

Значение анализа показателей системы гемостаза с целью прогнозирования синдрома полиорганной недостаточности у больных с перитонитом*

Алексеев Д.В.

Forecasting probability of multiorgans insufficiency syndrome development in patients with a peritonitis

Alekseyev D.V.

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск
ФГУЗ «Клиническая больница № 81» ФМБА России, г. Северск*

© Алексеев Д.В.

Исследование показателей, характеризующих функциональное состояние компонентов системы гемостаза у больных с перитонитом, дает возможность объективно прогнозировать тенденцию к развитию синдрома мультиорганной дисфункции и создавать математические модели определения вероятности неблагоприятного исхода заболевания.

Ключевые слова: перитонит, гемостаз, полиорганная недостаточность.

Investigation of the indices, characterizing a functional condition of the hemostasis in patients with peritonitis, to takes more reliable trend forecasting a development of the multiorgans insufficiency syndrome and unfavorable outcome of the disease, tran research of hemodynamic and autointoxication states.

Key words: peritonitis, hemostasis, multiorgans insufficiency.

УДК 616-001.17-005.1-08-07-036.1-037

Введение

Одной из наиболее сложных проблем хирургии и интенсивной терапии является лечение гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости и их осложнений [1, 7].

Летальность с учетом увеличения числа больных с инфицированными формами панкреонекроза, прободением желудочно-кишечного тракта, травматическими повреждениями органов живота, перитонитом различной этиологии не имеет четкой тенденции к снижению и колеблется, по данным последних лет, от 19 до 70% [4, 11].

Любое деструктивное поражение органов брюшной полости по своей сути является абдоминальным инфекционным заболеванием, часто приводящим к развитию инкурабельного сепсиса и в последующем — к фатальной полиорганной недостаточности (ПОН) [7, 11].

*Работа выполнена под руководством д-ра мед. наук, профессора В.Е. Шипакова.
Прогнозирование развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у больных с перитонитом и абдоминальным сепсисом необходимо для определения тактики ведения, выбора интенсивной терапии, а также оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий и анализа работы ОАР [5].

Локальное воспаление, синдром системной воспалительной реакции, сепсис, тяжелый сепсис и полиорганная недостаточность — это звенья одной цепи в реакции организма на воспаление вследствие микробной инфекции [1, 8, 16].

Функциональная недостаточность жизненно важных органов у больных с перитонитом развивается не всегда, но всегда обусловлена нарастающей интоксикацией, развитием синдрома системной воспалительной реакции, сгущением крови, нарушением микроциркуляции [13, 17].

Возникающие на этом фоне замедление тканевого кровотока, повышение вязкости крови, повреждение сосудистой стенки приводят к изменению коагулирующих свойств крови, развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, играющего важную роль в патогенезе развития СПОН [9, 18].

Цель исследования — определение возможности прогнозирования формирования СПОН у больных с перитонитом на основании анализа функционального состояния компонентов системы гемостаза на этапах интенсивной терапии.

Материал и методы

В исследование были включены 54 пациента с перитонитом. Возраст больных составил 18—65 лет. Диагноз «перитонит» выставлялся на основании локальных признаков воспаления, выявляемых интраоперационно.

Исследование системы гемостаза осуществлялось инструментальным методом гемокоагулографии, позволяющим получить достаточный объем информации о состоянии сосудистотромбоцитарного, коагуляционного компонентов системы гемостаза и фибринолиза, а также стандартным лабораторным скринингом.

Исследование гемокоагуляции проводилось у больных исходно — в течение 4 ч после операции, на 2-е и 3-и сут послеоперационного периода.

Критерии включения в исследование: поступление в стационар не более чем через 24 ч от момента заболевания; согласие пациента на участие в проводимом исследовании; возраст от 18 до 65 лет.

Критерии исключения: наличие перитонита первичного, связанного с травмой органов брюшной полости или вызванного специфической микрофлорой; наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся функциональной недостаточностью системы гемостаза; наличие хронических органических поражений, наследственных заболеваний системы гемостаза; прием лекарственных препаратов, приводящих к изменениям в системе гемостаза.

Работа основана на исследовании показателей системы гемостаза в процессе лечения 54 больных, разделенных на три группы: I группа — 22 пациента с вторичным местным перитонитом; II — 22 пациента с

распространенным перитонитом без клинико-лабораторных признаков сепсиса; III группа — 10 больных с распространенным перитонитом с наличием облигатных признаков сепсиса.

Исследование гемостаза проводилось инструментальным методом гемокоагулографии с помощью анализатора реологических свойств крови портативного АРП-01 «Меднорд» (г. Томск). В процессе исследования анализировались хронометрические (r — период реакции, мин; k — показатель тромбиновой активности, мин; T — время достижения максимальной амплитуды и формирования полноценного сгустка крови, мин) и структурные (Ar — амплитуда периода реакции, отн. ед., Am — максимальная амплитуда, отн. ед., F — суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка, %) показатели гемокоагулограммы [15].

Инструментальную диагностику расстройств агрегатного состояния крови осуществляли параллельно с исследованием стандартных биохимических показателей свертывания крови (количество тромбоцитов, протромбиновое отношение (ПО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень общего фибриногена) [3, 6].

Обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 for Windows. Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна—Уитни (p — достигнутый уровень значимости). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение [10, 12].

Построение клинических математических моделей проводилось с помощью метода логистической регрессии [2, 12].

Результаты и обсуждение

При исследовании стандартных биохимических показателей гемостаза на этапах интенсивной терапии отмечается, что изменение ПО в группах статистически значимых результатов не дает, разброс значений в пределах 0,02.

На всех этапах исследования АЧТВ оставалось в пределах нормальных значений. Умеренное увеличение этой хронометрической константы в III группе с 1-го этапа до 3-го свидетельствует о гипокоагуляционном сдвиге. Статистически значимые различия

имеют место также при сравнении 3-го этапа с 1-м и 2-м внутри II группы.

По количеству тромбоцитов отмечены статистически значимые различия у пациентов III группы на последнем этапе исследования при сравнении как внутри групп, так и между ними, но не выходящая за параметры нормальных значений.

При анализе динамики изменений уровня общего фибриногена в целом результаты не отличаются от нормальных значений, закономерность при статистической обработке результатов выявлена при сравнении ($p < 0,05$) II группы с III на 2-м этапе и III группы с I и II на последнем этапе.

Динамика биохимических показателей гемостаза в исследуемых группах на этапах интенсивной терапии представлена в табл. 1.

При изучении функционального состояния системы гемостаза инструментальным методом гемокоагулографии отмечается, что на 1-м этапе показатель агрегационной активности тромбоцитов находился ниже нормы, но его значения были таковы, что свидетельствовали о повышении активности. Также увеличен уровень фибрин-тромбоцитарной константы крови. На 2-м этапе исследования в I группе Ar повышается, Am снижается, во II группе в динамике нормализуется Ar , показатель Am остается на прежнем уровне. В III группе отмечено резкое снижение агрегационной способности тромбоцитов и отсутствие изменений значения фибрин-тромбоцитарной константы крови. На 2-м и 3-м этапах исследования получена статистически достоверная разница по показателю Ar между всеми

группами, по Am между II и сравниваемыми с нею I и III группами также на 2-м и 3-м этапах исследования.

На 1-м этапе уровень фибринолитической активности был несколько выше нормы. Достоверных различий в сравнении между группами на 1-м этапе не установлено.

На 3-м этапе происходит значительный подъем F в III группе по сравнению с I и II группами.

На 1-м этапе исследования у всех пациентов обнаружено повышение активности коагуляционного компонента гемостаза, что проявлялось укорочением хронометрических констант. На 2-м этапе в I группе в динамике повышался уровень r , k (T — на прежнем уровне) до нормальных значений. Во II группе исследуемые константы оставались на прежнем уровне (исключение T — умеренный подъем). В III группе отмечена тенденция к резкому нарастанию хронометрических констант, что в целом свидетельствует о снижении активности коагуляционного звена. На 3-м этапе исследования в I группе все средние величины были в пределах нормы. Во II группе сохранялось укорочение хронометрических констант r , T (k восстановился до нормы). Статистически значимое отличие определялось во II группе между 1-м и 3-м этапами исследования во всех временных показателях. В III группе на 3-м этапе происходило удлинение хронометрических констант, свидетельствующее о развитии коагулопатии.

Динамика показателей гемокоагулограммы в исследуемых группах на этапах интенсивной терапии представлена в табл. 2.

Таблица 1

Динамика биохимических показателей гемостаза в исследуемых группах на этапах интенсивной терапии

Показатель	Группа	Этап исследования		
		1-й	2-й	3-й
Тромбоциты, $10^9/л$	I	279,00 ± 33,90	274,50 ± 26,30	266,60 ± 38,10
	II	280,90 ± 54,90	272,40 ± 59,20	270,00 ± 43,00*
	III	251,80 ± 49,70	232,90 ± 58,40^^	161,00 ± 46,20^^^**
ПО, отн. ед.	I	1,02 ± 0,01	1,02 ± 0,01	1,02 ± 0,02
	II	1,02 ± 0,02	1,03 ± 0,02	1,03 ± 0,02
	III	1,02 ± 0,02	1,02 ± 0,03	1,02 ± 0,04
АЧТВ, с	I	31,07 ± 3,13	31,62 ± 3,16	32,42 ± 2,43
	II	31,33 ± 2,37	31,31 ± 1,97^^	33,95 ± 2,74^^^*
	III	30,47 ± 1,59^	34,73 ± 4,98^^	41,32 ± 7,95^^^**
Общий фибриноген, г/л	I	3,82 ± 0,82	3,63 ± 0,74	3,70 ± 0,67
	II	3,44 ± 1,01^	4,07 ± 0,68*	3,85 ± 0,62*
	III	3,32 ± 0,56	3,19 ± 0,57	2,96 ± 0,27***^^

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении показателей II и III групп на этапе исследования; ** — $p < 0,05$ при сравнении показателей I и III групп на этапе исследования; ^ — $p < 0,05$ при сравнении показателей 1-го и 2-го этапов исследования внутри группы; ^^ — $p < 0,05$ при

сравнении показателей 2-го и 3-го этапов исследования внутри группы; ^{^^} — $p < 0,05$ при сравнении показателей 1-го и 3-го этапов исследования внутри группы.

Т а б л и ц а 2

Динамика показателей гемокоагулограммы в исследуемых группах на этапах интенсивной терапии

Показатель	Группа	Этап исследования		
		1-й	2-й	3-й
Ar, отн. ед.	I	-7,45 ± 1,33 ^{^*}	-6,13 ± 0,94 [*]	-5,95 ± 0,72 ^{^^*}
	II	-9,36 ± 1,32 [^]	-7,13 ± 1,12 ^{**}	-6,90 ± 1,47 ^{^^**}
	III	-9,90 ± 2,02 ^{^^**}	-4,70 ± 0,82 ^{***}	-4,40 ± 1,07 ^{^^***}
r, мин	I	4,35 ± 1,54 [^]	5,57 ± 1,07 [*]	5,81 ± 0,97 ^{^^}
	II	4,06 ± 1,04	4,59 ± 1,39 ^{**}	5,39 ± 1,11 ^{^^**}
	III	4,19 ± 1,15 [^]	7,16 ± 0,66 ^{***}	7,05 ± 1,07 ^{^^***}
k, мин	I	3,95 ± 1,13 ^{^*}	4,83 ± 0,76 [*]	5,09 ± 0,61 ^{^^*}
	II	3,07 ± 1,16	3,08 ± 0,86 ^{^^**}	3,73 ± 1,16 ^{^^**}
	III	3,44 ± 1,11 [^]	6,13 ± 0,62 ^{***}	6,09 ± 0,84 ^{^^***}
T, мин	I	39,90 ± 13,40	42,80 ± 10,30	45,80 ± 9,70
	II	33,30 ± 12,00 [^]	41,60 ± 11,90 ^{**}	43,40 ± 9,00 ^{^^**}
	III	31,20 ± 12,80 [^]	64,10 ± 7,20 ^{***}	64,20 ± 6,10 ^{^^***}
Am, отн. ед.	I	811,30 ± 62,40 [^]	710,20 ± 67,50 [*]	686,00 ± 67,70 ^{^^*}
	II	843,80 ± 92,50	850,90 ± 67,50 ^{**}	845,00 ± 87,30 ^{**}
	III	779,80 ± 53,80	727,70 ± 59,10 ^{^^}	643,50 ± 36,80 ^{^^}
F, %	I	19,70 ± 4,02	18,70 ± 2,09	20,00 ± 2,49
	II	19,60 ± 3,15	19,00 ± 2,34 ^{^^}	21,20 ± 2,59 ^{**}
	III	19,90 ± 2,52	21,00 ± 3,83 ^{^^}	25,60 ± 4,04 ^{^^***}

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении показателей I и II групп на этапе исследования; ** — $p < 0,05$ при сравнении показателей II и III групп на этапе исследования; *** — $p < 0,05$ при сравнении показателей I и III групп на этапе исследования; ^ — $p < 0,05$ при сравнении показателей 1-го и 2-го этапов исследования внутри группы; ^^ — $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-го и 3-го этапов исследования внутри группы; ^^ — $p < 0,05$ при сравнении показателей 1-го и 3-го этапов исследования внутри группы.

Таким образом, показатели, полученные при гемокоагулографии аппаратом АРП-01, были взаимосвязаны с полученными биохимическими данными. При исследовании динамики показателей гемокоагулограммы каждой группы на этапах интенсивной терапии выявлена определенная закономерность изменения изученных констант, особенно выраженная на 3-м этапе.

В I группе была получена нормализация исследуемых констант. Это свидетельствует о том, что в данной группе (у больных с местным перитонитом) интенсивная терапия позволяет нормализовать все изменения в системе гемостаза в кратчайшие сроки и избежать развития ПОН/Д у данной категории пациентов в последующем. Такая динамика изменений в системе гемостаза свидетельствует о благоприятном прогнозе течения заболевания, что подтверждается ретроспективным анализом характера течения и исхода заболевания. Во II группе на 2-е сут послеоперационного периода активность коагуляционного звена гемостаза постепенно снижалась и окончательно нор-

мализовалась на 3-и сут. Указанные изменения показателей позволяют говорить о сомнительном прогнозе в данной группе пациентов. У части больных все же позднее было отмечено развитие ПОН. Своевременная коррекция изменений в системе гемостаза (антикоагулянты, дезагреганты, СЗП), а также терапия, направленная на все патогенетические звенья перитонита, позволяют предотвратить развитие СПОН и снизить летальность в данной группе. У пациентов III группы на 3-м этапе исследования было выявлено формирование коагулопатии на фоне активации фибринолиза. Это приводит к развитию кровоизлияний в органах и тканях. Поэтому пациенты с данной динамикой изменений показателей гемостаза относятся к группе с неблагоприятным прогнозом течения перитонита, что подтверждается ретроспективным анализом характера течения и исхода заболевания.

Для поддержки принятия решений в прогнозировании СПОН выполнено построение клинической математической модели. Статистические расчеты проводились по методу логистической регрессии на основа-

нии данных гемокоагулограммы, полученных на 3-м этапе исследования. В результате был выведен набор решающих правил для отнесения пациентов к одной из групп и найдены значения весовых коэффициентов для показателей гемокоагулограммы. Все модели представлены в виде

$$f = e^{1..6 \sum_j (A_j X_j)} + A_0,$$

где f — полученное значение от суммирования выбранных весовых коэффициентов (по обследуемому пациенту); A_j — весовой коэффициент; X_j — значение признака; A_0 — свободное слагаемое.

Формула расчета вероятности представлена в виде

$$P = \frac{e^f}{1 + e^f},$$

где P — вероятность отношения пациента к I классифицируемой группе; e — величина постоянная, равная 2,718.

$$\bar{P} = 1 - P,$$

где P — вероятность отношения пациента к I классифицируемой группе; \bar{P} — вероятность отношения пациента ко II классифицируемой группе.

Чувствительность и специфичность метода рассмотрены на выборке, смоделированной на основании данных 3-го этапа исследования.

Клиническая математическая модель для I и II групп пациентов:

$$f = (-4,47) + 0,24Ar + 0,87r + 2,96k + 0,09T + (-0,01)Am + (-0,14)F,$$

чувствительность Se данной модели составила 90,9%; специфичность Sp — 95%.

Клиническая математическая модель для II и III групп пациентов:

$$f = 117,32 + (-0,39)Ar + (-2,8)r + (-5,56)k + (-1,0)T + 0,05Am + (-2,7)F,$$

чувствительность Se данной модели составила 97%; специфичность Sp 96%.

Клиническая математическая модель для I и III групп пациентов:

$$f = 227,35 + (-6,29)Ar + (-12,52)r + (-9,93)k + (-1,52)T + 0,08Am + (-4,22)F,$$

чувствительность Se данной модели составила 96%; специфичность Sp 95%.

Выводы

1. Исследование показателей, характеризующих функциональное состояние компонентов системы гемостаза и фибринолиза, у больных с перитонитом уже к 3-м сут послеоперационного периода позволяет прогнозировать развитие СПОН (в III группе на 3-м этапе: повышение Ar в 1,38; повышение r в 1,19; повышение k в 1,17; повышение T в 1,33; повышение Am в 1,09; повышение F в 1,48 раза относительно нормальных значений).

2. На основании выявленных изменений системы гемостаза методом гемокоагулографии на 3-м этапе интенсивной терапии у больных с перитонитом разработаны клинические математические модели для прогнозирования СПОН:

клиническая математическая модель для групп пациентов с благоприятным и сомнительным прогнозом (I и II группы):

$$f = (-4,47) + 0,24Ar + 0,87r + 2,96k + 0,09T + (-0,01)Am + (-0,14)F,$$

чувствительность Se данной модели 90,9%; специфичность Sp 95%;

клиническая математическая модель для групп пациентов с сомнительным и неблагоприятным прогнозом (II и III группы):

$$f = 117,32 + (-0,39)Ar + (-2,8)r + (-5,56)k + (-1,0)T + 0,05Am + (-2,7)F,$$

чувствительность Se данной модели 97%; специфичность Sp 96%;

клиническая математическая модель для групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом (I и III группы):

$$f = 227,35 + (-6,29)Ar + (-12,52)r + (-9,93)k + (-1,52)T + 0,08Am + (-4,22)F,$$

чувствительность Se данной модели 96%; специфичность Sp 95%.

Литература

1. *Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: практическое руководство* / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: Литтерра, 2006. 168 с. (Сер. «Практические руководства»).
2. *Вит В.И., Терентьева Л.С., Драгомирецкая Е.И. и др.* Возможность применения метода логистической регрес-

- сии для оценки эффективности комбинированного лечения больных увеальной меланомой // *Клинич. офтальмология*. 2006. Т. 7, № 1. С. 7—10.
3. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; Тверь: Триада, 2005. 227 с.
 4. Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Ефимова И.С. Перитонит и абдоминальный сепсис // *Инфекции в хирургии*. 2004. Т. 2, № 1. С. 2—7.
 5. Золотокрылина Е.С. Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. СПб., 1992. С. 20—29.
 6. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 772 с.
 7. *Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т.* / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Т. I. 864 с.
 8. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. Киев: АННАТ, 2007. 296 с.
 9. Колесниченко А.П., Грицан Г.В. Особенности этиопатогенеза, диагностики и интенсивной терапии ДВС-синдрома при критических состояниях в акушерско-гинекологической клинике: методические рекомендации. Красноярск, 2001. 31 с.
 10. Новиков Д.А., Новочадов В.В. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи). Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. 84 с.
 11. *Перитонит: практическое руководство* / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, М.И. Филимонова. М.: Литтерра, 2006. 208 с. (Сер. «Практические руководства»).
 12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
 13. *Сепсис и полиорганная недостаточность* / В.Ф. Саенко, В.И. Десятерик, Т.А. Перцева, В.В. Шаповалюк. Кривой Рог: Минерал, 2005. 466 с.
 14. Шифрин Г.А., Горенштейн М.Л. Восстановление биоустойчивости при сепсисе. Запорожье, 2004. 300 с.
 15. Шлисман М.Н., Тютрин И.И. Возможности инструментальной диагностики и контроля функционального состояния системы гемостаза в клинической практике // *Электрон. средства и системы управления: сб. материалов Всерос. науч.-практич. конф.* Томск, 2003. С. 264—266.
 16. Bohnen J.M.A. Intra-abdominal sepsis. 1997. P. 431—440.
 17. Nystrom P.O. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology // *J. Antimicrob. Chemotherapy*. 1998. V. 41. P. 1—7.
 18. Zeerleder S., Hack C.E., Willemin W.A. Disseminated intravascular coagulation in sepsis // *Chest*. 2005. V. 128, № 4. P. 2864—2875.

Поступила в редакцию 16.12.2010 г.

Утверждена к печати 22.12.2010 г.

Сведения об авторах

Д.В. Алексеев — заочный аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Алексеев Дмитрий Владимирович, тел. 8-906-959-1638; e-mail: aspera2011@yandex.ru; aspera2011@gmail.com