

Толкач А.Б.<sup>1</sup>, Долгих В.Т.<sup>2</sup>, Мороз В.В.<sup>3</sup>, Киреева Н.В.<sup>1</sup>, Носкова Н.М.<sup>1</sup>

## Использование реамберина для коррекции нарушений гемостаза при абдоминальном сепсисе

1 - Омская областная клиническая больница, г. Омск; 2 - Омская государственная медицинская академия, г. Омск; 3 - НИИ общей реаниматологии РАМН, г. Москва

*Tolkach A.B., Dolgikh V.T., Moroz V.V., Kireeva N.V., Noskova N.M.*

### Hemostasis disturbance correction using reamberin in patients with abdominal sepsis

#### Резюме

Цель исследования – оценить эффективность использования реамберина для коррекции нарушений гемостаза при абдоминальном сепсисе. Обследовано и пролечено 78 пациентов с абдоминальным сепсисом, из них 65 пациентам проведен стандартный комплекс интенсивной терапии, а у 13 пациентов в комплекс интенсивной терапии был включен реамберин. Абдоминальный сепсис вызывает разнонаправленные нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Реамберин способствует восстановлению и стабилизации равновесия между всеми звеньями системы гемостаза, что оказывает благоприятное влияние на исход септического процесса.

**Ключевые слова:** реамберин, нарушения гемостаза

#### Summary

The aim of our investigation was to estimate the possibility of reamberin usage for correction of hemostasis disturbances in patients with abdominal sepsis. We have analysed results of treatment in 78 patients with abdominal sepsis: 65 patients with standard complex therapy, 13 – standard therapy with addition of reamberin. We could observe differently directed disturbances of thrombocytic and coagulation parts of hemostasis. Reamberin promoted the restoration and stabilization of the equilibrium between the different parts of hemostasis, leading to the favorable outcomes in patients with sepsis.

**Keywords:** Reamberin, hemostatic disorders

#### Введение

Вопросы диагностики и интенсивной терапии больных с абдоминальным сепсисом остаются одной из наиболее актуальных проблем медицины критических состояний в связи с высокой его распространенностью и повышенной летальностью [1-3]. Абдоминальный сепсис сопровождается развитием гипоксии и внутрисосудистым свертыванием крови, что означает разбалансировку свертывающей и противосвертывающей систем с системой фибринолиза [4, 5]. Прогрессирование ДВС-синдрома и его клинические проявления напрямую связаны со снижением атромбогенного потенциала крови и сосудистой стенки, что следует учитывать при выборе оптимальных схем терапии гемокоагуляционных нарушений [6, 7]. *Цель исследования* – уменьшить повреждение эндотелия и тем самым воспрепятствовать формированию ДВС-синдрома, включив в комплексную терапию больных с абдоминальным сепсисом реамберин – препарат, обладающий антигипоксической и антиоксидантной активностью [8].

#### Материалы и методы

Обследовано и пролечено 78 пациентов с абдоминальным сепсисом в возрасте  $46,3 \pm 3,2$  года. В зависимости от комплекса интенсивной терапии пациенты были разделены на три группы. Пациенты I группы (65 чел.) получали стандартный комплекс интенсивной терапии; пациенты II группы (13 чел.) – в дополнение к стандартной терапии получали реамберин. У всех больных выявлялись клинические и лабораторные признаки полиорганной недостаточности с тяжестью состояния по АРАСНЕ III  $40,7 \pm 2,19$  балла, SOFA  $4,7 \pm 0,4$  балла, с прогнозом летальности от 10 до 22%. Контролем (III группа) служили 28 здоровых лиц того же возраста.

Систему гемостаза оценивали, используя коагулографические, агрегатометрические, микрокоагуляционные и пробирочные тесты [9]. Определяли количество тромбоцитов, активность фактора Виллелбранда (ФВ), агрегацию тромбоцитов. В качестве индукторов агрегации использовали АДФ (2,5 и 10 мкг/мл), адреналин (5,0 мкг/мл) и коллаген 20 мг/мл. Исследовали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тром-

биновое время (ТВ), содержание фибриногена в плазме, фактора VIII, активность антитромбина, активность протена С, XIIa-зависимый эуглоблиновый фибринолиз, содержание растворимых фибринономерных комплексов (РФМК), используя агрегометр «БЮЛА» и коагулометр Systemx CA-50. Инфузию 1.5% раствора реамберина по 450 мл осуществляли ежедневно в течение 5-7 дней. Исследуемые показатели определяли в 1-е, 7-е и 14-е сутки заболевания. Статистический анализ осуществляли, используя пакеты программ Statistica-6, Биостатистика, а также возможности программы Microsoft Excel. Корреляционный анализ и различия между независимыми выборками проводили с помощью t-критерия Стьюдента с определением достоверности различия (р), коэффициента корреляции (г). Данные представлены в виде  $M \pm m$  (M - среднее значение, m - стандартное отклонение средней).

## Результаты и обсуждение

Для раннего периода (1 сут.) абдоминального сепсиса характерно снижение антитромбогенного потенциала сосудистой стенки, что проявлялось увеличением спонтанной агрегации тромбоцитов на 63,0%, тенденцией к повышению активности фактора Виллебранда на 8,3% по сравнению с контролем (табл.). Увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов сопровождалось нарушением их агрегации на экзогенный АДФ и адреналин. Агрегация тромбоцитов на АДФ2.5 оказалась ниже уровня контроля на 37,4%, на АДФ10 – на 17,1%, на адреналин – на 24,4%, а на коллаген оставалась в пределах нормы. Подобные изменения можно трактовать как состояние дезагрегации, обусловленное блокадой рецепторов тромбоцитов массивной антигемемией [9].

Ранний период септического процесса характеризовался активацией коагуляционного каскада по внутреннему и внешнему пути, высоким уровнем тромбинемии и снижением активности антитромбина III (АТ III) на 22,2% и суммарной активности системы протеина С на 23,5%. Можно предположить, что наряду с потреблением АТ III в ходе активации коагуляционного звена гемостаза важная роль в снижении антикоагуляционного потенциала плазмы принадлежит нарушению синтеза и экспрессии АТ III эндотелиоцитами [10, 11]. Снижение активности системы протеина С, возможно, было обусловлено поражением паренхимы печени на фоне тяжелой эндотоксемии, а также с нарушением  $\gamma$ -карбоксилирования под влиянием К-зависимой карбоксилазы [9]. Поскольку протеин С ингибирует не только активированные факторы V и VIII, но и является ингибитором активатора плазминогена, то снижение его активности в первые сутки течения септического процесса приводит к снижению его профибринолитической активности.

Наряду с этим, повышение активности фактора Виллебранда и фактора VIII на 40,3% от контроля, являющихся маркерами эндотелиального повреждения, и показателей, отражающих состояние прокоагуляционного звена гемостаза – тромбинового времени и уровня тромбинемии (РФМК и фибриноген) - указывают на то, что поврежденная сосудистая стенка сама выступает в ка-

честве инициатора процессов гемокоагуляции на ранних этапах исследования.

Содержание РФМК в первые сутки было увеличено в 27 раз, а фибриногена на 76,3% по отношению к контролю, что также указывало на активацию свертывания, так как эти вещества являются индукторами тромбина. Это могло бы свидетельствовать о наличии претромботического состояния или гиперкоагуляции [7]. Однако, в системе свертывания крови действуют силы не только самоускорения, но и последующего самоторможения, в силу чего факторы свертывания крови и их метаболиты приобретают антикоагулянтные свойства, возникает феномен, именуемый «тромбиновым парадоксом» [11]. Рассматривая эту трансформацию факторов свертывания в вещества, противодействующие гемокоагуляции и тромбообразованию, нельзя не обратить особого внимания на свойство тромбина превращаться из основного фактора свертывания крови в активатор важнейшего противосвертывающего механизма.

Выяснилось, что очень значительная часть тромбина, образующегося при активации свертывающей системы крови, связывается с тромбомодулином сосудистой стенки и утрачивает при этом способность вызывать образование фибрина и активировать фактор XII [12]. Вместе с тем, такой заблокированный тромбомодулином тромбин сохраняет способность активировать систему важнейших антикоагулянтов - протеинов С и S, вызывая через них активацию фибринолиза [7], поэтому тромбин трансформируется в мощный противотромботический агент. В процессе постоянной слабой активации свертывающей системы крови, носящей в организме перманентный характер, фактически весь образующийся тромбин связывается с тромбомодулином и, не вызывая гемокоагуляции, поддерживает в активном состоянии указанный выше противосвертывающий механизм и жидкое состояние циркулирующей крови [13].

Таким образом, для пациентов с абдоминальным сепсисом в первые сутки на фоне традиционной терапии характерны нарушения в тромбоцитарно-сосудистом и плазменном звеньях гемостаза с развитием гипокоагуляции и потенциальной угрозе развития кровотечения.

На 7-е сутки исследования отмечалось увеличение количества тромбоцитов на 39,3% в сравнении с первыми сутками и на 57,4% выше уровня контроля, что, вероятно, было обусловлено необходимостью их интенсивного воспроизводства при гипокоагуляции и дезагрегации и повреждения эндотелиоцитов на ранних этапах септического процесса [5]. Можно предположить, что на 7-е сутки на фоне традиционной терапии массивная антигемемия и энергия имели тенденцию к купированию. Об этом свидетельствовало снижение спонтанной агрегации тромбоцитов на 32,7% по сравнению с первыми сутками и не отличалось от контрольных значений. Агрегация тромбоцитов на введенные извне АДФ10-2.5, адреналин, коллаген, увеличилась по сравнению с первыми сутками соответственно на 20,6%, 182,9%, 37,8% и 3,6% и лишь с АДФ2.5 превышало уровень контроля на 77%, что свидетельствовало об адекватности ответа тромбоцитов на

Таблица 1. Динамика гемостазиологических показателей у больных с абдоминальным сепсисом при традиционной терапии и при использовании реамберина (M±m)

Показатель	Группа пациентов	Постоперационный период, сутки				Контроль (III группа) (n=28)
		I	7	14	14	
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	I (n = 65)	244±11,1	340±16,2***	495±36***	216±16,9	
	II (n = 13)	392±46,0	384±28,0	536±24,1		
Фактор Виллебранда, %	I	117,0±12,62	128,9±21,23	136,8±13,24*	108,0±3,77	
	II	130,0±2,7	114,0±3,51	105,0±6,02		
Спонтанная агрегация тромбоцитов, % светорассеяния	I	1,50±0,06	1,01±0,07	1,80±0,1	0,92±0,06	
	II	2,23±0,03	1,45±0,11	2,11±0,21		
Индуцированная агрегация тромбоцитов, % агрегации с:						
АДФ, в дозе 10 мкг/мл	I	52,2±4,45	63,0±4,17	85,0±4,0***	62,9±2,75	
	II	64,0±2,79	63,0±3,06	58,0±5,5		
АДФ, в дозе 2,5 мкг/мл	I	18,8±2,53	53,2±7,4	53,7±8,1	30,0±1,68	
	II	51,3±7,6	55,2±4,17	49,0±6,3		
Адреналин (10 мкг/мл)	I	43,8±4,1	60,4±2,7	63,8±1,81	57,9±1,93	
	II	43,0±4,16	67,0±3,06	54,8±3,2		
Коллаген (20 мг/мл)	I	71,0±4,6	73,6±6,7	73,8±8,4	67,5±1,57	
	II	68,0±4,0	72,4±3,08	57,3±5,5		
АЧТВ, с	I	37,6±1,45	31,9±0,63	30,8±1,24	37,1±0,76	
	II	37,0±1,04	42,8±0,24	40,5±1,55^^^		
Тромбиновое время, с	I	15,4±0,56	16,10±0,31	13,5±0,29	14,9±0,31	
	II	16,1±0,30	16,7±0,51	15,7±0,47		
Фибриноген, г/л	I	4,69±0,36	5,74±0,20	4,91±0,33	2,66±0,13	
	II	6,58±0,5	5,74±0,36	4,21±0,39		
Фактор VIII, %	I	96,8±7,11	119,7±16,33	113,5±6,50	69,0±4,51	
	II	98,3±5,86	111,3±6,72	117,8±8,54***		
Антитромбин III, активность, %	I	78,3±3,30	107,0±4,72	107,3±6,13	99,3±2,54	
	II	91,67±3,35	85,25±4,33***^^	93,3±4,31		
Протеин С, суммарная активность системы, %	I	0,75±0,02	0,71±0,05	0,89±0,12	0,98±0,05	
	II	0,60±0,01	0,81±0,05	0,82±0,05		
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	I	37,01±2,09	42,51±3,56	27,70±3,18	4,00±0,17	
	II	70,0±3,7	37,0±4,68	24,75±1,15		
РФМК, мкг/100 мл	I	27,11±0,48	23,2±0,96	21,25±1,75	0±0	
	II	27,0±0,5	24,4±0,98	15,3±1,6		

Примечание. I-группа – больные, получавшие стандартную терапию; II-группа – больных, получавшие реамберин. \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001, по отношению к контролю; ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01, ^^ - p<0,001 между I и II группами

внешний раздражитель [13].

Повышенная на 10,1% активность фактора Виллебранда по сравнению с первыми сутками и на 19,4% по сравнению с контролем, а также возросший уровень VIII фактора указывали на прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Укорочение на 7-е сутки АЧТВ на 15,2% по отношению к первым суткам и на 14,1% - к контролю, свидетельствовало об активации внутреннего пути свертывания и повышении активности плазменных факторов.

Избыточное образование фибриногена, сохранение высокого уровня РФМК (в 23 раза выше контроля) – результат высокой скорости генерации тромбина и пламина, которые проявляют свои антигемостатические свойства, запускают вторичный фибринолиз. Молекулы тромбина вызывают активацию процесса свертывания, в ответ на это антикоагулянтная защитная система начинает инактивировать активные факторы гемокоагуляции (в первую очередь, тромбин), в результате чего емкость антикоагулянтов системы протеина С уменьшалась по сравнению с первыми сутками, а активность АТ III увеличилась на 36,6% и не отличалась от контроля [14].

На 14-е сутки отмечалось усиление процессов свертывания, о чем свидетельствовало увеличение количества тромбоцитов и повышение спонтанной их агрегации; отмечалось повышение агрегации тромбоцитов на все индукторы

Низкая фибринолитическая активность плазмы подтверждалась угнетением XIIa-зависимого фибринолиза – выявлялось значительное его снижение (на 592% по сравнению с контролем). Пониженная фибринолитическая активность плазмы и фактора Виллебранда на протяжении всего периода исследований свидетельствует о нарушении синтеза и экспрессии поврежденными эндотелиоцитами активатора плазминогена [15].

Увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов и высокая фибринолитическая активность сосудистой стенки были статистически значимы на 7-е и 14-е сутки с восстановлением антитромбогенного потенциала сосудистой стенки на 7-е сутки течения абдоминального сепсиса. Повышенная активность фактора Виллебранда отмечалась во все сроки исследования, достигая максимальных значений на 14-е сутки, свидетельствуя о нарастающем повреждении эндотелия как основной причины низкой тромборезистентности сосудистой стенки [16].

Укорочение АЧТВ на 17% и ТВ на 9,4% по сравнению с контролем и на 18,1% и 12,4% по сравнению с первыми сутками отражало активацию внутреннего пути свертывания, повышенную активность плазменных факторов и активацию тромбиногенеза. Через две недели наблюдалась тенденция к увеличению активности системы протеина С, что является положительным фактором, так как служит ингибитором активатора плазминогена, проявляя свою профибринолитическую активность [13].

Таким образом, через две недели отчетливо выявлялись все признаки активации внутрисосудистого тромбообразования и депрессии фибринолиза: высокий уровень фибриногена и РФМК, укорочение АЧТВ и тромбоинового времени, высокая агрегационная способность

тромбоцитов, низкая емкость эндогенных антикоагулянтов, отражая нарушения в тромбоцитарно-сосудистом и плазменном звеньях системы гемостаза, низкую эффективность применяемой терапии и потенциальную угрозу развития тромбоза. С одной стороны, гипокоагуляция в раннем периоде септического процесса способствует генерализации инфекции и утяжелению общего состояния пациентов, а, с другой стороны, - длительная гиперкоагуляция, наблюдаемая на 7-е и 14-е сутки лечения методами стандартной терапии, способствует формированию полиорганной недостаточности, активации процессов перекисного окисления липидов, реперфузионного синдрома, что определяет волнообразное течение септического процесса и сомнительность благоприятного исхода заболевания [9].

Включение в комплексную терапию больных с абдоминальным сепсисом реамберина уже с первых суток сопровождалось снижением тромборезистентности эндотелия, в том числе ослаблением тромболиза, активацией тромбоцитов, тромбинемией и высоким уровнем растворимых фибриномономерных комплексов (табл.). Количество тромбоцитов в конце первых суток лечения реамберинном на 60,6% превышало аналогичный параметр больных, получавших традиционную терапию, что, вероятно, было обусловлено большим процентом их потребления в процессе массивного свертывания и осуществления ангиотрофической функции. На этом фоне оказалась увеличенной спонтанная агрегация тромбоцитов (на 48,6% выше уровня группы сравнения и на 142,4% - выше контроля). Следует отметить, что качественные функции тромбоцитов на воздействие извне агонистов агрегации были сохранены. Агрегация тромбоцитов на АДФ10 и коллаген не отличалась от контрольных значений, но имело повышение на АДФ2,5.

Повышенная на 11,1% активность фактора Виллебранда по сравнению с группой стандартной терапии и на 20,4% по сравнению с контролем, а также увеличение фактора VIII на 42,5% выше контроля, свидетельствовали о повреждении эндотелия и снижении тромборезистентности сосудистой стенки.

Таким образом, в первые сутки на фоне инфузии реамберина выявлялась активация тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза, свертывающей и фибринолитической системы крови. Содержание РФМК и фибриногена в первые сутки терапии реамберинном было увеличено соответственно в 27 раз и на 147,4% по отношению к контролю; уровень фибриногена превышал на 40,3% аналогичный показатель больных, получавших стандартную терапию. Так как эти вещества являются маркерами тромбинемии, то такие изменения в системе гемостаза свидетельствовали об активации процессов свертывания, увеличении уровня тромбина, а также о претромботическом состоянии и гиперкоагуляции [13]. Имевшаяся гиперкоагуляция при нормальных показателях АЧТВ и тромбоинового времени, вероятно, связана с достаточной активностью антикоагулянтной системы [9].

Активность АТ III в 1-е сутки на фоне реамберина хотя и имела тенденцию к снижению по отношению к

контролю, но статистически значимо превышала уровень группы с традиционной терапией на 17%. Суммарная активность системы протеина С была ниже как уровня контроля, так и группы больных, получавших стандартную терапию, что уменьшало его профибринолитическую активность. Снижение емкости эндогенных антикоагулянтов связано, вероятно, с их повышенным расходом на инактивацию активных факторов гемокоагуляции [15]. О снижении фибринолитической активности крови свидетельствовало увеличение времени XIIa-зависимого фибринолиза в 17,5 раз по отношению к контролю и на 89% по отношению к группе с традиционной терапией.

Таким образом, в первые сутки комплексной терапии пациентов с абдоминальным сепсисом с применением реамберина на лицо все признаки активации внутрисосудистого тромбообразования, гиперкоагуляции и депрессии фибринолиза, свидетельствовавшие о нарушениях в тромбоцитарно-сосудистом и плазменном звеньях гемостаза. Это согласуется с данными З.С. Баркагана [12], утверждавшего, что такие изменения в системе гемостаза в 1-е сутки терапии является закономерной защитой реакцией организма на воспалительно-деструктивные процессы, в основе которой лежит блокада системы микроциркуляции за счет тромбирования сосудов малого калибра, что снижает угрозу распространения повреждающих агентов по организму, генерализации инфекции. Возможно, это является одним из механизмов действия реамберина, направленного на снижение метаболизма, потребления и утилизации кислорода, формирование состояния «оглушенности» органа, скомпрометированного воспалительным процессом.

В дальнейшем, на 7-е и 14-е сутки нами зарегистрировано увеличение количества тромбоцитов на 77,7% и 148,1% по отношению к контролю и на 12,9% и 8,3% по отношению к группе со стандартной терапией. Спонтанная агрегация тромбоцитов не превышала уровень первых суток, хотя и оставалась выше контроля. Агрегация тромбоцитов на АДФ10, коллаген и адреналин не отличалась от контрольных значений и была ниже аналогичных показателей группы больных, получавших стандартную терапию, соответственно на 31,8%, 14,2% и 22,4%, что свидетельствует о снижении активации тромбоцитарного звена гемостаза.

На фоне реамберина отмечалось снижение активности фактора Виллебранда, что свидетельствовало о восстановлении целостности эндотелия сосудистой стенки и ее функций, повышении ее тромборезистентности. АЧТВ и ТВ на 7-е сутки были удлинены соответственно на 34,1% и 3,7% по отношению к группе сравнения, что могло свидетельствовать о снижении активации свертывания и активности плазменных факторов и достаточной активности эндогенной антикоагулянтной защитной системы. В эти же сроки отмечалась тенденция к увеличению активности протеина С: она на 35% превышала аналогичный показатель первых суток, что является положительным фактом, так как он ингибирует активатор плазминогена и проявляет фибринолитическую активность [11]. Снижение содержания АТ III на 20,4% по от-

ношению к группе со стандартной терапией могло свидетельствовать о его повышенном расходе на инактивацию активных факторов гемокоагуляции.

Через две недели наблюдалось постепенное увеличение активности как АТ III, так и протеина С, что являлось положительным моментом, свидетельствовавшим о снижении активации свертывания и активности плазменных факторов и уменьшении их расхода. В этот период АЧТВ и ТВ находились в пределах нормы и были выше аналогичных показателей группы сравнения на 31,5% и 16,3%.

Содержание РФМК на всех этапах исследования снижалось пропорционально уменьшению концентрации фибриногена и через две недели, хотя и превышало уровень контроля в 15 раз, однако было ниже аналогичных показателей группы больных, получавших стандартную терапию, соответственно на 28% и 14,3%, что свидетельствовало о постепенном снижении активации процесса свертывания крови и уровня тромбинемии, уменьшении гиперкоагуляции, что является благоприятным фактом. Это подтверждает эффективность проводимой терапии, обеспечивающей нейтрализацию активных факторов коагуляции, устранение тромбов, деблокирование микроциркуляторного русла и прекращение ДВС. Кроме того, отмечалось также укорочение времени XIIa-зависимого фибринолиза на 7-е и 14-е сутки по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию, соответственно на 13% и 10,7%. Увеличение концентрации РФМК на 14-е сутки может отражать не только уровень тромбинемии, но и определять лизис микроваскулярных фибриновых отложений, наблюдаемых при циркуляторных нарушениях, и, таким образом, отражать степень ликвидации микроциркуляторной недостаточности.

## Заключение

Таким образом, исследование гемостаза у больных с абдоминальным сепсисом на фоне использования реамберина свидетельствует о разнонаправленных нарушениях сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Гиперкоагуляция с блокированием микроциркуляторного русла является защитной реакцией организма, которая предупреждает генерализацию процесса, ограничивает гиперметаболизм и нормализует кислородтранспортную функцию крови, создавая защитный феномен гибернации [13].

Постепенное деблокирование микроциркуляторного русла за счет активации системы естественных антикоагулянтов, а также системы фибринолиза приводит к восстановлению метаболизма и функций органов и систем. Кроме того, наблюдаемое нами на фоне реамберина уменьшение эндотоксемии за счет гипометаболизма, усиления фагоцитоза и угнетения перекисного окисления липидов, прерывает цепь этиотропных и патогенетических факторов ДВС-синдрома, повреждения эндотелия и активации тромбоцитарного звена гемостаза [8]. Это ведет к восстановлению и стабилизации равновесия между всеми звеньями гемостаза, что сопоставимо с клиническими данными и дает основание утверждать о благо-

приятном влиянии на гемостазиологические показатели реамберина, используемого в комплексной терапии больных с абдоминальным сепсисом. ■

*Толкач А.Б.* – доктор медицинских наук, зав. отделением реанимации Омской областной клинической больницы, г. Омск; *Далгих В.Т.* – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, зав. ка-

*федрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омской государственной медицинской академии, г. Омск; Мороз В.В.* – член-корреспондент РАМН, директор НИИ общей реаниматологии РАМН, г. Москва; *Киреева Н.В.* – зав. лабораторным отделением Омской областной клинической больницы, г. Омск; *Носкова Н.М.* – зав. экспресс-лабораторией Омской областной клинической больницы, г. Омск; Автор, ответственный за переписку - Толкач А.Б., E-mail: [tolkach\\_omsk@rambler.ru](mailto:tolkach_omsk@rambler.ru)

## Литература:

1. Руднов В.А. Сепсис: современные подходы к диагностике и интенсивной терапии (часть первая). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2010; 1: 48-57.
2. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. и др. Сепсис: клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: руководство для врачей. Петрозаводск: ИнтелТек; 2004.
3. Dellinger R.P., Levy V.V., Carlet J. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. 2008. Crit. Care Med. 2008; 36: 296-327.
4. Daudel F., Kessler U., Folly H. et al. Research thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study. Crit. Care Med. 2009; 13: R42.
5. Sivula M., Pettila V., Niemi T.T. Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. Blood Coagul. Fibrinolys. 2009; 20: 419-426.
6. Руднов В.А. Базисный комплекс интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока с учетом современных рекомендаций (сообщение второе). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2010; 7 (3): 42-49.
7. Кречетова А.В., Галстян Г.М., Васильев С.А. Система свертывания крови при сепсисе. Гематол. и трансфузиол. 2010; 55 (5): 20-34.
8. Исаков В.А., Сологуб Т.В., Коваленко А.П. и др. Реамберин в терапии критических состояний: руководство для врачей. СПб., 2001.
9. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001.
10. Van Veen J.J., Gatt A., Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? Br. J. Haematol. 2008; 142: 889-903.
11. Macias W.L., Nelson D.R. Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. Crit. Care Med. 2004; 32: 223-228.
12. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ, 2006.
13. Зубаиров Д.М., Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань, 2000.
14. Takeda M., Moroi R., Tomoyuki H.T. Relationship between protein C and antithrombin III deficiencies in sepsis without disseminated intravascular coagulation status. Crit. Care Med. 2008; 12 (Suppl 5): 40.
15. Asamura H., Ontachi Y., Mizutani T. et al. Depressed plasma activity of plasminogen or alpha 2 plasmin inhibitor is not due to consumption coagulation in septic patients with disseminated intravascular coagulation. Blood Coagul. Fibrinolys. 2001; 12: 275-281.
16. Sakr Y., Reinhart K., Hagel S. et al. Antithrombin levels, morbidity, and mortality in a surgical intensive care unit. Anesth. Analg. 2007; 105: 715-723.