

**Институт иммунологии и физиологии Уральского
отделения Российской Академии Наук
Государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
«Уральский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения России»**

На правах рукописи

Бражников Анатолий Юрьевич

**ОСТРАЯ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ КРОВОПОТЕРЯ ВО ВРЕМЯ
БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ С ПОЗИЦИИ СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛЕНИЯ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание научной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор В.А.Руднов
Научный консультант:
д.м.н., профессор Е.Ю.Гусев

Екатеринбург — 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	С.
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
1.1 . Общая характеристика кровопотери при осложненном течение беременности и родов, критерии оценки, клинические аспекты.....	11
1.2 . Общая характеристика острого системного воспаления и системной воспалительной реакции.....	14
1.2.1 Общая оценка фаз и вариантов развития острого системного воспаления, как типового патологического процесса.....	19
1.2.2 Характеристика основных медиаторов воспалительного процесса, клиническое значение.....	21
1.3 Кровопотеря, как пусковой фактор для развития системного воспаления при осложненном течении беременности и родов.....	24
1.4. Характеристика системы гемостаза во время беременности и взаимодействие активированных компонентов системы гемостаза с медиаторами системной воспалительной реакции.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Характеристика и состав обследуемых групп	32
2.2. Методы исследования.....	35
2.2.1. Лабораторные методы определения маркеров системной воспалительной реакции и системного воспаления	35
2.2.2. Оценка выраженности системной воспалительной реакции и наличия системного воспаления	37
2.2.3. Методы исследования системы гемостаза	39
2.2.4. Статистические методы исследования	40
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ, ОСЛОЖНИВШЕЙ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ	42
3. 1. Оценка критериев системного воспаления при острой кровопотере, осложнившей течение беременности и родов	42
3.2. Анализ корреляционных взаимосвязей показателей СВР и интегральных шкал в исследуемых группах	57
3. 3. Влияние объема и времени острой кровопотери, осложнившей течение беременности и родов на развитие системного воспаления	60

ГЛАВА 4. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА С ПОЗИЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ, ОСЛОЖНИВШЕЙ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ	67
4.1. Оценка показателей системы гемостаза при острой кровопотере, осложнившей течение беременности и родов	67
4.2. Анализ корреляционных связей показателей СВР и системы гемостаза у пациенток с острой кровопотерей, осложнившей течение беременности и родов	72
ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ, ОСЛОЖНИВШЕЙ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ	79
5.1. Оценка динамики развития системной воспалительной реакции, как основного феномена системного воспаления при острой кровопотере, осложнившей течение беременности и родов	81
5.2. Оценка феноменов системного воспаления: дистресс реакции нейроэндокринной системы, микротромбообразования, системной альтерации при динамическом наблюдении	84
5.3. Оценка изменений в системе гемостаза при динамическом наблюдении.....	87
5.4. Описание клинических случаев	89
5.4.1. Пациент с развитием ФФУ (выздоровление)	89
5.4.2. Пациент с развитием ФФУ (летальный исход)	93
5.4.3. Пациент с развитием ФФУ с переходом в депрессивную фазу (летальный исход)	97
5.4.4. Пациент с регистрацией ДФ (летальный исход)	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	132

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ДФ	депрессивная фаза СВ
ИЛ	интерлейкин (IL)
КР	коэффициент реактивности
МНО	международное нормализованное отношение
НЭС	нейроэндокринная система
ОРИТ	отделение реанимационной интенсивной терапии
ПДЗ	предельно допустимое значение нормы
ПКВ	посткапиллярные вены
ПТ	протромбиновое время
ПТИ	протромбиновый индекс
СВ	системное воспаление
СВР	системная воспалительная реакция
СПОН/MODS	синдром полиорганной недостаточности (multiple organ dysfunction syndrome)
СРБ	С-реактивный белок (CRP)
ССВР/SIRS	синдром системной воспалительной реакции / systemic inflammatory response syndrome
ТВ	тромбиновое время
УР	уровень реактивности
ФГ	фибриноген
ФНО α	Фактор некроза опухоли α (TNF α)
ФФУ	фаза флогогенного удара СВ
АССР/ SCCM	American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine
AUC	Area Under Curve (площадь под кривой)

D-d	D димер
DIC	Intravascular Coagulation / диссеминированная внутрисосудистая коагуляция
M	среднее значение
Max	максимальное значение показателя в выборке
Me	медиана выборки
Min	минимальное значение показателя в выборке
PLT	тромбоциты
R	коэффициент корреляции Спирмена
ROC-анализ	анализ ROC-кривых (ROC-curves - Receiver-Operator Characteristic curve)
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Изучение проблемы системной воспалительной реакции (СВР) актуально для многих критических состояний в различных областях медицинской практики. При этом СВР является одним из ключевых феноменов системного воспаления (СВ), которое представляет собой «типовой мультисиндромный патологический процесс, характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью микрососудов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах, возникающих в ответ на системную альтерацию» [21].

Одной из причин, приводящей к системным критическим для жизни расстройствам, является острая кровопотеря, особенно при развитии геморрагического шока [10, 12]. Острая кровопотеря приводит к изменениям со стороны микроциркуляторного русла, систем гемостаза и комплемента, клеточного и белкового состава крови, развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), шока и полиорганной недостаточности (ПОН). Острая кровопотеря не теряет актуальности в акушерской практике, где занимает в структуре материнской смертности одно из первых мест, составляя 20 – 25% от общей летальности. К острой кровопотере во время беременности и родов приводят самые разнообразные причины: отслойка нормально расположенной плаценты (ОНРП), низкая плацентация, гипотонические кровотечения (ГК), разрывы матки, тяжелый гестоз, эклампсия, анафилактоидный синдром беременных, оперативное родоразрешение. Некоторые из этих причин сами могут являться пусковыми механизмами СВ. Между тем, острая кровопотеря, как индуктор СВ и клинических проявлений этого процесса (шок, ПОН, ДВС, ОРДС), на сегодняшний день изучена недостаточно.

Цель исследования: Разработка концепции развития органно-системной недостаточности, связанной с острой кровопотерей во время беременности и родов, с позиции системного воспаления и оценки ответа на интенсивную терапию.

Задачи исследования

1. Исследовать феномены системного воспаления и их взаимосвязь с тяжестью геморрагического шока, нарушениями в системе гемостаза и формированием органно-системной дисфункции (ПОН) у пациенток с острой кровопотерей, осложнившей течение беременности и родов
2. Определить возможность использования в клинической практике для оценки тяжести состояния интегральных показателей системной воспалительной реакции (индекса реактивности, уровня реактивности) и шкалы системного воспаления.
3. Изучить течение системной воспалительной реакции и системного воспаления в процессе интенсивной терапии тяжёлой кровопотери.
4. Установить наиболее информативные инструменты прогнозирования исхода геморрагического шока, осложнившего течение беременности и родов, в плане развития СБР, СВ и ПОН.

Научная новизна

- Впервые острая кровопотеря при осложненном течении беременности и родов была охарактеризована с позиции критериев системного воспаления, как типового патологического процесса.
- Определены основные фазы системного воспаления и доказана взаимосвязь развития тяжёлых осложнений острой кровопотери с фазами системного воспаления.
- Установлено, что наряду с тяжестью кровопотери выраженность системного воспаления определяется индивидуальной реактивностью.

- Выполнено научное обоснование использования в качестве инструмента прогнозирования течения геморрагического шока интегральных количественных систем: шкалы СВ, шкалы SOFA и шкалы DIC.

Практическая значимость

Установлено определяющее значение СВ в патогенезе критического состояния при острой кровопотере, осложнившей течение беременности и родов. На основе использования интегральных показателей СВ для клинической практики предложен новый методологический подход, позволяющий дать оценку реакции пациенток на проводимую интенсивную терапию тяжёлой кровопотери. Разработан инструмент, дающий возможность выполнять выделение групп риска неблагоприятного течения геморрагического шока. Для чего определены конкретные значения интегральных количественных систем: шкалы СВ, шкалы SOFA, шкалы DIC, указывающих на возможность наступления летального исхода.

Положения, выносимые на защиту

1. Острая патологическая кровопотеря при беременности и родах может являться иницирующим фактором для развития системного воспаления.
2. Наибольшему риску формирования системного воспаления подвержены пациентки с кровопотерей более 2-х литров и развитием клинических проявлений геморрагического шока.
3. Течение системного воспаления зависит от ответа на интенсивную терапию. При купировании геморрагического шока в течение первых суток отмечается регресс системной альтерации и органной дисфункции. При персистенции признаков шока более 24 часов и развитии системного воспаления, появляется вероятность летального исхода от рефрактерной к терапии полиорганной недостаточности.

4. С целью прогнозирования течения геморрагического шока с сопоставимой информационной ценностью могут быть использованы интегральные количественные системы: шкала СВ, шкала SOFA и шкала DIC.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы используются в работе реанимационно - трансфузиологической бригады МБУ ССМП, Областного перинатального центра, МАУ ГКБ №40, в научных исследованиях лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Апробация материалов диссертации и публикации

Результаты исследований доложены на IV съезде физиологов Урала (с международным участием) (Екатеринбург, 28-30 сентября 2009г.) «Особенности системной воспалительной реакции при острой кровопотере в акушерстве»; Межрегиональной научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум - 2010» - «Интенсивная терапия эмболии амниотической жидкостью. Роль системной воспалительной реакции»; XI Уральском съезде иммунологов, V Уральском съезде физиологов (с международным участием) (Екатеринбург 23-25 октября 2014 г.) «Взаимосвязь системного воспаления и геморрагического шока при осложненном течении беременности и родов». По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ – 7.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего работы 83 отечественных и 59 зарубежных авторов. Иллюстрированный материал представлен 63 таблицами и 13 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика кровопотери при осложненном течении беременности и родов, критерии оценки, клинические аспекты

От причин, связанных с беременностью и родами, в мире умирает в среднем одна женщина в минуту и каждая третья из этого числа умирает на фоне массивной кровопотери. По данным мировой статистики 6% от всех беременностей осложнены послеродовыми кровотечениями (более 500 мл.), а кровопотеря тяжелой степени (более 1000 мл.) составляет 2% [56]. Наибольшее число материнских смертей приходится на страны Африки (47,8%), Азии (47,5%), а доля развитых стран составляет 0,5%.

Кровотечения входят в «большую пятерку» причин материнской смертности: сепсис, эклампсия, клинически узкий таз и «опасный аборт». При осложненном течении беременности и родов кровотечения достигают в Российской Федерации 23,9 на 1000 родов по данным за 2010 год. Доля кровотечений в последовом и послеродовом периоде составляет 52,9% при 70,1% в 1991 году, но растет количество кровотечений в связи с отслойкой и предлежанием плаценты 43,4% при 27,4 в 1991 году, а также кровотечений на фоне коагулопатии 3,7% при 2,5% в 1991 году, по материалам статистики службы родовспоможения в России и регионах центрального федерального округа (Л.П. Суханова, ФГУ ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития РФ, г. Москва, Россия). В целом, доля кровотечений в структуре материнской смертности в Российской Федерации составляет 21,7% (2010 год) [56]. По данным реанимационно-трансфузиологической бригады Екатеринбургa, наибольший процент геморрагических осложнений в акушерстве занимают гипотоническое кровотечение (49,4%) и отслойка плаценты (31,2%). Анализ причин кровотечений во время беременности и родов в Свердловской области и Российской Федерации за 2010 – 2014 года показали неуклонную тенденцию к

росту числа кровотечений на протяжении последних пяти лет – с 19,16 ‰ (2010г) до 30,6 ‰ (2014г). В Свердловской области материнская смертность в 2013 году составила 14,4 на 100 000 новорожденных, причиной смерти у пяти женщин была кровопотеря, в том числе два эпизода смерти на дому.

В 2001 году были выделены клинические критерии степени тяжести острой кровопотери в акушерской практике (Гематологический научный центр, Москва - А.И.Воробьев, В.М.Городецкий, American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support) [13, 10], которые были использованы при создании медицинской технологии «Профилактика и терапия массивной кровопотери в акушерстве» в 2010 году (таблица 1) [56] и клинических рекомендациях «Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве» в 2014 году [79].

Таблица 1 - Оценка степени тяжести острой массивной кровопотери (масса тела 70 кг)

показатели	степень тяжести			
	I	II	III	IV
V кровопотери (мл)	< 750	750 -1500	1500-2000	>2000
V кровопотери (% ОЦК)	<15	15-30	30-40	>40
ЧСС	<100	>100	>120	>140
АД (мм рт.ст.)	норма	норма	снижено	снижено
Пульсовое давление (мм рт.ст.)	норма или повышено	снижено	снижено	снижено
Частота дыхания	14-20	20-30	30-40	>40
Диурез (мл/час)	>30	20-30	30-40	>40
ЦНС	Легкое возбуждение	беспокойство	Заторможенность	Прекома кома

Примечание. ЦНС – центральная нервная система; ОЦК – объем циркулирующей крови; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление

На основании рекомендаций ВОЗ, допустимая кровопотеря при родах через естественные родовые пути составляет до 500 мл (0,5% от массы тела). Такой объем кровопотери принято считать физиологическим. Если кровопотеря превышает 500 мл (более 0,5% от массы тела), ее следует считать патологической.

Критерии массивной кровопотери:

- более 150 мл/мин

- >2% от массы тела в течение 3 часов
- более 1500-2000 мл
- уменьшение гематокрита на 10% в сочетании с гемодинамическими нарушениями (артериальная гипотония).

Клинические подходы к определению степени тяжести кровопотери и геморрагического шока во время беременности и родов можно видеть и в методическом письме МЗ и СР РФ от 13 марта 2008 г. «Кровотечения в послеродовом периоде» [35]. В этом документе подробно даны определения патологической кровопотери: 1,1-1,5% от массы тела (800 – 1000 мл) и массивной кровопотери: > 1,5% от массы тела (> 1000 мл) (таблица 2).

Таблица 2 - Объем кровопотери и клинические стадии геморрагического шока (для женщин массой 60 кг и при объеме циркулирующей крови 4500 мл)

Показатели	класс кровотечения			
	1	2	3	4
V кровопотери (мл)	1000	1000-1500	1500-2000	2100
V кровопотери (% ОЦК)	<15	15-25	25-35	>35
V кровопотери (% массы тела)	<1,5	1,5-2,5	2,5-3,5	>3,5
ЧСС/мин	<100	100-120	120-160	>160
Сист. АД (мм рт ст)	N	≥100	80-100	≤60-80
Пульсовое давление	снижено	≤30	≤30	не опр.
Шоковый индекс	0,85-1,0	1,0-1,5	1,5	≥1,5
Частота дыхания	N	≥20	30	50
Диурез (мл/час)	N	снижен	олигурия	анурия
ЦНС	N	беспокойство возбуждение	Заторможен ность	сопор
Тяжесть шока	нет	легкий I	умеренный II	тяжелый III

Примечание. N – уровень нормы; ЦНС – центральная нервная система; ОЦК – объем циркулирующей крови; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление

Острая кровопотеря при осложненном течении беременности и родов [128, 135, 126, 114, 130], особенно с развитием гиповолемического шока [111, 129], может являться фактором системного повреждения с последующим запуском реакций адаптации и типовых патологических процессов, приводящих к формированию ПОН [2, 11, 12, 32, 40, 68, 74, 109]. В качестве наиболее значимых и тяжелых

осложнений выступают острая коагулопатия (ДВС синдром) [33, 34, 50, 71, 3, 57] и, по нашему мнению, системная воспалительная реакция [5].

Наибольшее значение имеют темпы и объем потери крови, адекватность компенсации организмом или инфузионно-трансфузионной терапией наступивших нарушений [42, 41, 60, 72, 65, 133, 141, 116]. В ряде случаев, даже восполнение объема кровопотери [113, 105, 86, 134] и качественного состава крови не исключает развитие ПОН [8, 14, 124], патогенетической основой которой, как мы полагаем, может выступать типовой самоподдерживающийся патологический процесс системного воспаления [21, 17]. Особенности патогенеза острой патологической кровопотери, осложнившей течение беременности и родов, с позиции типового процесса системного воспаления практически не изучены и исследования в рамках этой проблемы, согласно современным тенденциям, является более чем актуальным.

1.2. Общая характеристика острого системного воспаления и системной воспалительной реакции

В патогенезе критического состояния любой этиологии, особенно с развитием шока, формированием органной недостаточности, ведущую роль играет системная воспалительная реакция.

В 1991 г. на согласительной конференции Американской ассоциации торакальных врачей ACCP (American college of Chest Physicans) и Общества специалистов критической медицины SCCM (Society of Critical Care Medecine) Roger C. Bone впервые ввел в клиническую практику термин: «Systemic Inflammatory Response Syndrome» (SIRS) - «синдром системного воспалительного ответа/реакции» (ССВР), который определялся системным характером реакции организма на воздействие патогенных агентов (инфекция, ожоги, травма, операция и т.д.) [95, 93]. Представление о ССВО было создано на основе модели сепсиса, который является основной клинической формой ССВО [90]. R.Bone отмечал, что для ССВО характерна продукция цитокинов в очаге воспаления и

высокий уровень цитокинемии в системном кровотоке, с реализацией дистантных клинических эффектов преимущественно в микроциркуляторном русле, что особенно характерно для септического шока и полиорганной недостаточности. Учитывая, что концентрация отдельно взятых провоспалительных цитокинов, включая: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и т.д., весьма вариабельна и нестабильна, то использовать эти показатели в оценке ССВО не представлялось возможным и было отдано предпочтение другим клинико-лабораторным данным.

Были определены клинико-лабораторные критерии ССВО, для диагностики которого достаточно наличие 2 или более из 4: 1) температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или меньше чем $\leq 36^{\circ}\text{C}$; 2) ЧСС $\geq 90/\text{мин.}$; 3) ЧД $> 20/\text{мин.}$ или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт.ст.); 4) лейкоциты $> 12 \times 10^9 /\text{л}$ или $< 4 \times 10^9 /\text{л}$, или незрелых форм $> 10\%$. В свою очередь, сепсис диагностировался при наличии очага инфекции и ССВО. В случае развития органной дисфункции, тканевой и органной гипоперфузии, артериальной гипотензии, особенно требующей инфузионной терапии и назначения вазопрессоров, можно, соответственно, говорить о тяжелом сепсисе и о септическом шоке.

Критерии ССВО сразу стали объектом критики, так как имеют низкую специфичность к возможному развитию осложнений и могут наблюдаться при некротических состояниях [1].

По мере исследования, были накоплены данные о существующем дисбалансе провоспалительных и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, который определяет развитие или компенсацию ССВО [92, 94]. На основании этого, R. Bone в 1996 г. ввел в клиническую практику представление о синдроме компенсаторного противовоспалительного ответа - **CARS** (compensatory anti-inflammatory response syndrome), а затем и синдроме смешанного антагонистического ответа – **MARS** (mixed antagonist response syndrome) [91]. Другими словами, системный воспалительный ответ был разбит на несколько синдромов в зависимости от наличия или преобладания про- или противовоспалительных цитокинов. При этом CARS и MARS не имеют чётких критериев, дифференцирующих их от SIRS/ССВО. Ряд исследователей на модели

сепсиса у мышей изучали взаимосвязь уровня про-противовоспалительных цитокинов и смертности, исходя из времени забора крови и концентрации цитокинов. Было доказано, что повышенный уровень про- и/или противовоспалительных цитокинов коррелирует с ранней (до 48 час.) летальностью, но затем подобной взаимосвязи не наблюдается. Был сделан вывод, что концентрация цитокинов не является единственным и эффективным критерием для оценки SIRS/CARS/MARS. В другом исследовании у пациентов с послеоперационным сепсисом и у мышей после индукции септического перитонита было доказана корреляционная связь тяжести сепсиса и значительного опережающего повышения уровня противовоспалительных цитокинов [127].

Для более точного определения инфекционного варианта ССВО в 2001 г. на международной конференции медицинских обществ (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference) для диагностики сепсиса были введены дополнительные клинико-лабораторные признаки: 1) содержание С-реактивного белка (СРБ) в крови >2 стандартных отклонений от нормы; 2) содержание прокальцитонина (ПКТ) в крови >2 стандартных отклонений от нормы.

Таким образом, ССВО/SIRS исторически рассматривались в качестве атрибутного признака тяжелого инфекционного процесса, другие повреждения неинфекционной природы долгое время не исследовались в качестве пускового фактора, а подходы к классификации ССВО/SIRS на основании синдромальной оценки стадий и клинико-лабораторные показатели не эффективны и подвергаются обоснованной критике [21, 77, 20]. Критерии ССВО/SIRS продолжают быть основой классификации сепсиса [64, 89].

В настоящее время СВР подразделяется по агенту альтерации: инфекционный или неинфекционный, и по механизму повреждения: шок различного генеза; ишемия и некроз органов и тканей [39]; термическое поражение (ожоги, обморожения); механические деструкции (травма, оперативное вмешательство...) [125]; коагулопатия (синдром ДВС крови); нарушение

перфузии органов и тканей; инфекционные процессы; сепсис и т.д. Необходимо отметить, что неинфекционный генез ССВР изучается недостаточно и акцент в исследованиях делается на острые и хронические заболевания инфекционной природы. Проведенный в ИИФ УрО РАН анализ вариантов развития острого системного воспаления собрал многие критические для жизни состояния (кровотечения, эмболия амниотической жидкостью, травмы, ишемические атеросклеротические поражения конечностей, флегмоны, тяжелый сепсис и т.д.) и позволил зарегистрировать наличие СВР и СВ [6, 19, 18]. Следует добавить, что многие хронические заболевания так же имеют в своей основе системное воспаление [7, 20, 24], что еще раз подтверждает общепатологический характер этого процесса [25].

Современные представления позволяют говорить о генетически запрограммированном универсальном характере системного воспаления в ответ на полиэтиологический характер повреждения, когда теряются протективные свойства и, при истощении противовоспалительного потенциала реализуются деструктивные самоподдерживающиеся механизмы, приводящие в конечном итоге к тяжелой полиорганной недостаточности [132].

Исследования, проводимые в ИИФ УрО РАН, позволили определить системное воспаление как «типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный (стадиоспецифичный для хронического варианта) патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях» [21]. Это определение СВ можно видеть в последних отечественных публикациях о сепсисе [64]. Именно наличие различных фаз с возможностью их повторения в рамках одного процесса и определяет конкретный вариант течения типового патологического процесса, как и риски развития его критических осложнений.

Системная воспалительная реакция (СВР) [29, 140] является атрибутивным, но не единственным феноменом СВ. Она количественно проявляется в повышенных

уровнях различных медиаторов воспаления (включая и цитокины) в крови. При этом СВ характеризуют только определённые по выраженности уровни СВР в сочетании с другими феноменами типового патологического процесса: микротромбообразованием, системным повреждением, дистрессом нейроэндокринной системы и признаками ПОН [22, 46].

Цитокиногенез [142, 54], при СВ носит системный характер (включаются различные стромальные клетки, особенно эндотелия микрососудов, во всех жизненно важных органах и тканях). При этом накопление провоспалительных (ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ФНО α и др.) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, RAIF-1 и др.) медиаторов в крови, как правило, носит синхронный, а не антагонистический характер. При системном воспалении генерация цитокинов и других медиаторов воспаления сосудистой стенкой связана в поступлении в кровотоки молекулярных факторов повреждения (или угрозы повреждения) – молекулярных паттернов, ассоциированных с опасностью (DAMP), включая широкий спектр продуктов тканевого распада, патологического клеточного стресса, а также некоторых типовых микробных антигенов или патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP), системными изменениями ряда параметров гомеостаза, белкового обмена, включая развитие гипоксии и гиповолемии [15, 45].

Таким образом, при СВ включается генетическая программа синтеза гистогормонов воспаления эндотелиоцитами, сосудистыми макрофагами, лейкоцитами, тромбоцитами с превалированием этого процесса в микроциркуляторном русле. Одни и те же цитокины после стимуляции факторами повреждения могут продуцироваться в органах разными типами клеток, а разные цитокины могут воздействовать на общие высокоаффинные рецепторы, реализуя свое биологическое действие аутокринным, паракринным или эндокринным путем. Эти события являются причиной быстрого накопления в кровотоке пиковых концентраций медиаторов воспаления: цитокинов, эйкозаноидов, активированных компонентов систем комплемента и гемостаза, NO и т.д., что по образному выражению R.Vone похоже на «цитокиновую бурю».

Микроциркуляторные расстройства, конкурентные рецепторные взаимодействия, функциональная блокада сосудистых макрофагов, иммуносупрессия, интоксикация, микротромбообразование, гипоперфузия с нарастающей гипоксией органов, все эти процессы быстро приводят к полиорганной недостаточности, которая и определяет тяжесть состояния и прогноз.

1.2.1. Общая оценка фаз и вариантов развития острого системного воспаления, как типового патологического процесса

Системное воспаление является сложным процессокомплексом, требующим использования интегральных методов исследования. Для оценки динамики СВ необходимо учитывать не только гиперцитокинемию, как проявления СВР (УР), но и критерии других патогенетических феноменов: ПОН (шкала SOFA), дистресс-реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (кортизол), микротромбообразования (D-димеры) [84], системной альтерации (миоглобин и тропонин I) [17, 30]. Эти критерии являются основой шкалы СВ, которая позволяет идентифицировать СВ и его фазы: фазу развития, фазу флогогенного удара (ФФУ), депрессивную фазу (ДФ), фазу разрешения, отдельные межфазовые переходы, пограничную зону или зону риска развития СВ (пред-СВ) [6, 75]. Фаза развития – начальный период формирования СВ после системного повреждения или декомпенсация классического воспаления с истощением компенсаторных механизмов и превалирования длиннодистантных эндокринных воздействий. Период наиболее благоприятен для интенсивной терапии и развитие СВ может быть прервано. Если альтерация достаточно мощная (травма, шок), то за фазой развития быстро наступает ФФУ с клинической реализацией гиперцитокинемии (СВР) [6, 23, 99] и других феноменов СВ с высокой долей вероятности формирования ПОН и в самых критических случаях приводит к летальному исходу. Также, эта фаза может переходить в депрессивную фазу или сразу в фазу разрешения на фоне интенсивной терапии. ФФУ может повторяться за счет вторичного системного повреждения и волнообразного течения процесса СВ и это характеризует самоподдерживающийся механизм СВ без возможности

самоизлечения. Для депрессивной фазы (ДФ) СВ характерна особенность снижения показателей СВР с выраженными проявлениями других феноменов: ПОН, микротромбообразования (ДВС), тканевого повреждения [6].

Прогноз неблагоприятный, высока вероятность летального исхода. В целом, ДФ является более критическим проявлением СВ (при ФФУ возможны субкомпенсированные состояния без развития ПОН и тяжёлого шока), но имеет при этом чаще меньшие значения по шкале СВ (в баллах, за счет более низких значений УР). По времени развитие ФФУ предшествует ДФ, однако длительность и клиническое значение этих фаз в значительной степени зависит от того по какому из двух альтернативных вариантов («прорыв» или «продавливание») будет развиваться процесс СВ.

При более типичном варианте «продавливание» переход от классического воспаления к СВ протекает относительно постепенно, ФФУ развивается в течение нескольких суток и может повторяться через межфазовый переход, примерно, на 5-7 сутки развития критического состояния. ДФ в этом случае проявляется неярко, обычно в виде тенденции.

Напротив, представленный на рисунке 1 [16] другой вариант СВ - «прорыв» (кровопотеря, молниеносный сепсис, отдельные случаи травм и других асептических процессов) развивается стремительно, быстро приводит к накоплению в крови пиковых концентраций провоспалительных цитокинов с реализацией мощного системного воздействия на клетки мишени с истощением буферных систем и формированием полиорганной недостаточности. При этом варианте СВ, ФФУ характерна выраженная системная воспалительная реакция (по уровню СВР обычно УР 4-5), но эта фаза скоротечна (несколько часов) и уже к концу первых суток развития процесса обычно проявляются очевидные проявления ДФ (УР-2, до УР-3) на фоне крайне критического состояния пациента с высокой вероятностью летального исхода.

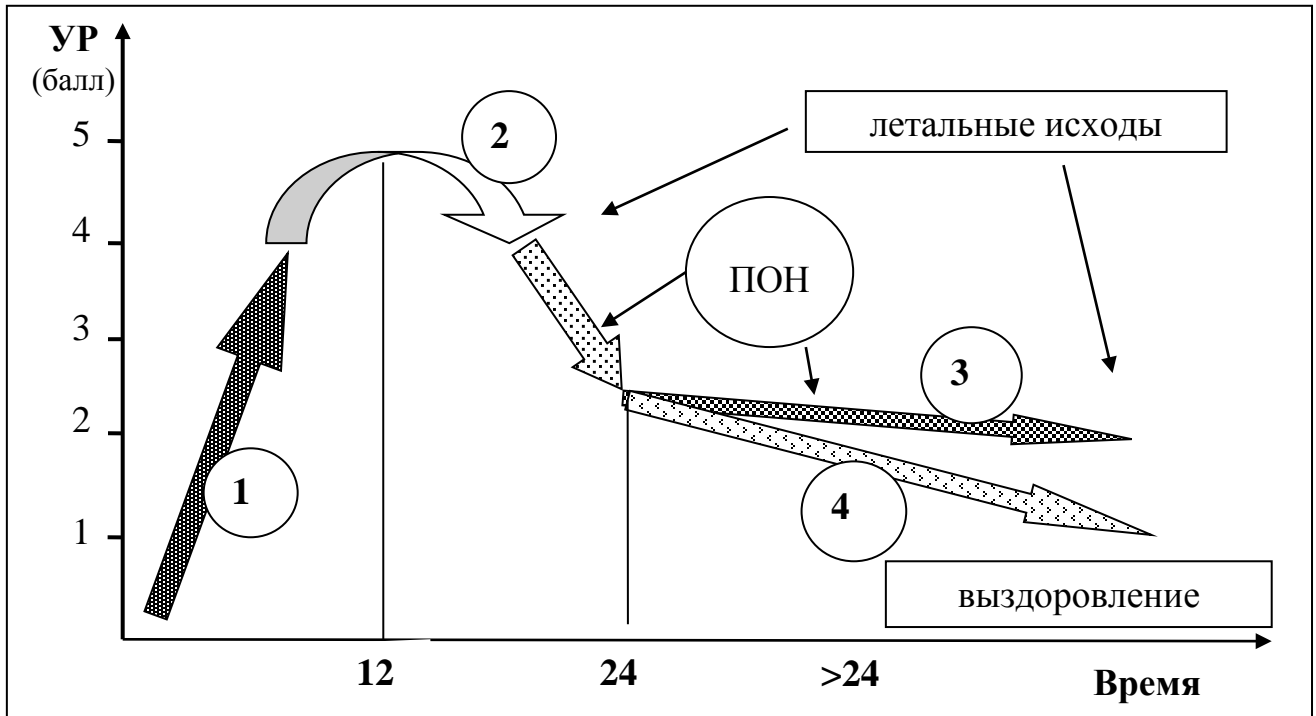


Рисунок 1 - Динамика фаз развития СВ при варианте «прорыв».

Фазы СВ: 1-я – фаза развития СВ, 2-я – первичного флогогенного удара, 3-я – депрессивная фаза, 4-я – фаза разрешения.

Вариант «прорыв» характерен для наиболее критических, остроразвивающихся реанимационных патологий [6] и для своей системной оценки требует мониторингования критериев СВ в первые сутки развития процесса. В клинической практике оценка фаз развития СВ в настоящее время не проводится, характеристика СВ дается с позиции наличия или отсутствия критериев ССВО/SIRS, что не позволяет оценить прогноз и корректировать терапию.

1.2.2. Характеристика основных медиаторов воспалительного процесса, клиническое значение

Атрибутным признаком СВР является гиперцитокинемия с реализацией длиннодистантных механизмов действия. Если абстрагироваться от молекулярного уровня, можно увидеть достаточно определенное клиническое действия цитокинов.

В настоящее время изучено более 200 цитокинов, многие из которых участвуют в реакциях воспаления [31]. Существуют разные подходы к

классификации этих соединений: по строению и особенностям рецепторного аппарата, по биологическим и биохимическим свойствам, по функциональным характеристикам [63]. Логично, что в данном исследовании акцент делается на цитокины, участвующие в воспалительных процессах и действующие на систему гемостаза. В этом контексте цитокины делятся на про- и противовоспалительные, от взаимодействия и равновесия содержания которых зависит прогрессирование или купирование воспаления после повреждения.

Действие любого цитокина имеет не только биологическое регуляторное действие, но и свои клинические проявления, краткая характеристика которых представлена в таблице 3 .

Таблица 3 - Характеристика про- и противовоспалительных цитокинов

цитокин	Основные характеристики	Биологические и клинические проявления
Провоспалительные цитокины		
ИЛ-1 Медиатор «тревоги»	Индукция: компоненты клеточных стенок бактерий (LPS) Синтез: моноциты, макрофаги, купферовские клетки печени, микроглия, клетки Лангерганса эпидермиса. Активация лейкоцитов, клеток эндотелия, фибробластов, макрофагов. Запуск цитокинового провоспалительного каскада; активация прокоагулянтов; колониестимулирующее действие; усиление пролиферации	Развитие местной воспалительной реакции и системного острофазного ответа; ограничение процесса; элиминация микроорганизмов; восстановление тканей. Гиперемия, гипертермия, отек, инфильтрация тканей лейкоцитами. Активация НЭС и синтеза острофазных белков в печени (через ИЛ-6); иммуностимуляция; антибактериальное действие; стимуляция кроветворения; микротромбообразование; радиозащитное действие; заживление ран; при хронизации процесса воспаления ключевой фактор в патогенезе и тяжести состояния
ФНО α	Индукция: эндотоксин, LPS оболочки грамотрицательных бактерий, медиатор действия LPS. Синтез: макрофаги, моноциты Регуляция воспалительного и иммунного ответа. Активация ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферон-гамма. Стимуляция адгезии к эндотелию моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов	Защита от внутриклеточных инфекций, геморрагический некроз опухоли, активация синтеза белков острой фазы (через ИЛ-6). Избыток: гипотензия, тахипноэ, снижение сократимости миокарда, увеличивает проницаемость капилляров, тромбопоэз, гематурия, цитотоксический эффект, диарея, повреждение тканей, атрофия, кахексия, септический шок, ПОН. Аутоиммунные процессы

Продолжение таблицы 3

цитокин	Основные характеристики	Биологические и клинические проявления
Провоспалительные цитокины		
ИЛ-6	Индукция: вирусы, бактерии, провоспалительные цитокины Синтез: моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, эндотелиоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки и др. Действие: активация воспаления, пролиферация В-лимфоцитов, усиление синтеза антител, активация фибробластов и остеокластов.	Усиление синтеза острофазовых белков, регулятор развития иммунитета, перевод острого воспаления в хроническую форму. ИЛ-11 – тромбопоэз – купирование геморрагических осложнений у онкобольных. ИЛ-31- воспаление в коже и слизистых. LIF+ OSM -регулятор имплантации, стимулирует регенерацию нейронов, активация кроветворения CNTF- развитие нейронов. СТ-1 регуляция функций миоцитов. Избыток: деградация хряща суставов, обострение ревматоидного артрита.
ИЛ-8	Индукция: бактерии, вирусы, простейшие, ИЛ-1, ФНОА, комплемент, кинины, гипоксия. Синтез: моноциты, макрофаги, эндотелиоциты, лимфоциты, нейтрофилы, гепатоциты, фибробласты Действие: активация дегрануляции и хемотаксиса лейкоцитов	Миграция нейтрофилов в очаг воспаления, развитие локальных воспалительных процессов, Избыток: поддержание (аутокринно) хронического воспаления (псориаз, ревматоидный артрит, язвенный колит), бронхиальная астма, респираторный дистресс синдром, повреждение тканей после реперфузии при гипоксии, рост опухолей.
Противовоспалительные цитокины		
ИЛ-10	Действие: ингибирует синтез провоспалительных цитокинов и фагоцитоз, подавляет иммунную функцию клеток, активирует синтез других противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1RA),	Иммуносупрессия, подавляет клеточный и стимулирует гуморальный иммунитет

Примечание. LPS - липополисахариды; НЭС – нейроэндокринная система; LIF – leukemia inhibitory factor; OSM – ciliary neurotropic factor; CNTF – ciliary neurotrophic factor, СТ-1 – кардиотропин 1

В ответ на повреждение, клетки отвечают экспрессией цитокинов, действующих на специфические рецепторы и реализующие эффекты межклеточного взаимодействия с последующими биологическими и клиническими проявлениями. При этом, один и тот же цитокин может реализовывать различные эффекты, а несколько цитокинов действуют на единые синергичные рецепторы. Именно так действует сеть цитокиновой регуляции в организме, с дублированным действием, реализуя принципы ауторегуляции.

1.3. Кровопотеря, как пусковой фактор для развития системного воспаления при осложненном течении беременности и родов

В акушерстве с позиции системного воспаления рассматриваются разные критические состояния: гестоз [78, 53], эклампсия [97, 122], антифосфолипидный синдром, HELLP синдром, септические осложнения, другие нозологии (А.Д.Макацария) [48, 51], но оценка процесса дается с применением критериев SIRS/ССВО. Традиционно акцент в исследованиях сделан на инфекционный генез СВ и СВР, особенно в случаях развития септических осложнений в родах или в послеродовом периоде.

Особенности патогенеза СВР на фоне острой массивной кровопотери и геморрагического шока при осложненном течении беременности и родов изучены недостаточно. Например, в работах Серова В.Н., Пасмана Н.М. и соавт. исследовали 28 родильниц после перенесенной массивной акушерской кровопотери и других реанимационных больных акушерского профиля (преэклампсия, эклампсия, сепсис) [70, 69] с использованием критериев ССВО/SIRS. Акцент в данном случае был сделан на изучении вторичного иммунодефицита, степени эндотоксикоза, фиксации ПОН и ДВС синдрома с определением белков острой фазы, уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОА, фактора Виллебранда, Т-лимфоцитов (CD3+), и регистрации динамики этих показателей на фоне эфферентных методов лечения (плазмаферез), использования антибиотиков, иммунокорректирующей терапии, введения Ронколейкина, низкомолекулярных гепаринов, сорбционных методов лечения, ИТТ [66]. Был сделан вывод, что апоптоз лимфоидных клеток является звеном развития иммунодефицита, на фоне которого значительно повышается риск перехода ССВО в генерализованную форму инфекции (сепсис, септический шок). Авторы этого исследования сделали вывод, что ССВО является универсальной общебиологической защитой реакцией, но в ряде случаев приобретает характер автономного патологического процесса в случае присоединения инфекционного компонента.

Достаточно часто в клинической акушерской практике возникают ситуации, когда инфузионно – трансфузионная коррекция кровопотери тяжелой степени формально проводится в полном объеме, но в ряде случаев не предупреждает развитие ПОН [96]. В данном случае важно соотношение темпа кровопотери и скорости восполнения потерянного объема крови [44, 80, 67]. Развитие геморрагического шока и неадекватное или отсроченное по времени волевическое восполнение кровопотери в значительной степени ухудшают клиническую ситуацию и прогноз в целом, особенно в случае реализации программы СВ.

Долгое время, одним из основных патогенетических механизмов в развитие ПОН при острой патологической кровопотере в акушерской практике считался синдром ДВС крови [87, 137, 88, 115, 117, 138, 36]. При развитии синдрома ДВС крови на фоне избыточной генерации тромбина происходит блокада микроциркуляторного русла нитями фибрина с развитием гипоксии и ишемии органов и тканей [120, 3, 33, 38]. Отдельные работы были посвящены взаимосвязи диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и ССВО [106], особенно если присутствовал септический компонент [119]. Дальнейшие исследования показали, что только тромбогеморрагическим состоянием нельзя объяснить тяжесть наступивших нарушений и упорное течение ПОН. После коррекции ДВС синдрома в плане остановки кровотечения и предупреждения тромбоемболических осложнений с относительной компенсацией коагулопатии, тем не менее сохранялись и даже прогрессировали явления ПОН с персистенцией шока, рефрактерного к проводимой терапии. Подобное состояние достаточно активно изучается при сепсисе и септическом шоке [85, 62, 61], когда гиперцитокинемия приводит к клеточному стрессу, снижению тонуса гладкой мускулатуры, повышению сосудистой проницаемости, конкурентной блокаде вазопрессорных клеточных рецепторов, признаков микротромбообразования, эндотелиозу, иммунодефициту и, соответственно, волнообразному течению ПОН. В клинической практике в ответ на системные повреждения различного генеза, не связанные с сепсисом и септическим шоком, также развиваются выше описанные явления. Это позволяет предположить наличие типового патологического

процесса с единым патогенетическим ответом на различные повреждения и критические состояния. Одним из подобных факторов альтерации, согласно нашим исследованиям, является острая патологическая кровопотеря при осложненном течение беременности и родов, особенно при развитие геморрагического шока.

1.4. Характеристика системы гемостаза во время беременности и взаимодействие активированных компонентов системы гемостаза с медиаторами системной воспалительной реакции

Изменения в системе гемостаза во многом определяют течение и исход беременности [58], родов и послеродового периода, направлены на сохранение агрегатного состояния крови и повышение общего гемостатического потенциала для минимизации объема послеродового кровотечения [112, 73]. Данные изменения в системе гемостаза можно назвать физиологической тромбофилией [49]. Реализация этой сложной задачи решается взаимодействием всех составляющих свертывающей и противосвертывающей систем крови: эндотелия, сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного звеньев, системы циркулирующих антикоагулянтов, фибринолиза, многочисленных активаторов и ингибиторов на разных уровнях гемокоагуляции [104, 98, 37]. На фоне функционирования маточно-плацентарного кровотока и физиологической гемодилюции за счет увеличения объема плазмы, происходит повышение синтеза тромбоксана- A_2 и фактора Виллебранда с усилением адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов с одновременной продукцией эндотелием простациклина для защиты сосудов плаценты от тромбоза.

При физиологическом течении беременности к III триместру возрастает общий прокоагулянтный потенциал за счет усиления синтеза и активности факторов плазменного звена на 50-100% (XII, XI, IX, VIII, X, V, II), растет активность XIII фактора, компонентов калликреин – кининовой системы, повышается концентрация фибриногена с ускорением фибринации в сосудах

плаценты на 70%. К концу беременности активность фактора VIIa и фактора Ха возрастают в 2-3 раза. Параллельно этому происходит угнетение фибринолитической активности с возрастанием уровня ингибиторов активаторов плазминогена PAI-1 и PAI-2, ингибитора фибринолиза TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor), снижение активности тканевых активаторов плазминогена t-PA. Уровень активности циркулирующих антикоагулянтов (антитромбин III, протеины C и S) прогрессивно снижается. Комплекс гепарин/A-III вместе с простациклином и активаторами плазминогена защищают сосуды плаценты от тромбоза на фоне обнажения субэндотелиальных структур и повышенной фибринации, а протеины C и S сдерживают агрессию активированных факторов Va и VIIa. Напряжение в системе гемостаза отражает повышенный уровень маркеров тромбинемии: РФМК, ПДФ, Д-димеров (в 2,32 раза от нормы) [101, 55], фрагментов протромбина F1+2, фибринопептида А, b-тромбоглобулина. Эти изменения позволяют говорить о тромбофилии и компенсированном феномене внутрисосудистого свертывания с началом родовой деятельности.

В случае несостоятельности противосвертывающей системы на фоне генетической тромбофилии [52, 59, 4], гестозе, преэклампсии [108], потребления или снижения синтеза циркулирующих антикоагулянтов (АТ-III, протеинов C и S), повышенной агрессии прокоагулянтных факторов при осложненном течении беременности, создаются условия для быстрой декомпенсации и развития тромбгеморрагических осложнений [76, 83], наиболее грозным из которых является синдром ДВС крови.

Таким образом, в период гестации, особенно в поздних сроках, могут создаваться условия для запуска СВР на фоне физиологического тромбофилического состояния с циркуляцией активированных факторов свертывания, РФМК/ПДФ, повышения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, активности фактора Виллебранда и комплемента, изменения эндотелия в сосудах «стареющей плаценты», что является патогенетической основой гестоза [81, 53]. Несостоятельность буферных противосвертывающих и противовоспалительных механизмов при системном повреждении, особенно

острой кровопотери с развитием шока, быстро приводит к реализации программы системного воспаления, коагулопатии, развитию СВР и СВ. Эффекты перекрестной активации компонентами системы гемостаза и системного воспаления [118, 102], где ключевая роль отводится цитокинам, позволяют говорить о самоподдерживающем механизме системного воспаления и после удаления причины повреждения. Процессы взаимодействия между факторами системы гемостаза и воспаления катализируются и инфекционными осложнениями [121, 107], в случае их развития. Клинически это проявляется в увеличении объема кровотечения, усилению шоковых явлений, прогрессированию ПОН.

Тесное взаимодействие двух систем, отвечающей за воспалительный защитный ответ организма с одной стороны и системы гемостаза, предупреждающую потерю внутренней среды, имеет важнейший биологический смысл. Эти системы должны быть в постоянной готовности к адекватному ответу различным повреждающим агентам. Этим объясняется тот факт, что структурные элементы двух систем перекрестно активируют друг друга для формирования наиболее быстрой и динамичной защитной реакции. Причем, защитный ответ должен быть необходимым по силе и достаточным по длительности, проходить по принципу саморегуляции. Если происходит генерализация подобных процессов, то они теряют протективные свойства и выступают уже в качестве критичных для организма осложнений, по силе намного превосходящих первичный пусковой фактор альтерации (СВ и ДВС синдром).

Взаимодействие медиаторов воспаления и факторов системы гемостаза активно изучается при разнообразных патологических процессах, таких как: венозные тромбозы [139]- роль ИЛ 8; коронарная патология [123]- роль ИЛ 6 и его взаимосвязь с факторами VII, XII, D-димерами, фибрином; ревматоидного артрита [28] и многих других заболеваниях. Цитокины влияют на разные звенья системы гемостаза, активируют тромбоциты, свертывающую и фибринолитическую системы [9, 27], усиливают дисбаланс этих систем и создают условия для тромбогеморрагических осложнений [131]. Одним из ключевых

моментов для системного микротромбообразования является появление тканевого фактора, источником которого является поврежденный эндотелий, плацента, экспрессия CD 142 под действием цитокинов на поверхности эндотелия, нейтрофилов и макрофагов (аналог тканевого фактора) [136]. Тканевой фактор является точкой фиксации F VIIa [110] и фактора Виллебранда с запуском фазы инициации свертывания крови [26], адгезией тромбоцитов и процесс микротромбообразования принимает генерализованный характер, усиливая явления ПОН.

В таблице 4 представлены примеры взаимодействия активированных факторов системы гемостаза и медиаторов воспаления.

Таблица 4 - Перекрестное активирующее действие медиаторов системного воспаления и компонентов системы гемостаза

Медиаторы	Механизм действия	Клиническое значение
Провоспалительные цитокины		
ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α	Стимулируют синтез белков острой фазы: С-реактивный белок, фибриноген, комплемент (С3), α_2 -макроглобулин. Синтез ТФ эндотелием (ИЛ-1), активация FVII и свертывающей системы, снижение уровня АТ-III, TFPI, РС, тромбомодулина. Повышение уровня PAI-1, гомоцистеина (ИЛ-8), активация свертывающей системы крови	гиперкоагуляция, дефицит антитромбинов, угнетение фибринолиза, микротромбообразование, ДВС синдром, тромбоэмболические осложнения, блокада микроциркуляции, ПОН, гепаринрезистентность, эндотелиальная дисфункция, отторжение трансплантата, ИБС
ИЛ-1, ИЛ-8, ЛПС грамотрицательных бактерий (CD 14), комплемент (С5 $_A$, С3 $_A$)	Прямая активация тромбоцитов	Усиление адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов
ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11	активаторы мегакариоцитарного ростка костного мозга	тромбоцитоз
ИЛ-1	Активация системы гемостаза, активация тромбоцитов	Ухудшает прогноз в остром периоде ишемического инсульта
ИЛ-6	Инсулинорезистентность, активация НЭС,	Гипергликемия, повышение уровня кортизола и синтеза белков острой фазы гепатоцитами,

Продолжение таблицы 4

Медиаторы	Механизм действия	Клиническое значение
Противовоспалительные цитокины		
ИЛ-10, ИЛ-4	Инактивирует действие ИЛ-1 (ИЛ-10), торможение экспрессии TF на моноцитах, макрофагах, снижение прокоагулянтной активности, подавление синтеза фибриногена гепатоцитами	Перевод гиперкоагуляции в изокоагуляцию, коррекция ДВС синдрома, активирует фибринолиз – реканализация сосудов, предупреждение тромбоэмболических осложнений
Факторы системы гемостаза		
тромбин	Усиливает синтез ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α эндотелием, моноцитами и макрофагами, усиливает агрегацию PLT	Образование порочных связей, усиление микротромбообразования, развитие ДВС синдрома, блокада микроциркуляции, ПОН
FVIIa	Увеличение синтеза ИЛ-8 (клетками карциномы молочной железы)	Механизм метастазирования
фибриноген	Контактная активация синтеза провоспалительных медиаторов	Прямое повреждение эндотелия
APC	Взаимодействие с рецепторами эндотелия (EPCR, PAR1) и тучных клеток	Блокирует секрецию медиаторов воспаления тучными клетками

Примечание. TF- тканевой фактор; АТ-III – антитромбин III; TFPI – ингибитор внешнего пути свертывания; PC – протеин C; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена, APC – активированный протеин C, PLT – тромбоциты

Список изученных взаимодействий факторов системы гемостаза и цитокинов постоянно дополняется новыми примерами.

Резюме

Острые критические состояния вызывают развитие системной воспалительной реакции. Созданная на модели сепсиса, СВР долгое время рассматривалась как патогенетическое звено тяжелых инфекционных процессов. Последующие исследования показали, что гиперцитокинемия сопровождает многие критические состояния неинфекционной природы. Анализируя эти явления с помощью критериев ССВО/SIRS, предложенных в конце прошлого столетия R.Vone, нельзя было в полной мере объяснить картину наступивших нарушений со стороны систем и органов. Попытки систематизировать разрозненные данные по синдромальному принципу не увенчались успехом, назрела необходимость в новых фундаментальных подходах.

С нашей точки зрения, СВР является одним из ведущих феноменов более общего, типового самостоятельного патологического процесса системного воспаления с единым патогенетическим механизмом и полиэтиологичным характером повреждения, не обязательно инфекционной природы. После действия пускового фактора запускается генетически обусловленная программа развития СВР, дистресс реакции нейроэндокринной системы, микротромбообразования, вторичного повреждения, перекрестной активации системы гемостаза. В случае подобной генерализации, воспалительный ответ организма теряет защитные свойства и приобретает характер мощного самоподдерживающего патологического процесса, приводящего к ПОН тяжелой степени.

Применяемые новые интегральные показатели (УР, шкала СВ) дают возможность более объективно оценить частные проявления СВ в рамках единого целостного представления о СВ, как типового универсального патологического процесса, что невозможно сделать с помощью критериев ССВО/SIRS, которые все еще применяются в клинической практике и многими исследователями.

С этой стороны острая патологическая кровопотеря, осложнившая течение беременности и родов, практически не изучена. Исследование уровня отдельных цитокинов на фоне кровопотери не систематизированы в единую концепцию и носят разрозненный характер.

Оценка патогенетических механизмов острой патологической кровопотери во время беременности и родов с позиции СВ, позволит разработать и применять в клинической практике единые диагностические критерии типового патологического процесса для оценки степени тяжести состояния пациента, проводить терапию этого критического состояния с необходимым мониторингом эффективности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика и состав обследуемых групп

Материалом данной работы являются результаты собственных исследований за период 2005 – 2012 г., проведенных на базе лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН, при участии Уральской Государственной Медицинской Академии, реанимационно–трансфузиологической бригады МБУ ССМП г.Екатеринбурга и ряда клинических баз г. Екатеринбурга. В соответствии с целью и задачами работы были проведены исследования в группах пациентов ОРИТ родильных домов. В качестве методологической основы было выбрано проспективное исследование типа «случай-контроль». За период 2010 – 2014 г. РТБ выезжала 529 раз к пациентам акушерского профиля (срок беременности ≥ 22 нед.). В 170 случаях поводом для обследования послужила патологическая кровопотеря. В этих случаях проводилось динамическое исследование параметров системы гемостаза, диагностика коагулопатии с последующими рекомендациями по коррекции наступивших нарушений. Для выполнения поставленной цели и задач исследования была сформирована группа из 39 женщин с осложненным течением беременности и родов из ОРИТ родильных домов г. Екатеринбурга в возрасте 16 – 41 год (средний возраст $29,1 \pm 1,1$ года). У этих пациенток кроме параметров системы гемостаза были исследованы уровни медиаторов воспаления: интерлейкины (ИЛ) - 6,8,10; фактор некроза опухоли альфа (ФНО α); С - реактивный белок (СРБ), маркеры тканевого повреждения (тропонин I, миоглобин), показатель нейроэндокринной реакции (кортизол).

Основным критерием включения в исследуемую группу было наличие острой патологической кровопотери более 10-15% объема циркулирующей крови. Одиннадцать пациенток обследовали с динамичным контролем показателей СВР и параметров гемостаза, поэтому число исследований равно 65.

В свою очередь основная группа в зависимости от реакции на кровопотерю была разделена на две подгруппы:

- I. «БЕЗ ШОКа» - пациенты, у которых течение беременности и родов было осложнено кровотечением без развития геморрагического шока (n=13, возраст 16 – 35 лет, средний возраст $26,8 \pm 1,7$ года).
- II. «ШОК» - пациенты, у которых течение беременности и родов было осложнено кровотечением с развитием геморрагического шока (n=26, возраст 19-41 лет, средний возраст $30,3 \pm 1,3$).

Всем пациентам, включённым в исследование, проводилась инфузионно-трансфузионная, заместительная гемостатическая, противошоковая терапия. При неэффективной консервативной тактике применялись хирургические методы лечения.

По результатам оценки динамики состояния пациентов с шоком в течение первых суток лечения, в группе с наличием шока было выделено две подгруппы:

ПА (ШОК/КОРР) - пациенты, у которых была достигнута коррекция геморрагического шока в течение 24 часов (n=13, средний возраст $30,6 \pm 1,9$ года).

ПБ (ШОК/ПОН) – пациенты, у которых геморрагический шок сопровождался развитием СПОН в течение первых суток и после 24 часов проведения соответствующей терапии (n=13, средний возраст $30,0 \pm 1,8$ года).

Критериями исключения из основной группы стали:

1. Кровопотеря $\leq 0,5\%$ от массы тела.
2. Наличие острого инфекционного заболевания.
3. Септические осложнения беременности и родов.
4. Хронические инфекционные заболевания в стадии обострения на момент исследования.
5. Системные аутоиммунные заболевания соединительной ткани.

Наиболее частыми причинами кровопотери тяжелой степени явились отслойка плаценты и гипотоническое кровотечение (таблица 5).

Таблица 5 - Причины кровопотери в исследуемых группах

Причина кровотечения		группы	
		«ШОК»	«БЕЗ ШОКа»
Отслойка плаценты		7	4
Гипотоническое кровотечение	После родов	1	4
	После КС ¹	4	2
	После ВПМ ²	3	1
ЭАЖ ³		5	0
вращение плаценты		2	1
Разрыв матки		2	0
прочие		2	1

Примечание. КС¹ – кесарево сечение; ВПМ² – выскабливание полости матки; ЭАЖ³ (эмболия амниотической жидкостью)

Отслойка плаценты в одном случае наблюдений сочеталась с вращением плаценты, в одном случае с последующим развитием гипотонического кровотечения после операции кесарева сечения. Вращению плаценты соответственно в одном случае предшествовала отслойка плаценты, а в одном случае была комбинация с гипотоническим послеродовым кровотечением.

Независимо от причины кровопотери отдельно была выделена группа пациенток с анафилактоидным синдромом беременных (эмболия амниотической жидкостью). По нашему мнению, данное критическое состояние является наиболее оптимальной клинической моделью для исследования СВ и острой коагулопатии потребления. ЭАЖ в двух наблюдениях случилась на фоне отслойки плаценты, в одном случае на фоне гипотонического кровотечения, в одном случае осложнила прерывание беременности в позднем сроке, в одном случае в момент операции кесарева сечения.

Для оценки объема и степени тяжести кровопотери использовали критерии, предложенные группой авторов Гематологического научного центра РАМН (2000 г.), которые были использованы в медицинской технологии «Профилактика и терапия массивной кровопотери в акушерстве. 2010 г» [56] (таблица 6). Данный подход позволяет исключить группу пациентов с объемом кровопотери менее 10 – 15 % ОЦК.

Таблица 6 - Объем кровопотери в исследуемых группах

Исследуемые группы	Объем кровопотери			
	< 750 (мл)	750 – 1500 (мл)	1500 – 2000 (мл)	> 2000 (мл)
	< 15 (% ОЦК)	15 – 30 (% ОЦК)	30 – 40 (% ОЦК)	> 40 (% ОЦК)
I. «БЕЗ ШОКа» (n=13)	0	10 (76,9%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)
II. «ШОК» (n=26)	0	2 (7,7%)	4 (15,4%)	20 (76,9%)
Всего (n=39)	0	12 (30,8%)	6 (15,4%)	21 (53,8%)

Оценка степени тяжести острой кровопотери, согласно методическому письму Минздравсоцразвития «Кровотечения в послеродовом периоде. 2008 г» [35], за исключением одного случая (кровопотеря 800,0 мл), была идентичной.

Оценка выраженности СВР и развития СВ проводилась с учетом времени забора крови (0-24 часа), прошедшего после кровопотери и в зависимости от объема кровопотери.

Для оценки полиорганной дисфункции применяли шкалу SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Контрольную группу составили 24 практически здоровых женщин - доноров в возрасте от 18 до 49 лет ($31,6 \pm 1,7$). Забор крови и терапевтическое освидетельствование доноров проводилось на базе ГУЗ СО «Станция переливания крови №2 «Сангвис» (г. Екатеринбург) в период с 2004 по 2005гг. (главный врач – Орлов А. М.)

III группу - сравнения составили 12 условно здоровых женщин от 18 до 40 лет ($28,7 \pm 1,8$), не имеющих хронических и инфекционных заболеваний, после срочных родов без осложнений с кровопотерей, не превышающей физиологическую (0,5% массы тела). В этой группе определялись показатели СВР для выявления возможного проявления отдельных феноменов СВ во время не осложненного периода гестации и родов.

IV группу – сравнения составили 11 условно здоровых женщин от 22 до 34 лет ($28,5 \pm 0,96$) в третьем триместре беременности у которых были исследованы параметры гемостаза.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Лабораторные методы определения маркеров системной воспалительной реакции и системного воспаления

Объектом исследования служила плазма крови после однократного замораживания при температуре -20°C . Забор крови производился в пластиковые пробирки, содержащие 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении объемов крови и раствора цитрата натрия 9:1. После центрифугирования отделяли плазму от глобулярной части с последующим повторным центрифугированием для получения плазмы, бедной тромбоцитами. Лабораторные исследования проводились на базе лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН (заведующий лабораторией д.м.н. Гусев Е.Ю.).

Для оценки СВР иммунохемилюминесцентным методом (автоматический анализатор «Immulite» фирмы Siemens Medical Solutions Diagnostics, США, реагенты той же фирмы) определяли в плазме крови концентрации цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-6; ИЛ-8; ИЛ-10, фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), а также острофазного С-реактивного белка (СРБ).

Признаки системной альтерации оценивалось по значениям концентраций маркеров тканевого повреждения: кардиоспецифичного тропонина I (при исключении инфаркта миокарда) и миоглобина. Критерий альтерации для тропонина I – превышение предельно допустимого значения нормы - ПДЗ (0,2 нг/мл); для миоглобина – выше 800 нг/мл (ПДЗ - 25 нг/мл).

Для оценки стресс-реакции нейроэндокринной системы определялись концентрации в плазме крови кортизола (норма – 138-690 нмоль/л). Критерий - >1380 нмоль/л или < 100 нмоль/л. Феномен диссеминированного

внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) регистрировался по наличию D-димеров. Положительным считался результат наличия D-димеров в количестве не менее 1000 нг/мл (ПДЗ – 250 нг/мл) с учетом, что в процессе гестации умеренно повышается уровень продуктов деградации фибрина [55] (полуколичественный метод агглютинации латекса с использованием реактивов фирмы «Roche», Швейцария).

2.2.2. Оценка выраженности системной воспалительной реакции и наличия системного воспаления

Для определения наличия и выраженности СВР применялся метод, разработанный в лаборатории системного воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.[17, 29] У показателей определялся индивидуальный индекс реактивности (ИР): от 0 до 5, для ИЛ-10 до 6 (таблица 7).

Таблица 7 - Расчёт индивидуальных индексов реактивности

Показатель	ПДЗ	Значения индекса реактивности (ИР) для каждого фактора					
		0	1	2	3	4	5
ИЛ-8	<10 пг/мл	<1 (<10)	1-2,5 (10-25)	2,5-10 (25-100)	10-50 (100-500)	50-250 (500-2500)	>2500
ИЛ-6	<5 пг/мл	<1 (<5)	1-2 (5-10)	2-8 (10-40)	8-40 (40-200)	40-200 (200-1000)	>200 (>1000)
ФНО α	<8 пг/мл	<1 (<8)	1-2 (8-16)	2-5 (16-40)	5-20 (40-160)	20-100 (160-800)	>100 (>800)
ИЛ-10	<5 пг/мл	<1 (<5)	-	1-2 (5-10)	2-5 (10-25)	5-20 (25-100)	20-100 (100-500)
СРБ	<1,0 мг/дл	<1,0	1-3	3-15	>15	-	-

Примечание. ПДЗ – предельно допустимое значение нормы; ИЛ – интерлейкин; ФНО α – фактор некроза опухоли альфа; СРБ – С-реактивный белок. Числами за скобкой показаны степень превышения ПДЗ; в скобках - конкретные значения показателей применительно к используемому методу. Только для ИЛ-10 определяется ИР №6: >100 ПДЗ или >500 пг/мл.

Далее суммировали три показателя с наибольшими значениями ИР для вычисления интегрального показателя СВР - коэффициента реактивности (КР, шкала от 0 до 16 баллов), удобного для статистического анализа групп и его производного - уровня реактивности (УР, шкала от 0 до 5 баллов),

предназначенные для индивидуальной оценки СВР. Количественные значения КР формируют интегральный показатель уровня реактивности (УР), оценивающий качественные характеристики СВР и возможность развития СВ (таблица 8).

Таблица 8 - Интегральные показатели СВР и СВ

КР (балл)	УР	Характеристика УР
0 – 1	0	Уровень нормы.
2 - 4	1	Маргинальный уровень, практически исключает развитие острого СВ, характерен для протективной воспалительной реакции в ответ на локальное повреждение.
5 - 7	2	Характерен для выраженного острого гнойного классического воспаления, но и крайне критического варианта депрессивной фазы СВ
8 - 10	3	Условно критический уровень, выявляется при гиперэргических вариантах классического воспаления и гипоэргических вариантах СВ
11 – 13	4	Критический уровень, определяет высокий риск развития ПОН и других осложнений, характерен для гиперэргических фаз СВ
14 - 16	5	Абсолютно критический уровень, позволяет диагностировать критическое для жизни состояние независимо от наличия других критериев, включая значения шкал оценки ПОН.

В лаборатории иммунологии воспаления разработана интегральная шкала оценки СВ в баллах, основанная на измерении показателей основных феноменов СВ (таблица 9).

Таблица 9 - Шкала СВ для оценки системного воспаления

Феномен	Критерий	Баллы
СВР	Шкала УР 2-5 баллов	2-5
ДВС	D-димеры > 500 нг/мл или наличие ДВС синдрома (шкала DIC \geq 5 баллов)	1
Дистресс-реакция	Кортизол > 1380 или < 100 нмоль/л (N=138-690 нмоль/л)	1
Системная альтерация	Тропонин I \geq 0,2 нг/мл и / или миоглобин \geq 800 нг/мл	1
ПОН	SOFA и / или другие критерии СПОН	1
Резервный критерий	ИЛ 10 > 25 пг/мл (>5 ПДЗ), если не определить ДВС	1

Примечание. СВ регистрируется при \geq 5 баллов; 3-4 балла - пред-СВ, при УР \geq 2 балла.

2.2.3. Методы исследования системы гемостаза

Для оценки изменений в свертывающей системе и исследования взаимосвязи наступивших нарушений с развитием СВР, определялись основные параметры гемостаза с использованием общепринятых методик (Коагулометр Thrombotimer 2 Behnk Elektronik (Германия), реагенты фирмы «HUMAN» Германия) (Таблица 10).

Таблица 10 - Исследуемые параметры системы гемостаза

Параметры гемостаза/методы определения	Референтные пределы
Количество тромбоцитов (PLT) ($\times 10^9$)	150 – 350
Тромбиновое время (ТВ) (сек.)	8 – 14
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ/аРТТ) (сек.)	26,1 – 36,3
Протромбиновое время (ПВ/РТ) /по Квику (сек.)	10 - 14
Международное нормализованное отношение (МНО/INR)	0,85 – 1.1
Протромбиновый индекс (ПТИ)	90 - 105
Фибриноген (ФГ/FIB) /метод Клаусса (г/л)	1,5 – 4,5
Ортофенантролиновый тест - ОФТ(определение РФМК*) мг/100 мл	$3,38 \pm 0,02$
D- димеры /латексный агглютинационный тест**(нг/мл)	< 250
Фибринолитическая активность (%)	до 11 %

Примечание. * - растворимые фибрин-мономерные комплексы; референтные пределы у реагентов различных фирм отличаются; ** - в процессе гестации уровень D-димеров может повышаться до 500 нг/мл.

Параметры гемостаза определялись в бедной тромбоцитами цитратной плазме, полученной по стандартной методике.

На основании анализа гемостазиограммы, клинической картины и с использованием шкалы диагностики (шкала DIC), проводилась диагностика ДВС-синдрома (таблица 11) [115, 117, 120, 138]. Для сравнения диагностической ценности с шкалой DIC, проводилась оценка ДВС синдрома с помощью клинико – лабораторной шкалы (фазы ДВС синдрома).

Таблица 11 - Шкала диагностики ДВС синдрома
(Clinical and Laboratory Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation. The Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2001 г.)

показатель	параметры	баллы
Количество тромбоцитов	$> 100 \times 10^9$	0
	$50 - 100 \times 10^9$	1
	$< 50 \times 10^9$	2
РФМК/ПДФ(D-димеры)	Нет или норма (≤ 250 нг/мл)	0
	Умеренное увеличение ($>250 < 1000$ нг/мл)	2
	Значительное увеличение (≥ 1000 нг/мл)	3
Протромбиновое время (PT) - увеличение	< 3 сек	0
	$> 3 - \leq 6$ сек	1
	> 6 сек	2
Фибриноген (FIB)	> 1 г/л	0
	< 1 г/л	1
Сумма баллов ≥ 5 – критерий наличия ДВС - синдрома		

2.2.5. Статистические методы исследования

Статистический анализ проводили с применением программ Statistica 6,0 (Stat Soft, Inc., USA). Ввиду несоответствия закона распределения всех данных нормальному (тест Шапиро-Уилка W , $p < 0,05$), а также небольшого объема выборки, использовали непараметрические аналитические методы: сравнение двух независимых групп по Ману-Уитни (U), сравнение 3 независимых групп с помощью H -теста по Краскелу и Уоллису и медианного теста с минимальным уровнем статистической значимости $p < 0,05$. Однако, учитывая тот факт, что непараметрические тесты имеют меньшую статистическую мощность (менее чувствительны) нам представилось интересным применить их параметрический аналог – критерий Дункана (достоверность отличий при $p < 0,05$).

Исследование взаимосвязи между параметрами проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (r). Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Наличие

слабой корреляционной связи устанавливали при $0,4 \leq r \leq 0,6$, о средней степени корреляционной взаимосвязи свидетельствовал $0,6 \leq r \leq 0,8$, о сильной – $0,8 \leq r \leq 1,0$.

Описательная статистика представлена по основным характеристикам: M – среднее значение, Me – медиана, σ - стандартное отклонение, min/max – минимальное/максимальное значения.

Диагностическую эффективность исследуемых критериев и маркеров определяли с помощью ROC-анализа (программа SPSS 15.0, SPSS Inc., Chicago, ИЛ, USA) с графическим построением характеристических кривых (ROC-curves, Receiver-Operator Characteristic curve). Качество модели (диагностическая эффективность показателя) оценивалась по общепринятой экспертной шкале для значений AUC:

Интервал AUC	Качество модели
0,9 – 1,0	Отличное
0,8 – 0,9	Очень хорошее
0,7 – 0,8	Хорошее
0,6 – 0,7	Среднее
0,5 – 0,6	неудовлетворительное

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ, ОСЛОЖНИВШЕЙ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

3.1. Оценка критериев системного воспаления при острой кровопотере, осложнившей течение беременности и родов

Для оценки проявления СВ при острой массивной кровопотере во время беременности и родов, нами были исследованы критерии ряда феноменов СВ (частных патологических процессов): СВР, системное тканевое повреждение, ДВС, дистресс-реакция нейроэндокринной системы, ПОН.

Согласно наличию или отсутствию клиники геморрагического шока, были сформированы две группы пациенток с кровопотерей во время беременности и родов: «БЕЗ ШОКА» и «ШОК». Группа «ШОК» была разделена на две подгруппы по степени компенсации шоковых проявлений: «ШОК/КОРР» - с коррекцией шока в течение 24 часов и «ШОК/ПОН» - без коррекции шоковых явлений и последующей регистрацией ПОН в течение 24 часов и более.

Признаками системного воспаления являются определённые уровни СВР, характеризующие вероятность развития системного клеточного стресса при наличии критериев и других феноменов (всех или части из них). Оценка выраженности СВР возможна с помощью интегрального показателя – уровня реактивности (УР), для расчета которого определяли содержания в крови 4 цитокина (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α) и СРБ (см. главу 2). Кроме расчётов УР для составления интегральной шкалы СВ необходима оценка других феноменов СВ посредством определения в плазме крови тропонина I и миоглобина (феномен системной альтерации), D-димеров (феномен микротромбообразования), кортизола (дистресс-реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы) и оценка органных дисфункций согласно шкалы SOFA. Количественная

характеристика отмеченных показателей, отражающих проявления СВ и достоверные отличия групп представлены в таблицах 12 и 13.

Таблица 12 - Описательная статистика и достоверные отличия исследуемых показателей в группах: контроля, сравнения, «БЕЗ ШОКа», «ШОК» (M±σ/Me(25%-75%))

Показатель		Группа контроля (n=24)	Группа сравнения (n=12)	БЕЗ ШОКа (n=13)	ШОК (n=26)
СРБ (мг/дл)	M±σ	0,19±0,16 ^{2,3,4}	0,46±0,42 ^{1,3,4}	3,43±4,16 ^{1,2}	2,39±2,68 ^{1,2}
	Me (%)	0,15 (0,10- 0,22)	0,37 (0,19-0,54)	1,6(0,54-4,3)	1,35(0,58-3,5)
ИЛ-6 (пг/мл)	M±σ	1,98±0,33 ^{2,3,4}	8,37±4,99 ^{1,3,4}	40,19± 27,25 ^{1,2}	2374,99± 6561,55 ^{1,2}
	Me/%	1,9(1,9-1,9)	6,85(5,0-8,35)	42,4 (14,3-53,5)	64,55 (26,1-134,0)
ИЛ-8 (пг/мл)	M±σ	5,8±1,9 ^{2,3,4}	9,3±3,22 ^{1,4}	140,18± 396,95 ¹	1195,16± 2987,79 ^{1,2}
	Me/%	4,9(4,9-5,5)	9,65(6,4-12,5)	18,4(4,9-39,1)	55,25 (11,1-488,0)
ИЛ-10 (пг/мл)	M±σ	4,9±4,9 ^{3,4}	4,9±4,9 ^{3,4}	12,2±9,67 ^{1,2,4}	408,54± 904,66 ^{1,2,3}
	Me/%	4,9(0)	4,9(0)	7,1(6,8-13,7)	54,85 (16,4-262,0)
ФНОα (пг/мл)	M±σ	4,3±1,2 ^{3,4}	5,27±2,0 ^{3,4}	133,92± 405,04 ^{1,2}	231,55± 561,51 ^{1,2}
	Me/%	3,9(3,9-4,1)	3,9(3,9-6,5)	16,6(7,8-28,9)	23,7 (15,0-161,0)
Миогло бин (нг/мл)	M±σ	13,9±3,5 ^{3,4}	-	128,41± 102,51 ¹	300,45± 304,29 ¹
	Me/%	13,05 (11,5-15,1)	-	85,6 (47,4-189,0)	162,0 (95-413,0)
ТропонинI (нг/мл)	M±σ	0,19±0,19 ⁴	-	0,19±0,19 ⁴	12,54± 49,19 ^{1,3}
	Me/%	0,19(0)	-	0,10(0)	0,33 (0,19-1,0)
Кортизол (ммоль/л)	M±σ	370,87± 147,8 ^{3,4}	-	837,23± 492,11 ¹	1264,46± 844,2 ¹
	Me/%	352,5 (254,0-523,5)	-	913,0(358,0- 1197,0)	1235,0(645,0- 1486,0)
Ддимер (мкг/мл)	M±σ			1,04±0,52 ^{1,2,4}	1,59±0,55 ^{1,2,3}
	Me/%	< 0,5	< 0,5	1,0(1,0)	2,0(1,0-2,0)

Примечание. надстрочным шрифтом отмечены достоверные отличия (тест Манна-Уитни, p<0,05):¹ - от группы контроля; ² - от группы сравнения; ³ - от группы больных «БЕЗ ШОКа»; ⁴ - от группы больных «ШОК»; «-» - показатель в группе не определялся.

В группах контроль и сравнение D-димеры определяли полуколичественно, при межгрупповом анализе результаты у пациентов этих групп принимали максимально возможную величину выявляемого у них уровня (0-0,5 мкг/мл) полуколичественного исследования – 0,5 мкг/мл. Анализ полученных данных показал статистически значимые отличия по исследуемым показателям основной группы от групп контроля и сравнения при использовании непараметрических методов анализа. Уровень отдельно взятых цитокинов у пациентов с шоком и без шока превышал уровень групп сравнения и контроля в десятки и сотни раз (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8), а в шоковой группе и в тысячи раз (ИЛ-6, ИЛ-8). Можно отметить, что уровень ИЛ-10 был повышен только у пациентов с шоком, что отражает представление о нем, как о маркере развернутой СВР с реализацией контролирующей противовоспалительной программы в рамках единого типового патологического процесса. Феномены СВ – системная альтерация, ДВС, дистресс ГГНС, ПОН в группе контроля не были выявлены (0%). Показатели интегральных шкал исследуемых групп отличаются по наличию СВ, развитие ПОН было характерно у части пациентов с шоком (таблица 13).

Таблица 13 - Описательная статистика и достоверные отличия интегральных показателей в группах: контроля, сравнения, «БЕЗ ШОКа», «ШОК» М±σ/Ме (25%-75%)

Показатель		Группа контроля (n=24)	Группа сравнения (n=12)	БЕЗ ШОКа (n=13)	ШОК (n=26)
УР (балл)	М±σ	0 ^{2,3,4}	0,5±0,52 ^{1,3,4}	2,23±1,01 ^{1,2,4}	3,27±1,12 ^{1,2,3}
	Ме(%)	0	0,5(0,0-1,0)	2,0(2,0-3,0)	3,0(3,0-4,0)
Шкала СВ (балл)	М±σ	0±0 ^{3,4}	0±0 ^{3,4}	2,77±1,01 ^{1,2,4}	5,92±1,83 ^{1,2,3}
	Ме(%)	0	0	3,0(3,0)	6,0(5,0-7,0)
SOFA (балл)	М±σ	0±0 ⁴	0±0 ⁴	0,23±0,83 ⁴	6,23±5,35 ^{1,2,3}
	Ме(%)	0	0	0	4,0(3,0-10,0)
V Кровопотери (мл)	М±σ	470,0±0 ^{2,3,4}	490,0±0 ^{1,3,4}	1388,46±469,99 ^{1,2,4}	3261,54±1988,38 ^{1,2,3}
	Ме(%)	470,0 (470,0-470,0)	490,0 (490,0-490,0)	1350,0(1000,0-1500,0)	3000,0(2200,0-3500,0)

Примечание. надстрочным шрифтом отмечены достоверные отличия (тест Манна-Уитни, p<0,05):¹ - от группы контроля; ² - от группы сравнения; ³ - от группы больных «БЕЗ ШОКа»; ⁴ - от группы больных «ШОК»

Для наглядности, в таблице представлена сравнительная оценка исследуемых групп по объему кровопотери.

Оценка выраженности феноменов СВ в группах показала развитие системного повреждения и ПОН только в шоковой группе (таблица 14). Интересно, что системная альтерация сопровождалась повышением уровня преимущественно тропонина I, известного как кардиоспецифического маркера повреждения. Полагаем, что к данному феномену приводит шок и последующее развитие СВ с микроциркуляторными нарушениями. Уровень D-димеров в шоковой группе преимущественно превышал гестационную норму, в то время как у пациентов без шока данный показатель мог быть несколько повышен и на фоне физиологической гестации. Явления дистресса НЭС были характерны для пациентов обеих групп.

Таблица 14 - Выраженность феноменов СВ в исследуемых группах в % (абс.)

группы	Феномены СВ % (абс.)						
	СВР	Альтерация		ДВС (D - димер)		Дистресс НЭС (кортизол ¹)	ПОН ²
		Миоглобин (≥ 800 нг/мл)	Тропонин ($\geq 0,2$ нг/мл)	≥ 1000 (мкг/мл)	≥ 2000 (мкг/мл)		
«ШОК» (n=26)	96,2 (25)	15,4 (4)	57,7 (15)	34,6 (9)	61,5 (16)	38,5 (10)	88,5 (23)
«БЕЗ ШОКа» (n=13)	92,3 (12)	0	0	61,5 (8)	30,8 (4)	15,4 (2)	0

Примечание: ¹- учитывался уровень кортизола > 1380 ммоль/л, < 100 ммоль/л в группах не зарегистрировано; ²- регистрация ПОН до 24 часов без учета последующей коррекции

При острой кровопотере у беременных, вне зависимости от развития шока, у пациентов регистрируется наличие признаков СВР (УР ≥ 1 балл) и критерии ДВС без статистически значимого различия между группами. Однако, при возникновении шока, сопровождающегося тканевой гипоперфузией, согласно критериям шкалы SOFA, констатируется быстрое появление органно-системной дисфункции, которая у части пациентов купировалась в течение первых суток. Кроме того, более чем у 60% пациентов в системном кровотоке появляются маркеры повреждения миокарда и скелетных мышц. При этом вероятность

формирования развёрнутой картины СВ будет зависеть от интенсивности действия факторов альтерации, исходного состояния организма, своевременности и эффективности проводимой терапии. Наряду с этим риск развития СВ характеризует установившийся в результате кровопотери уровень СВР до развития депрессивной фазы СВ в наиболее критичных случаях.

При оценке выраженности феноменов СВ в течение первых суток статистически значимым различием между группами с шоком и без шока оказалось проявление системной альтерации и наличие ПОН (рисунок 2).

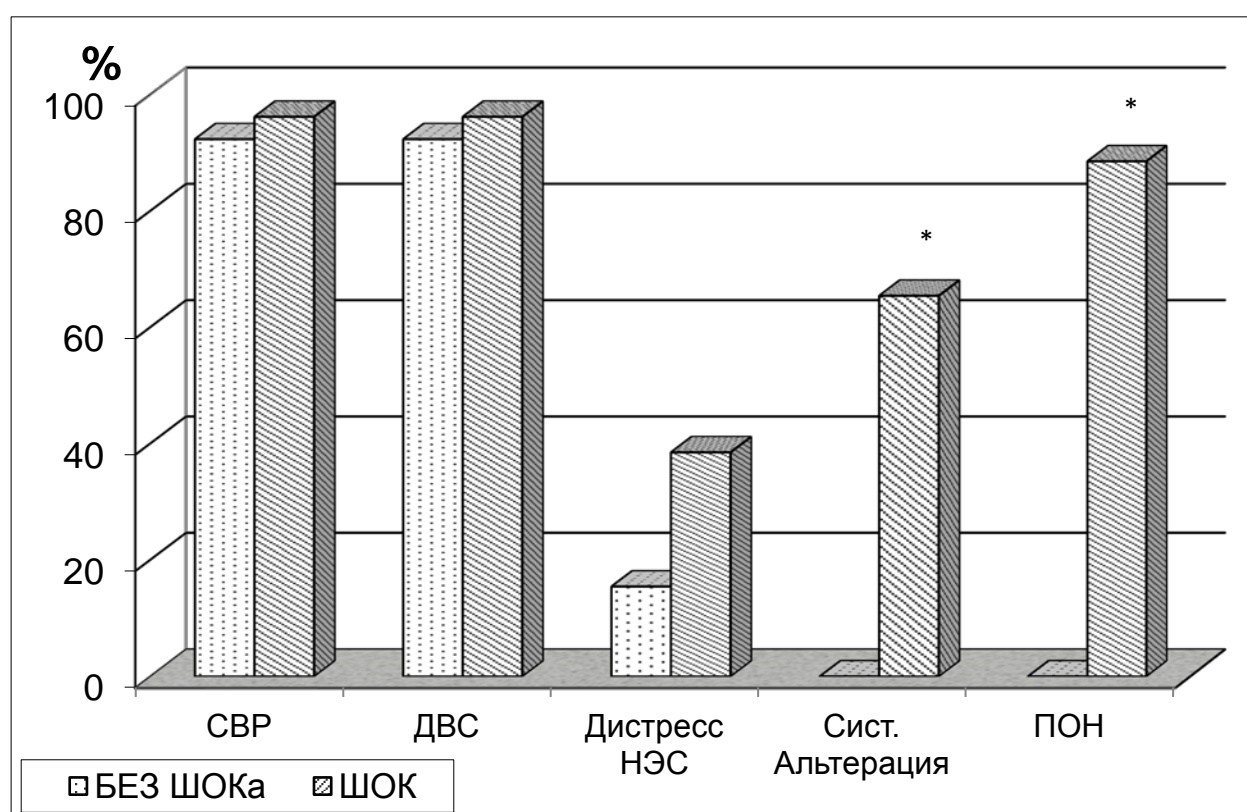


Рисунок 2 - Частота встречаемости феноменов СВ при острой кровопотере, осложнившей течение беременности и родов.

Примечание. Контрольная группа и группа сравнения не указаны, т. к. указанные феномены не регистрируются.

* - статистически значимые отличия от группы «БЕЗ ШОКа» (χ^2 , $p < 0,005$)

При множественном межгрупповом сравнении (тест Дункана) на первый план вышли отличия по коэффициентам и шкалам и меньшее значение уровней отдельно взятых маркеров СВ (таблица 15). Этот факт подтверждает предположение, что именно интегральный подход позволяет более системно

оценить СВ, как типовой патологический процесс. Группа с шоком достоверно отличается от остальных исследуемых групп по уровню противовоспалительного ИЛ-10, повышение концентрации которого является неблагоприятным прогностическим признаком в плане его иммуносупрессорного действия и прогрессирования ПОН.

Таблица 15 - Статистически значимые отличия групп контроля, сравнения, «БЕЗ ШОКа» и «ШОК» по исследуемым показателям, интегральным шкалам и коэффициентам (тест Дункана, $p < 0,05$)

Группы	Группа контроля	Группа сравнения	БЕЗ ШОКа	ШОК
Группа контроля (n=24)		-	V _{кр} , СРБ, кортизол, УР, шкала СВ, D-димер	V _{кр} , СРБ, ИЛ-10, миоглобин, кортизол, УР, шкала СВ, D- димер, SOFA
Группа сравнения (n=12)	-		V _{кр} , СРБ, УР, шкала СВ	V _{кр} , СРБ, ИЛ-10, УР, шкала СВ, SOFA
БЕЗ ШОКа (n=13)	V _{кр} , СРБ, кортизол, УР, шкала СВ, D-димер	V _{кр} , СРБ, УР, шкала СВ		V _{кр} , ИЛ-10, кортизол, миоглобин, шкала СВ, УР, SOFA, D-димер
ШОК (n=26)	V _{кр} , СРБ, ИЛ-10, миоглобин, кортизол, УР, шкала СВ, SOFA, D-димер	V _{кр} , СРБ, ИЛ-10, УР, шкала СВ, SOFA	V _{кр} , ИЛ-10, кортизол, миоглобин, шкала СВ, УР, SOFA, D- димер	

Большинство обследованных женщин в группах контроля и сравнения не имело признаков СВР (УР=0 соответствует норме), а в 50% случаев в группе сравнения зарегистрирован УР=1 (уровень СВР, исключающий наличие СВ). В основной группе большинство больных имело $УР \geq 2$, что отражало риск развития СВ или наличие ДФ развития СВ (дифференцируется с помощью критериев шкалы

СВ). Причем, только 1 пациентка в группе без шока имела критический уровень СВР (УР-4), а в группе «ШОК» УР=4 и УР=5 фиксировались у 34,7% пациенток (таблица 16).

Таблица 16 - Распределение пациентов исследуемых групп по уровню реактивности (УР)

Группы	n	Распределение пациентов по УР (баллы)					
		%/(абс)					
		0	1	2	3	4	5
Группа контроля	24	100 (24)	0	0	0	0	0
Группа сравнения	12	50 (6)	50 (6)	0	0	0	0
«БЕЗ ШОКа»	13	0	7,7 (1)	61,5 (8)	23,1 (3)	7,7 (1)	0
«ШОК»	26	0	3,9 (1)	19,2 (5)	42,3 (11)	15,4 (4)	19,2 (5) ¹

Примечание. ¹ - отличия от группы «БЕЗ ШОКа», (χ^2 , $p < 0,05$).

Интегральный показатель УР и другие критерии шкалы СВ позволили нам проанализировать частоту возникновения СВ во взаимосвязи с наличием шока (рисунок 2). Развитие клинических признаков шока сопровождалось появлением критериев СВ у 84,6% больных (шкала СВ ≥ 5 баллов), а ещё у 15,4% ситуация могла бы быть охарактеризована как зона риска развития СВ (пред - СВ, шкала СВ 3-4 балла). Наоборот, при отсутствии шока у пациентов доминировали проявления пред СВ – 76,9%, а наличие СВ регистрировалось только в одном случае (УР-4) и процесс носил субкомпенсированный, обратимый характер – очевидно реализовался непосредственный переход ФФУ в фазу разрешения СВ до развития феномена вторичного системного повреждения. Данное наблюдение подтверждает существование тесной взаимосвязи между геморрагическим шоком и СВ при острой кровопотере у беременных (рисунок 3).

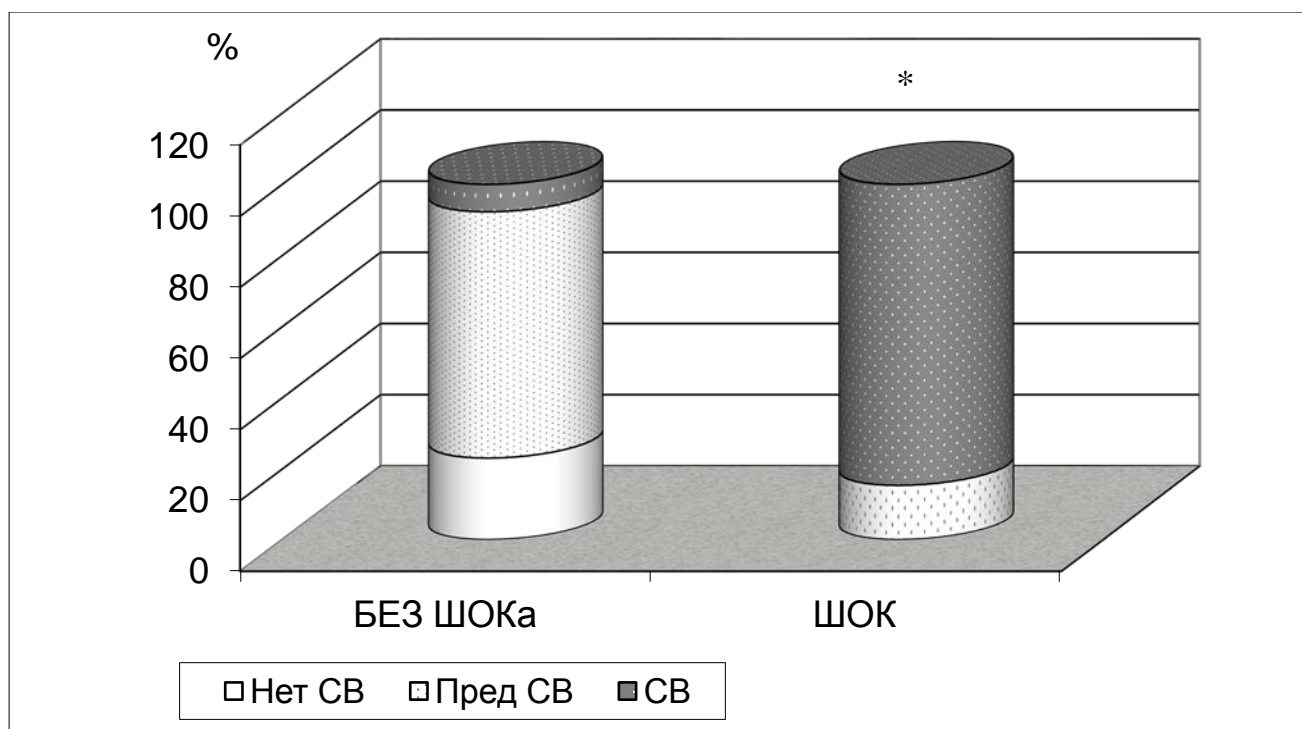


Рисунок 3 - Роль геморрагического шока в возникновении системного воспаления.

Примечание. * - отличия от группы «БЕЗ ШОКа» по наличию СВ статистически значимы (χ^2 , $p < 0,05$).

Для определения риска и зависимости развития СВ в исследуемых группах от наличия геморрагического шока, больные с УР = 4 и 5 баллов (критерии ФФУ, УР-5 – без подтверждения со стороны других феноменов СВ), были объединены в исследуемых группах (таблица 17).

Таблица 17 - Относительный риск развития СВ в группах «БЕЗ ШОКа» и «ШОК» в зависимости от наличия геморрагического шока

Пары для сравнения по УР	Отношение шансов	доверительный интервал (95%)	Критерий Фишера
1 vs 2	0,63	0,03 – 13,2	0,86
1 vs 3	3,67	0,16 – 82,54	0,45
1 vs (4-5)	9,0	0,26 – 306,4	0,32
2 vs 3	5,9	1,04 – 33,13	0,04
2 vs (4-5)	14,4	1,31 – 158,22	0,02
3 vs (4-5)	2,46	0,21 – 29,26	0,43

Примечание. vs (versus) – в сравнении.

Наличие геморрагического шока повышает вероятность развития СВ в 2,46 – 14,4 раз при регистрации УР ≥ 3 баллов. Чем выше балл УР на фоне геморрагического шока, тем достовернее отличие между группами (табл. 6). Правда, эта закономерность характерна только в первые сутки от начала кровопотери, поскольку уже в конце первых суток у наиболее тяжёлых пациентов возникает высокая вероятность развития ДФ с УР-2-3 балла на фоне ПОН и других феноменов СВ.

Для более детального рассмотрения роли геморрагического шока в генезе СВ и ПОН, было проведено сравнение групп пациентов без шока и двух шоковых подгрупп с коррекцией шока и с развитием ПОН (таблица 18).

Таблица 18 - Описательная статистика и достоверные отличия исследуемых показателей в группах «БЕЗ ШОКА», «ШОК/КОРР», «ШОК/ПОН»
($M \pm \sigma / Me / 25\% - 75\%$)

Показатель		БЕЗ ШОКА (n=13)	ШОК/КОРР (n=13)	ШОК/ПОН (n=13)
СРБ (мг/дл)	$M \pm \sigma$	3,43±4,16	2,96±3,23	1,82±1,96
	Me/%	1,6/0,54-4,3	1,4/0,78-3,5	1,2/0,36-2,99
ИЛ-6 (пг/мл)	$M \pm \sigma$	40,19±27,25 ³	75,14±123,54 ³	4674,84±8844,22 ^{1,2}
	Me/%	42,4/14,3-53,5	32,5/25,5-51,1	114,0/73,5-3640,0
ИЛ-8 (пг/мл)	$M \pm \sigma$	140,18±396,95 ³	145,05±203,52 ³	2245,27±4020,83 ^{1,2}
	Me/%	18,4/4,9-39,1	21,5/7,9-327,0	138,0/51,4-1342,0
ИЛ-10 (пг/мл)	$M \pm \sigma$	12,2±9,67 ³	68,93±75,03 ³	748,15±1203,94 ^{1,2}
	Me/%	7,1/6,8-13,7	49,7/4,9-106,0	90,3/38,1-597,0
ФНО α (пг/мл)	$M \pm \sigma$	133,92±405,04	171,6±325,02	291,46±737,18
	Me/%	16,6/7,8-28,9	19,6/15,0-123,0	50,2/23,1-161,0
Миоглобин (нг/мл)	$M \pm \sigma$	128,41±102,51 ³	177,86±197,47 ³	423,03±348,36 ^{1,2}
	Me/%	85,6/47,4-189,0	155,0/89,0-175,0	364,0/96,7-682,0
Тропо нин (нг/мл)	$M \pm \sigma$	0,19±0,19 ³	0,39±0,3 ³	24,69±68,71 ^{1,2}
	Me/%	0,10/0	0,19/0,19-0,56	0,55/0,19-1,7
Кортизол (ммоль/л)	$M \pm \sigma$	837,23±492,11 ³	1049,69±867,28	1479,23±795,37 ¹
	Me/%	913,0/358,0-1197,0	1084,0/308,0-1266,0	1395,0/946,0-1532,0
D-димеры (мкг/мл)	$M \pm \sigma$	1,04±0,52 ³	1,4±0,6	1,77±0,44 ¹
	Me/%	1,0/1,0	1,0/1,0-2,0	2,0/2,0-2,0

Примечание. Надстрочным шрифтом отмечены достоверные отличия (тест Дункана, $p < 0,05$): ¹ - от группы «БЕЗ ШОКА»; ² - от группы «ШОК/КОРР»; ³ - от группы «ШОК/ПОН»

После разделения пациентов с шоком на подгруппы с коррекцией шока в течение 24 часов - «ШОК/КОРР» и формирования ПОН – «ШОК/ПОН», стала очевидна роль цитокинов в патогенезе развития полиорганной недостаточности. Образное определение «цитокиновая буря» [Bone] применимо именно относительно показателей подгруппы с ПОН. По ряду цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), а также по уровню миоглобина и тропонина I, группа с ПОН статистически достоверно отличается от группы с коррекцией шока. Интересно, что по этим же показателям нет достоверного отличия пациентов без шока и с коррекцией шока, а на первый план выходит различие данных групп по интегральным шкалам и коэффициентам. Соответственно, различие данных групп касается и факта развития ПОН (таблица 19).

Таблица 19 - Описательная статистика и достоверные отличия исследуемых показателей в группах «БЕЗ ШОКА», «ШОК/КОРР», «ШОК/ПОН»

($M \pm \sigma / Me / 25\% - 75\%$)

Показатель		БЕЗ ШОКА (n=13)	ШОК/КОРР (n=13)	ШОК/ПОН (n=13)
УР (балл)	$M \pm \sigma$	2,23±1,01 ^{2,3}	3,0±0,7 ^{1, 3}	3,54±1,39 ^{1,2}
	Me/%	2,0/2,0-3,0	3,0/3,0-3,0	3,0/3,0-5,0
Шкала СВ (балл)	$M \pm \sigma$	2,77±1,01 ^{2,3}	5,07±1,32 ^{1,3}	6,77±1,9 ^{1,2}
	Me/%	3,0/3,0	5,0/4,0-6,0	7,0/7,0-8,0
SOFA (балл)	$M \pm \sigma$	0,23±0,83 ^{2,3}	2,31±1,43 ^{1,3}	10,15±4,9 ^{1,2}
	Me/%	0	3,0/2,0-3,0	10,0/6,0-14,0
V Кровооп (мл)	$M \pm \sigma$	1388±470 ^{2,3}	3000±810 ¹	3523±2726 ¹
	Me/%	1350/1000-1500	3000/2500-3500	3000/2000-4000

Примечание. Надстрочным шрифтом отмечены достоверные отличия (тест Дункана, $p < 0,05$): ¹ - от группы «БЕЗ ШОКА»; ² - от группы «ШОК/КОРР»; ³ - от группы «ШОК/ПОН»

Оценка различий между шокowymi подгруппами непараметрическими методами (тест Манна-Уитни) показала роль шкал оценки СВ и ПОН (Таблица 20). Различие по медиаторам СВР зафиксировано только по ИЛ-6, повышение уровня которого было наиболее значительным (таблица 18).

Таблица 20 - Статистически значимые отличия групп контроля, сравнения, «БЕЗ ШОКа», «ШОК/КОРР», «ШОК/ПОН» по исследуемым показателям, интегральным шкалам и коэффициентам (тест Манна-Уитни, $p < 0,05$)

Группы	«БЕЗ ШОКа» (n=13)	«ШОК/КОРР» (n=13)	«ШОК/ПОН» (n=13)
«БЕЗ ШОКа» (n=13)		Укр, тропонин, УР, шкала СВ, SOFA, ФГ	Укр, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, миоглобин, тропонин, кортизол, УР, шкала СВ, SOFA
«ШОК/КОРР» (n=13)	Укр, тропонин, УР, шкала СВ, SOFA, ФГ		ИЛ-6, шкала СВ, SOFA
«ШОК/ПОН» (n=13)	Укр, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, миогл, тропонин, кортизол, УР, шкала СВ, SOFA	ИЛ-6, шкала СВ, SOFA	

Примечание. В группе сравнения значения миоглобина, тропонина, кортизола не определялись

Для большей наглядности основные феномены СВ в группе без шока и двух подгруппах шокового состояния представлены на рисунке 4. Эти данные имеют более принципиальное значение, поскольку именно здесь учитываются не просто количественные изменения показателей СВ, но определяются конкретные качественные критерии этого процесса. Подобный подход позволил разделить проявления СВР, присущие состояниям с фактом кровопотери и в случаях кровопотери с развитием клиники геморрагического шока и ПОН.

На основании подобного разделения удалось установить наличие и динамику реализаций феноменов СВ при кровопотере без развития геморрагического шока, с шоком и в группе с быстрой коррекцией шока. Наличие мощного системного повреждения в виде острой патологической кровопотери, быстрота и адекватность коррекции волевического дефицита ОЦК, быстрый клинический ответ на проводимую терапию, индивидуальная реактивность организма – это основные факторы, влияющие на развитие СВР и формирование СВ.

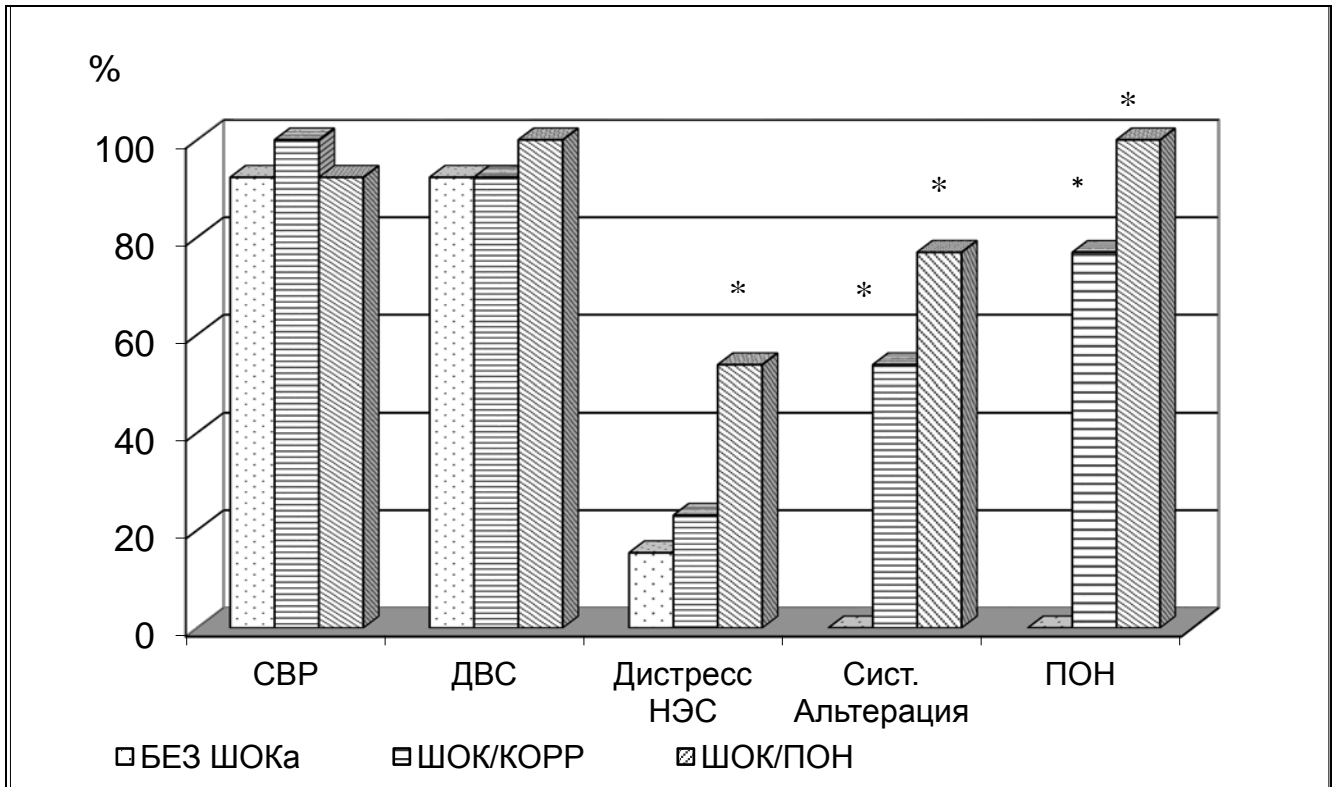


Рисунок 4 - Выраженность феноменов СВ в группах больных при коррекции ПОН в течение 24 часов.

Примечание. Контрольная группа и группа сравнения не указаны, т. к. указанные феномены не регистрируются. Статистически значимые отличия: * - отличие от группы «БЕЗ ШОКа». Исследуемые группы статистически значимо отличаются от групп контроля и сравнения (χ^2 , $p < 0,05$), кроме «БЕЗ ШОКа» - не отличается от контроля и сравнения по выраженности дистресс НЭС

Для всех трех рассматриваемых групп было характерно наличие СВР и микротромбообразования, наличие системной альтерации наблюдалось при развитии геморрагического шока и в большей степени при его персистенции в течение 24 часов и отсутствия быстрого купирования ПОН в этот период (рис. 3). Регистрация ПОН в подгруппах больных с шоком (КОРР и ПОН) в течение первых 24 часов не дает значимой разницы: соответственно 76,9% и 100%. Причем, параметры ПОН в группе с коррекцией шока в основном составляли изменения со стороны количества тромбоцитов ($< 150 \times 10^9$) и среднего АД (< 70 Мм Нг). В случае адекватной коррекции шока в течение первых суток данные показатели приходили в норму и наличие ПОН устранялось. После первых суток ПОН в 100% наблюдений было характерно для группы «ШОК/ПОН» и шоковые подгруппы достоверно различались по этому показателю.

При сравнительном анализе распределения значений УР в группах с коррекцией шока и с ПОН были выявлены различия только по абсолютно критическому уровню СВР: УР-5 (таблица 21). Этот же уровень реактивности характерен для большинства случаев с летальными исходами, которые были зарегистрированы только в группе ШОК/ПОН.

Таблица 21 - Распределение УР в группах «БЕЗ ШОКа», «ШОК/КОРР» и «ШОК/ПОН»

исследуемые группы	n	Распределение пациентов по УР (баллы)				
		%/(абс.)				
		1	2	3	4	5
«БЕЗ ШОКа»	13	7,7(1)	61,5(8)	23,1(3)	7,7(1)	0
«ШОК/КОРР»	13	0	23,1(3)	53,8(7)	23,1(3)	0
«ШОК/ПОН»	13	7,7(1)	15,4(2) ¹	30,8(4)	7,7(1)	38,4(5) ^{1,2}
«ШОК/ПОН/летальные исходы»	7	0	0	28,6(2)	14,3(1)	57,1(4)

Примечание. ¹ - отличия от группы «БЕЗ ШОКа», ²- отличие от группы «ШОК/КОРР» (χ^2 , $p < 0,05$). Ур 0 в представленных группах не зарегистрирован

Соотношение СВ и пред-СВ в шоковых подгруппах представлены на рисунке 5. Так, у пациентов с коррекцией шока наличие СВ выявлялось в 76,9%, а пред-СВ в 23,1% случаев наблюдения. В группе с ПОН регистрация фаз СВ соответственно составила: наличие СВ – 92,3%; нет СВ – 7,7%. Таким образом, в целом развитие СВ характерно в обеих группах пациентов. Вероятно, здесь более информативен анализ развития отдельных фаз и вариантов течения СВ в зависимости от степени компенсации этого процесса.

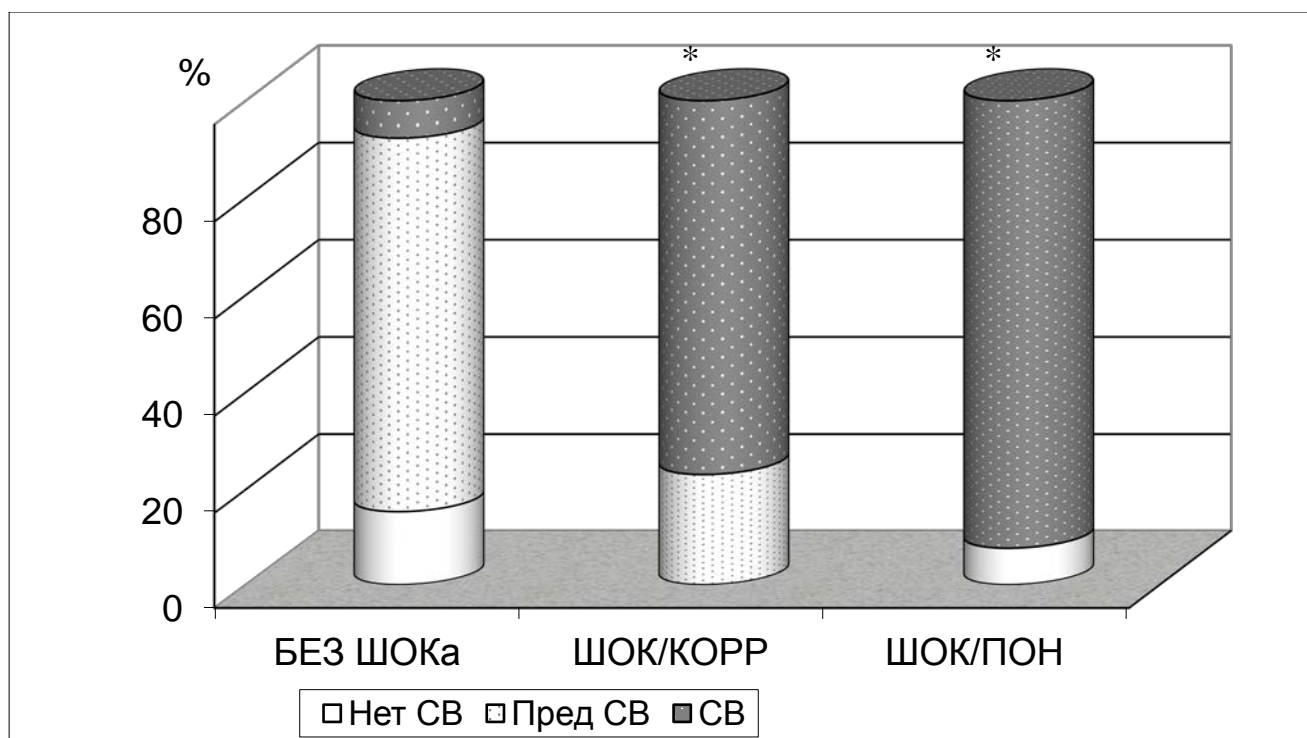


Рисунок 5 - Соотношение фаз развития СВ в исследуемых группах.

Примечание: * - отличия от группы «БЕЗ ШОКа» статистически значимы (χ^2 , $p < 0,05$).

Для определения вероятности и риска развития СВ в зависимости от наличия ПОН пациенты с УР = 4 и 5 в шоковых подгруппах были объединены (таблица 22).

Таблица 22 - Относительный риск развития СВ в группах «ШОК/КОРР» и «ШОК/ПОН» в зависимости от наличия ПОН

Пары для сравнения по УР	Отношение шансов	95% доверительный интервал	Критерий Фишера
2 vs 3	0,86	0,09 – 7,85	0,76
2 vs (4-5)	3,0	0,30 – 30,21	0,34
3 vs (4-5)	3,5	0,53 – 23,16	0,18

Примечание. vs (versus) – в сравнении

В случае отсутствия коррекции геморрагического шока и формирования ПОН, вероятность развития СВ повышается в 3,0 – 3,5 раза у пациентов с УР = 4-5 баллов, по сравнению с подобными пациентами в группе с коррекцией шока. Данный факт подтверждает то, что развитие ФФУ является очевидным

фактором риска ПОН, но при этом развитие ПОН является частым, но не атрибутивным признаком этой фазы СВ, поскольку возможны субкомпенсированные её варианты, поддающиеся купированию адекватной интенсивной терапией.

Для оценки информационной значимости исследуемых параметров СВР в группах с развитием геморрагического шока, был проведен ROC – анализ (таблица 23). Информационная значимость СВР была в каждой из групп неудовлетворительная, другие цитокины наиболее сильно проявляли свою роль в группе с ПОН (ИЛ-6) и с летальными исходами, в которой явления ПОН и СВ были максимально выражены. Характерно, что наиболее высокие степени прогностической эффективности во всех шоковых группах имел показатель шкалы СВ.

Таблица 23 - Диагностическая эффективность исследуемых показателей СВР в группах «ШОК», «ШОК/ПОН», «ШОК/КОРР» и «ШОК/ПОН/летальные исходы»

Показатели	Площадь под кривой – AUC (M±σ)			
	Группа сравнения/ группа «ШОК»	Группа сравнения/ группа «ШОК/ПОН»	Группа сравнения/ группа «ШОК/КОРР»	Группа сравнения/ группа летальные исходы
СВР	0,450 ± 0,104	0,373 ± 0,096	0,567 ± 0,101	0,489 ± 0,115
ИЛ 6	0,680 ± 0,086	0,814 ± 0,089	0,639 ± 0,090	0,920 ± 0,046
ИЛ 8	0,663 ± 0,091	0,720 ± 0,094	0,603 ± 0,094	0,884 ± 0,057
ИЛ 10	0,797 ± 0,072	0,783 ± 0,082	0,676 ± 0,086	0,902 ± 0,060
ФНОα	0,661 ± 0,096	0,673 ± 0,092	0,654 ± 0,096	0,759 ± 0,074
Миоглобин	0,688 ± 0,089	0,746 ± 0,094	0,643 ± 0,092	0,853 ± 0,081
Тропонин	0,788 ± 0,071	0,763 ± 0,089	0,772 ± 0,074	0,844 ± 0,092
Кортизол	0,645 ± 0,090	0,743 ± 0,085	0,582 ± 0,094	0,826 ± 0,094
УР	0,744 ± 0,082	0,694 ± 0,099	0,626 ± 0,092	0,875 ± 0,070
Шкала СВ	0,923 ± 0,044	0,868 ± 0,075	0,828 ± 0,067	0,967 ± 0,026
Кровопот	0,945 ± 0,035	0,700 ± 0,086	0,882 ± 0,054	0,681 ± 0,108

Примечание. Оценка качества модели: значения AUC: ≥0,9 – «отлично», 0,8-0,9 – «очень хорошо», 0,7-0,8 – «хорошо», 0,6-0,7 – «удовлетворительно»

В итоге, группа «ШОК» отличается от группы «БЕЗ ШОКА» по выраженности феноменов системной альтерации и ПОН, а также по частоте развития СВ в целом. В то время как эти различия между шоковыми подгруппами

сглажены, отчасти вследствие отсутствия данных динамики процесса при межгрупповом анализе.

3.2. Анализ корреляционных взаимосвязей показателей СВР и интегральных шкал в исследуемых группах

Формирование корреляционных связей показателей СВР и интегральных шкал в группах «ШОК» и «БЕЗ/ШОКа» отражает функциональное напряжение гомеостаза, происходящее при кровопотере и развитии СВ. Без СВ корреляционные связи между функциональными элементами системного воспаления практически не регистрируются (в группе контроля одна слабая корреляционная связь в паре ИЛ 8 – миоглобин, $R = 0,44$). При наличии фактора альтерации, инициированного кровопотерей, происходит активизация функциональных элементов в рамках единого типового патологического процесса. Чем выше нагрузка, тем больше структурных компонентов включается в процесс, отражая этапность в реализации принципа мозаичности функционирования систем и органов [Д.С. Саркисов].

При множественном корреляционном анализе исследуемых групп обращает на себя внимание значительное различие в количестве корреляционных взаимосвязей медиаторов СВР, с подавляющим перевесом в сторону группы с наличием геморрагического шока: 12 против 0 (таблица 24). В данном случае рассматривается количество корреляционных пар, а не степень взаимодействия.

Таблица 24 - Корреляционные связи показателей СВР в группах «БЕЗ ШОКа» и «ШОК» (коэффициент Спирмана, $p < 0,05$)

n/n	Корреляционная пара	«ШОК»	«БЕЗ ШОКа»
1	ИЛ 6 - ФНО α	+ 0,44	-
2	ИЛ 6 – ИЛ 8	+ 0,66	-
3	ИЛ 6 – ИЛ 10	+ 0,72	-
4	ИЛ 6 - кортизол	+ 0,62	-

Продолжение таблицы 24

5	ИЛ 8 - ФНО α	+ 0,44	-
6	ИЛ 8 – ИЛ 10	+ 0,66	-
7	ИЛ 8 - кортизол	+ 0,53	-
8	ИЛ 10 - ФНО α	+ 0,40	-
9	ИЛ 10 - кортизол	+ 0,63	-
10	ИЛ 10 - тропонин	+ 0,43	-
11	Миоглобин - кортизол	+ 0,45	-
12	Тропонин - кортизол	+ 0,53	-

Примечание. Коэффициент корреляции (R). Низкий уровень корреляции – R=0,4-0,59; средний уровень – R=0,6-0,79; высокий уровень – R=0,8-1,0. Пары факторов, не имеющих существенной корреляционной связи в обеих группах, в таблице не указаны.

Количество взаимосвязей между медиаторами СВР, интегральными показателями и шкалами (УР, шкала СВ, шкала SOFA), также представлено большинством в группе «ШОК»: 13 против 1 (таблица 25).

Таблица 25 - Корреляционные связи показателей СВР, УР и интегральных шкал СВ и ПОН в группах «БЕЗ ШОКа» и «ШОК» (коэффициент Спирмана, $p < 0,05$)

n/n	Корреляционная пара	«ШОК»	«БЕЗ ШОКа»
1	УР – ИЛ 6	+ 0,78	-
2	УР – ИЛ 8	+ 0,74	+ 0,70
3	УР - ИЛ 10	+ 0,88	-
4	УР - ФНО α	+ 0,65	-
5	УР - кортизол	+ 0,58	-
6	УР – шкала СВ	+ 0,79	+ 0,68
7	Шкала СВ – ИЛ 6	+ 0,86	-
8	Шкала СВ – ИЛ 8	+ 0,65	-
9	Шкала СВ – ИЛ 10	+ 0,81	-
10	Шкала СВ - ФНО α	+ 0,43	-
11	Шкала СВ - миоглобин	+ 0,49	-
12	Шкала СВ - тропонин	+ 0,47	-
13	Шкала СВ - кортизол	+ 0,76	-
14	Шкала СВ - SOFA	+ 0,55	-

Продолжение таблицы 25

15	SOFA – ИЛ 6	+ 0,52	-
16	SOFA - тропонин	+ 0,52	-

Примечание. Коэффициент корреляции (R). Низкий уровень корреляции – R=0,4-0,59; средний уровень – R=0,6-0,79; высокий уровень – R=0,8-1,0. Пары факторов, не имеющих существенной корреляционной связи в обеих группах, в таблице не указаны

Интересно отметить, что в группе «ШОК» сформирована корреляционная пара между показателями интегральных шкал: шкалы СВ и SOFA, оценивающих степень декомпенсации функционирующих систем организма.

При аналогичном сравнении шоковых подгрупп количество корреляционных пар соразмерно (таблица 26).

Таблица 26 - Корреляционные связи показателей СВР и интегральных шкал в группах «ШОК/ПОН» и «ШОК/КОРР» (коэффициент Спирмана, $p < 0,05$)

n/n	Корреляционная пара	«ШОК/ПОН»	«ШОК/КОРР»
1	ИЛ 6 - ФНО α	+ 0,76	-
2	ИЛ 6 – ИЛ 8	+ 0,82	-
3	ИЛ 6 – ИЛ 10	+ 0,81	-
5	ИЛ 8 - ФНО α	+ 0,85	-
6	ИЛ 8 – ИЛ 10	+ 0,81	-
7	ИЛ 10 - ФНО α	+ 0,71	-
8	ИЛ 10 - кортизол	-	+ 0,81
9	ИЛ 10 - тропонин	-	+ 0,62
10	Тропонин - кортизол	+ 0,75	-
11	СРБ – ИЛ 10	-	- 0,68
12	СРБ - кортизол	-	- 0,64
13	УР - СРБ	-	- 0,76
14	УР – ИЛ 6	+ 0,89	+ 0,64
15	УР – ИЛ 8	+ 0,89	-
16	УР - ИЛ 10	+ 0,94	+ 0,69
17	УР - ФНО α	+ 0,81	-
18	УР - кортизол	-	+ 0,73
19	УР – шкала СВ	+ 0,83	+ 0, 71
20	Шкала СВ - СРБ	-	- 0,58
21	Шкала СВ – ИЛ 6	+ 0,79	+ 0,56

На первый план выступает качественный состав корреляционных пар. Так, в группе с ПОН, высокий уровень корреляции наблюдается между основными провоспалительными медиаторами СВР: ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНО α . Эти же показатели имеют высокий уровень корреляции с расчетными данными шкалы СВ и УР, характеризуя важную роль именно интегрального подхода в оценке СВ. Кроме того, наличие сильного корреляционного взаимодействия выше перечисленных медиаторов и пары тропонин - кортизол в группе с ПОН, наглядно показывает их роль в патогенезе ПОН.

У пациентов с коррекцией шока подобной картины не наблюдается. Корреляционные пары основных провоспалительных медиаторов СВР (ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО α) не сформированы, доминируют корреляционные взаимодействия ИЛ10 и СРБ. Эти медиаторы образуют пары с кортизолом, тропонином I, между собой и интегральными показателями. Уровень корреляции средний, кроме пары ИЛ 10 – кортизол ($R = +0,81$), появляется ряд пар с отрицательной корреляцией, прежде всего, с участием СРБ, возможно потому, что это относительно поздний по времени медиатор СВР (для первых суток воспалительного процесса).

Можно сделать вывод о геморрагическом шоке, как о мощном факторе альтерации с мобилизацией структурных компонентов СВ и формированием перекрестных взаимодействий для быстрой инициации и прогрессирования этого типового патологического процесса. Достаточно убедительно прослеживается корреляционное взаимодействие практически всех феноменов СВ в группе «ШОК».

3.3. Влияние объема и времени острой кровопотери, осложнившей течение беременности и родов на развитие системного воспаления

Особенностью кровопотери при осложненном течении беременности и родов является этапность, которая проявляется в суммарном накоплении объема кровопотери в дородовом, родовом и послеродовом периодах, во время и после оперативного родоразрешения, возможным последующим продолжением

кровотечения, что требует повторных операций. В группе пациентов с шоком операционная активность была максимальной, для остановки кровотечения потребовалась и гистерэктомия и повторные ревизии брюшной полости для остановки кровотечения (таблица 27).

Таблица 27 - Операционная активность при различных осложнениях беременности и родов в исследуемых группах

лечение	Отслойка плаценты		Гипотоническое кровотечение		ЭАЖ	вращение плаценты		разрыв матки
	«ШОК»	«БЕЗ ШОКа»	«ШОК»	«БЕЗ ШОКа»	«ШОК»	«ШОК»	«БЕЗ ШОКа»	«ШОК»
ЭМ	0	0	8	2	4	1	0	0
КС	2	1	0	0	0	1	1	0
КС + ЭМ	5	3	0	0	1	1	0	3
Ре ЛТ	0	0	5	0	2	1	0	0
клеммы	0	0	0	3	0	1	1	0
ПВПА	1	0	1	0	3	1	0	0

Примечание: ЭМ-экстирпация матки; КС-кесарево сечение; Ре ЛТ- повторные операции; клеммы – наложение клемм на параметральную клетчатку, ПВПА- перевязка внутренних подвздошных артерий

В таблице 28 представлено соотношение причин и объема кровопотери. Пациенты с шоком достоверно отличаются от пациентов без шока по объему кровопотери, что является закономерным.

Таблица 28 - Причины и объем кровопотери в исследуемых группах

Причина кровотечения	группы		V кровопотери (M±σ)	
	«ШОК»	«БЕЗ ШОКа»	«ШОК»	«БЕЗ ШОКа»
Отслойка плаценты (n=11)	7	4	2814,29 ± 598,41	1775,0 ± 634,43
Гипотоническое Кровотечение (n=15)	После родов	1	3644,44 ± 3240,41	1235,71 ± 232,23
	После КС	4		
	После ВПМ	3		
ЭАЖ* (n=5)	5	0	2960,0 ± 1197,08	0
вращение плаценты (n=3)	2	1	3500,0 ± 707,11	1500,0
Разрыв матки (n=2)	2	0	3000,0 ± 0,0	0
Прочие (n=3)	2	1	2000,0	800,0

Примечание. * - ЭАЖ (эмболия амниотической жидкостью); КС – кесарево сечение; ВПМ – выскабливание полости матки

Кроме того, пациенты с шоком независимо от причины имели острую массивную кровопотерю с объемом более 2000,0 мл.

В ряде случаев была выбрана выжидательная тактика с попытками остановить кровотечение консервативным путем. Этим обстоятельством и объясняется различное время первого обследования пациенток в исследуемой группе: до 12 часов и более 12 часов от начала кровотечения. Забор крови на исследование происходил после достижения критического объема (>10-15%), когда появлялась необходимость в более активной гемостатической терапии и в неотложных мерах для коррекции гиповолемического состояния и шоковых явлений.

При острой массивной кровопотере с потерей объема крови в короткий промежуток времени исследование проводилось в первые часы (до 12 часов) – 84,6%, причем в шоковой группе зарегистрировано развитие СВ в 69,2%. В случае более растянутой во времени кровопотере исследование проводилось после 12 часов (15,4% наблюдений), СВ было выявлено в 15,4% случаев и тоже у пациентов с шоком. При отсутствии более частого мониторинга показателей СВР у этих пациентов не представляется возможным определить наличие СВ до 12 часов. При этом надо учитывать тот факт, что развитие СВ требует экспрессии большого числа генов, а его реализация на тканевом уровне - не менее 3-5 часов от момента инициации процесса.

Тем не менее, проведенное исследование показывает, что признаки СВ у пациентов без шока и с шоком регистрируются преимущественно в первые 12 часов после начала кровотечения. СВ в группе без шока было зарегистрировано у одного пациента, а пред-СВ зафиксировано у 76,9%. У пациентов с шоком в первые 12 часов СВ обнаружено у 69,2% обследуемых, с регистрацией СВ в более поздний период у 15,4%. Наибольший процент пред-СВ в этой группе также был зафиксирован в первые 12 часов – 11,5% (таблица 29).

Таблица 29 - Распределение УР и регистрация СВ и пред СВ в группах «БЕЗ ШОКа» и «ШОК» в зависимости от времени забора крови после кровопотери абс. (%)

Группы	Часы забора крови	УР (баллы)					всего	Пред СВ	СВ
		1	2	3	4	5			
БЕЗ/ШОКа (n=13)	<12	1 (7,7)	7 (53,8)	3 (23,1)	1 (7,7)	0	12(92,3)	10(76,9)	1 (7,7)
	>12	0	1 (7,7)	0	0	0	1 (7,7)	1	0
ШОК (n=26)	<12	1 (3,8)	4 (15,4)	7 (26,9)	4 (15,4)	5 (19,3)	21(80,8)	3 (11,5)	18(69,2)
	>12	0	1 (3,8)	4 (15,4)	0	0	5 (19,2)	1 (3,8)	4 (15,4)

Таким образом, именно в первые 12 часов после кровопотери фиксируется большинство случаев фазы флогогенного удара СВ (УР = 4-5, шкала СВ \geq 5 баллов) на фоне шоковых явлений и пред СВ в случае, когда не было клинических проявлений шока или была его быстрая коррекция.

При анализе феноменов СВ в зависимости от объема кровопотери в общей исследуемой группе без разделения на шок или его отсутствие, прослеживается явная связь в регистрации данных феноменов с нарастанием объема кровопотери (таблица 30). Причем, такие феномены СВ, как СВР и микротромбообразование (ДВС) регистрируются в большом проценте наблюдений независимо от объема кровопотери, а проявления альтерации, дистресса НЭС и ПОН характерны для высоких цифр кровопотери.

Таблица 30 - Регистрация феноменов СВ в исследуемой группе (n=39) в зависимости от объема кровопотери абс./(%)

Объем кровопотери (мл) (n=39)	Феномены СВ					СВ
	СВР	Альтерация	ДВС	Дистресс НЭС	ПОН	
750 -1500 (n=12)	11 (28,2)	1 (2,6)	11 (28,2)	2 (5,1)	2 (5,1)	3 (7,7)
1500 – 2000 (n=6)	6 (15,4)	3 (7,7)	5 (12,8)	1 (17)	2 (5,1)	3 (7,7)
>2000 (n=21)	20 (51,3)	13 (33,3)	21 (53,9)	8 (20,5)	8 (20,5)	17 (43,6)

Примечание. В скобках указаны % значения по отношению к n=39

Для определения вероятности и риска развития СВ в зависимости от объема кровопотери для расчета был задействован принцип: есть СВ – нет СВ (таблица 31). Оказалось, что риск развития СВ увеличивается в 3,0 – 12,75 раз в зависимости от нарастания объема кровопотери.

Таблица 31 - Относительный риск развития СВ в зависимости от объема кровопотери

Пары для сравнения по V кровопотери (мл)	Отношение шансов	95% доверительный интервал	Критерий Фишера
(1500-2000) vs (750-1500)	3,0	0,36 – 24,70	0,29
(>2000) vs (1500-2000)	4,25	0,59 – 30,64	0,16
(>2000) vs (750-1500)	12,75	2,25 – 72,34	0,003

Примечание. vs (versus) – в сравнении

При сравнении исследуемых групп в зависимости от объема кровопотери и регистрации основных феноменов СВ было выявлено, что 76,9% пациентов без шока группе имели кровопотерю до 1500 мл, а в группе с шоком наибольшее число случаев СВ (65,4%) зафиксировано при кровопотере более 2000 мл (76,9%). Разумеется, больший объем кровопотери подразумевает развитие клиники геморрагического шока. В нашем исследовании акцент сделан на регистрацию феноменов СВ в зависимости от объема кровопотери (таблица 32).

Таблица 32 - Выраженность феноменов СВ в исследуемых группах в зависимости от объема кровопотери абс./(%)

группы	Объем кровопотери	Феномены СВ					СВ
		СВР	Альтернация	ДВС	Дистресс НЭС	ПОН	
БЕЗ ШОКа (n=13)	750 -1500 (n=10)	9 (90)	0	9 (90)	2 (20)	0	1
	1500 – 2000 (n=2)	2 (100)	0	2 (100)	0	0	0
	>2000 (n=1)	1	0	1	0	0	0
ШОК (n=26)	750 -1500 (n=2)	2 (100)	1 (50)	2 (100)	0	2 (100)	2 (100)
	1500 – 2000 (n=4)	4 (100)	3 (75)	3 (75)	1 (25)	2 (50)	3 (75)
	>2000 (n=20)	19 (95)	13 (65)	20 (100)	8 (40)	8 (40)	17 (85)

Примечание. Летальные исходы были зарегистрированы только в группе «ШОК» при объеме кровопотери: 750-1500 мл – 1; 1500-2000 мл – 1; >2000 мл – 5 случаев соответственно

Для большей наглядности группы были разделены по объему кровопотери на две подгруппы: до 2000 мл и более 2000 мл (таблица 33).

Таблица 33 - Выраженность феноменов СВ в исследуемых группах в зависимости от объема кровопотери (абс./%)

группы	Объем кровопотери (мл)	Феномены СВ					СВ	Летальные исходы
		СВР	Альтерация	ДВС	Дистресс НЭС	ПОН		
БЕЗ ШОКА (n=13)	<2000(n=12)	11(84,6)	0	11(84,6)	2(15,4)	0	1(7,7)	0
	>2000(n=1)	1	0	1	0	0	0	0
ШОК (n=26)	<2000(n=6)	6 (100)	4(66,7)	5(83,3)	1(16,7)	4(66,7)	5(83,3)	2 (16,7)
	>2000(n=20)	19 (95)	13 (65)	20 (100)	8 (40)	8 (40)	17 (85)	5 (25)

Ранее было показано, что пациенты с шоком отличается от пациентов без шока по наличию системной альтерации и ПОН, а также большей частоте развития СВ, что подтверждают и данные таблицы 22.

В итоге объем и темп кровопотери влиял на развитие клиники геморрагического шока и, соответственно, вероятность развития СВ.

Резюме

Острая кровопотеря, осложнившая течение беременности и родов, является фактором инициации СВ. Так, при острой кровопотере регистрируются: СВР, тканевое повреждение, ДВС, дистресс-реакция нейроэндокринной системы. Наиболее существенным условием для развития СВ является наличие геморрагического шока, особенно без его адекватной коррекции. По частным показателям группа с шоком достоверно отличается от групп контроля и сравнения, а также от группы пациентов без шока. При дальнейшей детализации

оказалось, что достоверные отличия более всего характерны для ШОК/ПОН, в то время как подгруппа с ШОК/КОРР по значениям ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, миоглобина, тропонина I не отличается от группы пациентов без шока, но отличия регистрируются по данным УР и шкалы-СВ. В целом, для всех исследуемых групп было характерно наличие признаков СВР и микротромбообразования, а проявления системной альтерации, дистресса НЭС и ПОН, было характерно для группы с персистенцией шока более 24 часов.

Для пациентов с шоком характерно множество корреляционных связей между основными феноменами СВ. Это подтверждает наше предположение, что именно шоковые состояния являются условием для включения в процесс большего числа функциональных элементов. При этом СВР и микротромбообразование (ДВС) регистрируются независимо от объема кровопотери, а признаки системного повреждения, дистресса НЭС и ПОН характерны для высоких цифр кровопотери.

Летальные исходы зарегистрированы только в группе с ПОН и проявления СВ, коагулопатии (синдром ДВС крови) и ПОН были максимально выражены.

Исследования показали, что констатация развития и оценка выраженности СВ наиболее объективна с использованием интегрального коэффициента УР и шкалы СВ.

ГЛАВА 4. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА С ПОЗИЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ, ОСЛОЖНИВШЕЙ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

4.1. Оценка показателей системы гемостаза при острой кровопотере, осложнившей течение беременности и родов

В результате кровопотери возникает дефицит прокоагулянтов с гипокоагуляционным сдвигом в свертывающей системе крови. По ряду показателей гемостазиограммы исследуемые группы пациентов с шоком и без шока достоверно отличаются от группы контроля (таблица 34). Наиболее выражены гипокоагуляционные сдвиги у пациентов с шоком, которые достоверно отличаются от контрольной группы и группы без шока по большинству показателей гемостаза. Более того, только в шоковой группе наблюдается такое грозное осложнение как ДВС-синдром.

Таблица 34 - Описательная статистика и достоверные отличия показателей гемостаза в группе контроля, «БЕЗ ШОКа», «ШОК» ($M \pm \sigma / Me / 25\% - 75\%$)

Показатель		Группа контроля (n=11)	БЕЗ ШОКа (n=13)	ШОК (n=26)
Тромбоциты ($\times 10^9$)	$M \pm \sigma$	196,91 \pm 41,11 ³	161,92 \pm 61,28	124,77 \pm 68,45 ¹
	Me/%	198,0/164,0-224,0	160,0/101,0-200,0	130,0/60,0-190,0
АЧТВ (сек)	$M \pm \sigma$	25,71 \pm 1,09 ^{2,3}	30,37 \pm 7,22 ^{1,3}	73,13 \pm 52,62 ^{1,2}
	Me/%	25,7/24,5-26,6	30,0/29,0-35,0	59,0/33,0-90,0
ПТИ (%)	$M \pm \sigma$	98,81 \pm 10,04 ³	98,17 \pm 12,6 ³	64,48 \pm 34,44 ^{1,2}
	Me/%	95,9/93,1-111,6	98,0/88,0-107,0	63,00/44,0-94,0
МНО	$M \pm \sigma$	0,96 \pm 0,05 ³	1,05 \pm 0,11 ³	2,31 \pm 2,45 ^{1,2}
	Me/%	0,97/0,93-1,02	1,06/0,94-1,15	1,43/1,05-1,95
ПВ (сек)	$M \pm \sigma$	10,99 \pm 0,67 ^{2,3}	12,95 \pm 1,09 ^{1,3}	31,33 \pm 45,22 ^{1,2}
	Me/%	11,0/10,6-11,5	12,8/12,0-14,0	16,7/12,7-21,9
ТВ (сек)	$M \pm \sigma$	17,34 \pm 1,23	16,21 \pm 6,09	40,62 \pm 53,81
	Me/%	17,0/16,4-18,6	17,0/11,6-20,0	20,0/13,5-27,6
ФГ (г/л)	$M \pm \sigma$	7,2 \pm 1,97 ^{2,3}	3,3 \pm 0,93 ^{1,3}	1,73 \pm 1,09 ^{1,2}
	Me/%	7,6/5,4-9,3	3,42/2,7-4,14	1,39/0,85-2,5
D-димеры (нг/мл)	$M \pm \sigma$	0,63 \pm 0,23 ^{2,3}	1,04 \pm 0,52 ^{1,3}	1,59 \pm 0,55 ^{1,2}
	Me/%	0,5/0,5-1,0	1,0/1,0	2,0/1,0-2,0

Продолжение таблицы 34

Показатель		Группа контроля (n=11)	БЕЗ ШОКа (n=13)	ШОК (n=26)
ФА (%)	M±σ	-	10,63±18,14	25,28±34,5
	Me/%	-	3,5/3,1-9,4	6,75/3,2-33,0
Шкала DIC(балл)	M±σ	0±0 ^{2,3}	2,92±1,04 ^{1,3}	5,04±1,71 ^{1,2}
	Me/%	0	3,0/3,0	5,0/3,0-6,0
Шкала ДВС(фаза)	M±σ	0±0 ³	0 ³	2,08±1,71 ^{1,2}
	Me/%	0	0	2,0/0,0-3,0

Примечание. Надстрочным шрифтом отмечены достоверные отличия (тест Манна-Уитни, $p < 0,05$):¹ - от группы контроля; ² - от группы больных «БЕЗ ШОКа»; ³ - от группы больных «ШОК»

Для всех групп характерно повышение уровня D-димеров, отражающих напряжение в системе гемостаза в виде тромбинемии с образованием фибрина и последующего расщепления его плазмином. Подобное состояние характерно для поздних сроков гестации и является физиологичным. Значительное повышение уровня D-димеров (≥ 1000 нг/мл) регистрируется при декомпенсации системы гемостаза в результате гиперкоагуляционной реакции на кровопотерю или развитием ДВС-синдрома с повышением активности фибринолитической системы. В этом случае регистрируются достоверные отличия групп с шоком и без шока, как от группы контроля, так и между собой.

При дальнейшей детализации оказалось, что наибольшие изменения со стороны системы гемостаза характерны для группы с ПОН, которая статистически достоверно отличается от группы сравнения и группы с коррекцией шока (таблица 35). Это отличие касается как отдельных показателей гемостазиограммы (АЧТВ, ПТИ, ПВ, МНО, ФГ), так и интегральных шкал диагностики синдрома ДВС крови – шкалы DIC, клинико-лабораторной шкалы фаз синдрома ДВС. Группа с коррекцией шока достоверно отличалась от группы без шока только по фибриногену, содержание которого не достигало критического уровня гипофибриногенемии (< 1 г/л). Только в группе с ПОН зафиксирован балл ≥ 6 по шкале DIC и соответствующая фаза ДВС синдрома - III-IV у 10 пациенток.

Таблица 35 - Описательная статистика и достоверные отличия исследуемых показателей в группах «БЕЗ ШОКА», «ШОК/КОРР», «ШОК/ПОН»

($M \pm \sigma / Me / 25\% - 75\%$)

Показатель		БЕЗ ШОКА (n=13)	ШОК/КОРР (n=13)	ШОК/ПОН (n=13)
Тромбоциты	$M \pm \sigma$	161,92±61,28 ³	159,07±60,78 ³	90,46±59,29 ^{1,2}
	Me/%	160,0/101,0-200,0	140,0/130,0-210,0	70,0/50,0-130,0
BCK	$M \pm \sigma$	7,75±2,15 ³	8,39±3,07 ³	20,86±18,5 ^{1,2}
	Me/%	8,0/6,1-9,3	7,2/6,0-9,35	16,5/9,2-20,0
АЧТВ	$M \pm \sigma$	30,37±7,22 ³	40,24±18,88 ³	106,0±55,39 ^{1,2}
	Me/%	30,0/29,0-35,0	33,0/27,3-44,6	83,0/61,8-180,0
ПТИ	$M \pm \sigma$	98,17±12,6 ³	88,12±21,46 ³	40,8±28,25 ^{1,2}
	Me/%	98,0/88,0-107,0	90,0/75,7-101,4	44,9/28,2-51,5
МНО	$M \pm \sigma$	1,05±0,11 ³	1,18±0,25 ³	3,43±3,11 ^{1,2}
	Me/%	1,06/0,94-1,15	1,07/1,03-1,26	1,95/1,66-3,43
ПВ	$M \pm \sigma$	12,95±1,09 ³	13,81±2,85 ³	48,84±59,89 ^{1,2}
	Me/%	12,8/12,0-14,0	13,5/12,6-14,8	21,9/18,8-34,3
ТВ	$M \pm \sigma$	16,21±6,09 ³	16,6±4,09 ³	64,61±69,04 ^{1,2}
	Me/%	17,0/11,6-20,0	17,0/13,5-20,0	27,6/22,0-81,8
ФГ	$M \pm \sigma$	3,3±0,93 ^{2,3}	2,33±1,08 ^{1,3}	1,13±0,71 ^{1,2}
	Me/%	3,42/2,7-4,14	2,5/1,25-3,24	0,91/0,49-1,54
D-димеры	$M \pm \sigma$	1,04±0,52 ³	1,4±0,6	1,77±0,44 ¹
	Me/%	1,0/1,0	1,0/1,0-2,0	2,0/2,0-2,0
ФА	$M \pm \sigma$	10,63±18,14 ³	6,2±8,36	44,37±40,26 ¹
	Me/%	3,5/3,1-9,4	4,3/1,8-4,8	26,0/11,3-90,0
DIC	$M \pm \sigma$	2,92±1,04 ³	3,77±1,01 ³	6,31±1,25 ^{1,2}
	Me/%	3,0/3,0	3,0/3,0-4,0	6,0/6,0-7,0
ДВС фаза	$M \pm \sigma$	0 ³	1,0±1,35 ³	3,33±0,78 ^{1,2}
	Me/%	0	0,0/0,0-2,0	3,5/3,0-4,0

Примечание. Надстрочным шрифтом отмечены достоверные отличия (тест Манна-Уитни, $p < 0,05$): ¹ - от группы «БЕЗ ШОКА»; ² - от группы больных «ШОК/КОРР»;

³ - от группы больных «ШОК/ПОН»

При множественном корреляционном анализе взаимодействия показателей системы гемостаза в группах без шока и с шоком уже на этапе количественного подсчета корреляционных пар можно увидеть доминирование шоковой группы. Геморрагический шок является мощной нагрузкой на свертывающую систему крови с подключением практически всех структурных элементов для компенсации наступивших нарушений (таблицы 36, 37). Восемь сформированных корреляционных пар свидетельствует о более стабильном состоянии системы гемостаза в группе без шока, где явления гиповолемии и гипокоагуляции были

достаточно быстро компенсированы. У пациентов с шоком число корреляционных пар 62, из которых 20 пар закономерно показывают взаимосвязь показателей гемостазиограммы и шкал DIC и ДВС (таблица 36).

Таблица 36 - Корреляционные связи между показателями системы гемостаза в группе «БЕЗ ШОКА» (n=13, коэффициент Спирмана, $p < 0,05$)

показатели	Степени корреляций по диапазонам значений r		
	Низкая (r=0,4-0,59)	Средняя (r=0,6-0,79)	Высокая (r=0,8-1,0)
Тромбоциты	-	ФГ, шкала DIC	-
АЧТВ	-	-	-
ПТИ	-	ТВ	МНО, ПВ
МНО	-	ТВ	ПВ, ПТИ
ПВ	-	-	ПТИ, МНО, ТВ
ТВ	-	ПТИ, МНО	ПВ
ФГ	-	тромбоциты	-
D-димер	-	-	-
ФА	-	-	-
Шкала DIC	-	тромбоциты	-

Примечание. Низкий уровень корреляции – $R=0,4-0,59$; средний уровень – $R=0,6-0,79$; высокий уровень – $R=0,8-1,0$

Показательно, что степень корреляционного взаимодействия в паре шкала DIC и клинико – лабораторная шкала ДВС (используется в настоящее время реже) очень высока ($R = 0,91$; $p < 0,05$) и это позволяет обоснованно использовать обе взаимодополняющие шкалы для констатации наличия и фаз синдрома ДВС крови.

Группа с ПОН достоверно отличается от групп без шока и с коррекцией шока по уровню тромбоцитопении, что характерно не только для потери тромбоцитов в результате кровопотери, но и для их потребления в процессе микротромбообразования и блокады микроциркуляторного русла.

Учитывая, что этой группе соответствует максимальные концентрации цитокинов и проявление других феноменов СВ можно сделать вывод о центральной роли СВ и коагулопатии в патогенезе ПОН.

Таблица 37 - Корреляционные связи между показателями системы гемостаза в группе «ШОК» (n=26, коэффициент Спирмана, $p < 0,05$)

показатели	Степени корреляций по диапазонам значений r		
	Низкая ($r=0,4-0,59$)	Средняя ($r=0,6-0,79$)	Высокая ($r=0,8-1,0$)
тромбоциты	ВСК, АЧТВ, ПТИ, МНО, ПВ, ФГ, ФА	шкала ДВС	Шкала DIC
ВСК	тромбоциты, D-димер	АЧТВ, ПТИ, МНО, ПВ, ТВ, ФГ, ФА, шкала DIC, шкала ДВС	-
АЧТВ	тромбоциты, D-димер	ВСК, ПТИ, МНО, ПВ, ТВ, ФА, шкала DIC, шкала ДВС	ФА
ПТИ	тромбоциты, D-димер	ВСК, ТВ, АЧТВ, ФА,	МНО, ПВ, шкала DIC, шкала ДВС
МНО	тромбоциты, D-димер	АЧТВ, ТВ, ФА	ПТИ, ПВ, шкала DIC, шкала ДВС
ПВ	D-димер, ФА	ВСК, АЧТВ, ТВ	ПТИ, МНО, ФА, шкала DIC, шкала ДВС
ТВ	-	ВСК, АЧТВ, ПТИ, МНО, ПВ, ФГ, ФА, шкала DIC, шкала ДВС	-
ФГ	тромбоциты	ВСК, ПТИ, МНО, ТВ, D-димер, ФА	АЧТВ, ПВ, шкала DIC, шкала ДВС
D-димеры	ВСК, АЧТВ, ПТИ, МНО, ПВ, шкала DIC, шкала ДВС	ФГ	-
ФА	тромбоциты, ПВ	ВСК, АЧТВ, ПТИ, МНО, ТВ, ФГ, шкала DIC, шкала ДВС	-
Шкала DIC	D-димер	ВСК, АЧТВ, ТВ, ФА	тромбоциты, шкала ДВС, ПТИ, МНО, ПВ, ФА
Шкала ДВС	D-димер	тромбоциты, ВСК, АЧТВ, ТВ, ФА	ПТИ, МНО, ПВ, ФГ, шкала DIC

Примечание. Показатели в каждом ряду расположены по мере возрастания значений коэффициента корреляции (R). Низкий уровень корреляции – $R=0,4-0,59$; средний уровень – $R=0,6-0,79$; высокий уровень – $R=0,8-1,0$.

При оценке информационной значимости показателей системы гемостаза в шоковых группах был проведен ROC анализ. Оказалось, что уровень

тромбоцитов, фибриногена и ПТИ имеют неудовлетворительную диагностическую эффективность, а остальные параметры наиболее проявляют себя у пациентов с ПОН и в группе с летальными исходами (таблица 38).

Таблица 38 - Диагностическая эффективность исследуемых показателей системы гемостаза в группах «ШОК», «ШОК/ПОН», «ШОК/КОРР» и «ШОК/ПОН/летальные исходы»

Показатели	Площадь под кривой – AUC (M±σ)			
	Группа сравнения/ группа «ШОК»	Группа сравнения/ группа «ШОК/ПОН»	Группа сравнения/ группа «ШОК/КОРР»	Группа сравнения/ группа летальные исходы
Tr	0,327 ± 0,087	0,191 ± 0,075	0,210 ± 0,073	0,179 ± 0,083
ВСК	0,678 ± 0,086	0,836 ± 0,071	0,736 ± 0,079	0,920 ± 0,052
АЧТВ	0,811 ± 0,069	0,956 ± 0,030	0,711 ± 0,084	0,938 ± 0,039
ПТИ	0,210 ± 0,072	0,080 ± 0,062	0,192 ± 0,073	0,080 ± 0,045
МНО	0,796 ± 0,071	0,926 ± 0,061	0,836 ± 0,066	0,924 ± 0,043
ПВ	0,765 ± 0,076	0,926 ± 0,059	0,776 ± 0,078	0,920 ± 0,045
ТВ	0,670 ± 0,088	0,786 ± 0,099	0,675 ± 0,086	0,951 ± 0,034
ФГ	0,132 ± 0,057	0,092 ± 0,045	0,157 ± 0,063	0,096 ± 0,053
D димер	0,744 ± 0,083	0,744 ± 0,082	0,721 ± 0,085	0,667 ± 0,106
ФА	0,649 ± 0,092	0,827 ± 0,078	0,708 ± 0,085	0,866 ± 0,063

Примечание. Оценка качества модели: значения AUC: $\geq 0,9$ – «отлично», 0,8-0,9 – «очень хорошо», 0,7-0,8 – «хорошо», 0,6-0,7 – «удовлетворительно»

4.2. Анализ корреляционных связей показателей СВР и системы гемостаза у пациенток с острой кровопотерей, осложнившей течение беременности и родов

Факторы системы гемостаза и медиаторы СВР могут перекрестно активировать друг друга. Одной из задач нашего исследования была регистрация подобного взаимодействия при острой кровопотере, осложнившей течение беременности и родов. Для доказательства этого проведен множественный корреляционный анализ для исследования факта и силы взаимодействия между этими системами.

У пациентов без шока зафиксировано 8 корреляционных пар между показателями системы гемостаза и СВР, преимущественно с низкой степенью корреляции (таблица 39).

Таблица 39 - Корреляционные связи показателей СВР, гемостазиограммы и интегральных шкал в группе «БЕЗ ШОКА» (коэффициент Спирмана, $p < 0,05$)

показатели	Степени корреляций по диапазонам значений r		
	Низкая ($r=0,4-0,59$)	Средняя ($r=0,6-0,79$)	Высокая ($r=0,8-1,0$)
ИЛ-6	ФА	-	-
ИЛ-8	МНО, ПВ	ТВ	-
ИЛ-10	АЧТВ, ПТИ, МНО, ПВ	-	-
УР	D-димер	шкала СВ	-
шкала СВ	-	УР, D-димер	-

Примечание. Низкий уровень корреляции – $R=0,4-0,59$; средний уровень – $R=0,6-0,79$; высокий уровень – $R=0,8-1,0$

Наибольшее количество корреляционных связей было зарегистрировано в группе пациентов с шоком - 31 пара между показателями системы гемостаза и медиаторами воспаления. 30 корреляционных пар сформировали отдельные показатели СВР и гемокоагуляции с интегральными шкалами и УР (таблица 40). Подобное наблюдение позволяет сделать вывод: геморрагический шок выступает в качестве мощного фактора повреждения и ставит организм в условия максимального вовлечения функциональных компонентов систем гемостаза и воспаления с формированием устойчивых перекрестных корреляционных взаимодействий. Для оценки взаимосвязи эфферентных систем СВ и гемостаза важно знать именно количество задействованных функциональных элементов, а не относительный показатель силы взаимодействия, величина которого нестабильна и зависит от многих факторов в виде манифестации клинических проявлений, интенсивности и эффективности лечебных мероприятий, индивидуальной реактивности.

Таблица 40 - Корреляционные связи между показателями СВР, гемостазиограммы и интегральных шкал в группе «ШОК» (n=26, коэффициент Спирмана, $p < 0,05$)

показатели	Степени корреляций по диапазонам значений r		
	Низкая ($r=0,4-0,59$)	Средняя ($r=0,6-0,79$)	Высокая ($r=0,8-1,0$)
ИЛ-6	ВСК, ТВ, шкала DIC, шкала ДВС	АЧТВ, ПТИ, МНО, ПВ, ФГ	-
ИЛ-8	ПТИ, МНО	-	-
ИЛ-10	АЧТВ, ПТИ, МНО, ПВ, ФГ	-	-
миоглобин	ВСК, АЧТВ, ТВ, шкала DIC, шкала ДВС	ФГ	-
тропонин	ПТИ, МНО, ПВ, шкала DIC	-	-
кортизол	ВСК, АЧТВ, ПТИ, МНО, ПВ, ТВ, ФГ, шкала ДВС	-	-
УР	АЧТВ	-	-
Шкала СВ	ВСК, ТВ, ФА, шкала DIC, шкала ДВС	АЧТВ, ПТИ, МНО, ПВ, ФГ	-
Шкала SOFA	ТВ, ФГ, ФА	ВСК, АЧТВ, ПТИ, МНО, ПВ, шкала ДВС, тромбоциты	Шкала DIC

Примечание. Низкий уровень корреляции – $R=0,4-0,59$; средний уровень – $R=0,6-0,79$; высокий уровень – $R=0,8-1,0$

В таблице 41 представлены корреляционные связи между показателями СВР и коагулограммы в сравнении групп с шоком и без шока. Кроме ФНО α , практически все медиаторы СВР сформировали корреляционные пары у пациентов с шоком. Это наблюдение доказывает роль геморрагического шока в качестве мощного пускового фактора для активизации и последующего взаимного усиления типового патологического процесса СВ и системы гемостаза с формированием порочных кругов.

Таблица 41 - Корреляционные связи показателей СВР и гемостазиограммы в группах «БЕЗ ШОКа» и «ШОК» (коэффициент Спирмана, $p < 0,05$)

n/n	Корреляционная пара	«ШОК»	«БЕЗ ШОКа»
1	ИЛ 6 - ВСК	+ 0,44	-
2	ИЛ 6 - АЧТВ	+ 0,66	-
3	ИЛ 6 – ПТИ	+ 0,64	-
4	ИЛ 6 – МНО	+ 0,64	-

Продолжение таблицы 41

5	ИЛ 6 - ПВ	+ 0,62	-
6	ИЛ 6 - ТВ	+ 0,53	-
7	ИЛ 6 – ФГ	- 0,63	-
8	ИЛ 6 - ФА	-	+ 0,56
9	ИЛ 8 - ПТИ	- 0,43	-
10	ИЛ 8 – МНО	+ 0,41	+ 0,58
11	ИЛ 8 - ПВ	-	+ 0,57
12	ИЛ 8 - ТВ	-	+ 0,61
13	ИЛ 10 - АЧТВ	+ 0,50	+ 0,56
14	ИЛ 10 - ПТИ	- 0,46	- 0,57
15	ИЛ 10 - МНО	+ 0,43	+ 0,57
16	ИЛ 10 - ПВ	+ 0,52	+ 0,56
17	ИЛ 10 - ФГ	- 0,40	-
18	Миоглобин - ВСК	+ 0,50	
19	Миоглобин - АЧТВ	+ 0,51	-
20	Миоглобин - ТВ	+ 0,52	-
21	Миоглобин - ФА	+ 0,50	
22	Тропонин - ПТИ	- 0,46	-
23	Тропонин - МНО	+ 0,45	-
24	Тропонин - ПВ	+ 0,51	-
25	Кортизол - ВСК	+ 0,43	-
26	Кортизол - АЧТВ	+ 0,54	-
27	Кортизол - ПТИ	- 0,44	-
28	Кортизол – МНО	+ 0,44	-
29	Кортизол - ПВ	+ 0,52	-
30	Кортизол - ТВ	+ 0,43	-
31	Кортизол - ФГ	- 0,42	-

Примечание. Коэффициент корреляции (R). Низкий уровень корреляции – R=0,4-0,59; средний уровень – R=0,6-0,79; высокий уровень – R=0,8-1,0. Пары факторов, не имеющих существенной корреляционной связи в обеих группах, в таблице не указаны

В таблице 42 показаны корреляционные пары между шкалами, оценивающие СВ, ПОН, коагулопатию и отдельными показателями СВР и системы гемостаза. Шкалы DIC и ДВС, оценивающие синдром ДВС крови, сформировали по три корреляционные пары с медиаторами СВР: ИЛ-6, миоглобином и тропонином I. Шкалы СВ и SOFA образовали корреляционные пары практически со всеми показателями коагулограммы. Это наблюдение подтверждает выше высказанное положение о многокомпонентном характере нарушений на фоне геморрагического шока со стороны различных систем и органов, приводящих к СВ и коагулопатии, как патогенетической основы ПОН. Отсутствие сильных корреляционных связей между исследуемыми показателями

СВР и системы гемостаза показывает, что эти две системы реализуют свой сценарий действий и их оценка должна проводиться с помощью интегральных шкал, показывающих тяжесть состояния и прогноз в целом.

Таблица 42 - Корреляционные связи показателей СВР, гемостазиограммы и интегральных шкал в группах «БЕЗ ШОКа» и «ШОК» (коэффициент Спирмана, $p < 0,05$)

n/n	Корреляционная пара	«ШОК»	«БЕЗ ШОКа»
1	Шкала DIC – ИЛ 6	+ 0,51	-
2	Шкала DIC - миоглобин	+ 0,40	-
3	Шкала DIC - тропонин	+ 0,43	-
4	Шкала ДВС – ИЛ 6	+ 0,59	-
5	Шкала ДВС - миоглобин	+ 0,52	-
6	Шкала ДВС - кортизол	+ 0,40	-
7	УР - АЧТВ	+ 0,40	-
8	УР – D димеры	-	+ 0,56
9	Шкала СВ - ВСК	+ 0,56	-
10	Шкала СВ – АЧТВ	+ 0,69	-
11	Шкала СВ – ПТИ	- 0,63	-
12	Шкала СВ – МНО	+ 0,63	-
13	Шкала СВ – ПВ	+ 0,69	-
14	Шкала СВ - ТВ	+ 0,55	-
15	Шкала СВ – ФГ	- 0,63	-
16	Шкала СВ - ФА	+ 0,46	-
17	Шкала СВ – D димеры	-	+ 0,69
18	Шкала SOFA - Тромбоциты	- 0,64	-
19	Шкала SOFA - ВСК	+ 0,65	-
20	Шкала SOFA - АЧТВ	+ 0,64	-
21	Шкала SOFA - ПТИ	- 0,72	-
22	Шкала SOFA - МНО	+ 0,74	-
23	Шкала SOFA - ПВ	+ 0,74	-
24	Шкала SOFA - ТВ	+ 0,54	-
25	Шкала SOFA - ФГ	+ 0,59	-
26	Шкала SOFA - ФА	+ 0,64	-

Примечание. Коэффициент корреляции (R). Низкий уровень корреляции – $R=0,4-0,59$; средний уровень – $R=0,6-0,79$; высокий уровень – $R=0,8-1,0$

Интегральные шкалы, оценивающие СВ, ПОН, нарушения гемостаза – являются взаимодополняющими в формировании общей объективной картины тяжести наступивших нарушений и прогноза в целом (таблица 43). Расчетные показатели этих шкал формируют корреляционные пары. Наиболее высок

уровень корреляционного взаимодействия между шкалами SOFA и DIC/ДВС, оценивающие клинико-лабораторные параметры тяжести состояния.

Шкала СВ, отражающая патогенетические механизмы, характеризуется менее сильными, но устойчивыми корреляционными взаимодействиями.

Таблица 43 - Корреляционные связи между интегральными шкалами в группах «БЕЗ ШОКа» и «ШОК» (коэффициент Спирмана, $p < 0,05$)

n/n	Корреляционная пара	«ШОК»	«БЕЗ ШОКа»
1	Шкала СВ – шкала DIC	+ 0,51	-
2	Шкала СВ – шкала ДВС	+ 0,56	-
3	Шкала SOFA – шкала DIC	+ 0,89	-
4	Шкала SOFA – шкала ДВС	+ 0,79	-
5	Шкала СВ - SOFA	+ 0,55	-

Примечание. Коэффициент корреляции (R). Низкий уровень корреляции – $R=0,4-0,59$; средний уровень – $R=0,6-0,79$; высокий уровень – $R=0,8-1,0$

ROC анализ информационной значимости показал высокую степень чувствительности интегральных шкал (таблица 44), что в сочетании с устойчивыми корреляционными взаимодействиями позволяет использовать данные шкалы для всесторонней оценки тяжести и прогноза с клинической и патогенетической точки зрения.

Таблица 44 - Диагностическая эффективность интегральных шкал в группах «ШОК», «ШОК/ПОН», «ШОК/КОРР» и «ШОК/ПОН/летальные исходы»

Показатели	Площадь под кривой – AUC ($M \pm \sigma$)			
	Группа сравнения/ группа «ШОК»	Группа сравнения/ группа «ШОК/ПОН»	Группа сравнения/ группа «ШОК/КОРР»	Группа сравнения/ группа летальные исходы
SOFA	0,922 ± 0,045	0,978 ± 0,020	1,000 ± 0,000	0,958 ± 0,031
ДВСфаза	0,827 ± 0,065	0,922 ± 0,052	0,817 ± 0,068	0,938 ± 0,042
DIC	0,837 ± 0,062	0,963 ± 0,027	0,903 ± 0,048	0,953 ± 0,033
Шкала СВ	0,923 ± 0,044	0,868 ± 0,075	0,828 ± 0,067	0,967 ± 0,026

Примечание. Оценка качества модели: значения AUC: $\geq 0,9$ – «отлично», $0,8-0,9$ – «очень хорошо», $0,7-0,8$ – «хорошо», $0,6-0,7$ – «удовлетворительно»

Резюме

Изменения в системе гемостаза характерны для пациентов с шоком, у которых прослеживается множество корреляционных связей между параметрами системы гемостаза и феноменами СВ. Данный факт свидетельствует о перекрестных связях этих двух филогенетически древних систем и их облигатное включение после действия сильного фактора повреждения в виде кровопотери.

Комплексное применение взаимосвязанных интегральных шкал, оценивающих проявления системного воспаления, ПОН и коагулопатии позволяет наиболее объективно и всесторонне оценить тяжесть состояния пациента.

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ, ОСЛОЖНИВШЕЙ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Введение

Системное воспаление, как фазоспецифичный типовой патологический процесс характеризуется различным проявлением основных феноменов в зависимости от времени, прошедшего после первичного повреждения. Именно сила, время и степень повреждения в виде острой кровопотери и геморрагического шока определяют варианты развития СВ [6, 75]. С целью изучения динамики СВ были многократно обследованы 11 пациентов с геморрагическим шоком (таблица 45), а именно: 9 пациентов с развитием ПОН и 2 пациента с коррекцией шока в течение суток. Проведено исследование феноменов СВ и более подробно изменений системы гемостаза.

Таблица 45 - Кратность забора крови на исследование после начала кровопотери

пациент	Время исследования (час)					исход	
	1-е сутки		2-е сутки	3-е сутки	4-е сутки		> 5-ти суток
	<12 ч	>12 ч					
Пациент 1(Ш.)	5	14	Смерть				
Пациент 2(Т.)	-	24	32, 45	56	76, 95	119, 143	Смерть
Пациент 3(Т-к.)	2, 7	-	28	52	84		Смерть
Пациент 4(Ч.)		20	32	50	74		Смерть
Пациент 5(Б.)	3, 5, 8	Смерть					
Пациент 6(П.)	8	20					ХПН
Пациент 7(У.)	-	20	28, 43	-	79		ХПН
Пациент 8(С.)	9	-	-	49			выздоровл
Пациент 9(Н.)	6	-	25	-	75		выздоровл
Пациент 10(К.)	7	18					выздоровл
Пациент 11(С-ва.)	8	24					выздоровл

У пациентов 1 и 5 смерть на фоне нарастающей ПОН наступила в течение первых суток.

Учитывая критическое состояние, всем пациентам проводилась необходимая противошоковая, инфузионно-трансфузионная, заместительная гемостатическая терапия. Основной задачей в тактическом плане было незамедлительное оперативное родоразрешение. В случае послеродового кровотечения проводились повторные операции с гистерэктомией. Все это приводило к увеличению объема кровопотери. Важно было выявить взаимосвязь факта кровопотери и развития СВ. В таблице 46 схематично представлена последовательность развития осложнений беременности и родов с кровопотерей и последующих лечебных действий.

Таблица 46 - Последовательность развития осложнений и лечебных действий

пациент	Последовательность событий	V Кровопот (мл)
Пациент 1 (Ш.)	ВПМ→ГК→ЭАЖ→клин.смерть→ШОК+ДВС→ЭМ→ПОН→ смерть	2000
Пациент 2 (Т.)	(ОАА, ХрФПН, рубец на матке) КС→ПП →клинич.смерть→ ЭМ ¹ →ПВПА→ШОК+ДВС→реЛТ/ревизия БП→ПОН→смерть	4000
Пациент 3(Т-к.)	ОНРП→ЭАЖ→ШОК+ДВС→ЭМ→ПВПА→ПОН→смерть	4000
Пациент 4 (Ч.)	(преэклампсия)→КС→ГК→ШОК+ДВС→ЭМ→ реЛТ/ревизия БП→ПОН→смерть	3000
Пациент 5 (Б.)	роды→ГК→ЭАЖ→клинич.смерть→ШОК+ДВС→ЭМ→ реЛТ/ревизия БП→смерть	2300
Пациент 6 (П.)	ЭАЖ→ШОК+ДВС→КС→ЭМ→ПВПА→реЛТ/ревизия БП→ХПН	2000
Пациент 7 (У.)	ВПМ→ГК→ШОК+ДВС→ЭМ→реЛТ/ ревизия БП→ХПН	1500
Пациент 8 (С.)	ВПМ→ГК→клинич.смерть→ШОК+ДВС→ЭМ→ПВПА	12000
Пациент 9 (Н.)	КС→ГК→ШОК+ДВС→ЭМ	3500
Пациент 10 (К.)	преэклампсия→разрыв матки→ШОК+ДВС→КС→ЭМ	3000
Пациент 11 (С.)	преэклампсия→ОНРП→ШОК+ДВС→КС→ЭМ	2000

Примечание. ВПМ-выскабливание полости матки; ГК-гипотоническое кровотечение; ЭАЖ-эмболия амниотической жидкостью; ЭМ-экстирпация матки; КС-кесарево сечение; ОАА-осложненный акушерский анамнез; ХрФПН-хроническая фето-плацентарная недостаточность; ПВПА-перевязка внутренних подвздошных артерий; ДВС-синдром крови; ОНРП-отслойка нормально расположенной плаценты; ПП-приращение плаценты; реЛТ-релапаротомия

У каждого пациента исследовались феномены СВ (СВР, дистресс реакция нейроэндокринной системы, микротромбообразования, системной альтерации) и дополнительные параметры системы гемостаза в динамике. Определялся уровень

реактивности (УР), наличие СВ, регистрация синдрома ДВС крови и ПОН по соответствующим шкалам.

5.1. Оценка динамики развития системной воспалительной реакции, как основного феномена системного воспаления при острой кровопотере, осложнившей течение беременности и родов

После мощной и короткой по времени первичной системной альтерации в виде кровопотери с геморрагическим шоком, развитие СВ у части пациентов может проходить по варианту «прорыв». Для этого сценария СВ характерно мощное, импульсное воздействие повреждающих факторов на системном уровне, быстрое истощение компенсаторных противовоспалительных механизмов, стремительная продукция и накопление в кровотоке медиаторов воспаления и других продуктов системного клеточного стресса, быстрый переход выраженной, но не стабильной фазы флогогенного удара (ФФУ) в не менее критическую, но более стабильную депрессивную фазу СВ. В этом случае ФФУ развивается в течение первых 12 часов после первичного системного повреждения и характеризуется превышением уровней провоспалительных цитокинов в сотни и тысячи раз с регистрацией УР 4-5 балла, а к концу первых суток данного варианта процесса, как правило, развивается депрессивная фаза (ДФ) с меньшей выраженностью СВР (УР-2-3), но не с меньшей степени критичности состояния пациента. При меньшей интенсивности действия факторов первичного системного повреждения характерно развитие варианта «продавливание» (см. главу 1) или пограничные состояния между системным и классическим воспалением (пред-СВ). При этом варианте СВ вероятность летального исхода существенно ниже в сравнение с вариантом «прорыв».

Для определения типовых вариантов динамики СВ исследуемые в динамике клинические случаи представлены в приложении 1. Летальные исходы регистрировались после фиксации фазы флогогенного удара (4 пациента, но не исключается переход у части пациентов переход ФФУ в незафиксированную

нами депрессивную фазу перед исходом заболевания) и депрессивной фазы (3 пациента, достоверная фиксация этой фазы перед исходом). При статистическом анализе показателей СВР у обследованных пациентов в динамике (суммация данных у каждого пациента) обращает на себя внимание значительное повышение уровня цитокинов относительно нормы и разброс минимальных и максимальных значений в каждом клиническом случае (таблица 47).

Таблица 47 - Описательная статистика показателей СВР у пациентов, обследованных в динамике (суммации всех динамических наблюдений у каждого пациента)

Клин. Случай	СРБ (мг/дл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-8 (пг/мл)	ИЛ-10 (пг/мл)	ФНО α (пг/мл)	
1	M \pm σ	1,67 \pm 1,58	4836,45 \pm 6807,39	6109,0 \pm 8316,99	1083,5 \pm 985,0	137,7 \pm 175,79
	Me (min/max)	1,67 (0,55-2,79)	4836,45 (22,9-9650,0)	6109,0(228,0-11990,0)	1083,5(387,0 – 1780,0)	137,7(13,4 – 262,0)
2	M \pm σ	4,88 \pm 1,66	85,74 \pm 45,4	108,74 \pm 98,1	25,3 \pm 11,07	29,31 \pm 20,46
	Me (min/max)	4,37 (2,99-7,21)	72,95 (45,0-187,0)	67,45 (35,2-299,0)	25,25 (11,3-38,1)	17,65 (14,3-66,2)
3	M \pm σ	12,95 \pm 17,43	200,38 \pm 230,9	312,1 \pm 554,17	632,44 \pm 1285,76	41,24 \pm 31,28
	Me (min/max)	5,4 (0,74-42,5)	50,7 (18,7-481,0)	59,7 (35,5-1302,0)	31,5 (15,7-2930,0)	29,0 (13,3-91,6)
4	M \pm σ	3,32 \pm 1,69	75,48 \pm 13,81	100,1 \pm 33,99	32,28 \pm 12,04	36,45 \pm 35,53
	Me (min/max)	3,65 (0,98-5,0)	74,45 (61,8-91,2)	109,5 (51,4-130,0)	33,75 (17,7-43,9)	23,7 (9,6-88,8)
5	M \pm σ	0,45 \pm 0,16	11872,0 \pm 14072,87	3655,67 \pm 5223,03	1258,37 \pm 1952,71	90,23 \pm 7141,0
	Me (min/max)	0,38 (0,33-0,63)	7350,0(616,0-27650,0)	1037(260,0-9670,0)	236,0 (29,1-3510,0)	91,5 (18,2-161,0)
6	M \pm σ	3,55 \pm 1,77	73,25 \pm 85,91	15,75 \pm 6,58	23,5 \pm 26,3	12,25 \pm 0,78
	Me (min/max)	3,55 (2,3-4,8)	73,25 (12,5-134,0)	15,75 (11,1-20,4)	23,5 (4,9-42,1)	12,25 (11,7-12,8)
7	M \pm σ	2,55 \pm 1,29	51,7 \pm 44,07	33,4 \pm 20,25	36,55 \pm 40,24	50,75 \pm 27,39
	Me (min/max)	2,75 (0,99-3,7)	41,35 (10,1-114,0)	30,85 (12,8-59,1)	25,5 (4,9-90,3)	51,2 (20,3-80,3)
8	M \pm σ	1,82 \pm 2,52	39,25 \pm 27,65	40,2 \pm 40,02	6,75 \pm 2,62	18,75 \pm 1,48
	Me (min/max)	1,82 (0,03-3,6)	39,25 (19,7-58,8)	40,2 (11,9-68,5)	6,75 (4,9-8,6)	18,75 (17,7-19,8)
9	M \pm σ	6,8 \pm 9,13	1284,9 \pm 2040,3	1459,77 \pm 2480,56	220,37 \pm 327,3	920,83 \pm 1558,12
	Me (min/max)	3,1 (0,1-17,2)	162,0 (52,7-3640,0)	45,7 (9,6-43,24)	59,2 (4,9-597,0)	24,1 (18,4-2720,0)
10	M \pm σ	6,9 \pm 4,8	88,75 \pm 54,09	23,0 \pm 2,12	56,5 \pm 70,0	16,6 \pm 2,26
	Me (min/max)	6,9 (3,5-10,3)	88,75 (50,5-127,0)	23,0 (21,5-24,5)	56,5 (7,0-106,0)	16,6

Продолжение таблицы 47

11	M±σ	3,7±3,68	35,3±4,48	249,35± 344,57	8,0±4,38	67,7±78,2
	Me (min/max)	3,7 (1,1-6,3)	35,3 (29,3-41,3)	249,35 (5,7-493,0)	8,0 (4,9-11,1)	67,7 (12,4-123,0)
N	≤	1	5	10	5	8

Таким образом, признаки СВР при мониторинговании не характеризуются стабильностью практически у каждого обследованного пациента.

Наиболее показательна для характеристики ФФУ группа пациентов с эмболией амниотической жидкостью (ЭАЖ; анафилактоидный синдром беременных), своеобразная модель для изучения СВ. Данное критическое состояние сопровождается шоком смешанного генеза, остановкой сердечной деятельности, быстрым развитием синдрома ДВС крови, массивной кровопотерей, формированием ПОН, неблагоприятным прогнозом. В нашем наблюдении летальность пациентов с этим диагнозом составила 80%. В этой группе пациентов зафиксированы наиболее высокие значения цитокинов (приложение 1; клинические примеры 1,3,5,6). Один пациент обследован однократно через четыре часа после эпизода ЭАЖ и кровопотери с регистрацией превышения уровня цитокинов в сотни раз (ИЛ-6 - 73,5 нг/л; ИЛ-8 - 138 нг/л; ИЛ-10 - 395 нг/л; ФНОА - 24,5 нг/л). В данном случае смерть наступила через 6 часов и оценить дальнейшую динамику процесса развития СВ не представлялось возможным.

Случаи с ЭАЖ укладываются в типовые характеристики варианта «прорыв» развития СВ, графически изображённого на рисунке 6. При данном варианте течения СВ, пиковые концентрации цитокинов регистрируются через короткий промежуток времени от массивной кровопотери. После быстрой перекрестной активации факторов системы гемостаза и цитокинов, происходит манифестация патологического процесса в виде нарастающей полиорганной недостаточности, резистентной к проводимой интенсивной терапии.

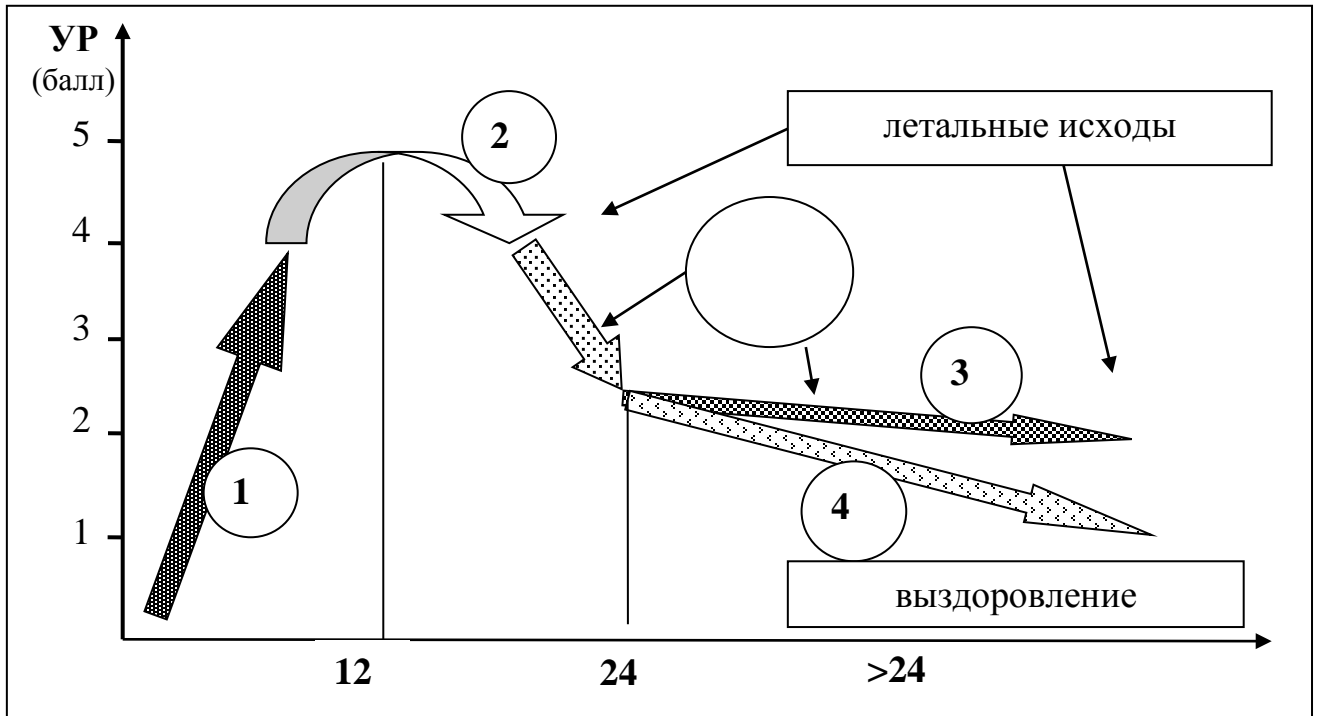


Рисунок 6 - Динамика фаз развития СВ (вариант «прорыв»).

Примечание. Цифрами в кружках обозначены фазы развития СВ. 1-фаза развития; 2-фаза флогогенного удара; 3-депрессивная фаза; 4-фаза разрешения

Если исследование цитокинового профиля проводилось через 12 и более часов после кровопотери, то возможно, регистрация максимального уровня воспалительных медиаторов не происходила и в целом значения УР в этих случаях соответствовали критериям депрессивной фазы СВ. Тем не менее, концентрация цитокинов превышала нормальные значения в сотни раз (клинические примеры 2,4,7). Наиболее показателен клинический случай 3 (5.5.3), где после ЭАЖ, отслойки плаценты и кровопотери с развитием ФФУ с регистрацией УР-5 уровень цитокинов к исходу первых суток снизился и соответствовал на 3 сутки УР-2, что характерно для ДФ. В данном случае смерть наступила через 45 суток.

5.2. Оценка феноменов системного воспаления: дистресс реакции нейроэндокринной системы, микротромбообразования, системной альтерации при динамическом наблюдении

Вместе с медиаторами СВР, были исследованы в динамике другие феномены, входящие в шкалу СВ. По уровню кортизола определялось наличие, выраженность и динамика острофазной реакции нейроэндокринной системы в ответ на кровопотерю. На фоне ФФУ высокие концентрации кортизола регистрировались в период первых 12-ти часов от начала кровопотери и соответствовали выраженной цитокинемии (приложение 1; клинические примеры 1, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11). Подобная тенденция прослеживалась и в случае, когда первое исследование было проведено позднее 12-ти часов (приложение 1; клинический пример 7). В ряде наблюдений наиболее высокий уровень кортизола предшествовал пиковым значениям цитокинов (приложение 1; клинические примеры 5, 11), в большинстве случаев динамичное повышение данных показателей совпадали (приложение 1; клинические примеры 1, 3, 7, 8, 9, 10). Если регистрировалась депрессивная фаза СВ (приложение 1; клинические примеры 2, 4), то показатели кортизола и медиаторов СВР в графическом исполнении приобретали пилообразную картину. Данная ситуация характерна для этой фазы СВ, когда типовой патологический процесс приобретает самоподдерживающийся механизм за счёт феномена вторичного системного повреждения. В трех случаях наблюдений при регистрации ДФ (приложение 1; клинический случай 3-переход ФФУ в ДФ; клинические случаи 2, 4 – наличие ДФ) коррекции ПОН не удалось достигнуть, и процесс закончился летальным исходом.

Похожая картина наблюдалась и при анализе уровня тропонина I и миоглобина, который нелинейно зависел от продолжительности и силы повреждающего фактора. Повышение уровня этих белков является специфичным маркером повреждения миокарда и скелетных мышц. СВ и геморрагический шок сопровождаются микротромбообразованием, ишемией и очагами микронекрозов

в тканях и органах, гипоперфузией, прямым повреждающим действием различных флогогенных факторов. Кроме того, миоглобин, накапливаясь в крови, конкурентно захватывает кислород и еще более усиливает гипоксию, оксидантный стресс и повреждение тканей. В нашем наблюдении на фоне высокого содержания миоглобина и тропонина I не было регистрации острого инфаркта миокарда по данным ЭКГ и результатам патологоанатомического исследования (при летальных исходах), поэтому можно рассматривать миоглобин и тропонин I как маркеры именно системного, а не локального повреждения.

Представленные в таблице 48 данные исследуемых показателей показывают значительное превышение значений, соответствующих норме и характеризуют геморрагический шок, как мощный фактор альтерации с активацией всех компенсаторных систем организма, запуском адаптивных функциональных и лишенных протективных свойств дисфункциональных систем.

Таблица 48 - Описательная статистика показателей системного повреждения и дистресс реакции НЭС у пациентов, обследованных в динамике

Клин. случай	Миоглобин (нг/мл)	Тропонин (нг/мл)	Кортизол (ммоль/л)
Норма	до 25	<0,2	138-690
1	M±σ	>1000	0,59±0,57
	Me (min/max)	>1000	0,59 (0,19-1,0)
2	M±σ	624,75±154,59	103,14±103,72
	Me (min/max)	646,0 (328,0-801,0)	59,55 (8,3-283,0)
3	M±σ	779,4±309,06	9,48±10,41
	Me (min/max)	1001,0 (364,0-1001,0)	5,7 (0,91-26,3)
4	M±σ	448,5±64,47	0,49±0,26
	Me (min/max)	432,0 (392,0-538,0)	0,46 (0,22-0,83)
5	M±σ	110,0±12,12	34,1±29,91
	Me (min/max)	103,0 (103,0-124,0)	35,1 (3,7-63,5)
6	M±σ	608,5±555,08	0,19±
	Me (min/max)	608,5 (216,0-1001,0)	0,19
7	M±σ	142,5±13,8	3,19±2,5
	Me (min/max)	144,0 (125,0-157,0)	3,1 (0,55-6,0)

Продолжение таблицы 48

8	M±σ	86,45±7,99	1,55±0,78	1179,0±299,22
	Me (min/max)	86,45 (80,8-92,1)	1,55 (1,0-2,1)	1179,0 (826,0-1532,0)
9	M±σ	63,63±47,29	0,63±0,52	822,67±320,33
	Me (min/max)	75,3 (11,6-104,0)	0,49 (0,19-1,2)	946,0 (459,0-1063,0)
10	M±σ	119,2±78,91	0,51±0,13	478,5±474,47
	Me (min/max)	119,2 (63,4-175,0)	0,51 (0,42-0,6)	478,5 (143,0-814,0)
11	M±σ	43,75±17,89	0,19±	367,5±176,07
	Me (min/max)	43,75 (31,1-56,4)	0,19	367,5 (243,0-492,0)

Наиболее высокие значения тропонина I были зарегистрированы при депрессивной фазе СВ – 283 нг/мл (клинический пример 2) и сопровождалась выраженной реакцией НЭС (кортизол 3876 ммоль/л). Подобная картина характерна для вторичного системного повреждения, как проявления декомпенсации и механизма патогенетического саморазвития острого СВ.

5.3. Оценка изменений в системе гемостаза при динамическом наблюдении

Одной из задач работы было исследовать изменения в системе гемостаза сравнительно с проявлениями феноменов СВР и СВ. Задачей коррекции острой кровопотери было незамедлительное начало заместительной гемостатической терапии для восстановления свертывающего потенциала крови, остановки кровотечения и лечения синдрома ДВС крови. Анализ данных системы гемостаза проводился с учетом терапии. Наиболее информативны показатели гемостазиограммы, которые были получены в первые часы после кровопотери, когда влияние терапии было еще не так велико.

На рисунке 7 сопоставлены фазы СВ и гипокоагуляционных сдвигов на фоне коагулопатии потребления (приложение 1).

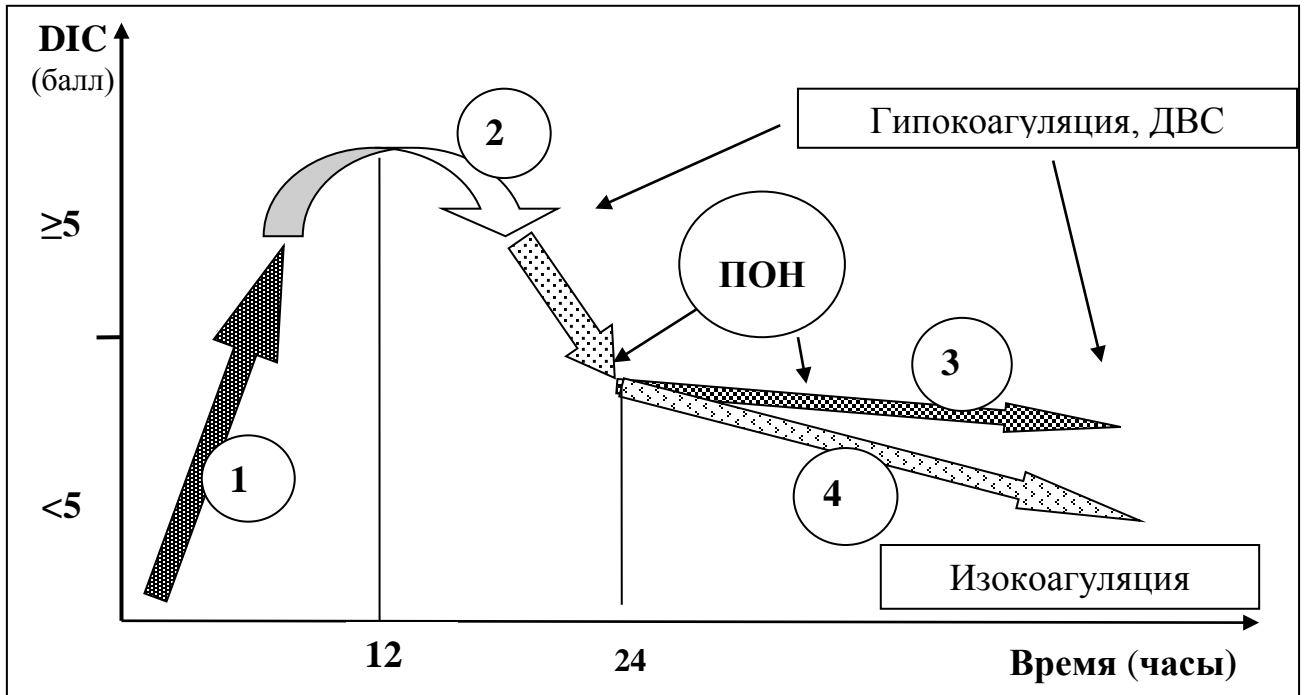


Рисунок 7 - Динамика фаз развития коагулопатии.

Примечание. Цифрами в кружках обозначены фазы развития СВ. 1-фаза развития; 2-фаза флогогенного удара; 3-депрессивная фаза; 4-фаза разрешения

В случае эмболии амниотической жидкостью в первые часы ФФУ нарастают явления ДВС-синдрома с потреблением прокоагулянтов и выраженной гипокоагуляцией (приложение 1, клинические примеры 1, 3, 5, 6). При анализе данных клинических случаев синдром ДВС крови приобретал молниеносное течение и регистрировалось практически полное отсутствие способности крови к свертыванию и формированию полноценного гемостаза. Кровотечение на фоне осложнений беременности и родов приобретает характер коагулопатического, что еще более увеличивает объем кровопотери. В последующем, за счет интенсивной заместительной гемостатической терапии происходит коррекция нарушений в системе гемостаза, в некоторых случаях недостаточно эффективная. Так, в случаях 1 и 5 коррекции ДВС синдрома не было и смерть наступила в первые сутки на фоне СВ и ПОН с регистрацией DIC 8 баллов. Показателен клинический пример 3 (5.5.3), где был переход ФФУ в ДФ с коррекцией ДВС синдрома к исходу первых 24 часов. В последующие сутки наблюдалась «пилообразная» графическая картина феноменов СВР, СВ и показателей системы гемостаза с регистрацией УР 3-2 и умеренной гипокоагуляцией. Нарушения систем и органов,

полученные в ФФУ и последующая резистентность к проводимой терапии, привели к смерти на 45 сутки. Подобная картина наблюдалась и в случаях 2 и 4 (приложение 1; 5.5.4), где была зафиксирована депрессивная фаза СВ с относительной коррекцией ДВС-синдрома, но тем не менее с последующим летальным исходом.

При успешной коррекции ФФУ и нарушений системы гемостаза (приложение 1, клинические примеры 7-11), прогрессивное снижение концентрации цитокинов сопровождалось восстановлением гемостатического потенциала, коррекцией ДВС синдрома и ликвидацией ПОН.

В итоге, СВ на фоне геморрагического шока сопровождается выраженными изменениями в системе гемостаза в виде ДВС синдрома и проявления коагулопатии нелинейно коррелируют с тяжестью СВР.

5.4. Описание клинических случаев

5.4.1. Пациент с развитием фазы флогогенного удара

(выздоровление)

Пациентка Н. (клинический пример 9), 36 лет, беременность 39-40 недель, поступила в плановом порядке для подготовки к родам. Из акушерского анамнеза известно: I беременность (1997 г.) – кесарево сечение без осложнений; II беременность (2001 г.) – медицинский аборт; III беременность (2002 г.) – кесарево сечение без осложнений; IV беременность (2005 г.) – медицинский аборт; V беременность (2008 г.) – настоящая. Учитывая наличие двух рубцов на матке, было решено провести роды оперативным путем. После операции кесарева сечения (кровопотеря 600 мл.) в течение последующих двух часов развилось гипотоническое кровотечение с кровопотерей до 1000 мл. Учитывая отсутствие эффекта от консервативной терапии, была произведена экстирпация матки без придатков. Операция была осложнена ранением мочевого пузыря. Суммарная кровопотеря (I + II операции) составила 3500 мл.

Тяжесть состояния пациентки через 6 часов после начала кровопотери была обусловлена очевидным развитием ФФУ (шкала СВ – 7 баллов, шкала УР – 5 баллов), ПОН (SOFA – 4 балла), синдромом ДВС крови (шкала DIC – 5 баллов), что потребовало проведение ИВЛ в течение 72 часов, интенсивной медикаментозной и инфузионно-трансфузионной терапии и нахождением в ОРИТ в течение 5 суток. До первого забора крови на исследование было введено во время второй операции: эритроцитная масса - 483,0 мл.; СЗП – 1700,0 мл.; кристаллоидные р-ры – 2000,0 мл.; HES 1000 мл.; гелофузин 1000 мл.; перфторан 500 мл.; гордокс – 3 млн. КИЕ. Для коррекции анемии, коагулопатии и гиповолемических нарушений потребовалось расширение объема ИТТ: эритроцитная масса – 1600,0 мл.; СЗП – 930,0 мл.; гордокс – 1 млн КИЕ; перфторан 500 мл. и в последующие сутки СЗП – 2050,0 мл.; криопреципитат 10 доз, контрикал 300 тыс. АТрЕ.

На рисунке 8 представлено развитие фазы флоггенного удара (6 часов) после кровопотери тяжелой степени с последующим переходом в фазу разрешения (на 75 часов)– с купированием признаков ФФУ, ПОН и ДВС-синдрома.

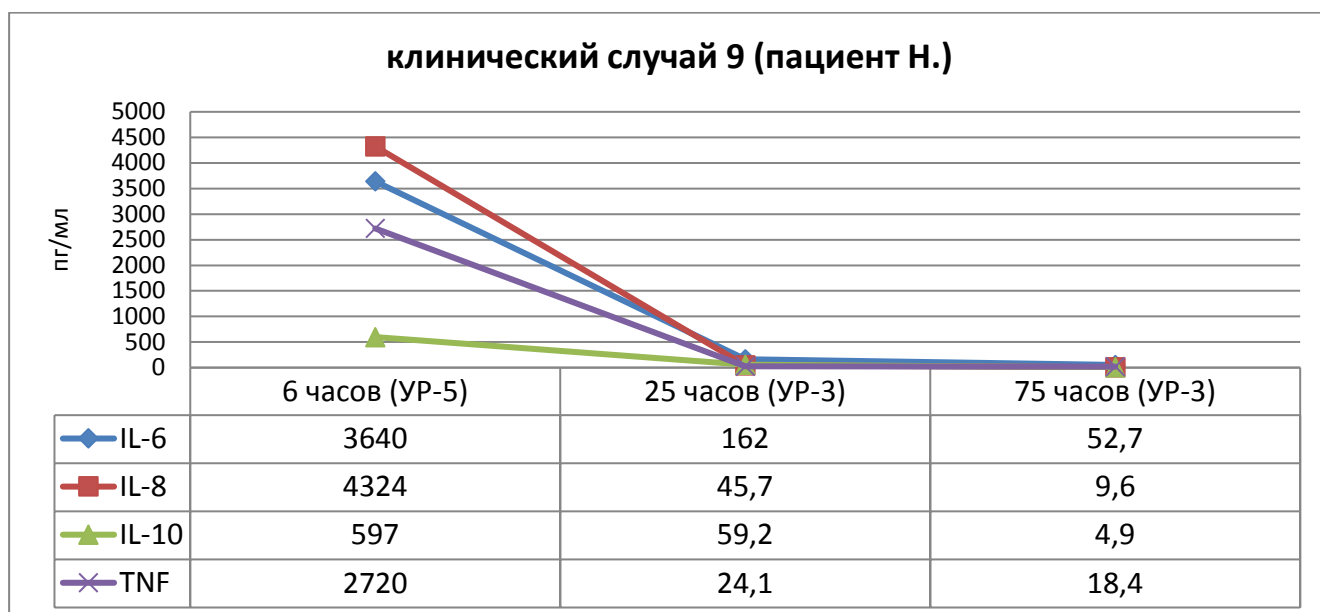


Рисунок 8 - Регистрация уровня медиаторов воспаления в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери.

Примечание. ПДЗ: ИЛ6 < 5пг/мл; ИЛ8<10пг/мл; ИЛ10<5пг/мл; ФНОА <8пг/мл.

Содержание медиаторов воспаления было превышено в сотни и тысячи раз в течение первых шести часов после кровопотери. Концентрация показателей, характеризующих тяжесть альтерации, выросла после реализации системного действия цитокинов с определенным опозданием (таблица 49). Так, уровень тропонина с превышением ПДЗ был определен через 25 часов и затем постепенно снижался, а наибольшее содержание миоглобина (>ПДЗ) зарегистрировано через 75 часов. Реакция нейроэндокринной системы была более динамичной и повышение уровня кортизола (>ПДЗ) началось в первые шесть часов и совпадало с ФФУ.

Таблица 49 - Регистрация показателей системной альтерации, реакции нейроэндокринной системы и системы гемостаза в динамике

показатель	Время исследования		
	6 часов	25 часов	75 часов
СРБ	0,1	3,1*	17,2*
Миоглобин	11,6	75,3	104
Тропонин	0,19	1,2*	0,49*
Кортизол	946	1063	459
Тромбоциты	70**	40**	110
Протромбиновое время	18,5**	18,2**	16,5
АЧТВ	61,8	34,8	25,4
Тромбиновое время	10,4	13,0	12,2
фибриноген	1,95	2,15	2,0
Д-димеры	2000**	2000**	1000**

Примечание. Миоглобин ПДЗ 25 нг/мл; тропонин ПДЗ <0,2 нг/мл; кортизол, норма - 138-690 ммоль/л; тромбоциты, норма - 150 -350 x 10⁹; протромбиновое время, норма - 10-14 сек.; АЧТВ, норма - 26,1-36,3 сек.; тромбиновое время норма - 8-14 сек.; фибриноген, норма - 2-4 г/л.; СРБ, ПДЗ <1,0 мг/дл.; *- критерий шкалы СВ; **-критерий шкалы DIC

Коагулопатия потребления сопровождалась хронометрической гипокоагуляцией, тромбоцитопенией и гипофибриногенемией, повышенным содержанием Д-димеров. На фоне ИТТ данные нарушения системы гемостаза были ликвидированы. Было проведено исследование системы гемостаза в динамике семь раз.

На фоне ФФУ (шкала СВ, УР), были зарегистрированы высокие баллы по интегральным шкалам ПОН и DIC, характеризующие тяжесть полиорганной дисфункции и коагулопатии потребления (таблица 50).

Переход ФФУ в фазу разрешения произошел в течение последующих 75 часов с прогрессивным снижением уровня провоспалительных цитокинов.

Таблица 50 - Изменения показателей интегральных шкал в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

Интегральные шкалы		Время исследования			
		6 часов	25 часов	75 часов	
Шкала СВ	УР (балл)	5	3	3	
	ДВС (D-димеры)	1*	1*	1*	
	Дистресс НЭС	0	0	0	
	Системная альтерация	Тропонин	0	1*	1*
		миоглобин	0	0	0
	ПОН		1*	1*	0
Итого СВ (балл)		7	6	5	
СВ	(фаза)	ФФУ	ФФУ → ФР	ФР	
SOFA	(балл)	4	5	0	
Синдром ДВС	DIC (балл)	5	6	3	
	ДВС (балл)	2	2	0	

Примечание. 1*- наличие критерия; ФФУ - фаза флогогенного удара; ФР – фаза разрешения

При исследовании крови через 75 часов УР снизился до 3 баллов, но сохраняется высокий балл по шкале СВ (5) за счет высокого содержания D-димеров (>500 нг/мл) и тропонина I ($\geq 0,2$ нг/мл). В клиническом отношении на этот момент зафиксирована коррекция ПОН, синдрома ДВС крови, постгеморрагической анемии (таблица 51), стабилизация состояния, перевод на спонтанное дыхание.

Таблица 51 - Регистрация общих показателей крови в динамике

показатель	6 часов	25 часов
Гемоглобин (г/л).	54	132
Гематокрит.	15	30.6
Эритроциты ($\times 10^{12}$).	1.9	4.11
Лейкоциты ($\times 10^9$).	2.8	5.3

Таким образом, на момент этого измерения регистрируется положительная динамика процесса. Однако он ещё находился в зоне риска критических осложнений, поскольку не исключалась возможность развития вторичной ФФУ, а фиксируемое состояние в этом случае выступило бы в качестве межфазового перехода (субкомпенсированное, пограничное состояние с признаками СВ и вторичного системного повреждения). Между тем, последующая положительная динамика позволяет определить этот временной отрезок заболевания как фазу разрешения СВ - эта фаза окончательно устанавливается и дифференцируется от возможного межфазового перехода только по завершению острой стадии процесса.

Исходом данного клинического случая явилась полная коррекция наступивших нарушений и выздоровление.

В итоге, ФФУ сопровождалась быстрой реакцией НЭС, а повышение показателей системной альтерации было зарегистрировано с опозданием, уже как результат повреждающего действия медиаторов СВ и сопутствующих этому микроциркуляторных расстройств.

5.4.2. Пациент с развитием фазы флогогенного удара (летальный исход)

Пациентка Б. (клинический пример 5), 39 лет, беременность 39-40 недель, находилась на лечении с диагнозом: срочные самостоятельные роды, раннее послеродовое гипотоническое кровотечение, эмболия амниотической жидкостью. Произведена операция экстирпации матки. Состояние осложнилось развитием СВР, СВ, ПОН, ДВС-синдром, массивной кровопотерей в объеме 2300 мл. крови. Нарастание тяжести состояния и проявление клинических признаков кровопотери на фоне выраженной коагулопатии потребовали повторную операцию через шесть часов. Во время ревизии брюшной полости обнаружена обширная забрюшинная гематома.

При исследовании уровня медиаторов СВР обращает на себя внимание молниеносное прогрессивное повышение концентрации цитокинов, особенно

ИЛ6 и ИЛ8 (рисунок 9). В данном клиническом случае был зафиксирован самый высокий уровень ИЛ6 и противовоспалительного ИЛ10.

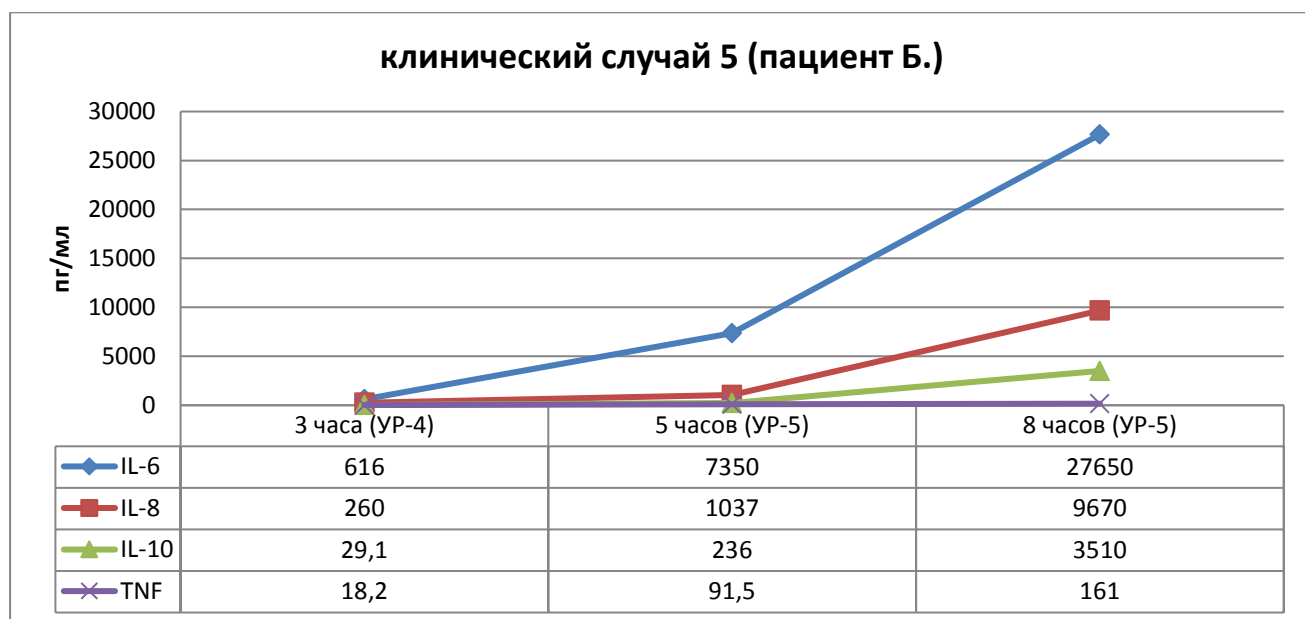


Рисунок 9 - Регистрация уровня медиаторов воспаления в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери.

Примечание. ПДЗ: ИЛ6 < 5 пг/мл; ИЛ8 < 10 пг/мл; ИЛ10 < 5 пг/мл; ФНОА < 8 пг/мл.

Уровень маркеров системного повреждения устойчиво повышался с каждым определением, достигнув максимальных цифр в течение восьми часов (таблица 52). Реакция нейроэндокринной системы была более динамичной - концентрация кортизола достигла пикового значения уже к исходу пяти часов, прошедших после кровопотери.

Таблица 52 - Регистрация показателей системной альтерации, реакции нейроэндокринной системы и системы гемостаза в динамике

показатель	Время исследования		
	3 часа	5 часов	8 часов
СРБ	0,63	0,38	0,33
Миоглобин	124	>1000*	>1000*
Тропонин	3,7*	35,1*	63,5*
Кортизол	1278	2352*	1486*

Продолжение таблицы 52

Тромбоциты	60**	60**	60**
Протромбиновое время	15,3	>181**	47,6**
АЧТВ	49,7	>181	96,9
Тромбиновое время	-	>181	41
фибриноген	1,47	Не опр**	0,5**
D - димеры	>2000**	>2000**	>2000**

Примечание. Миоглобин ПДЗ - 25 нг/мл; тропонин ПДЗ <0,2 нг/мл; кортизол: 138-690 ммоль/л; тромбоциты $150 - 350 \times 10^9$; протромбиновое время 10-14 сек.; АЧТВ 26,1-36,3 сек.; тромбиновое время 8-14 сек.; фибриноген 2-4 г/л.; D-димеры <250 нг/мл.; СРБ (ПДЗ<1,0 мг/дл); *- критерий шкалы СВ; **-критерий шкалы DIC

Состояние пациентки осложнилось развитием синдрома ДВС крови с регистрацией выраженной гипокоагуляции, тромбоцитопении, гипофибриногемии на фоне коагулопатии потребления (DIC 7 баллов). Практическое отсутствие способности крови к свертыванию было зарегистрировано через пять часов после кровопотери с последующей относительной коррекцией на фоне терапии. Гемостатическая терапия СЗП (25 мл/кг) была дополнена введением: 10-ти доз криопреципитата, 8-и доз тромбомассы, препаратами FVIII-1500 ME; FIX-1800 ME; 7,2 мг. Ново-Сэвана (FVII- эптаког альфа); 1 млн. КИЕ гордокса. Исследование системы гемостаза проводилось пять раз для диагностики наступивших нарушений и контроля за эффективностью проводимой терапии. Необходимый уровень прокоагулянтов для устойчивого хирургического гемостаза достигнут не был, сохранялось состояние выраженной гипокоагуляции с сохранением геморрагического синдрома.

Изменения показателей интегральных шкал характеризуют нарастание тяжести ПОН, коагулопатии и явлений СВ (таблица 53). Скоротечная динамика СВР (УР-4 → УР-5) и всех других критериев СВ характеризует фазу ФФУ по варианту «прорыв» (СРБ не успевает подключиться к взрывообразной динамике цитокинов), а прогрессирование ПОН и синдрома ДВС крови с регистрацией по соответствующим шкалам являлось крайне неблагоприятным условием в плане прогноза.

Таблица 53 - Изменения показателей интегральных шкал в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

Интегральные шкалы		Время исследования			
		3 часа	5 часов	8 часов	
Шкала СВ	УР (балл)	4	5	5	
	ДВС (D-димеры)	1*	1*	1*	
	Дистресс НЭС	0	1*	1*	
	Системная альтерация	Тропонин	1*	1*	1*
		миоглобин	0	1*	1*
	ПОН		1*	1*	1*
Итого СВ (балл)		7	9	9	
СВ	(фаза)	ФФУ	ФФУ	ФФУ	
SOFA	(балл)	14	>14	>14	
Синдром	ДИС (балл)	4	7	7	
ДВС	ДВС (балл)	2	2	4	

Примечание. 1*- наличие критерия, 0 – отсутствие критерия СВ; ФФУ – фаза флогогенного удара

Данный клинический случай завершился летальным исходом в течение первых суток на фоне прогрессирования ПОН, СВ, ДВС синдрома.

В итоге, ФФУ охарактеризовалась гиперцитокинемией, реакцией НЭС и тканевым повреждением, синдромом ДВС крови без коррекции. Поскольку последнее измерение проводили только через 8 часов, но не к концу первых суток, нельзя исключить то, что летальный исход произошёл уже на фоне ДФ, если принимать во внимание типовые проявления варианта течения СВ – «прорыв» (рис. выше).

5.4.3. Пациент с развитием фазы флогогенного удара с переходом в депрессивную фазу (летальный исход)

Пациентка Т-к (клинический пример 3), 24 года, находилась в ОПБ с диагнозом: Беременность 40 – 41 недель. После ручного обследования резкое ухудшение состояния. Сознание отсутствует. Шкала Глазго – 3 балла. ЧД – 2-4 в мин. АД -40/0. Переведена на ИВЛ (Фаза5, ДО 450, ПДКВ +10 см.в.ст., адреналин 1.0, преднизолон 300 мг., ЦВД 45-50 см.в.ст., рефортан 500, допмин 200 мг., р-р Рингера 400, контрикал 400 т.ЕД., дицинон 1000 мг., преднизолон 500 мг., тиопентал натрия 500., мониторно 800 мг. Допмина (15 мкг/кг/мин).

Диагноз: Эмболия околоплодными водами. Антенатальная гибель плода. Преждевременное излитие околоплодных вод. Преждевременная прогрессирующая отслойка НРП.

Во время подготовки к операции эпизод асистолии с восстановлением сердечной деятельности в течение 5 минут (терапия: адреналин 1.0+ преднизолон 500мг., ЭДС – 2 раза (200), стабизол 500.11.07 восстановление сердечной деятельности. АД 130/80, ЧСС – 150, + контрикал 400 ЕД, дицинон 1000 мг., преднизолон 1000 мг., альбумин 10%-200, СЗП В(III)Rh + 600мл., ПДКВ +25, рефортан 500, преднизолон 500, контрикал 200, дицинон 1000 мг).

Операция: экстирпация матки с плодом. Перевязка внутренних подвздошных артерий.

Состояние осложнилось кровопотерей тяжелой степени тяжести (2000,0 мл) шоком смешанного генеза, развитием синдрома ДВС крови (шкала DIC 6 баллов, ДВС IV), ОРДС III. Шок IV. ПОН.

В послеоперационном периоде состояние крайне тяжелое. Проводится ИВЛ. Гемодинамика поддерживается вазопрессорами (допмин 15мкг/кг/мин + добутамин 13мкг/кг/мин). По данным бригады ЭСТС (экстренная служба терминальных состояний) – значимых нарушений церебральной гемодинамики нет. Магистральный кровоток без признаков ВЧГ. Кожный покров с явными признаками нарушения микроциркуляции.

На фоне выраженной коагулопатии (тромбогеморрагический синдром) развился флеботромбоз правой нижней конечности, что потребовало ампутации на уровне нижней трети голени. Назначен клексан 40 мг. – 2р/сутки.

При исследовании цитокинового профиля явно прослеживается ФФУ в течение первых суток с последующим переходом в депрессивную фазу СВ (рисунок 10).

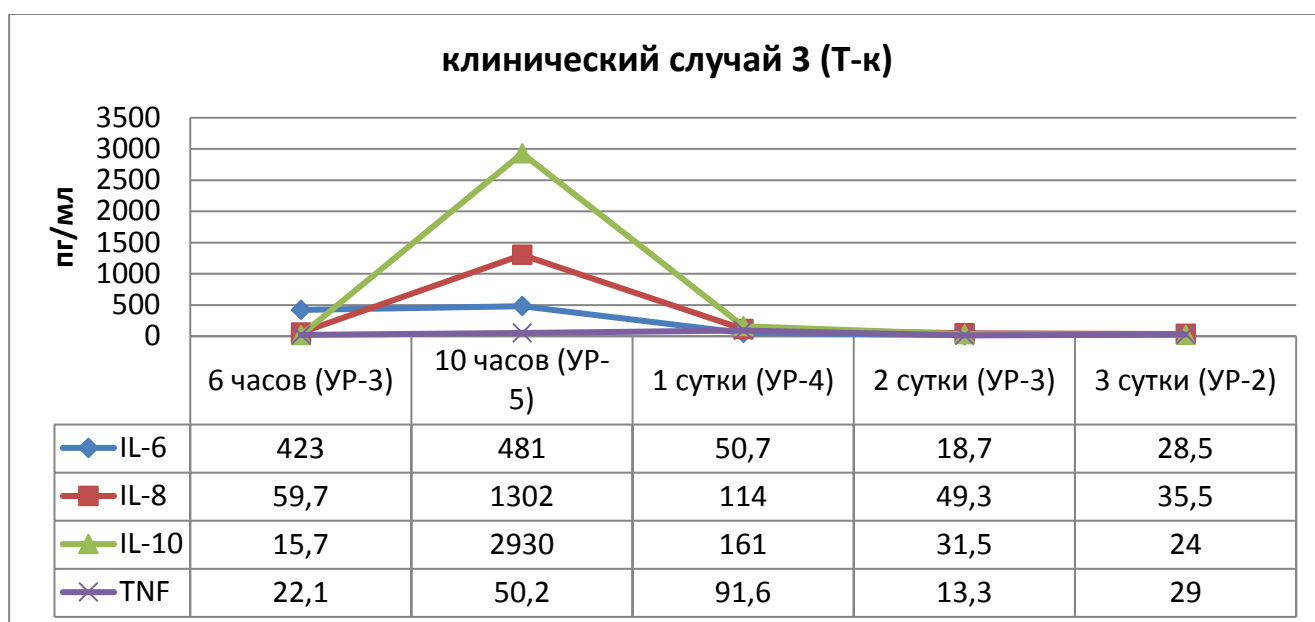


Рисунок 10 - Регистрация уровня медиаторов воспаления в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери.

Примечание. ПДЗ: ИЛ6 < 5пг/мл; ИЛ8<10пг/мл; ИЛ10<5пг/мл; ФНОА <8пг/мл.

Пик уровня СРБ был зарегистрирован к исходу первых суток (таблица 54), с последующим постепенным снижением. Этот показатель является маркером активности воспалительного процесса, и его концентрация повышается в крови через 14-24 часа с момента начала воспаления, в нашем случае с момента кровопотери и развития СВР. Реакция НЭС была характерна для ФФУ, достаточно быстрая и выраженная. Уровень показателей тканевого повреждения повышался с первых часов и достиг «плато» (миоглобин>1000 нг/мл) через 24 часа, прошедших после кровопотери.

Таблица 54 - Регистрация показателей СРБ, системной альтерации, реакции нейроэндокринной системы и системы гемостаза в динамике

Показатель	Время исследования				
	6 часов	10 часов	1 сутки	2 сутки	3 сутки
СРБ	0,74	1,4*	42,5*	14,7*	5,4*
Миоглобин	530	364	>1000*	>1000*	>1000*
Тропонин	0,91*	5,7*	26,3*	12,4*	2,1*
Кортизол	2178*	3256*	1105	298	-
Тромбоциты	110	160	90**	80**	100
Протромбиновое время	31,2**	20,8**	20,8**	16,9**	17,1**
АЧТВ	>181	66,0	41,0	60,0	38,0
Тромбиновое время	>181	27,6	10,0	10,0	11,0
фибриноген	0,49**	1,25	1,64	3,0	2,2
D - димеры	>2000**	>2000**	>2000**	>2000**	>2000**

Примечание. Миоглобин ПДЗ 25 нг/мл; тропонин ПДЗ $\geq 0,2$ нг/мл; кортизол 138-690 ммоль/л; тромбоциты $150 - 350 \times 10^9$; протромбиновое время 10-14 сек; АЧТВ 26,1-36,3 сек.; тромбиновое время 8-14 сек; фибриноген 2-4 г/л; D-димеры <250 нг/мл; СРБ (ПДЗ <1,0 пг/мл), *- критерий шкалы СВ; **-критерий шкалы DIC

При анализе показателей интегральных шкал достаточно четко прослеживается ФФУ с характерной быстрой реакцией НЭС и последующим нарастанием уровня маркеров системного повреждения (таблица 55).

ФФУ перешла в депрессивную фазу СВ на вторые сутки после гиповолемического шока и кровопотери и характеризовалась нарастанием признаков ПОН, резистентности шока к интенсивной терапии, системного повреждения, относительно невысокими уровнями цитокинемии (УР-2-3) и кортизола.

На фоне шока и кровопотери молниеносно развился синдром ДВС крови с реализацией коагулопатии потребления и генерализацией фибринолиза, а-гипофибриногенемии и регистрацией IV стадии ДВС и 6-ти баллов по шкале DIC.

Таблица 55 - Изменения показателей интегральных шкал в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

Интегральные шкалы		Время исследования					
		6 часов	10 часов	1 сутки	2 сутки	3 сутки	
Шкала СВ	УР (балл)	3	5	4	3	2	
	ДВС (D-димеры)	1*	1*	1*	1*	1*	
	Дистресс НЭС	1*	1*	0	0	0	
	Системная альтерация	Тропонин	1*	1*	1*	1*	1*
		миоглобин	0	0	1*	1*	1*
	ПОН	1*	1*	1*	1*	1*	
Итого СВ (балл)	7	9	7	6	5		
СВ	(фаза)	ФР	ФФУ	ФФУ	ДФ	ДФ	
Синдром	ДИС (балл)	6	5	6	5	4	
ДВС	ДВС (балл)	4	3	2-3	2	2	

Примечание. 1*- наличие критерия; ФФУ – фаза флогогенного удара; ДФ – депрессивная фаза, ФР – фаза развития

После гемостатической терапии (таблица 56) явления коагулопатии были компенсированы и последующие наблюдения (>10 раз) показали сохраняющиеся признаки микротромбообразования (D-димеры). Следует отметить, что наблюдаемый в данном случае синдром ДВС крови протекал как с выраженным геморрагическим синдромом, так и с явлениями тромбоза магистральных сосудов, потребовавшего ампутации конечности.

Таблица 56 - Инфузионно-трансфузионная, антифибринолитическая терапия

	до операции	Операция	1-2-е сутки	3-и сутки
Эритроцитная масса (мл)		1240	1415	690
СЗП (мл)	1000	1300	1260	700
Кристаллоидные р-ры (мл)		800	1200	800
альбумин	200		10%-600	600
Коллоидные растворы (мл)	рефортан 500		Волювен 500 Стабизол 500	НЕС 500 Стабизол 500
Гидрокарбонат натрия 4%	400			
Криопреципитат (доз)		20		
контрикал		600 000 АТрЕ	200 000 АТрЕ	400 000 АТрЕ

Коррекцию синдрома ДВС крови удалось достигнуть на третьи сутки нахождения в ОРИТ, в последующее время сохранялись клинические признаки умеренного геморрагического отделяемого по дренажам из брюшной полости на фоне относительно стабильных лабораторных данных коагулограммы.

По поводу острой почечной недостаточности проводились сеансы гемодиализа. По мере необходимости проводилось переливание эритроцитной массы и СЗП. В последующие сутки состояние расценивалось как крайне тяжелое, проводилась продленная ИВЛ, прогрессировала церебральная, сердечнососудистая, дыхательная, почечная недостаточность и на 45-е сутки нахождения в ОРИТ наступила смерть больной.

В итоге, у больной в течение первых часов после мощной альтерации развилась в классическом виде ФФУ с гиперцитокинемией, реакцией НЭС, нарастающими явлениями тканевого повреждения. После относительной коррекции, ФФУ сменилась депрессивной фазой с явлениями прогрессирования ПОН, которые, несмотря на купирование очевидных проявлений ДВС-синдрома, привели к летальному исходу. Обозначенная динамика процесса полностью соответствует типовым проявлениям развития СВ по варианту – «прорыв».

5.4.4. Пациент с регистрацией депрессивной фазы (летальный исход)

Пациентка Т., 29 лет (клинический пример 2), срок беременности 38-39 недель, поступила для планового оперативного родоразрешения по поводу рубца на матке, ОАА, хронической внутриутробной гипоксии плода.

Во время операции кесарева сечения выявлено истинное приращение плаценты, после попытки её отделения началось интенсивное кровотечение с одномоментной кровопотерей до 3000,0 мл. Массивная кровопотеря осложнилась остановкой сердечной деятельности с последующими реанимационными мероприятиями с эффектом. Было решено произвести экстирпацию матки с перевязкой внутренних подвздошных артерий. Во время операции было ранение мочевого пузыря с последующим ушиванием. Общий объем кровопотери достиг 4000,0 мл.

Тяжесть состояния определялась наличием ПОН, СВ, выраженной коагулопатией. Находилась в ОРИТ с проведением продленной ИВЛ.

На вторые сутки после операции началось кровотечение по дренажам из брюшной полости, что потребовало проведение релапаротомии и ревизии.

Уровень медиаторов СВР был исследован через 24 часа после кровопотери с последующим динамичным наблюдением до шестых суток включительно (рисунок 11).

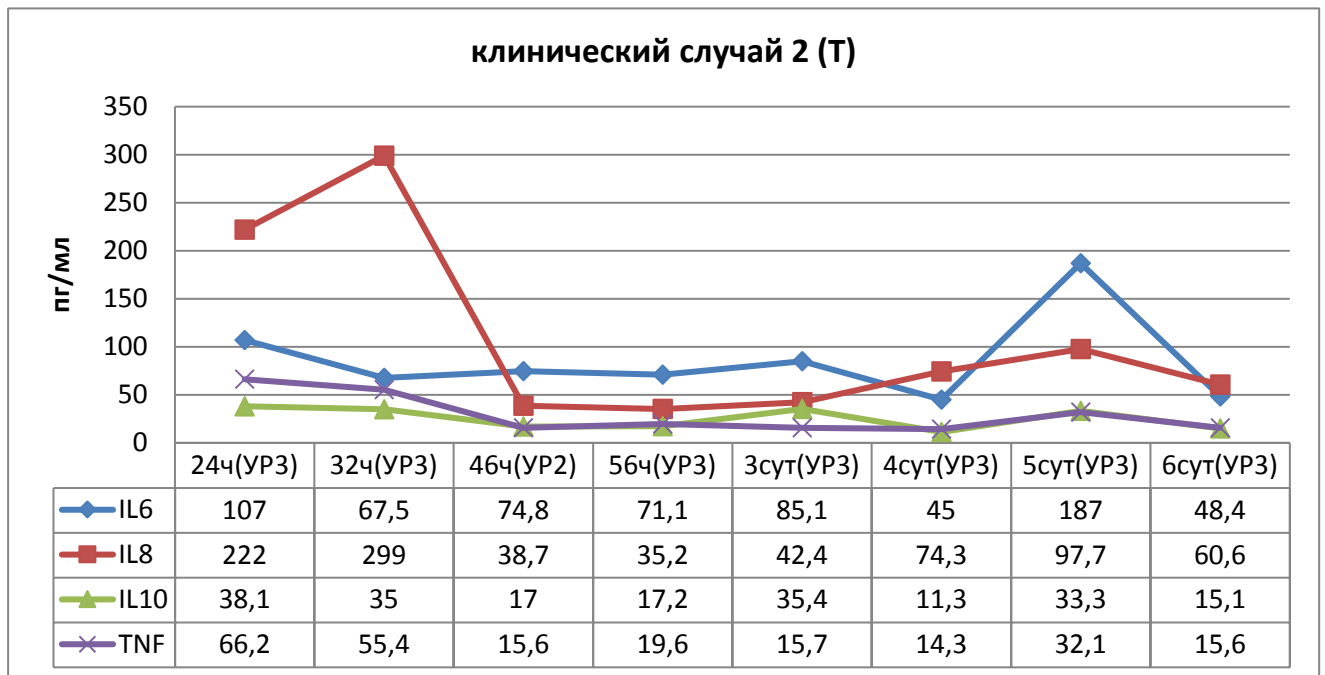


Рисунок 11 - Регистрация уровня медиаторов воспаления в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери.

Примечание. ПДЗ: ИЛ6 < 5пг/мл; ИЛ8<10пг/мл; ИЛ10<5пг/мл; ФНОА <8пг/мл.

Можно предположить, что ФФУ в данном случае протекала в первые часы и к исходу 24-х часов перешла в ДФ, признаки которой фиксировались нами на протяжении всего времени обследования пациента №2.

Состояние системы гемостаза было исследовано 11 раз. До взятия крови для исследования гемостаза пациентка получила ИТТ в достаточных объемах и гемостазиограмма в большей мере отражает коррекцию коагулопатии. Наличие синдрома ДВС крови подтверждено клиническими геморрагическими

проявлениями и регистрацией 6-ти баллов по шкале DIC. В дальнейшем, на первый план вышли признаки микротромбообразования и тромбоцитопении, что характерно для коагулопатии потребления в рамках СВ (таблица 57).

Таблица 57 - Регистрация показателей СРБ, системной альтерации, реакции нейроэндокринной системы и системы гемостаза в динамике

показатель	Время исследования							
	24 час	32 час	46 час	56 час	3 сутки	4 сутки	5 сутки	6 сутки
СРБ	2,99*	4,79*	3,87*	7,16*	5,72*	3,32*	7,21*	3,96*
Миоглобин	682	328	632	562	660	801*	801*	532
Тропонин	246*	283*	34,2*	51*	68,1*	101*	8,3*	33,5*
Кортизол	2796*	2379*	3375*	1528*	920	3874*	790	3876*
Тромбоциты	50**	130	80**	120	110	100	100	120
Протромб. время	17,7**	15,4	18,9**	23,8**	12,6	17,7**	17,3**	14,3
АЧТВ	75	72	65	75	34	65	50	45
Тромбин. время	22	20	18	18	18	29	21	22
фибриноген	2,1	2,2	0,99**	2,0	2,5	3,75	6,5	4,3
D - димеры	1000**	1000**	1000**	1000**	1000**	1000**	1000**	1000**

Примечание. Миоглобин ПДЗ 25 нг/мл; тропонин ПДЗ $\geq 0,2$ нг/мл; кортизол 138-690 ммоль/л; тромбоциты $150 - 350 \times 10^9$; протромбиновое время 10-14 сек; АЧТВ 26,1-36,3 сек.; тромбиновое время 8-14 сек; фибриноген 2-4 г/л; D-димеры < 250 нг/мл; СРБ (ПДЗ $< 1,0$ пг/мл), *- критерий шкалы СВ; **-критерий шкалы DIC

Относительно небольшие уровни СВР (УР 2-3) с превышением концентрации цитокинов только до нескольких десятков раз ПДЗ, но на фоне ПОН, критичности состояния, вторичного системного повреждения и наличие других феноменов СВ тем не менее, позволяют однозначно идентифицировать ДФ с высокими баллами по шкале СВ (таблица 58), что значительно ухудшало прогноз.

Таблица 58 - Изменения показателей интегральных шкал в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

Интегральные шкалы		Время исследования					
		24 часа	32 часа	46 часов	4 сутки	6 сутки	
Шкала СВ	УР (балл)	3	3	2	3	3	
	ДВС (D-димеры)	1*	1*	1*	1*	1*	
	Дистресс НЭС	1*	1*	1*	1*	1*	
	Системная альтерация	Тропонин	1*	1*	1*	1*	1*
		миоглобин	0	0	0	1*	0
	ПОН	1*	1*	1*	1*	1*	
Итого СВ (балл)	8	8	6	8	7		
СВ	(фаза)	ДФ	ДФ	ДФ	ДФ	ДФ	
Синдром ДВС	DIS (балл)	6	5	6	5	4	
	ДВС (балл)	4	3	2-3	2	2	

Примечание. 1*- наличие критерия, 0 – отсутствие критерия СВ; ДФ – депрессивная фаза СВ.

У больной развилась клиника ОПН, потребовавшей проведения гемодиализа и перевода в специализированное отделение. Несмотря на проводимую терапию, явления ПОН и СВ прогрессировали и привели к летальному исходу.

В итоге, если после системного повреждения в виде острой кровопотери с развитием шока, через 20-24 часа регистрируется ДФ, можно с достаточной долей уверенности ретроспективно предполагать ФФУ, которая следует вслед за первичным системным повреждением. Сама же ДФ характеризуется торпидным течением, низкой способностью клеток не только выполнять физиологические функции, но и отвечать на воздействие последующих повреждающих и лечебных факторов.

Резюме

После первичного повреждения в виде острой кровопотери, осложнившей течение беременности и родов, развивается СВ с достаточно четким разделением на фазы: фаза развития, ФФУ, ДФ и фаза разрешения (при благоприятном исходе).

При ФФУ сценарий событий мог развиваться по нескольким направлениям. При быстрой и адекватной коррекции шока уровень цитокинемии не достигает критических отметок, и процесс сразу переходит в фазу разрешения. В случае достижения пиковых значений основных медиаторов СВР, быстрая коррекция наступивших нарушений и профилактика ПОН также приводит к фазе разрешения. Если подобной коррекции не было или она была неэффективной, то на фоне катастрофических концентраций медиаторов воспаления, превышающих нормальные значения в десятки тысяч раз, процесс мог закончиться летальным исходом или перейти в депрессивную фазу СВ, являющейся патогенетической основой ПОН. Для ДФ не характерны столь высокие концентрации медиаторов СВР и значения УР, но патологический процесс принимал волнообразное самоподдерживающее течение и этим объясняется отсутствие коррекции ПОН даже при наличии интенсивной терапии (клинические случаи 1,3,5,6).

Прослеживается связь между развитием СВР и синдрома ДВС крови. Острая кровопотеря и гиповолемический шок приводят через фазу развития к ФФУ и быстрому формированию коагулопатии потребления, перекрестной взаимной активации провоспалительных цитокинов и прокоагулянтов. В случае быстрой и адекватной коррекции шока и остановки кровотечения прослеживается при динамичном наблюдении переход ФФУ в фазу разрешения и прерывание ДВС-синдрома, подтвержденные и клинической картиной и лабораторными показателями. При неэффективной терапии ФФУ переходит в ДФ, для которой характерны умеренная степень цитокинемии (превышение ПДЗ в десятки раз) и менее выраженные проявления ДВС-синдрома. Однако данное состояние является основой для дальнейшего прогрессирования микроциркуляторных расстройств и ПОН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время одной из основных причин смертности во время беременности и родов являются кровотечения. Острая кровопотеря приводит к развитию гиповолемического шока, формированию ПОН и при неэффективной коррекции к летальному исходу. В ряде случаев создается ситуация, при которой формально объем потерянной крови восполнен, купированы явления шока, но тяжесть состояния продолжает оставаться критичной на фоне подключения к процессу других патогенетических механизмов. Клинически это выражается в прогрессировании ПОН, трудностью в коррекции наступивших нарушений, неблагоприятному прогнозу. Подобная ситуация возможна при развитии системного воспаления (СВ), сопровождающего многие критические состояния.

Острая кровопотеря является мощным фактором повреждения для развития системной воспалительной реакции (СВР), особенно если клинически сопровождается развитием шока, реакцией нейроэндокринной системы, тканевым и клеточным повреждениям, коагулопатией и микротромбообразованием, развитием ПОН. Все перечисленные феномены взаимосвязаны и входят в понятие системного воспаления, как типового патологического процесса, лишенного протективной основы.

Основной целью работы явилось изучение клинических и патогенетических аспектов острой кровопотери во время беременности и родов с позиции СВ.

Для решения поставленных задач были проведены исследования клинических и лабораторных параметров у 39 пациентов ОРИТ родильных домов г. Екатеринбурга, у которых течение беременности и родов было осложнено острой кровопотерей более 10-15% ОЦК. Одиннадцать пациентов было обследовано в динамике для оценки фазного характера течения СВ (общее число исследований составило 65).

Ключевым клиническим критерием разделения групп было наличие гиповолемического постгеморрагического шока, возможности его коррекции и развитие ПОН. Были выделены группы с шоком и без шока, а шоковая группа

подразделялась на подгруппы с коррекцией шока в течение 24 часов и с формированием ПОН. При анализе полученных данных были использованы клиничко-лабораторные критерии, интегральные показатели и шкалы (УР, шкала СВ, SOFA, шкала DIC, шкала ДВС), которые наиболее достоверно и объективно оценивают тяжесть состояния пациента. Для оценки СВ исследованы следующие феномены: СВР (УР); системное повреждение, микротромбообразование (ДВС), дистресс нейроэндокринной системы (НЭС), наличие ПОН. Оказалось, что развитие системного повреждения и наличие ПОН характерно для группы с наличием шока. Реакция НЭС, наличие СВР и микротромбообразования было зарегистрировано у пациентов обеих групп (рисунок 12).

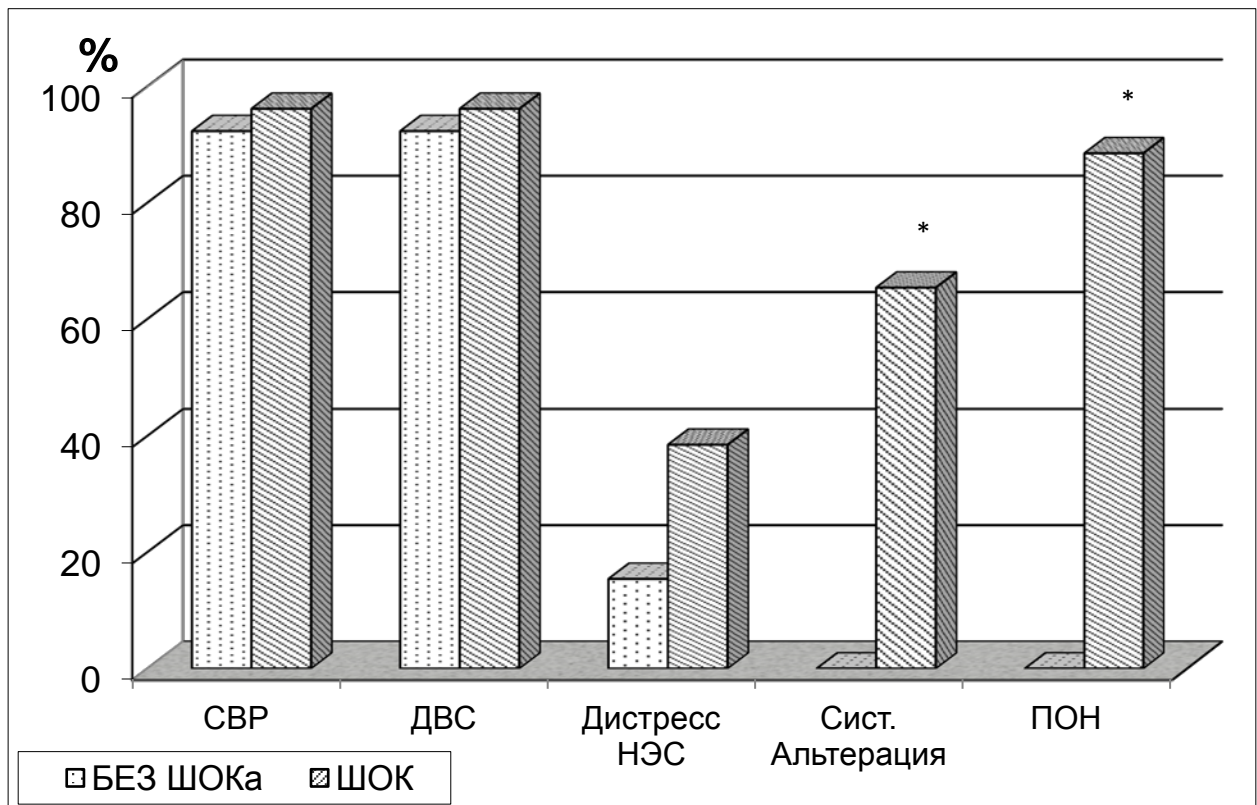


Рисунок 12 - Частота встречаемости феноменов СВ при острой кровопотере, осложнившей течение беременности и родов.

Примечание. Контрольная группа и группа сравнения не указаны, т. к. указанные феномены не регистрируются

* - статистически значимые отличия от группы «БЕЗ ШОКА» (χ^2 , $p < 0,005$)

Наличие шока сопровождалось появлением критериев СВ у 84,6% пациентов (шкала СВ ≥ 5 баллов), а в 15,4% была зафиксирована зона риска развития СВ (пред СВ, шкала СВ 3-4 балла). У пациентов без шока доминировали проявления пред СВ 76,9%, а наличие СВ было у одного пациента с быстрым переходом в фазу разрешения (рисунок 13).

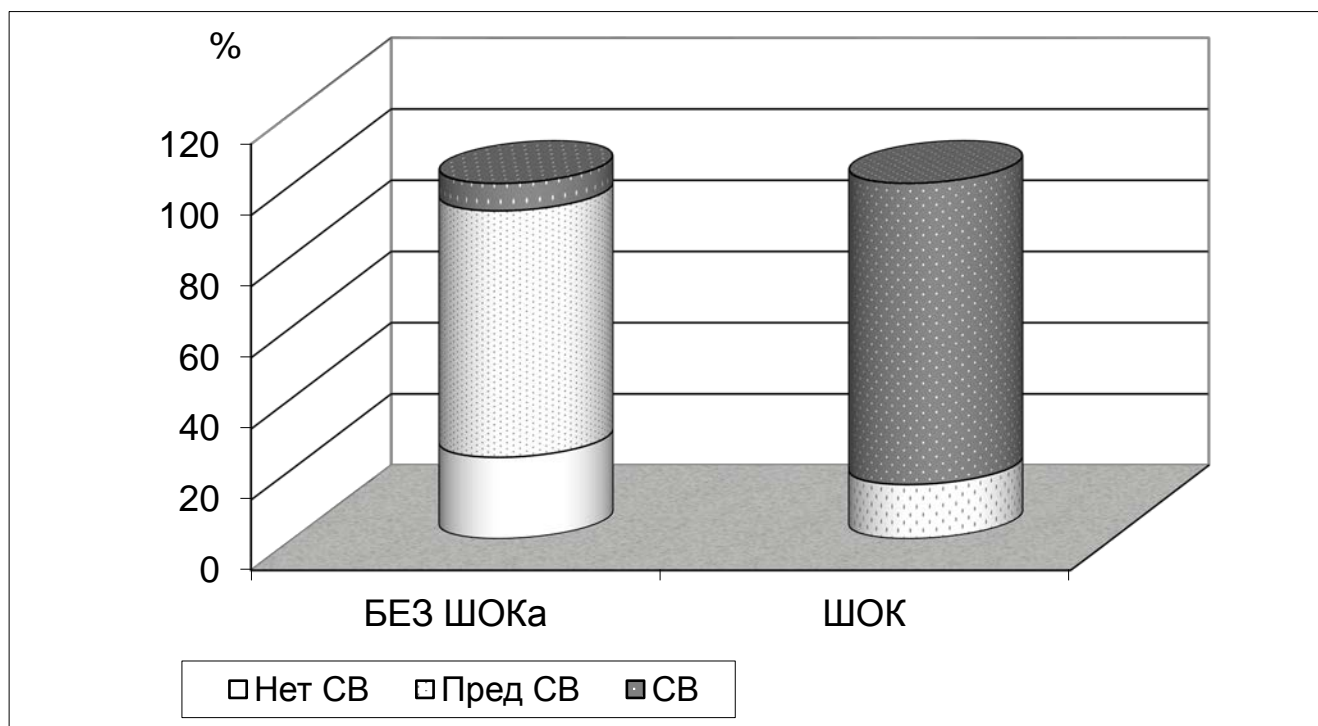


Рисунок 13 - Роль геморрагического шока в возникновении системного воспаления.

Примечание. * - отличия от группы «БЕЗ ШОКА» по наличию СВ статистически значимы (χ^2 , $p < 0,05$).

Наличие геморрагического шока повышает вероятность развития СВ в 2,46 – 14,4 раз при регистрации УР ≥ 3 баллов.

При сравнении групп без шока, с коррекцией шока и с развитием ПОН оказалось, что в первые сутки после кровопотери всем трем группам присущи признаки СВР и микротромбообразования. По наличию системной альтерации и ПОН шоковые подгруппы достоверно отличались от группы без шока, а реакция НЭС была характерна для шоковой группы с ПОН (ШОК/ПОН). Соответственно, после коррекции шока, подгруппы достоверно отличались по наличию ПОН. В

случае формирования ПОН и отсутствия коррекции геморрагического шока, вероятность развития СВ повышается в 3,0 – 3,5 раза у пациентов с УР = 4-5 баллов, по сравнению с подобными пациентами в группе с коррекцией шока.

Диагностическая эффективность показателей СВР была наиболее выражена в группе ШОК/ПОН и отдельно выделенной группе с летальными исходами (таблица 59), а шкала СВ имела наиболее отличные показатели. В работе выявлено, что уровень отдельных цитокинов не может использоваться для оценки процесса СВ в целом, а наибольшей информационной значимостью обладают интегральные показатели (УР, шкала СВ).

Таблица 59 - Диагностическая эффективность исследуемых показателей СВР в группах «ШОК», «ШОК/ПОН», «ШОК/КОРР» и «ШОК/ПОН/летальные исходы»

Показатели	Площадь под кривой – АUC (M±σ)			
	Группа сравнения/ группа «ШОК»	Группа сравнения/ группа «ШОК/ПОН»	Группа сравнения/ группа «ШОК/КОРР»	Группа сравнения/ группа летальные исходы
СРБ	0,450 ± 0,104	0,373 ± 0,096	0,567 ± 0,101	0,489 ± 0,115
ИЛ 6	0,680 ± 0,086	0,814 ± 0,089	0,639 ± 0,090	0,920 ± 0,046
ИЛ 8	0,663 ± 0,091	0,720 ± 0,094	0,603 ± 0,094	0,884 ± 0,057
ИЛ 10	0,797 ± 0,072	0,783 ± 0,082	0,676 ± 0,086	0,902 ± 0,060
ФНОα	0,661 ± 0,096	0,673 ± 0,092	0,654 ± 0,096	0,759 ± 0,074
Миоглобин	0,688 ± 0,089	0,746 ± 0,094	0,643 ± 0,092	0,853 ± 0,081
Тропонин	0,788 ± 0,071	0,763 ± 0,089	0,772 ± 0,074	0,844 ± 0,092
Кортизол	0,645 ± 0,090	0,743 ± 0,085	0,582 ± 0,094	0,826 ± 0,094
УР	0,744 ± 0,082	0,694 ± 0,099	0,626 ± 0,092	0,875 ± 0,070
Шкала СВ	0,923 ± 0,044	0,868 ± 0,075	0,828 ± 0,067	0,967 ± 0,026

Примечание. Оценка качества модели: значения АUC: ≥0,9 – «отлично»; 0,8-0,9 – «очень хорошо»; 0,7-0,8 – «хорошо»; 0,6-0,7 – «удовлетворительно»

При множественном корреляционном анализе групп с шоком и без шока, значительный перевес в количестве корреляционных взаимосвязей медиаторов СВР зарегистрирован у группы с наличием геморрагического шока: 12 пар против 0. Такая же картина наблюдалась и при сравнении групп по наличию корреляционных пар медиаторов СВР и интегральными показателями (шкала СВ и SOFA): 13 против 1. Этот факт свидетельствует о большей степени функционального напряжения органов и систем в случае развития шока.

При оценке развития СВ в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери оказалось, что в первые 12 часов фиксируется преимущественно фаза флогогенного удара (ФФУ, УР=4 или 5, шкала СВ ≥ 5) на фоне шока и пред-СВ в случае быстрой коррекции шока или его отсутствии. Проявления СВ зависят от объема кровопотери, причем развитие СВР и микротромбообразование зарегистрировано у всех пациентов, а проявления системного повреждения, дистресса НЭС и ПОН нарастают соразмерно увеличению объема кровопотери (таблица 60).

Таблица 60 - Регистрация феноменов СВ в исследуемой группе (n=39) в зависимости от объема кровопотери абс./(%)

Объем кровопотери (мл) (n=39)	Феномены СВ					СВ
	СВР	Альтерация	ДВС	Дистресс НЭС	ПОН	
750 -1500 (n=12)	11 (28,2)	1 (2,6)	11 (28,2)	2 (5,1)	2 (5,1)	3 (7,7)
1500 – 2000 (n=6)	6 (15,4)	3 (7,7)	5 (12,8)	1 (17)	2 (5,1)	3 (7,7)
>2000 (n=21)	20 (51,3)	13 (33,3)	21 (53,9)	8 (20,5)	8 (20,5)	17 (43,6)

Примечание. В скобках указаны % значения по отношению к n=39.

Было установлено, что при росте объема кровопотери риск развития СВ увеличивается в 3,0 – 12,75 раза, особенно это статистически достоверно при кровопотере более 2000,0 мл. (таблица 61). Наиболее значимым условием для развития СВ является кровопотеря с геморрагическим шоком, особенно при его неэффективной коррекции, когда создаются условия для формирования ПОН.

Таблица 61 - Относительный риск развития СВ в зависимости от объема кровопотери

Пары для сравнения по V кровопотери (мл)	Отношение Шансов	95% доверительный интервал	Критерий Фишера
(1500-2000) vs (750-1500)	3,0	0,36 – 24,70	0,29
(>2000) vs (1500-2000)	4,25	0,59 – 30,64	0,16
(>2000) vs (750-1500)	12,75	2,25 – 72,34	0,003

Примечание. vs (versus) – в сравнении.

В ответ на стресс во время родов, острую кровопотерю, оперативные вмешательства, система гемостаза отвечает компенсаторной гиперкоагуляцией, что на фоне уже имеющейся физиологической гестационной тромбофилии является фактором риска развития ДВС-синдрома. В дальнейшем, увеличение объема кровопотери и потребление прокоагулянтов приводят к гипокоагуляции и усилению кровотечения. Синдром ДВС крови был зарегистрирован только у пациентов с шоком (таблица 62).

Таблица 62 - Описательная статистика и достоверные отличия показателей интегральных шкал в исследуемых группах ($M \pm \sigma / Me / 25\% - 75\%$)

Показатель		Группа контроля (n=11)	БЕЗ ШОКа (n=13)	ШОК (n=26)
Шкала DIC (балл)	$M \pm \sigma$	$0 \pm 0^{2,3}$	$2,92 \pm 1,04^{1,3}$	$5,04 \pm 1,71^{1,2}$
	Me/%	0	3,0/3,0	5,0/3,0-6,0
Шкала ДВС (фаза)	$M \pm \sigma$	0 ± 0^3	0^3	$2,08 \pm 1,71^{1,2}$
	Me/%	0	0	2,0/0,0-3,0

Примечание. Надстрочным шрифтом отмечены достоверные отличия (тест Манна-Уитни, $p < 0,05$):¹ - от группы контроля;² - от группы больных «БЕЗ ШОКа»;
2 - от группы больных «ШОК»

Наибольшие изменения были выявлены у пациентов в группе с геморрагическим шоком с последующим развитием ПОН (ШОК/ПОН), достоверно отличающиеся от пациентов без шока и с коррекцией шока (ШОК/КОРР). Один из основных феноменов СВ – микротромбообразование, был зарегистрирован у всех пациентов с СВР. Коагулопатия и СВ являются патогенетической основой ПОН. Проведенные исследования показали, что в случае быстрой коррекции шока и адекватного устранения нарушений в системе гемостаза механизм СВ не имеет дальнейшего развития (группы без шока и с коррекцией шока). В группе с ПОН был зарегистрирован высокий балл по шкале DIC ≥ 6 у 10 пациентов, а у двух балл DIC = 5 и проявления синдрома ДВС крови были клинически значимы. В группе с коррекцией шока у двух пациентов зарегистрирован балл DIC = 5, а у одного балл DIC = 6, но на фоне ИТТ и гемостатической терапии явления ДВС синдрома были купированы к исходу 24 часов. Анализ корреляционного взаимодействия между медиаторами СВР и

показателями гемостаза показал значительный перевес в сторону группы с геморрагическим шоком (8 пар в группе без шока и 31 пара у пациентов с шоком), когда максимальное количество функциональных элементов задействовано для устранения нарушений.

Механизм перекрестной активации медиаторов СВР и активированных факторов системы гемостаза с последующим формированием порочных кругов для самоподдерживания патологического процесса, дает основание понять генез нарушений, причины трудностей в коррекции ПОН и резистентности к проводимой терапии у пациентов после кровопотери, даже формально восполненной в объемном отношении. Оценка этого процесса возможна с применением интегральных шкал, информационная значимость которых оказалась более чем высока во всех исследуемых группах (таблица 63).

Таблица 63 - Диагностическая эффективность интегральных шкал в группах «ШОК», «ШОК/ПОН», «ШОК/КОРР» и «ШОК/ПОН/летальные исходы»

Показатели	Площадь под кривой – AUC (M±σ)			
	Группа сравнения/ группа «ШОК»	Группа сравнения/ группа «ШОК/ПОН»	Группа сравнения/ группа «ШОК/КОРР»	Группа сравнения/ группа летальные исходы
SOFA	0,922 ± 0,045	0,978 ± 0,020	1,000 ± 0,000	0,958 ± 0,031
ШкалаДВС	0,827 ± 0,065	0,922 ± 0,052	0,817 ± 0,068	0,938 ± 0,042
Шкала DIC	0,837 ± 0,062	0,963 ± 0,027	0,903 ± 0,048	0,953 ± 0,033
Шкала СВ	0,923 ± 0,044	0,868 ± 0,075	0,828 ± 0,067	0,967 ± 0,026

Примечание. Оценка качества модели: значения AUC: ≥0,9 – «отлично», 0,8-0,9 – «очень хорошо», 0,7-0,8 – «хорошо», 0,6-0,7 – «удовлетворительно»

Короткое по времени и мощное по воздействию повреждение в виде острой кровопотери, особенно с явлениями шока приводит к СВР и развитию СВ по варианту «прорыв». После системного повреждения через фазу развития с запуском медиаторного ответа процесс в течение 12 часов переходит в фазу флогогенного удара (ФФУ), для которой характерны максимальные цифры цитокинемии (УР 4-5) и проявления других феноменов СВ (дистресс НЭС, системное повреждение, микротромбообразование). В клинической картине ФФУ на первый план выступает синдром ПОН с нарастающей ишемией и гипоксией

органов и тканей с проявлениями метаболических нарушений. Для предотвращения и лечения наступивших нарушений более чем важно быстрое начало комплексной противошоковой, инфузионно-трансфузионной, гемостатической терапии. В ряде случаев нашего исследования, даже быстрое начало терапии оказалось неэффективным, а сила флогогенного удара была максимальна на фоне кровопотери. 4 случая ЭАЖ и 3 случая острой кровопотери с последующими летальными исходами произошли в условиях акушерского стационара. К исходу первых суток энергозатратная ФФУ переходит в депрессивную фазу (ДФ), для которой не характерна выраженная гиперцитокемия (УР 2-3), но процесс принимает самоподдерживающийся упорный характер с формированием «порочных» кругов и клиническими проявлениями ПОН.

Для оценки фазности процесса СВ 11 пациентов были исследованы неоднократно.

При быстром купировании явлений шока и адекватной ИТТ, ФФУ переходит в фазу разрешения, для которой характерно устранение явлений ПОН (группа ШОК/КОРР).

При динамичном исследовании других феноменов СВ оказалось, что реакция НЭС (кортизол) совпадала с ФФУ, а повышение уровня маркеров тканевого повреждения (тропонин I, миоглобин) было более затянуто по времени, прошедшего после кровопотери и более характерно для ДФ, для которой характерна «пилообразная» графическая картина показателей основных феноменов СВ. Признаки микротромбообразования (D-димеры) определялись в случае СВР у пациентов всех исследуемых групп во всех фазах СВ.

Регистрация ДВС-синдрома при тяжелой кровопотере совпадала с ФФУ, особенно при геморрагическом шоке или шоке смешанного генеза (ЭАЖ). К переходу СВ в депрессивную фазу показатели системы гемостаза отражали уже в большей степени результаты заместительной гемостатической терапии и факт коррекции ДВС-синдрома. Проведенные исследования показали, что сочетание критических фаз СВ (ФФУ и ДФ) и ДВС-синдрома значительно ухудшают

прогноз у пациенток после острой кровопотери при осложненном течении беременности и родов.

У всех пациентов с летальными исходами было выявлено наличие СВ (шкала СВ ≥ 7 баллов) с регистрацией всех феноменов (СВР, микротромбообразования, дистресс НЭС, системного повреждения), развитие ДВС-синдрома и синдрома ПОН.

После острой кровопотери с развитием геморрагического шока, именно сочетание типового патологического процесса СВ и коагулопатии, является патогенетической основой для прогрессирования ПОН у пациентов с осложненным течением беременности и родов.

ВЫВОДЫ

1. Острая патологическая кровопотеря ($> 10-15\%$ ОЦК), осложняющая течение беременности и родов, сопровождается формированием системной воспалительной реакции и в ряде случаев развитием типового патологического процесса системного воспаления, выраженность которых определяется тяжестью кровопотери.
2. Наличие клинических признаков шока характеризуется наиболее выраженным проявлением системной воспалительной реакции и системного воспаления, сопровождающихся появлением в системном кровотоке высоких концентраций ключевых провоспалительных цитокинов и ИЛ-10 в сочетании с признаками тканевого повреждения, дистресс реакции, коагулопатии и органной дисфункции. Кровопотеря без шока ассоциирует с формированием системной воспалительной реакции и регистрацией маркеров диссеминированного внутрисосудистого свертывания.
3. Выраженность системной воспалительной реакции и системного воспаления определяется индивидуальной реактивностью и зависит от ответа на интенсивную терапию. При купировании геморрагического шока в первые сутки отмечается регресс феномена системной альтерации, органной дисфункции и нейро-эндокринного дистресса. При персистенции шока более 24 часов наблюдается нарастание признаков тканевого повреждения и полиорганной недостаточности с 35% вероятностью летального исхода.
4. В качестве инструмента прогнозирования течения геморрагического шока с сопоставимой информационной ценностью могут быть использованы интегральные количественные системы - шкала СВ, шкала SOFA, шкала DIC, показатель УР.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При кровопотере в ходе беременности и родов, превышающей объёмом 2 литра и осложнившейся развитием шока возникает крайне высокий риск формирования системного воспаления, сопровождающийся органно-системной дисфункцией.
2. Для диагностики развития системного воспаления и оценки ответа на интенсивную терапию тяжёлой кровопотери следует использовать динамическую оценку интегрального индекса шкалы СВ, включающую в себя регистрацию СВР, синдрома ДВС, дистресс-реакции, маркеров тканевого повреждения и критериев органной дисфункции.
3. Персистенция шока в сочетании с признаками ПОН за пределами 24 часов интенсивной терапии при остановке кровотечения и восполнении дефицита ОЦК указывает на существование риска неблагоприятного исхода. В этой группе пациентов для мониторинга состояния в повседневном режиме должны быть использованы интегральные количественные системы - шкала SOFA и шкала DIC, а при имеющейся технической возможности – шкала СВ.
4. На высокий риск летального исхода указывают индексы тяжести по шкалам: СВ ≥ 7 баллов; SOFA ≥ 12 баллов; DIC ≥ 6 баллов по окончании первых суток интенсивной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов, М. М. Клиническая оценка параметров иммунитета у хирургических больных с синдромом системного воспалительного ответа / М. М. Абакумов, Г. В. Булава, Н. В. Боровкова // Хирургия. — 2007. — № 8. — С. 24-28.
2. Баранов, И. И. Акушерские кровотечения: гемотрансфузионные принципы, профилактика и лечение: автореф. дисс. д-ра. мед. наук. –М. - 1999. - 224 с.
3. Баркаган, З. С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот // – М.: Ньюдиамед- А.О. - 1999. - 224 с.
4. Бицадзе, В. О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: автореф. дис. д - ра мед. наук. – М. - 2003. – 268 с.
5. Бражников, А.Ю. Системная воспалительная реакция в патогенезе критических состояний при осложненном течении беременности и родов / А. Ю. Бражников, Н. В. Зотова, Т. Э. Зубова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. - № 2. – С. 102-103.
6. Варианты развития острого системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев и др. // Цитокины и Воспаление. – 2008. – Т. 7. № 2. – С. 9-17.
7. Варианты развития хронического системного воспаления / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев, Ю. А. Журавлева и др. // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11. № 2-3. – С. 131 -140.
8. Винник, Ю.С. / Ю. С. Винник, Л. В. Кочетова, Е. А. Карлова, С. С. Дунаевская // Кровотечение и трансфузиология. Изд-во: Феникс. - 2007. – 160 с.
9. Витковский, Ю. А. Влияние интерлейкина-1 на способность лимфоцитов выделять факторы, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник //

- Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2002. – Т. 88. № 4. – С. 468-475.
10. Воробьев, А. И. Трансфузиологическая помощь при лечении острой массивной кровопотери у родильниц / А. И. Воробьев, В. М. Городецкий, В. И. Краснопольский, И. В. Молчанов, Н. Р. Панченков, М. Д. Фомин // – Москва. - 2000, 19 с.
 11. Воробьев, А. И. Острая массивная кровопотеря / А. И. Воробьев, В. М. Городецкий, Е. М. Шулутко, С. А. Васильев // М.:ГЭОТАР-МЕД, 2001. -176 с.
 12. Воробьев, А. И. Патогенез острой кровопотери / А. И. Воробьев // Проблемы гематологии – 1999. - С. 5 – 6.
 13. Воробьев, А. И. Трансфузиологическая помощь при лечении острой массивной кровопотери у родильниц / А. И. Воробьев, В. М. Городецкий, В. И. Краснопольский // Методические рекомендации. М. 2000.
 14. Грибова, М. В. Ближайшие и отдаленные последствия кровопотери при абдоминальном родоразрешении в зависимости от проводимой инфузионно-трансфузионной терапии: автореф. дисс. канд. мед. наук НЦ АГиП РАМН. – 2002 г.
 15. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 3. Предпосылки несиндромального подхода / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2013. - № 3 - С. 3-14.
 16. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 4. Динамика процесса / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. –Т.58.- № 4. -С. 4-16
 17. Гусев, Е. Ю. Методология изучения системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев, Н. В. Зотова // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т.7. №1. – С. 15 - 23.

18. Гусев, Е. Ю. Критические состояния: качественные уровни системной воспалительной реакции / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, Н. В. Зотова, Ю. А. Копалова // Интенсивная терапия. – 2006. №1. С.9-14.
19. Гусев, Е. Ю. Острое и хроническое системное воспаление: сравнительный анализ / Е. Ю. Гусев, Ю. А. Журавлёва, Н. В. Зотова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2013. - № 2. – С. 98-103.
20. Гусев, Е. Ю. Сепсис и теория системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Н. В. Зотова // Клиническая анестезиология и реаниматология. - 2009. - Т. 6, № 1. - С. 20 - 27.
21. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев, Л. Н. Юрченко // Цитокины и Воспаление. – 2007. – Т. 6. № 4. – С. 9-21.
22. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть. 1. Общая характеристика процесса / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. - № 4. – С. 3-14.
23. Гусев, Е. Ю. Травма и теория системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Н. В. Зотова, А. С. Сипачев // Вест. Анест. Реаним. – 2009. – Т.6. №2. – С. 2-10.
24. Гусев, Е. Ю. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев // Цитокины и воспаление. - 2008. - Т. 7. № 4. - С. 3–10.
25. Гусев, Е. Ю. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев // Цитокины и Воспаление. – 2008. – № 4. – С. 3-10.
26. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза: руководство по исследованию системы гемостаза в клинико-диагностических лабораториях / В. В. Долгов, П. В. Свирин // – Тверь: «Триада». - 2005. – 234 с.

27. Еделев, Д. А. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на свертываемость крови и фибринолиз / Д. А. Еделев, Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. - № 3. – С. 27-30.
28. Журавлева, Ю. А. Механизмы развития хронического варианта системного воспаления на примере ревматоидного артрита / Ю. А. Журавлева: автореф. дисс. канд. биол. наук. – Екатеринбург, - 2008. – 26 с.
29. Заявка 2005108368 Российская Федерация, МПК⁷ G01N 33/49. Способ определения интегрального индекса развития системной воспалительной реакции при критических состояниях человека / Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Зотова Н.А., Дронишинец Н.Н. ; заявитель Институт иммунологии и физиологии УрО РАН ; пат. поверенный Мурзакаева В.З. - № 2005108368/15 ; заявл. 24.03.05 ; опубл. 10.09.06, Бюл. № 25. – 1с.
30. Зотова, Н. В. Применение нового интегрального показателя системной воспалительной реакции – уровня реактивности для оценки тяжести состояния при осложненном течении родов / Н. В. Зотова, А. Ю. Бражников // Вестник РАМН. – 2008. - № 6. прил. – С. 160 – 161
31. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев // СПб: Фолиант, - 2008. - 550 с.
32. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. Под ред. Стрижакова А. Н. Давыдова А. И., Белоцерковцевой Л. Д. Изд-во: Медицина. - 2004. – 624 с.
33. Колесниченко, А. П. Острый ДВС синдром при критических состояниях в акушерско – гинекологической клинике / А. П. Колесниченко // СпецЛит. – 2008. - 110 с.
34. Колесниченко, А. П., Грищак Г.В. «Особенности этиопатогенеза, диагностики и интенсивной терапии ДВС-синдрома при критических состояниях в акушерско-гинекологической практике» Методические рекомендации / А. П. Колесниченко, Г. В. Грищак // Красноярск. – 2001. - 51 с.

35. Кровотечения в послеродовом периоде / Методическое письмо МЗ и СР РФ // - М. - 2008. - 14 с.
36. Кузник, Б. И. Нетрадиционные представления о механизмах развития тромбогеморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. - № 1. – С. 22 - 43.
37. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник // Чита: Экспресс – издательство, - 2010. - 828 с.
38. Кузник, Б. И. ТГС, ДВС или гипер-гипокоагуляционный синдром / Б. И. Кузник // Пробл. клин. мед. – 2009. - № 2. – С. 74 - 91.
39. Кузьмин, В. В. Системные составляющие патогенеза атеросклеротической гангрены нижних конечностей / В. В. Кузьмин, Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 32 - 36.
40. Кулаков, В. И. Акушерские кровотечения / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, А. М. Абубакирова, И. И. Баранов // – М.: Триада – Х. - 1998. - 96 с.
41. Кулаков, В. И. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, А. М. Абубакирова // М.Триада – Х. – 2001. - 205с.
42. Кулаков, В. И. Пути снижения материнской смертности, обусловленной акушерскими кровотечениями / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, А. М. Абубакирова, И. И. Баранов, Н. П. Кирбасов //Акушерство и гинекология. - 2001. - N1. - С. 3 - 4.
43. Куликов, А. В. Профилактика и интенсивная терапия тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии / А. В. Куликов // Практическое руководство. Екатеринбург. – 2006. – 69 с.
44. Куликов, А. В. Интенсивная терапия массивной кровопотери и геморрагического шока в акушерстве / А. В. Куликов // Тез. IX Рос. конгресса анестезиологов и реаниматологов. – СПб. - 2008. – 247с.
45. Левит, Д. А. Выраженность цитокинемии и расстройств белкового обмена /

- Д. А. Левит, И. Н. Лейдерман, О. Г. Малкова // Интенсивная терапия. – 2006. - № 1. – С. 36 - 39.
46. Лейдерман, И. Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы / И. Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии, - 1999,. № 2.
47. Макарова, А. М. Роль рецептора PAR1 в протекторном противовоспалительном действии активированного протеина С / А. М. Макарова, Л. Р. Горбачева, А. В. Русанова, С. М. Струкова // Материалы III Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно – сосудистой хирургии» (с международным участием). Москва. - 2007. С. 132 – 133.
48. Макацария, А. Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве /А. Д. Макацария // Изд-во: Медицинское информационное агентство. - 2006. – 448 с.
49. Макацария, А. Д. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А. Д. Макацария, Е. Б. Пшеничникова, Т. Б. Пшеничникова, В. О. Бицадзе / МИА. - 2006. - 480 с.
50. Макацария, А. Д. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике / А. Д. Макацария, А. Л. Мищенко, В. О. Бицадзе // М. Триада-Х. – 2002.
51. Макацария, А. Д. Системные синдромы в акушерско – гинекологической практике / А. Д. Макацария //МИА. - 2010. - 888 с.
52. Макацария, А. Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе // Триада-Х. - 2003.
53. Медвинский, И. Д. Роль синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе гестоза (прогноз развития, диагностика, выбор метода анестезиологической защиты) / И.Д. Медвинский // автореф. дисс. д-ра. мед. наук. Екатеринбург. – 2004. – 385 с.
54. Молекулярные механизмы воспаления: [учеб. пособие] / под ред. В. А. Черешнева. – Екатеринбург, - 2010. – 264 с.

55. Папаян, Л. П. Д-димер в клинической практике: пособие для врачей / Л. П. Папаян, Е. С. Князева. – М. - 2002. – 20с.
56. Профилактика и терапия массивной кровопотери в акушерстве (медицинская технология) // Методическое письмо МЗ и СР РФ. - М. - 2010. - 20 с.
57. Рагимов, А. А. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / А. А. Рагимов // Практическая медицина. – 2007. -128 с.
58. Репина, М. А. Материнская смертность при акушерских кровотечениях и проблемы маточного гемостаза / М. А. Репина // Журн. акуш. и жен. болезней. – 2011. – № 3. – С. 18-23.
59. Репина, М. А. Наследственные нарушения системы гемостаза и беременность / М. А. Репина // Издательство Н – Л. - 2008. - 40 с.
60. Рогачевский, О. В. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии / О. В. Рогачевский // - М.: Триада-Х, - 2001. - 336 с.
61. Руднов, В. А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии / В. А. Руднов // Интенсивная терапия. – 2006. – Т.5. №1. – С. 4 - 8.
62. Руднов, В. А. Сепсис и тяжелые инфекции / В. А. Руднов // Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. - Смоленск. - 2004. - С. 182 - 218.
63. Сенников, С. В. Методы определения цитокинов / С. В. Сенников, А. Н. Силков // Цитокины и воспаление. - 2005. - Т. 4. № 1. - С. 22 - 27.
64. Сепсис: классификация. Клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство под редакцией В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М. МИА. - 2010. – 351 с.
65. Серов, В. Н. Инфузионно-трансфузионная терапия кровопотери в акушерской практике / В. Н. Серов, Ю. Ю. Соколова, Т. А. Федорова, Фомин М.Д., Соколов В.А., Рогачевский О.В. // Акушерство и гинекология. – 2005. №6 – С. 14-17.

66. Серов, В. Н. Значение эфферентных методов терапии критических состояний в акушерско-гинекологической клинике / В. Н. Серов, Н. М. Пасман, А. Н. Бурухина // Материалы V Российского форума "Мать и дитя". – С. 197-198.
67. Серов, В. Н. Интенсивная терапия акушерских осложнений / В. Н. Серов, Н. М. Пасман, А. Н. Бурухина // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». – М. - 2002.
68. Серов, В. Н. Неотложные состояния в акушерстве / В. Н. Серов, Г. Т. Сухих, И. И. Баранов, А. В. Пырегов, В. П. Тютюник, Р. Г. Шмаков // Москва, ГЭОТАР – МЕД. 2013. – 784 с.
69. Серов, В. Н. Синдром системной воспалительной реакции при критических состояниях в акушерской клинике / В. Н. Серов, Н. М. Пасман, А. Н. Бурухина // Материалы IV форума "Мать и дитя" - 2002 , С. 534-536.
70. Серов, В. Н. Синдром системной воспалительной реакции при критических состояниях в акушерской клинике / В. Н. Серов, Н. М. Пасман, А. Н. Бурухина, Е. Р. Черных, А. А. Останин // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. - 2001-2002: т. 1, в. 1, раздел [I].
71. Серов, В. Н., Макацария А. Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве / В. Н. Серов, А. Д. Макацария // – М.: Медицина. - 1987. – 288 с
72. Серов, В. Н., Маркин С. А. Критические состояния в акушерстве / В. Н. Серов, С. А. Маркин // Изд-во: МедИздат. - 2003. – 704 с.
73. Сидельникова, В. М. Гемостаз и беременность / В. М. Сидельникова, П. А. Кирющенков // Триада-Х. - 2004. - 208 с.
74. Сидорова, И. С. Кровотечения во время беременности и в родах / И. С. Сидорова, И. О. Макаров // Изд-во: Медиц. Информационное агенство. - 2006. – 128 с.
75. Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий / Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н., Черешнев В. А. и др. - Патент на изобретение RUS № 2335771; Заявл. 11.07.2006.

76. Царегородцева, Н. А. Мониторинг системы гемостаза в прогнозировании коагулопатий при развивающейся беременности / Н. А. Царегородцева // автореф. дисс. канд. мед. наук. – Уфа. - 2002. – 180 с.
77. Черешнев, В. А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // Медицинская иммунология. - 2012. - Т. 14, № 1-2. - С. 9-20.
78. Шабунина, Н. Р. Морфологические эквиваленты синдрома системного воспалительного ответа на модели гестоза / Н. Р. Шабунина, Л. Н. Юрченко, И. Д. Медвинский // Вестник интенсивной терапии. – 2000. - № 2. – С. 58-61.
79. Шифман, Е.М. Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве: клинические рекомендации /Е.М.Шифман, А.В.Куликов, С.Р.Беломестнов// -М.: Медицина, -2014. – 24 с.
80. Шифман, Е. М. Послеродовое кровотечение (профилактика, лечение, алгоритм ведения). Клинический протокол / Е. М. Шифман, О. Л. Полянчикова, О. Р. Баев [и др.] // Акуш. и гин. – 2011. – № 4. – С. 31-34.
81. Юрченко, Л. Н. Диагностическое исследование системы гемостаза у беременных и его значение для ранней диагностики патологии гестационного периода / Л. Н. Юрченко, И. Д. Медвинский, Н. А. Царегородцева, Ю.С. Нижечик // Пробл. гематол. и перелив. крови - 1999. - №4. – С. 21-22.
82. Юрченко, Л. Н. Системное воспаление и система гемостаза в акушерской патологии / Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев, И. Д. Медвинский, Н. А. Царегородцева // Екатеринбург: Изд-во УрО РАН. - 2004. – 163 с.
83. Юрченко, Л. Н. Состояние системы гемостаза при осложнениях беременности и родов / Л. Н. Юрченко, И. Д. Медвинский, В. В. Ковалев // Екатеринбург: УрО РАН. - 2009. - 108 с.
84. Adam, S. S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects / S. S. Adam, N. S. Key, C. S. Greenberg // Blood. – 2009. – V. 113, №. 13. – P. 2878-2887.

85. Balk, R. A. Severe sepsis and septic shock. Definitions, Epidemiology and Clinical Manifestations / R. A. Balk // *Crit. Care Clin.* - 2000. - V.16, № 2. - P.214- 26.
86. Baudo, F. Critical bleeding in pregnancy: a novel therapeutic approach to bleeding / F. Baudo, T. M. Caimi, G. Mostarda, F. de Cataldo, E. Morra // *Minerva Anesthesiol.* – 2006. Jun.; 72(6): 389-93.
87. Bick, R. L. Disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology: Criteria for diagnosis and management. Hematological Complications in Obstetrics, Pregnancy, and Gynecology / R. L. Bick. L. Rodger, D. Hoppensteadt // Published by Cambridge University Press. © Cambridge University Press. - 2006.
88. Bick, R.L. Disseminated intravascular coagulation. Current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment / R. L. Bick // *Hematol. Oncol. Clin. N Am* 17. – 2003. – P. 149-176.
89. Bone, R. C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra // *Chest.* – 1992. – Vol. 101, № 6. – P. 1644-1655.
90. Bone, R. C. Pathogenesis of sepsis / R.C. Bone // *Ann Intern Med* // - 1991. № 115. – P. 457- 469.
91. Bone, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS / R. C. Bone // *Crit. Care Med.* - 1996. - V. 245. – P. 1125-1128.
92. Bone, R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation / R.C. Bone // *Crit. Care Med.* - 1996. № 24. P. 163-170.
93. Bone, R. C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) / R. C. Bone // *JAMA.* – 1992. – V. 268, № 24. – P. 3452-3455.
94. Bone, R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation / R.C. Bone // *Crit. Care Med.* - 1996. - V. 24, №1. - P. 163-72.

95. Bone, R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra // *Chest*. – 1992. № 101. – P. 1644-1655.
96. Bonnar, J. Massive obstetric haemorrhage / J. Bonnar // *Baillieres Best Pract. Res Clin. Obstet. Gynaecol.* - 2000 Feb; 14(1):1-18.
97. Borzychowski, A. M. Inflammation and pre-eclampsia / A. M. Borzychowski, I. L. Sargent, C. W. G Redman // *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. - 2006 - № 11 - P. 309-316.
98. Brenner, B. Haemostatic changes in pregnancy / B. Brenner // *Thromb. Res.* – 2004; 114(5-6): 409-14.
99. Cavaillon, J. M., Annane D. Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS / J. M. Cavaillon, Annane D. // *J. Endotoxin Research*. - 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 151-170.
100. Circulating cytokine / inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality // *J Immunol.*- 2006 Aug 1;177(3):1967-74.
101. Eichinger, S. D-dimer testing in pregnancy / S. Eichinger // *Semin Vasc Med.* - 2005. Nov;5(4). – P. 375-8.
102. Esmon, C. T. The interactions between inflammation and coagulation / C.T. Esmon // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 131. № 4. – P. 417-430.
103. Franchini, M. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation /M. Franchini, G. Lippi, F. Manzato // *Thromb J.* – 2006. 4:4 February 21. doi: 10.1186/1477-9560-4-4.
104. Franchini, M. Haemostasis and pregnancy / M. Franchini // *Tromb. Haemost.* – 2006. – Mar. 95(3): 401-13.
105. Fuller, A. J. Blood component therapy in obstetrics / A. J. Fuller, B. Bucklin // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2007. - Sep; 34(3):443-58, xi.
106. Gando, S. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome / S. Gando, T. Kameve, S. Nanzaki // *Thromb Haemost.* - 1996; 75: 224-228.

107. Hack, C. E. Derangements of coagulation and fibrinolysis in infectious diseases / C. E. Hack // *Contributions to microbiology*. – 2003. – Vol. 10. –P. 19-37.
108. Heilmann, L. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia / L. Heilmann, W. Rath, K. Pollow // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2007. Jul: 13(3): P. 285-91.
109. Higgins, S. Obstetric haemorrhage / S. Higgins // *Emerg. Med. (Fremantle)*. - 2003. Jun; 5(3): - P. 227-231.
110. Hjortoe, G. M. Tissue factor-factor VIIa- specific up-regulation of IL-8 expression in MDA-MB-231 cells is mediated by PAR-2 and results in increased cell migration / G. M. Hjortoe, L. C. Petersen, T. Albrektsen // *Blood*. -2004. – Vol. 103. P. 3029-3037.
111. Hofmeyr, G. J. Hypovolaemic shock *Best. Pract. Res.* / G.J. Hofmeyr, B.K. Mohlala // *Clin. Obstet. Gynaecol.*–2001.–Aug: 15(4)-P.645-62.
112. Holmes, V.A. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? / V.A. Holmes, J.M. Wallace // *Biochem Soc Trans.* - 2005. Apr: 33(Pt 2) -P. 428-32.
113. Jansen, A. J. Postpartum hemorrhage and transfusion of blood and blood components / A. J. Jansen, D. J. van Rhenen, E. A. Steegers, J.J. Duvekot // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2005 – Oct; 60(10). – P. 663-71.
114. Knight, M., Callaghan W. M., Berg C. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2009.
115. Kor-anantakul, O. Overt disseminated intravascular coagulation in obstetric patients / O. Kor-anantakul, A. Lekhakula // *J. Med. Assoc. Thai.* -2007. - May: 90(5): - P. 857-64.
116. Leduc, D. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage / D. Leduc, V. Senikas, A. B. Lalonde // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2009 Oct; 31(10): - P. 980-93.

117. Lee, J. H. Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation: a comparative study using criteria from the International Society versus the Korean Society on Thrombosis and Hemostasis / J.H. Lee, J.W. Song, K.S. Song // *Yonsei Med. J.*-2997. Aug 31; 48(4): - P. 595-600.
118. Levi, M. Bidirectional relation between inflammation and coagulation / M. Levi, T. Poll, H. R. Buller // *Circulation*. -2004. –Vol. 109. № 109. -P. 2698-2704.
119. Levi, M. Sepsis and disseminated intravascular coagulation / M. Levi, E. de Jonge, T. van der Poll // *J. Thromb. Thrombolysis*. - 2003. - Aug-Oct; 16(1-2): - P 43-7.
120. Levi, M. Disseminated intravascular coagulation / M. Levi // *Crit Care*. - 2007. - Sep; 35(9); - P. 2191-5.
121. Levi, M. Infection and inflammation and the coagulation system / M. Levi, T. T. Keller, E. C. M. van Gorp // *Cardiovasc. Res*. - 2003; 60: - P. 26-39.
122. Lockwood, C. J. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia / C. J. Lockwood, C. F. Yen, M. Basar, U. A. Kayisli et.al. // *Am. J Pathol*. - 2008. - Jun; 172(6) - P.1571-1579.
123. Love, G. D. Interleukin 6, fibrin, D-dimer, and coagulation factors VII and XIIa in prediction of coronary heart disease / G. D. Love, A. Rumley, A. D. McMahan // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2004. – Vol. 24. – P. 1529-1534.
124. Marshall, J. C. Measuring organ dysfunction in the intensive care unit: why and how? / J. C. Marshall // *Canadian J. Anesthesia*. – 2005. – V.52. – P. 224-30.
125. Meeran, H. The systemic inflammatory response syndrome / H. Meeran, M. Messent // *Trauma*. – 2001. - № 3 – P. 89-100.
126. Mercier, F. J. Major obstetric hemorrhage / F. J. Mercier, M. Van de Velde // *Anesthesiol. Clin*. - 2008 Mar;26(1): - P. 53-66.
127. Novotny, A. R. Mixed antagonist response and sepsis severity-dependent dysbalance of pro- and anti-inflammatory responses at the onset of postoperative

- sepsis / A. R. Novotny, D. Reim, V. Assfalg, F. Altmayr, H. M. Friess, K. Emmanuel, B. Holzmann // *Immunobiology*. – 2012. – Jun; 217(6). – P. 616-21.
128. Pahlavan, P. Hemorrhage in obstetrics and gynecology / P. Pahlavan, C. Nezhat // *Curr Opin Obstet Gynecol*. – 2001 Aug; 13(4):- P. 419-24.
129. Papp, Z. Massive obstetric hemorrhage / Z. Papp // *J. Perinat. Med.*-2003. – 31(5). – P. 408-14.
130. Pfanner, G. Haemorrhagic complications in obstetrics / G. Pfanner, K. KИЛgert // *Hamostaseologie*.-2006.Aug; 26(3 suppl 1): - P. 56-63.
131. Portielje, J. E. Interleukin 12 induces activation of fibrinolysis and coagulation in humans / J.E. Portielje, W.H. Kruit, A.J. Eerenberg // *Br. J. Haematol*. – 2001. – Vol. 112, № 2. – P. 499-505.
132. Reid, C. L. Genetic variation in proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in multiple organ dysfunction syndrome / C. L. Reid, C. Perrey, V. Pravica et al. // *Crit. Care Med*. – 2002. – V. 30. – P. 2216- 21.
133. Reyal, F. Criteria for transfusion in severe postpartum hemorrhage: analysis of practice and risk factors / F. Reyal, O. Sibony, J. F. Oury, D. Luton, J. Bang, P. Blot // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol*. -2004 Jan 15;112(1): - P. 61-4.
134. Santoso, J.T. Massive blood loss and transfusion in obstetrics and gynecology / J.T. Santoso, B.A. Sanders, K. Grosshart // *Obstet. Gynecol. Surv*. – 2005. –Dec; 60(12) - P. 827-37.
135. Selo-Ojeme, D. O. Primary postpartum haemorrhage / D. O. Selo-Ojeme // *J. Obstet. Gynaecol*. - 2002 Sep; 22(5): -P. 463-9.
136. Szotowski, B. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines / B. Szotowski, S. Antoniak, W. Poller [et al.] // *Cir. Res*. – 2005. – Vol. 96, № 12. – P. 1233-1239.
137. ThachИЛ, J. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management / J. Thachil, C.H. Toh // *Blood Rev*. – 2009. Jul; 23(4): - P. 167-76.

138. Toh, C.H. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview / C.H. Toh, W.K. Hoots // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.-2007. 5(3). –P. 604-606.
139. van Aken, B.E. Interleukin 8 and venous thrombosis: evidence for a role of inflammation in thrombosis / B.E. van Aken, P.H. Reitsma, F.P. Rosendaal // *Br. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 116, № 1. – P. 173-177.
140. Vincent, J. L. Defining a clinical syndrome of systemic inflammation / J. L. Vincent, B. Byl // *Sepsis*. – 2000 - № 4. – P. 15-19.
141. Wise, A. Strategies to manage major obstetric haemorrhage / A. Wise, V. Clark // *Curr Opin Anaesthesiol.* - 2008 Jun; 21(3): - P. 281-7.
142. Yurchenko, L. N. Integral indexes of cytocinemia as a means to estimate critical states / L. N. Yurchenko, E. Y. Gusev, V. A. Chereshev, N. V. Zotova, J. A. Kopalova [et al.] // *GTCbio Research Bulletin. GTCbio's 5th Cytokines and Inflammation conference. Breckenridge, CO, Jan 29-30, - 2007.* – P. 55.

Описание клинических примеров с различными вариантами системного воспаления

В приложении представлены краткие клинико – лабораторные характеристики пациентов, обследованных неоднократно с одновременной регистрацией интегральных показателей системного воспаления и лабораторных данных в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери. Представленная информация акцентирована на динамические изменения лабораторных показателей, используемых для расчета интегральных шкал (шкалы DIC, шкалы СВ). Клинические примеры 2, 3, 5, 9 представлены в главе 5.

Референсные значения и ПДЗ показателей, представленных на рисунках и в таблицах: ПДЗ: ИЛ6 < 5пг/мл; ИЛ8<10пг/мл; ИЛ10<5пг/мл; ФНОА <8пг/мл.; миоглобин ПДЗ 25 нг/мл; тропонин ПДЗ <0,2 нг/мл; кортизол, норма - 138-690 ммоль/л; тромбоциты, норма - 150 -350 x 10⁹; протромбиновое время, норма - 10-14 сек.; АЧТВ, норма - 26,1-36,3 сек.; тромбиновое время норма - 8-14 сек.; фибриноген, норма – 2,0-4,0 г/л.; D-димеры, норма ≤500 нг/мл.; СРБ, ПДЗ <1,0 мг/дл.

П.1.1. Клинический пример 1

Пациент Ш., 20 лет, срок беременности 22 недели. После выскабливания полости матки развилось гипотоническое кровотечение, клиника эмболии амниотической жидкостью, осложненная клинической смертью, реанимационные мероприятия с эффектом. Объем кровопотери составил 2000,0 мл. Зарегистрировано: шкала СВ – 9 баллов, шкала DIC – 8 баллов, SOFA – 15 баллов. Состояние с отрицательной динамикой, геморрагические проявления на фоне ДВС синдрома. Инфузионно – трансфузионная терапия проводилась в полном объеме. Произведена экстирпация матки. Смерть наступила в первые сутки на фоне нарастающих явлений ПОН.

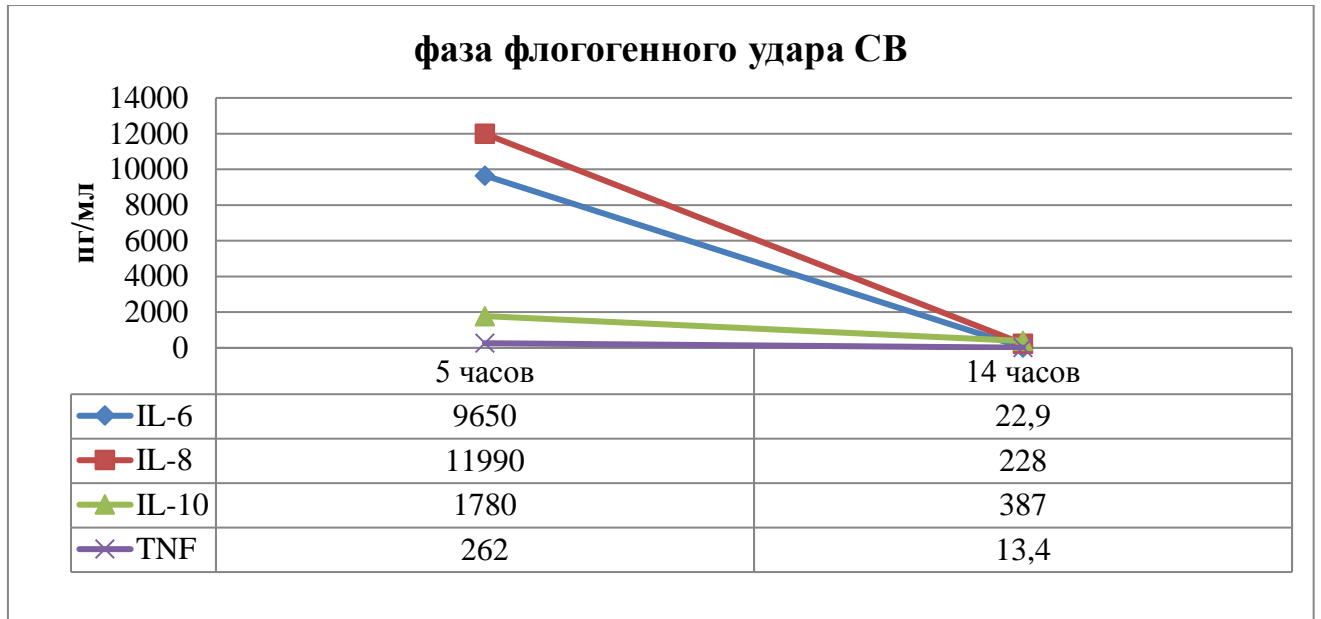


Рисунок П.1.1 - Регистрация уровня медиаторов воспаления в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери.

СВ развивалось по варианту «прорыв» (рисунок П.1.1.). Относительная коррекция показателей системы гемостаза, НЭС и тканевого повреждения представлены в таблице П.1.1.

Таблица П.1.1. - Изменения показателей системы гемостаза, НЭС, тканевого повреждения, УР в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

показатель	Время исследования	
	5 часов (УР-5)	14 часов (УР-3)
СРБ*	0,55	2,79
Миоглобин*	801,0	801,0
Тропонин*	1,0	0,19
Кортизол*	1521,0	1312,0
Тромбоциты**	30	30
Протромбиновое время**	181,0	51,2
АЧТВ	181,0	181,0
Тромбиновое время	181,0	181,0
Фибриноген**	0,49	1,75
D-димеры**	2000	2000

Примечание. *- критерий шкалы СВ; **-критерий шкалы DIC

П.1.2. Клинический пример 4

Пациент Ч., 30 лет, срок беременности 35 недель. По поводу преэклампсии тяжелой степени было решено провести кесарево сечение, после которого

развилось гипотоническое кровотечение с клиникой геморрагического шока с последующей экстирпацией матки, наличием геморрагического синдрома, ДВС синдрома, что потребовало провести релапаротомию с ревизией брюшной полости. Объем кровопотери составил 3000,0 мл

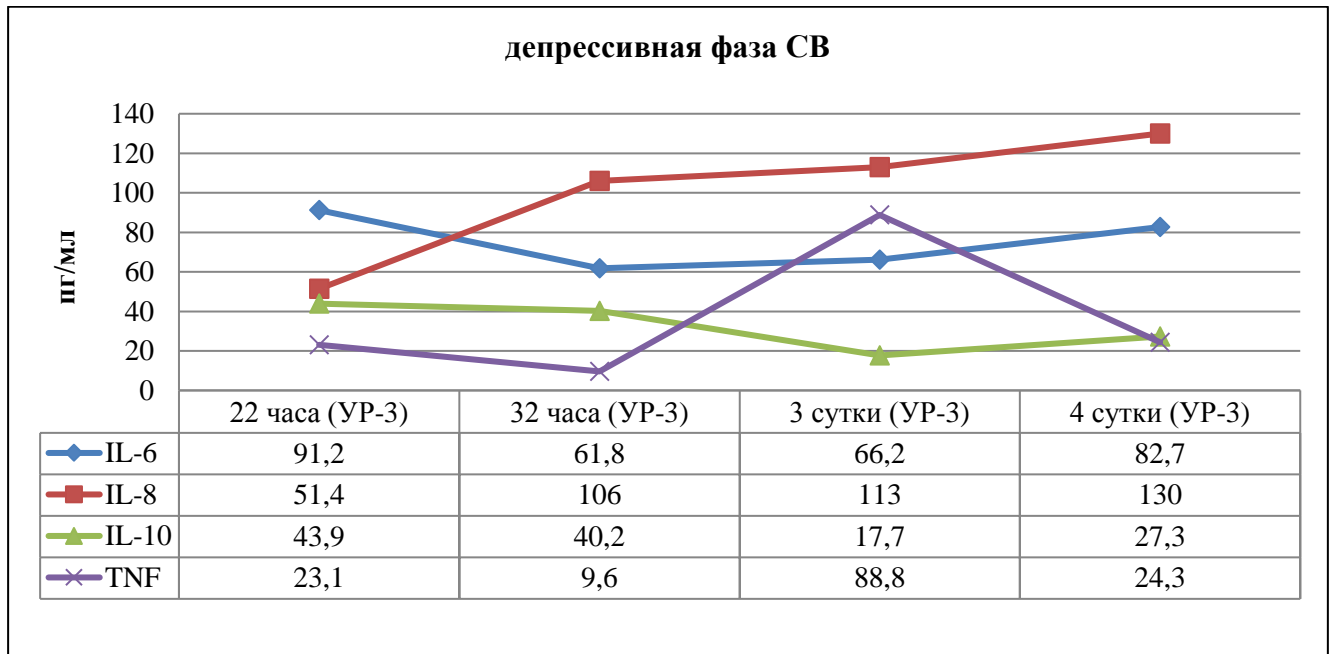


Рисунок П.1.2 - Регистрация уровня медиаторов воспаления и УР в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

Графическая картина показателей СВР характерна для депрессивной фазы СВ. Зарегистрировано: шкала СВ – 7 баллов, шкала DIC – 8 баллов, SOFA – 13 баллов. На фоне явлений нарастающей ПОН наступила смерть.

Таблица П.1.2. - Изменения показателей системы гемостаза, НЭС, тканевого повреждения в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

показатель	Время исследования			
	22 часа	32 часа	3 сутки	4 сутки
СРБ*	3,5	0,98	5,0	3,8
Миоглобин*	413,0	451,0	538,0	392,0
Тропонин*	0,53	0,83	0,39	0,22
Кортизол*	644,0	1385,0	989,0	1480,0
Тромбоциты**	50	22	119	90
Протромбиновое время**	21,9	15,0	15,3	16,0
АЧТВ	83,0	44,6	35,6	45,8
Тромбиновое время	81,8	19,1	20,4	20,4
Фибриноген**	0,99	5,5	1,5	0,95
Д-димеры**	1000	1000	1000	2000

Примечание. *- критерий шкалы СВ; **-критерий шкалы DIC

П.1.3. Клинический пример 6

Пациент П., 25 лет, срок беременности 40 недель. Во время самостоятельных родов клиника эмболии амниотической жидкостью с развитием шока, проведено кесарево сечение с последующей экстирпацией матки, перевязкой внутренних подвздошных артерий. Релапаротомия для ревизии брюшной полости. Объем кровопотери составил 2000,0 мл.

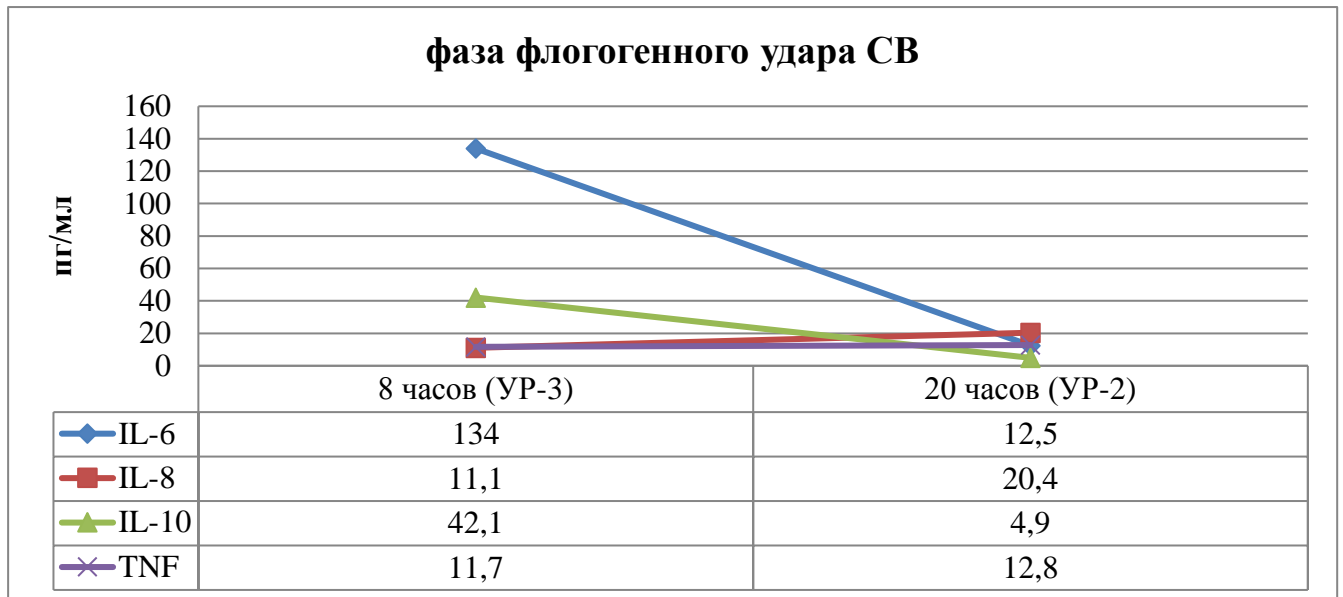


Рисунок П.1.3 - Регистрация уровня медиаторов воспаления в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

СВ развивалось по варианту «прорыв» (рисунок П.1.3.).

Таблица П.1.3. - Изменения показателей системы гемостаза, НЭС, тканевого повреждения, УР в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

показатель	Время исследования	
	8 часов (УР-3)	20 часов (УР-2)
СРБ*	2,3	4,8
Миоглобин*	1001,0	216,0
Тропонин*	0,19	0,19
Кортизол*	1285,0	1030,0
Тромбоциты**	190	120
Протромбиновое время**	19,2	14,3
АЧТВ	181,0	42,3
Тромбиновое время	181,0	15,4
Фибриноген**	0,49	1,0
Д-димеры**	2000	2000

Примечание. *- критерий шкалы СВ; **-критерий шкалы DIC

Положительная динамика изменений показателей системы гемостаза, тканевого повреждения, НЭС и УР представлена в таблице П.1.3.

Зарегистрировано: шкала СВ – 7 баллов, шкала DIC – 6 баллов, SOFA – 9 баллов. ОПН, ПОН. На фоне проводимой интенсивной терапии стабилизация состояния с последующим исходом в ХПН.

П.1.4. Клинический пример 7

Пациент У. 28 лет. После выскабливания полости матки развилось гипотоническое кровотечение с клиникой геморрагического шока, ДВС синдрома, что потребовало экстирпацию матки с последующей релапаротомией для ревизии брюшной полости. Кровопотеря 1500, 0 мл.

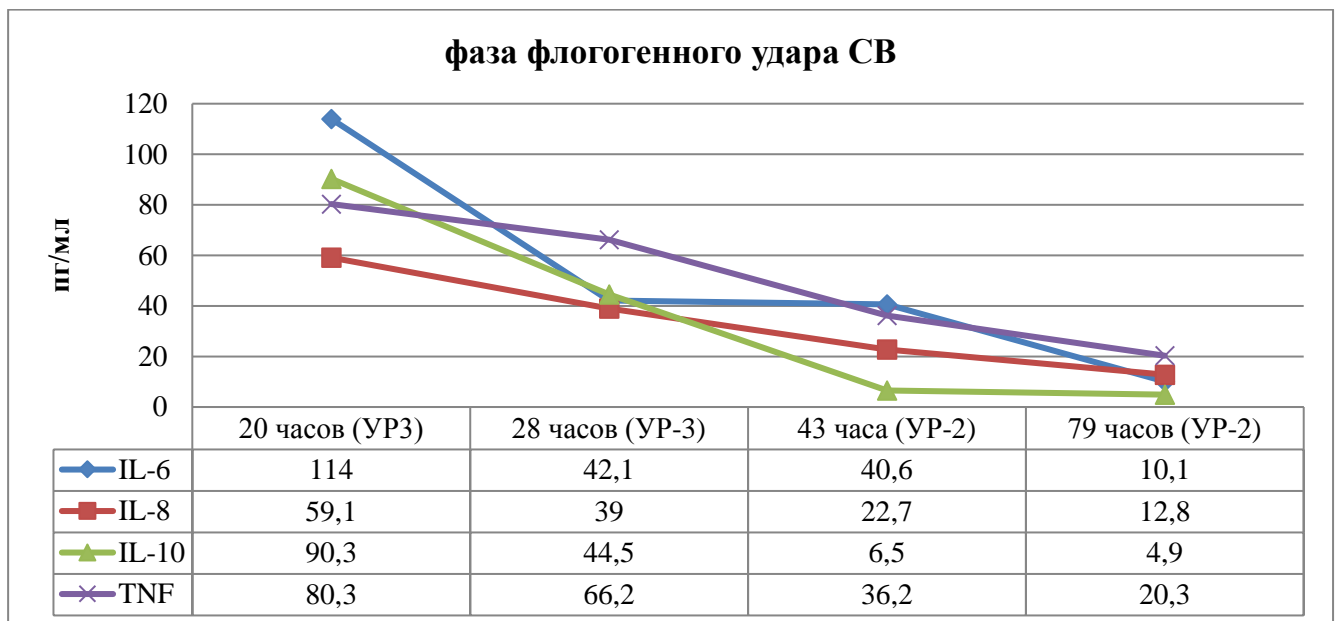


Рисунок П.1.4 - Регистрация уровня медиаторов воспаления и УР в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

СВ развивалось по варианту «прорыв» (рисунок П.1.4.). Зарегистрировано: шкала СВ – 7 баллов, шкала DIC – 5 баллов, SOFA – 10 баллов. На фоне интенсивной терапии коррекция ПОН с последующим исходом в ХПН.

Положительная динамика в плане нормализации показателей системы гемостаза, НЭС, тканевого повреждения представлена в таблице П.1.4.

Таблица П.1.4. - Изменения показателей системы гемостаза, НЭС, тканевого повреждения, в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

показатель	Время исследования			
	20 часов	28 часов	43 часа	79 часов
СРБ*	3,5	2,0	0,99	3,7
Миоглобин*	157,0	149,0	139,0	125,0
Тропонин*	1,7	4,5	6,0	0,55
Кортизол*	1395,0	699,0	351,0	543,0
Тромбоциты**	200	90	110	70
Протромбиновое время**	25,8	23,8	15,8	11,6
АЧТВ	36,1	34,8	30,4	26,6
Тромбиновое время	11,0	13,7	11,0	11,5
Фибриноген**	1,54	1,62	1,62	2,15
Д-димеры**	2000	2000	2000	2000

Примечание. *- критерий шкалы СВ; **-критерий шкалы DIC

П.1.5. Клинический пример 8

Пациент С., 35 лет. После выскабливания полости матки развилось гипотоническое кровотечение с массивной кровопотерей и клиникой клинической смерти на фоне геморрагического шока. Реанимационные мероприятия с эффектом. Произведена экстирпация матки с перевязкой внутренних подвздошных артерий.

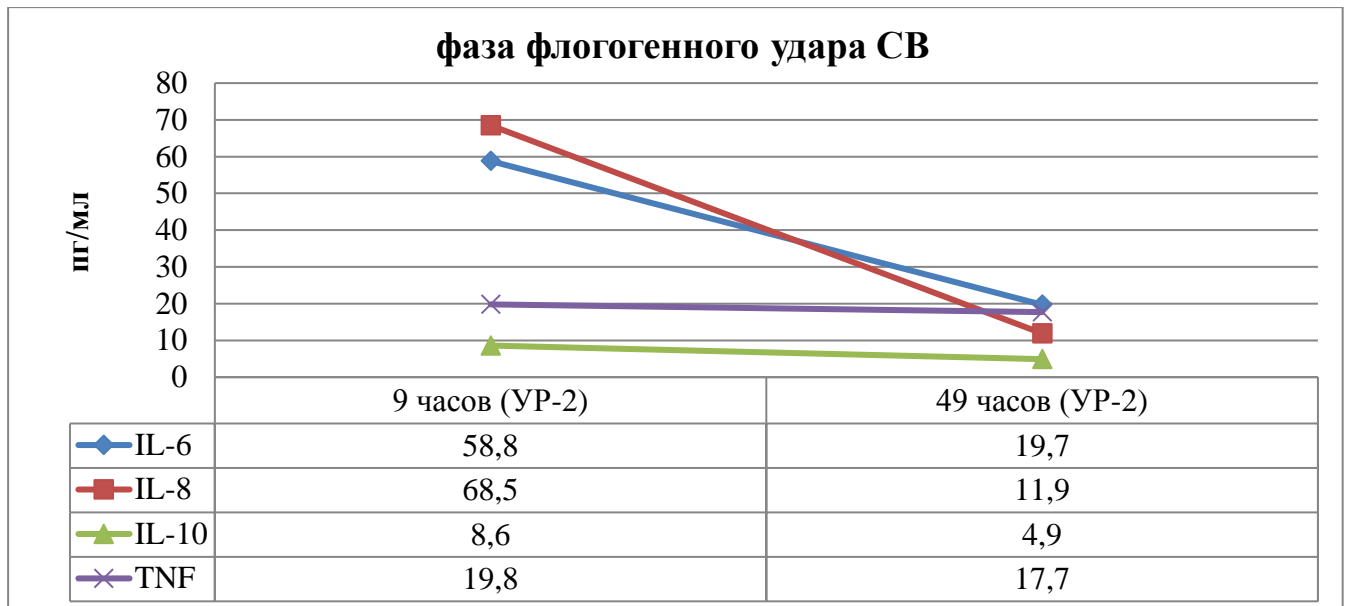


Рисунок П.1.5 - Регистрация уровня медиаторов воспаления и УР в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

Суммарная потеря ОЦК составила 12 000,0 мл. Проведена инфузионно-трансфузионная терапия в полном объеме (эритроцитная масса – 6154,0 мл., СЗП – 4440,0 мл., кристаллоидные растворы – 4500,0 мл., коллоидные растворы – 5000,0 мл., криопреципитат – 15 доз, Ново Сэвен – 2,4 мг.).

Зарегистрировано: шкала СВ – 6 баллов, шкала DIC – 8 баллов, SOFA – 15 баллов. СВ развивалось по варианту «прорыв» (рисунок П.1.).

В таблице П.1.5. представлены изменения лабораторных показателей.

Таблица П.1.5. - Изменения показателей системы гемостаза, НЭС, тканевого повреждения, в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

показатель	Время исследования	
	9 часов	49 часов
СРБ*	0,03	3,6
Миоглобин*	92,1	80,8
Тропонин*	1,0	2,1
Кортизол*	1532	826
Тромбоциты**	26	110
Протромбиновое время**	34,3	12,7
АЧТВ	180	30,6
Тромбиновое время	23,6	10,3
Фибриноген**	0,85	3,64
Д-димеры**	2000	2000

Примечание. *- критерий шкалы СВ; **-критерий шкалы DIC

В последующем выписана из ЛПУ в удовлетворительном состоянии.

П.1.6. Клинический пример 10

Пациент К., 41 год, беременность 40 недель. На фоне преэклампсии тяжелой степени во время родовой деятельности произошел разрыв матки с развитием шоковых явлений и ДВС синдрома. Экстренно сделано кесарево сечение с последующей экстирпацией матки. Кровопотеря составила 3000,0 мл.

Инфузионно – трансфузионная терапия в полном объеме.

Зарегистрировано: шкала СВ – 6 баллов, шкала DIC – 6 баллов, SOFA – 3 баллов. СВ развивалось по варианту «прорыв» (рисунок П.1.6.).

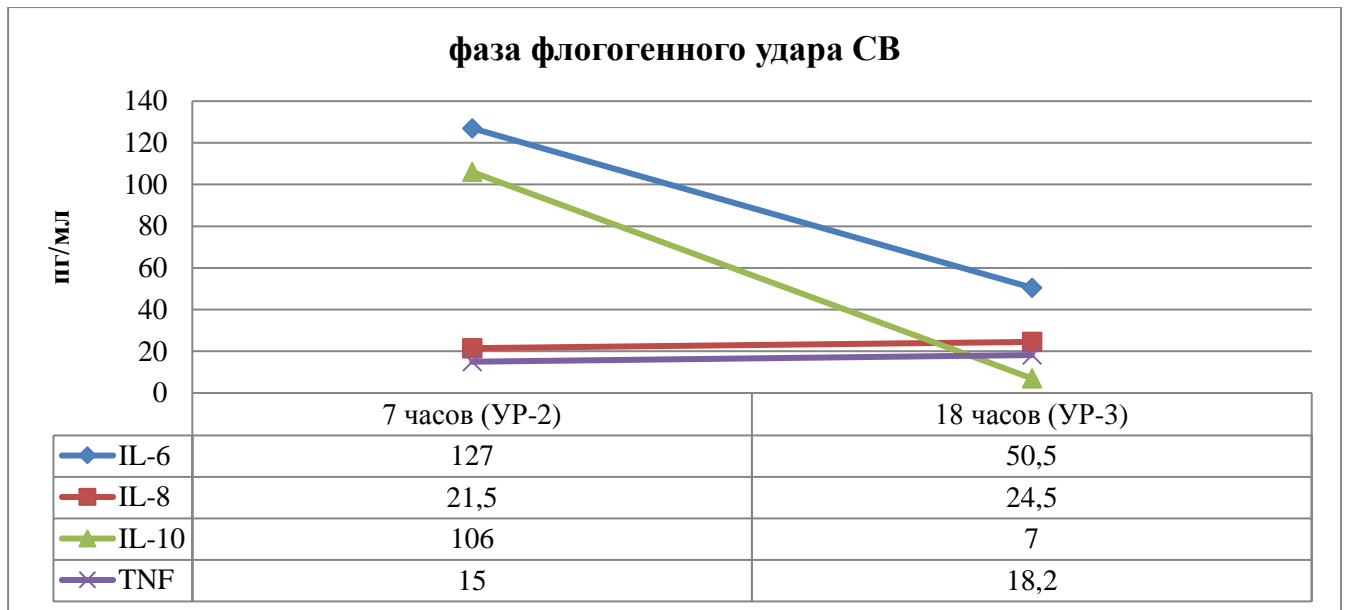


Рисунок П.1.6 - Регистрация уровня медиаторов воспаления и УР в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

В таблице П.1.6. представлены изменения лабораторных показателей.

Таблица П.1.6. - Изменения показателей системы гемостаза, НЭС, тканевого повреждения, в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

показатель	Время исследования	
	7 часов	18 часов
СРБ*	3,5	10,3
Миоглобин*	175	63,4
Тропонин*	0,6	0,42
Кортизол*	814	143
Тромбоциты**	130	210
Протромбиновое время**	21,0	14,4
АЧТВ	90,0	35,0
Тромбиновое время	24,0	16,0
Фибриноген**	0,5	2,5
D-димеры**	2000	500

Примечание. *- критерий шкалы СВ; **-критерий шкалы DIC

П.1.7. Клинический пример 11 (пациент С.)

Пациент С., 24 года, беременность 32 недели. На фоне преэклампсии тяжелой степени произошла отслойка низко расположенной плаценты с

развитием шоковых явлений и ДВС синдрома. Экстренно произведено кесарево сечение с последующей экстирпацией матки. Кровопотеря составила 2000,0 мл.

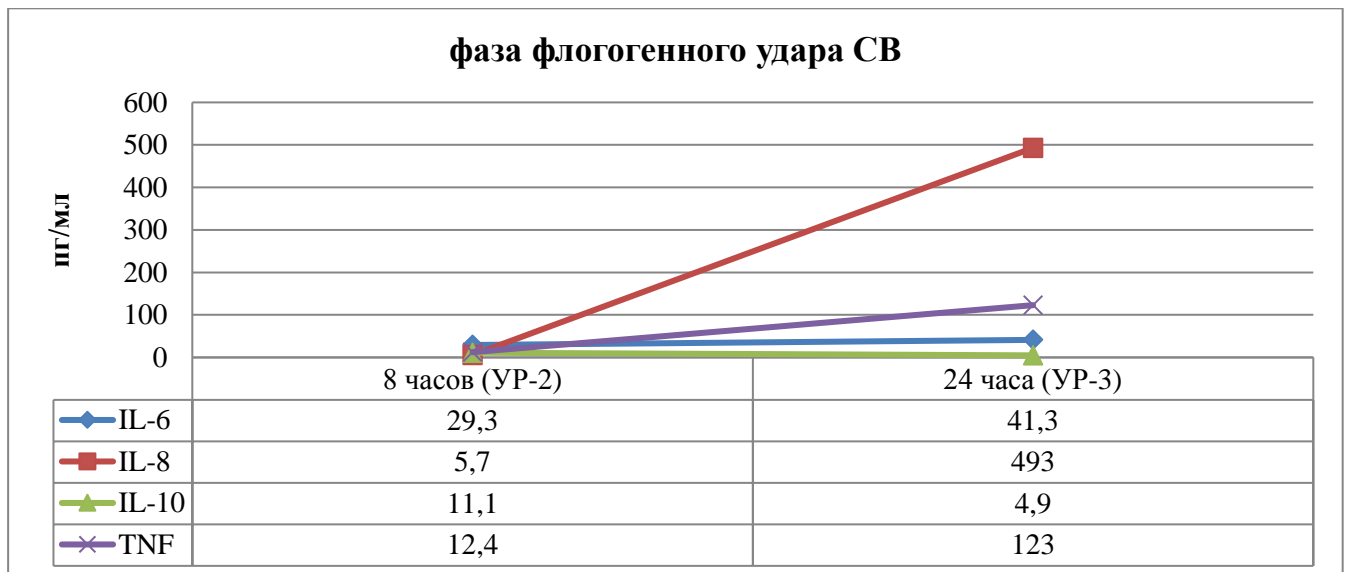


Рисунок П.1.7 - Регистрация уровня медиаторов воспаления и УР в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

Зарегистрировано: шкала СВ – 3 баллов, шкала DIC – 3 баллов, SOFA – 2 баллов. СВ развивалось по варианту «прорыв» (рисунок П.1.7.).

Таблица П.1.7. - Изменения показателей системы гемостаза, НЭС, тканевого повреждения, в зависимости от времени, прошедшего после кровопотери

показатель	Время исследования	
	8 часов	24 часа
СРБ*	1,1	6,3
Миоглобин*	56,4	31,1
Тропонин*	0,19	0,19
Кортизол*	492	243
Тромбоциты**	110	240
Протромбиновое время**	14,3	8,9
АЧТВ	32,8	26,8
Тромбиновое время	8,4	15,8
Фибриноген**	2,5	3,8
Д-димеры**	2000	250

Примечание. *- критерий шкалы СВ; **-критерий шкалы DIC

На фоне интенсивной терапии произошла коррекция СВ.