T., Wada H. // J. Clin. Exp. Hematop. 2011. Vol. 51, N 2. P. 67–76.

43. Levi M., Meijers J. C. // Blood Reviews. 2011. Vol. 25, N 1. P. 33–37.

44. Levi M., van der Poll T., Schultz M. pathways that determine the link between infection and thrombosis // Neth. J. Med. 2012. Vol. 70, N 3. P. 114–120.

45. Sepsis and antithrombin III, prekallikrein, and fibronectin levels in surgical patients / R. F. Wilson, A. Farag, E. F. Mammen, et al. // Amer. Surg. 1989. Vol. 55. P. 450–456.

46. Thrombocytopenia in the pediatric burn patient / P. Warner, A. L. Fields, L. C. Braun, et al. // J. Burn Care Res. 2011. Vol. 32, N 3. P. 410–414.

47. Wassermann D. Systemic complications of extended burns // Ann. Chir. Plast. Esthet. 2001. Vol. 46, N 3. P. 196–209.

References

1. Alekseev A. A., Krutikov M. G., Yakovlev V. P. *Ozhogovaya infektsiya. Etiologiya, patogenez, diagnostika, profilaktika i lechenie* [Burning infection. Etiology, pathogenesis, diagnostics, prevention and treatment]. Moscow, 2010, 416 p. [in Russian]

2. Vazina I. R. *Funktional'naya morfologiya legkikh pri termicheskoi travme* (doc. dis.) [Pulmonary functional

morphology in thermal trauma (Doctoral Thesis)]. Gorkiy, 1988, 360 p. [in Russian]

3. Vazina I. R., Bugrov S. N. *Nizhegorodskie vedomosti meditsiny* [Nizhny-Novgorod Journal of Medicine]. 2008, no. 9, pp. 58-62. [in Russian]

4. Kuznik B. I., Bubazhabon G. B., Darenskaya S. D. i dr. *Tromboz, gemostaz i reologiya* [Thrombosis, hemostasis and rheology]. 2002, no. 3, pp. 29–32. [in Russian]

5. Vorob'ev A. I. Sepsis. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 1986, no. 3, pp. 109-123. [in Russian]

6. Vorob'eva N. A. *DVS-sindrom - chto novogo v staroi probleme?* [DIC-syndrome-what is new in the old problem?] Arkhangel'sk, 2006, 180 p. [in Russian]

7. Gamzatov Kh. A., Gurzhi D. V. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova* [Surgery Bulletin named after I. I. Grekov]. 2011, vol. 170, no. 3, pp. 121-123. [in Russian]

8. *Gemostaz. Fiziologicheskie mekhanizmy, printsipy diagnostiki osnovnykh form gemorragicheskikh zabolevaniy*. [Hemostasis. Physiological mechanisms, principles of diagnostics of main forms of hemorrhagic diseases]. Eds. N. N. Petrishchev, L. P. Papayan. Saint Petersburg, 1999, 117 p. [in Russian]

9. Gordinskaya N. A. *Immunodiagnostika i immunoterapiya sinejnoinogo sepsisa ostrogo perioda ozhogovoi bolezni* (doc. dis.) [Immunodiagnostics and immunotherapy of pseudomonas sepsis in acute period of burn disease (Doctoral Thesis)]. Moscow, 2008. 193 p. [in Russian]

10. Dotsenko I. L., Neshkova E. A., Ruchnes E. i dr. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Problems of Medical Chemistry]. 2001, vol. 47, no. 1, pp. 55-71. [in Russian]

11. Titova M. I., Kaem R. I., Teplyakov V. G., Vtyurin B. V. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine]. 1995, no. 2, p. 61. [in Russian]

12. *Klinicheskaya otsenka laboratornykh testov* [Clinical assessment of laboratory tests]. Per. s angl., pod red. N. U. Titsa. Moscow, 1986, 480 p. [in Russian]

13. Klyachkin L. M., Pinchuk V. M. *Ozhogovaya bolezni'* [Burn disease]. Leningrad, 1969, 479 p. [in Russian]

14. Krechetova A. V., Galstyan G. M., Vasil'ev S. A. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and transfusion medicine]. 2010, vol. 55, no. 5, pp. 20-34. [in Russian]

15. Kuznik B. I. *Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulatsii sistemy gemostaza v norme i patologii* [Cellular and molecular mechanisms of hemostasis system regulation in health and disease]. Chita, 2010, 832 p. [in Russian]

16. Lychev V. G. *Diagnostika i lechenie disseminirovannogo vnutrisudistogo svertyvaniya krovi* [Diagnostics and treatment of blood disseminated intravascular coagulation]. Moscow, 1993, 159 p. [in Russian]

17. Momot A. P., Shoikhet Ya. I. *Tromboz, gemostaz i reologiya* [Thrombosis, hemostasis and rheology]. 2009, no. 1, pp. 23-39. [in Russian]

18. Papayan L. P., Baryshev B. A. *Materialy 2-i nauchno-prakticheskoi konferentsii «Aktual'nye problemy gemostaziologii»* [Proceedings of 2-d Science and Practice Conference "Urgent problems of Hemostasiology"]. Arkhangel'sk, 2002, pp. 82-95. [in Russian]

19. *Prakticheskaya koaguologiya* [Practical coaguology]. Pod red. A. I. Vorob'eva. Moscow, 2011, 192 p. [in Russian]

20. *Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie* [Sepsis: classification, clinical-diagnostic concept and treatment]. Moscow, 2010, 352 p. [in Russian]

21. Sidorkina A. N., Sidorkin V. G., Presnyakova M. V. *Biokhimicheskie osnovy sistemy gemostaza i disseminirovannogo vnutrisudistogo svertyvaniya krovi* [Biochemical principles of hemostasis system and blood disseminated intravascular coagulation]. Nizhny Novgorod, 2008, 154 p. [in Russian]

22. *Sistemnye sindromy v akushersko-ginekologicheskoi praktike. Pod red A. D. Makatsariya* [Systemic syndromes in obstetric-gynecological practice, ed. A. D. Makatsariya]. Moscow, 2010, 888 p. [in Russian]

23. *Sposob vyyavleniya legkoi fraktsii eritrotsitov. Pat. 2225002 Ros. Federatsiya* [Method of detection of erythrocytes' low-density fraction. Pat. 2225002 Rus. Federation], Byul. no. 6. [in Russian]

24. *Sposob diagnostiki disseminirovannogo untrisosudistogo svertyvaniya krovi pri ozhogovoi bolezni. Pat. 2257574 Ros. Federatsiya* [Method of diagnostics of blood disseminated intravascular coagulation in burn disease. Pat. 2257574 Rus. Federation, Byul. no. 21. [in Russian]

25. *Sposob diagnostiki sepsisa s pomoshch'yu issledovaniya XIIIa-zavisimogo fibrinoliza. Pat. 2185624 Ros. Federatsiya* [Method of diagnostics of sepsis with help of study of XIIIa-dependent fibrinolysis. Pat. 2185624 Rus. Federation], Byul. no. 20. [in Russian]

26. *Sposob diagnostiki tyazhesti pechenochno-pochechnoi nedostatochnosti pri ozhogovoi bolezni. Pat. 2223496 Ros. Federatsiya* [Method of diagnostics of hepatonephric deficiency in burn disease. Pat. 2223496 Rus. Federation], Byul. no. 4. [in Russian]

27. *Sposob podgotovki rastvora verografina dlya obnaruzheniya legkoi fraktsii eritrotsitov. Pat. 2134421 Ros. Federatsiya* [Method of preparation of verografin solution for detection of erythrocytes' low-density fraction. Pat. 2134421 Rus. Federation], Byul. no. 22. [in Russian]

28. Starikova M. A. *Svobodnoradikal'nyi potentsial neutrofilov i ego rol' v mekhanizme realizatsii spetsificheskikh funktsii fagotsitiruyushchikh kletok (kand. dis.)* [Free-radical potential of neutrophils and its role in mechanism of phagocytes' specific functions realization (Candidate Thesis)]. Nizhny Novgorod, 2002, 175 p. [in Russian]

29. Kharin G. M. *Pechen' pri travmaticheskoi i ozhogovoi bolezni: (strukturno-metabolicheskie aspekty povrezhdeniya i adaptatsii) (doc. dis.)* [Liver in traumatic and burn diseases: (structural-metabolic aspects of damage and adaptation) (Doctoral Thesis)]. Kazan, 1992, 385 p. [in Russian]

30. Shoikhet Ya. N., Zarembo S. V., Roshchev I. P. *Problemy klinicheskoi meditsiny* [Problems of Clinical Medicine]. 2005, no. 1, pp. 120-126. [in Russian]

31. Karelin A. A., Alekseev A. A., Globa A. G. i dr. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Problems of Medical Chemistry]. 1988, no. 5, pp.107-110. [in Russian]

32. Yarovaya G. A., Blokhina T. B., Neshkova E. A. *Biokhimiya* [Biochemistry]. 2002, vol. 67, no. 1, pp. 16-30. [in Russian]

33. Acute thrombocytopenic crisis following burns complicated by staphylococcal septicemia. A. George, R. L. Bang, A.-K. Lari, et al. *Burns*. 2001, vol. 27, no. 1, pp. 84-88.

34. Antithrombin acts as a negative acute phase protein as established with studies on HepG2 cells and in baboons. R. W. Niessen, R. J. Lamping, P. M. Jansen, et al. *Thromb. Haemost.* 1997, vol. 78, pp. 1088-1092.

35. Antithrombin deficiency and its relationship to severe burns. M. Neidermayr, W. Schramm, L. Kamolz, et al. *Burns*. 2007, vol. 33, no. 2, pp. 173-178.

36. Antithrombin levels related to infection and outcome. R. F. Wilson, E. F. Mammen, J. G. Tyburski, et al. *J. Trauma*. 1996, vol. 40, no. 3, pp. 384-387.

37. Benhaim P. Natural resistance to infection: Leucocyte function. *J. Burn Care Rehabil.* 1992, vol. 13, p. 114.

38. Biller H. R., ten Cate J. W. Acquired antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis, incidence, clinical implications, and treatment with antithrombin III concentrate. *Am. J. Med.* 1989, vol. 11, no. 87, pp. 44-48.

39. D'Alesandro M. M., Gruber D. F. Quantitative and functional alteration of peripheral blood neutrophils after 10 % and 30 % thermal injury. *J. Burn Care Rehabil.* 1990, vol. 11, p. 295-300.

40. Holliday M. A., Friedman A. L., Wassner S. S. Extracellular fluid restoration in dehydration: a critique of rapid versus slow. *Pediatr. Nephrol.* 1999, vol. 10, no. 7, pp. 424-429.

41. Inactivation of human antithrombin by neutrophil elastase: kinetics of the heparin-dependent reaction / R. E. Jordan, R. M. Nelson, J. Kilpatrick, et al. *J. Biol. Chem.* 1989, vol. 264, pp. 10493-10500.

42. Kaneko T., Wada H. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2011, vol. 51, no. 2, pp. 67-76.

43. Levi M., Meijers J. C. DIC: Which laboratory tests are most useful. *Blood Reviews.* 2011, vol. 25, no. 1, pp. 33-37.

44. Levi M., van der Poll T., Schultz M. New insights into pathways that determine the link between infection and thrombosis. *Neth. J. Med.* 2012, vol. 70, no. 3, pp. 114-120.

45. Sepsis and antithrombin III, prekallikrein, and fibronectin levels in surgical patients. R. F. Wilson, A. Farag, E. F. Mammen, et al. *Amer. Surg.* 1989, vol. 55, p. 450-456.

46. Thrombocytopenia in the pediatric burn patient / P. Warner, A. L. Fields, L. C. Braun, et al. *J. Burn Care Res.* 2011, vol. 32, no. 3, pp. 410-414.

47. Wassermann D. Systemic complications of extended burns. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2001, vol. 46, no. 3, pp. 196-209.

INFORMATION SIGNIFICANCE OF HEMOSTASIOLOGICAL DISTURBANCES IN DEVELOPMENT OF "EARLY" SEPSIS IN SERIOUSLY BURNED PATIENTS

M. V. Presnyakova

Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopaedics of Ministry of Health of Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

Sepsis developing in early periods of the burn disease is characterized by extremely severe and lightning-like course, diagnostic complexity, increased lethality. The hemostasis system state and biochemical blood metabolites were studied in 100 patients with severe burns, among them, the burn disease was complicated by sepsis in 33 patients, it wasn't observed in 67 patients. It has been clearly shown that "early" sepsis development in the seriously burned patients occurred against unbalance of the hemostasis system: an increased coagulation potential and a sharp decrease of blood anticoagulation mechanisms. Hemostasiological disorders were accompanied by the kidneys and liver increased functional deficiency. The hemostasis system indexes can be included into complex examinations of patients aimed at prognosis of development, identification and estimation of severity of "early" sepsis in seriously burned patients.

Keywords: hemostasis system, DIC-syndrome, sepsis, burns

Контактная информация:

Преснякова Марина Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения лабораторной диагностики ФГБУ «Нижегородский НИИ травматологии и ортопедии» Минздрава России

Адрес: 603155, г. Нижний Новгород, Верхневолжская наб., д. 18

E-mail: Presnyakova@list.ru