



Coloretti et al. *J Anesth Analg Crit Care* (2025) 5:21
<https://doi.org/10.1186/s44158-025-00243-0>



Journal of Anesthesia,
Analgesia and Critical Care

REVIEW

Open Access

Protein C in adult patients with sepsis: from pathophysiology to monitoring and supplementation



Irene Coloretti^{1*}, Antonio Corcione², Gennaro De Pascale^{3,4}, Abele Donati^{5,6}, Francesco Forfori⁷,
Marco Marietta⁸, Mauro Panigada⁹, Paolo Simioni¹⁰, Carlo Tascini^{11,12}, Pierluigi Viale^{13,14} and Massimo Girardis¹

Протеин С у взрослых пациентов с сепсисом: от патофизиологии к мониторингу и заместительной терапии

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2025 год*



Протеин С играет решающую роль в регуляции воспаления и коагуляции при сепсисе. Его антикоагулянтные и цитопротекторные свойства имеют решающее значение для смягчения сепсис-индуцированной коагулопатии, которая связана с высоким уровнем смертности. При сепсисе низкие уровни протеина С связаны с повышенным риском полиорганной дисфункции и повышенной смертностью. Рутинный мониторинг уровней протеина С не применяется широко, но представляется актуальным в отдельных группах, таких как пациенты с молниеносной пурпурой, сепсис-индуцированной коагулопатией, ДВС-синдромом или гипервоспалительным фенотипом септического шока. Лечение протеином С ограничивалось концентратом протеина С, одобренным для использования в педиатрии при его врожденных дефицитах и молниеносной пурпуре, в то время как эффективность заместительной терапии при сепсисе остается предметом дискуссий. Учитывая физиологическое значение протеина С и его роль в патофизиологии сепсиса, необходимы дополнительные исследования для полного выяснения его терапевтической эффективности в конкретных клинических условиях.

Контекст

Взаимодействие между иммунным ответом, коагуляцией и эндотелиальной функцией регулирует реакцию хозяина на инфекцию, а дисфункция в их взаимодействии приводит к нарушению регуляции ответа на инфекцию [1]. Воспалительный иммунный ответ при сепсисе вызывает выраженную активацию лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия, вызывая чрезмерную активацию коагуляционной системы, часто сопровождающуюся нарушением антикоагулянтной и фибринолитической систем, что приводит к сепсис-индуцированной коагулопатии, по крайней мере, у четверти пациентов с сепсисом [2-5]. Сепсис-индуцированная коагулопатия является клинически значимым осложнением дисфункции органов, вызванной сепсисом, а прогрессирование до ДВС-синдрома ассоциируется с высоким риском смертности [6,7].

Эндогенный протеин С, витамин К-зависимая сериновая протеаза, синтезируемая преимущественно в печени, проявляет значительную антикоагулянтную и цитопротекторную активность и, таким образом, играет решающую роль во взаимодействии между воспалением и коагуляцией. Многочисленные исследования показали, что у пациентов с сепсисом низкие уровни протеина С связаны с повышенным риском полиорганной дисфункции и повышенными показателями смертности. Следовательно, протеин С считался потенциальной терапевтической целью у пациентов в критическом состоянии в течение нескольких десятилетий, хотя и с неубедительными результатами и отсутствием окончательных доказательств.

В этом обзоре мы стремились показать основные механизмы, лежащие в основе нарушений коагуляции при сепсисе, изучив роль пути протеина С и его изменения у пациентов с сепсисом, а также оценить обоснованность оценки протеина С и возможной заместительной терапии в этой группе пациентов.

Сепсис-индуцированная коагулопатия

Рецепторы, активируемые протеиназой (PAR), действуют как связующее звено между иммунным ответом и коагуляцией, взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами (TLR), чтобы усилить высвобождение провоспалительных медиаторов и вызвать выработку тканевого фактора - инициатора каскада коагуляции [8-10]. Интерлейкин-1 (IL-1) может повышать экспрессию тканевого фактора в эндотелиальных клетках, моноцитах и других типах клеток, что приводит



к повышенному прокоагулянтному состоянию [11]. Иммунный тромбоз (или тромбовоспаление) относится к образованию тромбина и микротромбов, что способствует распознаванию и сдерживанию патогена, активируемому в первую очередь врожденным иммунным ответом [12].

Наряду с этим было продемонстрировано, что тромбин может напрямую активировать поверхностный про-IL-1 α на макрофагах и активированных тромбоцитах, в то время как тканевой фактор, мощный активатор тромбина, совместно локализуется с про-IL-1 α в эпидермисе. Расщепленный тромбином IL-1 α был обнаружен у людей во время сепсиса, что подчеркивает важность этого пути как для нормальной физиологии, так и для патогенеза воспалительных и тромботических заболеваний [13].

Факторы коагуляции, такие как тромбин, могут активировать иммунные клетки и увеличивать выработку провоспалительных цитокинов. Фибрин, основной компонент тромбов, действует как каркас для иммунных клеток и способствует их привлечению и активации в месте инфекции [14].

В клинической практике сепсис-индуцированная коагулопатия часто считают синонимом ДВС-синдрома; однако эти два термина относятся к разным стадиям коагулопатии у пациентов с сепсисом. Сепсис-индуцированная коагулопатия представляет собой неявный ДВС-синдром, также описываемый как системное внутрисосудистое свертывание, но без общего потребления компонентов коагуляции и характеризующийся прокоагулянтным состоянием на ранних стадиях сепсиса [15]. Недавно было введено определение сепсис-индуцированной коагулопатии, для выявления пациентов на более ранней стадии, когда изменения в статусе коагуляции еще обратимы [16], путем нацеливания на чрезмерную иммунную активацию, генерацию тромбина и эндотелиальную дисфункцию [17]. Кроме того, Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH), выпустило набор упрощенных диагностических критериев, предназначенных для выявления сепсис-индуцированной коагулопатии на ранней стадии сепсиса до прогрессирования до явного ДВС [18]. Сепсис-индуцированная коагулопатия включает балл по SOFA >2, количество тромбоцитов и протромбиновое время, что делает эту оценку легко выполняемой у постели больного, поскольку шкала SOFA традиционно используется для оценки тяжести и степени органной недостаточности у пациентов с сепсисом. SOFA состоит из оценок шести систем органов, ранжированных от 0 до 4 в зависимости от степени дисфункции/недостаточности. В определении Sepsis-3 дисфункция органов была идентифицирована и количественно оценена с использованием шкалы SOFA, поскольку она хорошо известна, широко используется, легко реализуется и достаточно хорошо работает в раннем прогнозировании исхода у пациентов ОИТ с инфекцией [19].

Распространенность и смертность при сепсис-индуцированной коагулопатии (с использованием определения Sepsis-3) были оценены во вторичном анализе двух РКИ [6], в которых распространенность сепсис-индуцированной коагулопатии составила 22,1% и 24,2% соответственно. 90-дневный уровень смертности пациентов с сепсис-индуцированной коагулопатией в исследовании HYPRESS (сепсис без шока) был в два раза выше, чем у пациентов без сепсис-



индуцированной коагулопатии. Несмотря на небольшую популяцию (умерли 15 пациентов в группе исследования и 28 пациентов в контрольной группе), исследование пришло к выводу, что сепсис-индуцированная коагулопатия ассоциирована с более высокой заболеваемостью и смертностью и должна быть диагностирована и пролечена для смягчения повреждения органов, связанного с сепсисом.

В последнем издании руководства Surviving Sepsis Campaign роль измененной коагуляции и распознавания сепсис-индуцированной коагулопатии недостаточно подчеркнута, а глава «антикоагуляция», касающаяся возможных терапевтических вмешательств, была исключена из последнего издания руководств [20]. Напротив, последнее японское руководство по сепсису 2020 года поощряет раннее выявление ДВС-синдрома и рекомендуют использование антикоагулянтов при ДВС-синдроме, связанном с сепсисом (слабая рекомендация) [21].

Синтез протеина С и механизмы действия

Протеин С синтезируется преимущественно в печени, но также в придатке яичка, почках, легких, мозге и мужской репродуктивной ткани [22] в виде одной полипептидной цепи из 461 аминокислоты [23]. Протеин С является мультимодульным и содержит структурные элементы, которые похожи на элементы других витамин К-зависимых коагуляционных белков. После транскрипции γ -карбоксилирование необходимо для эффективной секреции протеина С и для придания его плейотропных свойств, которые включают антикоагулянтный и цитопротекторный эффекты. Однако для полной реализации этих плейотропных эффектов, протеин С должен быть активирован с образованием активированного протеина С. Превращение протеина С в активированную форму происходит в результате расщепления пептидной связи Arg 169 -Leu 170, что высвобождает додекапептид¹ из тяжелой цепи. Эта реакция усиливается связыванием тромбина с тромбомодулином [24]. После образования период полураспада протеина С в кровотоке составляет 6–10 часов [25].

Протеин С проявляет свои антикоагулянтные свойства, инактивируя факторы Va и VIIIa, которые являются важными ко-факторами каскада коагуляции. Эти события усиливаются присутствием Ca^{2+} , фосфолипидов и протеина S в качестве ко-фактора [26]. Другие функции активированного протеина С в гемостазе основаны на его способности снижать уровень тромбина и подавлять активацию активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI),

¹ Додекапептид – это пептид, состоящий из 12 аминокислотных остатков. В контексте активации протеина С высвобождаемый додекапептид является фрагментом тяжелой цепи протеина С, который отщепляется при расщеплении пептидной связи между аргинином-169 (Arg169) и лейцином-170 (Leu170) под действием комплекса тромбин-тромбомодулин.

Структурная роль: Этот пептид играет роль «молекулярного замка», стабилизируя неактивную форму протеина С. Его удаление приводит к конформационным изменениям, необходимым для формирования активного центра активированного протеина С.

Функциональное значение: высвобождение додекапептида – критический этап активации протеина С, обеспечивающий: антикоагулянтную активность (расщепление факторов Va и VIIIa) и цитопротективные и противовоспалительные эффекты активированного протеина С.

Прим. переводчика.



таким образом косвенно способствуя фибринолизу [27]. Активированный протеин С также усиливает фибринолиз, подавляя ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) [28].

Протеин С также проявляет цитопротекторные свойства, включая противовоспалительную и антиапоптотическую активность, и сохраняет функцию эндотелиального барьера. Его противовоспалительные свойства опосредованы подавлением транскрипции субъединиц ядерного фактора- κ B (NF- κ B), тем самым подавляя экспрессию нижестоящих целевых генов NF- κ B. Этот процесс, следовательно, препятствует индукции молекул адгезии, зависящей от фактора некроза опухоли (TNF), таких как Е-селектин, ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) и VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) – молекул клеточной адгезии, играющих ключевую роль в воспалительных процессах и иммунном ответе. Одновременно активированный протеин С подавляет связывание моноцитов, вызванное TNF- α [29]. Кроме того, было обнаружено, что активированный протеин С ингибирует липополисахаридную (ЛПС) и интерферон- γ -связанную продукцию нескольких провоспалительных цитокинов в моноцитах [30], а также увеличивает продукцию противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-10 (IL-10) и трансформирующий фактор роста- β [31]. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что активированный протеин С может блокировать миграцию нейтрофилов и эозинофилов при стимуляции хемоаттрактантами (биохимические вещества, которые вызывают направленное движение клеток (хемотаксис) в сторону их повышенной концентрации) [32,33].

Антиапоптотическая активность активированного протеина С обусловлена его способностью модулировать транскрипционный профиль антиапоптотических генов, что проявляется:

- повышением экспрессии (1) антиапоптотического белка Bcl-2 (B-cell lymphoma-2), (2) эндотелиального фактора выживания eNOS (эндотелиальной NO-синтазы), (3) генов-ингибиторов апоптоза;
- подавлением экспрессии проапоптотических генов: (1) кальретикулина (calreticulin), (2) TRMP-2 (тестикулярного рецептора смерти 2) [29].

Более того, активированный протеин С блокирует индукцию апоптоза в нескольких клеточных линиях и ингибирует апоптоз, стимулированный TNF- α [34,35,36].

Протеин С при сепсисе

Роль пути протеина С при сепсисе была широко исследована и продемонстрирована как имеющая решающее значение в ответе на вторжение организмов [14,37] (**Таблица 1**).

Таблица 1. Эффекты эндогенного протеина С, экспериментальные модели и возможная клиническая значимость у пациентов с инфекцией

Точка приложения	Эффекты	Экспериментальные модели	Клиническая значимость
Клетки	а) Цитопротекторная активность через PAR-1	<i>In vitro</i>	**



	b) Антиапоптотическая активность, подавляющая p53 и Bax		
Сосуды	a) Стабилизация эндотелиального барьера посредством повышения регуляции сфингозинкиназы-1	<i>In vitro</i>	**
Коагуляция	a) Антикоагулянтная активность посредством инактивации фактора Va и фактора VIIa на отрицательно заряженных фосфолипидных мембранах	Животные модели Клинические исследования	****
Иммунная система	a) Снижение продукции воспалительных цитокинов посредством ингибирования NF-κB b) Снижение экспрессии молекул клеточной адгезии, таких как ICAM-1 и VCAM-1 → ингибирование набора лейкоцитов	Животные модели	***

** Ценно

*** Важно

**** Релевантно

PAR-1 - (Protease-Activated Receptor-1) — трансмембранный рецептор из семейства G-белок-сцепленных рецепторов (GPCR), активируемый протеолитическим расщеплением.

p53 и Bax — ключевые регуляторы апоптоза, относящиеся к разным молекулярным семействам, но функционально связанные в контроле программируемой клеточной смерти.

NF-κB - ядерный фактор-κB.

ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) и VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) — молекулы клеточной адгезии, играющие ключевую роль в воспалительных процессах и иммунном ответе.

Активация Toll-подобного рецептора-4 (TLR-4) на моноцитах, опосредованная патогенами или иммуностимулирующими патогенными агентами, такими как эндотоксин [38], приводит к активации коагуляции посредством повышения регуляции тканевого фактора (TF) [39] и усиливает продукцию цитокинов, особенно TNF-α, IL-1, IL-6 и IL-8 [40]. Эти цитокины ингибируют ядерную транскрипцию тромбомодулина (TM) и EPCR (Endothelial Protein C Receptor - рецептор эндотелиального протеина C) — мембранный рецептор, играющий ключевую роль в антикоагулянтной, противовоспалительной и цитопротективной сигнализации) и способствуют слущиванию рецепторов и расщеплению тромбомодулина с поверхности эндотелия, опосредованному эластазой нейтрофилов, с общим эффектом снижения способности эндотелия активировать протеин C [41]. Кроме того, TNF-α и IL-1 в первую очередь ингибируют выработку протеина C в печени и других органах, блокируя транскрипцию микро РНК [42]. Кроме того, низкие уровни протеина C, вызванные воспалением, приводят к более высоким уровням доступного ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и более высоким уровням тромбина, тем самым усиливая активацию ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor, TAFI — ключевой регулятор системы гемостаза, который модулирует баланс между свертыванием крови и фибринолизом и ингибируя фибринолиз) [43]. Более того, более высокие уровни тромбина и других коагуляционных протеаз влияют на провоспалительную сигнализацию через рецепторы, активируемые протеазой, тем самым делая этот процесс самоподдерживающимся и запуская порочный круг [44]. В результате повышенная экспрессия цитокинов при сепсисе и септическом шоке способствует



пути коагуляции, ингибируя антикоагулянтные компоненты, такие как протеин С. Этот процесс дополнительно усиливается сниженным фибринолизом, связанным с низкими уровнями активированного протеина С.

Эндотелий играет решающую роль в септическом ответе [45] и регуляции системы протеина С, поскольку продукция воспалительных медиаторов, таких как TNF- α и тромбин в кровотоке, оказывает значительное нисходящее воздействие на эндотелиальные клетки. В первую очередь, тромбин изменяет целостность эндотелиального барьера [46], вероятно, посредством снижения регуляции белков плотных контактов и последующей перестройки цитоскелета [47]. Эта активация эндотелия запускает различные эффекты, которые регулируют септический ответ, включая экстравазацию воспалительных лейкоцитов в тканях. Продукция и секреция ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) активированным эндотелием приводит к ингибированию фибринолиза и повышению регуляции коагуляции. Некоторые исследования предполагают, что лейкоциты могут быть основными мишенями для защитного действия активированного протеина С на эндотелий при тяжелом сепсисе. Фактически, было продемонстрировано, что активированный протеин С связывается с лейкоцитарными интегринами, тем самым подавляя миграцию нейтрофилов в ткани [48]. Более того, результаты нескольких исследований показали, что рецептор эндотелиального протеина С - зависимая эндотелиальная защитная активность активированного протеина С опосредуется через перекрестные помехи с другими рецепторами, связанными с G- и не-G-белками [33,49,50]. Наконец, некоторые исследования показали, что когда рецептор эндотелиального протеина С занят белком С, расщепление PAR-1 (*Protease-Activated Receptor 1*, *рецептор, активируемый протеазами*) — ключевой мембранный рецептор семейства GPCR (*G Protein-Coupled Receptors* — *G-белк-сопряжённые рецепторы*), играющий центральную роль в процессах тромбоза, воспаления, репарации тканей и онкогенеза) тромбином вызывает только защитные сигнальные ответы в эндотелиальных клетках [51].

Многие из этих эффектов наблюдались у субъектов с генетическими недостатками протеина С, что приводило к очень низким уровням эндогенного белка. В исследованиях, проведенных на мышах, были продемонстрированы гиперкоагуляционные и гипервоспалительные паттерны [52,53]: после воздействия липополисахарида (ЛПС) низкие эндогенные уровни протеина С делают мышей восприимчивыми к раннему ДВС-синдрому, тромбоцитопении, гипотонии, повреждению органов и снижению выживаемости. Более того, эти мыши с низким уровнем протеина С демонстрировали повышенную воспалительную реакцию, которая была значительно менее выражена в когортах дикого типа. Симптоматические гетерозиготные дефициты у людей могут приводить к тромбозу глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Гомозиготные дефициты протеина С встречаются редко и связаны с фатальным системным диссеминированным внутрисосудистым тромбозом, молниеносной пурпурой, ее кожным проявлением [54]. Данные этих наблюдений ясно показывают, что путь протеина С, который считался всего лишь частью системы гемостаза, стал ключевым медиатором в воспалительных



путях. Путь протеина С действует на стыке коагуляции и воспаления и играет важную роль в повреждении тканей и повреждениях, связанных с острым и хроническим воспалением.

Уровни протеина С и мониторинг

При рождении уровень естественных антикоагулянтов снижается, за исключением альфа-2-макроглобулина, уровень которого повышается [55]. По этой причине в неонатальном периоде уровни протеина С низкие, обычно менее 50% от нормальных значений для взрослых [55-58], и постепенно увеличиваются, достигая уровня взрослых к возрасту 6–12 месяцев [56,59]. Кроме того, протеин С присутствует в «фетальной» форме при рождении [59,60], хотя его физиологические различия остаются неясными. У недоношенных детей уровень при рождении еще ниже [61], в то время как новорожденные с малым весом для гестационного возраста имеют определенную степень устойчивости к активированному протеину С [62]. У взрослых пациентов нормальные значения активности протеина С в плазме оцениваются от 70 до 150% [63].

Уровень протеина С в плазме можно измерять с помощью активностных и антигенных тестов. Функциональные тесты для определения активности ПК в основном основаны на двух методах:

1. АЧТВ-зависимый метод (коагулометрический или антикоагулянтный), при котором удлинение времени свертывания после активации протеина С с помощью Protac™ (Pentapharm, DSM Biomedical) пропорционально количеству протеина С в плазме пациента.
2. Хромогенный (амидолитический) метод, в котором активность протеина С определяется с помощью специфического хромогенного субстрата, расщепляемого активированным протеином С после активации Protac™ [64].

Первый метод также более чувствителен к присутствию форм гамма-карбоксилирования протеина С, последний лучше исследует каталитическую активность протеина С после активации по отношению к его специфическому хромогенному субстрату. Концентрация протеина С в плазме пациента может быть определена с помощью антигенного ИФА-теста, в котором используются:

1. моноклональные антитела для захвата ПК,
2. детектирующие антитела к ПК, конъюгированные с пероксидазой хрена.

В целом, функциональная активность протеина С отражает уровни антигена протеина С. Однако в случае нарушения функции печени могут быть гипокарбоксилированные формы факторов, зависящих от витамина К, включая протеин С, и более низкие функциональные уровни могут быть обнаружены коагулометрическим методом по сравнению с методом амидолитической активности, как в случаях врожденных дефицитов протеина С II типа. Таким образом, в такой ситуации важен правильный выбор метода, используемого для оценки уровней протеина С в плазме. Эти особенности хорошо известны у пациентов с наследственными дефектами



протеина С, у которых уровни активности протеина С могут варьироваться в зависимости от типа используемого функционального метода [65] (**Таблица 2**).

Таблица 2. Характеристики врожденного и приобретенного дефицита протеина С

Тип дефицита	Механизм дефицита	Антиген	Хромогенная активность	Коагулометрическая активность
Врожденный				
Тип I	Количественный или истинный дефицит (75% пациентов)	↓	↓	↓
Тип II	Качественный или дисфункциональный (IIa 23,75% и IIb 1,25% пациентов)	Норма	↓ (IIa) Норма (IIb)	↓
Тип III (дисфункция <i>in vivo</i>)	Количественный и качественный	↓	↓↓	↓↓
Приобретенный				
• Заболевания печени • Дефицит витамина К • Лечение антагонистов витамина К • ДВС-синдром • Сепсис • Химиотерапия с L-аспарагиназой • Нефротический синдром • Злокачественные новообразования солидных органов	Снижение синтеза/увеличение клиренса	↓	↓	↓
Антитела к протеину С	В основном ингибиторы	Норма	↓	↓
Факторы, потенциально влияющие на результаты				
Беременность		-	↑ (в ранние сроки)	-
Прием ПОАК		-	-	Ложное повышение
Свернувшиеся/активированные образцы		-	Ложное повышение	Ложное снижение
Волчаночный антикоагулянт (на основе АЧТВ)		-	-	Ложное снижение
Фактор V Лейден/фактор VIII >200%		-	-	Ложное снижение (на основе АЧТВ)
Повышение активности фактора VIII >200%			-	Ложное снижение (на основе АЧТВ)

Изменено из: Dinarvand P, Moser KA. Protein C deficiency. Arch Pathol Lab Med 2019; 143:1281- 1825; Cooper PC, Pavlova A, Moore GW, Hickey KP, Marlar RA.

Recommendations for clinical laboratory testing for protein C deficiency, for the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the ISTH. J Thromb Haemost. 2020;18(2):271–277

Преыдушие исследования показали, что более 80% пациентов с тяжелым сепсисом имеют исходный уровень протеина С ниже нижнего нормального порогового значения, снижение эндогенных уровней протеина С [66] из-за повышенного потребления, снижения синтеза белка в печени и протеолитической деградации нейтрофильной эластазой [67-70]. Учитывая вышеупомянутые плеiotропные эффекты протеина С, кажется разумным предположить, что низкие уровни могут влиять на клиническое течение сепсиса и септического шока [71-76]



(Таблица 2). На сегодняшний день рутинное измерение протеина С обычно не используется при сепсисе [20] и было описано только в нескольких клинических исследованиях. Низкая активность протеина С, как было показано, является хорошим предиктором степени дисфункции органов в наблюдательном исследовании, проведенном на 743 септических пациентах в ОИТ [74]. Авторы продемонстрировали, что сниженная активность протеина С коррелирует с определенными компонентами шкалы SOFA, включая количество тромбоцитов, функцию печени и кровообращение. Другие исследования были сосредоточены на связи между активностью протеина С и острым повреждением почек (ОПП), показывая, что активность протеина С значительно снижается в зависимости от тяжести ОПП [71-73]. Недавний мета-анализ, включающий 12 исследований, продемонстрировал, что уровни протеина С были значительно выше у выживших после сепсиса, чем у умерших и у пациентов с сепсисом без ДВС-синдрома [75]. Учитывая физиологическую роль протеина С, патофизиологию сепсиса и наблюдаемые данные, кажется разумным считать измерение уровней протеина С полезным для лучшего определения коагуляционного и воспалительного статуса пациентов с сепсисом и септическим шоком.

Существуют анализы, которые позволяют количественно определить уровни циркулирующего активированного протеина С с высокой чувствительностью и точностью и могут быть выполнены в специализированных лабораториях. Эти анализы можно разделить на две группы: те, которые захватывают активированный протеин С и напрямую измеряют его ферментативную активность [77-80], и те, которые используют гепарин во время забора крови и количественно определяют комплекс активированный протеин С-ингибитор протеина С (PCI) [81,82]. Главное преимущество первой группы анализов заключается в том, что они измеряют уровни свободного циркулирующего активированного протеина С, в то время как анализы второй группы измеряют свободный активированный протеин С, связанный с его ингибитором. Однако эти анализы также довольно точно отражают концентрацию циркулирующего активированного протеина С, поскольку уровни комплексов активированный протеин С-ингибитор протеина С, циркулирующих во время забора проб, были намного ниже, чем уровни активированный протеин С-ингибитор протеина С, образованные из свободного активированного протеина С, присутствующего при заборе проб [82,83]. Они также измерили только активный циркулирующий активированный протеин С, поскольку его активность необходима для инактивации и образования комплекса с его ингибитором.

Мониторинг протеина С: какой пациент?

Хотя протеин С обычно не измеряется в клинической практике, он, по-видимому, особенно актуален для трех септических групп с потенциальными нарушениями коагуляции: с молниеносной пурпурой, септическим шоком и сепсис-индуцированной коагулопатией/ДВС-синдромом, а также септическим шоком с гиперовоспалительным фенотипом.

Молниеносная пурпура чаще всего наблюдается у детей с тяжелым септическим шоком из-за менингококцемии [84]; в противном случае молниеносная пурпура также возникает в



случае гомозиготного или двойного гетерозиготного дефицита протеина С [85]. Действительно, молниеносную пурпуру можно описать как клиническое проявление тяжелого дефицита протеина С и острой недостаточности пути протеина С [86]. Следовательно, заместительная терапия протеином С у пациентов с молниеносной пурпурой была принята с многообещающими результатами [87-90]. Измерение уровней протеина С для оценки диагноза и тяжести его дефицита и, в конечном итоге, для начала лечения и адаптации дозировки следует рассматривать у пациентов с молниеносной пурпурой.

Аналогичным образом, представляется полезным измерять уровни протеина С у пациентов с септическим шоком и признаками сепсис-индуцированной коагулопатии/ДВС-синдрома, поскольку протеин С играет роль во взаимодействии между иммунной системой и путями коагуляции. Исследования на животных показали, что низкие эндогенные уровни протеина С были связаны с ранним началом ДВС-синдрома в моделях сепсиса, а у людей симптоматические гетерозиготные дефициты могут привести к фатальному системному диссеминированному внутрисосудистому свертыванию [54].

Гипервоспалительный фенотип септического шока относится к ранним фазам сепсиса, в которых преобладает провоспалительная реакция. Эта фаза характеризуется массивной продукцией провоспалительных цитокинов, связанных с неадекватной противовоспалительной реакцией [91]. Это может быстро привести к полиорганной дисфункции, рефрактерному шоку и смерти [92]. В этой фазе функциональное нарушение эндотелия играет ключевую роль, и по мере развития этого механизма может привести к коагулопатии (сепсис-индуцированная коагулопатия/ДВС-синдром). У этих пациентов раннее измерение протеина С в начале шока может помочь предсказать развитие этих коагулопатических состояний и потенциально направить использование профилактических стратегий для этих осложнений, которые связаны с повышенным риском смертности (**Рисунок 1**).

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ	ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ЗИМОГЕНА
	
Какой пациент? • Внебольничные инфекции • Сепсис в стадии гипервоспаления • Молниеносная пурпура	Какой пациент? • Тяжелый врожденный дефицит протеина С • Некроз кожи, вызванный кумарином • Молниеносная пурпура
Какой метод? • Измерение антигена протеина С методом ИФА • Измерение активности протеина С (коагулометрический или хронометрический метод) • Предпочтительнее хромогенный тест	Какая доза? • Первоначальная доза 60-80 МЕ/кг • Последующая инфузия на основании уровня протеина С (по данным литературы доза – 100 МЕ/кг/сутки)
Какой уровень? • Активность протеина С в норме 70-150%	Какова цель? • Первоначальная цель – достижение уровня протеина С 100%, затем >25% от достигнутого уровня. До стабилизации измерять уровень протеина С каждые 6 часов

Рисунок 1. Предлагаемые клинические сценарии для измерения протеина С у пациентов в критическом состоянии и предлагаемые показания для лечения концентратом протеина С в определенных субпопуляциях.



Лечение протеином С

При рассмотрении лечения протеином С были предложены два типа препаратов: рекомбинантный активированный протеин С и неактивная форма зимогена, которая требует активации в системе пациента. Однако после изъятия с рынка формулы рекомбинантного активированного протеина С (дротрекогин альфа активированный, DAA) в 2011 году — на основании предварительных результатов последующего исследования PROWESS-SHOCK [93] — его использование было прекращено, что сместило фокус клинических исследований в сторону формулы неактивного зимогена. В противном случае эффективность инфузионного инактивированного протеина С в смягчении последствий септического шока на коагуляцию зависит от его успешного преобразования в активированный протеин С *in vivo*. В то время как предыдущее исследование показало, что концентрат протеина С преобразуется в активированный протеин С у бессимптомных лиц, его активация у пациентов с молниеносной пурпурой и септическим шоком, у которых наблюдается тяжелое нарушение пути коагуляции, еще не была установлена. Недавно исследование показало, что этот процесс активации может быть нарушен у таких пациентов [94]. Это связано с системой тромбомодулин-протеин С (ТМ-РС), которая, как полагают, играет ключевую роль в патогенезе заболевания [95,96]. Согласно этой модели, ранняя потеря тромбомодулина ухудшает активацию как эндогенного, так и терапевтически вводимого протеина С. Однако некоторые исследования показали, что инфузионный протеин С может эффективно преобразовываться в активированный протеин С у пациентов с молниеносной пурпурой, что позволяет предположить, что дополнительный протеин С может быть полезен даже в случаях нарушения пути ТМ-РС [87,96].

Пурпура молниеносная

Молниеносная пурпура — это опасное для жизни состояние, связанное с инфекцией, характеризующееся сочетанием внезапной и обширной пурпурной сыпи с острой недостаточностью кровообращения [97]. Молниеносная пурпура составляет менее 0,5% случаев септического шока. *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae* являются ведущими возбудителями [97], и, хотя эти патогены очень восприимчивы к имеющимся антибиотикам, смертность и заболеваемость молниеносной пурпурой остаются очень высокими [98]. Это происходит потому, что вторгшийся патоген вызывает быструю активацию иммунной и коагуляционной систем. После инициации этот процесс становится самоподдерживающимся, вызывая повреждения даже после того, как патоген был искоренен. Экспериментальные модели показывают, что специфичность менингококковой пурпуры молниеносной по сравнению с другими заболеваниями, вызывающими диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию, в основном обусловлена взаимодействием между *Neisseria Meningitidis* и эндотелиальными клетками с последующими сосудистыми повреждениями [99,100]. Изменения эндотелия вызывают развитие приобретенного дефицита протеина С с возможными последствиями как для местной коагуляции, так и для воспаления [95]. Интересно, что пурпура молниеносная также возникает в редком сценарии гомозиготного или двойного гетерозиготного дефицита протеина С [85]. Действительно,



клиническое проявление тяжелого дефицита протеина С в форме пурпуры молниеносной привело к описанию пурпуры молниеносной, тесно связанной с острой недостаточностью пути протеина С [86]. Следовательно, многие реаниматологи использовали заместительную терапию протеином С у пациентов с молниеносной пурпурой, с многообещающими результатами как у детей, так и у взрослых [87-90,101,102] (Таблица 3).

Таблица 3. Сводка данных об использовании концентрата ПК при молниеносной пурпуре

Ссылка/дизайн	Популяция	Доза	Основные выводы
Ettingshausen, 1999 [78] Проспективное обсервационное	8 младенцев или подростков (возраст от 0,2 до 18,25 лет) - менингококковый сепсис, связанный с молниеносной пурпурой - Явный ДВС-синдром с низкой активностью протеина С	Нагрузочная доза от 80 до 120 МЕ/кг, затем по 50 МЕ/кг до 6 раз в день	- Коррекция гемостаза (↑протеина С и ↓РАI-1) и улучшение микроциркуляции у всех пациентов - Отсутствие побочных эффектов
White, 2000 [77] Проспективное обсервационное	36 пациентов со средним возрастом 12 лет (от 0,3 до 72) - Тяжелая менингококковая септицемия, молниеносная пурпура и СПОН	Нагрузочная доза 100 МЕ/кг и непрерывная инфузия 10 МЕ/кг/ч. Затем доза была скорректирована для поддержания уровня протеина С в плазме 80–120 МЕ/мл.	Снижение прогнозируемой заболеваемости (прогностическая оценка менингококковой септицемии Глазго) и смертности
Rintala, 2000 [94] Серии случаев	12 взрослых пациентов - Молниеносная пурпура, явный ДВС-синдром и сепсис	Без нагрузочной дозы, болюс 100 МЕ/кг каждые 6 ч.	Ампутации потребовались у двух пациентов. Госпитальная летальность составила 5 из 12 (42%).
De Kleijn, 2003 [80] Двойное слепое РКИ II фаза	40 детей (возраст от 1 месяца до 18 лет) - Септический шок с петехиальной сыпью и/или молниеносной пурпурой	Группа плацебо (альбумин человеческий 1%) или 50 МЕ/кг, 100 МЕ/кг или 150 МЕ/кг. Лечение проводилось болюсно каждые 6 ч в течение первых 72 ч и каждые 12 ч после этого, до максимального периода лечения в 7 дней.	- Уровни протеина С оставались ↑ через 6 ч после болюса у всех пациентов, получавших лечение, по сравнению с отсутствием изменений в группе плацебо - AUC для протеина С коррелировала с дозой - Для устойчивой активации протеина С необходима кумулятивная доза 600 МЕ/кг/день - Активация протеина С произошла у 27 из 28 пациентов, получавших лечение
Schellongowski, 2006 [92] Серии случаев	8 взрослых пациентов (средний возраст 33,5) - Сепсис и молниеносная пурпура, у 5 был септический шок и в 50% случаев вызван <i>Neisseria Meningitidis</i>	5 пациентов получили болюсную дозу 100 ЕД/кг, затем непрерывную инфузию с контролируемым уровнем, начиная с 10 ЕД/кг/ч 3 пациента получили болюсную дозу 100 ЕД/кг каждые 6 ч	- Достижение значений активности активированного протеина С плазмы >100% у всех пациентов независимо от режима инфузии - ДВС-синдром удалось контролировать у всех, кроме одного пациента, с первыми признаками улучшения в виде повышения уровней фибриногена и антитромбина, снижения уровней D-димера, - Отсутствие серьезных нежелательных явлений кровотечения.
Veldman, 2010 [91] Ретроспективное мультицентровое обсервационное	94 пациента детского возраста (средний возраст 2,46 года) - Молниеносная пурпура из-за сепсиса, <i>Neisseria meningitidis</i> 79,8% пациентов	- Лечение в среднем 33 ч со средней дозой 100 МЕ/кг/день - Болюс каждые 4–6 ч у 78 пациентов и в виде болюса с последующей непрерывной инфузией у 16 пациентов	↑ время лечения у не выживших по сравнению с выжившими (медиана 8,6 по сравнению с 4 ч, $p = 0,03$), а также ↑ у пациентов, перенесших ампутации - Уровни протеина С в плазме ↑ с 27 до 71% при лечении - У не выживших было ↓ уровней протеина С в плазме ($p < 0,05$) 4 нежелательных явления у 3 пациентов, ни одно из них не было серьезным.
Piccin, 2014 [93] Ретроспективное обсервационное	30 детей (медианный возраст 2 года) - Диагноз сепсис с 70% сепсиса <i>Neisseriae Meningitidis</i>, 3% сепсиса <i>Streptococcus Pneumoniae</i>, 27% гематологических/солидных злокачественных новообразований	Болюс 100 МЕ/кг сопровождался непрерывной инфузией со скоростью 15 МЕ/кг/ч. Целевая активность протеина С 100%, затем фаза поддержания для поддержания уровня протеина С >25%.	- Общая выживаемость составила 75% за 6 месяцев - У пациентов с сепсисом, вызванным <i>Neisseria meningitidis</i> ($n = 21$), общая выживаемость составила 90% против 37% у пациентов с нейтропенией, вызванной химиотерапией ($p = 0,011$) - Геморрагических событий не наблюдалось.
Bendapudi, 2018 [95] Серии случаев	- Взрослый 39 лет, мужчина - Молниеносная пурпура из-за бактериемии <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Первоначальный болюс (100 МЕ/кг) и концентрат антитромбина (3100 МЕ), повторно каждые 12–24 часа до 10-го дня для поддержания значений 70%.	- Введенный протеин С быстро преобразовался в активированную форму - Тромбомодулин сохранялся на поверхности эндотелия до 72 ч.

РАI-1-ингибитор активатора плазминогена-1



Первые небольшие наблюдательные исследования были проведены на детской популяции [87,88,103] с молниеносной пурпурой, вызванной инфекционным источником, продемонстрировав положительные эффекты на прогнозируемое снижение заболеваемости и смертности, а также на восстановление гемостатического баланса и целостности микроциркуляции. В 2003 году в ходе двойного слепого РКИ 40 детей с молниеносной пурпурой и септическим шоком были рандомизированы для внутривенного введения плацебо (альбумин человеческий 1%) или концентрата протеина С в дозе 50 МЕ/кг, 100 МЕ/кг или 150 МЕ/кг, вводимого в виде внутривенного болюса каждые 6 часов в течение первых 72 часов после включения в исследование и каждые 12 часов после этого, вплоть до максимального общего периода лечения в 7 дней [90]. Авторы пришли к выводу, что концентрат протеина С является безопасным и эффективным средством лечения детей с молниеносной пурпурой и менингококковым септическим шоком, что приводит к дозо-зависимому повышению уровня активированного протеина С в плазме и коррекции нарушений коагуляции. Последующее ретроспективное многоцентровое исследование включало 94 ребенка с молниеносной пурпурой и септическим шоком, в первую очередь вызванным *Neisseria meningitidis* (79,8%), которые получали лечение концентратом протеина С. Исследование продемонстрировало отсутствие серьезных кровотечений, сообщалось только о случаях носового кровотечения. Кроме того, наблюдалась более низкая частота дерматопластики и ампутации конечностей, что потенциально можно объяснить благоприятным воздействием протеина С на микроциркуляцию. Что касается взрослых пациентов, были опубликованы только небольшие наблюдательные исследования и серии случаев [102,104,105], что позволяет предположить, что концентраты протеина С при молниеносной пурпуре могут быть полезным средством лечения, особенно для ограничения степени некроза тканей. Интересно, что в отчете о случае, опубликованном в 2018 году [105], изучалась кинетика потери тромбомодулина во время молниеносной пурпury, которая, как полагают, нарушает преобразование концентрата протеина С в активированный протеин С. Авторы обнаружили, что потеря тромбомодулина не была ранним событием, а произошла только через 72 часа. Это открытие предполагает, что дополнительное введение протеина С может оставаться эффективным даже у пациентов, которые изначально имеют очевидную недостаточность пути тромбомодулин-протеин С.

В целом, эти исследования показывают, что терапия концентратом протеина С способна нормализовать его уровень в плазме, снизить маркеры сепсис-индуцированной коагулопатии/ДВС-синдрома и, возможно, уменьшить частоту осложнений и смертность (**Таблица 3**). В настоящее время концентрат протеина С не имеет официального показания для этого применения, но одобрен AIFA (Итальянское агентство по лекарственным средствам (Agenzia Italiana del Farmaco)) у детей с менингококковым сепсисом и/или молниеносной пурпурой (**Рисунок 1**). Дозировка, рекомендуемая производителями, представляет собой начальный болюс 60–80 МЕ/кг с последующей корректировкой дозировки на основе измерения активности протеина С с помощью хромогенного анализа для достижения активности протеина С в плазме >25% [106].



Сепсис

Системное воспаление, характеризующее вторжение патогенов в организм хозяина при сепсисе, отвечает за системную активацию коагуляции с внутрисосудистыми прокоагулянтными фенотипическими изменениями. Как уже упоминалось, почти у 20% пациентов [6] эта воспалительная реакция нарушает баланс коагуляции посредством многих механизмов, что приводит к сепсис-индуцированной коагулопатии, который может прогрессировать до явного ДВС-синдрома, что приводит к повышенному риску смертности [6]. Эти состояния характеризуются широко распространенной активацией лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия с чрезмерной активацией коагуляционных путей, часто в сочетании с дефектными антикоагулянтными и фибринолитическими системами, что приводит к широко распространенному тромбозу и коагулопатии потребления [2-4]. По этим причинам были предложены различные методы лечения антикоагулянтами для управления возникновением сепсис-индуцированной коагулопатии/ДВС-синдромом при сепсисе [107], но польза и вред, причиняемые этими антикоагулянтами, остаются неясными [20,108].

На основании обоснования документированного дефицита протеина С при сепсисе и его ранее описанных плеiotропных эффектов рекомбинантный активированный протеин С был предложен для лечения сепсиса и септического шока с сепсис-индуцированной коагулопатией/ДВС-синдромом или без них. Было показано, что введение протеина С подавляет тромбоз, способствует фибринолизу и оказывает множество противовоспалительных свойств и функций защиты эндотелиального барьера [109,110]. Дротрекогин альфа активированный (DAA), рекомбинантный активированный протеин С, был одобрен в 2001 году для лечения тяжелого сепсиса на основании результатов эпохального исследования PROWESS [69]. В этом двойном слепом многоцентровом РКИ пациенты с тяжелым сепсисом были включены и назначены для внутривенной инфузии либо плацебо, либо дротрекогин альфа активированного. Авторы обнаружили, что лечение значительно снизило смертность, уровни D-димера и уровни маркеров воспаления (IL-6). В противном случае они заявляют, что лечение активированным протеином С может быть связано с повышенным риском кровотечения. Дальнейший вторичный анализ был проведен путем разделения пациентов, включенных в исследование PROWESS, на субпопуляции на основе риска смертности на исходном уровне [111]. Авторы обнаружили, что введение дротрекогина альфа (активированного) пациентам с тяжелым сепсисом было связано со значительным улучшением выживаемости, которое имело тенденцию к увеличению при более высокой исходной тяжести. В противном случае первоначальный успех этого лечения не мог быть воспроизведен у пациентов с низким риском смерти или у детей с тяжелым сепсисом [112,113]. В октябре 2011 года Eli Lilly отозвала препарат с рынка на основании предварительных результатов последующего исследования PROWESS-SHOCK, которое не показало улучшения смертности в течение 28 дней [93]. Это двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое РКИ рандомизировало 1697 пациентов с септическим шоком в группу активированного протеина С или плацебо в течение 96 часов. Авторам не удалось продемонстрировать какую-либо пользу в отношении смертности от любой причины в течение 28 дней. Следует отметить, что результаты этого исследования были широко обсуждены. Во-первых, статистическая мощность для выявления смертности составила <80%, во-вторых, смертность была ниже ожидаемой, а затем и в исследовании PROWESS. Было опубликовано несколько исследований по использованию зимогена у пациентов с септическим шоком, в некоторых наблюдательных исследованиях сообщалось о безопасности и потенциальной эффективности этого лечения



[114,115]. В 2016 году Zangrillo et al. провели двойное слепое РКИ, включавшее взрослых пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком и высоким риском смерти и кровотечения (APACHE II более 25, ЭКМО или ДВС) [116]. Пациенты были рандомизированы в группы зимогена (50 МЕ/кг в течение 20 мин с последующей непрерывной инфузией со скоростью 3 МЕ/кг/ч) или эквивалентного объема физиологического раствора в качестве плацебо в течение 72 ч. Исследование было остановлено досрочно из-за сопутствующих проблем безопасности: смертность в ОИТ составила 79% (15 пациентов) в группе зимогена против 39% (7 пациентов) в группе плацебо ($p = 0,020$), а 30-дневная смертность составила 68% против 39% ($p = 0,072$). В противном случае необходимо установить некоторые ограничения: хотя пациенты с ДВС-синдромом были включены, их доля составила всего 21,6% от популяции; у включенных пациентов был чрезвычайно высокий исходный риск смертности (65%); возможно, было бы полезнее показать изменения в активированной активности протеина С, а не АЧТВ и протромбинового времени, поскольку основное действие протеина С оказывается на тромбомодулин. Некоторые авторы отметили, что, возможно, еще слишком рано делать вывод о том, что зимоген не эффективен во всех случаях сепсиса, особенно при наличии сепсис-индуцированной коагулопатии/ДВС-синдрома [117].

После этих исследований продолжаются серьезные дебаты относительно этих противоречивых результатов. После снятия с рынка дротрекогина альфа активированного лечения зимогеном было одобрено только для использования в педиатрии при врожденных дефицитах протеина С и при фульминантной пурпуре (**Рисунок 1**).

Выводы

Протеин С играет ключевую роль в регуляции воспаления и коагуляции при сепсисе. Регулярный мониторинг уровней протеина С, хотя и не проводится регулярно, может быть полезен для определенных групп, таких как пациенты с фенотипами молниеносной пурпуры, сепсис-индуцированной коагулопатии/ДВС-синдрома или гипервоспалительного септического шока. Из-за скудности имеющихся доказательств продолжают большие дебаты относительно эффективности заместительной терапии протеином С при сепсисе, хотя это лечение в настоящее время одобрено в США и Европе только для врожденных дефицитов и молниеносной пурпуры.

Тем не менее, учитывая физиологическую роль протеина С и его участие в патофизиологии сепсиса, необходимы дальнейшие исследования для более точного определения его терапевтического потенциала в тщательно отобранных группах пациентов с целью улучшения основных клинических результатов.

Библиография доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

Coloretti et al. J Anesth Analg Crit Care (2025) 5:21

<https://doi.org/10.1186/s44158-025-00243-0>