

УДК 616.381:615.384.

**М.М. Магомедов, А.М. Кадилов,
П.М. Магомедова**

E-mail: muxuma@mail.ru

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ПЕРФТОРАНА В РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ДЕСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Дагестанская государственная медицинская
академия, г. Махачкала

ВВЕДЕНИЕ

Коррекция нарушенного функционального состояния системы гемостаза должна быть неотъемлемой частью тактики лечения больных, у которых выявляют подобные нарушения [1, 9, 11]. Лавинообразная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в результате тяжелой интоксикации у больных с острыми деструктивными заболеваниями органов брюшной полости является одним из механизмов, способствующих развитию стадии гиперкоагуляции ДВС синдрома [5, 10]. В таких случаях больным прописывают гепарин [3, 15]. Однако гепаринотерапия в обычной дозировке, оказывая выраженное антикоагулянтное действие, в ряде случаев осложняется кровотечениями, а иногда может индуцировать истощение антитромбина III и развитие «рикошетных» тромбозов, поэтому многие авторы предпочитают отдавать малым и сверхмалым дозам гепарина [2, 7]. Известно также, что перфторан отчетливо снижает ПОЛ, устраняя гипоксию тканей, улучшая реологические свойства крови, микроциркуляцию [14]. Производные кислорода нерадикального типа рассматриваются и в качестве нового класса регуляторов фибринолитической системы гемостаза.

Цель: изучить влияние эндолимфатически введенного перфторана (ЭЛВП) на функциональное состояние системы гемостаза при острых деструктивных заболеваниях органов брюшной полости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 218 больных. У 106 была острая кишечная непроходимость (ОКН), осложнившаяся развитием перитонита различной распространенности; у 112 выявлен острый деструктивный холецистит, осложненный неограниченным местным перитонитом (49), пери- и ретровезикальный абсцесс с перивезикальным массивным инфильтратом (63), из них мужчин 112, женщин – 106 в возрасте от 24 до

89 лет. Все больные были оперированы, получили стандартный лечебный комплекс, не содержащий гемокорректоров антикоагулянтного действия. В стационаре на первые сутки всем больным проведена катетеризация лимфатического сосуда на стопе. Эндолимфатическое болюсное введение перфторана проводили по 15 мл. два раза в сутки (на протяжении 10 суток). У этих больных до начала лечения и в динамике на 1, 3, 5, 7, 10-е сутки после введения перфторана исследовали состояние системы гемостаза.

Фибриноген в плазме определяли по Р.А. Рутберг, растворимые комплексы мономеров фибрина (РКФМ) – по Е.А. Елыкомову и А.П. Момоту, активированное время рекальфикации (ABP), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – по J.Саен и соавт., тромбиновое время (ТВ), протромбин – по А.Ж. Qwick [7, 8], активность фактора XIII, антитромбин III (AT-III) методом L. Roка, фибринолитическую активность крови [8, 11]. Подсчет тромбоцитов производили автоматическим счетчиком «Пикоскель» PS-4 фирмы «Medicor», агрегационную функцию тромбоцитов изучали качественным макроскопическим методом [8]. Полученные результаты сравнивали с показателями в контрольной группе из 40 больных, в лечении которых введение перфторана не проводили.

Статистическая обработка проводилась стандартными методами описательной статистики, для оценки значимости различий между группами использовались непараметрические критерии (Манна-Уитни и др.)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных в различных клинических подгруппах обнаружили однонаправленные фазные изменения системы гемостаза. Выявили повышение свертывающей активности в пробе ABP ($48,8 \pm 2,9$ с, $p < 0,01$), повышение содержания тромбоцитов с нормальной или повышенной агрегационной способностью. Содержание плазменных факторов свертывания (по АЧТВ, протромбину и фактору XIII) было нормальным или повышенным, содержанием фибриногена почти в 2 раза превышало его содержание у здоровых ($5,4 \pm 0,9$ г/л, $p < 0,01$). Антикоагулянтная активность по уровню AT-III была сохранена, однако относительно недостаточна: имела место тромбинемия, на что указывает повышение РКМФ ($0,8 \pm 0,016$ г/л, $p < 0,01$). Фибринолитическая активность была снижена в сравнении со здоровыми в 2 раза (526 ± 29 мин, $p < 0,01$). К 7-му дню заболевания выявлена тенденция к нормализации свертывающей активности в интегральных тестах (ABP - $51,8 \pm 4,8$ с) при дальнейшем повышении уровня фибриногена ($7,01 \pm 0,6$ г/л), сохранении высокого уровня РКМФ и диссоциации показателей содержания тромбоцитов и протромбина. У 48% больных средний показатель протромбина к этому сроку был $64,5 \pm 5,9\%$, в то время как у 58% больных он составил $106,8 \pm 9,4\%$. Отмечали снижение антикоагулянтной (AT-III - $79,2 \pm 6,7\%$) и фибринолитической активности (448 ± 26 мин).

На 10-е сутки в контрольной группе обнаруживали снижение свертывающей активности крови по показателю АВР ($77,5 \pm 5,1$ с, $p < 0,01$) со сниженной агрегационной функцией, отмечали признаки истощения плазменных факторов свертывания (АЧТВ – $50,8 \pm 4,6$ с, протромбин – $68,5 \pm 6,2\%$, фактор XIII – $91,8 \pm 8,9$, для всех показателей сдвиги статистически значимы по сравнению с группой здоровых).

Содержание фибриногена несколько снижалось относительно исходного уровня ($4,9 \pm 0,16$ г/л), фибринолитическая активность также оставалась значительно сниженной, регистрировали высокое содержание РКМФ.

Таким образом, у изучаемой группы больных выявили фазовую динамику показателей гемостаза. Диагностированная в 1-е-3-и сутки по лабораторным показателям гиперкоагуляция к 10-му дню заболевания сменилась гипокоагуляцией с признаками коагулопатии потребления и истощения антикоагулянтных и фибринолитических механизмов, что мы рассматриваем как проявление стадийности течения ДВС-синдрома.

ЭЛВП больным с воспалительно-деструктивными заболеваниями органов брюшной полости оказывает выраженное влияние на состояние системы гемостаза. Коагулогические показатели больных основной (ЭЛВП) группы до и после лечения и контрольной группы (без ЭЛВП) в сопоставимые сроки представлены в таблице.

После лечения в основной группе нормализовалась свертываемость (АВР – $61,4 \pm 3,8$ с; $p < 0,001$), в то время как в контрольной группе развилась тенденция к снижению свертываемости в пробе АВР ($77,5 \pm 5,1$ с; $p < 0,05$). Динамику показателей АЧТВ протромбина в

основной группе развился дефицит плазменных прокоагулянтов (АЧТВ – $35,1 \pm 3,1$ с в основной и $50,8 \pm 4,6$ с в контрольной, $p < 0,01$, протромбин – соответственно $91,3 \pm 4,5$ и $69,8 \pm 6,7\%$, $p < 0,05$).

Включение ЭЛВП в лечебный комплекс привело к быстрой нормализации концентрации фибриногена после операций по поводу ОКН и снижению его содержания при остром холецистите ($3,1 \pm 0,2$ г/л, $p < 0,001$). Отмечали выраженное снижение содержания РКМФ в основной группе (с ЭЛВП) по сравнению с контрольной ($0,11 \pm 0,1$ г/л, $p < 0,001$). Фибринолитическая активность проявляла тенденцию к восстановлению в обеих группах больных, однако лишь при применении ЭЛВП она достигла нормальных показателей ($239,6 \pm 18,0$ мин; $p < 0,001$).

Положительную динамику отмечали также в тромбоцитарном звене гемостаза. Она выражалась в тенденции к нормализации содержания тромбоцитов в периферической крови ($298,5 \pm 27 \times 10^9$ /л, $p < 0,01$) и восстановлении их функциональной активности.

Коррекция нарушений свертывающей системы применением ЭЛВП сопровождалась улучшением клинических проявлений заболевания. В группе больных ОКН, осложненной перитонитом, отмечена более ранняя положительная динамика общего состояния больных (самочувствие, температурная реакция), в среднем на $1,4 \pm 0,3$ дня, и быстрое улучшение лабораторных показателей. В контрольной группе у 8 больных развились послеоперационные осложнения: у 5 больных – нагноение послеоперационной раны и у 3 – межкишечные абсцессы. В группе с ЭЛВП в лечебном комплексе послеоперационных осложнений не наблюдали, а длительность госпитализации сократилась на $3,8 \pm 0,9$ дня.

Таблица

Динамика показателей системы гемостаза у больных с деструктивными заболеваниями органов брюшной полости в процессе лечения с ЭЛВП и без него

Показатель	До лечения	После лечения		Доноры
		Основная группа (с ЭЛВП)	Контрольная группа (без ЭЛВП)	
АВР, с	$48,8 \pm 2,9$	$61,4 \pm 3,8^*$	$77,5 \pm 5,1 ..$	$57,7 \pm 3,8$
АЧТВ, с	$38,8 \pm 2,9$	$35,1 \pm 3,1$	$50,8 \pm 4,6$	$37,0 \pm 2,8$
Протромбиновый индекс, %	$97,4 \pm 3,2$	$91,3 \pm 4,5$	$69,8 \pm 6,7..$	$98,4 \pm 5,6$
Фактор XIII, %	$130,0 \pm 8,4$	$110,1 \pm 8,6$	$91,5 \pm 8,9..$	$101,5 \pm 9,8$
Фибриноген, г/л	$5,7 \pm 0,9$	$3,1 \pm 0,2^*$	$4,9 \pm 0,16$	$2,9 \pm 0,8$
РКМФ, г/л	$0,8 \pm 0,016$	$0,11 \pm 0,01^*$	$0,7 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,01$
Тромбиновое время, с	$19,4 \pm 1,2$	$17,8 \pm 1,8$	$21,6 \pm 1,7$	$18,6 \pm 1,6$
Антитромбин III, %	$106,3 \pm 8,2$	$96,3 \pm 5,6$	$84,2 \pm 5,2$	$95,4 \pm 5,2$
Фибринолитическая активность, мин	$526,08 \pm 29,0$	$239,6 \pm 18,0$	$310,0 \pm 21Д.$	$229,4 \pm 18$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$618,0 \pm 38,6$	$298,5 \pm 27,0^*$	$520,0 \pm 32,0..$	$259,5 \pm 21,6$

Примечания: * - различия в основной группе статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения, .. - различия статистически значимы ($p < 0,05$) в основной и контрольной группах после лечения.

ЭЛВП в лечебном комплексе способствовала укорочению срока лечения в реанимационном отделении (с $2,8 \pm 0,6$ до $1,6 \pm 0,7$ дня) и быстрому снижению показателя тяжести состояния по шкале SAPS (с $6,2 \pm 0,6$ до $1,8 \pm 0,3$ балла), что свидетельствует о купировании системной воспалительной реакции. Раннее включение в лечебную программу ЭЛВП снижает общую летальность при остром деструктивном холецистите с 4,8% (общепольничный показатель) до 1,09%, а длительность госпитализации выживших больных - с $16,5 \pm 4,3$ до $11,8 \pm 2,6$ дня.

ВЫВОДЫ

При комплексном лечении острых деструктивных заболеваний органов брюшной полости эндолимфатическое введение перфторана является эффективным методом профилактики ДВС. Это реализуется снижением тромбоэмболии и предотвращением развития дефицита плазменных факторов свертывания (закономерного для второй недели заболевания), нормализацией фибринолитической активности и тромбоцитарного компонента системы гемостаза, что положительно влияет на течение и исход заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепшуков И.К. Физиология системы гемостаза. М.: ВУНМИЦ, 1995.
2. Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. и др. Профилактика тромбозов. Саратов: изд. Саратов. ун.-та, 1992.
3. Воробьев П.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывания крови. - М., 1994.
4. Гусейнов Ч.С. Тромбозы и фибринолиз в хирургии. М. «Менеджер», 1998.
5. Городецкий В.М. Синдром массивных гемострасфузии //Гематол. и трасфузиол. - 1996. № 1.
6. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Н. Новгород: изд. НГМА, 1998.
7. Рагимов А.А., Алексеева Л.А. ДВС-синдром в хирургии. М.: ВУНМИЦ, 1999.
8. Рагимов А.А., Алексеева Л.А. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови - М., 2005.- С. 110.
9. Hirsch J. Heparin induced bleeding. Nouv. Rev. Franc. Hematol. 1984; 26: 261-266.
10. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. Под ред. проф. В.В. Меньшикова. М.: «Медицина», 1987.
11. Пособие для врачей-лаборантов по методам исследования гемостаза. М.: Изд-во МСХА, 2000.
12. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows.
13. STADIA 6.0. М.: НПО «Информатика и компьютеры», 1988.210-217.
14. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиковьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике. - СПб: «К<B. 2003 - С. 131.
15. Перфторан в комплексном лечении диабетической стопы. //Перфторорганические соединения в биологии и медицине. - Пушино. - 1999. - С. 136-137 (Аскерханов Г.Р., Абусуев С.А., Адильханов С.Г., Магомедов С.Н.).

16. Bick K., Arin B., Frenkel F. Disseminated intravascular coagulation. Clin. And path. Mechanism and manifestation // Haemostasis. 1999. 29.

CLINICAL VALUE OF ENDOLYMPHATIC ADMINISTRATION OF PERFTORAN IN THE REGULATION OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS HAVING ACUTE DESTRUCTIVE DISEASES OF THE ABDOMINAL CAVITY ORGANS

**M.M. Magomedov, A.M. Kadirov,
P.M. Magomedova**

SUMMARY

Endolymphatically administered perftoran in a dose of 15 ml, 2 times per day, administered during 10 days to patients having destructive diseases of the abdominal cavity organs was demonstrated to prevent the DVS syndrome development which resulted in decreased thrombopenia and prevented plasma factors of coagulation deficiency (characteristic of the second week of the disease), normal fibrinolytic activity and thrombocyte component of the hemostasis system which positively influences on the course and outcome of the disease.