

Свободный гемоглобин и сепсис

Ю. П. Орлов^{1,3}, Н. В. Говорова¹, Т. П. Храмых², А. В. Глушченко³, Ю. А. Ночная¹

¹Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

³БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», г. Омск

Free hemoglobin and sepsis

Yu. P. Orlov, N. V. Govorova, T. P. Khramykh, A. V. Glushchenko, Yu. A. Nochnaya
Omsk State Medical University, City Clinical Emergency Hospital N 1; Omsk, Russia

Резюме

Цель исследования: **определение возможности использования концентрации свободного гемоглобина как раннего прогностического маркера и предиктора летальности при сепсисе.** Материалы и методы. В исследовании у 60 пациентов в возрасте $47,6 \pm 7,2$ года с сепсисом ($30,4 \pm 2,1$ балла по шкале Мангейма для оценки тяжести перитонита) методами современной статистики (ROC-анализ) была проверена гипотеза, действительно ли уровень свободного гемоглобина, определяемый в первые сутки от момента госпитализации, может быть использован в качестве биомаркера для диагностики и прогноза тяжелого сепсиса. Информативность критерия сравнивали с информативностью прокальцитонинового теста. Результаты. Настоящее исследование показало, что концентрация свободного гемоглобина выше средней величины, измеренной в первый день течения тяжелого сепсиса, прямо связана с увеличением 30-дневной смертности, а уровень свободного гемоглобина в 1-е сутки заболевания обладает высокой чувствительностью, специфичностью и с точностью до 96,7% может определить исход сепсиса. Заключение. Концентрация свободного гемоглобина выше средней величины, выявленная в первый день течения тяжелого сепсиса, прямо связана с увеличением 30-дневной смертности, а исследованный уровень свободного гемоглобина в 1-е сутки течения заболевания обладает высокой долей чувствительности и специфичности. Уровень свободного гемоглобина является чувствительным предиктором исхода сепсиса в первые сутки после начала терапии, но полученные результаты никак не исключают необходимости использования прокальцитонинового теста у септических пациентов, а напротив, диктуют целесообразность сочетания двух указанных критериев для оценки исхода тяжелого септического процесса, что требует продолжения исследований.

Ключевые слова: свободный гемоглобин, сепсис, ROC-анализ.

Summary

Purpose of Research: **to determine whether we can use free hemoglobin concentration as early prognostic marker and a predictor of mortality in sepsis.** Materials and Methods. In a retrospective study in 60 patients aged 47.6 ± 7.2 years with sepsis (30.4 ± 2.1 points on the Mannheim's scale for evaluation of the severity of peritonitis) modern methods of statistics (ROC-analysis) hypothesis was tested, whether level of free hemoglobin in the first 24 hours from the moment of admission can be used as a biomarker for diagnosis and prognosis for severe sepsis. Informative criterion was compared with the information of the procalcitonin test. Results. The present study had shown that the above average free hemoglobin concentration, measured on the first day of the heavy flow of sepsis, is directly connected with increased 30-days mortality, and the level of free hemoglobin in a first day of the disease has high sensitivity, specificity, and can determine the outcome of sepsis with accuracy up to 96.7%. Conclusion. Free hemoglobin concentration above medium size identified on the first day of the currents of severe sepsis, is directly related to increased 30-day mortality, and researched level of free hemoglobin in day 1 of the disease has a high proportion of sensitivity and specificity. Level of free hemoglobin is predictor outcome of sepsis in the first 24 hours after the start of therapy, but the results did not rule out the need to use the necessary test from septic patients, but rather the feasibility of combining the two dictates the criteria to assess the outcome of severe septic process that requires further research.

Key words: free hemoglobin, procalcitonin, sepsis, ROC-analysis.

Введение

Для септического процесса характерны стойкие нарушения микроциркуляции, что рассматривается как сложный комплекс адаптивных и патологических процессов, результатом воздействия которых может быть как восстановление функции и метаболизма органа, так и его гибель [1]. Это особенно актуально для пациентов, перенесших септических шок, так как длительность шока (централизация кровообращения и последующая стойкая вазодилатация) будет определять не только тяжесть органных расстройств, но и исход заболевания в целом.

В диагностике сепсиса вклад гематологического, биохимического и микробиологического тестирования имеет важное значение, переоценить которое невозможно. Однако в последние годы были приняты серьезные усилия, чтобы найти другие биомаркеры сепсиса, которые бы позволили осуществлять раннюю диагностику этого заболевания. В целом сегодня существуют надежные, общепризнанные маркеры, такие как С-реактивный белок и прокальцитонин [2], которые позволяют не только своевременно диагностировать сепсис, прогнозировать исход, мониторировать его

течение [3] и положительно зарекомендовали себя даже у пациентов с расстройством иммунного статуса [4]. Но, по мнению некоторых авторов, эти маркеры не могут быть использованы в одиночку, а должны дополняться тщательным клиническим обследованием с дополнением других лабораторных данных [5].

Для выявления раннего маркера, определяющего вероятность развития септического шока и его исход, необходим хронологический анализ событий и роль «участников» на уровне микроциркуляторного русла, происходящих в конкретном периоде времени.

В условиях дегидратации, гиповолемии, ишемии и гипоксии только эритроцит (несущий в себе сочетание двух химических элементов — железа и кислорода, имеющих наивысший окислительно-восстановительный потенциал) может быть главным участником событий как наиболее многочисленный клеточный элемент системного и органического кровотока. На фоне возросшей вязкости плазмы и гипоперфузии вследствие гиповолемии происходит усиленная агрегация эритроцитов. Это приводит к уменьшению их способности к деформации [6]. Следует отметить, что гипоксия сопровождается интенсивным образованием супероксидного радикала ($O_2^{\cdot -}$). Последний активно атакует эритроцитарную мембрану, способствует изменению конфигурации эритроцита (шизоциты, пойкилоциты и т.д.). Это в конечном итоге заканчивается увеличением объема клетки, внутрисосудистым гемолизом и выходом свободного гемоглобина в системный кровоток [7].

Что касается возможных механизмов, приводящих к гемолизу при сепсисе, то их может быть несколько. Во-первых, некоторые патогены сами способны индуцировать гемолиз, выделяя гемолизирующие токсины [8, 9, 10]. Во-вторых, нити фибрина могут разрушать эритроциты [11, 12]. В-третьих, система комплемента, которая активируется во время сепсиса, тоже может ухудшить жизнеспособность эритроцитов [13]. В-четвертых, липополисахариды влияют на механические свойства мембраны, способствуя гибели эритроцита [14]. В-пятых, при сепсисе гибель эритроцитов происходит путем эриптоза, процесса, описанного в литературе [15]. Эриптоз, или преждевременное старение эритроцитов, может быть обусловлен повреждением его мембраны многочисленными факторами, что ставит под угрозу их целостность и, следовательно, вызывает суицид эритроцитов [16]. Эриптоз похож на апоптоз, но развивается без участия ядер и митохондрий (так как в эритроцитах их нет *a priori*). Эриптоз происходит за счет сложных

механизмов активации ионных каналов мембраны эритроцита под воздействием киназ, фосфатидилсерина и фосфолипаз [16].

Наконец, увеличение концентрации свободного гемоглобина может быть из-за переливания эритроцитарной массы [17].

Внутрисосудистый гемолиз прямо связан с прооксидантным и провоспалительным напряжением. Это в первую очередь сказывается на эндотелии с развитием эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется пониженным вкладом оксид азота (NO) в регуляцию сосудистого тонуса с преобладанием вазоконстрикции [18], так как короткоживущая молекула оксида азота быстро инактивируется свободным гемоглобином и не позволяет реализовать вазодилатационный эффект [19].

Таким образом, в условиях гипоперфузии в спланхническом кровотоке создаются условия, при которых значительное количество эритроцитов подвергается повреждению, обуславливая последующий гемолиз и появление в кровотоке большого количества свободного гемоглобина, который, на наш взгляд, может служить одним из ранних маркеров тяжелого абдоминального сепсиса.

Целью исследования являлось определение возможности использования концентрации свободного гемоглобина в качестве раннего маркера и предиктора летальности при абдоминальном сепсисе.

Материалы и методы

Проведено исследование у 60 пациентов (53 мужчины и 7 женщин) в возрасте $47,6 \pm 7,2$ года с диагностированным сепсисом (хирургический, акушерский), проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 в период 2012–2016 гг. Исследование было официально одобрено этическим комитетом городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1. Все выжившие пациенты дали информированное письменное

согласие на использование данных лабораторного исследования. Диагноз сепсиса был выставлен с учетом наличия септического очага (распространенный гнойно-фибринозный перитонит, установленный при лапароскопии), критериев системной воспалительной реакции (лейкоцитоз, лихорадка, нарушение дыхания и гемодинамики), органических дисфункций (гепато- и нефропатия, энцефалопатия), уровня прокальцитонина в плазме крови.

Пациенты были разделены на две группы: выжившие в период до 30 ($n = 22$) суток после оперативного лечения и умершие ($n = 38$) в этот же период после оперативного лечения. Септический шок развился у 56 (93,3 %) пациентов в раннем послеоперационном периоде, что соответствовало тяжести перитонита и его оценке по шкале Манхейма (Mannheim Peritonitis Index) [20], которая составила $30,4 \pm 2,1$ балла. Диагностика септического шока осуществлялась с учетом наличия очага инфекции (гнойно-фибринозный выпот в брюшной полости) в сочетании с гипотонией, требующей вазопрессорных препаратов для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст., несмотря на достаточный объем инфузионной терапии и адекватной вентиляции, что соответствует современным рекомендациям III Международного консенсуса для определения сепсиса и септического шока [21], а также с учетом количества баллов по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure) > 5 баллов, используемой для оценки степени дисфункции при сепсисе [21]. Дополнительными по критериям являлись рекомендации J. L. Vincent, C. Ince, J. Bakker (2012) по наличию у пациентов клинической симптоматики: симптом белого пятна длительностью > 3 с, скорость диуреза $< 0,5$ мл/кг/час, расстройства сознания < 15 баллов по шкале комы Глазго [22].

Пациентам после госпитализации проводилась комплексная терапия длительностью до $133,6 \pm 22$ минуты с целью подготовки к оперативному лечению, включавшей инфузионную терапию (1850 ± 550 мл),

Таблица 1
Динамика лабораторных показателей крови, МЕ [25%;75%]

Показатели	Выжившие (n = 22)			Умершие (n = 38)		
	При обращении	Через 24 часа	Через 72 часа	При обращении	Через 24 часа	Через 72 часа
Свободный гемоглобин плазмы, г/л	0,72а 0,44; 0,92	0,92а 0,87; 1,21	0,51а 0,34; 0,55	1,29 0,98; 1,37	1,35 0,89; 1,41	1,02 0,77; 1,31
Прокальцитонин, нг/мл	7,82а 6,68; 8,12	8,1а 7,88; 8,92	7,7а 8,12; 8,91	9,65 9,12; 11,22	12,1 11,41; 12,65	10,5 9,12; 11,23

Примечание: а — $p < 0,05$ по сравнению с группой умерших в указанный период времени.

антибактериальную, вазопрессорную терапию (дофамин $10,5 \pm 4,5$ мкг/кг/мин.) и искусственную вентиляцию легких по показаниям. Объем исследования при госпитализации (до оперативного лечения), а также через 24 и 72 часа включал развернутый и биохимический анализ крови, где, кроме других биохимических параметров, исследовали концентрацию свободного гемоглобина в плазме крови и уровень прокальцитонина. Концентрацию свободного гемоглобина определяли с помощью гемиглобинцианидного метода в модификации О. Н. Савельева [23]. Для количественного определения в плазме крови концентрации прокальцитонина использовали иммунолюминиметрический набор реактивов (LUMitest® PCT, B·R·A·H·M·S Diagnostica GmbH, Berlin, Germany), который позволяет считать прокальцитонин высокочувствительным и специфичным маркером системной воспалительной реакции [24].

Критериями включения в исследование являлись: наличие письменного согласия выжившего пациента на использование данных его лабораторного исследования, возраст более 18 лет и не более 60 лет, наличие септического очага (распространенный гнойно-фибринозный перитонит, установленный при лапароскопии), тяжесть перитонита по шкале Манхейма (Mannheim Peritonitis Index) [20] более 20 баллов, тяжесть общего состояния по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure) > 5 баллов, клинико-лабораторных критериев септического шока [21].

Критериями исключения из исследования являлись: письменный отказ выжившего пациента от использования данных его лабораторного исследования, летальный исход в период

первых 24 часов после оперативного лечения, отсутствие клинико-лабораторных критериев септического шока, тяжесть перитонита по шкале Манхейма менее 20 баллов, факт трансфузии эритроцитарной массы в период до 3 суток от начала исследования, возраст менее 18 лет и более 60 лет.

Результаты интересовавших нас биохимических показателей пациентов в различные периоды времени представлены в табл. 1 за исключением данных, свидетельствующих о наличии органических расстройств, входящих в структуру шкалы SOFA, оценка которых нами проводилась для определения тяжести общего состояния, но не являлась целью нашего исследования.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. В связи с неправильностью

распределения выборки были использованы непараметрические методы статистического анализа. Пороговое значение уровня значимости принято равным 0,05, тенденцией считали значения при $0,05 < P < 0,10$. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Вычислены медианы и перцентили с интервалом 25–75 % для того, чтобы исключить более редкие и выпадающие из общей массы значения биохимических показателей. Для оценки линейной связи между количественными признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). Оценку диагностической чувствительности, специфичности и диагностической эффективности достоверных лабораторных показателей проводили путем РОК-анализа.

Результаты

Проведя корреляционный анализ

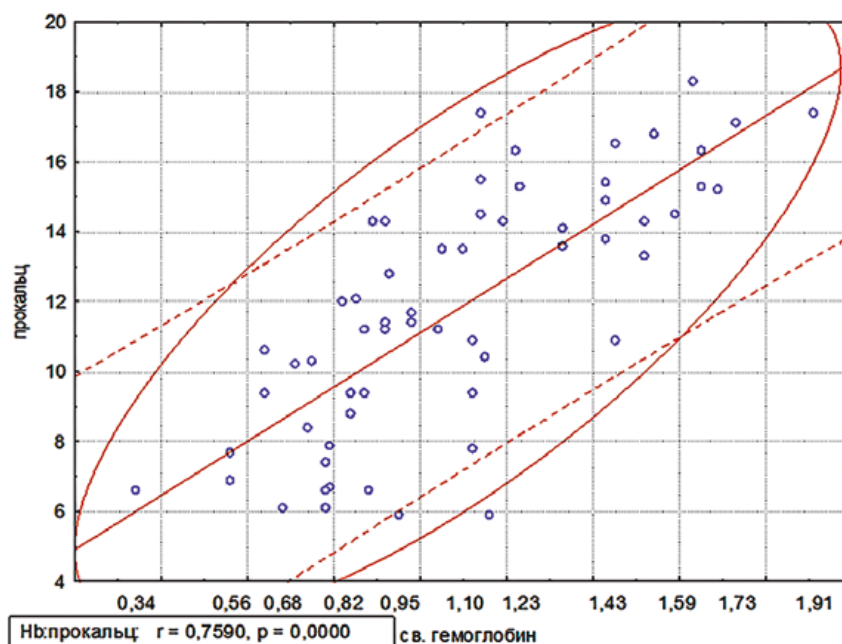


Рисунок 1. Корреляционная связь уровня концентраций свободного гемоглобина и прокальцитонина у пациентов с сепсисом при поступлении в стационар.

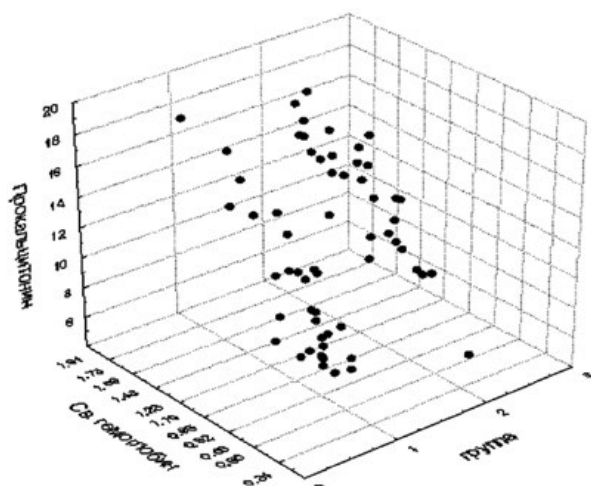


Рисунок 2. Взаимосвязь исхода сепсиса с уровнем свободного гемоглобина и прокальцитонина при поступлении в стационар.

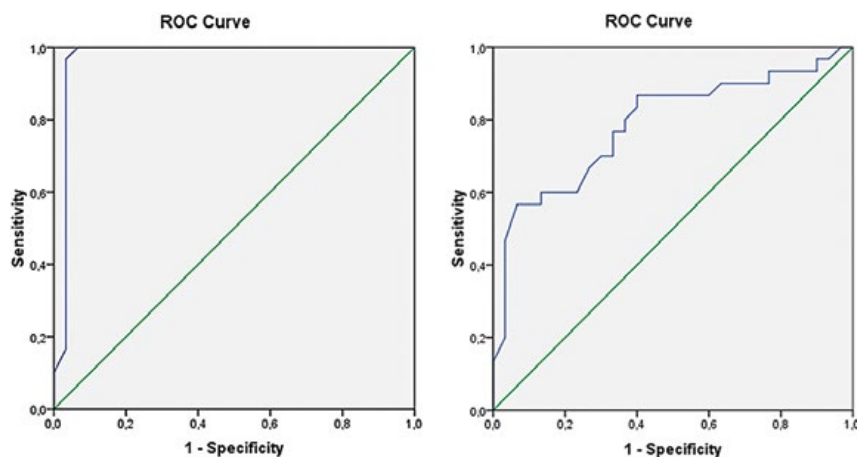


Рисунок 3. ROC-кривые анализа чувствительности и специфичности, построенные по данным концентрации свободного гемоглобина (слева) и концентрации прокальцитонина (справа) для прогноза исхода сепсиса на 1-е сутки.

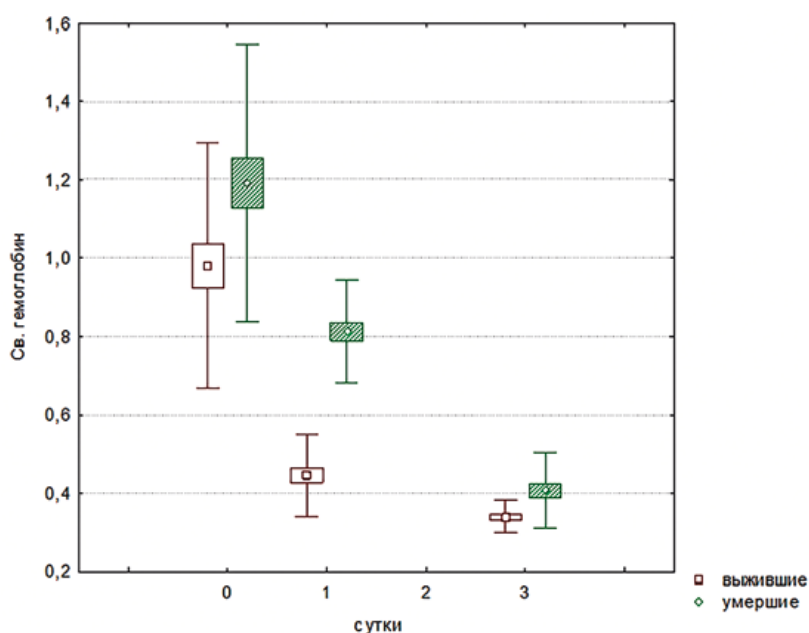


Рисунок 4. Уровень свободного гемоглобина на протяжении 3 суток у выживших ($n = 22$) и умерших ($n = 38$) пациентов с сепсисом (достоверность различий между группами $p < 0,05$ в период поступления и через 24 часа).

с вычислением коэффициента корреляции Гамма (G), мы обнаружили статистически значимую взаимосвязь между исходом абдоминального сепсиса и уровнем свободного гемоглобина при поступлении ($G=0,40$, $p=0,0013$), на 1-е сутки ($G=0,94$, $p=0,0001$), на 3-и сутки ($G=0,43$, $p=0,0007$), уровнем прокальцитонина при поступлении ($G=0,58$, $p=0,0003$). При поступлении также отмечалась сильная корреляционная связь между уровнем свободного гемоглобина и прокальцитонина ($r=0,76$, $p=0,0001$, $n=60$) (рис. 1).

Результаты статистического показателя выявили, что чем ниже уровень свободного гемоглобина и прокальцитонина в сыворотке крови, тем больше шансов на положительный исход сепсиса (рис. 2).

Обращают на себя внимание результаты построения ROC-кривой для анализа чувствительности и специфичности уровня свободного гемоглобина и прокальцитонина для прогноза сепсиса на 1-е сутки (рис. 3), которые с большой долей вероятности позволяют определить исход течения заболевания, а большая площадь под кривой (слева), относительно свободного гемоглобина, позволяет презентовать его как более чувствительный критерий в период 1 суток от момента поступления.

На протяжении 3 суток после развития сепсиса отмечается снижение уровня свободного гемоглобина в группе выживших пациентов. Однако в группе с неблагоприятным исходом концентрация свободного гемоглобина оставалась существенно выше, особенно к концу 1 суток после поступления, что в большей степени связано с периодом реперфузии, определяющим во многом тяжесть общего состояния пациентов и обуславливающим, по всей видимости, и результат исхода заболевания (рис. 4).

На основании полученных результатов, мы предположили, что с помощью данных лабораторного исследования уровня свободного гемоглобина можно более точно прогнозировать исход у пациентов с сепсисом. ROC-анализ с построением ROC-кривых и анализом площади под кривыми (AUC)

Таблица 2
Модель прогноза исхода сепсиса на основе показателя
уровня свободного гемоглобина на 1 сутки после поступления

Признак	Показатели анализа				
	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	df	Sig. (значимость)	Exp (B)
Уровень св. гемоглобина на 1-е сутки	19,1	5,1	1	0,0001	1,98
Constant	-12,1	3,31	1	0,0001	0,0001
Chi-sq = 59,3 df = 1 p < 0,0001					
Корректность предсказания: 96,7%					

Таблица 3
Модель прогноза исхода сепсиса на основе показателя
уровня св. гемоглобина при поступлении и через 1-е сутки

Признак	Показатели анализа				
	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	df	Sig. (значимость)	Exp (B)
Св. гемоглобин при поступлении	-8,88	3,6	1	0,057	0,001
Св. гемоглобин в 1-е сутки	29,2	9,5	1	0,002	4,9
Constant	-10,2	3,3	1	0,002	0,001
Chi-sq = 66,3; df = 2; p < 0,0001					
Корректность предсказания: 96,7%					

Примечание: уравнение регрессии для этой модели $p = 1 / (1 + e^{-10,2 - 8,88 \text{ св.гем при пост} + 28,2 \text{ св.гем} 1\text{-е сут}})$.

Таблица 4
Модель прогноза исхода сепсиса на основе показателя свободного гемоглобина
и прокальцитонина при поступлении в стационар

Признак	Показатели анализа				
	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	df	Sig. (значимость)	Exp (B)
Св. гемоглобин при поступлении	-1,7	1,4	1	0,24	0,182
Прокальцитонин	0,496	0,165	1	0,003	1,6
Constant	-4	1,3	1	0,001	0,018
Chi-sq = 18,5; df = 2; p < 0,0001					
Корректность предсказания: 76,7%, объясняет 35,4% дисперсии					

подтвердил существование возможности прогнозировать исход сепсиса по уровню свободного гемоглобина на протяжении 3 суток после развития септического процесса, а также по уровню прокальцитонина при поступлении. Однако было установлено, что наиболее ценными предикторами являются уровень свободного гемоглобина на 1-е сутки и уровень прокальцитонина при поступлении (табл. 2).

На основании данных, полученных при ROC-анализе, можно утверждать следующее. При концентрации свободного гемоглобина в плазме крови, определенного у больного при поступлении более чем 1,08 г/л, при сохранении к концу первых суток концентрации более 0,635 г/л, и сохраняющемся на 3-и сутки более 0,345 г/л, при сочетании с уровнем прокальцитонина, выявленном при

поступлении более 11,55 нг/мл, существует крайне высокий риск неблагоприятного исхода абдоминального септического процесса у пациентов с перитонитом.

Учитывая два возможных исхода сепсиса (бинарный признак — выжившие и умершие), для составления прогноза нами была использована бинарная логистическая регрессия. На основе результатов логистической регрессии непрерывных признаков были построены прогностические модели исхода сепсиса на основе данных лабораторных исследований, отраженные в табл. 2. Учитывая, что максимальный уровень свободного гемоглобина определялся к концу первых суток после госпитализации и проведенного оперативного лечения, была рассчитана модель прогноза исхода сепсиса по одному показателю.

Часть дисперсии, объяснимой с помощью логистической регрессии в данной модели (табл. 2), составляет 83,7%. Таким образом, используя даже один показатель — уровень свободного гемоглобина на 1-е сутки, можно с точностью до 96,7% определить исход сепсиса.

Добавив в модель показатель уровня гемоглобина, который был выявлен у пациентов с абдоминальным сепсисом при поступлении, мы получили следующие результаты (табл. 3).

Данная модель объясняет уже 89,2% дисперсии. Таким образом, добавление еще одного параметра несколько увеличивает значимость модели, но не меняет корректность предсказания, которая, как и в предыдущей модели, составляет 96,7%.

Использование в качестве прогностических факторов сочетания уровня свободного гемоглобина,

определенного при поступлении и через 24 часа, и прокальцитонина, зафиксированного при поступлении в стационар, не улучшило информативность модели, а напротив, несколько снижало значимость модели (табл. 4).

Таким образом, модели и представленные в табл. 2–4 показатели могут с вероятностью до 96,7% предсказать исход сепсиса. Однако использование трех показателей уровня свободного гемоглобина в разные периоды исследования не обязательно, т. к. значительно не влияет на ценность модели. Достаточно ориентироваться на уровни свободного гемоглобина при поступлении или на 1-е сутки от момента госпитализации (модель, представленная в табл. 3 и 4).

Обсуждение

Выявленные в результате исследования данные не являются результатом только статистического анализа. Они имеют определенную логическую закономерность, объясняющую суть исхода сепсиса в зависимости от уровня свободного гемоглобина. Существуют различные линии доказательств, показывающие потенциальное патофизиологическое значение гемолиза [18, 19]. В первую очередь они касаются прямой связи избытка свободного гемоглобина с развитием эндотелиальной дисфункции, в развитии которой именно свободный гемоглобин играет ключевую стартовую роль. Эндотелий при гемолизе подвергается воздействию активных форм кислорода, катализируемых гемом, а стенки сосуда являются первичной тканью при их воздействии. В последние годы было показано, что окислительный стресс и индуцируемое им воспаление непосредственно способствуют вазоокклюзионным событиям и образованию тромба в условиях гемолиза. J. D. Belcher и соавт. (2005, 2006) показали, что гемоглобин, гем и железо, полученное из гемолизированных эритроцитов, способствуют чрезмерному производству супероксидного и гидроксильного радикалов. Это приводит к эндотелиальной экспрессии активации молекул адгезии на эндотелии, что, в свою очередь, благоприятствует

адгезии эритроцитов и лейкоцитов к эндотелию и приводит к нестабильности сосудов и в конечном итоге к микротромбообразованию [25, 26].

Еще одним аспектом патофизиологического значения свободного гемоглобина для оценки его при сепсисе является эффект быстрого связывания молекулы оксида азота, вызывающий нарушения перфузии микрососудов [27].

Дополнительным механизмом, на основе которого свободный гемоглобин может быть вовлечен в пагубное влияние гемолиза при сепсисе, является прямое влияние железа на рост микробов [4–6]. Все бактериальные агенты без исключения, а патогенные (и грамм- и грамм+) особенно, имеют прямой интерес к свободному железу, определяя свою вирулентность как раз активностью зависимости от железа [28]. Аналогичную зависимость к свободному железу имеют и патогенные грибы [29]. Сегодня сущность всех железосвязывающих белков и ряда ферментов рассматривается как иммунологическая защита от бактерий, имеющих различные механизмы его потребления, не оставляя без внимания и эритроциты, содержащие 70% всего железа организма, что выражается в прямой агрессии бактерий относительно мембраны эритроцитов, что способствует гемолизу [30]. Более того, недавно S. Brauckmann и соавт. (2016) впервые продемонстрировали, что липоисахариды индуцируют гемолиз эритроцитов также путем прямого воздействия на их клеточную мембрану, что приводит к снижению их осмотической резистентности, снижению мембранной жесткости и шизоцитобразованию и в дальнейшем к гемолизу [31].

Многочисленные угрозы от сепсиса для глобального здравоохранения прямо зависят от обмена железа и, главное, от нашего растущего понимания связей между инфекцией, ее прямым интересом к железу и метаболизмом железа в организме. Как указано выше, в настоящее время существует достаточно доказательств наличия причинно-следственной связи между свободным гемоглобином и исходом сепсиса в условиях

моделирования сепсиса у животных. Свободный гемоглобин влияет на Toll-рецепторы сигнальной трансдукции, на синтез TNF α и прямо влияет на смертность животных [32–34]. Кроме того, при экспериментальном сепсисе отмечено, что концентрация свободного гемоглобина может быть снижена при введении гемопексина, чем уменьшается степень септических проявлений, что отражает патогенетический эквивалент железа при сепсисе [35]. В недавних исследованиях были показаны и другие механизмы, ведущие к неблагоприятным последствиям свободного гемоглобина, в том числе за счет его окисления и производства феррил-гемоглобина и непосредственно гема [36, 37]. Все вместе взятое, как и результаты наших собственных предыдущих исследований [38], показывает важное значение свободного гемоглобина и его производных в развитии септического процесса.

Заключение

Концентрация свободного гемоглобина выше средней величины, выявленная в первый день течения тяжелого сепсиса, прямо связана с увеличением 30-дневной смертности, а исследованный уровень свободного гемоглобина в 1-е сутки течения заболевания обладает высокой долей чувствительности и специфичности.

Уровень свободного гемоглобина является чувствительным предиктором исхода сепсиса в первые сутки после начала терапии, но полученные результаты никак не исключают необходимости использования прокальцитонинового теста у септических пациентов, а напротив, диктует целесообразность сочетания двух указанных критериев для оценки исхода тяжелого септического процесса, что требует продолжения исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Список литературы

1. Weis S, Carlos AR, Moita MR, Singh S, Blankenhau B, Cardoso S. et al. Metabolic Adaptation Establishes Disease Tolerance to Sepsis. *Cell*. 2017 Jun 15; 169 (7): 1263–1275.e14. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.031.

2. Harbarth S, Holecova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 1; 164 (3): 396–402.
3. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med*. 2000 Aug; 28 (8): 2793–8.
4. Yu X, Ma X, Ai Y. Diagnostic value of serum procalcitonin for infection in the immunocompromised critically ill patients with suspected infection. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015 Jun; 27 (6): 477–83. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.012.
5. Jordi Rello J, Francisco Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther*. 2017; 34 (11): 2393–2411. doi: 10.1007/s12325-017-0622-8.
6. Мчедlishvili Г. И. Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2002; 4 (12): 18–24. [Mchedlishvili G. I. Gemoreologiya v sisteme mikrotsirkulyatsii: ee spetsifika i prakticheskoye znachenie. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2002; 4 (12): 18–24. (In Russ)].
7. Сторожук П. Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток. *Вестн. интенсив. терапии* 2000; 3: 8–13. [Storozhuk P. G. Fermenty pryamoy i kosvennoy antiradikalnoy zashchity erytrositov i ikh rol v initsiatsii protsessov oksigenatsii gemoglobina. *antibakterialnoy zashchite i delenii kletok*. *Vestn. intensive therapy* 2000; 3: 8–13. (In Russ)].
8. Huffman DL, Bischof LJ, Griffiths JS, Aroian RV. Pore worms: using *Caenorhabditis elegans* to study how bacterial toxins interact with their target host. *Int J Med Microbiol*. 2004; 293: 599–607. doi: 10.1078/1438-4221-00303.
9. Aroian R, van der Goot FG. Pore-forming toxins and cellular nonimmune defenses (CNIDs) *Curr Opin Microbiol*. 2007; 10: 57–61. doi: 10.1016/j.mib.2006.12.008.
10. Gonzalez MR, Bischofberger M, Pernot L, van der Goot FG, Freche B. Bacterial pore-forming toxins: the (w) hole story? *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65: 493–507. doi: 10.1007/s00018-007-7434-y.
11. Bull BS, Kuhn IN. The production of schistocytes by fibrin strands (a scanning electron microscope study) *Blood*. 1970; 35: 104–111.
12. Heyes H, Köhle W, Slijepcevic B. The appearance of schistocytes in the peripheral blood in correlation to the degree of disseminated intravascular coagulation. An experimental study in rats. *Haemostasis*. 1976; 5: 66–73.
13. Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. *Mol Med*. 2011; 17: 317–329.
14. Pöschl JM, Leray C, Ruef P, Cazenave JP, Linderkamp O. Endotoxin binding to erythrocyte membrane and erythrocyte deformability in human sepsis and in vitro. *Crit Care Med*. 2003; 31: 924–928. doi: 10.1097/01.CCM.0000055366.24147.80.
15. Lang F, Gulbins E, Lang PA, Zappulla D, Föller M. Ceramide in suicidal death of erythrocytes. *Cell Physiol Biochem*. 2010; 26: 21–28. doi: 10.1159/000315102.
16. Lang F, Qadri SM. Mechanisms and Significance of Eryptosis, the Suicidal Death of Erythrocytes. *Blood Purif* 2012; 33: 125–130. doi: 10.1159/000334163.
17. Hod EA, Zhang N, Sokol SA, Wojczyk BS, Francis RO, Ansaldo D, et al. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood*. 2010; 115: 4284–4292. doi: 10.1182/blood-2009-10-245001.
18. Dutra FF, Bozza MT. Heme on innate immunity and inflammation. *Front Pharmacol*. 2014 May 27; 5: 115. doi: 10.3389/fphar.2014.00115. eCollection 2014.
19. Vinchi F, Tolosano E. Therapeutic approaches to limit hemolysis-driven endothelial dysfunction: scavenging free heme to preserve vasculature homeostasis. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013: 396527. doi: 10.1155/2013/396527. Epub 2013 May 27.
20. Linder MM, Wacha H, Feldmann U, Wesch G, Streifensand RA, Gundlach E. The Mannheim peritonitis index. An instrument for the intraoperative prognosis of peritonitis. *Chirurg*. 1987 Feb; 58 (2): 84–92.
21. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315 (8): 801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
22. Vincent JL, Ince C, Bakker J. Clinical review: Circulatory shock — an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit Care*. 2012 Nov 20; 16 (6): 239. doi: 10.1186/cc11510.
23. Савельев О. Н., Сухоруков В. П., Киселева А. В. Определение свободного гемоглобина плазмы крови гемиглобинцианидным методом. *Лаб. дело*. 1990; 10: 45–47. [Savelyev ON, Sukhorukov VP, Kiseleva AV. Opredeleniye svobodnogo gemoglobina plazmy krovi gemiglobintsianidnym metodom. *Lab. delo*. 1990; 10: 45–47. (In Russ)].
24. Meisner M. PCT — procalcitonin. A new and innovative parameter in diagnosis of infections. *B.R.A.H.M.S. Diagnostica*. Berlin. 1996.
25. Belcher JD, Mahaseth H, Welch TE, et al. Critical role of endothelial cell activation in hypoxia-induced vasoocclusion in transgenic sickle mice. *American Journal of Physiology*. 2005; 288 (6): 2715–2725.
26. Belcher JD, Mahaseth H, Welch TE, Otterbein LE, Hebbel RP, Vercellotti GM. Heme oxygenase-1 is a modulator of inflammation and vaso-occlusion in transgenic sickle mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116 (3): 808–816.
27. Jeney V, Balla J, Yachie A, et al. Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme. *Blood*. 2002; 100 (3): 879–887.
28. Kumar S, Bandyopadhyay U. Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicology Letters*. 2005; 157 (3): 175–188.
29. Weinberg ED. Iron and infection. *Microbiol Rev*. 1978 Mar; 42(1): 45–66.
30. Cassat JE, Skaar EP. Iron in Infection and Immunity. *Cell Host Microbe*. 2013 May 15; 13(5): 509–519. doi: 10.1016/j.chom.2013.04.010.
31. Brauckmann S, Effenberger-Neidnicht K, de Groot H, Nagel M, Mayer Ch, Peters J, Hartmann M. Lipopolysaccharide-induced hemolysis: Evidence for direct membrane interactions. *Sci Rep*. 2016; 6: 35508. doi: 10.1038/srep35508.
32. Bloom O, Wang H, Ivanova S, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Tracey KJ. Hypophysectomy, high tumor necrosis factor levels, and hemoglobinemia in lethal endotoxemic shock. *Shock*. 1998; 10: 395–400. doi: 10.1097/00024382-199812000-00003.
33. Lin T, Kwak YH, Samy F, He P, Thundivalappil S, Sun G, et al. Synergistic inflammation is induced by blood degradation products with microbial Toll-like receptor agonists and is blocked by hemopexin. *J Infect Dis*. 2010; 202: 624–632. doi: 10.1086/654929.
34. Figueiredo RT, Fernandez PL, Mourao-Sa DS, Porto BN, Dutra FF, Alves LS, Oliveira MF, Oliveira PL, Graça-Souza AV, Bozza MT. Characterization of heme as activator of Toll-like receptor 4. *J Biol Chem*. 2007; 282: 20221–20229. doi: 10.1074/jbc.M610737200.
35. Larsen R, Gozzelino R, Jeney V, Tokaji L, Bozza FA, Japiassu AM, et al. A central role for free heme in the pathogenesis of severe sepsis. *Sci Transl Med*. 2010; 2: 51–71. doi: 10.1126/scitranslmed.3001118.
36. Silva G, Jeney V, Chora A, Larsen R, Balla J, Soares MP. Oxidized hemoglobin is an endogenous proinflammatory agonist that targets vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2009; 284: 29582–29595. doi: 10.1074/jbc.M109.045344.
37. Gozzelino R, Jeney V, Soares MP. Mechanisms of cell protection by heme oxygenase-1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010; 50: 323–354. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105600.
38. Орлов Ю. П., Лукач В. Н., Долгих В. Т., Соболева Е. А., Иванов А. В., Любавина А. Э. Критические состояния как логическая и закономерная цепь событий в нарушении метаболизма железа (обобщение экспериментальных исследований). *Биомедицинская химия* 2013; 59 (6): 700–709. [Orlov Y. P., Lukach V. N., Dolgikh V. T., Soboleva, E. I. Ivanov A. V., Lyubavina A. E. et al. Kriticheskiye sostoyaniya kak logicheskaya i zakonomernaya tsep sobytij v narushenii metabolizma zheleza (obobshcheniye eksperimentalnykh issledovaniy). *Biomeditsinskaya khimiya* 2013; 59 (6): 700–709. (In Russ)].

Для цитирования. Орлов Ю. П., Говорова Н. В., Храмых Т. П., Глущенко А. В., Ночная Ю. А. Свободный гемоглобин и сепсис // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». — 2019. — Т. 1. — 16 (391). — С. 37–43.

