

В.И. Марченко, Г.В. Бондырева, Л.Б. Корякина, В.В. Садах

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИМОЗИМАЗЫ

НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

В настоящей работе изучены фибринолитические свойства имозимазы, а также определен эффект интраабдоминальных санаций с использованием имозимазы по параметрам системы гемостаза больных гнойным перитонитом.

Ключевые слова: имозимаза, перитонит, система гемостаза

HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH PERITONITIS IN THE TREATMENT BY IMOZIMAZA

V.I. Marchenko, G.V. Bondyreva, L.B. Koryakina, V.V. Sadakh

SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk

The aim of the present study was the examination of imozimaza fibrinolytic properties. Also we estimated the effect of intraabdominal debridement of wound by imozimaza according to the parameters of hemostasis system in patients with purulent peritonitis.

Key words: imozimaza, peritonitis, hemostasis system

Эндогенная интоксикация оказывает воздействие на все звенья системы гемостаза. Нарушения, возникающие в системе гемокоагуляции, нередко являются одним из факторов развития полиорганной недостаточности, ДВС-синдрома [1]. Образующиеся при распространенном гнойном перитоните (РГП) фибринозно-гнойные напластования на брюшине являются питательной средой для патогенной микрофлоры, служащие серьезным барьером для эффективной антибактериальной терапии [7]. В образовании фибринозно-гнойных напластований большая роль принадлежит системе свертывания крови [3, 4]. В последние годы в лечении РГП успешно применяется иммобилизованный протеолитический фермент имозимаза [2]. Его применение показало высокую эффективность при лизисе плотных продуктов воспаления девитализированных тканей [5, 6]. В настоящей работе *in vitro* изучены фибринолитические свойства имозимазы в плане влияния фермента на фибрин, фибринозно-гнойные напластования, а также представлены данные о воздействии интраабдоминального применения имозимазы на систему гемостаза больных гнойным перитонитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения фибринолитических свойств имозимазы в опытах *in vitro* использовались стандартная пленка фибрина, фибринозно-гнойные напластования и экссудат больных РГП, выделенные во время санации брюшной полости. Активность применяемой имозимазы 50 ПЕ/мг. Клиническая часть работы основана на исследовании параметров системы гемостаза в процессе лечения 60 больных с диагнозом распростра-

ненный гнойный перитонит. По способу лечения все больные были разделены на 2 группы. Основную группу составляли 30 больных, хирургическое лечение которых включало санационные релапаротомии с интервалом 18 – 24 ч и пролонгированным абдоминальным протеолизом имозимазой в период между санациями. 30 больных вошли в группу клинического сравнения, которое проводилось без абдоминального протеолиза имозимазой. Средние значения параметров гемокоагуляции при поступлении больных обеих групп были сопоставимы (достоверных отличий не выявлено). Внутрибрюшинный протеолиз в основной группе осуществлялся в варианте фракционного леважа брюшной полости путем введения имозимазы в дозе 1500 ПЕ в 300 – 500 мл изотонического раствора NaCl с добавлением антибиотиков широкого спектра действия.

Исследование системы гемостаза проводилось при поступлении больных в клинику (исходные данные), через сутки после первой санации и затем один раз в 5 дней. Пациентам группы сравнения проводился аналогичный лабораторный контроль. Система гемостаза оценивалась методами определения показателей сосудисто-тромбоцитарного звена, реологических свойств крови, прокоагулянтного звена – 1, 2 и 3 фазы свертывания крови, антикоагулянтной, фибринолитической активности и маркеров внутрисосудистого свертывания крови.

Статистическая обработка материала проведена с использованием t-критерия Стьюдента, Манна – Уитни и метода ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В опытах *in vitro* установлено, что имозимаза интенсивно лизирует исследуемые белковые субстраты во временном интервале от 1 до 3 часов. Скорость лизиса возрастает с увеличением соотношения количества фермента и субстрата. При этом имеется положительная корреляция во всех исследуемых временных интервалах ($r = +0,63$, $r = +0,98$). Имозимаза сохраняет высокую фибринолитическую активность в широком диапазоне pH: от 6,2 до 7,6 при максимальном лизисе фибриновой пленки в пробирках с pH = 7,6. Установлено, что для полного растворения 1 мг стандартной пленки фибрина в течение часа доза имозимазы составляет $4,8 \pm 0,2$ ПЕ. Для полного лизиса того же количества фибринозно-гнойных наплавствований от больных РГП за один час расход имозимазы в два раза меньше ($2 \pm 0,4$ ПЕ). Перитонеальный экссудат больных РГП не обладает фибринолитической активностью и снижает фибринолитическую активность имозимазы. Это, вероятно, обусловлено наличием в экссудате белков, конкурирующих за взаимодействие с активным центром фермента. Принимая во внимание эти факторы, наиболее оптимальным вариантом является применение имозимазы сразу после интраоперационной эвакуации экссудата и санации брюшной полости.

Исследование системы гемостаза у больных РГП показало, как в основной группе, так и в группе сравнения до начала санации брюшной полости наблюдалась разнонаправленность нарушений системы гемостаза, характерная для подострой формы ДВС-синдрома. У всех больных отмечено нарушение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов со значительным снижением или утратой дезагрегации, нарушение реологических свойств крови: повышение гематокрита (Ht) на 15–20 % выше нормы, увеличение вязкости крови и уровня фибриногена в 1,5–2 раза выше нормы, снижение уровня плазминогена и ферментативного фибринолиза в 2 раза ниже нормы, увеличение маркеров внутрисосудистого свертывания крови (РФМК и ПДФ) в 8–10 раз выше нормы.

В процессе лечения, в динамике у больных основной группы и группы сравнения наблюдались значительные различия в показателях системы гемостаза. У больных основной группы большинство параметров системы свертывания крови нормализовались к 25 суткам, в группе сравнения нарушения многих показателей сохранялись до 45 суток наблюдения. В динамике у больных основной группы наблюдалось постепенное повышение гематокрита (Ht) с 25 ± 5 % в исходе до 36 ± 3 % на 20 сутки. В группе сравнения в динамике отмечены незначительные колебания Ht с 30 ± 3 % в исходе до 25 ± 2 % на 5 сутки с постепенным повышением до 32 ± 4 % на 15 сутки, со снижением до 26 ± 4 % на 25 сутки. Такие же колебания в группе сравнения отмечены в показателях вязкости крови со снижением с $2,0 \pm 0,3$ в исходе до $1,5 \pm 0,2$ на 5 сутки. В остальные дни

наблюдения в течение 45 суток вязкость крови превышала норму. В группе сравнения на протяжении всего периода наблюдения агрегация тромбоцитов на 15–20 % превышала норму со значительным снижением или утратой дезагрегации. Согласно данным В.И. Мазурова и др. (1989), снижение или отсутствие дезагрегации тромбоцитов, отсутствие тенденции к ее восстановлению на 7–8 сутки после операции свидетельствует о нарушении внутриклеточного метаболизма тромбоцитов и является показателем наличия очага нагноения.

Значимые различия в показателях агрегации тромбоцитов между основной группой и группой сравнения отмечены на 15 сутки. К этому времени агрегация тромбоцитов у больных основной группы была в пределах нормы, в группе сравнения агрегация тромбоцитов была высокой в течение 45 суток.

В основной группе значительное повышение дезагрегации выявлено уже на 7 сутки ($p < 0,05$). Полная нормализация отмечена на 20 сутки ($p < 0,05$). Концентрация фибриногена у больных группы сравнения оставалась высокой практически на протяжении всего периода наблюдения, снижение до нормы отмечено на 20–25 сутки с последующим повышением на 40 сутки, когда уровень фибриногена превышал норму в 2 раза, что свидетельствовало о неполном купировании воспалительного процесса. В основной группе уровень фибриногена нормализовался на 15 сутки наблюдения. Достоверные различия выявлены в показателях РФМК и ПДФ. У больных основной группы нормализация показателей РФМК и ПДФ отмечена на 15 сутки. У пациентов группы сравнения на 45 сутки уровень этих показателей превышал норму в 5 раз. Нормализация уровня плазминогена у больных основной группы отмечена на 20 сутки. В группе сравнения низкий уровень плазминогена прослеживался до 40 суток ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных из группы сравнения нормализация показателей системы гемостаза происходила значительно медленнее по сравнению с основной группой. Нарушения многих показателей системы гемостаза в группе сравнения не исчезали к моменту лечения на 45 сутки. Вероятно, применение санаций брюшной полости без имозимазы не приводит к полному удалению некротизированных тканей и плотных наложений фибрина, не обеспечивает достаточного снижения эндогенной интоксикации.

У больных основной группы интраперитонеальный протеолиз с использованием имозимазы способствовал лизису и очищению брюшной полости от фибринозно-гнойных наплавствований, что привело к подавлению инфекционного процесса в брюшной полости, снижению эндогенной интоксикации и, как следствие, скорейшей нормализации параметров системы гемостаза – на 25 сутки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачев С.В. Гемостаз и лимфостаз при эндотоксимии (обзор литературы) / С.В. Грачев // Лабор. дело. — 1992. — № 7. — С. 6—9.
2. Коган А.С. Лечение гнойных ран иммобилизованными протеолитическими ферментами / А.С. Коган. — Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1987. — 112 с.
3. Мазуров В.И. Роль изменения тромбоцитарного гемостаза в патогенезе гнойной хирургии / В.И. Мазуров // Вестн. АМН СССР, 1989. — № 7. — С. 34—40.
4. Матвеев С.А. Изменение функциональных свойств тромбоцитов при хирургической инфекции и пути их координации / С.А. Матвеев // Вест. хир. — 1987. — Т. 138, № 6. — С. 142—145.
5. Нечаев Е.В. Сочетанное применение физических и химических методов санации брюшной полости в лечении разлитого гнойного перитонита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1998. — 24 с.
6. Усов С.А. Применение иммобилизованной бактериальной протеиназы (имозимазы) в комплексном лечении разлитого гнойного перитонита (экспериментальные исследования): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1990. — 23 с.
7. Фадеева Т.В. Закономерности микробной контаминации при гнойном перитоните и механизмы эффективности регионарного протеолиза иммобилизованными протеиназами: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 1998. — 23 с.