

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

Московский ордена Трудового Красного Знамени  
научно-исследовательский институт педиатрии  
и детской хирургии

На правах рукописи

ВАКУЛЬЧИК Виктор Георгиевич

УДК 616.381.3 — 053.2:616.151.5

**НАРУШЕНИЯ И КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА  
ПРИ РАЗЛИТОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ У ДЕТЕЙ**

(14.00.35 — детская хирургия;  
14.00.29 — гематология и переливание крови)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 1986

Работа выполнена в Минском ордена Трудового Красного Знамени государственном медицинском институте и в Белорусском ордена Трудового Красного Знамени институте усовершенствования врачей.

Научные руководители:

Заслуженный деятель науки БССР, доктор медицинских наук, профессор МИШАРЕВ Олег Северьянович;  
доктор медицинских наук, профессор ИВАНОВ Евгений Петрович.

Официальные оппоненты:

Лауреат Государственной премии СССР, доктор медицинских наук БУРКОВ Игорь Витальевич;  
член-корреспондент АМН СССР, доктор медицинских наук, профессор ВОРОБЬЕВ Андрей Иванович.

Ведущее учреждение — НИИ педиатрии АМН СССР.

Защита состоится «.....» 198..... г. в 13 часов на заседании специализированного совета Д-084.15.01 при Московском ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательском институте педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР (127412, Москва, Галдомская ул., д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан «.....» 198..... г.

Ученый секретарь спецсовета  
кандидат медицинских наук

З. К. ЗЕМЛЯНСКАЯ

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Острый гнойный перитонит остается одним из самых тяжелых заболеваний брюшной полости. Летальность при данной патологии у детей составляет от 0,7% до 23,8%, а у детей в возрасте до 5-х лет достигает 33-39% (В.В.Родионов и соавт., 1975; В.Н.Николаенко, 1975; Г.А.Гаджимирзаев и соавт., 1981; К.Л.Дрейер и соавт., 1982).

Различные патофизиологические изменения, возникающие при перитоните, оказывают влияние на систему гемостаза (В.М.Володин, 1969; М.С.Мачабели, 1970; Б.И.Кузник и В.П.Скипетров, 1974; Bergentz, 1974).

В свою очередь изменения в системе гемостаза (внутрисосудистое свертывание, агрегация тромбоцитов, блокада микроциркуляции, тромбозы, геморрагии и т.п.) отягощают течение заболевания, ухудшает прогноз, затрудняет восстановление функций органов и тканей (В.П.Балуда, 1979).

Достаточно глубоко изучены изменения гемокоагуляции при гноином перитоните у взрослых больных (Т.У.Алимов, 1965; А.Г.Крючок, 1970; Л.В.Макшанова, 1976; В.С.Савельев и соавт., 1977; М.С.Маргулис, В.В.Хартамов, 1978; В.М.Лисиенко и соавт., 1984; В.А.Попов, 1986).

У детей этот вопрос гораздо менее ясен. Из немногочисленных сообщений (А.П.Колесниченко и соавт., 1981-1983; Б.И.Маккевич, 1962) трудно получить целостное представление о характере и направленности, глубине и степени выраженности нарушений гемостаза в динамике заболевания, а также при развитии хирургических осложнений.

Трудность своевременной диагностики нарушений гемостаза у детей при гноино-септических заболеваниях, в частности при перитоните, связана с тем, что отсутствуют широкодоступные, достаточно достоверные и высокинформативные методы выявления диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (Я.З.Баркаган, 1980; Э.А.Степанов, Н.Д.Ширяев, 1981; С.В.Левинская, 1984).

По мнению подавляющего большинства исследователей (М.С.Мачабели, 1970, 1981; К.Раби, 1974; Н.Н.Малиновский, В.А.Козлов, 1976; З.С.Баркаган и соавт., 1979; О.К.Гаврилов и соавт., 1981; Corrigan, Jordan, 1970; Rodriguez-Erdman, Neysesdal, 1974), одним из

основных компонентов комплексной терапии ДВС является гепарин. Применению этого препарата для коррекции гемокоагуляционных нарушений при перитоните у взрослых посвящено много работ (В.А.Попов, 1974, 1986; М.С.Маргулис, В.В.Харламов, 1978; В.М.Лисиенко и соавт., 1984; Дубе е. а . , 1979).

О коррекции системы гемостаза у детей с разлитым гнойным перитонитом имеются единичные публикации (Т.Е.Табакина и соавт., 1980; А.П.Колесниченко и соавт., 1981-1983; Б.И.Мацкевич, 1982). В имеющихся работах отсутствуют четкие показания к применению гепарина, нет единого мнения по вопросам выбора наиболее оптимальной суточной дозы и наиболее рационального пути введения антикоагулянта.

Цель работы: на основании изучения характера изменений системы гемостаза у детей с разлитым гнойным перитонитом в динамике заболевания разработать методы диагностики, профилактики и лечения данных расстройств.

#### ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Выявить характер изменений системы гемостаза у детей с разлитым гнойным перитонитом.
2. Определить объем исследований, необходимых для первичной диагностики диссеминированного внутрисудистого свертывания крови.
3. Разработать показания к применению гепарина, установить величину оптимальной суточной дозы антикоагулянта и наиболее рациональный путь его введения.

#### ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Дети, оперированные по поводу разлитого гнойного перитонита, нуждаются в гемостазиологическом обследовании по программе "экспресс-диагностики", состоящей из трех тестов: подсчет числа тромбоцитов, регистрация максимальной аутокоагуляционной активности (МА) по аутокоагуляционному тесту (АКТ) и определение содержания продуктов парокоагуляции по тесту с протамина сульфатом.

2. Радикальное оперативное вмешательство является ведущим звеном в профилактике ДВС при гноином перитоните у детей.

Для коррекции нарушений гемостаза при неосложненном течении послеоперационного периода достаточно проведения адекватных

мероприятий по поддержанию гемостаза и использования средств фармакологического воздействия (замороженная плазма, реокорректоры, дез- и антиагреганты) на гемокоагуляцию без применения гепарина.

Гепарин показан при возникновении в послеоперационном периоде хирургических осложнений, требующих повторных оперативных вмешательств.

3. Детям с разлитым гнойным перитонитом доза гепарина должна определяться индивидуально в каждом конкретном случае. Оптимальным является непрерывная внутривенная инфузия антикоагулянта с постоянной скоростью. Достаточно эффективным для лечения ДВС является подкожное дискретное введение суточной дозы препарата в четыре приема.

#### НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Установлено, что у всех детей, оперированных по поводу разлитого гноиного перитонита, развивается подострое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (стадия гиперкоагуляции); при развитии хирургических осложнений, требующих повторных оперативных вмешательств, наблюдается прогрессирование ДВС с развитием у части больных тромбогеморрагического состояния на фоне III стадии процесса.

Определена информативность различных тестов, используемых в диагностике ДВС. Разработаны и апробированы в клинической практике 3 программы оценки гемостаза.

Установлено, что наиболее оптимальным путем введения гепарина является непрерывная внутривенная инфузия препарата с постоянной скоростью.

#### ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

1. Разработаны и апробированы 3 программы диагностики, используемые для выявления и расшифровки диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при гноино-воспалительных заболеваниях у детей.

2. Определен объем и характер мероприятий для лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при разлитом гноином перитоните у детей.

3. Установлены показания к применению гепарина при разлитом гноином перитоните у детей.

4. Доказано, что наиболее оптимальный путь введения антикоагулянта - непрерывная внутривенная инфузия препарата. Достаточно эффективным у детей с разлитым гнойным перитонитом является подкожное дискретное введение препарата (25% суточной дозы на одну инъекцию через 6 часов).

#### АПРОБАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИТОГОВ РАБОТЫ

Работа выполнена на кафедре детской хирургии (заведующий кафедрой - заслуженный деятель науки БССР, профессор О.С.Мишарев) Минского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института (ректор - заслуженный деятель науки БССР, профессор А.А.Ключарев) и кафедре гематологии и трансфузиологии (заведующий кафедрой - профессор Е.П.Иванов) Белорусского ордена Трудового Красного Знамени института усовершенствования врачей. Клинической базой являлся Центр детской хирургии, I-ая клиническая больница г.Минска (главный врач - В.А.Полищук).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

- I-м съезде анестезиологов-реаниматологов Белоруссии (Минск, 1981);
- II-м республиканском съезде врачей-лаборантов (Минск, 1981);
- XУ-м съезде хирургов Украины (Симферополь, 1984);
- заседании научного общества хирургов Гродненской области (Гродно, 1984);
- IX-м съезде хирургов Белоруссии (Витебск, 1985);
- III областной конференции молодых ученых и специалистов (Гродно, 1986).

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, внедрено 2 рационализаторских предложения.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обоснования исследования (I глава), собственных наблюдений (4 главы), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Изложена на 155 страницах машинописи, иллюстрирована 7 рисунками и 22 таблицами. Литературный указатель содержит 136 отечественных и 101 иностранных источников.

#### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Обследовано в динамике 64 ребёнка, находившихся на лечении в Белорусском центре детской хирургии по поводу разлитого гнойного перитонита. Причинамиperi-

тонита явились: острый аппендицит - у 58 детей; осложнения после оперативных вмешательств по поводу болезни Гиршпрунга - у 2; дивертикулит - у 2; прободная язва желудка - у 1; осложнение после резекции кисты печени - у одного ребенка.

В возрасте от одного года до трех лет было II сильных: 4-7 лет - 23 ребенка; старше 8 лет - 30 детей.

Объем клинических и лабораторных исследований определялся необходимостью объективизации оценки течения заболевания и состояния больных. Учитывалось общее состояние, температура тела, показатели кровообращения, дыхания, водно-электролитного, углеводного, белкового обменов, кислотно-основного равновесия и т.п. (общепринятыми методами). По показаниям применялись специальные методы исследования.

Для выявления нарушений гемокоагуляции применяли ряд стандартизованных и унифицированных микро- и ультрамикрометодов диагностики, позволяющих количественно оценить состояние фаз свертывания крови, фибринолиза и содержание тромбоцитов. Определялось время свертывания цельной крови по Ли-Уайту (1913), каолиновое время плазмы, активированный парциальный тромбо-пластичный тест (АПТТ) по Саен с. а. (1968), аутоксагуляционный тест (АКТ) по Bercarda e. a. (1965), тромбиновое время Biggs, Macfarlane (1963), протромбиновый индекс по Туголукову (1952), содержание фибриногена по Рутберг (1961). Исследование содержания в плазме продуктов паракоагуляции (ППК) производилось количественными микрометодами Е.П.Иванова и Н.С.Ивановой (1981) по пробам с β-нафтолом, протамина сульфатом и этанолом (модификация методов Cummine, Lyons (1948), Lipinski e.a. (1968), Godal e. a. (1966). Спонтанный фибринолиз регистрировался по методу Е.П.Иванова (1967, 1971), время свободного гепарина по Сирман, производился подсчет числа тромбоцитов периферической крови.

Использовалась венозная кровь, взятие которой осуществлялось в силиконированные пробирки. Кровь стабилизировалась 3,8% раствором цитрата натрия с добавлением 0,1 г эпиклонаминонапроновой кислоты на 1 мл. Активность используемых биологических реагентов составляла: тромбопластина - 20 с; тромбина - 15 с; кефалина по АПТТ - 40 с. Контроль качества используемых реакти-

ков осуществлялся один раз в две недели.

Для сопоставления выявленных нарушений гемостаза была обследована группа практически здоровых детей - 59. Из них в возрасте 1-3 года - 19; от 4 до 7 лет - 20; от 8 до 14 лет - 20.

Результаты наблюдений обработаны методом вариационной статистики с определением критерия достоверности (Р) Стьюдента-Фишера.

Для идентификации нарушений гемостаза использовалась классификация М.С.Мачабели (1970) с дополнениями З.С.Баркагана (1979) стадий развития ДВС: I - гиперкоагуляционная; II - гипертрикоагуляционная, переходная; III - гипокоагуляционная; IV - исходов и последствий тромбозов и эмболий.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения поставленных задач было выделено две группы больных: I-я группа - 50 детей, поступивших и оперированных по поводу разлитого гнойного перитонита с гладким послеоперационным течением; II-я группа - 14 детей, у которых перитонит развился в послеоперационном периоде после различных первичных оперативных вмешательств и потребовал неотложной релапаротомии.

Система гемостаза у больных I группы исследовалась до операции, в первые, третьи, пятые, седьмые, десятые, двенадцатые - пятнадцатые сутки после оперативного вмешательства и далее один раз в неделю.

Клиническое течение заболевания у больных I группы соответствовало многочисленным литературным описаниям. У детей были найдены типичные симптомы разлитого перитонита. У большинства больных были изменены показатели, характеризующие нарушения гемостаза. Операция выполнялась после предоперационной подготовки и заключалась в ликвидации источника перитонита и санации брюшной полости путем одномоментного перitoneального лаважа. В послеоперационном периоде проводилась рациональная инфузионная терапия, применялись антибиотики, продленная перидуральная анестезия; мероприятия по детоксикации и т.п.

Послеоперационный период протекал без осложнений у 40 больных, осложнения отмечены у 10 детей. Летальных исходов в этой группе больных не было. Средний койко-день составил 16,6.

До оперативного вмешательства у больных разлитым гнойным

перитонитом имели место признаки ускоренного протромбиназообразования и тромбинообразования на фоне угнетения фибринолиза. Это подтверждалось укорочением каолинового времени до  $53 \pm 1,6$  с<sup>\*</sup>; АПТТ до  $35,4 \pm 0,7$  с<sup>\*</sup>; повышением МА до  $7,0 \pm 0,15$  с<sup>\*</sup>; в крови присутствовало повышенное количество ПФК, определяемое по тестам с β-нафтолом ( $142 \pm 15,7$  мл/л<sup>\*</sup>); протамина сульфатом ( $56,2 \pm 7,2$  мл/л) и этанолом ( $18 \pm 6,3$  мл/л). Повышалось содержание фибриногена ( $3,62 \pm 0,15$  г/л<sup>\*</sup>), укорачивалось тромбиновое время ( $12,6 \pm 0,4$  с<sup>\*</sup>), а время свободного гепарина не отличалось от контроля ( $5,3 \pm 0,4$  с). Отмечено снижение показателя спонтанного фибринолиза ( $22,6 \pm 2,3\%$ ). Число тромбоцитов не отличалось от контроля ( $313,5 \pm 40,7 \times 10^9/\text{л}$ ). Выявленные изменения были расценены как гиперкоагуляционная стадия диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

В послеоперационном периоде сохранялись нарушения гемостаза, имевшие место до оперативного вмешательства. Наибольшей выраженности эти изменения достигали в первые трое суток после операции. Начиная с пятых суток отмечена тенденция к снижению интенсивности тромбинообразования и повышению антитромбиновой активности крови. К десятым суткам наблюдалось выраженное снижение тромбинообразования, фибриногеноза и повышение фибринолитической активности крови. Полной нормализации системы гемостаза не наступило даже к пятнадцатым суткам, о чем свидетельствовали сохранившиеся признаки ускоренного протромбиназообразования (МА -  $7,7 \pm 0,11$  с<sup>\*</sup>; каолиновое время -  $56 \pm 2,1$  с<sup>\*</sup>; АПТТ -  $38 \pm 0,95$  с<sup>\*</sup>). Остальные показатели системы гемостаза к этому периоду достоверно не отличались от контроля.

Таким образом, у подавляющего большинства больных I группы выявленные изменения были характерны для латентно текущего, подострого диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Ликвидация источника перитонита и адекватные лечебные мероприятия способствовали нормализации показателей системы гемостаза.

Вторую группу составили 14 больных, у которых перитонит осложнил течение послеоперационного периода после различных

\* - значение данного показателя статистически достоверно отличается от контроля ( $P < 0,05$ ).

первичных операций. Причинами повторных операций явились: прогрессирующий перитонит - 3 больных; внутрибрюшные абсцессы - 7; несостоятельность кишечных анастомозов - 3; остшая прободная язва желудка - 1 ребенок. У 5 детей перитонит сочетался со спаечной кишечной непроходимостью. У 7 больных релапаротомии производились неоднократно. Всего у 14 больных этой группы выполнено 37 оперативных вмешательств. Умерло 3 детей. Различные осложнения отмечены у 9 больных. Средний койко-день составил 51,2.

В результате динамического контроля за системой гемостаза было установлено, что нарушения носили разнонаправленный характер. Мы не смогли выявить зависимость между глубиной нарушений гемостаза и возрастом больных, между сроками от начала заболевания до повторного оперативного вмешательства, его объемом, длительностью, а также характером послеоперационных осложнений.

Относительная компенсация клинического состояния имела место перед первой релапаротомией у 7 детей, после нее - у 4; после второй релапаротомии - у одного больного. У этих больных отмечены признаки ускоренного протромбинообразования по данным АКТ (МА -  $7,4 \pm 0,3$  с<sup>к</sup>) и каолинового времени ( $57 \pm 3,1$  с<sup>к</sup>). Избыточное присутствие в плазме ПЦК (тест с β-нафтолом -  $135,7 \pm 27$  мл/л; протамина сульфатом -  $42 \pm 9$  мл/л; этианоловый тест -  $23 \pm 3,9$  мл/л) подтверждало активацию тромбинообразования. Время свободного гепарина ( $6,4 \pm 0,7$  с<sup>к</sup>) превышало контрольные значения на фоне неизмененного тромбинового времени ( $13,2 \pm 1,1$  с). Это свидетельствовало о сохранении антикоагулянтной активности плазмы.

Отмечено резкое угнетение фибринолитической активности крови ( $22 \pm 3\%$ ) по сравнению с контролем ( $36,8 \pm 1,3\%$ ). Содержание тромбоцитов у больных данной подгруппы ( $270 \pm 25,4 \times 10^9/\text{л}$ ) не отличалось от контроля ( $310 \pm 9,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

Отрицательная динамика клинического состояния была отмечена перед релапаротомией - 1 у 3 больных, после нее - у 6; после второй релапаротомии - у 3 детей. Ухудшение состояния больных сочеталось с развитием групповых нарушений гомеостаза: появлением функциональной почечно-печеночной и дыхательной недостаточности, гемодинамических и метаболических сдвигов и т.п.

При этом в системе гемостаза отмечены признаки активации

протромбиназообразования (АПТТ –  $38,3 \pm 1,8$  с<sup>к</sup>) и падение активности факторов протромбинового комплекса ( $0,84 \pm 0,06$  к). Содержание ШК по тесту с β-нафтолом ( $71,2 \pm 11,4$  мл/л) не отличалось от контроля, по тестам с протамина сульфатом ( $16,6 \pm 3,0$ ) и этанолом ( $19,2 \pm 2,8$ ) было повышенено. Максимальная аутокоагуляционная активность, содержание фибриногена, время свертывания крови по Ли-Уайту не отличались от контроля. Отмечена прогрессирующая тромбоцитопения ( $144,3 \pm 8,8 \times 10^9/\text{л}$ ) по сравнению с контролем и предыдущими днями. Ускоренное протромбиназообразование, тромбинообразование на фоне тромбоцитопении свидетельствовали о развитии II (переходной) стадии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Выраженное ухудшение состояния имело место у пяти больных (после релапаротомии-I – два; после релапаротомии-II – три). Тяжесть состояния определялась нарастающей почечно-печеночной, острой дыхательной недостаточностью, прогрессирующими гемодинамическими и метаболическими нарушениями. У двух больных развился септический шок, сопровождавшийся явлениями геморрагического диатеза по петехиально-гематому типу.

При анализе гемокоагуляционных показателей было выявлено снижение протромбиназообразования (МА –  $12,8 \pm 0,6$  с<sup>к</sup>), активности факторов протромбинового комплекса ( $0,76 \pm 0,03$  к), гипофibrиногенемия ( $1,9 \pm 0,2$  г/л<sup>к</sup>). Содержание ШК по тесту с β-нафтолом ( $54,1 \pm 5,6$  мл/л<sup>к</sup>) было ниже, чем в контроле и в предыдущие дни, по тестам с протамина сульфатом и этанолом достигало соответственно  $16,3 \pm 0,2$  и  $19,6 \pm 6,1$  мл/л. Отмечено значительное удлинение тромбинового времени ( $21,3 \pm 2,8$  с<sup>к</sup>), времени свертывания крови по Ли-Уайту ( $480 \pm 42$  с<sup>к</sup>), каолинового времени ( $120 \pm 13,0$  с<sup>к</sup>). Число тромбоцитов упало до критических цифр ( $52,8 \pm 9,4 \times 10^9/\text{л}^k$ ). Величина показателя спонтанного фибринолиза ( $33,9 \pm 6,2\%$ ) не отличалась от контроля. Угнетение протромбиназообразования, гипофibrиногенемия, тромбоцитопения были расценены как III стадия ДВС.

Таким образом, у всех больных II группы имели место нарушения гемокоагуляции. Они заключались в развитии подострой формы ДВС. Перед релапаротомией-I преимущественно наблюдалась I стадия. В условиях продолжающейся бактериальной агрессии

нарушения гемостаза носили более глубокий характер и заключались в развитии II и III стадий ДВС. Прогрессирование ДВС сочеталось с ухудшением клинического состояния больных и развитием дыхательной, почечно-печеночной недостаточности, метаболических и гемодинамических нарушений. Это рассматривалось нами как результат тромботических поражений системы микроциркуляции.

При анализе клинико-лабораторных данных больных I и II группы были выделены два контингента: контингент А - больные, у которых имелись только лабораторные признаки ДВС; контингент Б - больные, у которых имелись как клинические (дыхательная, почечная, почечная и т.п. недостаточность) проявления, так и лабораторные признаки ДВС.

Это позволило считать, что показанием к применению гепарина являются случаи, когда у больных имеются клинические (тромботические или тромбогеморрагические) проявления и лабораторные признаки ДВС. Наиболее часто данная ситуация встречается в случаях повторных оперативных вмешательств на органах брюшной полости при развитии тяжелых гнойных послеоперационных осложнений. В ряде случаев гепаринотерапия показана у больных после первичной операции по поводу разлитого гнойного перитонита: при тяжелом состоянии ребенка вследствие его позднего поступления, при развитии осложнений во время наркоза и оперативного вмешательства.

В нашей работе гепарин применен на фоне комплексного лечения у 15 больных: десяти больных II группы и 5 больных I группы.

При назначении гепарина мы отказались от применения стандартных доз. За основу был принят метод управляемой гепаринотерапии, разработанный В.В.Дмитриевым, Е.П.Ивановым, О.С.Мишаревым (1981), который позволяет рассчитать суточную дозу гепарина с учетом индивидуальной чувствительности, способности к элиминации и потребности в антикоагулянте.

Учитывая сложность определения суточной дозы гепарина данным методом, группой авторов с нашим участием (рац. предложение МЗ БССР № 493 от 16.03.82) он был упрощен путем замены АПТТ простым в определении временем свертывания крови по Ли-Уайту. В работе применялся модифицированный метод расчета суточной дозы гепарина: больному однократно внутривенно вводится "пробная" доза гепарина 50 ед./кг массы тела, определяется время

свертывания крови по Ли-Уайту на 3 и 15 мин. после введения.

Суточная доза рассчитывается по формуле:

$$D_c = \frac{D_o \times T_{ter} \times (T_o - T_1)}{T_o^2} \times 96,$$

где  $D_c$  - суточная доза;  $D_o$  - "пробная" доза;  $T_o$  - величина Л-У через 3 мин.;  $T_1$  - величина Л-У через 15 минут после введения "пробной" дозы;  $T_{ter}$  - планируемый уровень гипокоагуляции; 96 - коэффициент. Терапевтический уровень гипокоагуляции был принят равным удвоенному времени свертывания крови по Ли-Уайту в норме, т.е. 8-12 минут.

Поскольку доза гепарина рассчитывалась индивидуально, в наших наблюдениях она варьировала от 153,8 до 1300 ед/кг массы тела в сутки.

Критериями для отмены гепарина служили:

1. Лабораторные признаки: нормализация ППК по тесту с  $\beta$ -нафтолом, исчезновение или значительное снижение ППК по тестам с протамина сульфатом и этанолом; нормализация числа тромбоцитов, содержания фибриногена, величины спонтанного фибринолиза.

2. Стойкое клиническое улучшение.

В наших наблюдениях длительность гепаринотерапии составила от 2 до 22 суток, в среднем - 10.

Отмена гепарина проводилась по следующей методике: в первые сутки уменьшалась доза гепарина на одно введение в два раза при сохранении кратности инъекций, на следующие сутки (после контрольной коагулограммы) уменьшалось число инъекций в два раза, полная же отмена гепарина осуществлялась на третий сутки.

Для определения оптимальных путей введения гепарина были проведены исследования продолжительности гипокоагуляции, развивающейся при различных способах введения натриевой соли гепарина. Исследованы три способа введения препарата: внутривенная непрерывная инфузия, внутривенное фракционное и подкожное фракционное введение.

Во всех случаях вводилась натриевая соль гепарина в дозе, вызывающей увеличение времени свертывания крови по Ли-Уайту в 2 раза. Контрольными показателями служили АКТ, АПТТ, время свертывания по Ли-Уайту.

Полученные данные показали статистически достоверную раз-

ницу в степени и продолжительности гипокоагуляционного эффекта в зависимости от способов введения.

Было установлено, что:

- заданный терапевтический уровень гипокоагуляции поддерживается при непрерывной инфузии препарата с постоянной скоростью;
- при подкожном введении гипокоагуляционный эффект регистрировался через 30-45 мин. после инъекции 1/4 суточной дозы антикоагулянта. Уровень гипокоагуляции не превышал заданного терапевтического, сохранялся в течение 4-5 часов и медленно снижался к 6 часу после однократной инъекции гепарина;
- гипокоагуляционный эффект при дискретном ежечасном введении препарата (1/24 суточной дозы) был непостоянным. Заданный терапевтический уровень сохранялся 10-15 мин., в последующем гипокоагуляционный эффект прогрессивно падал, а, в ряде случаев, через 45 мин отсутствовал.

На основании проведенных исследований была разработана следующая методика гепаринотерапии при разлитом гнойном перитоните у детей: суточная доза препарата вводилась равномерно в течение суток путем непрерывной внутривенной инфузии. При улучшении состояния и ограничения объема инфузционной терапии переходили на подкожное фракционное введение. В тех случаях, когда предполагаемый объем инфузии был неизвестен (вследствие изменения объема патологических потерь), введение антикоагулянта осуществляли путем подкожных инъекций. Учитывая особенности инфузционной терапии в послеоперационном периоде, при разлитом гнойном перитоните, по нашему мнению, наиболее целесообразно подкожное фракционное введение гепарина.

Комбинированное введение препарата (вначале непрерывная внутривенная инфузия, затем подкожное фракционное введение) использовано у 3 больных; внутривенное фракционное - у 1; сочетание внутривенного и подкожного дискретного введения - у 1; подкожное фракционное введение использовано у 10 детей.

Все больные, у которых гепарин применен в комплексе лечения на фоне I-II стадий ДВС, выздоровели. Из 5 детей с III стадией ДВС антикоагулянтная терапия проводилась у 3, двое из них выздоровели. Оба ребенка, гепарин у которых по различным причинам не использовался, погибли.

для решения вопроса о характере и объеме исследований для диагностики ДВС при гнойном перитоните у детей была определена мера информативности Кульбаха ряда тестов, применяемых для выявления нарушений гемокоагуляции.

Оказалось, что наиболее информативными тестами для диагностики ДВС являются: тест с протамина сульфатом ( $\mathcal{I}(x_1) = 5,18$ ); аутокоагуляционный тест (4,48); число тромбоцитов (3,55). Менее информативными оказались: каолин-кефалиновое время (2,8); тромбиновое время (2,4); активность спонтанного фибринолиза (2,34); содержание фибриногена (1,63). Время свертывания крови по Ли-Уайту (0,66), каолиновое время (0,44), протромбиновый индекс (0,48) имеют минимальную информативность.

Исходя из различных задач, которые возникают в процессе диагностики и лечения ДВС, были разработаны три диагностические программы, включающие различное число тестов с неодинаковой информативностью.

Первая программа - "экспресс-диагностики" - используется наиболее часто. Она применяется для быстрого решения вопроса - имеются ли лабораторные признаки ДВС или нет.

Вторая программа - "рабочая", используется в случаях, когда данные "экспресс-диагностики" свидетельствуют о развитии у больного ДВС. В большинстве случаев она позволяет судить о глубине нарушений (в частности по динамике содержания фибриногена и активности спонтанного фибринолиза - вторичный фибринолиз). Она также позволяет контролировать динамику процесса под влиянием гепаринотерапии.

Третья программа включает в себя значительное число тестов, трудоемка и необходима, главным образом, для детальной расшифровки нарушений гемостаза. Программа может изменяться в зависимости от конкретных целей исследования и возможностей лаборатории.

Программа "экспресс-диагностики" включает три самых информативных теста: 1) аутокоагуляционный тест, выполняемый на 6, 8, 10 и 20 минутах инкубации ГКС; 2) подсчет числа тромбоцитов; 3) постановка теста с протамина сульфатом.

Время выполнения данной программы - 20 мин., объем венозной крови для исследования - до 1,0 см<sup>3</sup>.

Программа позволяет достаточно быстро получить предварительную информацию о состоянии системы гемостаза, наметить пути дальнейшей диагностики, если она необходима, и, в ряде случаев, лечения. Тесты программы просты, высоко стандартизованы, выполнимы практически в любой лаборатории.

Рабочая программа, помимо 3 тестов "экспресс-диагностики", дополняется двумя показателями, обладающими меньшей информативностью, но характеризующими другие звенья системы гемостаза: содержанием фибриногена и определением активности спонтанного фибринолиза.

Объем исследований достаточен для диагностики и расшифровки стадии ДВС. Для выполнения программы требуется до 1,5 см<sup>3</sup> цельной крови, длительность анализа до 30 мин. Исключение составляет окончательное количественное определение спонтанного фибринолиза микрометодом, где необходимо 2 часа для термостатирования пробы крови; при необходимости отклонения от нормы при гипер- или гипофибринолизе можно оценить по пробе наблюдения за сгустком уже через 10-20 мин.

Программа "максимум" включает в себя 14 тестов: I) время свертывания цельной крови по Ли-Уайту; 2) аутокоагуляционный тест; 3) каолиновое время; 4) каолин-кефалиновое время; 5) содержание фибриногена; 6) протромбиновый индекс; 7) тест с протамина сульфатом; 8) тест с β-нафтолом; 9) этаноловый тест; 10) тромбиновое время; II) время свободного гепарина; 12) активность спонтанного фибринолиза; 13) подсчет числа тромбоцитов; 14) гематокрит.

Важное значение для выбора объема исследований имеет динамика клинического состояния больного, течение заболевания.

Диагностику ДВС при поступлении больного в тяжелом состоянии желательно начинать с программы "экспресс-диагностики" и, в зависимости от полученных результатов, наметить дальнейшую схему действий.

Так, если число тромбоцитов оказывается в пределах  $200 \times 10^9 - 400 \times 10^9/\text{л}$ , тест с протамина сульфатом отрицательный, показатели АКТ в пределах возрастной нормы – грубых нарушений в системе гемостаза нет. Дальнейший контроль за состоянием гемокоагуляции осуществляется по данной программе один раз

в 2-3 суток с учетом клинической картины заболевания и состояния больного.

Если число тромбоцитов оказывается в пределах  $200 \times 10^9$  -  $400 \times 10^9/\text{л}$ , но имеются нарушения в показателях хотя бы одного из тестов (АКТ или протаминсульфатного), показано плановое исследование по "рабочей" программе. Контроль за состоянием системы гемостаза осуществляется в дальнейшем ежедневным подсчетом числа тромбоцитов, коагулограмма по "рабочей" программе выполняется один раз в 2-3 суток с учетом динамики заболевания и клинического состояния больного.

Ситуация, когда число тромбоцитов ниже  $200 \times 10^9/\text{л}$  или выше  $400 \times 10^9/\text{л}$  и обнаруживаются изменения в показателях хотя бы одного теста (АКТ или протаминсульфатного), является наиболее грозной. В этих случаях показано срочное исследование по "полной" программе. Дальнейший контроль за состоянием гемостаза осуществляется ежедневно по "рабочей" программе, коагулограмму в полном объеме желательно выполнять один раз в 2-3 дня до тех пор, пока число тромбоцитов не окажется в пределах нормы. После этого необходимо выполнять коагулограмму по "рабочей" программе с учетом динамики заболевания и клинического состояния больного.

#### Выводы

1. У всех детей с разлитым гнойным перитонитом, на фоне выраженных нарушений гомеостаза, развивается disseminированное внутрисосудистое свертывание крови.

У преобладающего большинства больных диагностируется подостре, латентно текущее ДВС (стадия гиперкоагуляции). При развитии осложнений, требующих повторных оперативных вмешательств, ДВС прогрессирует. У данных больных диагностируется II-III стадия процесса, в редких случаях возникает тромбогеморрагическое состояние с петехиально-гематомным типом кровоточивости.

2. Для первичной диагностики ДВС у детей с разлитым гнойным перитонитом достаточно определения трех тестов (программа "экспресс-диагностики") - подсчет числа тромбоцитов, постановка аутокоагуляционного теста на 6, 8, 10 и 20 мин инкубации гемолизат-кальциевой смеси, определение продуктов паракоагуляции по протаминсульфатному тесту.

3. Для борьбы с ДВС у детей с разлитым гнойным перитонитом,

при неосложненном течении раннего послеоперационного периода, достаточно полноценной санации брюшной полости, мероприятий по коррекции нарушений гемостаза и применения средств фармакологического воздействия на систему гемостаза (реокорректоры, дез- и антиагреганты, донаторы антитромбина III) без использования гепарина.

4. При возникновении в послеоперационном периоде хирургических осложнений, требующих повторных оперативных вмешательств, ДВС прогрессирует и мероприятий по коррекции гемостаза, применения средств фармакологического воздействия на гемокоагуляцию, недостаточно. В этих случаях показано применение гепарина.

5. Должный (заданный) гипокоагуляционный эффект при проведении гепаринотерапии достигается при использовании индивидуально подобранной дозы препарата, рассчитываемой по нашей модификации.

6. Для коррекции нарушений гемостаза у детей с разлитым гнойным перитонитом наиболее оптимальным способом введения гепарина является непрерывная внутривенная инфузия препарата с постоянной скоростью. Достаточно эффективно для лечения ДВС подкожное дискретное введение антикоагулянта (25% суточной дозы через 6 часов).

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с разлитым гнойным перитонитом показано обследование по программе "экспресс-диагностики" с целью выявления больных, нуждающихся в углубленном исследовании функционального состояния системы гемостаза. Для детализации характера нарушений и контроля проводимой терапии желательно пользоваться "рабочей" программой.

2. При неосложненном течении послеоперационного периода больные с разлитым гнойным перитонитом нуждаются в проведении терапии, адекватной тяжести состояния больного и применении средств фармакологического воздействия (реокорректоры, дез- и антиагреганты, донаторы антитромбина III) на систему гемостаза без использования гепарина.

3. При развитии хирургических осложнений, требующих повторных оперативных вмешательств, больным показано применение гепарина. Антикоагулянтная терапия начинается не ранее, чем

через 6–8 часов после завершения операции при условии тщательного хирургического гемостаза. Кровотечение неясной этиологии является абсолютным противопоказанием к применению гепарина.

4. При клинических и лабораторных показаниях к применению гепарина, оптимальным является метод управляемой гипокоагуляции с индивидуальным подбором дозы препарата.

Оптимальным путем введения гепарина является непрерывная внутривенная инфузия. Подкожное фракционное введение антикоагулянта (4–6 раз в сутки) наиболее целесообразно при разлитом гнойном перитоните у детей. Самыми достоверными тестами для контроля гепаринотерапии являются АКТ, АЛТТ. Допустимо использование времени свертывания цельной крови по Ли-Уайту.

**СПИСОК РАБОТ,**  
**опубликованных по теме диссертации**

1. Нарушения в системе гемостаза у детей с разлитым гнойным перитонитом в ближайшем послеоперационном периоде // Интенсивная терапия в пред- и послеоперационном периодах и при острых отравлениях: Тез. докл. I съезда анестезиологов и реаниматологов Белоруссии. – Минск, 1981. – С. 30–31.
2. Программа контроля за состоянием системы гемостаза в послеоперационном периоде у детей, страдающих гноино-воспалительными заболеваниями // Интенсивная терапия в пред- и послеоперационном периодах и при острых отравлениях: Тез. докл. I съезда анестезиологов и реаниматологов Белоруссии. – Минск, 1981. – С. 31–32. – Соавт. В. В. Дмитриев.
3. К вопросу о диагностике синдрома ДВС у детей // Вопросы лабораторной диагностики: Тез. докл. II-го республ. съезда врачей-лаборантов. – Минск, 1981. – С. 93–94. – Соавт. В. В. Дмитриев.
4. Методы оценки системы гемостаза у детей // Вопросы лабораторной диагностики: Тез. докл. II-го республ. съезда врачей-лаборантов. – Минск, 1981. – С. 94–95. – Соавт. В. В. Дмитриев.
5. Коррекция нарушений гемостаза у детей при гноино-септических заболеваниях // Хирургия. – 1984. – № 7. – С. 89–92. – Соавт. В. В. Дмитриев.
6. Лечение ДВС-синдрома у детей, страдающих гноино-воспалительными заболеваниями: Тез. докл. XI съезда хирургов УССР. –

- Киев, 1984. - С. 195-196. - Соавт. Б. И. Мацкевич.
7. Септический шок у детей, больных гнойным перитонитом: реакция системы гемостаза // Тез. докл. IX съезда хирургов Белоруссии. - Витебск, 1985. - С. 236-237. - Соавт. Б. И. Мацкевич.
8. Информативность тестов коагулограммы в диагностике ДВС у детей при гноино-септических заболеваниях // Молодежь и научно-технический прогресс: Тез. докл. III Гродненской областной конф. молодых ученых и специалистов. - Гродно, 1986. - С. 34.