

КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА АНТИТРОМБИНА III ПРИ СИНДРОМЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

Е. Л. Непорада, Н. А. Воробьева, Э. В. Недашковский

ГОУ ВПО Северный государственный медицинский университет;
МУЗ I Городская клиническая больница, Архангельск

Correction of Antithrombin III Deficiency in Disseminated Intravascular Coagulation

Ye. L. Neporada, N. A. Vorobyeva, E. V. Nedashkovsky

North State Medical University, Arkhangelsk
First City Clinical Hospital, Arkhangelsk

Несмотря на то, что терапия концентратом антитромбина III (АТ) сопровождается повышенным риском кровотечения, литературные данные свидетельствуют о возможном положительном влиянии препарата на исход при ДВС-синдроме. Введение свежемороженой плазмы (СЗП) связано с меньшим риском кровотечения, однако ее влияние на прогноз при ДВС-синдроме не доказано. *Цель исследования* – сравнить эффекты концентрата АТ и СЗП на активность АТ и клиническое течение ДВС-синдрома. *Материал и методы.* 43 пациента с диагнозом ДВС-синдрома (по шкале JAAM) и дефицитом АТ $\leq 70\%$ включены в рандомизированное клиническое исследование. Критерии исключения: возраст менее 16 и более 75 лет; злокачественные новообразования, кровотечение, применение гемостатической терапии, тромбоцитопения $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$. Пациенты рандомизированы в 3 группы: А – концентрат АТ 500-1000 МЕ/сутки; В – СЗП 10 мл/кг/сутки, С – комбинированная терапия. Введение препаратов производили ежедневно в течение 4 дней при сохраняющемся дефиците АТ $< 70\%$. В качестве сопутствующей терапии применяли надропарин (95 МЕ АХа/кг/сутки). *Результаты.* Активность АТ значительно повышалась в группе А и значимые различия между группами (А и В) сохранялись в течение периода терапии: 69 ± 16 и $51 \pm 14\%$, $p=0,007$; 72 ± 18 и $56 \pm 13\%$, $p=0,02$; 73 ± 14 и $57 \pm 16\%$, $p=0,03$, соответственно. Не было выявлено значимых межгрупповых различий в тяжести дыхательных расстройств, дисфункции других органов, оценке по шкале ДВС-синдрома, частоте кровотечений (2 случая в группе А), аллергических реакций (2 случая крапивницы в группе С) и 30-дневной летальности – 40, 53,3 и 30,8% в группе А, В и С, соответственно. *Заключение.* При ДВС-синдроме терапия концентратом АТ по сравнению со СЗП и комбинированной терапией обеспечивает более эффективную коррекцию дефицита АТ. Для сравнения влияния трех видов терапии на исход и частоту осложнений при ДВС-синдроме необходимы дальнейшие исследования. *Ключевые слова:* синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), диагностические критерии ДВС-синдрома, дефицит антитромбина III, концентрат антитромбина III, свежемороженой плазма.

Although antithrombin (AT) III concentrate therapy is attended by an increased risk of hemorrhage, the data available in the literature suggest that the agent may have a positive effect on outcome in disseminated intravascular coagulation (DIC). Administration of fresh frozen plasma (FFP) is associated with a less risk of hemorrhage; however, there is no evidence for its impact on prognosis in DIC. *Objective:* to compare the effects of AT concentrate and FFP on the activity of AT and on the clinical course of DIC. *Subjects and methods.* Forty-three patients diagnosed as having as DIC (according to the JAAM scale) and $\leq 70\%$ AT deficiency were included into a randomized clinical study. The inclusion criteria were as follows: age less than 16 years and more than 75 years; malignancy; hemorrhage; hemostatic therapy; a thrombocytopenia of $\leq 50 \times 10^9/\text{l}$. The patients were randomized into 3 groups: A) AT concentrate 500–1000 IU/day; B) FFP 10 ml/kg/day; C) combined therapy. The agents were daily administered for 4 days in a persistent AT deficiency of 70%. Nadroparin, 95 IU AXa/kg/day, was used as concurrent therapy. *Results.* The activity of AT substantially increased in Group A and great differences between Groups A and B preserved during therapy: 69 ± 16 and $51 \pm 14\%$ ($p=0.007$); 72 ± 18 and $56 \pm 13\%$ ($p=0.02$); 73 ± 14 and $57 \pm 16\%$ ($p=0.03$), respectively. No significant differences were found in the severity of respiratory disorders, dysfunction of other organs, DIC scale scores, the incidence of hemorrhages (2 cases in Group A), allergic reactions (2 cases of urticaria in Group C) and in 30-day mortality – 40, 53.3, and 30.8% in Groups A, B, and C, respectively. *Conclusion.* As compared with FFP and combined therapy, AT concentrate therapy for DIC provides a more effective correction of AT deficiency. Further studies are needed to compare the impact of three therapy modalities on the outcome and incidence of complications in DIC. *Key words:* disseminated intravascular coagulation (DIC), diagnostic criteria for DIC, antithrombin III deficiency, antithrombin III concentrate, fresh frozen plasma.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови является одной из наиболее частых форм клинической патологии у пациентов, требующих

интенсивной терапии в условиях ОРИТ. Будучи неспецифическим синдромом, ДВС развивается при различных критических состояниях: деструктивных процессах

Шкала ДВС-синдрома JAAM

Баллы	0	1	3
Критерии СВО	0–1	≥3	
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	≥120	≥80 и <120 или снижение > 30% за 24 часа	<80 или снижение > 50% за 24 часа
МНО	<1,2	≥1,2	
ПДФ, мг/л	<10	≥10 и <25	≥25
Общее количество баллов 4 и более — диагноз ДВС-синдрома			

Примечание. СВО — системная воспалительная реакция. Критерии СВО: 1) центральная температура тела выше 38 или ниже 36°С, 2) ЧСС выше 90 в минуту, 3) тахипное выше 20 в минуту или РаСО₂ (парциальное давление СО₂ в крови) менее 32 мм рт. ст. во время спонтанного дыхания или потребность в ИВЛ, 4) лейкоцитопения ниже 4×10⁹/л или лейкоцитоз выше 12×10⁹/л или фракция палочкоядерных лейкоцитов выше 10%.

в органах и тканях, ожогах, сепсисе, травмах, особенно осложненных шоком, всех видах гемолиза, лейкозах, других форм злокачественных новообразований и др. Частоту его в общей популяции трудно оценить, так как в статистических отчетах используются разные подходы к диагностике, зачастую определяющие ДВС-синдром только по наличию патологической кровоточивости [1]. Согласно авторам, применяющим диагностическую шкалу ДВС-синдрома Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH), частота этого состояния среди пациентов многопрофильного стационара, у которых клиническая ситуация заставляла заподозрить патологию гемостаза, составляет 22–34% [2, 3]. Значительная распространенность и высокая (30–76%) летальность [1, 4], сопровождающие ДВС-синдром, обуславливают повышенное внимание клиницистов и исследователей к этой проблеме. Лечение данных пациентов представляет собой сложную и дорогостоящую задачу, что отчасти вызвано необходимостью проведения заместительной терапии компонентами донорской крови.

Ведущим механизмом ДВС-синдрома признано массивное образование тромбина через внешний тканевый фактор/фактор VIIa с одновременной депрессией механизмов, подавляющих коагуляцию, вследствие снижения активности антитромбина III (АТ) и протеина С [5]. Эти данные также подтверждаются высокой частотой дефицита АТ при ДВС-синдроме [6]. Прогностическое значение функциональной активности АТ в плазме у больных в критических состояниях [7, 8] является одним из основных факторов, который аргументирует назначение заместительной терапии естественными антикоагулянтами при ДВС-синдроме. Как СЗП, так и концентрат АТ являются средствами, способными выступать в качестве источника АТ. В настоящее время традиционно широко применяется СЗП. Так, по данным ГКБ № 1 г. Архангельска для предотвращения и лечения ДВС, а также коррекции нарушений гемостаза в среднем 31,7% пациентов отделения интенсивной терапии получают трансфузию свежезамороженной плазмы в среднем объеме 1050 мл (4,2 единицы) СЗП.

Терапия концентратом АТ, хотя и связана с повышенным риском геморрагических осложнений при сепсисе [9], может снизить летальность при ДВС-синдроме [10], в то время как введение СЗП сопровождается меньшим риском кровотечения, но может вызвать дру-

гие осложнения у пациентов, находящихся в критическом состоянии (ухудшение дыхательной функции у пациентов с сепсисом вследствие острого повреждения легких, риск анафилактических реакций, гемотрансфузионных конфликтов, передачи инфекции) [11–13]. Планируя наше исследование, мы попытались ответить на вопрос о сравнительной эффективности СЗП и концентрата АТ для коррекции дефицита АТ у пациентов с ДВС-синдромом.

Цель работы — определить влияние терапии АТ в сравнении с терапией СЗП на активность АТ в плазме пациентов и клиническое течение ДВС-синдрома, сопровождающегося дефицитом АТ. Для осуществления данной цели нами разработан проект клинического проспективного рандомизированного контролируемого исследования.

Материалы и методы

На базе ОАРИТ ГКБ № 1 г. Архангельска в период с марта 2006 по май 2008 года проводилось клиническое рандомизированное контролируемое исследование, в которое было включено 43 пациента с наличием диагностических критериев ДВС-синдрома Японской ассоциации критической медицины DIC JAAM [14] (табл. 1) и функциональной активностью АТ менее 70%. Отказ от участия в исследовании, возраст пациентов моложе 16 и старше 70 лет, масса тела меньше 50 и больше 100 кг, злокачественные заболевания крови, кровотечение или необходимость применения гемостатической терапии (ингибиторы фибринолиза, протамин и другие гемостатические препараты), количество тромбоцитов меньше 50×10⁹/л являлись критериями исключения. Пациенты были случайно (с использованием метода конвертов) распределены в группу А — терапии концентратом АТ (*n*=15), группу В — терапии СЗП (*n*=15) и группу С — комбинированной терапии (*n*=13). Пациенты, рандомизированные в группу А, получали концентрат АТ в дозе 500–1000 Ед/сутки, исходя из формулы:

$$\text{Количество МЕ} = (100 - \text{активность АТ пациента}) \times \text{масса тела пациента}$$

Препарат вводился при помощи инфузомата со скоростью 500 МЕ/час. В группе В протокол терапии включал трансфузию СЗП в дозе 10 мл/кг не позднее 10 минут после размораживания. В группе С пациенты получали оба вида терапии в указанных дозах. В рамках исследования назначение перечисленных препаратов производилось в течение 4-х суток (в день включения пациента в исследование, спустя 24, 48 и 72 часа) в том случае, если активность АТ в плазме крови пациента была ниже 70%. Надропарин (5 700 Ед/сутки) использовался во всех группах в качестве сопутствующей антикоагулянтной терапии.

Исследование системы гемостаза выполняли на анализаторе «STA-Compart» (Франция) с использованием реактивов «STA-Diagnostica». Кровь на исследование забирали в стандартные гемостазиологические вакутейнеры «Vacuette» (Gneiner bio-one).

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: 1) динамика клинических признаков; 2) лабораторные биохимические и общеклинические исследования; 3) оценка газового состава артериальной крови; 4) динамика лабораторных маркеров ДВС: международное нормализованное отношение — МНО, продукты деградации фибриногена — ПДФ, количество тромбоцитов, функциональная активность тромбоцитов, активность АТ, активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ, активность фибринолиза; 5) шкалы оценки тяжести состояния пациента АРАСНЕ II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) и течения ДВС-синдрома JAAM; 6) показатель летальности на 30-е сутки; 7) сроки госпитализации в отделение интенсивной терапии и стационаре. Оценивалась частота геморрагических осложнений, анафилактических реакций, трансфузионных конфликтов. При развитии геморрагических осложнений терапия антикоагулянтами и АТ прекращалась и назначалась гемостатическая терапия, а также при необходимости трансфузия СЗП, при этом пациента не исключали из дальнейшего анализа.

Сравнения между группами выполняли с использованием t -теста для независимых выборок или U -теста Манна-Уитни в зависимости от характера распределения данных. Внутригрупповые сравнения выполнялись с применением парного t -теста, сравнение пропорций — при помощи теста χ^2 . Для тестирования связи между двумя переменными с параметрическим распределением выполнялся корреляционный анализ с использованием корреляционного коэффициента Пирсона. Межгрупповые сравнения проводили при помощи One-Way ANOVA с применением Post Hoc теста Бонферрони. Динамика показателей внутри групп оценивалась при помощи ANOVA для повторных измерений и Post Hoc теста Бонферрони. При нарушении условия сферичности применялась коррекция Гринхауса-Гейзера. Результаты тестов считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. При описании групп и внутригрупповых или межгрупповых различий данные представлены в виде средней и 95% доверительного интервала (95% ДИ нижняя граница; верхняя граница) или средней и стандартного отклонения ($M \pm s$).

Результаты и обсуждение

В группу терапии концентратом АТ (группа А) были включены 15 пациентов, средний возраст 42 (95 % ДИ 32; 52) года, мужчин 53%. Сепсис наблюдался у 9-и пациентов (60%), из них в 1-м случае — уросепсис, 2 случая перитонита и инфицированный панкреонекроз, у 5-и пациентов — легочный сепсис. В 3-х случаях ДВС-синдром развился на фоне отравлений (в том числе в 1-м случае — гемолитическим ядом), 1 случай ожога, в 2-х случаях — тромбоз крупных вен с массивной ТЭЛА. Шоковое состояние наблюдалось в 6-и случаях (40%).

В группу терапии СЗП (группа В) были включены 15 пациентов, средний возраст составил 56 (95% ДИ 48; 64) лет, мужчин 60%. У 53% пациентов (8 случаев) ДВС-синдром развился на фоне сепсиса: 2 случая перитонита, 2 случая инфицированного панкреонекроза, 4 случая легочного сепсиса. В 47% случаев не было выявлено инфекции — 3 случая неинфицированного панкреонекроза, 2 случая тяжелой травмы (включая 1 случай ожога), в 1-м случае — отравление и массивная ТЭЛА.

Шоковое состояние различного генеза наблюдалось у 10-и пациентов (70%).

Группа комбинированной терапии (группа С) состояла из 13-и пациентов, средний возраст 52 (42; 61), мужчин 61,5%. Сепсис наблюдался у 70% (9 пациентов), причиной которого в 5-и случаях был перитонит, в 3-х — инфицированный панкреонекроз и у одного пациента — двусторонняя пневмония, у 30% (4 пациентов) наблюдалась неинфекционная причина ДВС-синдрома — тяжелые травмы в 3-х случаях (включая ожоги у 2-х пациентов) и в одном случае — неинфицированный панкреонекроз. Шок наблюдался в 5-и случаях (38%).

По половому составу между группами не было выявлено статистически значимых различий ($\chi^2=0,23$, $p=0,89$), в то время как наблюдалась тенденция к различию в возрасте ($F=3,1$, $p=0,057$) между пациентами трех групп с наиболее близкой к статистически значимой разнице между пациентами группы А и В ($p=0,06$).

Летальность не отличалась между группами ($\chi^2=1,49$, $p=0,48$) и составила в группе А 40% (6/15), в группе В — 53,3% (8/15) и группе С — 30,8% (4/13).

Средние сроки лечения в ОИТ ($F=0,09$, $p=0,92$) и в стационаре ($F=1,8$, $p=0,18$) не отличались между группами. В группах А, В, С средний срок пребывания в отделении интенсивной терапии составил 13 (95% ДИ 3; 24); 12 (95% ДИ 5; 19) и 11 (95% ДИ 5; 17) суток, а общий срок госпитализации — 29 (95% ДИ 16; 41); 21 (95% ДИ 9; 33) и 38 (95% ДИ 20; 57) суток, соответственно.

При прогнозировании летальности на момент включения в исследование между группами (А, В, С) не было выявлено значимых различий ($F=1,6$, $p=0,21$) в балльной оценке по прогностической шкале АРАСНЕ II: 12 (95% ДИ 7; 17); 17 (95% ДИ 12; 22), 13 (95% ДИ 9; 17), соответственно. Средним значениям соответствовал прогнозируемый риск летального исхода 15, 26 и 17%, соответственно. В то же время прогнозируемая летальность, определенная при помощи шкалы АРАСНЕ II, у наших пациентов во всех группах была значительно меньше действительной. Значительное ухудшение прогноза у данных пациентов может объясняться присутствием ДВС-синдрома, а также является аргументом в пользу того, что для диагностики ДВС недостаточно общеклинической оценки пациентов, а необходимы специфические признаки и маркеры. Также не было выявлено различий в оценке по шкале ДВС-синдрома JAAM в зависимости от групп терапии ($F=2,5$, $p=0,11$) и времени, прошедшего от начала терапии ($F=2,6$, $p=0,09$).

В группе А доза концентрата АТ, вводимого в первые сутки исследования, составила у 8-и пациентов 1000 Ед, и у 7-и — 500 Ед в зависимости от массы тела и выраженности дефицита АТ (в среднем $12 \pm 4,7$ Ед/кг). Повторное введение концентрата АТ на вторые сутки в дозе 500–1000 Ед потребовалось 33% (5-и пациентам), на третьи — 40% (6-и пациентам) и на четвертые сутки — 26% (4-м пациентам). Троице пациентам концентрат АТ вводился в течение всех 4-х суток исследования. Двум пациентам повторное введение концентрата, несмотря на выраженный дефицит

Динамика активности антитромбина III (%) в группах терапии концентратом АТ (А), свежемороженой плазмой (В) и комбинированной терапии (С)

Группа терапии	Значение показателей на этапах исследования			
	0 момент	24 часа	48 часов	72 часа
Группа А (n=15)	53	69	72	73
М (95% ДИ)	46; 60	59; 78	62; 82	65; 82
<i>p</i> *		<0,001	0,002	0,008
Группа В (n=15)	50	51	56	57
М (95% ДИ)	43; 56	44; 59	49; 64	48; 66
<i>p</i> **		0,99	0,31	0,88
Группа С (n=13)	54	62	64	58
М (95% ДИ)	46; 62	54; 70	55; 72	45; 70
<i>p</i> ***		0,20	0,20	0,99
<i>p</i>	0,66	0,009	0,024	0,017

Примечание. Здесь и в табл. 3: *, **, *** — значение *p*, полученное при сравнении показателя в начальный момент времени с показателем в другие моменты методом ANOVA для повторных измерений с Post Hoc тестом Бонферрони в группе А, В и С, соответственно. *p* — при сравнении показателя между группами в разные моменты времени методом ANOVA.

АТ в плазме крови, не производилось вследствие развития геморрагических осложнений. В группе В потребность в заместительной терапии у большинства пациентов сохранялась в течение всего периода исследования. Средняя доза СЗП в день включения в исследование составила 643 ± 149 мл, на второй, третий и четвертый день исследования СЗП назначалась 86% (13 пациентов), 66% (10 пациентов) и 53% (8 больных) пациентам в средней дозе 653 ± 223 мл, 715 ± 295 мл и 658 ± 176 мл, соответственно. В группе С в момент включения в исследование средняя доза концентрата АТ составила $11,3 \pm 5,0$ Ед/кг, а доза СЗП — 708 ± 346 мл. На вторые сутки исследования терапия концентратом АТ и СЗП была продолжена у 5-и пациентов в дозе $9,4 \pm 3,4$ Ед/кг и 751 ± 353 мл, на третьи — 4-м пациентам в дозе $9,5 \pm 5,1$ Ед/кг и 984 ± 415 мл, на четвертые сутки — 4-м пациентам в дозе $10,5 \pm 4,0$ и 501 ± 3 мл. У двух пациентов данной группы терапия не была продолжена вследствие развития аллергической реакции.

Активность АТ в плазме у пациентов разных групп не отличалась в момент включения в исследование ($F=0,42$, $p=0,66$). После назначения соответствующей терапии активность АТ у исследуемых пациентов зависела от выбора терапии (группы) ($F=6,0$; $p=0,006$), и не зависела от времени ($F=1,3$; $p=0,29$) (табл. 2). При выполнении Post Hoc попарных сравнений было выявлено значимое различие между группами А и В на второй, третий и четвертый день исследования: 69 ± 16 и $51 \pm 14\%$, $p=0,007$; 72 ± 18 и $56 \pm 13\%$, $p=0,02$; 73 ± 14 и $57 \pm 16\%$, $p=0,03$, соответственно. Не было получено значимых различий в активности АТ между группой С и группами А и В (рис. 1). Изучение динамики активности АТ внутри групп показало достоверное ее повышение в группе А ($F=8,1$, $p=0,003$). Были выявлены значимые различия между активностью АТ в момент включения в исследование и данным показателем в каждый последующий день (табл. 2). В группе В достоверной положительной динамики активности АТ не наблюдалось ($F=2,5$, $p=0,11$). В группе С наблюдалась тенденция к повышению активности АТ в динамике ($F=2,8$, $p=0,056$). Однако при Post Hoc анализе не было получе-

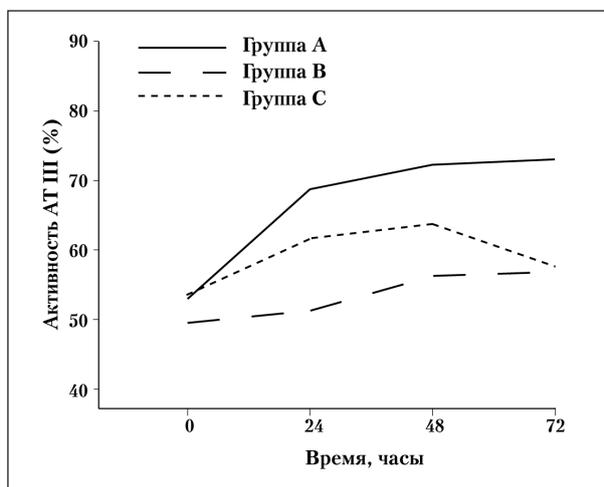


Рис. 1. Динамика активности антитромбина III [%] (95% ДИ).

но достоверных различий в активности АТ в исходный и последующие моменты исследования.

Внутри и между группами не было обнаружено статистически значимых различий по количеству тромбоцитов, АЧТВ и активности фибринолиза при поступлении и в течение всего периода наблюдения. Вне зависимости от характера терапии у пациентов наблюдалась значимая динамика уровня фибриногена ($F=8,42$, $p=0,001$), причем на второй и третий день повышение уровня фибриногена по сравнению с исходным было статистически значимым ($p=0,007$; $p<0,001$, соответственно). Межгрупповых различий в уровне фибриногена не было ($F=0,17$, $p=0,84$).

На момент включения пациентов в исследование функциональная активность АТ коррелировала с уровнем фибриногена ($r=0,36$, $p=0,02$), количеством тромбоцитов ($r=0,49$, $p=0,001$) и отрицательно коррелировала с МНО ($r=-0,37$, $p=0,03$). При регрессионном анализе введение данных показателей в модель прогнозирования активности АТ значимо улучшало ее предсказательную способность ($F=9,6$, $p<0,001$). 45% вариации активности АТ объясняется вариацией количества тромбоцитов, уровня фибриногена и МНО ($r^2=0,45$).

Таблица 3

Динамика индекса оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, мм рт. ст.) в группах терапии концентратом АТ (А), свежезамороженной плазмой (В) и комбинированной терапии (С)

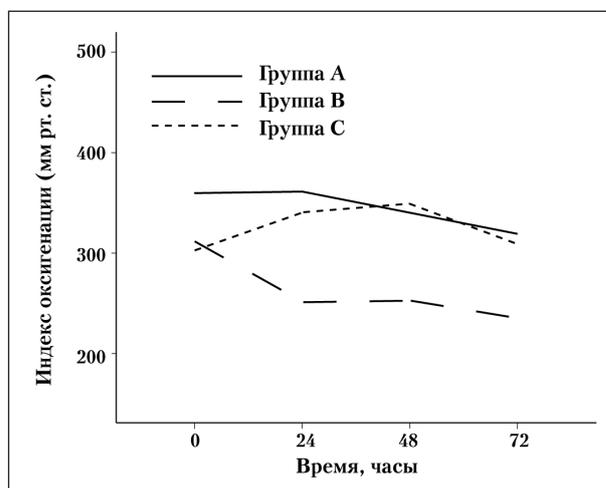
Группа терапии	Значение показателей на этапах исследования			
	0 момент	24 часа	48 часов	72 часа
Группа А (n=15)	359	362	341	319
М (95% ДИ)	278; 440	265; 459	283; 399	246; 392
p^*		0,99	0,64	0,42
Группа В (n=15)	312	251	253	235
М (95% ДИ)	241; 382	191; 310	209; 297	182; 289
p^{**}		0,99	0,99	0,80
Группа С (n=13)	303	340	349	309
М (95% ДИ)	246; 360	289; 392	272; 427	210; 409
p^{***}		0,46	0,98	0,99
p	0,45	0,051	0,028	0,15

Эти показатели гемостаза согласно трем наиболее известным шкалам ДВС-синдрома JAAM, ISTH, IMHW [15–17] входят в число диагностических маркеров данного состояния.

В настоящее время убедительно доказана связь между активацией воспалительной реакции и системы коагуляции [5], имеются данные о влиянии уровня АТ на течение заболевания и прогноз [7, 18]. В момент включения в исследование мы не обнаружили связи между активностью АТ и оценкой по шкале синдрома системной воспалительной реакции ($F=0,15$, $p=0,93$), однако наблюдалась тенденция к существованию зависимости между активностью АТ и оценкой по шкале ДВС-синдрома JAAM ($F=3,7$, $p=0,062$), а также тяжестью органной дисфункции SOFA ($F=3,5$, $p=0,067$). Это согласуется с данными других исследований [7, 18], свидетельствующих о существовании связи между активностью АТ и функцией органов.

По данным многих исследований трансфузия СЗП может сопровождаться нарушением дыхательной функции вследствие развития некардиогенного отека легких у больных в критическом состоянии [11–13]. В нашем исследовании после начала терапии наблюдались достоверная зависимость индекса оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, мм рт. ст.) от характера терапии ($F=3,3$, $p=0,05$), и отсутствие эффекта времени ($F=1,4$, $p=0,25$) (рис. 2). При выполнении попарных сравнений спустя сутки после начала терапии наблюдалась тенденция к отличию пациентов группы В от пациентов группы А ($p=0,066$), спустя двое суток – от пациентов группы А ($p=0,072$) и С ($p=0,055$) (табл. 3).

Данные крупных исследований [9, 10] свидетельствуют об увеличении количества геморрагических осложнений при применении концентрата АТ. В исследовании Kybersept [9], включавшем более двух тысяч пациентов, отсутствие положительного эффекта концентрата АТ на выживаемость при сепсисе было связано с увеличением количества геморрагических осложнений на фоне его использования. Однако частота геморрагических осложнений при применении кон-

Рис. 2. Динамика индекса оксигенации $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [мм рт. ст.] (95% ДИ).

центра АТ, вероятно, также зависит от наличия или отсутствия ДВС-синдрома [10]. В нашем исследовании среди возможных неблагоприятных реакций на терапию в группе А мы отметили 2 случая тяжелого нефатального кровотечения, потребовавшего прекращения терапии концентратом АТ III и проведения массивной гемотрансфузии, и 2 случая аллергической реакции в виде острой крапивницы в группе С. Тем не менее между группами не было статистически значимых различий в частоте кровотечения (точный тест Фишера = 2,6, $p=0,32$) и аллергических реакций (точный тест Фишера = 3,2, $p=0,09$).

Заключение

Таким образом, при ДВС-синдроме терапия концентратом АТ по сравнению с трансфузией СЗП и комбинированной терапией обеспечивает более эффективную коррекцию дефицита АТ. Для определения влияния концентрата антитромбина III и свежезамороженной плазмы на исход при ДВС-синдроме и частоту осложнений необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. *Воробьева Н. А.* ДВС-синдром — что нового в старой проблеме? — Архангельск: Северный гос. мед. ун-т; 2006.
2. *Bakhtiari K., Meijers J. C., de Jonge E., Levi M.* Prospective validation of the International society of thrombosis and haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (12): 2416–2421.
3. *Cauchie P., Cauchie Ch., Boudjeltia K.Z. et al.* Diagnosis and prognosis of overt disseminated intravascular coagulation in a general hospital — meaning of the ISTH score system, fibrin monomers, and lipoprotein-C-reactive protein complex formation. *Am. J. Hematol.* 2006; 81 (6): 414–419.
4. *Furlong M. A., Conrad S. A., Talavera F. et al.* Disseminated intravascular coagulation. *Medicine Guidelines* 2007; 1.
5. *Levi M., de Jonge E., van der Poll T.* New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann. Med.* 2004; 36 (1): 41–49.
6. *Maclean P. S., Tait R. C.* Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs* 2007; 67 (10): 1429–1440.
7. *Mesters R. W., Mannucci P. W., Coppola R. et al.* Factor VII and antithrombin III activity during sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* 1996; 88: 881–886.
8. *Mammen E. F.* Antithrombin III: its physiologic importance and role in DIC. *Semin Thromb. Haemost.* 1998; 24: 19–25.
9. *Warren B. L., Eid A., Singer P. et al.* KyberSept trial study group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286(15): 1869–1878. Erratum in: *JAMA* 2002; 287 (2): 192 (2, 3).
10. *Kienast J., Juers M., Wiedermann C. J. et al.* KyberSept investigators. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4 (1): 90–97.
11. *Dara S. I., Rana R., Afessa B. et al.* Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (11): 2667–2671.
12. *Palfi M., Berg S., Ernerudh J., Berlin G.* A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion* 2001; 41: 317–322.
13. *Rana R., Fernandez-Perez E. R., Khan S. A. et al.* Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion* 2006; 46: 1478–1483.
14. *Gando S., Wada H., Asakura H. et al.* Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2005; 11: 71–76.
15. *Gando S., Iba T., Eguchi Y. et al.* A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria*. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (3): 625–631.
16. *Taylor F. B., Toh C. H., Hoots K. et al.* Towards a definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 1327–1330.
17. *Kobayashi N., Maekawa T., Takada M. et al.* Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl. Haematol.* 1987; 49: 848–852.
18. *Gando S., Sawamura A., Hayakawa M. et al.* First day dynamic changes in antithrombin III activity after supplementation have a predictive value in critically ill patients. *Am. J. Hematol.* 2006; 81 (12): 907–914.

Поступила 28.05.08

**ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН
приглашает принять участие в работе научной конференции
«Новые технологии в анестезиологии-реаниматологии»
25–26 ноября 2008 г.**

В рамках конференции планируется рассмотрение и обсуждение основных вопросов общепатологических и клинических закономерностей развития критических, терминальных и постреанимационных состояний, путей их коррекции, применение современных достижений в области анестезиологии и реаниматологии, диагностики и лечения больных, находящихся в критических состояниях.

По всем вопросам обращаться в оргкомитет конференции.

Адрес оргкомитета:

107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2. НИИ общей реаниматологии РАМН.
Тел./факс: (495) 650-96-77. E-mail: niiorramn@mediann.ru

Стоимость участия в конференции (организационный взнос) — 800 рублей.

Банковские реквизиты:

ИНН 7707090523
КПП 770701001
Отделение 1 Московского ГТУ Банка России г. Москва, 705
УФК по г. Москве
(Л/с №06423390520 ГУ НИИ ОР РАМН)
Р/сч. № 40503810600001009079
БИК 044583001
КБК 42330201010010000130
ОКАТО 45286585000

*Для иногородних участников будут бронироваться места в гостинице РАМН
(ул. Балтийская, 10, корп. 2. Проезд до ст. метро «Сокол»).*

Заявку на бронирование места в гостинице направлять в оргкомитет до 12 ноября 2008 г.