

На правах рукописи

Поплавская Ольга Георгиевна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОЖГОВОЙ ТРАВМОЙ

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2009

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию
(г. Томск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Шипаков Виталий Евгеньевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Верещагин Иван Павлович

доктор медицинских наук, профессор

Смагин Александр Анатольевич

Ведущая организация: Государственное учреждение научно-исследовательский
институт общей реаниматологии Российской академии медицинских наук
(г. Новокузнецк)

Защита диссертации состоится «___» июня 2009 г. в ___ часов на заседании
диссертационного совета Д 208.062.03 при Новосибирском государственном
медицинском университете Федерального агентства по здравоохранению и
социальному развитию (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.:
(383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского
государственного медицинского университета Росздрава

Автореферат разослан «___» мая 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ожоговая травма в настоящее время продолжает оставаться одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к ее росту, сложности патогенеза и лечения, а главное – высокой летальности [Алексеев А. А., 2000; Азолов В. В. и соавт., 2003; Онуприенко А. Ю. с соавт., 2006; Karlsson J., 1999; Sasaki J., 2003; Bird M., 2008]. Течение тяжелой термической травмы сопровождается полиорганными нарушениями, но этот синдром у данной категории больных практически не освещен в отечественной и зарубежной литературе, и, соответственно, малоизучены особенности его патогенеза, клинических и морфологических проявлений. Именно полиорганное поражение является основной причиной летальных исходов при критических состояниях, в том числе при тяжелой ожоговой травме, что определяет тяжесть течения данной патологии [Золотокрылина Е. С., 1992; Рябов Г. А., 1994; Лейдерман И. Н., 1999; Климов А. Г., 2004; Khadaroo R., Marshall J., 2002; Turina M., 2005]. Поэтому изучение механизмов теоретических основ развития синдрома полиорганной дисфункции и патогенетически оправданной терапии остается в центре внимания исследователей [Jarrar D., 1999; Yowler C., 2000; Park M., 2008].

Прогнозирование тяжести заболевания необходимо для определения тактики ведения пациентов, выбора интенсивной терапии, а также оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий и анализа работы ОРИТ. С учетом вышеперечисленных задач, особенно важным считаем выявление ранних диагностических критериев для оценки тяжести состояния пациентов [Кассиль В. Л., 1995; Зильбер А. П., 2007; Baue A., 1997; Walsh C., 2005].

При тяжелой термической травме функциональная недостаточность органов и тканей начинает формироваться в первом периоде ожоговой болезни. Массивное разрушение тканей термическим агентом сопровождается расстройствами гемодинамики с резкими нарушениями микроциркуляции, изменениями водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия, что приводит к нарушению проницаемости капиллярной стенки, повреждению эндотелия, повышенному выбросу прокоагулянтов с нарастанием активности сосудистотромбоцитарного и коагуляционного компонентов системы гемостаза. Происходит рост потребления ингибиторов свертывания и развивается ДВС синдром. Внутрисосудистое тромбообразование усугубляет нарушение микроциркуля-

ции, а, следовательно, ишемическое повреждение клеток органов и тканей [Байкеев Р. Ф., 1993; Титова М. И. и соавт., 1995; Алейник Д. Я., 2003; Назаров И. П., 2007; Shinozawa Y., 2005; Wade C. et al., 2008]. Кроме того, повышенный распад тканей приводит к росту эндогенной интоксикации, которая продолжает увеличиваться за счет вторичных нарушений обмена веществ при активизации процессов катаболизма и нарушения элиминации конечных продуктов метаболизма. Эндогенные токсины обладают повреждающим действием на клетки, а значит приводят к прогрессированию функциональной органной недостаточности [Дорохин Л. М., 1994; Сизов Д. Н. и соавт., 1998; Костюченко А. Л., 2004; Zang M. et al., 1997].

При традиционной оценке тяжести ожоговой травмы используют измерение площади, глубины поражения, а также рассчитанные на их основании прогностические индексы [Парамонов Б. А., 2000; Слесаренко С. В., 2002]. Несомненно, эти показатели характеризуют пусковые механизмы в развитии дальнейших осложнений, однако они не дают полноценной информации о патогенетических звеньях данного патологического процесса. Кроме того важным недостатком является то, что данные показатели рассчитываются однократно, а это не позволяет применять их для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий на этапах интенсивной терапии.

Изучение роли различных патогенетических механизмов в формировании синдрома полиорганной дисфункции любого критического состояния позволяет выявить ранние маркеры тяжести течения патологического процесса и разработать оптимальную интенсивную терапию. Поскольку фактор времени играет одну из ключевых ролей, то при раннем начале патогенетически обоснованной терапии существенно меняется течение заболевания [Кассиль В. Л., 1995; Rivers E. et al., 2001; Sheng Z., 2002].

С учетом вышеизложенного цель и задачи данного исследования представляются весьма актуальными.

Цель исследования. Повысить оперативность и качество диагностики формирования полиорганной дисфункции/недостаточности у больных с тяжелой ожоговой травмой на основе сравнительного анализа показателей гемостаза с использованием оригинального метода исследования свертывающего потенциала гемостаза.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ динамики показателей кровообращения, эндогенной интоксикации и кислотно-основного состояния для возможности прогнозирования полиорганной недостаточности у пациентов с термической травмой.
2. Изучить в сравнительном аспекте показатели гемостаза, полученные традиционными методами, с результатами гемокоагулографии аппаратом АРП – 01 «Меднорд» у пациентов с ожоговой травмой и выявить закономерности их изменений на этапах интенсивной терапии.
3. Оценить тяжесть состояния пациентов с ожоговой травмой по индексу Бо, индексу тяжести поражения, динамике показателей по Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) и проанализировать их прогностическую значимость.
4. Разработать клинические математические модели для прогнозирования тяжести течения ожоговой болезни на основании значений показателей системы гемостаза.

Научная новизна. Впервые проведена сравнительная характеристика показателей кислотно-основного состояния, гемодинамики, эндогенной интоксикации и функционального состояния компонентов системы гемостаза в плане ранней диагностики развития синдрома полиорганной дисфункции и определения тяжести течения термической травмы. В результате исследования доказано, что оценка характера нарушений в системе гемокоагуляции и фибринолиза позволяет в первые сутки от момента получения термической травмы определить предикторы развития полиорганной недостаточности у данной категории больных в зависимости от тяжести поражения.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Полученные результаты позволили дополнить знания об особенностях патогенеза, характере изменений в системе гемостаза и фибринолиза при термической травме. Выявлена корреляция между динамикой показателей системы гемокоагуляции с использованием анализатора реологических свойств крови АРП-01 «Меднорд» и тяжестью течения термической травмы. Разработаны клинические математические модели для прогнозирования развития полиорганной недостаточности у пациентов с ожоговой травмой. Индивидуальный подход к коррекции нарушений в системе гемостаза на основании показателей гемокоагулограммы позволяет улучшить результаты лечения у пациентов с тяжелой термической травмой.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Показатели гемодинамики, синдрома эндогенной интоксикации и кислотно-основного состояния в первые сутки от момента получения термической травмы не являются прогностически значимыми критериями в развитии синдрома полиорганной дисфункции/недостаточности у обожженных.

2. Нарушения показателей системы гемостаза и фибринолиза являются ранними предикторами формирования синдрома полиорганной недостаточности/дисфункции у пациентов с ожоговой травмой.

3. Метод гемокоагулографии с использованием анализатора АРП-01 «Меднорд» по сравнению с традиционными методами исследования является более объективным в оценке показателей системы гемостаза у пациентов с ожоговой травмой. Показатели гемокоагулограммы у обожженных позволяют разработать прогностические модели с высоким уровнем чувствительности и специфичности.

Апробация работы. Результаты исследований доложены и обсуждены на областной научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов (Томск, 2007), на Всероссийском конгрессе анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2008). Материалы исследований представлены на X, XI съездах Федерации анестезиологов и реаниматологов России, Всероссийском конгрессе анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2007; Санкт-Петербург, 2008); на IV, V, VI межрегиональных научно-практических конференциях «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2007, 2008, 2009); на II, III межрегиональных научно-практических конференциях «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Томск, 2007, 2008). Основные результаты исследований доложены на заседании общества анестезиологов-реаниматологов Томской области (2009), на межкафедральном заседании кафедр анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии и анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПСС Сибирского государственного медицинского университета (Томск, 2009).

Реализация и внедрение результатов исследования. Результаты проведенного исследования внедрены в практику работы ожогового отделения клиник Томского военно-медицинского института Министерства обороны Российской Федерации. Основные положения исследования используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 1 в ведущем научном журнале, рецензируемом ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 127 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методик исследования, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 20 таблиц и иллюстрирована 19 рисунками. Список литературы включает 244 источника (150 отечественных и 94 иностранных авторов).

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). В основу настоящей работы положены результаты проспективного обследования 50 пациентов с тяжелой термической травмой, находившихся на лечении в ожоговом отделении клиник Томского Военно-медицинского института в период с 2006 по 2008 гг, а также данные ретроспективного анализа 50 историй болезни пациентов с аналогичным патологическим процессом, находившихся на лечении в этом же стационаре в период с 2004 по 2006 гг. Средний возраст пациентов исследуемой группы составил 45,5 лет. Основным критерием включения в исследование послужил индекс тяжести поражения не менее 30 ед.

Исследование проводилось в 3 этапа: исходно (на момент поступления пациента в стационар) – 1-й этап, через 12 часов после поступления – 2-й этап, через 24 часа после поступления – 3-й этап.

Распределение пострадавших по группам проводилось ретроспективно на основании анализа характера течения и исхода заболевания. У пациентов первой группы ($n = 23$) на фоне проводимой интенсивной терапии функция внутренних органов оставалась удовлетворительной, имелись только признаки моноорганного компенсированного поражения сердечно-сосудистой системы в остром периоде ожоговой травмы. Во второй группе ($n = 20$) развивался синдром полиорганной дисфункции/недостаточности с манифестацией поражения почечной и/или печеночной системы, а в третьей группе ($n = 7$) манифестацией полиорганной дисфункции/недостаточности было поражение дыхательной сис-

темы. В первой группе не было случаев летальных исходов, во второй группе - 1 случай летального исхода, в третьей – 6. Таким образом, в первой группе прогноз тяжести течения заболевания был относительно благоприятный, во второй группе – сомнительный, а в третьей – неблагоприятный.

Выбор методов исследования кровообращения был основан на принципе простоты и доступности в широкой клинической практике, и на скорости его осуществления. Состояние системной и периферической гемодинамики оценивалось на основании определения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС), центрального венозного давления (ЦВД), ректально-периферического температурного градиента (РПГ), почасового диуреза (Д), электрокардиография.

Для определения уровня эндогенной интоксикации использовалось определение сорбционной способности эритроцитов - ССЭ (Тогайбаев А. А. и соавт., 1988), содержания молекул средней массы - МСМ (Вальдман Б. Н., 1986; Дорохин Л. М., 1994), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Кальф-Калифу (1941).

Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз оценивался на основании прямого подсчета количества тромбоцитов (Тр) в камере Горяева методом фазово-контрастной микроскопии; определения длительности кровотечения (ДК) по методике Дьюка. Коагуляционное звено системы гемостаза исследовалось на основании определения хронометрических параметров внутренних и внешних механизмов образования протромбиназы и протромбинового комплекса. Для этого проводилось изучение: времени свертывания крови (ВСК) по R. G. Lee и P. D. White; протромбинового времени (ПВ) по A. J. Qwick; протромбинового индекса (ПТИ) по методике В. Н. Туголукова; активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) по J. Caen. Для исследования третьей фазы свертывания крови (образования фибрина) и оценки фибринолитической активности определяли: содержание фибриногена хронометрическим методом по Клаусу; Д-димер качественным вариантом, используя одноразовые тесты Roche CARDIAC D-Dimer, cobas; растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) и продукты деградации фибриногена (ПДФ) с помощью этанолового теста (ЭТ) по Н. С. Godal с соавт. в модификации В. Г. Лычева.

Для комплексной оценки состояния свертывающей системы крови применялся инструментальный метод гемокоагулографии с использованием анализатора реологических свойств крови портативного АРП-01 «Меднорд» (Пчелинцев О. Ю., 1994; Тютрин И. И. и соавт., 1994). Прибор позволяет осуществ-

лять контроль самых незначительных изменений агрегатного состояния крови в процессе ее свертывания. Оценивались следующие показатели: Ag – показатель интенсивности агрегации; t – время реакции; k – константа тромбина; MA – фибрин-тромбоцитарная константа крови; T – начало лизиса; F – суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка.

Тяжесть ожогового поражения оценивалась по классификации, принятой на XXVII Всесоюзном съезде хирургов (1960), согласно которой существует четыре степени глубины термической травмы. В качестве интегральных показателей тяжести ожоговой травмы использовали индекс Бо, индекс тяжести поражения и Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II).

Исследование кислотно-основного состояния проводилось с помощью аппарата «Rapid lab - 865» фирмы Bayer. В данном исследовании оценивались следующие показатели КОС: pH, парциальное напряжение CO_2 артериальной крови ($PaCO_2$), избыток или дефицит оснований (BE).

Методы статистической обработки результатов. Полученные в работе количественные данные обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа с привлечением программ "EXCEL" и "Statistica-6" согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных. Количественные данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика показателей, характеризующих системную и периферическую гемодинамику, отражена в таблице 1. На момент поступления у всех пациентов наблюдался либо гипердинамический (у 62 %), либо нормодинамический (у 38 %) тип кровообращения. Это является отличительной чертой течения ожогового шока. Из полученных результатов следует, что показатели гемодинамики малоинформативны в плане прогнозирования тяжести течения заболевания. Уровень частоты сердечных сокращений и ректально-периферического градиента позволили выделить I группу пациентов на третьем этапе исследования, за счет того, что проводимые мероприятия интенсивной терапии привели к компенсации гемодинамических расстройств и улучшили кровообращение в микроциркуляторном русле. Самым информативным показателем гемодинами-

ки явился почасовой диурез. Он позволил выделить пациентов I группы уже на втором этапе исследования. На третьем этапе исследования уровень почасового диуреза различался при проведении сравнительного анализа между группами I и II, II и III ($p = 0,0001$), I и III группой ($p = 0,00008$).

Таблица 1

Сравнение гемодинамических показателей
в группах на этапах исследования ($M \pm \sigma$)

Анализируемые константы	Группы	Этапы исследования		
		1	2	3
САД, мм рт. ст	I	$131,9 \pm 7,2$	$133,2 \pm 7,3$	$128,6 \pm 6,2$
	II	$132,4 \pm 12,1$	$132,7 \pm 12,9$	$132,3 \pm 10,5$
	III	$131,5 \pm 8,9$	$131,2 \pm 8,4$	$133,8 \pm 8,4$
ДАД, мм рт. ст.	I	$90,8 \pm 7,7$	$89,4 \pm 5,8$	$88,4 \pm 7,3$
	II	$88,7 \pm 6,8$	$88,1 \pm 7,4$	$87,2 \pm 6,9$
	III	$92,3 \pm 6,2$	$91,9 \pm 5,5$	$89,2 \pm 2,4$
ЧСС, уд/мин	I	$106,4 \pm 10,1$	$106,3 \pm 7,5^{\wedge\wedge}$	$82,5 \pm 4,8^{*\wedge\wedge\wedge}$
	II	$107,1 \pm 8,5$	$106,1 \pm 9,2$	$105,3 \pm 8,5$
	III	$115,4 \pm 4,8$	$114,2 \pm 6,4$	$111,6 \pm 4,4^{***}$
РПГ, °	I	$6,92 \pm 0,28$	$6,68 \pm 0,18^{\wedge\wedge}$	$5,04 \pm 0,07^{*\wedge\wedge\wedge}$
	II	$7,02 \pm 0,26$	$6,79 \pm 0,15$	$6,44 \pm 0,14$
	III	$6,94 \pm 0,26$	$6,84 \pm 0,21$	$6,67 \pm 0,16^{***}$
Д, мл/час	I	$27,35 \pm 2,86^{\wedge}$	$53,90 \pm 4,82^{*\wedge\wedge}$	$78,32 \pm 4,74^{*\wedge\wedge\wedge}$
	II	$26,12 \pm 2,12$	$28,29 \pm 4,60$	$44,60 \pm 15,3^{**}$
	III	$24,20 \pm 3,68$	$22,70 \pm 5,62^{***}$	$18,64 \pm 3,98^{***}$
ЦВД, мм вод. ст.	I	$1,84 \pm 2,15$	$3,24 \pm 2,05$	$5,18 \pm 2,25$
	II	$1,76 \pm 2,23$	$4,10 \pm 3,26$	$6,66 \pm 2,54$
	III	$1,79 \pm 2,19$	$3,20 \pm 1,98$	$4,45 \pm 2,68$

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении параметров I и II групп; ** - $p < 0,05$ при сравнении параметров II и III групп; *** - $p < 0,05$ при сравнении параметров I и III групп; $\wedge$ - $p < 0,05$ при сравнении параметров 1 и 2 этапов внутри группы; $\wedge\wedge$ - $p < 0,05$ при сравнении параметров 2 и 3 этапов внутри группы; $\wedge\wedge\wedge$ - $p < 0,05$ при сравнении параметров 3 и 1 этапов внутри группы.

Динамика показателей синдрома эндогенной интоксикации представлена в таблице 2. При анализе данных второго этапа наблюдается начало формирования синдрома эндогенной интоксикации. Поскольку он является важным, но

не первичным патогенетическим звеном у пациентов с термической травмой, уровень характеризующих его показателей остается субкомпенсированным через 12 часов. На третьем этапе отсутствие значимой динамики в показателях эндотоксемии в I группе обусловлено формированием генерализованных процессов изменения метаболизма за счет деструкции тканей. Активация процессов перекисного окисления липидов, гиперпродукция ферментов, изменение биосинтетических процессов с преобладанием катаболизма приводят к повышенному содержанию токсических веществ в организме.

Таблица 2

Сравнение показателей эндогенной интоксикации
в группах на этапах исследования ($M \pm \sigma$)

Анализируемые константы	Группы	Этапы исследования		
		1	2	3
МСМ, у.е.	I	$0,27 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,02^*$
	II	$0,28 \pm 0,01^\wedge$	$0,27 \pm 0,01^{\wedge\wedge}$	$0,35 \pm 0,03$
	III	$0,26 \pm 0,01^\wedge$	$0,29 \pm 0,02^{\wedge\wedge}$	$0,38 \pm 0,01^{**}$
ССЭ, %	I	$43,70 \pm 1,05$	$43,30 \pm 1,68$	$43,38 \pm 1,08^*$
	II	$43,92 \pm 0,75^\wedge$	$45,30 \pm 1,18^{\wedge\wedge}$	$50,24 \pm 0,86$
	III	$43,38 \pm 1,12^\wedge$	$45,72 \pm 0,96^{\wedge\wedge}$	$51,30 \pm 0,86^{**}$
ЛИИ, ед	I	$2,12 \pm 1,28$	$1,76 \pm 0,95$	$1,89 \pm 0,91$
	II	$2,03 \pm 1,05$	$2,24 \pm 0,94$	$2,20 \pm 0,79$
	III	$2,14 \pm 1,28$	$2,27 \pm 1,13$	$2,30 \pm 1,49$

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении параметров I и II групп; ** - $p < 0,05$ при сравнении параметров I и III групп; $^\wedge$ - $p < 0,05$ при сравнении параметров 1 и 3 этапов внутри группы; $^{\wedge\wedge}$ - $p < 0,05$ при сравнении параметров 2 и 3 этапов внутри группы.

Во второй и третьей группе уровень МСМ и ССЭ статистически достоверно различается с первой группой. Это связано с тем, что помимо вышеперечисленных механизмов у больных сравниваемых групп снижена функциональная активность детоксицирующих систем организма и нарушены процессы элиминации токсических веществ. Таким образом, исследование показателей степени выраженности эндогенной интоксикации в первые сутки от момента получения термической травмы не дает достаточно объективной информации о степени тяжести патологического процесса.

Динамика показателей гемостаза представлена в таблице 3. Анализируя полученные данные, выявлено, что у всех пациентов на этапе поступления наблюдалось укорочение хронометрических параметров внутренних и внешних механизмов образования протромбиназы и протромбинового комплекса с компенсаторной активацией фибринолиза.

Таблица 3

Сравнение лабораторных показателей гемостаза
в группах на этапах исследования ($M \pm \sigma$)

Анализируемые константы	Группы	Этапы исследования		
		1	2	3
Тромбоциты, г/л	I	274,3 $\pm$ 28,2*	284,3 $\pm$ 23,5*	290,8 $\pm$ 19,9*
	II	273,5 $\pm$ 26,2	268,0 $\pm$ 30,0	243,0 $\pm$ 33,1
	III	165,1 $\pm$ 11,2**	126,1 $\pm$ 10,52**	92,8 $\pm$ 7,56**
ДК, мин	I	2,28 $\pm$ 0,64	2,53 $\pm$ 0,22	3,01 $\pm$ 0,84
	II	2,12 $\pm$ 0,48	2,32 $\pm$ 0,74	2,64 $\pm$ 0,62
	III	2,31 $\pm$ 0,81	2,64 $\pm$ 1,01^^	4,82 $\pm$ 1,04***^^^
ВСК, мин	I	4,92 $\pm$ 0,48	5,18 $\pm$ 0,92	5,26 $\pm$ 0,18*
	II	5,12 $\pm$ 0,54	5,42 $\pm$ 0,76	5,17 $\pm$ 0,26
	III	5,24 $\pm$ 0,81	5,68 $\pm$ 0,44^^	7,14 $\pm$ 1,04***^^^
ПВ, с	I	16,48 $\pm$ 0,41	16,71 $\pm$ 0,32	18,5 $\pm$ 1,41
	II	16,32 $\pm$ 0,44	16,21 $\pm$ 0,47	16,1 $\pm$ 2,34
	III	16,28 $\pm$ 0,48	19,03 $\pm$ 2,38	22,41 $\pm$ 4,02^^^
ПТИ, %	I	115,2 $\pm$ 2,9	113,7 $\pm$ 2,2	104,6 $\pm$ 8,9*
	II	116,4 $\pm$ 3,2	117,2 $\pm$ 3,5	118,1 $\pm$ 19,9
	III	116,7 $\pm$ 3,5	99,84 $\pm$ 14,2	84,7 $\pm$ 18,6***^^^
АЧТВ, с	I	28,31 $\pm$ 1,17	29,14 $\pm$ 0,82*	34,00 $\pm$ 1,22^^^
	II	27,70 $\pm$ 0,72	28,78 $\pm$ 1,04	36,14 $\pm$ 8,03^^^
	III	28,02 $\pm$ 0,44^	43,23 $\pm$ 2,47**	49,5 $\pm$ 5,27***^^^

*Примечание:** - $p < 0,05$ при сравнении параметров I и III групп; ** - $p < 0,05$ при сравнении параметров II и III групп; ^ - $p < 0,05$ при сравнении параметров 1 и 2 этапов внутри группы; ^^ - $p < 0,05$ при сравнении параметров 2 и 3 этапов внутри группы; ^^ - $p < 0,05$ при сравнении параметров 3 и 1 этапов внутри группы.

Основная динамика показателей отображается на третьем этапе исследования. В первой группе наблюдалась тенденция к нормализации изменений по-

казателей гемостаза. Во второй группе сохранялась повышенная активность сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного компонентов гемостаза и фибринолиза. В третьей группе исходно наблюдалась тромбоцитопения, которая продолжала нарастать на этапах исследования. Изначально активность сосудисто-тромбоцитарного звена была в пределах или выше нормальных значений, но к третьему этапу произошло снижение его активности. Отмечено снижение активности коагуляционного компонента системы гемостаза и тенденции к истощению противосвертывающих факторов.

Несмотря на динамику средних величин, отраженную в таблице 3, показатели, полученные в данном исследовании на третьем этапе во II и III группах, были неоднозначны. Это прослеживается по уровню стандартного отклонения и доверительного интервала (ДИ). Так, во второй группе ПТИ равен $104,6 \pm 8,90$ % (ДИ 95 % 109,38 – 126,82), уровень АЧТВ $36,14 \pm 8,03$ с (ДИ 95 % 32,62 – 39,66), а в третьей группе значение ПТИ $84,7 \pm 18,6$ % (ДИ 95 % 70,5 – 98,9), а АЧТВ – $49,5 \pm 5,27$ с (ДИ 95 % 45,53 – 53,47). Статистически достоверная разница на этапах исследования была выявлена в ряде показателей при сравнении I и III, II и III групп, разницы между показателями I и II группами не было.

Дополнить и уточнить полученные результаты удалось при исследовании гемостаза методом гемокоагулографии. На первом этапе исследования у всех пациентов было выявлено повышение активности коагуляционного компонента гемостаза. Показатели агрегационной активности тромбоцитов находились в пределах нормы, но высокий уровень значений свидетельствовал о повышении их активности (рисунок 1). Уровень фибринолитической активности был в пределах нормы (рисунок 2). Достоверных различий в сравнении между группами выявлено не было. На втором этапе работы в первой группе исследуемые константы оставались на прежнем уровне. Во второй группе в динамике снижался уровень α , κ и T (рисунок 3), увеличился уровень показателей МА (рисунок 1) и F (рисунок 2), что свидетельствует о нарастании гиперкоагуляции и повышении фибринолитической активности.

В третьей группе было отмечено снижение агрегационной способности тромбоцитов, значения фибрин-тромбоцитарной константы крови и суммарного показателя ретракции и спонтанного лизиса сгустка, а также появилась тенденция к нарастанию хронометрических констант, что свидетельствует о снижении коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного потенциала крови и фибринолитической активности. На втором этапе исследования появились определенные тенденции к расхождению изучаемых констант. Однако, при их сравне-

нии достоверная разница была между всеми группами была только по суммарному показателю ретракции и спонтанного лизиса сгустка. Разница между I и III, II и III группами выявлена по интенсивности агрегации тромбоцитов и фибрин-тромбоцитарной константе крови (рисунок 1, 2, 3).

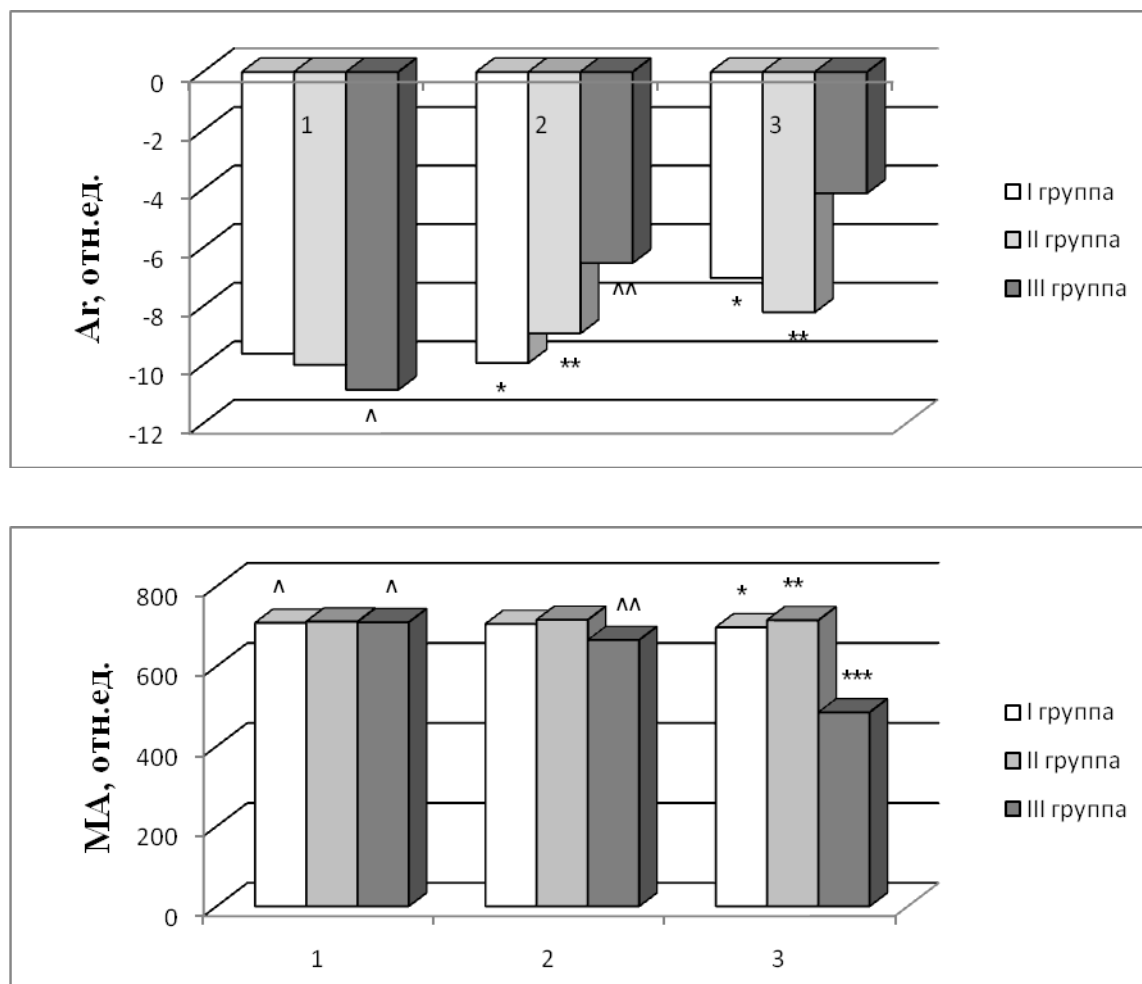


Рисунок 1. Динамика структурных показателей гемокоагулограммы на этапах исследования

Примечание: 1, 2, 3 – этапы исследования; * - $p < 0,001$ при сравнении параметров I и II группы на одном этапе; ** - $p < 0,001$ при сравнении параметров II и III группы на одном этапе; *** - $p < 0,001$ при сравнении параметров I и III группы на одном этапе; ^ - $p < 0,001$ при сравнении параметров 1 и 3 этапов в группе; ^^ - $p < 0,001$ при сравнении параметров 2 и 3 этапов.

На третьем этапе исследования в первой группе все средние величины были в пределах нормальных значений. Во второй группе продолжалось укорочение хронометрических констант τ , k , T (рисунок 3), увеличился уровень показателя F (рисунок 2), показатель MA (рисунок 1) оставался на прежнем уровне, т.е. выше нормальных значений. В третьей группе развивалась коагулопатия со

снижением фибринолитической активности. На третьем этапе исследования была получена статистически достоверная разница между всеми группами по всем показателям, кроме Ar .

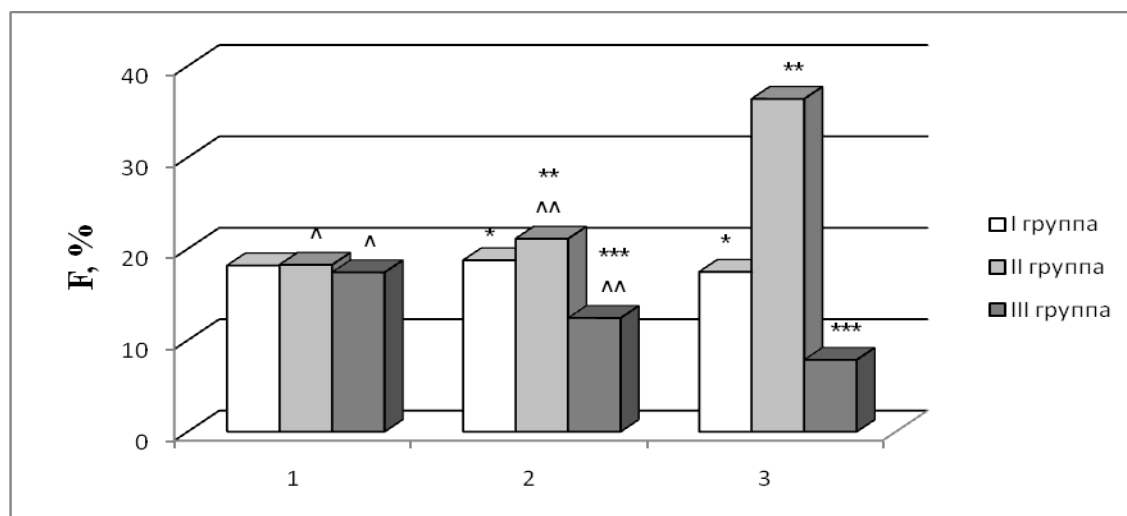


Рисунок 2. Динамика показателя фибринолитической активности на этапах исследования

Примечание: 1, 2, 3 – этапы исследования; * - $p < 0,001$ при сравнении параметров I и II группы на одном этапе; ** - $p < 0,001$ при сравнении параметров II и III группы на одном этапе; *** - $p < 0,001$ при сравнении параметров I и III группы на одном этапе; ^ - $p < 0,001$ при сравнении параметров 1 и 3 этапов в группе; ^^ - $p < 0,001$ при сравнении параметров 2 и 3 этапов в группе.

Таким образом, показатели, полученные при гемокоагулографии аппаратом АРП – 01 не противоречили полученным лабораторным данным. При исследовании динамики показателей гемокоагулограммы каждой группы на этапах интенсивной терапии выявлена определенная закономерность изменения изучаемых констант с формированием на третьем этапе определенного типа реакции системы гемостаза в каждой группе. В первой группе отмечалась нормализация всех исследуемых констант. Следовательно, в данной группе интенсивная терапия позволяет нормализовать изменения в системе гемостаза, восстановить периферический кровоток и избежать развития полиорганной недостаточности/дисфункции. Такая динамика изменений в системе гемостаза свидетельствует о благоприятном прогнозе тяжести течения заболевания, что подтверждается ретроспективным анализом характера течения и исхода заболевания. Случаев летальных исходов в данной группе не было.

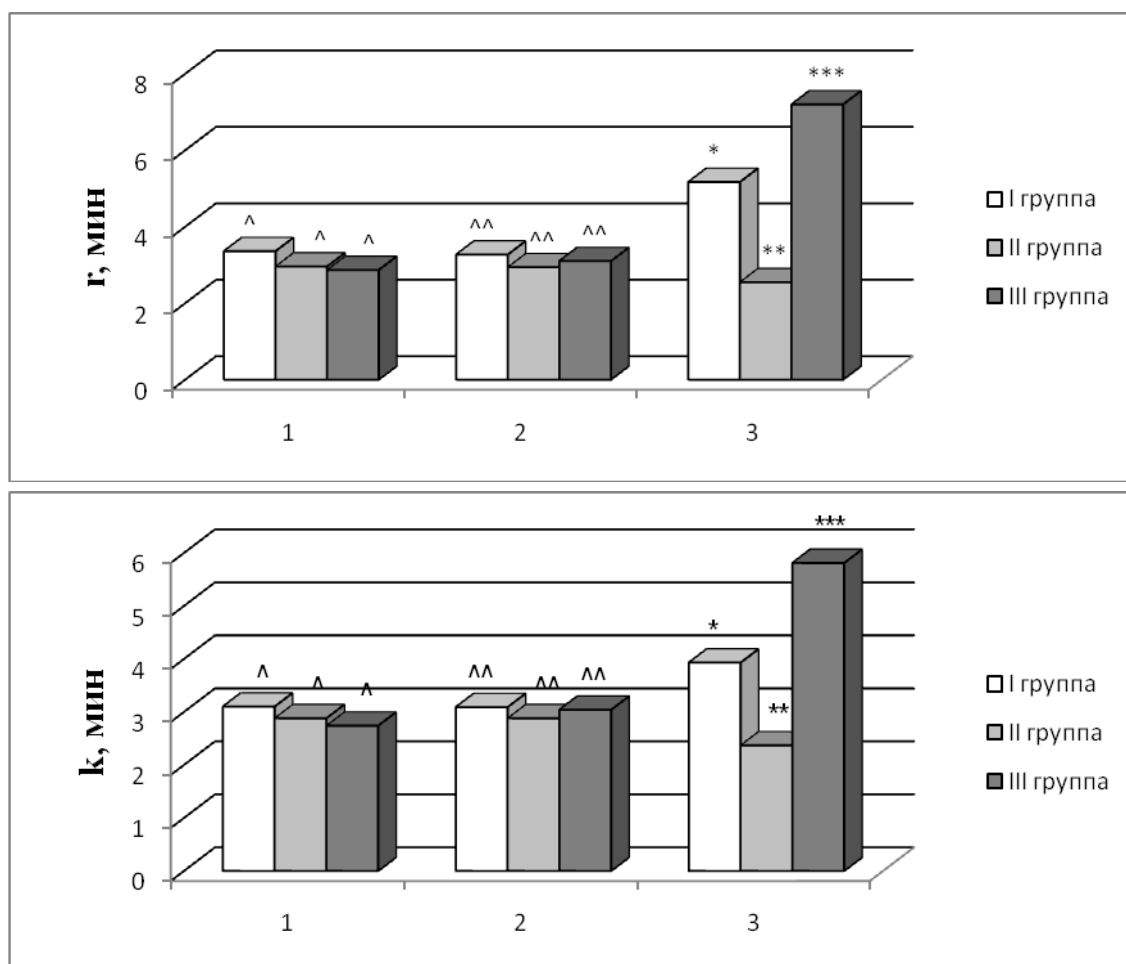


Рисунок 3. Динамика хронометрических показателей гемокоагулограммы на этапах исследования

Примечание: 1, 2, 3 – этапы исследования; * - $p < 0,001$ при сравнении параметров I и II группы на одном этапе; ** - $p < 0,001$ при сравнении параметров II и III группы на одном этапе; *** - $p < 0,001$ при сравнении параметров I и III группы на одном этапе; ^ - $p < 0,001$ при сравнении параметров 1 и 3 этапов в группе; ^^ - $p < 0,001$ при сравнении параметров 2 и 3 этапов в группе.

Во второй группе через сутки от момента получения травмы нарастала активность коагуляционного звена гемостаза и фибринолитической активности. Такая динамика показателей позволяет говорить о сомнительном прогнозе в данной группе пациентов (что подтверждается ретроспективным анализом характера течения и исхода заболевания), поскольку прогрессирование внутрисосудистого тромбообразования ведет к ухудшению микроциркуляции в органах и тканях, что проявляется формированием полиорганной недостаточности/дисфункции. Своевременная терапия препаратами для коррекции изменений в системе гемостаза позволяет поддержать периферическое кровообращение на достаточном уровне и снизить летальность в данной группе. Однако да-

же при проведении адекватной терапии возможно формирование «порочных» кругов органических повреждений. У пациентов третьей группы на третьем этапе исследования было выявлено формирование коагулопатии на фоне угнетения фибринолиза. Данный вид динамики в системе гемостаза приводит к развитию тромбоза микроциркуляторного русла с переходом в гипокоагуляцию. Это приводит к развитию кровоизлияний в органах и тканях. Поэтому пациенты с данной динамикой изменений показателей гемостаза относятся к группе с неблагоприятным прогнозом тяжести течения термической травмы, что подтверждается ретроспективным анализом характера течения и исхода заболевания.

Для поддержки принятия решений в прогнозировании тяжести течения ожоговой травмы было выполнено построение клинической математической модели. Статистические расчеты проводились по методу логистической регрессии. 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:

$$f = + \sum_i^{0.6} A_i \times X_i ,$$

где f – полученное значение от суммирования выбранных весовых коэффициентов (по обследуемому пациенту);

A_i – весовой коэффициент;

X_i – значение признака.

Формула расчета вероятности представлена в виде:

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

где P – вероятность отношения пациента к первой классифицируемой группе;

e – величина постоянная, равная 2,718;

$\bar{P} = 1 - P$ – вероятность отношения пациента ко второй классифицируемой группе.

Чувствительность и специфичность метода смотрелись на выборке, смоделированной на основании исходных данных.

Клиническая модель для групп пациентов с благоприятным и сомнительным прогнозом представлена: $f = (-23,942) + 0,311 \times r + 1.565 \times k + 0.407 \times T$; для показателей r , k и T ; чувствительность (Se) данной модели со-

ставила – 89 % и специфичность (Sp) – 93 %; $f = 33,628 + 0,119 \times Ar + (-0,012) \times MA + (-0,923) \times F$; Se – 98 %, Sp – 97 % для показателей Ar, MA и F. Клиническая модель для групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом представлена: $f = 70,080 + (-0,160) \times r + (-2,410) \times k + (-1,028) \times T$; Se – 98 %, Sp – 97 % для показателей r, k и T; $f = (-40,032) + (-0,140) \times Ar + 0,061 \times MA + 0,373 \times F$; Se – 96 %, Sp – 95 % для показателей Ar, MA и F. Клиническая модель для групп пациентов с сомнительным и неблагоприятным прогнозом представлена: $f = 224,565 + (-5,733) \times r + (-7,947) \times k + (-3,197) \times T$; Se – 100 %, Sp – 100 % для показателей r, k и T; $f = (-177,924) + 1,398 \times Ar + 0,164 \times MA + 3,950 \times F$; Se – 100 %, Sp – 100 % для показателей Ar, MA и F.

Тем же методом для сравнения разработаны математические модели для традиционных показателей системы гемостаза: ДК, ВСК, ПТИ и АЧТВ. Клиническая модель для групп пациентов с благоприятным и сомнительным прогнозом представлена: $f = 1,176 + 1,081 \times ДК + 2,666 \times ВСК + (-0,105) \times ПТИ + (-0,177) \times АЧТВ$; Se – 85 %, Sp – 80 %; для групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом: $f = 148,229 + (-3,680) \times ДК + (-16,370) \times ВСК + 0,477 \times ПТИ + (-2,188) \times АЧТВ$; Se – 98 %, Sp – 97 %; для групп пациентов с сомнительным и неблагоприятным прогнозом: $f = 128,697 + (-16,308) \times ДК + (-17,074) \times ВСК + 0,340 \times ПТИ + (-0,19) \times АЧТВ$; Se – 97 %, Sp – 96 %.

Индекс Бо и ИТП рассчитывались однократно, поскольку их уровень напрямую зависит от площади и глубины поражения. При анализе результатов расчета индекса Бо статистически достоверная разница была выявлена между первой и третьей группой ($p = 0,03$). Результаты соотношения пациентов по величине индекса Бо представлены в таблице 4. При расчете ИТП также статистически достоверная разница была выявлена между первой и третьей группой ($p = 0,023$). Анализ соотношения пациентов по ИТП представлен в таблице 5.

Как видно из таблиц 4, 5 распределение показателей во второй группе нельзя расценить однозначно. Основное неудобство этих шкал, в том, что их значения являются фиксированными величинами. Это не позволяет использовать их для оценки эффективности проводимой интенсивной терапии.

Таблица 4

Анализ степени тяжести исследуемых групп по индексу Бо

Индекс Бо	Количество пациентов (%) в группах		
	I группа	II группа	III группа
менее 60 ед.	47,8	20	28,6
61-80 ед.	47,8	40	14,3
81-100 ед.	4,4	40	42,8
более 101 ед.	-	-	14,3

Таблица 5

Анализ степени тяжести исследуемых групп по ИТП

ИТП	Количество пациентов (%) в группах		
	I группа	II группа	III группа
30-60 ед.	69,5	40	-
61-80 ед.	17,5	20	14,4
81-100 ед.	13,0	20	42,8
более 101 ед.	-	20	42,8

Динамика показателей баллов по шкале SAPS II в первой группе была следующей: $21,47 \pm 2,97$ балла на первом этапе, $21,9 \pm 2,95$ – на втором этапе и $22,17 \pm 3,30$ – на третьем. Во второй группе на первом этапе $21,15 \pm 3,03$ балла, на втором этапе $21,7 \pm 2,88$ балла и на третьем этапе $23,85 \pm 3,83$. В третьей группе на первом этапе $23,57 \pm 4,11$ балла, во второй группе $24,0 \pm 4,12$ балла и в третьей – $26,57 \pm 3,46$ балла. Статистически достоверная разница была выявлена при сравнении первой и третьей группы на 3 этапе исследования. Несмотря на это, из приведенных выше результатов видно, что уровень полученных баллов достаточно низкий. Это связано с низким количеством баллов при оценке физиологических функций, поскольку в течение суток у пациентов еще не формируется системная недостаточность, а гемодинамика на первой стадии ожоговой болезни не страдает. Колебания количества баллов в первые сутки исследования происходит в основном за счет электролитных нарушений.

При исследовании кислотно-основного состояния, исходно во всех группах был диагностирован декомпенсированный недыхательный ацидоз за счет метаболических нарушений с умеренной легочной компенсацией. На втором этапе исследования существенных изменений в динамике показателей зафиксиро-

ровано не было, а на третьем этапе было выявлено уменьшение дефицита оснований во всех группах. При межгрупповом сравнении достоверная разница получена только в показателе ВЕ на третьем этапе исследования при сравнении первой и третьей групп.

Также, в нашем исследовании продолжался ежедневный контроль и анализ гемокоагулограммы у пациентов с повышенной активностью сосудистотромбоцитарного, коагуляционного компонентов системы гемостаза и фибринолитической активности для проведения индивидуальной коррекции доз дезагрегантов, антикоагулянтов и свежезамороженной плазмы. Ретроспективно эти пациенты были объединены в группу с сомнительным прогнозом. Средний койко-день во второй группе составил $36,7 \pm 6,1$; летальность – 5 %. Оценка эффективности коррекции нарушений в системе гемостаза проводилась путем сравнительного анализа характера течения и исхода заболевания, в котором в качестве группы сравнения использовались данные ретроспективного анализа 50 историй болезни пациентов с аналогичным патологическим процессом, подобранные по тем же критериям. В этой группе продолжительность лечения составила $46,2 \pm 3,6$ ($p = 0,03$), летальность – 10 %. Таким образом, индивидуальный подход к лечению в данной группе позволил достоверно снизить среднюю продолжительность лечения и показатели летальности.

ВЫВОДЫ

1. Показатели кровообращения, эндогенной интоксикации и кислотно-основного состояния не являются ранними предикторами в прогнозировании развития полиорганной дисфункции у пациентов с ожоговой травмой, и, следовательно, оценке тяжести течения данной патологии. Информативны в выявлении группы с благоприятным прогнозом следующие изученные показатели: ЧСС, РПГ, Д, МСМ, ССЭ и ВЕ ($p < 0,05$).

2. Динамика баллов по шкале SAPS II, индекс Бо и индекс тяжести поражения не дают полной объективной информации в плане раннего прогнозирования формирования полиорганной дисфункции.

3. На этапах исследования выделено три типа реакции системы гемокоагуляции на термическую травму, соответствующих благоприятному, сомнительному и неблагоприятному характеру течения заболевания. Чувствительность и специфичность клинических моделей, основанных на традиционных

показателях системы гемостаза ниже в сравнении с моделями по результатам гемокоагулографии аппаратом «Меднорд» у обожженных.

4. Разработаны клинические модели для прогнозирования тяжести течения термической травмы. Клиническая модель для благоприятного и сомнительного прогноза представлена: $f = (-23,942) + 0,311 \times r + 1,565 \times k + 0,407 \times T$; $Se - 89 \%$, $Sp - 93 \%$ для показателей r , k и T ; $f = 33,628 + 0,119 \times Ar + (-0,012) \times MA + (-0,923) \times F$; $Se - 98 \%$, $Sp - 97 \%$ для показателей Ar , MA и F . Клиническая модель для благоприятного и неблагоприятного прогноза представлена: $f = 70,080 + (-0,160) \times r + (-2,410) \times k + (-1,028) \times T$; $Se - 98 \%$, $Sp - 97 \%$ для показателей r , k , T ; $f = (-40,032) + (-0,140) \times Ar + 0,061 \times MA + 0,373 \times F$; $Se - 96 \%$, $Sp - 95 \%$ для показателей Ar , MA и F . Клиническая модель для сомнительного и неблагоприятного прогноза представлена: $f = 224,565 + (-5,733) \times r + (-7,947) \times k + (-3,197) \times T$; $Se - 100 \%$, $Sp - 100 \%$ для показателей r , k и T ; $f = (-177,924) + 1,398 \times Ar + 0,164 \times MA + 3,950 \times F$; $Se - 100 \%$, $Sp - 100 \%$ для показателей Ar , MA и F .

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки тяжести течения заболевания и раннего прогнозирования возможности развития синдрома полиорганной дисфункции у больных с тяжелой ожоговой травмой рекомендовано использовать разработанные клинические модели, основанные на показателях гемокоагулограмм при исследовании анализатором АРП-01 «Меднорд».

2. В первые сутки нахождения больного в стационаре не целесообразно ориентироваться на исследованные в данной работе показатели гемодинамики, эндотоксемии, кислотно-основного состояния для прогнозирования развития полиорганной недостаточности у пациентов с ожоговой травмой.

3. Для исследования свертывающей системы крови помимо традиционных методик, рекомендовано использовать метод гемокоагулографии аппаратом АРП – 01 «Меднорд».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Поплавская О.Г.** Изменения в системе гемостаза у пациентов с ожоговой травмой / **О.Г. Поплавская**, В.Е. Шипаков // Сборник статей по материалам III межрегиональной конф. «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии». – Томск, 2008. – С. 74-75.
2. Шипаков В.Е. Прогнозирование тяжести течения ожоговой болезни / **О.Г. Поплавская**, В.Е. Шипаков, О.Ю. Домнич // Сборник статей по материалам II межрегиональной конф. «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии». – Томск, 2007. – С. 93-94.
3. **Поплавская О.Г.** / Профилактика развития синдрома полиорганной недостаточности у больных с тяжелой ожоговой травмой // **О.Г. Поплавская**, В.Е. Шипаков // Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии: матер. VI научно-практ. конф. – Новосибирск, 2009. – С. 127-128.
4. Нарушение функционального состояния компонентов системы гемостаза у хирургических больных / В.Е.Шипаков, Н.В. Рязанцева, **О.Г. Поплавская**, С.М.Дадэко, О.Н. Попадейкин // Сб. трудов Областной клинической больницы. – Томск, 2007. – Вып. 14. – С.163–168.
5. **Поплавская О.Г.** Мониторинг системы гемостаза у пациентов с тяжелой ожоговой травмой / **О.Г. Поплавская**, В.Е. Шипаков, Д.В. Алексеев // Материалы всероссийского конгресса анестезиологов-реаниматологов и главных специалистов «Современные достижения и будущее анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации». – Москва, 2007. – С. 181-182.
6. **Поплавская О.Г.** Исследование системы гемостаза у больных с ожоговой болезнью / **О.Г. Поплавская**, В.Е. Шипаков, Д.В. Алексеев // Сибирский консилиум. – 2008. – № 2. – С. 58-59.
7. Шипаков В.Е. Оценка тяжести ожогового шока по характеру расстройств в системе гемостаза / В.Е. Шипаков, **О.Г. Поплавская**, И.И. Тютрин, Е.Г. Рипп // Сибирский консилиум. – 2007. – № 2. – С. 77-78.
8. Алексеев Д.В. Значение мониторинга системы гемостаза для профилактики СПОН у больных с перитонитом / Д.В. Алексеев, В.Е. Шипаков, **О.Г. Поплавская** // Сибирский консилиум. – 2007. – № 2. – С. 8-9.
9. **Поплавская О.Г.** Прогнозирование развития полиорганной дисфункции у ожоговых больных / **О.Г. Поплавская**, В.Е. Шипаков, Д.В. Алексеев // Материалы XI Всероссийского Съезда анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2008. – С. 207-208.

10. **Поплавская О.Г.** Прогнозирование тяжести течения ожоговой болезни / **О.Г. Поплавская, В.Е. Шипаков** // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 74-75.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

САД	– систолическое артериальное давление
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЦВД	– центральное венозное давление
РПГ	– ректально-периферический градиент
Д	– почасовой диурез
ССЭ	– сорбционная способность эритроцитов
МСМ	– молекулы средней массы
ЛИИ	– лейкоцитарный индекс интоксикации
Тр	– тромбоциты
ВСК	– время свертывания крови
ПВ	– протромбиновое время
ПТИ	– протромбиновый индекс
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
РФМК	– растворимые фибрин-мономерные комплексы
ПДФ	– продукты деградации фибрина
ЭТ	– этаноловый тест
КОС	– кислотно-основное состояние
ВЕ	– дефицит или избыток оснований