

Для морфологической верификации диагноза всем больным выполнена тонкоигльная аспирационная пункция очагов в печени под контролем УЗИ.

Диагноз был подтвержден только цитологически во всех случаях. Иммуноцитохимическое исследование мазков было выполнено у 2 пациентов. Морфологическая принадлежность метастазов представлена в табл. 1.

Гистологическая верификация диагноза не выполнялась.

Первичный очаг реализовался у 1 пациента через 3 мес. с момента обращения в КОД МЗ РТ. Выявлен рак желудка, доказанный гистологически.

Пятеро больных с метастазами в печень без выявленного первичного очага получали только симптоматическую терапию, 5 пациентов получили системную полихимиотерапию. Расчет выживаемости больных в зависимости от проводимого лечения рассчитывался прямым методом. Результаты представлены в табл. 2.

Следует отметить, что проведенное нами исследование носило «пилотный» характер, целью которого было наметить вероятный круг вопросов, требующих более детального

изучения на репрезентативном статистическом материале. Указанные расчеты статистически не достоверны.

Резюмируя полученные данные, можно с достаточной долей вероятности прийти к следующим **выводам**:

1. Показатели выживаемости пациентов с метастатическим поражением печени без выявленного первичного очага, получавших специальную терапию, превышают показатели группы симптоматического лечения.

Таблица 2.

Характер лечения	Выживаемость
Симптоматическая терапия	3,6 мес.
Полихимиотерапия	8 мес.
Общая выживаемость	5,8 мес.

Взаимообусловленность изменений системы гемостаза и органных дисфункций при перитоните

С. Ю. НАСОНОВ, С. В. ЛАРИОНОВА, Д. А. ГУТМАН, Ф. И. ВЯЧКИЛЕВА, А. Т. ХАЕРТДИНОВ, Г. С. ГАБДУЛХАЕВА, В. Г. БЕЛЯКОВ, З. Г. ВАЛЕЕВ.

Кафедра анестезиологии и реаниматологии КГМА (зав. — проф. В. М. Белопухов)

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) остается наиболее распространенной причиной смерти при перитоните (Садчиков Д. В., Мильшин А. С., 2003). Под СПОН понимают «универсальное поражение всех органов и тканей агрессивными медиаторами ССВО, сопровождающуюся недостаточностью двух и более его функциональных систем» (Зильбер А. П., 2000), которая чаще всего является результатом неизлеченной инфекции и приводит к смерти пациента (Bone R. C. et al., 1997; Марини Д. Д. и соавт., 2002). Впервые Дж. Меакинс и Дж. Маршалл в 1986 году выдвинули гипотезу развития СПОН в результате изменения проницаемости слизистой кишечника и транслокации бактерий и токсинов в систему циркуляции. Также этими авторами были введены два очень образных и распространенных выражения: «Кишечник — двигатель ПОН» и «Кишечник — не дренированный абсцесс полиорганной недостаточности» (Meakins J. L. et al., 1989).

Транслокация бактерий грубо повреждает физиологические процессы и ведет к активации каскадных систем — свертывания и противосвертывания, кинин-калликреиновой и комплемента (Гутьеррес Г. и соавт., 1997; Зигмунд М., 2002). Активация этих систем приводит к развитию и прогрессированию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в виде коагулопатии потребления (Баркаган З. С. и соавт., 2001; Назаренко Г. И. и соавт., 2002; Шанин В. Ю., 2003; Bahrani S. et al., 1996). Коагулопатия потребления характеризуется истощением факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови, образованием множества микросгустков фибрина и агрегатов клеток (тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов), которые оседают в капиллярах и вызывают блокаду микроциркуляции органов (Зильбер А. П., 2000; Шанин В. Ю., 2003; Marini J. J. et al., 2002). При этом процесс свертывания крови резко нарушается, так как механизмы его регуляции не функционируют. Следует отметить, что в 3/4 случаев синдром ДВС проявляется симптоматикой микроциркуляторных нарушений, ведущих к дисфункции различных внутренних органов (полиорганная недостаточность), и только в

1/4 случаев — геморрагической манифестацией, которая по времени совпадает с коагулопатией потребления (Назаренко Г. И. и соавт., 2002).

Целью работы было изучение влияния коагулопатии потребления на течение и исход абдоминального сепсиса.

Таблица 1.

Распределение больных по этиологии перитонита

Этиологические факторы перитонита	Кол-во больных
Острый аппендицит	20
Травмы живота	19
Перфорации желудочно-кишечного тракта	16
Острый панкреатит	14
Острая непроходимость кишечника	9
Опухоль брюшной полости	7
Гинекологические заболевания	6
Острый холецистит	3
Другое	4
Всего:	98

Материалы и методы

Были ретроспективно проанализированы истории болезни 98 больных с острой неотложной хирургической патологией органов

брюшной полости. Средний возраст больных составил $45,3 \pm 1,8$ лет; 70,4% (68) больных были мужчины.

Больные включались в исследование только при развитии в послеоперационном периоде признаков септического процесса в соответствии с критериями диагностики и классификации, предложенные согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины — ACCP/SCCM.

Общая летальность у обследованных нами больных составила 46,3% (умерло 19 больных).

В таблице 1 представлено распределение больных по этиологии острой неотложной хирургической патологии.

Все больные были оперированы в условиях комбинированной общей анестезии с применением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Оперативное вмешательство было направлено на хирургическую санацию первичного очага инфекции и производилось во всех случаях после соответствующей предоперационной подготовки, основной задачей которой были нормализация объема циркулирующей крови и стабилизация других параметров гемодинамики.

После оперативного вмешательства больные в течение всего критического периода находились в отделении интенсивной терапии (ОИТ), где им была продолжена комплексная терапия, направленная на стабилизацию гемодинамики, водно-электролитного обмена, нарушений кислотно-основного состояния, поддержание оптимального уровня доставки кислорода, а также антибактериальное лечение и нутритивная поддержка.

Интенсивную терапию осуществляли в условиях многокомпонентного динамического контроля различных функциональных и биохимических показателей. Ежедневно регистрировали появление или отсутствие признаков системного воспалительного ответа (ССВО) и органных дисфункций.

Признаки органной недостаточности определялись по следующим клиничко-лабораторным показателям: (достаточно одного из перечисленных):

Дисфункция в системе гемостаза определялась при наличии признаков II стадии тромбо-геморрагического синдрома — коагулопатии потребления: протромбиновый индекс $< 70\%$; тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$; фибриногена $< 2 \text{ г/л}$; наличие продуктов деградации фибриногена доказывалось резко положительной этаноловой пробой (2+, 3+); (Руднов В. А., 2000).

Дисфункция в системе дыхания определялась при наличии симптомов острого повреждения легкого: отношение $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ меньше 300. Кроме того, учитывалось наличие на рентгенограмме грудной клетки двусторонних инфильтратов, необходимость в дополнительной инсуффляции кислорода, ИВЛ, ПДКВ, тахипноэ (ЧДД от 25 в мин. и выше), жесткое дыхание в сочетании с сухими хрипами (Адрогэ Дж. Г., Тобин М. Дж., 2003; Bernard G. R., Artigas A., Brigham K. L. et al., 1994).

Почечная дисфункция определялась при наличии клинически значимого снижения диуреза ($< 30 \text{ мл/час}$), уменьшении натрия в моче ($< 40 \text{ ммоль/л}$) или повышением концентрации креатинина (более 176 мкмоль/л), то есть когда необходимы гемодиализ или другие виды терапии с восполнением дефицита жидкости.

Печеночная дисфункция определялась при повышении билирубина крови ($> 34 \text{ мкмоль/л}$); увеличении АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы в 2 раза и более от верхней границы нормы.

Дисфункция ЦНС определялась при наличии нарушения ментального статуса и снижении баллов по шкале ком Глазго (< 15 баллов).

Статистическая обработка количественных величин проведена с применением программ Microsoft Excel 2000 и системы BIOS-TAT. Оценка достоверности разницы средних величин проведена с использованием критерия Стьюдента, Ньюмена-Кейлса, Фишера. Для выявления взаимосвязи величин использовался ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Нулевые гипотезы статистических тестов отклонялись нами при $p < 0,05$.

Результаты исследований

В результате исследования установлено, что среди больных, состояние которых оценивали в соответствии с критериями сепсиса ACCP/SCCM, у большей части клиническая симптоматика

соответствовала синдромам «тяжелый сепсис» (41,8%) и «синдром полиорганной недостаточности» (41,8%). Прогрессирование СПОН — главная причина смерти 19 больных (43,6%).

В таблице 2 представлено распределение больных по клиническим синдромам сепсиса.

Сепсис, как правило, сопровождается тромбо-геморрагическим синдромом (ТГС). В свою очередь ТГС ведет к синдрому полиорганной недостаточности. А. Гулло (1997) отмечает, что частота второй стадии ТГС (коагулопатии потребления) при сепсисе значительно варьирует. В нашем исследовании среди всех обследованных нами больных коагулопатия потребления выявлялась у 76,5%.

Таблица 2.
Распределение больных по клиническим синдромам сепсиса

Клинический синдром	Число больных	
	абс.	%
Сепсис	16	16,3
Тяжелый сепсис	41	41,8
СПОН	41	41,8
Всего	98	100

Bone R. S. et al. (1997) рассматривают коагулопатию потребления, как результат происходящих одновременно в процессе болезни неконтролируемых изменений в каскадах воспаления, коагуляции и фибринолиза с переходом от системного воспалительного ответа к тканевой гипоперфузии, органной дисфункции и полиорганной недостаточности.

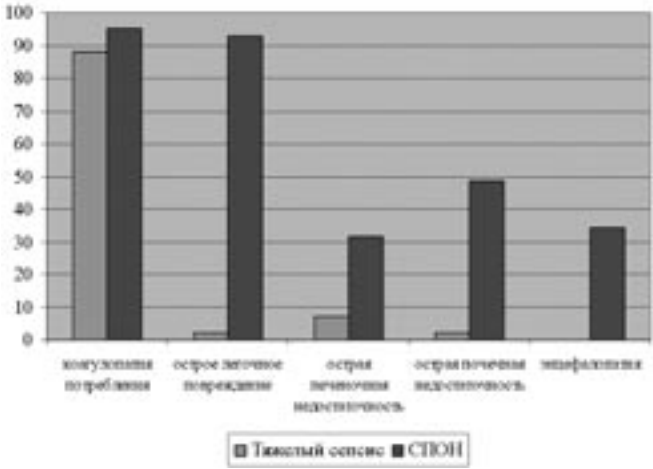


Рис. 1. Частота различных органных дисфункций у больных с сепсисом и СПОН

Назаренко Г. И. и соавт. отмечают, что среди органных дисфункций дыхательная дисфункция описана как наиболее частая, далее шли печеночная (20,7%), почечная (8,5-13%) дисфункции. В исследованиях Dorinsky et al. показано, что дыхательная дисфункция сопровождается дисфункцией почек в 40-55%, печени — в 12-25%, ЦНС — в 7-30%, желудочно-кишечного тракта — в 7-30%, система крови — в 0-26%, сердца в — в 10-23% случаев. Руднов В. А. и соавт. в многоцентровом исследовании установили, что в структуре синдрома ПОН также доминировала острая дыхательная недостаточность (79,5%) больных, далее шли энцефалопатия (46,9%), дисфункция почек (36,8%), печени (36,8%), коагулопатия потребления (33,3%).

Для оценки взаимосвязи коагулопатии потребления и тяжести сепсиса нами была изучена частота поражения различных органов систем у больных с тяжелым сепсисом и СПОН. Результаты исследования представлены на рисунке 1.

Было установлено, что при тяжелом сепсисе из органных дисфункций чаще ($p < 0,05$) выявлялась коагулопатия потребления (87,8%) по сравнению дисфункциями печени (7,3%), дыхания (2,4%), почек (2,4%).

При СПОН коагулопатия потребления (95,1%) и синдром острого легочного повреждения (92,3%) выявлялись чаще ($p < 0,05$) по сравнению с дисфункциями почек (46,1%), печени (28,2%), ЦНС (33,3%).

Марини Дж. и соавт. (2002) отмечает, что различная частота выявления коагулопатии потребления при сепсисе связано, главным образом, с неоднородностью диагностических критериев и определений. В связи с этим нами был изучен характер гемостазиологических сдвигов у больных с коагулопатией потребления (I группа), контрольную группу (II группа) составили больные с сепсисом без лабораторных проявлений данного синдрома. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 демонстрирует гемостазиологические показатели при развитии коагулопатии потребления.

Таблица 3.

Гемостазиологические показатели	Исследуемые группы	
	I	II
Тромбоциты	118,1±19,7*	224,5±13,3
Протромбиновый индекс	66,3±3,3*	82,4±1,9
Фибриноген	4,0±0,3	4,5±0,2
Активированное время рекальцификации	107,4±6,3*	63,4±3,8
Фибринолитическая активность	5,0±0,1	4,9±0,2

Условные обозначения: * — достоверное отличие между группами (критерий Стьюдента; $p < 0,05$).

Коагулопатия потребления и сепсис являются наиболее частой причиной развития тромбоцитопении (Мамен Е., 1997). В нашем исследовании у больных с коагулопатией потребления количество тромбоцитов (118,1±19,7) было снижено ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (224,5±13,3). Известно, что тромбоцитопения при сепсисе является следствием нарастающей агрегации тромбоцитов в зоне сосудистого повреждения, что приводит к образованию первичной гемостатической пробки. Этот процесс рассматривается как «первичный гемостаз». Затем наблюдается активация коагуляционного (плазменного) гемостаза, что сопровождается выработкой тромбина и образованием фибрина из фибриногена. Фибрин переплетается с тромбоцитами и образует вторичную гемостатическую пробку, которая создает плотность сгустка. Плазменный гемостаз является многоэтапным процессом, в котором участвуют ферментативные плазменные каскадные системы (Гутиеррес Г. и соавт., 1997; Зигмунд М. 2002). Он функционирует как совокупность внешнего и внутреннего механизмов активации коагуляции.

Состояние факторов внешнего пути свертывания (VII, X, V и II) может быть оценено по протромбиновому индексу. Нами установлено, что у больных с коагулопатией потребления протромбиновый индекс (66,3±3,3%) был снижен ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (82,4±1,9), что отражает недостаточность факторов внешнего пути свертывания.

Состояние плазменных факторов свертывания может быть оценено по активированному времени рекальцификации (ABP). Установлено, что у больных с коагулопатией потребления ABP (107,4±6,3) было выше ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (63,4±3,8), что свидетельствует о дефиците как 3-го пластинчатого фактора тромбоцитов, так и дефиците плазменных факторов

(кроме факторов VII и XIII). Конечная цель вторичного гемостаза — формирование фибринового сгустка, который повышает плотность тромба и закрепляет его на сосудистой стенке в месте повреждения.

Коагулопатия потребления приводит к обширному депонированию фибрина в микроциркуляторном русле, интенсивному протеолизу фибриногена и фибрина с образованием растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), продуктов их деградации (ПДФ).

В нашем исследовании, несмотря на отсутствие достоверного снижения ($p > 0,05$) содержания фибриногена (4,0±0,3) и фибринолитической активности (5,0±0,1) у больных с коагулопатией потребления (см. табл. 3) по сравнению с контролем (4,5±0,2; 4,9±0,2 соответственно), у 71% больных наблюдалось выраженное увеличение содержания растворимых фибрин-мономеров (2+, 3+), которые отражали процессы деструкции и неполноценность молекулярных структур фибрина и фибриногена.

Известно, что в процессе формирования коагулопатии потребления также активируется плазменная протеолитическая система комплемента, что может привести к повреждению сосудистой стенки, углубляя нарушение микроциркуляции. А. А. Ярилин (1999) считает, что активация системы комплемента ведет к повышению проницаемости и выходу плазменных элементов в интерстициальную ткань. Это, в свою очередь, ведет к сепсис-индуцированной гипотензии, септическому шоку и летальному исходу (Назаренко Г. И. и соавт., 2002). Нами была изучена активность системы комплемента в зависимости от исхода сепсиса у больных с исходными органными нарушениями. Результаты исследования представлены на рисунке 2.

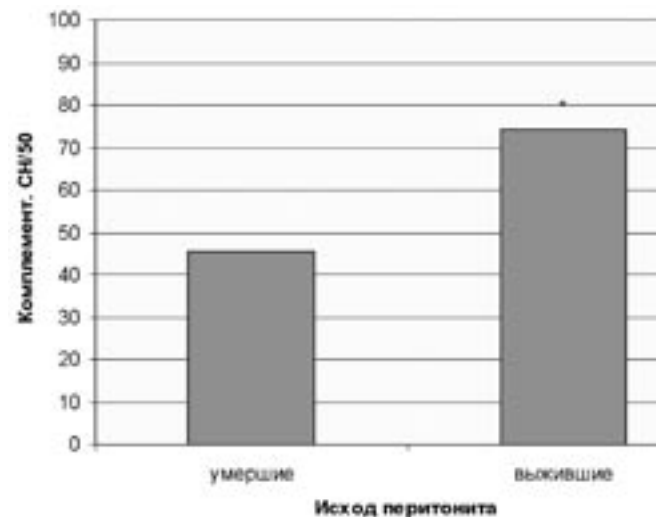


Рис. 2. Активность системы комплемента у выживших и умерших больных.

Было установлено, что у умерших больных активность системы комплемента (45,6±5,2) была резко снижена ($p < 0,05$) по сравнению с выжившими больными (74,2±7,6), что может быть результатом, как сниженной продукции компонентов комплемента, так и повышенного потребления комплемента (Bernard G. R., 1994; Kretyhmar M., 1994).

По мнению А. Гулло (1997), снижение активности системы комплемента ассоциируется с истощением контактных факторов свертывания и плохим исходом септического процесса.

Таким образом, современные представления о механизмах повреждения, связанных с развитием сепсиса, комплексное изучение органных дисфункций и системы коагуляции может быть основой для разработки специальных подходов к профилактике и лечению тромбгеморрагических осложнений, синдрома полиорганной недостаточности.