

Определение функциональной активности тромбоцитов при сепсисе с помощью модифицированной методики тромбоэластографии

© А.В. ВАСИЛИЦЫНА^{1,2}, В.С. АФОНЧИКОВ^{1,2}, В.А. ВОЛЧКОВ¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Сепсис характеризуется системным ответом организма на генерализацию бактериальной инфекции. Реакция системы гемостаза сопровождается повсеместным образованием микротромбов, которые нарушают микроциркуляцию и служат причиной мультиорганной дисфункции. Активация и взаимодействие клеток крови (тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов) играют роль в развитии прокоагулянтного состояния за счет различных патогенетических механизмов.

Цель исследования — выявить наличие клеточной (тромбоцитарной) активации у пациентов с сепсисом с помощью модифицированной методики тромбоэластографии (ТЭГ) и оценить влияние активации гемостаза на частоту развития органной дисфункции.

Материал и методы. В исследовании участвовали 60 пациентов, которых разделили на две группы: в 1-ю группу включены 36 пациентов с сепсисом и наличием органной дисфункции, во 2-ю группу — 24 пациента с неосложненными формами инфекции без явлений органной дисфункции. Всем пациентам выполнена коагулограмма (протромбиновый тест по Квику, активированное парциальное тромбопластиновое время, плазменная концентрация фибриногена), подсчет количества тромбоцитов и ТЭГ по модифицированной методике со сравнением тромбоэластограмм образцов крови и обедненной тромбоцитами плазмы.

Результаты. Разработанная методика ТЭГ позволяет отдельно оценить клеточное и плазменное звенья свертывающей системы крови. Показатели ТЭГ пациентов с сепсисом и развитием органной дисфункции характеризуются развитием гиперкоагулянтного состояния и отражают активацию гемостаза.

Выводы. При развитии сепсиса происходит активация клеточного звена системы гемостаза, проявляющаяся микротромбообразованием и развитием органной дисфункции. Отсутствие различий при сравнении результатов классических коагуляционных тестов указывает на их низкую чувствительность для диагностики септической коагулопатии. В то же время применение глобальных коагуляционных тестов позволяет выявлять признаки гиперкоагуляции.

Ключевые слова: сепсис, коагулопатия, тромбоэластография, гиперкоагуляция, активация тромбоцитов.

Информация об авторах:

Василицына А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8275-5583>; e-mail: an.v.mikheeva@gmail.com

Афончиков В.С. — <https://orcid.org/0000-0003-4851-0619>; e-mail: shwalbe262@mail.ru

Волчков В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5664-7386>; e-mail: volchkovva@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Василицына А.В. — e-mail: an.v.mikheeva@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Василицына А.В., Афончиков В.С., Волчков В.А. Определение функциональной активности тромбоцитов при сепсисе с помощью модифицированной методики тромбоэластографии. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;3:56-61. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903156>

The determination of platelet functional activity using the method of modified tromboelastography in patients with sepsis

A.V. VASILITSYNA^{1,2}, V.S. AFONCHIKOV^{1,2}, V.A. VOLCHKOV¹

¹Saint Petersburg University, Dept of Anaesthesiology & Intensive Care, 199034, Saint Petersburg, Russia;

²Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine, 192242, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective — the sepsis is characterized by systemic response of the organism on the disseminated bacterial infection. The system of hemostasis reacts by formation of diffuse microthrombs, causing the interruption of microcirculation and leading to multiorgan dysfunction. The activation and interaction of different cells of blood (platelets, neutrophils, lymphocytes) play a significant role in the development of procoagulant condition through different pathogenetic mechanisms: to detect the cellular (platelet) activation in the patients with sepsis, in which the modified method of tromboelastography (TEG) has been used. Furthermore, the influence of hemostasis activation on the frequency of development of multiorgan failure has been estimated.

Material and methods. The 60 patients have been divided into two groups: the Group 1 consisted of 36 patients with sepsis and the multiorgan failure, while the Group 2 consisted of 24 patients with uncomplicated infections and without the signs of a multiorgan dysfunction. The routine coagulation tests (prothrombin index Quick's value, activated partial thromboplastin time (aPTT), fibrinogen testing included), platelet count and modified thromboelastography method has been performed in every patient. The samples of whole blood and platelet-poor plasma have been examined simultaneously. The modified method of thromboelastography provided the differentiation of both cellular and plasma part of coagulation system.

Results. The parameters of TEG in the patients with sepsis and multiorgan failure are characterized by the presence of hypercoagulation condition. Moreover they reflect the hemostasis activation.

Conclusion. The activation of coagulation system plays a significant role in development of sepsis. It is manifested by formation of microtrombs and followed by multiorgan failure. The fact that there is no significant differences in the results of routine coagulation tests, during the comparison between the groups, shows their low sensibility as a diagnostic method for septic coagulopathy. However the usages of global coagulation tests are allowing determination of both signs of hypercoagulation.

Keywords: sepsis, coagulopathy, thromboelastography, hypercoagulation, platelets activation.

Information about authors:

Vasilitsyna A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8275-5583>

Afonchikov V.S. — <https://orcid.org/0000-0003-4851-0619>

Volchikov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5664-7386>

Corresponding author: Vasilitsyna A.V. — e-mail: an.v.mikheeva@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Vasilitsyna AV, Afonchikov VS, Volchikov VA. The determination of platelet functional activity using the method of modified tromboelastography in patients with sepsis. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2019;3:56-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903156>

Сепсис является жизнеугрожающим состоянием и характеризуется системным ответом организма на бактериальную инфекцию [1–3]. Реакция системы гемостаза на генерализацию инфекции сопровождается повсеместным образованием микротромбов, которые нарушают микроциркуляцию и служат причиной мультиорганной дисфункции [4–6]. Коагулопатия при сепсисе возникает вследствие активации системы коагуляции, отложения депозитов фибрина в сосудах мелкого и среднего диаметра и развития ишемического повреждения капиллярного русла с возникновением органной недостаточности (чаще всего почечной и дыхательной). Коагулопатия в ответ на инфекцию имеет свои особенности — характерны активация коагуляции, супрессия фибринолиза и высокая частота развития органной дисфункции [2, 3]. В настоящее время разные авторы приходят к мнению, что существует разновидность синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) — септическая коагулопатия [1, 3, 7].

Сложность диагностики этого состояния заключается в том, что клинические проявления широко варьируют от умеренных изменений коагулограммы без клинических проявлений до развития фульминантных форм с тромбозами и массивными кровотечениями. Следовательно, для диагностики септической коагулопатии необходимо применение специальных методов, позволяющих выявить активацию системы гемокоагуляции на ранних стадиях [8, 9]. Эти методы должны быть легко выполнимыми, доступными в повседневной практике, простыми в применении и иметь прогностическую ценность. Тромбоцитарный ответ на инфекцию может быть вызван контактом с патогеном или возникнуть при взаимодействии с иммунокомпетентными клетками [10, 11]. У пациентов с сепсисом в крови часто обнаруживаются циркулирующие тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты, служащие платформой

для генерации тромбина и формирования тромбов, которые нарушают кровоток и вызывают повреждение тканей.

В условиях развития системного воспаления тромбоциты взаимодействуют с лейкоцитами и меняют их активность. Тромбоциты экспрессируют различные рецепторы иммунных клеток, такие как толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLRs), которые распознают структуры микроорганизмов (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, ПАМП) и множество других молекул адгезии, что обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с разными иммунными клетками [12]. Сообщается о способности тромбоцитов напрямую влиять на активность лейкоцитов, повышая экспрессию молекул адгезии, запускать дегрануляцию нейтрофилов и усиливать фагоцитоз [13]. Кроме того, тромбоциты являются основным источником растворимого CD4L (sCD4L), молекулы, отрывающей продукцию активных форм кислорода, активацию макрофагов и опосредующей оптимальную активацию T- и B-лимфоцитов. Многочисленные молекулы адгезии на поверхности тромбоцита обеспечивают связывание активированных тромбоцитов и лейкоцитов, усиливая передачу сигнала активации и привлекая лейкоциты, лишённые типичных молекул адгезии или характеризующиеся значительным снижением их числа, к месту воспаления. Это позволяет существенно усиливать иммунный ответ на воспаление [12, 13].

Прокоагулянтное состояние при сепсисе, приводящее к микротромбообразованию, связано с повышением экспрессии тканевого фактора (TF) различными клетками крови и резким снижением активности ингибитора пути TF (Tissue factor pathway inhibitor — TFPI). Инициация свертывания по внешнему пути требует присутствия TF. В экспериментальных моделях сепсиса на мышах K. Okamoto и соавт. [13] в 2016 г. показали, что макрофаги, ней-

трофилов и моноцитов являются источником ТГ и участвуют в непосредственной активации коагуляционного каскада на ранних этапах септического процесса.

Цель исследования — выявить наличие клеточной (тромбоцитарной) активации у пациентов с сепсисом с помощью модифицированной методики тромбоэластографии (ТЭГ) и оценить влияние активации системы гемостаза на частоту развития органной дисфункции.

Материал и методы

Обследованы 60 пациентов, которые разделены на две группы по признаку наличия или отсутствия органной дисфункции. В 1-ю группу включены 36 пациентов с сепсисом, поступивших в реанимационное отделение городского септического центра ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» в 2017—2018 гг.

Источником сепсиса являлись интраабдоминальные инфекции у 13 (38%) пациентов, респираторные инфекции — у 12 (32%), инфекции кожи и мягких тканей — у 8 (21%), инфекции центральной нервной системы — у 3 (9%). Оценку тяжести органной дисфункции проводили по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure), среднее значение составило 6,5 балла. Исследование образцов крови проводили в 1-е сутки с момента диагностики сепсиса тяжелой степени. Средний возраст пациентов 46 лет (от 31 года до 62 лет).

Во 2-ю группу включены 24 пациента с неосложненными формами интраабдоминальной инфекции без явлений органной дисфункции. Всем пациентам этой группы установлен диагноз «острый аппендицит», по поводу которого проведено оперативное вмешательство в объеме лапароскопической аппендэктомии. В послеоперационном периоде осложнений не было. Средний возраст пациентов составил 34 года (от 23 до 47 лет). Лабораторные тесты выполнены в 1-е сутки после оперативного лечения.

Для оценки системы гемокоагуляции выполняли классические коагуляционные тесты (протромбиновый тест по Квику, определение активированного парциального тромбластинового времени (АПТВ), плазменной концентрации фибриногена, количества тромбоцитов на гематологическом анализаторе Sysmex XS-1000i («Sysmex», Япония) и проводили ТЭГ (тромбоэластограф TEG 5000, «Haemonetics S.A.», США). Одновременно выполняли 2 пробы: исследовали образцы цельной крови и обедненной тромбоцитами плазмы (Platelet-Poor Plasma, PPP), стабилизированные цитратом натрия без использования индукторов агрегации. На гематологическом анализаторе проведен контроль содержания тромбоцитов в 10 образцах PPP — количество тромбоцитов не превышало $2 \cdot 10^9/\text{л}$.

Кровь в объеме 340 мкл рекальцифицировали путем добавления 20 мкл 0,2 М раствора хлористого кальция, к образцу PPP в объеме 330 мкл добавляли 30 мкл 0,2 М раствора хлористого кальция согласно методике, предложенной производителем тромбоэластографа. С помощью данной методики создается возможность отдельной оценки плазменного и тромбоцитарного звеньев свертывающей системы [14]. Оценка показателей ТЭГ в пробе с PPP дает возможность оценить плазменное звено гемостаза, а сравнительная оценка 2 проб позволяет выявить активность тромбоцитарного (клеточного) звена системы гемокоагуляции. После получения результатов ТЭГ рассчитывали разницу основных показателей — ΔR , ΔM , ΔAngle (см. рисунок).

В ходе апробации методики определили границы нормальных величин показателей ТЭГ для образцов обедненной PPP у 30 здоровых добровольцев. Установлены референсные значения, которые приведены в табл. 1.

Статистический анализ проведен с помощью программ SPSS Statistic 17.0 и Microsoft Excel 2010. Учитывая ненормальный характер распределения, данные представили в виде медианы (квартиль 1—квартиль 3) — Me (Q1—Q3). Различия между группами оценивали с применением непараметрического критерия Манна—Уитни. Критическим уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

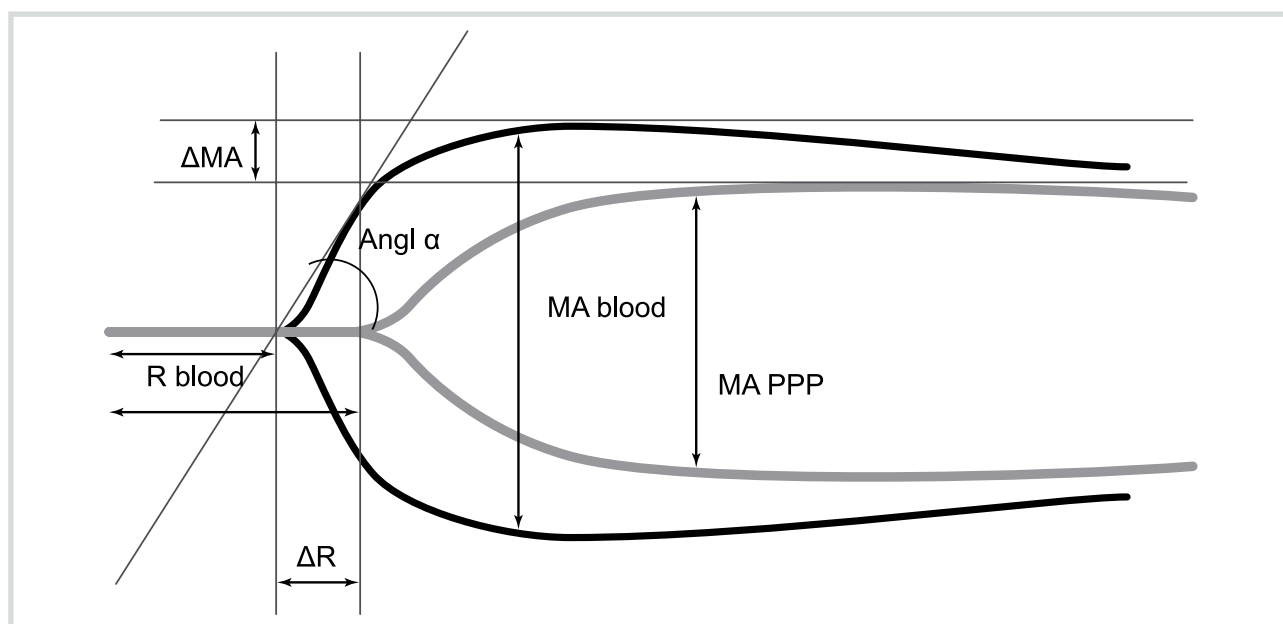
Результаты

При анализе полученных данных обнаружены статистически значимые различия: параметры ТЭГ пациентов с сепсисом и наличием органной дисфункции характеризуют развитие гиперкоагулянтного состояния и отражают активацию гемостаза. В табл. 1 представлены результаты ТЭГ, выполненной по модифицированной методике. Отмечены различия показателей образцов цельной крови и образцов PPP. Для пациентов 2-й группы характерно состояние нормокоагуляции; активации системы гемостаза не наблюдается. Частота развития гиперкоагулянтного состояния, выявляемого методом ТЭГ, значительно выше у пациентов 1-й группы. При анализе ТЭГ пациентов 1-й группы на основании коагуляционного индекса (CI) гипокоагуляция выявлена у 5 (14%) пациентов, нормокоагуляция — у 17 (46%), гиперкоагуляция — у 14 (40%). Геморрагические осложнения отмечены у 4 (11,1%) пациентов с сепсисом (геморрагическая сыпь у 3 пациентов с тромбоцитопенией тяжелой степени, эрозивная гастропатия — у 1) при дальнейшем наблюдении вне сроков проведения исследования (на финальных стадиях заболевания).

При сравнении параметров цельной крови и PPP (показатели обозначены знаком Δ) появляется возможность отдельно оценить звенья гемостаза. Темп образования сгустка (K, ΔK) характеризует процессы агрегации и активации тромбоцитов, скорость образования фибрина. Показатель MA отражает плотность сгустка; в образцах цельной крови MA зависит от количества тромбоцитов и концентрации фибриногена, а в образцах обедненной тромбоцитами плазмы — только от концентрации фибриногена.

Значение MA больше у пациентов 1-й группы, чем у пациентов 2-й группы как в образцах цельной крови — 72 (66,4—78) мм и 61,5 (58,4—62,1), так и в образцах PPP — 58 (54,7—63,2) мм и 37,4 (35,2—39,6). На основании полученных данных можно предположить, что у пациентов 1-й группы происходит активация свертывающей системы за счет активации плазменного звена. Отсутствие статистически значимых различий показателя ΔMA у пациентов 1-й и 2-й групп объясняется, возможно, тем, что количество тромбоцитов у пациентов обеих групп и уровень плазменной концентрации фибриногена сопоставимы, а также тем, что у пациентов 1-й группы повышено значение MA в образцах PPP, чего не наблюдается у пациентов 2-й группы.

При сравнении результатов классических коагуляционных тестов различий между группами не получено (табл. 2). Снижение значения протромбинового теста по Квику у пациентов 2-й группы связано, возможно, с применением профилактических доз гепарина в послеоперационном периоде.



Результат тромбозластографии при одновременном исследовании образцов крови (blood) и обедненной тромбоцитами плазмы (PPP).

R — время достижения амплитуды кривой 2 мм — от момента помещения образца в анализатор до образования первых нитей фибрина. K — период времени, при котором амплитуда увеличивается с 2 до 20 мм — от образования сгустка до достижения им фиксированной прочности. Угол α — угол между касательной к кривой и горизонтальной плоскостью — скорость роста фибриновой сети. MA — максимальная амплитуда кривой — максимальная плотность тромба. ΔR — разница между R и временем начала образования сгустка в обедненной тромбоцитами плазме. ΔMA — разница максимальных амплитуд на тромбозластограмме между пробами с цельной кровью и обедненной тромбоцитами плазмой.

Thromboelastography data in simultaneous examination of blood samples and platelet-poor plasma (PPP).

R — time to curve amplitude of 2 mm — since sample placement in the analyzer until the formation of the first fibrin filaments. K — period of amplitude augmentation from 2 mm to 20 mm — from the clot formation until its fixed strength. Angle α — the angle between the tangent to the curve and horizontal plane — fibrin network growth rate. MA — maximum curve amplitude — maximum thrombus density. ΔR — difference between R and time of clot formation in platelet-poor plasma. ΔMA — difference between maximum amplitudes of thromboelastograms for blood and platelet-poor plasma.

Таблица 1. Результаты тромбозластографии у обследованных пациентов

Table 1. Thromboelastography data in study patients

Параметр	Референсные значения	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=24)	p
Результаты тромбозластограммы образцов цельной крови				
R, мин	9–27	7,5 (5,4–9)	13,4 (11,4–14,9)	0,007
K, мин	2–9	1,9 (1,6–2,5)	3,4 (2,9–3,7)	0,006
Angle α , °	22–58	65 (57–66,5)	50,45 (45,5–53,5)	0,007
MA, мм	44–64	72 (66,4–78)	61,5 (58,4–62,1)	0,007
CI	–3–3	3,5 (2,4–4,7)	0,4 (–0,1–1,5)	0,002
Результаты тромбозластограммы образцов обедненной тромбоцитами плазмы				
R, мин	8–30*	9,15 (7,1–16,5)	21,5 (20,4–25,9)	0,002
K, мин	2–9*	2 (1,3–3,1)	4,65 (4,2–5,4)	0,001
Angle α , °	23–60*	61,5 (51,9–72,2)	37,6 (33,2–41,1)	0,001
MA, мм	28–53*	58 (54,7–63,2)	37,4 (35,2–39,6)	0,005
Разница показателей при сравнении тромбозластограмм цельной крови и обедненной тромбоцитами плазмы				
ΔR , мин	2–9	–3,1 (–6,8– –1,4)	–7,9 (–11,6– –6,9)	0,036
ΔK , мин	0–4	0 (–0,30–0,1)	–1,2 (–1,6– –0,8)	0,011
$\Delta \text{Angle } \alpha$, °	3–32	2,5 (–1–4,8)	11,8 (10,1–16,1)	0,026
ΔMA , мм	7–26	16 (14–24)	23,6 (18,8–26,8)	0,145

Примечание. Данные представлены в виде Me (Q1–Q3). * — На основании исследования, проведенного на здоровых добровольцах. R — период времени от момента помещения образца в анализатор до образования первых нитей фибрина; K — период времени от образования сгустка до достижения им фиксированной прочности; Angle α — скорость роста фибриновой сети; MA — максимальная плотность тромба; CI — коагуляционный индекс.

Таблица 2. Показатели классических коагуляционных тестов у обследованных пациентов

Table 2. Conventional coagulation data in study patients

Параметр	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=24)	p
Протромбиновый тест по Квику, %	69 (63–76)	64 (55–70)	0,223
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	32 (30,4–38,7)	35 (30,7–34,3)	0,973
Фибриноген, г/л	4,7 (4,5–5,2)	3 (2,7–4,9)	0,393
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	254 (189–296)	275 (204–311)	0,541

Примечание. Данные представлены в виде Ме (Q1–Q3).

Таблица 3. Частота развития органной недостаточности у пациентов 1-й группы

Table 3. Incidence of organ failure in the 1st group

Клиническое проявление (органная дисфункция)	2017 г.	2018 г.	Итого, абс. (%)
Дыхательная недостаточность (индекс Norgovitz <200)	3	4	7 (19,4)
Почечная дисфункция (креатинин >170 мкмоль/л)	6	9	15 (41,7)
Сочетание дыхательной недостаточности и почечной дисфункции	2	1	3 (8,4)
Острая печеночная недостаточность (билирубин >33 U моль/к)	4	3	7 (19,4)
Геморрагические осложнения	1	3	4 (11,1)

Проанализирована частота развития органной дисфункции у пациентов 1-й группы согласно критериям шкалы SOFA (табл. 3). Чаще всего (41,7%) встречалась почечная дисфункция. Согласно дизайну исследования, у пациентов 2-й группы органной дисфункции не наблюдалось.

Обсуждение

Определение клеточной активации представляет собой сложную задачу и требует применения наукоемких методик, таких как определение экспрессии мембранных маркеров активации, концентрации в плазме крови компонентов гранул тромбоцитов, пролиферации стимулированных клеток и других [15–20]. Получено много данных о том, что в патогенезе сепсиса и септической коагулопатии участвуют активированные клетки крови, отвечающие за иммунные процессы и свертывание крови. Активация свертывающей системы и тромбоцитов позволяет отграничить распространение инфекционного процесса. На протяжении многих лет для оценки функции тромбоцитов при решении различных задач в клинической практике применяется метод агрегометрии с использованием индукторов агрегации [21]. Ограничивает применение методики зависимость результата от количества тромбоцитов и уровня гематокрита.

ТЭГ позволяет выявить ранние признаки субклинической активации свертывания, предшествующей тромбозу. С помощью этой методики можно распознать различные состояния системы гемостаза — гипер- и гипокоагуляцию, нарушения агрегации тромбоцитов, гиперфибринолиз, а также оценить эффективность проводимой антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

Методика позволяет проследить три основные фазы свертывания крови — иницирование, усиление (амплификация) и распространение. После проведения исследований с использованием электронной микроскопии установлено, что показатель R — время начала реакции — соответствует фазе инициации, тогда как показатель K (время от начала формирования сгустка до достижения амплитуды кривой 20 мм) — отражает фазу усиления.

S. Zhong и соавт. [22] в 2016 г. привели данные об изменении параметров ТЭГ в зависимости от тяжести тече-

ния сепсиса. Показано, что для сепсиса характерно состояние гиперкоагуляции, установленное при уменьшении значений R и K, увеличении MA и коагуляционного индекса, а при развитии септического шока возможно развитие гипокоагуляции (соответственно увеличение R и K, уменьшение MA). Высокая максимальная амплитуда свидетельствует о возможной гиперфункции тромбоцитов или гиперфибриногенемии. Авторы отмечают, что при прогрессировании септического процесса снижается количество тромбоцитов.

G. Luckner и соавт. [23] в 2008 г. обследовали пациентов с сепсисом, которым планировалось провести экстренную лапаротомию. Стандартные коагуляционные тесты этих пациентов указывали на наличие гипокоагуляции и повышенного риска кровотечения. В то же время данные ТЭГ свидетельствовали о наличии гиперкоагуляционного состояния, и проведенные оперативные вмешательства сопровождались минимальной кровопотерей [23].

Существует методика определения функционального фибриногена с помощью ТЭГ с использованием цитратной крови, которая заключается в регистрации MA после добавления ингибитора тромбоцитарного гликопротеина Пб/Ша (абциксимаба) и активатора внешнего пути свертывания (тканевого фактора). Формирование MA в пробе осуществляется только за счет фибриногена. При выполнении этого метода не всегда удается полностью ингибировать тромбоциты [24].

Предложенная модификация ТЭГ позволяет определить активацию коагуляции за счет плазменного звена системы гемостаза и развитие гиперкоагуляции у пациентов в критическом состоянии. Отмечается увеличение максимальной амплитуды ТЭГ при наличии сепсиса, что может быть связано с активацией тромбоцитов. Для определения диагностической ценности метода требуется проведение дополнительных исследований.

Заключение

Модифицированная методика тромбоэластографии позволяет отдельно оценить клеточное и плазменное звенья свертывающей системы крови. При развитии сепсиса ха-

рактерно гиперкоагуляционное состояние, обусловленное активацией плазменного звена системы гемокоагуляции. Увеличение показателя максимальной плотности тромба у пациентов с сепсисом может быть обусловлено активацией тромбоцитов либо повышенным уровнем фибриногена. Результаты исследования подтвердили, что развитие коагулопатии при сепсисе является закономерным звеном патологического процесса. Отсутствие различий при сравнении результатов классических коагуляционных тестов указывает на их низкую чувствительность для диагностики септической коагулопатии. В то же время применение глобальных коагуляционных тестов позволяет выяв-

лять признаки гиперкоагуляции и активации плазменного звена системы гемостаза.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Г.А. Пичугиной за консультацию в подготовке исследования и ценные замечания в процессе подготовки материала.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lipinska-Gediga M. Coagulopathy in sepsis — a new look at an old problem. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2016;48(5):352-359. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2016.0051>
- Levi M, Schultz M. Coagulopathy and platelet disorder in critically ill patients. *Minerva Anesthesiologica*. 2010;76:851-859.
- Tsao C-M, Ho S-T, Wu C-C. Coagulation abnormalities in sepsis. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2015;53:16-22.
- Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, Roussos C, Christopoulou-Kokkinou V, Zakynthinos S. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Critical Care Medicine*. 2000;28(2):451-457.
- Ройтман Е.В. «Проблема гемостаза» в лабораторной диагностике. *Лаборатория ЛПУ*. 2016;8:29-36.
Roytman EV. «The problem of hemostasis» in the laboratory diagnosis. *Laboratoriya LPU*. 2016;8:29-36. (In Russ.).
- Момот А.П., Тараненко И.А., Цыпкина Л.П. Состояние тромбоцитической готовности — возможности современной диагностики и перспективы. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория*. 2013;1:20-23.
Momot AP, Taranenko IA, Cypkina LP. State of thrombotic readiness — the possibilities of modern diagnostics and prospects. *Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya laboratoriya*. 2013;1:20-23. (In Russ.).
- Назаретян В.В., Лукач В.Н., Куликов А.В. Предиоры неблагоприятного исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом. *Анестезиология и реаниматология*. 2016;3:209-214.
Nazaret'yan VV, Lukach VN, Kulikov AV. Predictors of adverse outcome in patients with abdominal sepsis. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016;3:209-214. (In Russ.).
- Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2015;28(2):227-236.
- Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfusion Medicine Reviews*. 2012;26(1):1-13.
- Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Critical Care*. 2014;18:R30. <https://doi.org/10.1186/cc13721>
- Куликов А.В., Шифман Е.М., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б., Синьков С.В. Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (ДВС-синдром). Клинические рекомендации (протоколы лечения). *Анестезиология и реаниматология*. 2017;5:399-406.
Kulikov AV, Shifman EM, Bulanov AY, Zabolotskikh IB, Sin'kov SV. Intensive treatment of acute disorders of hemostasis in obstetrics (DIC). Clinical guidelines (treatment protocols). *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2017;5:399-406. (In Russ.).
- Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *Journal of Immunology*. 2012;189(6):2689-2695. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201719>
- Okamoto K, Tamura T, Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care*. 2016;4:23. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0149-0>
- Образцов И.В., Годков М.А., Кулабухов В.В., Владимиров Г.А., Измайлов Д.Ю., Проскурнина Е.В. Функциональная активность нейтрофилов при ожоговом сепсисе. *Общая реаниматология*. 2017;13(2):40-51.
- Образцов ИВ, Годков МА, Кулабухов ВВ, Владимиров ГА, Измайлов ДЮ, Проскурнина ЕВ. Функциональная активность нейтрофилов при ожоговом сепсисе. *Общая реаниматология*. 2017;13(2):40-51. (In Russ.).
- Davis RP, Miller-Dorey S, Jenne CN. Platelets and coagulation in infection. *Clinical and Translational Immunology*. 2016;5(7):e89. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.39>
- Heemskerck JW, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2002;88(2):186-193.
- Retter A, Barrett NA. The management of abnormal haemostasis in the ICU. *Anaesthesia*. 2015;70(1):121-127. <https://doi.org/10.1111/anae.12908>
- Muzaffar SN, Baronia AK, Azim A, Verma A, Gurjar M, Poddar B, Singh RK. Thromboelastography for evaluation of coagulopathy in nonbleeding patients with sepsis at intensive care unit admission. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2017;21:268-273. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_72_17
- Буланов А.Ю., Яцков К.В. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген. *Вестник интенсивной терапии*. 2017;1:5-11.
Bulanov AY, Yackov KV. Thromboelastography: Clinical Significance of the Functional Fibrinogen Test. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2017;1:5-11. (In Russ.).
- Афончиков В.С. Способ оценки состояния свертывающей системы крови у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Патент РФ №2517116/С2. 20.01.2014. Бюл. №2.
Afonchikov VS. Sposob ocenki sostoyaniya svertyvayushchey sistemy krovi u patients, nakhodyashchikhsya v kriticheskom sostoyanii. Patent RF №2517116/С2. 20.01.2014. Bul. №2. (In Russ.).
- Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vascular Health and Risk Management*. 2015;11:133-148. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S44469>
- Zhong S, Zhang C, Hu J, Tang Z. Evaluation of coagulation disorders with thrombelastography in patients with sepsis. *Chinese Critical Care Medicine*. 2016;28(2):153-158. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.013>
- Luckner G, Mayr VD, Fries DR, Innerhofer P, Jochberger S, Hasibeder WR, Dünser MW. Uncovering hypercoagulability in sepsis using ROTEM thromboelastometry: A case series. *The Open Critical Care Medicine Journal*. 2008;1:1-6. <https://doi.org/10.2174/1874828700801010001>
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranseau J, Fernández-Mondejér E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EA, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Spahn DR. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care*. 2016; 20:100. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x>

Поступила 03.12.18

Received 03.12.18

Принята к печати 07.04.19

Accepted 07.04.19