

ПРОДЛЕННАЯ ВЕНО-ВЕНОЗНАЯ ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА

О. М. Шевцова, Н. В. Шаповалова,
А. А. Лаврентьев, Ю. В. Струк, С. В. Ермоленко

ГОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко РОСЗДРАВА

Continuous Venovenous Hemofiltration in Complex Treatment for Generalized Peritonitis

O. M. Shevtsova, N. V. Shapovalova, A. A. Lavrentyev, Yu. V. Struk, S. V. Yermolenko

N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Russian Agency for Health Care

Цель исследования — оценить эффективность метода продленной вено-венозной гемофильтрации у больных распространенным перитонитом, осложненным полиорганной недостаточностью. **Материал и методы.** Обследовано 37 больных острым распространенным перитонитом. В первой группе (у 17 человек) применялся метод продленной гемофильтрации на фоне традиционной терапии, остальные больные (в контрольной группе) получали только традиционную терапию. Исследовали динамику показателей токсемии и гемостазиограммы. **Результаты.** Показано улучшение показателей гомеостаза, регресс синдрома полиорганной недостаточности и снижение уровня летальности при применении указанного метода. Отмечено снижение количества тромбоцитов во время проведения гемофильтрации, восстанавливающееся после окончания процедуры. **Заключение.** Метод продленной вено-венозной гемофильтрации оказывает выраженное детоксикационное и реокорригирующее воздействие в терминальной стадии перитонита, способствуя регрессу полиорганной недостаточности. **Ключевые слова:** распространенный перитонит, ПОН, гемофильтрация.

Objective: to evaluate the efficiency of continuous venovenous hemofiltration in patients with generalized peritonitis complicated by multiple organ dysfunction. **Subjects and methods.** Thirty-seven patients with acute generalized peritonitis were examined. Continuous hemofiltration was used during traditional therapy in Group 1 ($n=17$); the remaining patients (a control group) received only traditional therapy. The time course of changes in the parameters of toxemia and a hemostasiogram were studied. **Results.** The study indicated better homeostatic parameters, regression of multiple organ dysfunctions, and lower mortality rates in the use of the above procedure. There was a reduction in the count of platelets during hemofiltration, which restored after the end of the procedure. **Key words:** generalized peritonitis, multiple organ dysfunctions, hemofiltration.

Актуальность проблемы совершенствования интенсивной терапии распространенного перитонита (РП) обусловлена высокой частотой этого осложнения, низкой эффективностью лечения, высокой летальностью, достигающей в терминальной стадии заболевания 50–70%. Поскольку основу РП составляет прогрессирующий инфекционно-воспалительный процесс, который принято называть абдоминальным сепсисом, можно предположить, что критерии сепсиса адекватно отражают тяжесть заболевания, и градация РП по степени тяжести может включать три стадии: абдоминальный сепсис, тяжелый абдоминальный сепсис и абдоминальный сепсис, осложненный септическим шоком [1–3]. Ведущим компонентом патогенеза сепсиса является системный воспалительный ответ, для которого характерен массивный выброс медиаторов воспаления иммунокомпетентными клетками с формированием «септического» цитокинового каскада с вторичным повреждением клеток, тканей и органов. Существенную роль в патогенезе АС играют генерализованное повреждение эндотелия, транслокация

условно-патогенных микроорганизмов из просвета кишки в системный кровоток, гемодинамические эффекты оксида азота (NO), гиперметаболический синдром, иммунодепрессия и расстройства гемокоагуляции [4, 5]. Важную роль в нарушении доставки кислорода тканям имеют интерстициальный отек и блокада системы микроциркуляции с формированием субклинических форм ДВС — синдрома, возникающего в результате сложных медиаторных взаимодействий. В большинстве случаев этот процесс сопровождается активацией коагуляционного каскада и угнетением фибринолиза с преимущественным снижением концентрации физиологических антикоагулянтов [4, 6–10]. Одним из перспективных направлений в коррекции нарушений гомеостаза у критически тяжелых больных является экстракорпоральное очищение крови [10–15]. Различные биологически активные вещества и продукты метаболизма, участвующие в развитии генерализованного воспаления, являются мишенью для применения методов детоксикации, что становится особенно актуальным при отсутствии есте-

Таблица 1

Источник, вызвавший перитонит в основной и контрольной группах

Причина	Количество больных в группах				Всего	
	основная		контрольная		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%		
Острый деструктивный аппендицит	2	11,8	1	5	3	8,1
Прободная язва желудка и ДПК	3	17,6	2	10	5	13,5
Острая непроходимость кишечника	2	11,8	3	15	5	13,5
Тупая травма живота	2	11,8	3	15	5	13,5
Послеоперационный перитонит	3	17,6	4	20	7	18,9
Ущемлённая грыжа	1	5,8	2	10	3	8,1
Острый деструктивный панкреатит	2	11,8	4	20	6	16,3
Гинекологический перитонит	2	11,8	1	5	3	8,1
Всего	17	100	20	100	37	100

ственного печечно-почечного клиренса в условиях полиорганной недостаточности [11, 12, 17].

Метод продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) позволяет удалить провоспалительные цитокины и способствует восстановлению гомеостаза и уменьшению патологического проапоптотического процесса, наблюдаемого при сепсисе [11, 17, 18]. Учитывая важность гемокоагуляционных нарушений в формировании ПОН, отдельного обсуждения требует влияние непрерывной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) на систему гемостаза.

Цель нашей работы — улучшение результатов лечения больных распространенным перитонитом путем включения в комплекс лечебных мероприятий метода продленной вено-венозной гемофильтрации.

Материалы и методы

В работе представлены результаты исследований, выполненных у 37 больных острым распространенным перитонитом, течение заболевания которых соответствовало терминальной стадии [13]. В соответствии с классификацией В. С. Савельева [1] больных перитонитом с признаками тяжелого перитонеального сепсиса было 29, больных с инфекционно-токсическим шоком — 8. Для установления системной воспалительной реакции использованы критерии Согласительной конференции (ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, США, 1992; 2001). Больные были распределены на группы в зависимости от проводимой интенсивной терапии. Все пациенты получили стандартное лечение, включающее современные антибактериальные средства с использованием карбопенемов или цефалоспоринов 3 поколения в комбинации с аминогликозидами, инфузионно-трансфузионную терапию, нутритивную поддержку, блокаторы H_2 -рецепторов и ингибиторы протонной помпы (с целью профилактики образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта), радикальное хирургическое вмешательство, заключающееся в устранении причины перитонита, санации и дренировании брюшной полости.

В основной группе (17 человек) на фоне традиционной терапии проводили ПВВГФ на аппарате «Prisma», используя комплект «Prisma Set M100», с гепаринизацией 10 ЕД/кг массы тела/час, при скорости кровотока 130–150 мл/мин. Объем замещения составил 35 мл/кг массы тела/час, длительность процедуры — от 40 до 70 часов. ПВВГФ проводили через сутки после операции по поводу устранения источника перитонита. Показанием к проведению заместительной почечной терапии являлась полиорганная недостаточность и эндотоксикоз. Остальным пациентам (в контрольной группе) методы экстракорпоральной гемокоррекции не назначали, а проводили только стандартное лечение.

Распределение больных по группам и характеристика причин перитонита приведены в табл. 1.

Средний возраст больных составил $48,3 \pm 9,4$ года, среди них было 20 мужчин и 14 женщин. На момент поступления тяжесть состояния по шкале APACHE II составила $24,8 \pm 5,7$ в основной группе и $25,4 \pm 5,1$ в контрольной, что соответствует вероятности летального исхода 44–46%. Структура полиорганной недостаточности носила следующий характер:

1. Острое повреждение легких (ОПЛ) диагностировано у 12 больных 1-й группы и 14 больных 2-й группы на основании совокупности клинико-функциональных, рентгенологических и лабораторных данных, но решающим критерием было выявление артериальной гипоксемии $PaO_2/FiO_2 < 300$. У 10-и больных из общего числа обследованных (в соответствии с рекомендациями Согласительной конференции 1994 г.) выявлен ОРДС. Респираторная поддержка в разных объемах осуществлялась всем пациентам: на ИВЛ 12 — больных основной и 16 больных контрольной групп, остальные — на инсуффляции кислорода.

2. Наличие почечной недостаточности устанавливали с использованием критериев Rife, которые были предложены на первой согласительной конференции и после активных дискуссий приняты и рекомендованы для широкого клинического использования на второй. В соответствии с критериями RIFLE у 7-и больных основной группы и 8-и контрольной выявлен риск ОПН, у 7-и больных основной и 7-и контрольной группы — дисфункция, у 3-х больных основной и 5-и контрольной группы — несостоятельность.

3. Сердечно-сосудистая дисфункция проявлялась в виде тахикардии, аритмий, артериальной гипотонии и отмечен у 9-и больных основной и 11-и больных контрольной групп. Снижение АД_{ср.} ниже физиологической нормы отмечено у 3-х больных основной и 5-и больных контрольной групп, что соответствовало клинике инфекционно-токсического шока.

4. Печеночная дисфункция проявлялась в виде повышения уровня билирубина и трансаминаз и выявлен у 5-и больных основной и 8-и больных контрольной групп.

5. Энцефалопатию оценивали по шкале Глазго. Энцефалопатия различной степени проявлялась в основном в виде нарушений вербального ответа (заторможенность, замедление и спутанность речи, эйфория, неполная ориентированность у 8-и больных основной и 11-и больных контрольной групп. У 3-х больных первой группы и 4-х второй развился острый интоксикационный психоз.

6. Нарушения коагуляции в виде гипер- и гипокоагуляции, гиперагрегации тромбоцитов, эритроцитов, а также положительные паракоагуляционные тесты, свидетельствующие о локальном ДВС-синдроме, обнаружены у 100% больных. Значительно реже (у 4-х больных основной и 10 больных контрольной группы) выявлена тромбоцитопения ($< 150000/\text{мм}^3$) — показатель нарушения коагуляции по шкале SOFA.

Таким образом, у всех исследуемых больных выявлена та или иная степень дисфункции, выраженная от 1 до 4 баллов по шкале SOFA (в виде моно- либо полиорганного расстройства).

Таблица 2

Показатели гомеостаза больных основной и контрольной групп

Показатель	Значения показателей в группах		
	основная	контрольная	здоровые лица
Сорбционная способность эритроцитов (ССЭ)%	58,6±4,5*	59,3±4,8*	42,3±2,3
ЛИИ	5,31±2,17*	5,22±2,11*	1,2±0,1
СМС (280 нм)	0,57±0,12*	0,61±0,11*	0,24±0,02
Вязкость плазмы при скорости сдвига 100/сек. спз	1,78±0,34*	1,69±0,42*	1,45±0,12
Индекс агрегации эритроцитов	1,75±0,25*	1,73±0,30*	1,50±0,09
Индекс деформируемости эритроцитов	1,01±0,12*	1,05±0,16*	1,20 ±0,15
Фибриноген (г/л)	6,2±0,9*	5,9±1,5*	3,28±0,4
Тромбоциты (тыс.)	136,6±57,7*	123,2±67,1*	202,2±29,8
РФМК	12,2±1,6*	10,7± 2,2*	3,2±0,3)
D- димер	1940±416*	2114±521*	500 нг/мл
АЧТВ (сек)	38,4±5,2	39,6±4,8	42,3±2,3

Примечание. * — $p < 0,01$ по отношению к показателям здоровых лиц.

Таблица 3

Показатели эндотоксемии у больных перитонитом 1 и 2-й групп на этапах лечения

Показатель	Группа	Значения показателей на этапах послеоперационного периода			
		1-е	2-е	3-и	4-е сутки
ЛИИ	1-я	5,31±2,17	2,26±0,46*#	2,02±0,39*#	1,63±0,19*#
	2-я	5,22±2,11	6,28±1,88	6,21±0,94	6,48±1,56
СМС (280 нм)	1-я	0,57±0,12	0,39±0,19*#	0,27±0,06*#	0,26±0,09*#
	2-я	0,61±0,11	0,67±0,25*	0,62±0,08*	0,71±0,02*
ССЭ (%)	1-я	58,6±4,5	43,6±2,7*#	42,7±4,8*#	43,1±2,9*#
	2-я	59,3±4,8	56,3±3,9	57,9±5,8	62,3±8,2

Примечание. Здесь и в табл. 4: * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; # — $p < 0,05$ по отношению к 1-м суткам.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-лабораторной характеристике. Из исследования были исключены больные с декомпенсированной хронической соматической патологией: сердечно-сосудистой, сахарным диабетом, неоперабельными злокачественными новообразованиями.

Эффективность терапии оценивали на основании комплексного изучения динамики клинических проявлений, данных оценочно-прогностической шкалы SOFA и лабораторных показателей, включающих гемостаз, степень эндогенной интоксикации, иммунный статус. Помимо традиционных исследований выполняли лабораторные тесты, обычно используемые для диагностики ДВС-синдрома: растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), паракоагуляционные тесты (этаноловый, протамин-сульфатный), исследовали АЧТВ, общее содержание тромбоцитов и их агрегацию [6]. Исследование реологических параметров крови больных (вязкость крови, плазмы при различных скоростях сдвига, агрегацию эритроцитов) проводили на вискозиметре ротационного типа «Анализаторе крови реологическом АКР-2». Для оценки степени эндотоксикоза изучали показатели молекул средней массы (МСМ) при длине волны 280 нм на спектрофотометре СФ-46 по М. Я. Малаховой (1995), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я. Я. Кальф-Калифу, сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) по интенсивности сорбции метиленового синего мембранами эритроцитов с регистрацией на спектрофотометре при длине волны 630 нм (А. А. Тогайбаев и соавт., 1988).

Исследования проводили ежедневно с 1-х по 4-е сутки наблюдения.

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0. Для оценки уровня достоверности полученных данных использовали параметрический критерий Стьюдента с учетом нормального распределения переменных. Критический уровень значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех больных отмечали клинические признаки симптома эндогенной интоксикации, которые проявлялись выраженной тахикардией, одышкой, адинамией, акроцианозом, бледностью кожных покровов, повышением температуры тела, сухостью слизистых оболочек. Постоянно или периодически возникали тошнота, рвота.

Это происходило на фоне прогрессирующего деструктивного процесса в тканях и характеризовалось высоким лейкоцитозом, значительным повышением ЛИИ, уровня МСМ, ССЭ.

У большинства исследуемых больных выявлены значительные нарушения агрегатного состояния крови: повышение вязкости плазмы, индекса агрегации эритроцитов, уменьшение деформируемости эритроцитов, лабораторные признаки гиперкоагуляционной стадии ДВС-синдрома (повышение уровня фибриногена, D-димера, растворимых фибрин-мономерных комплексов, спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, продуктов деградации фибрина) (табл. 2).

На фоне проведения экстракорпоральной детоксикации методом ПВВГФ отмечено уменьшение проявлений общей интоксикации и наблюдалась положительная динамика показателей эндотоксемии, которая заключалась в снижении уровня МСМ, ЛИИ и ССЭ (табл. 3).

Параллельно значительно снизились показатели вязкости плазмы, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера, концентрация фибри-

Таблица 4

Показатели эндотоксемии у больных перитонитом 1 и 2-й групп на этапах лечения

Показатель	Группа	Значения показателей на этапах послеоперационного периода			
		1-е	2-е	3-и	4-е сутки
Фибриноген (г/л)	1-я	6,6±2,3	4,1±0,8*	3,6±0,8*	3,2±1,1*
	2-я	5,8±2,4	4,4±2,2*	2,2±1,5*	2,0±1,1*
Д-димер	1-я	1940±416	1012±253**	962±238**	754±212**
	2-я	2114±521	2021±412	2000±500	2225±525
Тромбоциты (тыс.)	1-я	136,6±57,7	96,8±21,2**	54,7±12,5**	131,8±34,2**
	2-я	123,2±67,1	156,5±42,7	98,2±32,2	74,4±28,5**
РФМК	1-я	12,3±1,6	5,8±1,2**	5,2±1,1**	4,0±0,5**
	2-я	9,5±2,2	7,8±1,8	8,2±2,6	10,2±2,4
АЧТВ (сек)	1-я	38,4±5,2	69,4±12,5*	63,8±5,6*	45,5±5,2**
	2-я	36,9±4,8	53,6±5,6	63,6±6,8	60,7±4,6
Вязкость плазмы при скорости сдвига 100/сек. спз	1-я	1,78±0,34	1,67±0,23	1,46±0,21**	1,43±0,26**
	2-я	1,69±0,42	1,68±0,33	1,71±0,36	1,67±0,28
Индекс агрегации эритроцитов	1-я	1,75±0,25	1,51±0,43**	1,45±0,22**	1,51±0,31**
	2-я	1,73±0,30	1,76±0,53	1,63±0,45	1,78±0,56
Индекс деформальности эритроцитов	1-я	1,01±0,12	1,11±0,16*	1,23±0,31**	1,23±0,27**
	2-я	1,05±0,16	0,76±0,32#	0,87±0,22	0,68±0,23

ногена, уменьшилась степень агрегации эритроцитов, повысился индекс деформируемости эритроцитов (табл. 4), что свидетельствует о благоприятном воздействии метода на агрегатное состояние крови и способствует деблокированию органов и регрессии СПОН.

Эти изменения были достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Несмотря на отчетливую положительную клинко-лабораторную динамику заболевания у больных 1-й группы к третьему дню наблюдения отмечалось достоверное снижение количества тромбоцитов на фоне повышения их агрегационной активности. В то же время, следует отметить, что снижение тромбоцитов у большинства больных не носило фатальный характер и не сопровождалось клинической симптоматикой и, возможно, было связано с влиянием гепарина на агрегацию тромбоцитов, а также «прилипанием» тромбоцитов к «чужеродным мембранам». Лишь в одном случае на фоне проведения ПВВГФ отмечалось снижение тромбоцитов до 20000, сопровождающееся появлением геморрагий. Следует заметить, что через сутки после окончания ПВВГФ (4-е сутки наблюдения) уровень тромбоцитов у больных 1-ой группы снова возрос (в среднем в 2,5 раза) и был достоверно выше, чем у больных контрольной группы в сопоставимые сроки, что свидетельствует о регрессе коагулопатии потребления после проведения детоксикации методом ПВВГФ.

Снижение выраженности синдрома эндогенной интоксикации, укорочение периода стабилизации по-

казателей внутренней среды организма способствовало в короткий срок регрессу СПОН с $9,7 \pm 2,6$ баллов по шкале SOFA до $5,8 \pm 2,1$ в основной группе, тогда как в контрольной группе (в сопоставимые сроки наблюдения) отмечалось прогрессирование синдрома полиорганной дисфункции с $9,8 \pm 3,2$ до $11,2 \pm 2,2$. Это позволило снизить уровень летальности больных в терминальной стадии острого распространенного перитонита с 45% в контрольной группе до 29,4% — в основной.

Заключение

Таким образом, продленная вено-венозная гемофильтрация позволяет в более короткие сроки (по сравнению с контрольной группой) купировать признаки острого воспалительного процесса, снизить уровень эндогенной интоксикации, улучшить показатели агрегатного состояния крови, тем самым оказывая воздействие на патогенетические механизмы формирования ПОН при перитоните. Несмотря на то, что многие механизмы ее положительного эффекта при критических состояниях изучены (11, 18), еще предстоит определить идеальную дозу гемофильтрации, график ее применения и возможные осложнения, что обуславливает целесообразность дальнейшего изучения этого метода. С учетом полученных данных, можно рекомендовать осуществлять мониторинг уровня тромбоцитов во время проведения ПВВГФ.

Литература

1. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А. и др. Абдоминальный сепсис: современная концепция и вопросы классификации. Анналы хирургии 1999; 6: 14–18.
2. Мороз В. В., Григорьев Е. В., Чураев Ю. А. Абдоминальный сепсис. М.: Медицина; 2006.
3. Гельфанд Б. Р. Рекомендации по классификации, диагностике, профилактике и лечению сепсиса. Вестн. интенс. терапии 2002; 2: 30–31.
4. Мороз В. В., Лукач В. Н., Шифман Е. М. и др. Сепсис: клинко-патологические аспекты интенсивной терапии. Петрозаводск: Интел Тек; 2004.
5. Полушин Ю. С. (ред.) Проекты протоколов лечения больных с перитонитом. Сб. док., выносимых на обсуждение 9 съезда федерации анестезиологов-реаниматологов. Иркутск; 2004. 38–49.
6. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2001.
7. Ahmed N., Christou N. SIRS: Interaction between immune cells and endothelium. Shock 1996; 6 (1): 39–42.
8. Martin T. R., Nakamura M., Matute-Belo G. The role of apoptosis in acute lung injury. Crit. Care Med. 2003; 31 (4 Suppl.)
9. Курыгин А. А., Ханевич М. Д., Асанов О. Н., Перегудов С. И. О патогенезе полиорганной недостаточности при разлитом гнойном перитоните В кн.: Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях СПб.: Сфинкс; 1996. 152–157.

10. Iba T., Kidokoro A., Yagi Y. The role of the endothelium in changes in procoagulant activity in sepsis. *J. Am. Coll. Surg.* 1998; 7: 321–329.
11. Ronco C., D'Intini V., Bellomo R. et al. Rationale for the use of extracorporeal treatments for sepsis. *Анестезиология и реаниматология* 2005; 2: 87–90.
12. Ronco C. Continuous replacement therapies for the treatment of acute renal failure in intensive care patients. *Clin. Nephrol.* 1993; 40 (4): 187–198.
13. Гостищев В. К., Сажин В. П., Авдovenko А. Л. Перитонит. М.: Медицина; 1992.
14. Костюченко А. Л. Эфферентная терапия. СПб.: Фолиант; 2000.
15. Костюченко А. Л., Бельских А. Н., Тулунов А. Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. СПб.: Фолиант; 2000.
16. Deitch E. A. Gut Failure: Its role in the multiple organ failure Syndrome. In: *Multiple organ failure : pathophysiology and basic concepts of therapy*. Ed. by Deitch E. Stuttgart — New York: Georg Thieme Verlag; 1990. 40–59.
17. Fry D. E. Multiple organ failure. St. Louis: Mosby Year Book; 1992.
18. Яковлева И. Н., Тимохов В. С., Ляликова В. Г. и др. Высокообъемная гемофильтрация в лечении сепсиса и полиорганной недостаточности: два способа элиминации TNFα. *Анестезиология и реаниматология* 2001; 6: 15–19.
19. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. *Эфферентная тер.* 2000; 6 (4): 13.

Поступила 21.05.07

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов
и научных сотрудников

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последипломного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций