

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ БССР
МИНСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 616.34.-022-036.11-005.1-03] -053.2

БУРАКОВСКИЙ Николай Иванович

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ
ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

14.00.09 - педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Минск - 1990

Работа выполнена на кафедре детских инфекций Минского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института.

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент А.А.Астапов

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор И.В.Иванов

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор М.П.Павлова
доктор медицинских наук, профессор В.В.Гебеш

Ведущая организация: II Московский ордена Ленина государственный медицинский институт имени Н.И.Пирогова.

Защита состоится "30" октября 1990 г. в "15" часов на заседании специализированного Совета К 077.01.02 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук при Минском ордена Трудового Красного Знамени государственном медицинском институте (220798, г.Минск, пр. Дзержинского, 83).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан " " сентября 1990г.

Ученый секретарь
специализированного Совета
кандидат медицинских наук
доцент

Г.И.РЕУТСКАЯ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. Нарушения гемостаза по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) являются важным компонентом патогенеза тяжелых форм острых кишечных инфекций у детей первого года жизни. При неадекватной коррекции указанных нарушений отмечается прогрессирование ДВС-синдрома, что значительно ухудшает прогноз заболевания (А.Ж.Нурмуханбетова, 1982; О.П.Морозова, 1984; И.В.Иванов, 1987).

В существующей литературе нет единого взгляда на оптимальный способ коррекции нарушений гемостаза при кишечных инфекциях у детей. Многие авторы рекомендуют при лечении этих больных использовать гепарин, активаторы фибринолиза (Н.М.Махвиладзе, М.С.Мачабели, 1983, 1988; В.Г.Патежк, 1984). С другой стороны, появляется все больше сведений о недостаточной эффективности гепаринотерапии, а также о развитии тяжелых осложнений при проведении антикоагулянтной и фибринолитической терапии (Д.М.Зубаиров и соавт., 1985; J.Hirsch, 1986; J.Bouvier, 1988).

В основе гемостазиологических расстройств лежит как прямое воздействие на гемостаз бактериальных токсинов, так и активация гемостаза в результате микроциркуляторных и обменных нарушений, сопровождающих тяжелые формы кишечных инфекций у детей грудного возраста. Очевидно, что применение методов лечения, направленных на устранение интоксикации, дегидратации, гемодинамических расстройств, будет способствовать и устранению нарушений гемостаза (М.И.Ращинский, 1984; С.Г.Пак и соавт., 1988).

Одним из основных методов патогенетической терапии у этих больных является инфузия кристаллоидных и коллоидных плазмозаместителей. В имеющихся немногочисленных работах (М.В.Коваль и соавт., 1985; С.А.Крамарев, 1990) приводятся противоречивые сведения, касающиеся изменений гемостаза под воздействием комплексной инфузионной терапии. До настоящего времени не изучено влияние свежемороженой донорской плазмы на состояние гемостаза у детей, больных тяжелыми формами кишечных инфекций.

В последнее время появились единичные сообщения об успешном применении плазмафереза в лечении кишечных токсикозов у детей (Ю.Е.Малаховский и соавт., 1988). Вместе с тем, вопросы применения плазмафереза в лечении тяжелых форм кишечных инфекций, сопровождающихся нарушениями гемостаза, совершенно не разработаны: не проводилось комплексного изучения эффективности плазмафереза при данной патологии, не изучено его воздействие на параметры

гемостаза при различных стадиях ДВС-синдрома, не определены показания к включению плазмафереза в состав лечебных мероприятий и тактика лабораторного контроля за его применением.

Таким образом, изучение изменений гемостаза у детей, больных тяжелыми формами кишечных инфекций, на фоне применения плазмозаменителей, свежзамороженной плазмы и плазмафереза является актуальной проблемой, имеющей научное и практическое значение.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Разработать патогенетическое обоснование коррекции нарушений гемостаза путем рационального использования плазмозаменителей, свежзамороженной плазмы и плазмафереза при тяжелых формах острых кишечных инфекций у детей первого года жизни.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

1. Разработать методику проведения плазмафереза у детей раннего возраста.
2. Изучить изменения гемостаза при использовании плазмозамещающих растворов, свежзамороженной плазмы и плазмафереза в лечении тяжелых форм острых кишечных инфекций у детей.
3. Оценить эффективность комплексной терапии с использованием плазмозаменителей, свежзамороженной плазмы и плазмафереза при лечении больных с I, II и III стадиями ДВС-синдрома.
4. Разработать практические рекомендации по рациональному применению различных методов патогенетической терапии для обеспечения эффективной коррекции нарушений гемостаза.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Проведено комплексное клинико-лабораторное исследование изменений гемостаза у детей первого года жизни, больных тяжелыми формами острых кишечных инфекций, на фоне инфузии плазмозамещающих растворов и свежзамороженной плазмы.

Впервые проанализированы результаты использования плазмафереза в лечении кишечных инфекций у детей грудного возраста, изучено влияние плазмафереза на состояние гемостаза у этих больных, разработаны показания к его применению.

Произведена сравнительная оценка эффективности различных методов патогенетической терапии (инфузии плазмозаменителей, криоплазменной терапии, плазмафереза) в зависимости от глубины и ха-

рактера гемостазиологических нарушений (стадии ДВС-синдрома) и обоснована возможность обеспечения коррекции нарушений гемостаза путем рационального применения этих методов лечения.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ.

1. Показана возможность осуществления динамического контроля за состоянием гемостаза при тяжелых формах острых кишечных инфекций у детей путем использования доступных и быстро выполнимых лабораторных тестов: АПТВ, АКГ, каолинового и тромбинового времени, протромбинового индекса, содержания фибриногена, РФМК, АТ-III, активности пламина, плазминогена, АПА, содержания тромбоцитов.
2. Предложена простая и безопасная методика проведения плазмафереза у детей раннего возраста, пригодная к использованию в условиях практического здравоохранения.
3. Определены показания к применению свежзамороженной плазмы и плазмафереза в лечении тяжелых форм острых кишечных инфекций у детей грудного возраста.
4. Предложена схема выбора терапевтических мероприятий (инфузия плазмозаменителей, криоплазменная терапия, плазмаферез) в зависимости от стадии ДВС-синдрома.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.

1. Нарушения гемостаза по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови играют важную роль в патогенезе тяжелых форм острых кишечных инфекций у детей первого года жизни, нередко определяя течение и исход заболеваний.
2. Клиническая эффективность кристаллоидных и коллоидных плазмозаменителей, свежзамороженной плазмы и плазмафереза, а также их корригирующее воздействие на нарушения гемостаза зависят от глубины и характера гемостазиологических расстройств - стадии ДВС-синдрома.
3. Пронесение коррекции нарушений гемостаза при тяжелых формах острых кишечных инфекций у детей путем рационального (в зависимости от стадии ДВС-синдрома) сочетания инфузионной, криоплазменной терапии и плазмафереза способствует повышению эффективности и безопасности лечения.

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ.

Трехлетнее (1987-1989 гг.) применение принципов рациональной коррекции нарушений гемостаза при лечении тяжелых форм острых кишечных инфекций у детей первого года жизни в медсанчасти ПО "Химволокно" (г. Могилев) привело к значительному уменьшению летальности по данной нозологической единице (с 3,5% до 0,68%) при одновременном сокращении в 1,8 раза потребности в компонентах крови. Результаты исследований используются также в отделении экстракорпоральной детоксикации и отделении реанимации и интенсивной терапии Могилевской областной больницы, детских отделениях Ташаузской городской больницы (Туркменская ССР) и Шадринской городской детской больницы (Курганская область, РСФСР), в детской инфекционной клинической больнице г. Минска.

По материалам диссертации разработано и внедрено 6 рационализаторских предложений, получено положительное решение Госкомитета по изобретениям и открытиям о выдаче авторского свидетельства на изобретение "Способ определения чувствительности к плазмаферезу при инфекционных токсикозах у детей раннего возраста" (номер заявки 4493238/30-14).

АПРОВАЦИЯ РАБОТЫ. Результаты исследований положены на Могилевской областной конференции инфекционистов (1985) и областной конференции педиатров (1986), итоговых областных научно-практических конференциях инфекционистов, эпидемиологов и паразитологов (Могилев, 1987, 1990), заседании кафедры детских инфекций МГМИ (1989), совместном заседании кафедры детских инфекций МГМИ и кафедры инфекционных болезней БелГУВ (1990), III съезде инфекционистов Белоруссии (1990).

ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, изложения материала и методов исследования, четырех глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 162 страницах машинописи (без учета литературы), содержит 19 таблиц и 9 рисунков. Список литературы включает 121 отечественную и 98 иностранных публикаций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Основу настоящей работы составляют результаты обследования 186 детей первого года жизни, больных тяжелыми формами кишечных инфекций различной этиологии. Из них в возрасте 1-3 месяца было 59 больных, 4-6 мес - 77 и 7-12 мес - 50 больных. По длительности заболевания дети распределялись следующим образом: до 3 суток - 99 (53,2%) детей, от 4 до 10 суток - 63 (33,9%), от 11 до 20 суток - 21 (11,3%), более 20 суток - 3 (1,6%) детей.

Сальмонеллез был диагностирован у 19 (10,2%) больных, дизентерия - у 8 (4,3%), колиинфекция - у 7 (3,8%), кишечные инфекции, вызванные условно-патогенной флорой - у 71 (38,2%), кишечные инфекции смешанной этиологии - у 8 (4,3%) больных и у 73 детей этиология кишечного заболевания не была установлена.

Тяжесть состояния больных была обусловлена наличием выраженного инфекционного токсикоза, который сочетался с эксикозом у 127 (68,3%) детей. Признаки сердечной и/или дыхательной недостаточности были выявлены у 22 (11,9%) больных, острая почечная недостаточность - у 14 (7,5%) больных. Для получения объективного представления о степени тяжести больных нами была использована трехбалльная система оценки значений 21 клинического и лабораторного показателя с последующим расчетом индекса токсикоза (ИТ), который количественно оценивал тяжесть состояния больного. При тяжелых формах кишечных инфекций величина ИТ превышает 0,40 балла; средняя величина ИТ у обследованных больных при поступлении в отделение интенсивной терапии составляла $0,59 \pm 0,07$ балла.

Гемостазиологическое обследование проводилось с использованием следующих методов:

1. Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Саел (1968);
2. Время рекальцификации стабилизированной тромбоцитарной плазмы после добавления каолина - каолиновое время (модификация метода Hattersley, 1966);
3. Аутокоагуляционный тест (АКТ) по Bergarda (1965) с регистрацией максимальной аутокоагуляционной активности (МА) и времени ее достижения в минутах;
4. Протромбиновый индекс (ПТИ) по методу В.Н.Туголукова (1952);
5. Тромбиновое время по Biggs, Macfarlane (1962);
6. Гравиметрический метод определения фибриногена крови по Р.А.Рутберг (1961);
7. Микрометод количественного определения растворимых фибрин-

монмерных комплексов (РМЖ) по Е.П.Иванову и Н.С.Ивановой (1981):

- а) β -нафтоловый тест (НТ) (модификация метода Sumaine, Lyons, 1946)
- б) этаноловый тест (ЭТ) (модификация метода Godal et al., 1966);
- в) протаминасульфатный тест (ПТ) (модификация метода Lipinsky et al., 1968);

8. Определение антитромбина III (АТ-III) по Hensen, Loeliger (1963) в модификации К.М.Вишевского (1980);

9. Спонтанный фибринолиз в неполярной среде по методу Е.П.Иванова (1967, 1971, 1983);

10. Активность пламина, пламиногена и антиплазминовая активность (АПА) в сыворотке крови по А.И.Грицкову (1965);

II. Содержание тромбоцитов в крови (счетчик клеток "Пикоскель РЗ-4" (ВНР).

Исследование указанными методиками производилось по несколько раз в периоде разгара, реконвалесценции и перед выпиской из стационара. Всего выполнено 8260 лабораторных тестов. Для сравнения использовались литературные данные о показателях гемостаза, полученные при обследовании здоровых детей аналогичного возраста (Г.Минок) с помощью идентичных методик (В.В.Дмитриев и соавт., 1986).

При лечении всех 136 детей, наряду с антибактериальными, ферментативными и биопрепаратами (бактисубтилом, лактобактерином и др.), применялась инфузионная терапия, основу которой составляли кристаллоидные (растворы глюкозы, Рингера) и коллоидные (альбумин, реополиглюкин, гемоцез, полиглюкин) плазмозаменители. Определение суточного объема и качественного состава инфузии, а также контроль за адекватностью волеической коррекции и гидратации производились согласно существующим рекомендациям по интенсивной терапии неотложных состояний у детей (Н.В.Ворогынцева и соавт., 1988). Коллоидные плазмозаменители применялись в разовой дозе 10 мл/кг; полиглюкин использовался у 9,7% больных, реополиглюкин - у 29,5%, гемоцез - у 53,2% и альбумин - у 61,8% больных. При лечении 52,2% больных применялось два и более коллоидных плазмозаменителя.

В состав инфузионных сред у 110 больных была включена свежемороженая донорская плазма (СЗП), которая применялась на высоте токсикоза от I до III раз в дозе 10-20 мл/кг.

При лечении 53 больных использовался плазмаферез (ПА), показанием к которому был тяжелый инфекционный токсикоз с прогрессирующим ухудшением состояния больных. Всего было произведено 68 сеансов ПА

(39 больным по I сеансу, 10 больным - по 2 и 3 больным - по 3 сеанса). За I сеанс замещали 60-80% объема циркулирующей плазмы (ОЦП) у больных с I и II стадиями ДВС-синдрома и 80-100% ОЦП у больных с III стадией ДВС-синдрома. Удаляемая плазма замещалась равным объемом СЗП.

Согласно предложенной нами методике проведения ПА у детей раннего возраста, экфузию крови и инфузию кровезамещающих растворов осуществляли поочередно через катетер, установленный в одной из центральных вен (рис.1). В начале ПА производилась экфузия крови шприцем, содержащим раствор гепарина из расчета 5 ЕД на 1 мл экфузируемой крови /1/. Однократный объем экфузии составлял 1,0% массы тела. После окончания экфузии кровь переливалась в стерильный флакон емкостью 60-100 мл и на флаконе отмечался уровень его заполнения. Затем производилось центрифугирование крови при 2500 об/мин⁻¹ (1048 g) в течение 15-20 минут при комнатной температуре /2/. За время центрифугирования больному производилась инфузия СЗП в объеме, равном объему произведенной экфузии. По окончании центрифугирования с помощью длинных (10-15 см) игл производилось удаление плазмы /3/, а вместо нее во флакон с аутоэритроцитами добавляли СЗП до отмеченного уровня /4/. Затем производилась вторая экфузия крови, после которой (как и после всех последующих) кровезамещение осуществлялось путем введения смеси аутоэритроцитов и СЗП. В ходе ПА описанный цикл повторяли 5-8 раз в зависимости от планируемого объема плазмозамещения.

Особенностями данной методики, отличающими ее от других способов проведения ПА (В.В.Рышко и соавт., 1983, 1988), являются применение гепарина в качестве стабилизатора жидкого состояния крови (вместо цитратного раствора) и введение плазмозамещающего раствора (СЗП) непосредственно во флакон с аутоэритроцитами сразу после удаления из флакона плазмы больного. Это существенно повышает безопасность ПА: устраняется угроза цитратной интоксикации; предотвращается образование сгустка в шприце во время экфузии крови, что позволяет при плохой переносимости экфузии ребенком уменьшать ее скорость; обеспечивается полное соответствие объема плазмозамещения объему удаленной плазмы; малые дозы гепарина обеспечивают "прикрытие" массивной криоплазменной терапии, что способствует (В.Г.Лычев, 1985) устранению гемокоагуляционных расстройств.

Статистическая обработка результатов исследования произведена на ЭВМ "Искра-226" с использованием параметрических и непараметрических статистических критериев (Г.Ф.Лакин, 1980).

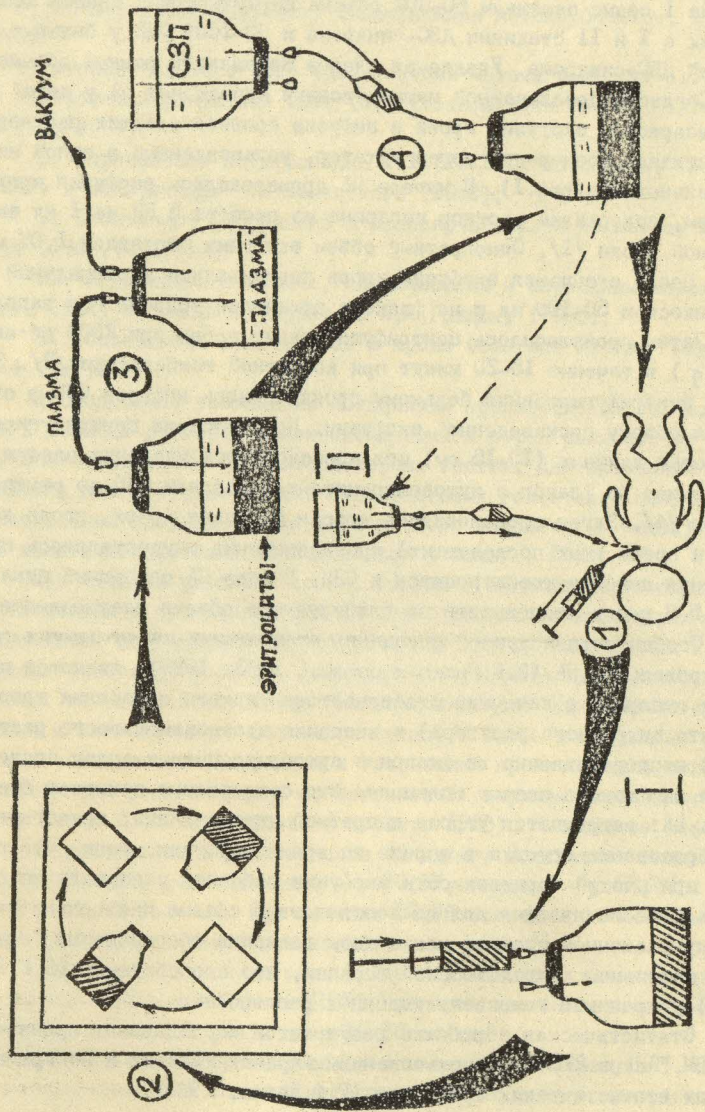


Рис. 1. Схема проведения прерывистого плазмафереза у детей раннего возраста (I -экзфузия крови; II - кровезамещение).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

В результате произведенных исследований нами было установлено, что из 186 больных у 174 (93,6%) в остром периоде заболевания отмечались нарушения гемостаза по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, выраженность которых во многом определяла дальнейшее течение и исход заболевания.

Для изучения изменений гемостаза под влиянием различных методов лечения среди больных были выделены 3 группы: группа А (состояла из 68 больных), группа В (65 больных) и группа В (53 больных). При этом в группе А в состав инфузионных сред входили только плазмозаменяющие растворы, в группе Б - плазмозаменители сочетались с СЗП, в группе В наряду с инфузионной терапией применялся ПА. При поступлении больных в отделение интенсивной терапии между группами не было выявлено существенных различий по возрастному составу, длительности диареи и лихорачки, продолжительности стационарного лечения и инфузионной терапии.

Результаты исследований показали, что корригирующее воздействие плазмозаменителей, СЗП и ПА на нарушения гемостаза, а также эффективность лечения в целом существенно отличались у больных с различными стадиями ДВС-синдрома. В связи с этим была произведена сравнительная оценка эффективности различных методов патогенетической терапии у больных с I, II и III стадией ДВС-синдрома по следующим критериям: 1) изменению величины ИТ, что отражало динамику микроциркуляторных и обменных нарушений; 2) изменению частоты выявления симптомов, патогномичных для гемокоагуляционных нарушений (тромбирование игл и венозных катетеров во время взятия крови или проведения инфузии, гематурии, других геморрагических симптомов); 3) изменению показателей гемостаза в исследуемых группах; 4) общим результатам лечения (исходу заболевания, длительности дисфункции кишечника, лихорачки, стационарного лечения, объема и продолжительности инфузионной терапии).

Клинические симптомы и лабораторные показатели в группах А, В и В сравнивали: 1) при первом выявлении I, II или III стадии ДВС-синдрома (исходные данные); 2) через 1-3 дня после начала инфузионной терапии в группах А и Б или после 1-го сеанса ПА (1-5 день лечения) в группе В; 3) после окончания инфузионной терапии и ПА.

Кроме этого, нами производилась оценка изменений гемостаза у каждого больного на основании результатов гемостазиологических исследований, выполненных многократно в динамике заболевания (при

поступлении, несколько раз в периоде разгара, реконвалесценции и перед выпиской из стационара) и проводилось сопоставление результатов лечения в зависимости от полученного гемостазиологического эффекта.

Положительный гемостазиологический эффект считался достигнутым в том случае, если лечение сопровождалось нормализацией показателей гемостаза (коагуляционных тестов, уровня РФМК, АТ-III, фибриногена, активности плазминовой системы, содержания тромбоцитов).

Изменение гемостазиологического статуса, связанное с прогрессированием ДВС-синдрома, рассматривалось как отрицательный гемостазиологический эффект. Отсутствие существенных различий между показателями гемостаза в ходе лечения было оценено как отсутствие гемостазиологического эффекта.

При динамическом наблюдении за состоянием гемостаза клинико-лабораторные признаки I стадии ДВС-синдрома были выявлены в группе А у 34 больных, в группе В - у 29 и в группе В - у 23 больных.

Наряду с симптомами инфекционного токсикоза, у 16 из 86 больных отмечалась микрогематурия, у 24 больных наблюдалось тромбообразование игл и венозных катетеров, что также свидетельствует о наличии гемостазиологических расстройств (О.П.Морозова, 1984; И.В.Иванов, 1987). При лабораторном исследовании были зарегистрированы признаки ускоренного протромбиназо- и тромбинообразования на фоне увеличенной активности плазмина при нормальной или повышенной активности ингибиторов тромбиновой (АТ-III) и плазминовой (АПА) систем.

На фоне патогенетической терапии отмечалось значительное улучшение состояния большинства больных с I стадией ДВС-синдрома. Уже на первой неделе лечения величина ИТ во всех группах достоверно ($p < 0,001$) уменьшилась. Это сопровождалось нормализацией большинства параметров гемостазиограммы: выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение АПТВ, МА, каолинового и тромбинового времени по сравнению с их исходным значением. Величина этих показателей, а также содержание фибриногена, АТ-III, протромбиновый индекс, активность плазмина, плазминогена, АПА и число тромбоцитов на данном этапе исследования во всех группах достоверно не отличались от нормы.

Однако, у больных группы А (леченные с применением только плазмозаменителей), в отличие от групп В и В (сочетание плазмозаменителей с СЗП и ПА), на фоне лечения отмечено значительное ($p < 0,05$) снижение содержания фибриногена, АТ-III и числа тромбоцитов по сравнению с их исходным значением. Наряду с сохранением гематурии у 10

больных группы А, это указывало на сохранение и, возможно, углубление гемокоагуляционных нарушений у части больных этой группы.

При оценке гемостазиологической эффективности лечения у каждого больного это предположение подтвердилось. Так, положительный гемостазиологический эффект лечения (нормализация параметров гемостазиограммы) отмечался у 23,5% больных группы А, у 58,6% больных группы В и у 60,9% больных группы В. В то же время отрицательный гемостазиологический эффект (прогрессирование ДВС-синдрома) был зарегистрирован у 47,1% детей группы А и лишь у 6,9% и 17,4% больных группы В и В соответственно.

Из приведенных данных видно, что при сочетании инфузии плазмозаменяющих растворов с ПА или СЗП прогрессирование гемокоагуляционных расстройств отмечалось соответственно в 2,5 и 6,8 раза реже, чем при использовании только плазмозаменителей. Вместе с тем, нами было установлено, что включение СЗП и ПА в состав лечебных мероприятий у больных с I стадией ДВС-синдрома хотя и сопровождается уменьшением продолжительности и объема инфузионной терапии ($p < 0,05$), но не оказывает существенного влияния на длительность дисфункции кишечника, температурной реакции и на продолжительность стационарного лечения. По частоте неблагоприятных исходов заболевания существенных различий между исследуемыми группами также не было обнаружено.

Таким образом, при лечении тяжелых форм острых кишечных инфекций, сопровождающихся развитием I стадии ДВС-синдрома, сочетание инфузии плазмозаменителей с применением СЗП или ПА способствует устранению гемостазиологических нарушений и уменьшает потребность в инфузионной терапии. Однако, и при использовании только плазмозаменителей отмечается значительное улучшение состояния большинства больных и, нередко, полное исчезновение нарушений гемостаза. В связи с изложенным, а также учитывая, что признаки эксикоза имеются, по нашим данным, у 76,7% больных с I стадией ДВС-синдрома, можно сделать вывод, что коррекцию нарушений гемостаза у этих больных целесообразно начинать с инфузии плазмозаменяющих растворов. В случае сохранения гиперкоагуляционных нарушений после 1-2 дней инфузии показано применение СЗП в дозе 10-20 мл/кг. Показанием к ПА является нарастание токсикоза с прогрессирующим ухудшением состояния больных, а также наличие противопоказаний для инфузионной терапии (гиперvoleмическое состояние кровообращения, острая почечная недостаточность).

Признаки II стадии ДВС-синдрома были выявлены у 47 больных группы А, у 29 больных группы В и у 22 больных группы В. У этих детей симптомы инфекционного токсикоза и тромбгеморрагические проявления

сочетались с гипокоагуляционными сдвигами лабораторных тестов, признаками потребления плазменных и клеточных факторов на фоне сохраняющейся активации тромбообразования (табл. I).

У этих больных были выявлены более существенные различия в клинической эффективности сравниваемых методов лечения. Так, после 1-3 дней лечения величина ИТ в группе А ($0,49 \pm 0,03$ балла) была достоверно больше значения этого показателя в группе В ($0,30 \pm 0,09$ балла, $p < 0,05$) и в группе В ($0,17 \pm 0,04$ балла, $p < 0,001$), что указывало на повышение эффективности лечения при сочетании плазмозаменителей с СЗП или ПА в сравнении с "изолированным" применением плазмозамещающих растворов.

На фоне инфузионной терапии у 3 больных группы А развился геморрагический синдром с кровоточивостью мест инъекций, петехиальной сыпью, рвотой "кофейной гущей". Появление геморрагий на фоне криоплазменной терапии отмечалось у 1 больного, тогда как при использовании ПА подобных симптомов не возникало.

При гемостазиологическом исследовании было установлено, что на фоне инфузии плазмозаменителей у больных сохранялись гипокоагуляционные сдвиги лабораторных тестов, гипофибриногенемия, тромбоцитопения и анемия, которые регистрировались у них и в периоде реконвалесценции. Напротив, при использовании СЗП и ПА уже на первой неделе лечения наблюдалась отчетливая тенденция к нормализации показателей гемостазиограммы (табл. I).

Анализ каждой конкретной ситуации показал, что при использовании криоплазменной терапии и ПА у детей со II стадией ДВС-синдрома положительный гемостазиологический эффект отмечался соответственно в 2,2 и 2,6 раза чаще, чем при использовании только плазмозаменителей. Прогрессирование ДВС-синдрома на фоне инфузии плазмозаменителей отмечалось у 19,2% больных, при их сочетании с СЗП - у 3,5% больных. Летальный исход был зарегистрирован соответственно у 12,8% и 6,9% больных, тогда как при использовании ПА в лечении больных со II стадией ДВС-синдрома прогрессирования гемостазиологических нарушений и неблагоприятного исхода заболевания не отмечалось вовсе. Применение СЗП и ПА сопровождалось достоверным сокращением продолжительности лихорадки и уменьшением потребности в инфузионной терапии.

В связи с тем, что эффективность как криоплазменной терапии, так и ПА у данной категории больных достаточно высока, целесообразно при первичном выявлении признаков II стадии ДВС-синдрома использовать плазмозаменители и СЗП. В случае сохранения гемостазиологи-

Таблица I.
Изменение показателей гемостаза на фоне лечения у больных со II стадией ДВС-синдрома ($X \pm S$)

Показатели	Здоровые дети	Группа А		Группа В		После I-го сеанса ПА	
		Исходные данные	После 1-3 дней лечения	Исходные данные	После 1-3 дней лечения		
Кеодингсе время, с	71,3±4,4	90,5±4,3 ^x	100,2±6,7 ^x	101,4±7,2 ^x	76,1±3,9 ⁺	94,1±5,6 ^x	75,0±4,1 ⁺
АЧТВ, с	44,6±1,4	56,3±2,5 ^x	60,6±5,3 ^x	67,9±6,5 ^x	53,6±4,9 ⁺	65,0±3,7 ^x	46,0±3,8 ⁺
МА, с	10,4±0,9	12,5±0,6	13,8±0,9 ^x	12,4±0,8	10,8±1,1	10,9±0,7	9,4±0,4 ⁺
ПТИ	0,82±0,08	0,66±0,03 ^x	0,68±0,04	0,64±0,04 ^x	0,69±0,04 ^x	0,56±0,06 ^x	0,82±0,03 ⁺
Фибриноген, г/л	3,10±0,30	2,63±0,17	2,21±0,18 ^x	2,64±0,30	3,00±0,35	2,86±0,54	4,84±0,46 ^{x+}
РЭМК, мл/л:	35,5±1,4	49,0±5,7 ^x	50,1±6,2 ^x	55,5±10,1	50,7±12,2	78,2±13,5 ^x	63,1±7,5 ^x
ЭГ	0	2,9±1,1	2,6±1,1 ^x	2,7±1,2 ^x	3,1±1,7	6,1±2,3 ^x	0,3±0,3 ⁺
ПТ	0	3,0±1,1 ^x	3,0±1,1 ^x	5,0±1,8 ^x	2,5±0,8 ^x	3,3±1,6 ^x	1,5±0,9
АТ-III, %	83,3±7,1	76,8±5,0	76,2±6,3	72,1±5,6	84,9±7,1	73,0±7,8	79,7±4,3
АНА, АФЕ	744±134	574±206	942±245	453±80	475±72	391±64 ^x	485±106
Тромбоциты, 10^9 /л	301,1±33,6	230,1±10,1 ^x	183,1±16,8 ^{x+}	224,4±18,9 ^x	284,6±26,6	236,0±12,2 ^x	255,9±32,4
Гематокрит, 10^{-2} д/л	33,8±1,6	32,3±1,1 ^x	32,4±1,4 ^x	33,9±1,6 ^x	32,7±0,9	32,9±1,4	35,6±0,7 ^x

Примечание. x - достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями у здоровых детей; + - достоверность различий по сравнению с исходными данными.

ческих нарушений и/или при прогрессирующем ухудшении состояния больных следует провести сеанс ПА с замещением 60-80% ОЦП. При определении показаний к повторным сеансам ПА целесообразно использовать предложенный нами способ определения чувствительности к ПА, применение которого повышает эффективность лечения. Для этого необходимо определить уровень АТ-III непосредственно после сеанса ПА и через 72 часа после него. Снижение содержания АТ-III относительно исходного уровня более чем на 10% свидетельствует о прогрессировании ДВС-синдрома и является показанием для очередного сеанса ПА.

Симптомы тяжелой декомпенсированной поликомпонентной гемостазиопатии - III стадии ДВС-синдрома - были нами выявлены у 21 больного. Состояние их было крайне тяжелым, микроциркуляторные нарушения сочетались с геморрагическими симптомами: повышенной кровоточивостью мест инъекций и слизистой рта (симптом отмечен у 21 больного), гематурией (у 19), петехиальной сыпью (у 17), рвотой "кофейной гущей" (у 9), образованием подкожных гематом в местах инъекций (у 7), кровотечениями из места стояния венозного катетера (у 6), значительной примесью крови в рвотных массах и испражнениях (у 2 больных).

При лабораторном обследовании у всех больных были выявлены признаки угнетения протромбиназо- и тромбинообразования, уменьшение содержания фибриногена и АТ-III, снижение активности факторов протромбинового комплекса и плазминовой системы в сочетании с выраженной тромбоцитопенией и анемией.

При изучении эффективности различных методов патогенетической терапии у больных с III стадией ДВС-синдрома мы наблюдали улучшение состояния детей лишь при использовании СЗП и ПА. При этом терапевтическая эффективность ПА была наиболее высокой: уже после I-го сеанса ПА отмечалось исчезновение кровоточивости мест инъекций и слизистой рта у 6 из 7 больных. У этих детей прекратилось также дальнейшее распространение петехиальной сыпи, значительно уменьшилась интенсивность гематурии. Эти изменения сопровождались нормализацией большинства параметров гемостазиограммы, улучшением общего состояния больных, исчезновением или уменьшением проявлений токсикоза, что нашло свое отражение в значительном ($p < 0,001$) уменьшении ИТ. Двое больных этой группы, у которых имелись симптомы острой почечной недостаточности, умерли впоследствии в отделении гемодиализа. Остальные дети выздоровели.

На фоне криоплазменной терапии состояние двух из пяти больных существенно улучшилось: прекратилась кровоточивость, уменьшились

проявления токсикоза, произошло изменение параметров гемостаза в направлении их нормализации. У остальных детей состояние ухудшалось, прогрессировали гемодинамические и гемокоагуляционные нарушения. Эти больные умерли в течение 2-3 дней после появления симптомов III стадии ДВС-синдрома.

В группе А, где использовались только плазмозаменители, лечение больных с III стадией ДВС-синдрома было совершенно неэффективным: нарастали микроциркуляторные и обменные нарушения, сохранялся геморрагический синдром, при лабораторном обследовании у всех больных отмечалось прогрессирование ДВС-синдрома. Умерли все 9 больных этой группы, при патоморфологическом исследовании у них были обнаружены признаки ДВС-синдрома в виде тромбоза в системе макро- и микроциркуляции и кровоизлияний различной локализации. Необходимо отметить, что дети этой группы находились на лечении в первые годы наших наблюдений и описанная здесь полная несостоятельность лечебных мероприятий была основной причиной применения других методов лечения (криоплазменной терапии, ПА).

В связи с изложенным, представляется целесообразным на начальном этапе лечения больных с III стадией ДВС-синдрома (по устранению дегидратации, грубых нарушений гемодинамики) применять инфузию плазмозамещающих растворов и СЗП. В случае сохранения гемостазиологических нарушений необходимо провести сеанс ПА с замещением 80-100% ОЦП. При определении показаний к повторным сеансам ПА целесообразно применять способ определения чувствительности к ПА, описанный выше.

Полученные результаты показывают необходимость рационального использования различных методов патогенетической терапии при лечении тяжелых форм острых кишечных инфекций, сопровождающихся развитием ДВС-синдрома. При выборе метода лечения у этих детей необходимо учитывать выраженность гемостазиологических нарушений.

Следует особо отметить, что эффективная коррекция указанных нарушений возможна лишь при условии регулярного лабораторного контроля за состоянием гемостаза. Все тесты, использованные в нашей работе, являются легко воспроизводимыми, оперативными (максимальное время получения результатов - 3 часа), не требуют дорогостоящих реактивов и оборудования и могут быть внедрены в любой клинической лаборатории.

ВЫВОДЫ

1. У 93,6% детей первого года жизни, больных тяжелыми формами кишечных инфекций, в остром периоде заболевания отмечаются нарушения гемостаза по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Появление указанных нарушений во многом определяет течение и исход заболевания.

2. Установлено, что инфузия кристаллоидных и коллоидных растворов, а также применение свежемороженой плазмы и плазмафереза, воздействуя на патогенетические основы ДВС-синдрома, способствуют устранению гемостазиологических расстройств у этих больных без дополнительного применения коагулоактивных препаратов (гепарина, активаторов фибринолиза). Эффективность корректирующего влияния каждого из перечисленных методов лечения на нарушения гемостаза зависит от характера и глубины этих нарушений — стадии ДВС-синдрома.

3. Инфузионная терапия с использованием кристаллоидных (раствор глюкозы, Рингера) и коллоидных (гемодез, реополиглюкин, полиглюкин, альбумин) плазмозамещающих растворов предотвращает прогрессирование коагулопатии у 50% больных с гиперкоагуляционными сдвигами гемостаза (I стадией ДВС-синдрома). Применение инфузии плазмозаменителей для коррекции гиперкоагуляционных нарушений наиболее целесообразно у больных с признаками токсикоза с эксикозом, гиповолемического шока.

4. При лечении больных с клинико-гемостазиологическими признаками II стадии ДВС-синдрома инфузионная терапия не обеспечивает эффективной коррекции нарушений гемостаза: на фоне лечения признаки коагулопатии сохраняются у большинства больных, у 19,2% детей отмечалось прогрессирование ДВС-синдрома, заболевание закончилось летальным исходом у 12,8% больных.

5. При развитии глубоких гипокоагуляционных сдвигов в сочетании с признаками истощения свертывающей и противосвертывающей систем крови — III стадии ДВС-синдрома — использование инфузии плазмозаменителей без ее сочетания с применением плазмафереза или свежемороженой плазмы неэффективно и сопровождается прогрессированием гемостазиологических нарушений с летальным исходом.

6. Включение свежемороженой плазмы в состав инфузионных сред при лечении тяжелых форм кишечных инфекций у детей способствует устранению лабораторных и клинических проявлений ДВС-синдрома, исчезновению симптомов инфекционного токсикоза, сокращению продолжительности температурной реакции, уменьшает длительность стационар-

ного лечения и потребность в инфузионной терапии. Ее применение целесообразно у больных со II и III стадиями ДВС-синдрома, а также у больных с I стадией ДВС-синдрома в случае сохранения у них гемостазиологических расстройств после инфузии плазмозамещающих растворов.

Прогрессирование гемостазиологических нарушений на фоне криоплазменной терапии отмечалось у 6,9% больных с I стадией, у 3,5% больных со II стадией и 20% больных с III стадией ДВС-синдрома.

7. Плазмаферез является эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения тяжелых форм кишечных инфекций у детей первого года жизни. Показаниями к применению плазмафереза являются прогрессирование инфекционного токсикоза и гемостазиологических нарушений на фоне инфузионной и криоплазменной терапии, а также наличие противопоказаний к их использованию (гиперволемическое состояние кровообращения, острая почечная недостаточность).

8. Проведение коррекции нарушений гемостаза при тяжелых формах кишечных инфекций у детей путем рационального (в зависимости от стадии ДВС-синдрома) использования плазмозаменителей, свежемороженой плазмы и плазмафереза значительно уменьшает число неблагоприятных исходов заболевания и потребность как в инфузионной терапии в целом, так и в применении компонентов крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении тяжелых форм острых кишечных инфекций разной этиологии у детей первого года жизни необходим динамический лабораторный контроль за состоянием гемостаза. Выбор метода патогенетической терапии у этих больных должен производиться с учетом характера и глубины гемостазиологических расстройств.

2. При диагностировании I стадии ДВС-синдрома у больных с выраженным кишечным токсикозом и эксикозом коррекция нарушений гемостаза осуществляется путем внутривенного капельного введения кристаллоидных (растворы глюкозы, Рингера) и коллоидных (гемодез, реополиглюкин, полиглюкин, альбумин) плазмозаменителей. Объем инфузионной терапии и ее качественный состав определяются по общепринятым правилам и контролируются по изменению клинического состояния больного, показателям гематокрита, гемоглобина, центрального венозного давления, ионного состава крови.

Сохранение гиперкоагуляционных сдвигов после 1-2 дней инфу-

Подписано в печать 19.09.90г. Формат 6х84/16. Объем I печ.л.
Заказ 198, тираж 100. Бесплатно.

Отпечатано на ротаприте МГМИ. г. Минск, ул. Ленинградская, 6.