

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН»**

УДК 616-085+617-089 (575 3)

На правах рукописи

Ашуралиев Нурали Кимсанзаде

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ИНФУЗИОННО-
ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ ЖЕЛУДОЧНО-
КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ И ИХ РЕЦИДИВАХ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

**Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

д.м.н., профессор Баховаддинов Б.Б.

Научный консультант:

д.м.н. Мухиддинов Н.Д.

Душанбе – 2020

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение	6
Общая характеристика работы.....	10
Глава 1. Гемостаз, гемодинамика и инфузионно-трансфузионная терапия при острых желудочно-кишечных кровотечениях (обзор литературы).....	17
1.1.Изменения в системе гемостаза при острых желудочно-кишечных кровотечения.....	19
1.2.Механизм развития гемодинамических нарушений при острых желудочно-кишечных кровотечениях.....	29
1.3. Объёмозамещение при кровопотере: проблемы и перспективы.....	34
Глава 2. Материал и методы исследования.....	51
2.1.Общая характеристика клинического материала.....	51
2.2.Методы исследования.....	62
2.3.Инфузионно-трансфузионная терапия при острых желудочно-кишечных кровотечениях в зависимости от класса (объема) кровопотери.....	67
Глава 3. Функциональное состояние системы кровообращения у больных с острыми желудочно– кишечными кровотечениями.....	70
3.1.Степень функциональных отклонений гемодинамики большого круга кровообращения.....	70
3.2.Степень функциональных отклонений гемодинамики малого круга кровообращения.....	73
Глава 4. Инфузионная терапия, состояние гемостаза, гемодинамики и кислородно-транспортной функции крови у больных с острыми желудочно-кишечными кровотечениями.....	77

4.1.Состояние системы гемостаза, объем и качество инфузионно-трансфузионной терапии с устойчивым гемостазом и прианных рецидивах	77
4.2.Результаты применения инфузионно-трансфузионной терапии малообъемной реанимации с включением в программу 7,2% гипертонического раствора	85
4.3.Результаты применения инфузионно-трансфузионной терапии с включением в программу антигипоксических и антиоксидантных растворов.....	95
4.4.Изменения в системе гемостаза при острых желудочно-кишечных кровотечениях и их значение при выборе лечебной тактики.....	103
Глава 5. Выбор методов и результаты лечения больных с тяжёлой и массивной кровопотерей.....	113
5.1.Основные критерии при выборе тактики лечения при тяжёлой и массивной кровопотерях.....	113
5.2. Результаты лечения больных с тяжёлой и массивной кровопотерей.....	118
5.3.Результаты лечения больных с массивной и тяжёлой кровопотерями.....	123
Обсуждение результатов.....	125
Заключение.....	140
Список литературы.....	143

Список сокращений и условных обозначений

АОА-антиоксидатная активность

АОЗ-антиоксидантная защита

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

АР – артериальное давление

АТШ-антитромбин III

ВРП – время рекальцификации плазмы

ВСК – время свёртываемости крови

ВСП – внутрисистолический показатель (правого желудочка)

ГО – глобулярный объём

ГР – гипертонический раствор

ГШ – гиповолемический шок

ГЭК – гидроксипропилкрахмал

ДВС-диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ДК – диеновые конъюгаты

ДЛА – давление в лёгочной артерии

ДЛК – давление лёгочных капилляров

ДПК- двенадцатиперстная кишка

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ЗТТ – заместительная трансфузионная терапия

ИНМ – индекс напряжения миокарда (правого желудочка)

ИТС – инфузионно-трансфузионные среды

ИТТ – инфузионно-трансфузионная терапия

ИУРЛЖ – индекс ударной работы левого желудочка

ИУРПЖ – индекс ударной работы правого желудочка

КЕК – кислородная ёмкость крови

КЛЛ- кровоток левого лёгкого

КОС – кислотно-основное состояние

КПЛ – кровоток правого лёгкого

МОК – минутный объём кровообращения

НДКП – недекстранный коллоидный плазмозаменитель

ОЖКК – острое желудочно-кишечное кровотечение

ОЛС – общее лёгочное сопротивление

ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление

ОЦК – объём циркулирующей крови

ПДФ – продукт деградации фибрина и фибриногена

ПИ – протромбиновый индекс

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РМОР – растворы малообъемной реанимации

СЗП – свежезамороженная плазма

СИ – сердечный индекс

СИТТ – специфическая инфузионно-трансфузионная терапия

Тр - тромбоциты

УИ – ударный индекс

ФАК - фибринолитическая активность крови

ФГ – фибриноген

ЧСС – число сердечных сокращений

ЭМС – электромеханическая систола

ЭСС – эритродержащие средства

ЯГДК – язвенное гастродуоденальное кровотечение

Введение

Актуальность и необходимость проведения исследований по теме диссертации.

Темпы роста острых язвенных желудочно-кишечных кровотечений за последние годы сопоставимы лишь с увеличением частоты такой патологии, как травмы органов брюшной полости, панкреатиты, онкологические заболевания [A.N.Barkun, 2010; D.J.Pallin, 2011; V.Jairath, 2015; N. Sarin, 2019]. Острыми желудочно-кишечными кровотечениями (ОЖКК) страдают от 5% до 15% населения [L.Laine, 2014.]. Язвенная болезнь осложняется кровотечением в 12% - 40,3% случаев, риск его рецидива достигает 60% [Н. Г. Дашкова С., 2012; А. Ю. Буланов, 2014; Е. Б. Жибурт, 2014; Б.Б. Баховадинов, 2016; L.Laine et al., 2010; J.D. Wysocki, 2012; V. Jairath, 2015; T.A. Rockallet et al., 2016; P.C. Spinella, 2016; N. Sarin, 2019;]. ОЖКК являются одной из самых сложных клинических проблем, связанной с высокой частотой распространённости, требующей срочной госпитализации, смертности, послеоперационных осложнений и финансовых затрат на лечение этой группы пациентов [Е.А. Шестаков, 2011; О.В. Карпова, 2015; M.Rowland et al. 2011].

В многопрофильных стационарах скорой медицинской помощи среди летальных желудочно-кишечных кровотечений частота язвенной болезни не превышает 5%, в то время как частота желудочно-кишечных кровотечений при неотложной патологии достигает 67% [Б.Б. Баховадинов и соавт., 2011; N.L.Kumar, 2017.]. В России язвенной болезнью страдают примерно 1,5% населения, в структуре осложнённых форм язвенной болезни ОЖКК составляют 42-45,6% [В.В. Голубцов, И.Б. Заболотских, 2011]. В Республике Таджикистан процент острых желудочных кровотечений составляет, по данным разных авторов, от 34 до 48% [М.К. Гулов, 2006; Х.Х. Курбонов 2010; Б.Б. Баховадинов, 2016].

Острая массивная кровопотеря, сопровождающая ряд патологических состояний, остается важной проблемой современной медицины [Э. Р. Байкова,

2012]. Острыми массивными кровопотерями принято считать кровопотерю 150 мл/мин в течение 10 и более минут [Y. Jianget al, 2016], 1-1,5 ОЦК за 24 часа [Алексеева, Л.А., 2012; Алиев, С.А., 2010; T. Lisman, 2017], потерю 50% ОЦК за 3 часа [В. В. Богданова, 2012; А. Ю. Буланов, 2013], одномоментную кровопотерю 30% ОЦК или 60-70% в условиях операционной [Б.Б. Баховадинов, 2011; Г.В. Гришина, 2015].

Неблагоприятные эффекты острой кровопотери обусловлены нарушением транспорта кислорода, развитием гипоксемии смешанного типа, активацией вегетативной нервной и эндокринной систем, микроциркуляторными расстройствами, развитием ацидоза, нарушением водно-электролитного баланса, дисрегуляцией систем коагуляции и фибринолиза, что закономерно приводит к дисфункции систем и органов, в том числе и систем гемодинамики [В. В. Богданова, 2012; В.А. Мазурок, 2013; А. Ю. Буланов, 2014]. Прогрессирующий характер этих нарушений при отсутствии своевременной патогенетически обоснованной медицинской помощи приводит к развитию геморрагического шока [Е.Б. Жибурт, Е.А. Шестаков, 2010].

Нарушения систем гемостаза, возникающие на фоне острой кровопотери при формировании диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС), изначально проявляются признаками гиперкоагуляции, которая может купироваться при ее своевременной коррекции. При пролонгированных кровотечениях длительная активация системы свертывания крови способна привести к истощению гемостатических факторов и возникновению коагулопатии [Р. А. Абдулхаков, С. Р. Абдулхаков, 2012].

Системная недостаточность коагуляции и фибринолиза, сопровождающаяся развитием ДВС крови, приводит к развитию недостаточности кровообращения, значительно ухудшая прогноз болезни.

Следовательно, категория больных, имеющих массивные кровопотери, является группой риска в плане развития как коагулопатических, так и гемодинамических осложнений [В.А. Мазурок, 2013].

Кроме того, повышение активности свертывающей системы, поражение сосудистой стенки и, как следствие этого, микротромбоз, усугубляют нарушения микроциркуляции, способствуют прогрессированию ишемии тканей и нарастанию расстройств тканевого метаболизма. В результате возникает «порочный круг», приводящий к прогрессированию недостаточности органов и систем, что является предпосылкой к развитию полиорганной недостаточности, которая в настоящее время является наиболее частой причиной гибели пациентов вследствие нарушения системной гемодинамики [Н.Г. Дашкова, 2012; Е.Б. Жибурт, Е.А. Шестаков, 2014].

В связи с этим особую актуальность приобретают установление механизмов развития коагуляционных и гемодинамических нарушений у больных с острой массивной кровопотерей и определение патогенетических подходов к их своевременной целенаправленной коррекции, выявление глубины и степени нарушения коагуляционных и гемодинамических расстройств у больных с острой массивной кровопотерей, оптимизация комплекса мероприятий, направленных на своевременную патогенетически обоснованную коррекцию нарушений систем гемостаза и гемодинамики.

Степень изученности научной задачи

За последние десятилетия имеется значительное количество работ, посвященных проблемам инфузионно-трансфузионной терапии острых желудочно-кишечных кровотечений, в основном язвенной и других этиологий. В тоже время за аналогичный период фактически не имеется информации о проведенных исследованиях по особенностям инфузионно-трансфузионной терапии кишечных кровотечений брюшнотифозной этиологии. По итогам проведенных исследований рекомендуются разными авторами различные схемы инфузионно-трансфузионной терапии желудочно-кишечных кровотечений, основой которых является европейская или американская модели восполнения кровопотери.

Имеется ограниченное количество работ, посвященных клинической эффективности разных моделей восполнения кровопотери при устойчивом гемостазе и его рецидивах. По поводу инфузионно-трансфузионной терапии брюшнотифозных кишечных кровотечений фактически отсутствуют рекомендации по применению той или иной модели восполнения кровопотери, в связи с чем послеоперационная летальность достигает 50-70%, а при консервативной терапии кровотечений - до 25-40%.

Теоретические и методологические основы исследования

В основу исследования положена оптимизация диагностики и инфузионно-трансфузионной терапии острых желудочно-кишечных кровотечений, в том числе брюшнотифозной этиологии. Разработанный метод позволяет значительно снизить риск летального исхода и уменьшить частоту рецидивов кровотечений из желудка и кишечника при устойчивом гемостазе среди вышеупомянутого контингента пациентов.

Общая характеристика работы

Цель исследования

Совершенствование программы диагностики и инфузионно-трансфузионной терапии при острых желудочно-кишечных кровотечениях при устойчивом гемостазе и рецидивах кровотечения.

Объект исследования: 100 пациентов с острыми желудочно-кишечными кровотечениями (ОЖКК), а также 100 - с кишечными кровотечениями брюшнотифозной этиологии, получивших терапию в разных ЛПУ, в том числе с привлечением реанимационно-трансфузиологических бригад центров крови.

Предмет исследования: венозная кубитальная, смешанная венозная и артериальная кровь по показателям гемостаза, реологии, электролитов, КОС, ПОЛ; структурно-функциональное состояние сердца, параметры общего, кровообращения

Задачи исследования

1. На основании показателей, характеризующих изменения системы гемостаза, кислотно-основного состояния, перекисного окисления липидов, изучить клинически значимые закономерности постгеморрагической гипоксии при острых желудочно-кишечных кровотечениях в условиях устойчивого гемостаза и рецидивов.

2. Выявить особенности нарушения систем гемодинамики у больных с острой желудочно-кишечной кровопотерей. Оценить эффективность применения гипертонического, антиоксидантного и антигипоксического растворов в программе малообъемной реанимации у пациентов с острыми желудочно-кишечными кровопотерями язвенной этиологии с геморрагическим шоком и гипоксией.

3. Оценить эффективность применения европейской и российской модели восполнения кровопотери у пациентов с острыми желудочно-кишечными кровотечениями в зависимости от устойчивости гемостаза и при ранних рецидивах.

4. Оценить эффективность применения гемокорректоров с антигипоксическими функциями у пациентов с тяжелыми и массивными желудочно-кишечными кровопотерями язвенной и брюшнотифозной этиологии при нарушениях системной гемодинамики и постгеморрагической гипоксии.

5. Анализировать непосредственные результаты лечения больных с острыми желудочно-кишечными кровопотерями.

Методы исследования

В работе использованы клинико-лабораторные, биохимические и статистические методы исследования. Методология работы построена на системном и комплексном анализе литературных данных, клинических, лабораторных и инструментальных методах исследований. Методы, использованные в работе: аналитический обзор литературы по проблеме; рандомизация групп исследования; ретроспективный анализ историй болезней с выявлением частоты, причин развития основной патологии и её осложнений, проблемных аспектов в диагностике и лечении этой категории больных; произведена разработка дизайна исследования и лечения в проспективной группе; статистическая обработка результатов и др.

Область исследования

Область исследования данной работы соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.20 - Анестезиология и реаниматология подпункту 5. Теоретическое обоснование и практическая реализация программ инфузионно-трансфузионной терапии и парентерального питания в различных областях медицины.

Этапы исследования

На начальном этапе написания диссертации был составлен план последовательности проведения исследований, основу которого составил анализ доступной нам научной литературы и наблюдений из практики. Сформировав тему, цель, задачи диссертации, начался набор пациентов с тщательным их обследованием. Нами были изучены клиника, анамнез, показатели гемостаза, сопутствующая патология, результаты проведенного лечения. Значимые

статистически достоверные результаты работы были отражены в печатных работах. С учетом полученных результатов разработана комплексная патогенетически обоснованная терапия острых желудочно-кишечных кровотечений.

Основная информационная и исследовательская база

В процессе работы над диссертацией были изучены результаты исследований Б.Б. Баховадинова, Н.Е. Максимовича, И.С. Малкова и др., а также научные статьи журналов, конференций, симпозиумов, позволившие правильно интерпретировать полученные данные. Исследования проводились на базе Государственного учреждения «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» города Душанбе.

Достоверность результатов диссертации

Степень достоверности обусловлена проведением исследования параметров гемодинамики, системы гемостаза, кислотно-основного состояния, перекисного окисления липидов у большой группы пациентов (200 пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями язвенной и брюшнотифозной этиологии), использованием качественных методов проведения лабораторных анализов и статистической обработкой полученных результатов.

Научная новизна исследования

На основании проведенного анализа показателей системы гемостаза в динамике, кислородного режима, кислотно-основного состояния и процессов перекисного окисления липидов обоснована важная роль постгеморрагической гипоксии в исходах лечения массивных кровопотерь.

Доказана целесообразность и клиническая эффективность включения в программу инфузионно-трансфузионной терапии инфузионных средств для «малообъемной реанимации» - 7,2% гипертонического раствора и кровезаменителя с антигипоксической, антиоксидантной функциями.

Применение в работе широкого спектра гомеостатических исследований позволило установить, что в основе изменения гемодинамики большого и малого

кругов кровообращения лежат взаимозависимые и взаимноотягающего последствия нарушений в системе гемостаза, приводящие к снижению перфузии органов, возникновению гипоксических и гипероксических повреждений сосудистой стенки.

На основании анализа динамики показателей, характеризующих состояние компонентов гемостаза, коагуляции, антисвертывания и фибринолиза, систем гемодинамики большого и малого кругов кровообращения, показано, что у больных с острой тяжелой кровопотерей на этапах консервативного и хирургического лечения, несмотря на проведение инфузионной терапии, направленной на поддержание гомеостаза и объема циркулирующей крови, развивается их выраженное нарушение, которое зависит, в основном от объема кровопотери, вида и локализации основного патологического процесса.

Доказана возможность профилактики развития тромбгеморрагических и сердечно-сосудистых осложнений у больных с тяжелой кровопотерей путем ранней диагностики характера расстройств систем гемостаза и гемодинамики. Установлена ведущая роль нарушений системы гемостаза в возникновении тяжелых кровотечений у пациентов с брюшным тифом. Установлена большая клиническая эффективность европейской/российской моделей восполнения кровопотери, особенно у пациентов с брюшным тифом.

Теоретическая значимость исследования

На основе выявленных общих сдвигов системы гемостаза, гемодинамики большого, малого кругов кровообращения и механизмов их нарушений при инфузионно-трансфузионной терапии определена тактика и направленность программ коррекции последствий тяжелой кровопотери при устойчивом гемостазе и рецидивах кровотечения.

Практическая значимость исследования

Доказано, что мониторинг нарушений в системе гемостаза, гемодинамики большого и малого кругов кровообращения позволяет определить характер выявленных расстройств, дает возможность на ранних этапах лечения

оптимизировать профилактику осложнений, в том числе рецидивных кровотечений.

Своевременная диагностика выявленных патофизиологических расстройств, адекватная патогенетически обоснованная коррекция нарушений сокращает продолжительность лечения, частоту осложнений и летальность больных с тяжелой и массивной кровопотерей на различных этапах терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. При тяжелых и массивных кровотечениях интенсификация гемодинамики, кислородного режима, кислотно-основного состояния частично компенсируют нарастающую постгеморрагическую гипоксию, метаболический ацидоз, активацию процессов ПОЛ на фоне угнетения системы антиоксидантной защиты, определяют тяжесть состояния пациентов, возможность развития рецидива кровотечения, а также неблагоприятный исход терапии.

2. Функциональные отклонения гемодинамики большого и малого кругов кровообращения у больных с острой массивной кровопотерей сопровождаются повышением давления в малом круге кровообращения, снижением легочного кровотока, функциональной несостоятельностью правых и левых отделов сердца, выраженность которых зависит от степени тяжести кровопотери, нарушения звеньев гемостаза и в отдельных случаях является патогенетическим фоном развития рецидивирования кровотечения.

3. Использование комплекса лечебно-диагностических мероприятий, основными составляющими которого являются диагностика повреждений системы гемостаза в период острой кровопотери и их целенаправленная патогенетически обоснованная коррекция, позволяет значительно уменьшить частоту развития ДВС-синдрома, гемодилюционной коагулопатии, гемодинамических осложнений, рецидива кровотечения и пред-, интра-, послеоперационную летальность у пациентов.

4. Использование разных моделей восполнения острой кровопотери показало эффективность оптимизированной программы инфузионно-трансфузионной терапии кровопотери, основу которой составило сочетанное

применение кристаллоидных гемокорректоров с большими дозами свежзамороженной плазмы (СЗП), с добавлением по показаниям гемокорректоров для малообъемной реанимации с антигипоксическими свойствами, а также антифибринолитиков, гемостатической смеси для местного применения проводимой под «Damagecontrolresuscitation».

Личный вклад автора

Автором выполнялись: планирование исследования; ведение первичной документации; координирование работы по взятию у пациентов образцов крови для своевременного лабораторного исследования и проведения других методов исследования, анализ полученных данных результатов коагуляционных и других методов исследования, составление и осуществление программ ИТТ, статистическая обработка и обобщение результатов.

Апробация работы и информация об результатах её применения

Материалы диссертации представлены на третьей Республиканской научно-практической конференции анестезиологов и реаниматологов Республики Таджикистан с международным участием «Актуальные проблемы анестезиологии-реаниматологии и трансфузионной медицины» (Душанбе, 2006), научно-практической международной конференции трансфузиологов Республики Таджикистан «Актуальные проблемы трансфузионной медицины» (Душанбе, 2006; Худжанд, 2007), научно-практической конференции трансфузиологов «Стратегия безопасного клинического применения компонентов крови и ее альтернативы» (Душанбе, 2008-2009), международной конференции трансфузиологов «Актуальные проблемы клинической трансфузиологии» (Худжанд, 2010), научно-практической конференции трансфузиологов «Актуальные проблемы трансфузионной медицины» (Душанбе, 2011), XXXIVthInternationalCongressoftheISBT (InternationalSocietyofBloodTransfusion) (Dubai, 3-8 September), 35thInternationalCongressoftheISBT (TorontoCanada, 2-6 Jun 2018). Ежегодных научно-практических конференциях ГОУ «Иститут последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» (2016; 2017; 2018; 2019гг.).

Публикации результатов диссертации.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан для опубликования научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 166 страницах, состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, списка литературы. Текст иллюстрирован 33 таблицами и 3 рисунками. Указатель литературы включает 211 наименований, из них 58 на русском и 153 на иностранных языках.

Глава 1. Гемостаз, гемодинамика и инфузионно-трансфузионная терапия при острых желудочно-кишечных кровотечениях (обзор литературы)

Темпы роста острых язвенных гастродуоденальных кровотечений (ОЖКК) за последние годы сопоставимы лишь с увеличением частоты такой патологии, как травмы органов брюшной полости, панкреатиты, онкологические заболевания [138, 141, 171, 189]. ОЖКК страдают от 5% до 15% населения [158]. Язвенная болезнь осложняется кровотечением в 12% - 40,3% случаев, риск его рецидива достигает 60% [8, 10, 17, 38, 61, 148, 171, 174, 189, 210]. ОЖКК является одной из самых сложных клинических проблем, связанной с высокой частотой, срочной госпитализации, смертности, послеоперационных осложнений и финансовых затрат на лечение этой группы пациентов [27, 84, 56].

В многопрофильных клинических учреждениях службы скорой медицинской помощи в общей структуре причин летального исхода при гастрointестинальных кровотечениях на долю язвенной болезни приходится не более 5% случаев, тогда как число случаев гастрointестинальных кровотечений при заболеваниях неотложного характера доходит до 67% [11, 71]. Среди жителей России язвенная болезнь встречается примерно в 1,5% случаев, а от общего числа осложнённых форм ЯБ острые желудочно-кишечные кровотечения ОЖКК составляют 42-45,6% [13, 14]. В Республике Таджикистан, по данным ряда исследователей, процент острых желудочных кровотечений составляет 34-48% [6, 7, 8, 9, 10].

В 75-80% случаев кровотечение останавливается самостоятельно, в 20-25% случаев при первичной эндоскопической экспертизе кровотечение активное [140]. За последние 50 лет общая смертность в мире осталась на уровне 10% [2]. По мнению разных авторов, годовая частота язвенного кровотечения варьирует от 20 до 100 случаев и выше на 100 тысяч жителей страны [105, 110, 52], в то время как случаи с летальным исходом составляют 10% [138, 152]. По данным ряда авторов,

общее количество летальных случаев у больных с язвенной болезнью желудка и ДК, в 2010 году достигло значений 246 000 (95% ДИ 215 000 - 282 000), что в 7 раз превышало таковые показатели при остром аппендиците, а также было заметно выше, чем у больных с аневризмой брюшной аорты. Практически не отличались данные показатели лишь при сравнении с таковыми при таких онкологических патологиях, как рак простаты у пациентов мужского пола, злокачественное опухолевое поражение яичников и шейки матки у пациентов женского пола. Практически в 70% случаев причинами летального исхода у больных с язвенной болезнью желудка и ДК явились перфорация и развившееся кровотечение [47]. По данным некоторых авторов, частота встречаемости желудочно-кишечных кровотечений у больных с ЯБЖДК варьирует в пределах 19,4 – 57,0 на 100 000 человек, а частота встречаемости перфораций у данной категории больных колеблется в пределах 3,8 – 14 [109].

При сопоставлении результатов 11 исследований, проведенных в различных регионах Европы, была выявлена большая частота летальных случаев при желудочно-кишечных кровотечениях, которая колебалась в пределах 4 750-17 750 наблюдений в год [109]. Повторные случаи развития ОЖКК наблюдаются у 14,2-34,6% больных [44,57,85,90,103]. Частота случаев инвалидизации варьирует в пределах 4,5-12% [53,75].

Особой склонностью к профузным кровотечениям отличаются язвы проксимального отдела желудка, множественные язвы кольца привратника и язвы препилорического отдела в сочетании с дуоденальными, а также залуковичные язвы [142, 151, 171, 183, 188, 189]. Послеоперационная летальность при данной локализации язв составляет 19-23,6% [116, 174].

При интенсивном кровотечении повышается риск возникновения гиповолемического шока, обусловленного нарушением нормальной капиллярной перфузии, уменьшением оксигенации и нарушением обменных процессов [9, 33, 34, 105, 106, 151, 153].

В результате интенсивного кровотечения в организме возникают различные патологические изменения, среди которых следует выделить: снижение ОЦК

(развитие гиповолемического состояния), снижение показателей АД с переходом в стойкой гипотоническое состояние, гипоксические нарушения, развитие ДВС-синдрома, а также развитие полиорганной недостаточности и метаболического ацидоза [5, 19, 21, 33, 34, 45, 46, 67, 69, 78, 105, 129, 154, 175, 178, 180, 195].

1.1. Изменения в системе гемостаза при острых желудочно-кишечных кровотечениях

Свёртывающая и фибринолитическая системы крови в начале претерпевают изменения в качестве компенсаторно-приспособительных защитных мер организма, как неперенное звено при массивных кровотечениях, в том числе язвенных ГДК, особенно при кишечных кровотечениях брюшно-тифозной этиологии [5, 24, 25, 26, 39, 67, 120, 121, 133, 147, 148, 149, 179].

Важную роль при кровотечениях играет возникновение гемостатических нарушений. Возникающие в виде ответной реакции спазм сосудов и микроциркуляторные изменения могут привести к формированию микротромбов, в результате чего нарушается периферическое кровоснабжение. При использовании инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ), назначаемой при значительных кровотечениях, имеется риск возникновения гемодилюционной коагулопатии, а также развитие синдрома массивной гемотрансфузии [19, 21, 100, 105, 106, 121, 148, 153, 160, 161, 194, 195].

Естественной компенсаторной реакцией при кровотечениях является увеличение гемостатических функций крови – активация коагуляторных механизмов, что приводит к остановке кровотечения из пораженных сосудистых участков. В случае более интенсивного кровотечения, когда уровень ОЦК теряет более 30% от своего объема, данная компенсаторная реакция может стать причиной такой грозной патологии, как ДВС-синдром, при котором изменяется баланс между процессами тромбообразования и процессами фибринолиза по причине того, что уровень потребления значительно выше, чем уровень продукции [5, 12, 13, 34, 46, 69, 71, 105, 178, 211]. К этому приводит: гипоксическое поражение тканевых структур, сдвиг кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону, микроциркуляторные расстройства, агрегация

кровеных клеток, развитие сладж-синдрома, возникновение эндотоксикоза, многочисленные повреждения тканей, гемотрансфузия и компонентов крови и т.д. [5, 34, 69, 70, 71, 78, 105, 160, 161]. При интенсивном кровотечении развившиеся ответные защитные реакции, продолжающиеся в течение длительного времени, могут привести к патологическим изменениям в организме пациента, что в некоторых случаях сопровождается взаимноусугубляющим действием. В результате подобных нарушений повышается риск развития полиорганной недостаточности, что неблагоприятно отражается на исходе для данного пациента [69, 71, 153, 184, 185].

Причиной острых массивных и тяжёлых кровопотерь в практике зачастую могут быть нарушения в системе гемостаза, хотя ее функции направлены на обеспечение гемостаза, реологических свойств крови. Тем не менее, очень мало внимания уделяется значению нарушений в системе гемостаза, хотя факт упорности и массивности кровотечений при наличии нарушений в системе гемостаза не отрицается [19, 55, 67, 69, 80, 121, 148, 153, 161, 168, 194].

Нередко причинами острых кровотечений у пациентов различного профиля может быть приём негормональных противовоспалительных лекарственных средств, а также препаратов, снижающих показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза, в частности, прямые и непрямые антикоагулянты, аспирин, которые значительно снижают свёртывающий потенциал крови, особенно при отсутствии лабораторного контроля. Кровотечения могут носить рецидивирующий характер у пациентов с наследственными нарушениями в свёртывающей системе крови. Из наследственных коагулопатий наиболее часто встречаются болезнь Виллебранда и гемофилия, а из приобретенных - дефицит К-витаминзависимых факторов, дефицит плазменных прокоагулянтов при заболеваниях печени, ДВС-синдром, местный фибринолиз, гемодилюционная коагулопатия, гипергепаринемия и первичный генерализованный фибринолиз. Кровотечения, связанные с гемофилиями, болезнью Виллебранда, легко поддаются терапии при коррекции нарушений очищенными безопасными препаратами крови, содержащими

антигемофильный глобулин А или В [5, 17, 55, 69, 105, 121, 148, 163, 172, 173, 178, 189, 194, 202].

В результате диффузного поражения эндотелиального слоя сосудов, попадания в общий кровоток повышенного количества фосфолипидов из мембран поврежденных эритроцитарных и тромбоцитарных клеток, которые приводят к усилению процессов тромбообразования и активации гемостаза через факторы XII и XI, что обычно наблюдается при тяжёлом бактериальном и вирусном инфекционном поражении, микроциркуляторных нарушениях при развитии шока любого генеза, включая геморрагический шок - в частности, при кишечных кровотечениях брюшно-тифозной этиологии, развивается ДВС-синдром [38, 39, 120, 148, 161, 179, 209].

Острые желудочно-кишечные кровотечения нередко осложняются различными нарушениями звеньев в системе гемостаза или могут возникать на их фоне. Острые массивные кровотечения или продолжительные кровопотери приводят к развитию ДВС-синдрома, в начале - к его гиперкоагуляционной фазе, далее - более тяжёлой гипокоагуляционной, что диктует необходимость осуществления динамического контроля системы гемостаза в сочетании со своевременной коррекцией выявленных нарушений. При массивных кровопотерях показатели системы гемостаза сходны с проявлениями ДВС-синдрома. Наиболее часто встречающимся видом коагулопатий при рецидивных желудочно-кишечных кровотечениях является ДВС-синдром [10, 19, 21, 24, 148, 161, 178, 179].

Геморрагии, вызванные ДВС-синдромом, избыточной гемодилюцией, местным гиперфибринолизом, гипергепаринемией требуют дифференцированного подхода, сочетания местной и общей гемостатической терапии. Применение криопреципитата, апротининов, эритроцитной массы или консервированной крови при нарушении целостности сосудистой стенки могут способствовать развитию ДВС-синдрома и генерализованного тромбоза, так как у пациентов имеется исходная гиперкоагуляция [5, 13, 14, 74, 78, 83, 100, 121, 148, 160, 162, 178, 194].

Ряд авторов указывают на значительное усиление в тканях процессом совместного фибринолиза. При этом отмечается увеличение показателей фибриногена в крови, а также усиление фибринолитической активности крови, выходящей из органов, по отношению к периферической активности [100, 148, 159, 178].

При исследовании крови, взятой из желудочных вен у пациентов с ЯБЖ, в ее составе был обнаружен плазмин-стимулятор плазминогена [141]. По этой причине нередко у больных с ОЖКК можно обнаружить проявления локального фибринолиза, которые объясняются хорошей васкуляризацией слизистой оболочки желудка и кишечника, соответственно наличием большого количества активаторов плазминогена. Желудочный сок может вызвать снижение гемостатического потенциала за счёт удлинения времени рекальцификации плазмы (ВРП), тромбинового времени (ТВ), протромбинового времени (ПТВ), активности фибрин-стабилизирующего фактора и тормозить переход фибриногена в фибрин, а дуоденальный сок – активизировать плазминоген и инактивировать плазменные V, VIII, IX факторы [148, 169, 202].

Для местного фибринолиза характерным является наличие локального патологического кровотечения в месте повреждения без признаков генерализованного геморрагического диатеза, на фоне умеренной гиперкоагуляции при отсутствии признаков гипокоагуляции [13, 14, 19, 69, 100, 148, 157].

Анализы лабораторных показателей системы гемостаза у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями язвенной и брюшнотифозной этиологии показывают, что при умеренных и тяжёлых кровотечениях имеются гиперкоагуляционные сдвиги, а при массивных кровопотерях сдвиги, характерные для ДВС-синдрома. При этом у больных с ЯБЖДК отмечаются гиперкоагуляционные сдвиги на фоне повышения фибринолитической активности, при брюшном тифе – снижение гемостатического потенциала по типу ДВС-синдрома [21, 24, 25, 38, 39, 40, 90, 148, 159, 179].

При исследовании системы гемостаза у пациентов с ЯГДК многие исследователи выявили разнонаправленные нарушения различной степени глубины. В результате острого желудочно-кишечного кровотечения снижается объём циркулирующей крови, что вызывает ряд компенсаторных постгеморрагических реакций, в том числе в системе гемостаза, и, чем больше объём и скорость кровопотери, тем значительно выраженнее бывают такие реакции [19, 21, 25, 27, 28, 105, 138, 141, 148, 159, 161, 195]. Именно снижение ОЦК приводит к развитию нейровегетативных и эндокринных расстройств, в результате чего происходят характерные сдвиги в функциях органов и систем жизнеобеспечения [60, 125].

Как следствие острой кровопотери, в системе гемостаза происходят значительные изменения в коагуляционном, антикоагуляционном и фибринолитическом звеньях, которые чаще имеют динамичный характер. Необходимо отметить, что в первую очередь происходит повышение коагуляционного звена системы гемостаза, далее, как компенсаторный механизм, по принципу обратной связи происходит активация антикоагулянтного и фибринолитического звеньев [5, 11, 12, 13, 14, 20, 21, 24, 26, 33, 34, 55, 69, 105, 148, 186].

Необходимо отметить, что активация коагуляционного звена достигается за счёт перехода фибриногена в фибрин в результате гипертромбинемии из-за усиленной генерации протромбиназы под воздействием интенсивно высвобожденного тканевого тромбопластина в микроциркуляторном русле при явлениях стаза с последующей агрегацией форменных элементов крови и их лизиса. Стабильный фибрин характеризуется своей резистентностью к фибринолизу. В результате лизиса фибрина при влиянии плазмина образуются продукты данного распада (D-D-димеры D-E-D-тримеры), в то время как при лизисе растворимого фибрин-полимера либо фибриногена образуются такие продукты, как РКФМ, D-фрагменты. Чрезмерное увеличение количества РКФМ говорит об усиленном фибриногенолизе, а по показателям ПДФ судят о выраженности тромбинемии, наличие синдрома ДВС [5, 55, 69, 105, 178].

Показателем развития гипокоагуляции может служить снижение агрегационной способности тромбоцитов. Авторами такие изменения в звеньях системы гемостаза оцениваются как неустойчивые, с риском развития рецидивных ЯГДК кровотечений [12, 13, 14, 67, 148, 178, 182].

При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза выявлено снижение количества тромбоцитов [35, 36, 67, 121, 149]. При этом скудны сведения о функциональной активности тромбоцитов, хотя они имеют существенное значение в прогнозировании кровотечения и тромботических осложнений [88, 149].

Таким образом, можно констатировать факт выявления исследователями значительных отклонений показателей системы гемостаза от нормы при проведении динамического лабораторного контроля при ЯГДК.

Острая массивная кровопотеря, резкое снижение объёма циркулирующей крови зачастую являются причинами развития целого ряда постгеморрагических реакций, выраженность которых зависит от объёма и скорости кровопотери, чем больше снижение ОЦК, тем ярче выражены сдвиги в системе гемостаза [69, 78, 83, 84, 99, 105, 148, 179].

Первопричиной развития нейровегетативных и эндокринных ответных реакций, приводящих к изменениям в основных системах жизнеобеспечения, является снижения ОЦК в результате кровопотери [105, 106, 118, 153, 194].

В результате кровотечения происходят сдвиги в различных звеньях системы гемостаза, которые носят динамический характер, что диктует необходимость регулярного лабораторного контроля. Как правило, в первоочередном порядке происходит повышение гемокоагуляционного потенциала, далее, как компенсаторный механизм, - повышение антикоагулянтной активности и фибринолиза [5, 6, 12, 13, 21, 24, 35, 55, 107, 148, 159, 216, 225].

На сегодняшний день взаимосвязь и взаимообусловленность механизмов тяжёлой кровопотери, геморрагического шока и внутрисосудистого свёртывания крови не вызывает сомнений [5, 34, 81, 105, 162, 186, 222, 223]. Активация коагуляционного звена системы гемостаза происходит за счёт превращения

фибриногена в фибрин, вызванного тромбинемией, вследствие ускоренного образования большого количества протромбиназы, в результате интенсивного попадания в кровопоток из поврежденных тканей тканевого тромбопластина при явлениях стаза, агрегации клеток крови и их лизиса [5, 13, 14, 80, 120].

Постоянно проводимые исследования в области патофизиологии внутрисосудистого свёртывания крови дополняют существующие данные и позволяют применять препараты и методики обследования в совершенно новом качестве.

Причиной потери атромбогенности клеточной мембраны, а также выпячивания и отторжения от неё небольших мембранных пузырьков («шелушение»), с появлением скрытого внутрисосудистого тромбообразования может стать повышенное содержание внутриклеточного кальция (Ca^{2+}). При многих патологических состояниях и заболеваниях, в особенности, когда эти непрерывные процессы чрезмерны, возможно клиническое проявление ДВС-синдрома [12, 13, 67, 83, 84].

Гиповолемические нарушения в результате кровопотери, нарушения в микроциркуляторном русле, блокада микроциркуляции с развитием тканевой гипоксии, сдвиг кислотно-основного состояния в сторону ацидоза приводят к поражению сосудистого эндотелия, эндотелиальной дисфункции и, как результат, усугублению этого процесса [46, 67, 165, 186].

Нарушения системной гемодинамики при кровотечениях сопровождаются развитием тканевой гипоксии, метаболических нарушений со сдвигом в сторону ацидоза, повышением фибринолитической активности крови, способствуя переходу интактного ДВС в коагулопатию потребления, т.е. в гипокоагуляционную его фазу [38, 40, 68, 69, 105, 119, 159, 161, 178].

В публикациях, посвящённых острым массивным кровотечениям, зачастую отсутствуют указания на результаты исследования системы гемостаза, соответственно и на факт наличия ДВС-синдрома, хотя приводятся характерные для этого синдрома клинические и лабораторные данные [63, 151]. В некоторых публикациях обращается внимание на значительные изменения в системе

гемостаза и возможность развития синдрома ДВС при массивных кровопотерях [9, 21, 24, 69, 105].

При остром язвенном гастродуоденальном кровотечении возникают гиперкоагуляционные изменения (снижение показателей общесвертывающих проб, увеличение количества комплексов АТ-III, обнаружение продуктов паракоагуляции) [2, 6, 16, 21, 24, 31, 33, 148], а при тяжёлых гастродуоденальных кровотечениях возникает гипокоагуляция (тромбоцитопения, гипофибриногенемия, снижение протромбинового индекса, повышение фибринолитической активности крови) [16, 83, 84, 108, 109, 148, 161, 179, 195].

Данные о разнонаправленных изменениях в тестах коагулограммы фактически являются отражением различных фаз ДВС-синдрома. Возможность развития ДВС-синдрома при острых массивных кровопотерях отметили в своих публикациях многие учёные [21, 23, 26, 67, 69, 80, 81, 105, 120, 148, 168, 179]. Некоторые авторы считают, что острая массивная кровопотеря в объёме 30-50% ОЦК за 7-15 минут может способствовать срыву компенсаторных механизмов коагуляционного звена системы гемостаза. Чрезмерная активация коагуляционного звена приводит к его срыву, активации фибринолитической системы, развитию развернутой картины ДВС-синдрома.

Гипертромбинемия, которая развивается в результате массивного поступления в кровоток тканевого тромбопластина из повреждений органов и тканей организма, является начальным пусковым механизмом развития синдрома ДВС [5, 12, 13, 14, 67, 69, 178].

Шоковые состояния различной этиологии осложняются разнонаправленными нарушениями в системе гемостаза, которые приводят к диссеминированному внутрисосудистому свёртыванию крови, т.е. развитию синдрома ДВС. Шок и синдром ДВС практически всегда сочетаются, постоянно сопровождая друг друга [5, 33, 60, 69, 105, 125, 188]. С вероятностью 95-100% все виды шока II-IV степеней осложняются развитием ДВС-синдрома [5, 55, 69, 105, 106].

Присоединение ДВС при шоковых состояниях на фоне острой кровопотери является неблагоприятным усугубляющим фактором в патогенезе геморрагического шока. Присоединение синдрома ДВС, генерализованное микротромбообразование, блокада микроциркуляторного русла, даже на фоне ИТТ, частичного восстановления ОЦК могут привести к массивной кровопотере из поврежденных сосудов. Полиорганная недостаточность, как правило, является следствием развития геморрагического шока, синдрома ДВС, блокады микроциркуляции [5, 13, 14, 69, 82, 84, 120, 184, 185]. Происходящие в организме пациентов различные реакции на фоне геморрагического шока и ДВС-синдрома приводят к блокаде микроциркуляторного русла, что может стать непосредственной причиной дисфункций и гибели клеток [5, 105, 149].

Ишемия тканей организма приводит к нарушению целостности структурных составляющих тканей с последующим развитием их некроза в результате блокады микроциркуляторного русла. В настоящее время пересмотрено определение «ишемия». Под понятием «ишемия» подразумевается полное прекращение или значительное ухудшение доставки в ткани кислорода, субстратов окисления и удаления из тканей продуктов тканевого метаболизма, а не только сохранения венозного оттока на фоне ухудшения доставки богатой кислородом артериальной крови к органам и тканям. Нарушение этих трех процессов приводит к тяжёлым комплексным изменениям, способствующим деструкции структуры тканей и функций органов на фоне острой массивной кровопотери [11, 31].

Разнонаправленные изменения показателей системы гемостаза различной глубины и характера, по результатам лабораторного исследования, характерны для пациентов с острыми массивными кровотечениями, особенно с геморрагическим шоком. Некоторые учёные в своих публикациях отмечают местное повышение фибринолитической активности в очаге патологии, другие обращают внимание на тромбоцитопению, дефицит физиологических антикоагулянтов [5, 69, 120, 157, 180, 186].

Патология в системе гемостаза у пациентов с острыми массивными кровотечениями связана с основным заболеванием, приведшим к острой массивной кровопотере, с исходным их состоянием. Необходимо подчеркнуть, что патология в системе гемостаза может развиваться в результате проводимых лечебных мероприятий, в первую очередь инфузионно-трансфузионной терапии, осуществляемой без учета влияния на систему гемостаза, в частности, препараты декстрана в больших дозах имеют несколько механизмов гемостазиологического действия [19, 27, 28, 69, 100, 148, 186].

Многие авторы указывают, что при замене больших объёмов крови у человека кровозамещающими растворами, особенно коллоидами декстрановой природы, препаратами гидроксиптилкрахмала (ГЭК), в которых отсутствуют плазменные прокоагулянты и тромбоциты, происходит относительное уменьшение коагуляционных факторов вследствие эффекта гемодилюции. Гемодилюционная коагулопатия в таких ситуациях приводит к усилению кровоточивости и, соответственно, увеличению объёма кровопотери [5, 19, 27, 28, 39, 44, 69, 100, 123, 125, 159, 179].

Вместе с тем, есть авторы, которые пытаются связать коагулопатию в результате острой массивной кровопотери лишь с изменениями в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостатических процессов, фактически «тромбоцитопатией разведения». Они делают вывод, что причиной повышенной кровоточивости вследствие массивной инфузионно-трансфузионной терапии является гемодилюционная тромбоцитопения [211].

Другие исследователи среди причин гемодилюционной коагулопатии и усиления кровоточивости приводят отрицательное влияние молекул декстрана на коагуляционное звено системы гемостаза, а также восполнение объёма ОЦК при острой кровопотере коллоидными гемокорректорами и эритродержащими средами. При инфузии более 700 мл препаратов декстрана взрослому пациенту, у него нарушаются гемостатические свойства тромбоцитов, активность плазменных прокоагулянтов [27, 28, 69, 92, 100, 105, 148, 171, 179].

Расстройства в системе гемостаза, особенно связанные с ДВС-синдромом, играют важную роль в усилении кровоточивости, увеличении объёма кровопотери и прогрессировании тяжести состояния пациентов [12, 13, 14, 15, 19, 24, 120, 121, 141, 148, 161, 178, 180, 186, 207].

Для достижения окончательного и устойчивого гемостаза и минимизации случаев рецидивных кровотечений у пациентов с острыми массивными и тяжёлыми кровотечениями важная роль должна отводиться коррекции нарушений гомеостаза, в первую очередь нарушениям в системе гемостаза, КОС, ПОЛ и системной гемодинамики [5, 19, 21, 25, 39, 69, 100, 105, 120, 121, 148, 161, 162, 179].

1.2. Механизм развития гемодинамических нарушений при острых желудочно-кишечных кровотечениях

Кровопотерю следует считать массивной, если в течение 1-2 часов ориентировочно оценённая кровопотеря составила не менее 30% её первоначального объёма, а операционную кровопотерю - в объёме 60-70%. [82-84, 105, 153, 162]. Когда объём кровопотери достигает 3-4 литров во время анестезии и операции, данная проблема выходит на первый план при определении приоритетов её неотложного решения. Таким образом, вне операционной, одномоментную утрату 30% ОЦК, потерю 60-70% ОЦК в условиях операционной или постепенную можно считать массивной. Ведущими клиническими детерминантами, определяющими интенсивность кровотечения, считаются показатели общего объёма потерянной крови в абсолютных значениях, а также в процентном соотношении от ОЦК, показатели скорости и длительности кровотечения, исходный уровень волевических показателей. Важным фактором также является наличие или отсутствие инфузионно-трансфузионной помощи по ходу кровопотери, исходное состояние, наличие сопутствующих заболеваний, возраст пациентов [44, 105, 136, 152, 162, 181].

Острая массивная кровопотеря в условиях несвоевременной и некачественно проведённой ИТТ приводит к гипоперфузии тканей, и развитию

гиповолемического шока. При этом происходит нарушение капиллярной перфузии с уменьшенной оксигенацией, отмечаются расстройства происходящих в организме обменных процессов [78, 105, 127, 150, 153, 158, 186, 175].

При централизации кровообращения идет поступление некоторого объема крови в циркуляторное русло, что происходит вследствие венозной вазоконстрикции и выхода крови из кровяных депо, к которым относятся: селезенка, кожные структуры, капиллярные сосуды мышц и т.д. Также при данном процессе отмечается увеличение ЧДД и повышение показателей сердечного выброса, усиливается миграция кислорода в тканях и его усвоение. Возникающие микроциркуляторные нарушения приводят к аутогемодилюции компенсаторного характера, т.е. происходит выход жидкости из межклеточного пространства откуда далее она попадает в циркуляторное русло (в объеме до 1000мл), где она смешивается с кровью, уменьшая, тем самым, гиповолемическое состояние, и улучшая микроциркуляцию, что в результате приводит к нормализации реологических свойств крови [86, 175].

Среди основных причин развития геморрагического шока следует выделить: гастроинтестинальные кровотечения, внутригрудное кровотечение, интраабдоминальное или маточное кровотечение, нарушение целостности стенок сосудов пораженных аневризмой, травматические повреждения и т.д. Интенсивность кровотечения во многом зависит от его типа, продолжительности, общего количества потерянной крови, тяжести гиповолемии, а также от вероятного риска развития шока. Данные факторы учитываются при оценке тяжести кровотечения в одной из широко используемых классификаций по П.Г. Брюсову [4, 105, 136, 143, 150, 153].

При кровотечениях в объеме до 20% от общего количества циркулирующей крови, даже при изначально нормальных показателях гемоглобина, благодаря увеличению минутного объема крови, и несмотря на уменьшение кислородной емкости крови, поступление кислорода к тканям сохраняется без особых изменений [70, 71, 175]. У больных с низкими показателями гемоглобина не наблюдается нарушение в транспорте кислорода на фоне увеличения МОК [43].

Уменьшение венозного возврата к сердцу, т.е. уменьшение конечно-диастолического объема левого желудочка сердца, падение сердечного выброса при острой кровопотере являются следствием прогрессирующего снижения ОЦК [9, 49, 55, 91, 105, 153, 175, 190]. Активация симпатической нервной системы, выброс антидиуретического гормона, как следствие кровотечений, происходит в результате нейрогуморальных реакций. Катехоламины увеличивают частоту сердечных сокращений и силу сокращений, частично компенсируя снижение ударного объема сердца, ОПСС, поддерживая тканевую перфузию. Они также вызывают генерализованный спазм венул и мелких вен, уменьшая ёмкость венозной системы, при этом более крупные вены пассивно спадаются при минимальном снижении трансмурального растягивающего давления. Предел возможности этого компенсаторного механизма - 10% ОЦК. При увеличении объема кровопотери сокращение венозной ёмкости будет недостаточным. Как результат активации симпатической системы происходит выброс в циркулирующую кровь адреналина, норадреналина надпочечниками [105, 136, 153].

Чем больше объём кровопотери, тем значительнее бывает симпатическая реакция и более выражена централизация кровообращения. В результате происходит перераспределение крови в головном мозге, сердце, надпочечниках. Происходит уменьшение микроциркуляции в печени и почках. При развитии ишемии почек активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, увеличивается продукция АДГ (вазопрессина), происходит усиление реабсорбции натрия, задержка жидкости в организме, сохранение вазоконстрикции и централизации кровообращения [11, 105, 133, 134, 153].

Гиперкатехолаемия, замедление кровотока, повышение вязкости крови, быстрое снижение ОЦК с рефлекторным повышением гемостатического потенциала крови могут способствовать тромбированию кровоточащих сосудов и остановки кровопотери. При острых массивных кровотечениях этот механизм превращается в патологическую связь с присоединением ДВС-синдрома, со сменой фазы гиперкоагуляции в гипокоагуляционную. В результате

генерализованного микротромбообразования в гиперкоагуляционной фазе агрегация форменных элементов блокирует микроциркуляторное русло, развивается гипоксия органов и тканей, полиорганная недостаточность. В гипокоагуляционной фазе возникают коагулопатические кровотечения, которые могут не поддаваться терапии [69, 153, 162, 178, 199].

Повышение вязкости крови является результатом замедления кровотока и образования агрегатов из форменных элементов крови. Эритроциты, тромбоциты в агрегатах повреждаются. Как следствие, освобождается тканевой тромбопластин - пусковой механизм в развитии гиперкоагуляции. Повышение свёртывающего потенциала циркулирующей крови на фоне резкого повышения её вязкости способствует ещё большему стазу и генерализованному микротромбообразованию в микроциркуляторном русле при гиповолемическом геморрагическом шоке. В дальнейшем, в результате дефицита плазменных прокоагулянтов, повышения фибринолиза гиперкоагуляция сменяется гипокоагуляцией с усилением кровотечения и увеличением кровопотери [69, 105, 148, 153, 161, 178, 186].

Уменьшение капиллярного кровотока является результатом нарушений в микроциркуляторном русле при геморрагическом шоке [29, 89, 105, 153, 191]. Нарушается утилизация конечных продуктов обмена при выраженных нарушениях микроциркуляции, как результат нарушения обменных процессов вследствие нарушения доставки кислорода и энергетических субстратов к тканям организма [99, 101, 191].

В результате нарушения обменных процессов, перехода аэробного в анаэробный тип обмена возникает метаболический ацидоз, который угнетает сократительную способность миокарда, снижает реакцию сердечно-сосудистой системы на активацию симпатической системы и, как результат, угнетается система кровообращения, усугубляются нарушения в микроциркуляторном русле. При этом увеличение проницаемости сосудистого эндотелия приводит к перемещению жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство с дополнительным уменьшением ОЦК [95, 107].

Накопление кислых продуктов обмена веществ в тканях, паралич, расширение капилляров в условиях спазма посткапиллярных сосудов происходят в результате локальной гипоксии тканей при прогрессировании шокового состояния вследствие массивной кровопотери. В этих условиях эритроциты могут устремиться в капилляры, отток из которых заблокирован. Накопление крови в капиллярах происходит в результате замедления кровотока, агрегируются эритроциты, тромбоциты. Возрастает гидростатическое давление, жидкая часть крови из микроциркуляторного русла переходит в интерстициальное пространство. В результате гематокрит капиллярной крови резко возрастает, а в крупных сосудах падает. Снижается перфузия тканей. Развивается специфическая шоковая вазомоляция. Значительные микроциркуляторные нарушения, которые могут возникнуть в виде ответной реакции при проведении интенсивной терапии и обусловленные этим последствия приводят к развитию реперфузионного синдрома либо синдрома невосстановленного кровотока [33, 34, 78, 105, 153, 187, 199].

Реперфузионный синдром возникает вследствие ишемического поражения тканей в результате попадания недоокисленных обменных продуктов. По мере разрешения микроциркуляторных нарушений происходит нормализация состояния кровотока. При этом происходит интенсивная выработка цитокинов, высвобождение оксидов нейтрофилами. Проявляется стойкой гипотензией, аритмиями. Синдром невосстановленного кровотока характеризуется стабильной гипоперфузией тканей на фоне нормализации кровотока по приводящим сосудам. Особенно чувствителен к ишемическому реперфузионно-медиаторному повреждению кишечник, а развитие энтеральной недостаточности, в свою очередь, способствует усугублению развития синдрома полиорганной недостаточности [33, 37, 45, 78, 83, 152, 162, 199, 222, 223, 249].

В результате продолжительной активации свёртывающего потенциала циркулирующей крови, снижения активности физиологических антикоагулятов при длительном периоде геморрагического шока возникает тромбирование периферических сосудов [89, 91, 108, 109]. Этот процесс обозначается, как

синдром ДВС. Геморрагический шок переходит из обратимой в необратимую форму, как результат внутрисосудистого тромбообразования и нарушения функций органов с развитием полиорганной недостаточности [13, 14, 69, 121, 120, 184, 199].

Осложнение в виде ДВС-синдрома у пациентов с массивными кровопотерями является неблагоприятным фактором, усугубляющим нарушение гемодинамики в микроциркуляторном русле, вплоть до его блокады с исходом в полиорганную недостаточность. Замедление с оказанием соответствующей лечебной помощи может привести к неблагоприятным исходам [13, 14, 69, 80, 83, 153, 163-165].

1.3. Объёмозамещение при кровопотере: проблемы и перспективы

За последние десятилетия значительно усовершенствованы методы и способы лечения острой кровопотери различной этиологии, в первую очередь, инфузионно-трансфузионной терапии. Несмотря на достигнутые успехи, показатель летальности от патологий, осложнившихся острой массивной кровопотерей, остаётся довольно высоким [8, 10, 16, 51, 59, 61, 80, 94, 97, 112, 113, 142, 148]. Совершенствуется тактика инфузионно-трансфузионной терапии пациентов, разработаны стандарты оказания трансфузиологической помощи при хирургических вмешательствах, претерпела существенные изменения прежняя практика оказания соответствующей помощи [45, 46, 69, 70, 71, 74, 89, 94, 98, 148, 150].

Технические возможности современной хирургии, трансфузии донорских компонентов крови по правилам их клинического применения, менеджмент крови пациента, а также основанное на доказательствах широкое внедрение кровосберегающих технологий в лечебную практику дают возможность отказаться от трансфузии донорских компонентов или значительно уменьшить их количество [74, 76, 91, 127, 128, 129, 156, 189].

Несмотря на достигнутые успехи в области медицины, частота летальных исходов среди больных в критическом состоянии, связанном с острой потерей крови, продолжает оставаться на высоких цифрах [10, 16, 32, 33, 66, 90, 100, 200].

В трансфузионной терапии ещё несколько десятилетий назад широко применялась цельная консервированная кровь или осуществлялись прямые переливания крови от доноров пациентам. В настоящее время в основном применяется тактика компонентной и препаратной гемотерапии [3, 4, 9, 19, 74, 76, 77, 117, 128, 130, 136]. Сегодня все ещё существуют проблемы производства компонентов крови в соответствии с потребностями больных, особенно тромбоконцентрата, лейкофильтрованных и патоген-инактивированных компонентов, существуют проблемы со своевременной их доставкой до пациентов в экстренных ситуациях. Существуют проблемы, возникающие в случаях отказа от переливания донорских аллогенных гемокомпонентов по религиозным (свидетели Егвы) и другим соображениям, в первую очередь в связи с наличием остаточного риска инфицирования вирусными инфекциями и риска иммунологических посттрансфузионных реакций. При необходимости экстренных трансфузий компонентов крови по неотложным показаниям увеличивается риск из-за нехватки времени для проведения требуемых исследований. Необходимо отметить, что трансфузии эритроцитодежащих компонентов донорской крови, цельной консервированной крови может ухудшить результаты терапии синдрома ДВС из-за усугубления его тяжести, а также появления циркуляторной перегрузки, в первую очередь у детей и больных пожилого возраста [19, 30, 78, 80, 93, 122, 158, 159].

В связи с наличием остаточного риска передачи инфекций трансфузионным путём и реакций иммунологического типа находят широкое применение кровосберегающие технологии, такие как аутогемотрансфузии, трансфузии аутологичных компонентов крови, аппаратный сбор, обработка и реинфузии операционной кровопотери. Шире внедряется клиническое применение лейкофильтрованных и патоген-редуцированных компонентов крови. Эти меры позволят обеспечить безопасность трансфузионной терапии и максимальность её лечебной эффективности [20, 22, 30, 74, 111, 156, 158, 159, 180, 180, 200, 201].

В лечебной практике широко применяются жизненно необходимые кровезамещающие растворы, используемые внутривенно у пациентов при

различных патологических состояниях, в первую очередь при кровотечениях различной степени тяжести [9, 15, 45, 46, 105, 127, 128].

Объёмозамещающая терапия у пациентов с массивной кровопотерей имеет следующие клинические цели: оптимизация эффективно циркулирующего объёма крови, улучшение капиллярной перфузии, оптимизация микроциркуляции, профилактика повреждений тканей в результате реперфузии, улучшение общего состояния пациента с массивной кровопотерей. Это позволяет управлять объёмозамещением, избегая перегрузки сердца [9, 45, 54, 55, 56, 78, 83, 84, 105, 127, 150, 153, 172, 173, 186].

При острой массивной кровопотере с развитием ДВС-синдрома инфузия СЗП и кристаллоидов в соотношении 1:3, а также альбумина, для стабилизации гемодинамики с последующим переливанием эритроцитов по показаниям в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации трансфузиологов является более целесообразной и эффективной [24, 25, 74, 136, 148, 160, 179, 205].

Вопрос об идеальной жидкости для восполнения начавшейся гиповолемии до сих пор находится на стадии обсуждения. При этом используются кристаллоиды, коллоиды, смесь кристаллоидов и коллоидов, гипертонические, гипертонически-гиперонкотические растворы (7,2% раствор NaCl, ГиперХАЕС - смесь 7,2% раствора NaCl и 6% раствора ГЭК 200/0,5, Гемостабил - смесь 7,2% раствора NaCl и 10% раствора декстрана-40), как отдельно, так и в сочетании с коллоидами (для более длительного эффекта, до 3-х часов, к примеру, сочетание 7,2% NaCl + 6%ГЭК). Натуральные коллоиды при дефиците объёма циркулирующей плазмы не используются [15, 55, 56, 89, 105, 127, 128, 150, 153, 173, 176, 177, 181, 183, 193, 202, 206, 208].

Выбор того или иного препарата для объёмозамещения зависит от стратегических целей проводимой терапии [25, 26, 74, 105, 136, 160, 173, 205, 210].

Объёмозамещение при острых кровопотерях осуществляется путём применения комплекса лечебных мероприятий, в первую очередь инфузионно-трансфузионной и медикаментозной терапии, направленной на устранение

патогенетических механизмов кровопотери, а также хирургических методов для достижения остановки кровотечения. ИТТ является важным компонентом комплекса лечебных мероприятий [8, 9, 38, 45, 55, 56, 78, 105, 106, 126, 148, 150, 161, 172, 173]. Учитывая наличие ограничений к применению гемокорректоров, в частности коллоидовдекстранового класса, а также остаточного риска передачи пациентам инфекций трансфузионным путём, совершенствуются методы и средства ИТТ. Акцент делается на включение в программы ИТТ препаратов, минимально отрицательно влияющих на систему гемостаза, вирусобезопасных компонентов, препаратов крови и препаратов с функцией переноса кислорода [19, 22, 48, 53, 54, 78, 115, 128, 180].

Целью ИТТ острых кровотечений является устранение гиповолемии, дефицита ОЦК и его составляющих, нарушений центральной гемодинамики, восстановление нарушения микроциркуляции, транскапиллярного обмена, кислородной ёмкости крови, т.е. восстановление нарушений основных параметров системы гомеостаза [9, 38, 40, 45, 49, 78, 105, 106, 126, 128, 148, 150, 160, 176].

Имются различные подходы к вопросу выбора состава инфузионно-трансфузионных сред при восполнении дефицита ОЦК при кровотечениях. Имеются два алгоритма в выборе инфузионно-трансфузионных сред: первый-американский, второй - европейский/российский. Основу американского алгоритма составляет преимущественное применение кристаллоидных гемокорректоров в количествах, превышающих объём кровопотери в 2-3 раза, в сочетании с трансфузиями гемокомпонентов. Во взглядах американских врачей отмечаются более или менее выраженные антиколлоидные аргументы, а агрессивное отрицание роли коллоидов в терапии острой гиповолемии является почти исключительной прерогативой США. При нестабильных показателях гемодинамики применяется естественный коллоид - альбумин в 5% концентрации, который является доминирующим коллоидом в США. Европейский/российский алгоритм предусматривает применение коллоидных гемокорректоров для длительного поддержания системной гемодинамики,

кристаллоидов, компонентов и препаратов крови. Сторонники применения коллоидов никогда не отрицали необходимости использования кристаллоидов при терапии гиповолемии в соотношении 1:3, 1:4 [9, 24, 25, 105, 148, 203, 210].

Для объёмозамещающей терапии используют кристаллоидные (солевые) растворы, поскольку эти растворы онкотического давления не имеют, они быстро покидают внутрисосудистое пространство и для обеспечения достаточного объёмного действия они должны вводиться в адекватных объёмах [15, 105, 128, 136, 171, 172, 175, 189]. Скорость переливания и объём переливаемых инфузионно-трансфузионных сред зависит от скорости и объёма кровопотери. Чем больше объём и скорость кровопотери, чем более выражена степень тяжести геморрагического шока, тем больше потребность в объёмных инфузиях и скорости инфузий [3, 15, 33, 34, 78, 105, 106, 126, 127, 128, 136, 160, 172]. Для достижения сходного гемодинамического эффекта коллоидов требуется в 6 раз больше объёма кристаллоидов, что может привести к нежелательным побочным эффектам [78, 127, 128, 136, 172, 173, 183, 193].

Недостаток их состоит в том, что при их вливании в большом количестве может начаться гиперхлоремический метаболический ацидоз, гипергидратация, гемодилюция, изменение гидростатического давления плазмы и развитие внутриклеточного увеличения жидкости, выведение калия из организма [15, 127, 128, 132, 172, 183, 192, 193].

Наиболее приемлемыми и эффективными кристаллоидными гемокорректорами в современных условиях являются сбалансированные кристаллоиды. По своему составу солевые растворы, содержащие разное количество компонентов, приближаются к составу плазмы, что способствует сохранению оптимального состава электролитов в интерстициальной жидкости благодаря использованию большого количества вводимых с большой скоростью растворов. Также, в составе данных растворов (лактасол, рингер-ацетат, стерофундин изотонический, ионостерил, плазма-лит 148, стерофундин Г-5, хлосоль, квартасоль) содержатся предшественники натрия бикарбоната (ацетат, малат, глюконат). Данные растворы должны составлять основу схем инфузионно-

трансфузионной терапии гиповолемии и шока, в том числе при оперативных вмешательствах с включением в схему гемокорректоров с антигипоксическими свойствами (мафусол, конфумин, реамберин [15, 105, 106, 123, 127, 128, 136, 160, 192, 193]).

Сторонники применения кристаллоидных растворов утверждают, что любой геморрагический шок сопровождается дефицитом воды и электролитов, следовательно, объёмозамещающая терапия не может быть ограничена солевыми растворами [105, 127, 128, 136, 183, 193].

В лечении интенсивных кровотечений большой риск представляет применение растворов углеводов по причине того, что углеводы легко и быстро усваиваются с выделением воды, которая выходит из межклеточного пространства. При использовании раствора глюкозы повышается риск продукции молочной кислоты в ишемически измененных тканях, особенно в тканях и органах ЦНС. При применении декстрозы не исключается потенциальная опасность развития гипергликемии [15, 105, 106, 127, 128].

В клинической практике широко применяются гемокорректоры с различными функциональными свойствами, в частности, естественные коллоиды (альбумин, протеин), коллоидные синтетические гемокорректоры на основе декстрана, ГЭК, а также полиэтиленгликоля, желатина. В терапии шоковых состояний, в том числе геморрагического, широко используются гемокорректоры с антигипоксическими функциями, содержащими фумарат натрия, сукцината (мафусол, полиоксифумарин, реамберин, конфумин). В клинической практике применяются также такие препараты с функцией переноса кислорода, как геленпол, перфторан, гемопюр [9, 15, 45, 78, 105, 127, 128, 150, 181].

Из естественных коллоидных гемокорректоров 5% альбумин широко применяется в терапии шоковых состояний, в том числе геморрагического шока в связи с изоонкотичностью. Альбумин значительно повышает ОЦК, не оказывая негативного воздействия на систему гемостаза. Кроме того, 20%-ный раствор альбумина в объеме 50 мл при внутривенном его использовании формирует онкотическое давление, эквивалентное 200 мл плазмы в связи с

гиперонкотичностью. Недостатком альбумина является высокая стоимость. При применении альбумина крайне редки аллергические реакции. При в/введении большого объёма раствора альбумина резко увеличивается ОЦК, может развиваться интерстициальный отёк лёгких, гемодилюционная коагулопатия [15, 20, 23, 89, 94, 127, 128].

В литературе приводится достаточно много аргументов, обосновывающих эффективность использования альбумина в интенсивной терапии критических состояний, в том числе гиповолемического шока [15, 34, 105, 127, 128, 136].

С целью уточнения соотношения распределения альбумина и солевых растворов в сосудистом секторе, в некоторых литературных источниках показано, что 50% введённого альбумина остается вне сосудистого русла и его распределение незначительно отличается от солевых растворов.

Применение альбумина сопровождается снижением летальности на 25%. В работах говорится об отсутствии преимуществ альбумина перед кристаллоидами в лечении артериальной гипотонии. В обзоре, основанном на лечении 3659 пациентов, не было выявлено отличий в эффективности между альбумином и декстраном, альбумином и производными ГЭК, альбумином и производными желатина [104, 183].

При инфузии раствора альбумина в качестве объёмозамещающего препарата из-за наличия фактора Хагемана отмечается артериальная гипотензия [117].

Для того, чтобы взвесить противоречивые аргументы «за» и «против» трансфузии альбумина, был использован мета-анализ, по результатам которого было установлено, что не следует использовать человеческий альбумин для лечения пациентов с гиповолемией и гипопроотеинемией, поскольку альбумин не только не уменьшает летальность, но и, наоборот, существенно её повышает [105].

К декстранам-полимерам глюкозы, получаемым в результате переработки сока сахарной свеклы, относятся низкомолекулярные декстраны (молекулярной массой 30-40 кДа) – реополиглюкин, лонгастерил, реомакродекс,

среднемолекулярные декстраны (50-70 кДа) – полиглюкин, лонгакстерил-70, макродекс. По своим свойствам увеличивать ОЦК эти препараты идентичны альбумину, препаратам ГЭК, за исключением существенного отрицательного влияния на систему гемостаза как за счёт гемодилюционного, так и непосредственного влияния на плазменные прокоагулянты. По сравнению с гемокорректорами из других классов (ГЭК, желатин, полиоксидин), декстраны значительно чаще дают побочные эффекты, в основном анафилактического характера [15, 105, 127, 128, 136, 161, 162, 171, 196, 198].

При применении препаратов декстрана необходимо соблюдать рекомендуемые дозы. При превышении допустимых доз (16-17 мл/кг массы пациента), т.е. более 0,4 г/кг декстрана - 40, или 1,5 г/кг декстрана 70 возможны серьёзные нарушения коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов. Они могут спровоцировать повышенную кровоточивость в результате уменьшения агрегационной способности тромбоцитов, а также повышения фибринолитической активности [19, 20, 21, 27, 28, 100, 127, 128, 148, 171, 196]. Инфузии больших доз коллоидных гемокорректоров с высокими волемическими свойствами при острых кровопотерях способствуют поступлению большого количества жидкости из интерстициального в сосудистое пространство, вызывая быстрый рост ОЦК, артериального давления. Происходит разбавление плазменных прокоагулянтов, вследствие чего развивается гемодилюционная коагулопатия. Результатом гемодилюционной коагулопатии может быть усиление кровотечения и увеличение общего объёма кровопотери [19, 27, 28, 39, 40, 148, 171, 196, 197]. Проведёнными исследованиями установлено, что по отношению к введённому объёму гемокорректора волемический коэффициент оказался равным: желафундина - 0,6, гелофузина – 1,0, 6% ГЭК 130/0,4, 0,42 – 1,0, ГЭК -200/0,5 – 1,0, 450/0,7 – 1,0, 10% раствора ГЭК 200/0,5 – 1,45, полиглюкина - 1,2, реополиглюкина - 1,40, полиоксидина – 1,42, полидеза 0,8. Низкой волемической коэффициентностью обладают гемокорректоры (полидез, желафундин), которые быстро фильтруются в почечных клубочках и выводятся из организма. Спустя 6 часов от момента введения декстрана содержание раствора в крови уменьшается в

2 раза. Ведение декстранов может привести к гиперосмолярности плазмы крови, снижению фильтрационного давления, почечной недостаточности. Продолжительность волемического эффекта зависит от скорости и фильтрации введённого гемокорректора в почечных клубочках и выведения с мочой. По истечению трёх часов от момента введения препарата в сосудистом пространстве остаётся 84% полиглюкина, 70% реополиглюкина, 74% полиоксицина и 20-22% полидеза и желатина [15, 33, 34, 70, 71, 105, 127, 128, 171].

Препараты на основе гидроксиэтилкрахмала, в частности плазмостерил, плазмотонилвалекс, 6-НЕ, хеспан, стали широко применяться в ФРГ, США, Японии. В Российской Федерации выпущены были волекам, оксиамол. Препараты гидроксиэтилкрахмала, по сравнению с препаратами декстрана, обладают преимуществом по волемическим свойствам и отсутствию отрицательного влияния на систему гемостаза, соответственно обладают более существенным лечебным эффектом при существенно меньшем количестве реакций, которые они вызывают, обладают более высоким профилем безопасности. На сегодняшний день в некоторых странах Европы и в Российской Федерации широко применяются более безопасные препараты второго поколения (гемохес и рефортан 6% и 10% растворы, ХАЕС-стерил 10%) с молекулярной массой 200 дальтон и степенью замещения 0,5, третьего (венофундин 6%, волювен 6%, тетраспан и др.) с молекулярной массой 130 и степенью замещения 0,42, 0,40. Препараты ГЭК способны расщепляться амилалитическими ферментами из-за близости по строению гликогену животных тканей [15, 105, 106, 127, 128, 136, 181, 191].

По профилю безопасности и лечебной эффективности препараты на основе ГЭК имеют существенные преимущества, по сравнению с препаратами декстрана. В частности, отмечается положительное влияние раствора на реологию крови, поддержание изоволемии, снижение вязкости циркулирующей крови, агрегацию форменных элементов, уменьшение активации нейтрофилов и риска возникновения синдрома полиорганной недостаточности. По этим причинам многие исследователи отдают предпочтение им [15, 105, 127, 128, 136, 181, 191].

Тем не менее, препараты этой группы, особенно высокомолекулярные, отрицательно влияют на систему гемостаза. Коагулопатия, вызываемая этими препаратами, связана со снижением фибриногена, антитромбина III, усилением фибринолиза, фактора VIII [19, 35, 81, 100, 136, 148, 183, 191, 197].

Применяемые при гиповолемическом шоке препараты гидрооксизтилкрахмала в комплексном составе инфузионной терапии способствуют сокращению числа случаев отёком лёгких, уменьшению количества циркулирующих молекул адгезии у больных, что свидетельствует о снижении повреждающего воздействия на эндотелий либо его адгезии [76, 105, 106, 127, 128, 192].

Существуют перспективы широкого внедрения в клиническую практику инфузионных растворов на основе многоатомных спиртов (сорбилакт и реосорбилакт) при тяжёлой политравме, что обеспечивает кратковременное поддержание системной гемодинамики [89, 141, 150]. На данный момент такие растворы используются в некоторых случаях, к примеру, в медицине катастроф, но не повсеместно. Гемодинамическое действие растворов состоит в увеличении ОЦК, стабилизации центральной гемодинамики и оптимизации органного кровотока [68, 141]. Данные препараты оказывают не только противошоковое действие, но и обладают энергетическим эффектом, стимулируют диурез, перистальтику кишечника, эффективно корригируют метаболический ацидоз. Гипертонический раствор сорбитола имеет большое осмотическое давление и выраженную способность стимулировать диурез. Сорбилакт не применяется при алкалозе, а также при состояниях гиперволемии, его нельзя смешивать с фосфат- и карбонат-содержащими растворами [6, 7, 11].

Изотонический раствор сорбитола (реосорбилакт) имеет дезагрегационное действие и улучшает микроциркуляцию и перфузию тканей. Реосорбилакт не применяют при алкалозе и при состояниях гиперволемии [150, 89, 141].

Нередко причинами тяжести острой кровопотери, особенно массивной, являются коагулопатии, в частности гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома, связанные с существенным дефицитом ОЦК и плазменных прокоагулянтов.

Поэтому важная роль должна отводиться анализу показателей, характеризующих состояние системы гемостаза в динамике и, соответственно, ранней коррекции выявленных нарушений. Гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома должна корректироваться большими объёмами СЗП в сочетании с аprotининами, препаратами транексамовой кислоты, солевыми, желательно сбалансированными, растворами, содержащими предшественников гидрокарбоната. Такой алгоритм ИТТ является важным и эффективным при терапии острой массивной кровопотери [5, 21, 24, 26, 69, 71, 136, 148, 162, 179, 201, 205]. Показанием для трансфузии СЗП является кровопотеря более 30% ОЦК, гипофибриногенемия <1 г/л, удлинение АЧТВ или МНО $> 1,5$ раз от нормы. Если невозможно проводить исследования системы гемостаза, переливание свежзамороженной плазмы производится в случае усиления во время хирургического вмешательства капиллярного кровотечения. Разовая доза СЗП 10-20 мл/кг (700-1400 мл). Трансфузиями СЗП восполняется дефицит свёртывающих факторов, в первую очередь лабильных (V, VIII), естественных антикоагулянтов (АТ-III, протеина С и его кофактора протеина S), достигается также увеличения ОЦК за счёт волемического эффекта или прогнозируемой гемодилюции после переливания солевых растворов. При неэффективности инфузионно-трансфузионной гемостатической терапии возможно применение рекомбинантного активированного фактора VII [5, 12, 13, 14, 55, 56, 74, 96, 136, 154, 162]. Наиболее тяжёлыми осложнениями при переливании СЗП являются анафилактические реакции, трансфузионно-ассоциированное повреждение легких - TRALI [4, 18, 30, 64, 123].

Основными причинами нарушения гомеостаза у пациентов с острыми массивными кровотечениями язвенной этиологии являются нарушения в системной гемодинамике в результате развития острой гиповолемии, дефицита ОЦК. При дефиците ОЦК возникает синдром малого выброса и острая циркуляторная гипоксия в результате системного нарушения транспорта кислорода и его отдачи, утилизации тканями. В дальнейшем присоединяется анемическая и респираторная гипоксия, происходят сдвиг КОС в сторону

ацидоза, возникают микроциркуляторные нарушения, агрегация клеток крови, отмечается развитие сладж-синдрома, эндотоксикоза, а также повреждение тканей. Учитывая вышеизложенное, патогенетически обоснованным, является включение в комплексную ИТТ при острой обильной потере крови гемокорректоров с функциями переноса кислорода, в частности, геленпола и гемопюра – препараты модифицированного гемоглобина человека и животного происхождения, а также перфторана – препарата на основе перфторуглеродистых соединений и инфузионных антигипоксантов – полиоксифумарина, реамберина, мафусола, конфумина [15, 71, 78, 105, 118, 136, 139, 140, 152].

В составе перфторана содержатся: два совместимых перфторуглеводорода (в 100 г эмульсии содержится 13 г пфокалина и 6,5 г пфоридина), а также стабилизатор эмульсий, соли, декстроза и вода. Размер содержащихся в растворе частиц в среднем составляет 0,1 мк, осмолярность — 280 – 310 мОсм/л., вязкость - 2,5 сантипуаз, pH варьирует в пределах 7,2 – 7,8, растворимость кислорода составляет 6–7 об. % (при $pO_2 = 760$ мм рт. ст.), а этот показатель для углекислого газа при аналогичных условиях достигает до 60 об. %, ЛД₅₀ 140 мл/кг. При температуре - 18°С препарат может сохранить свои свойства до 1 года. Неоднократное размораживание особо не влияет на размер частиц раствора [15, 71, 78, 105, 118, 136, 139, 140, 152].

Отмечается повышение напряжения кислорода в смешанной венозной и артериальной крови в результате переливания раствора перфторана на фоне критического снижения показателей гемоглобина, гематокрита. На момент завершения переливания перфторана показатель PaO_2 начинает уменьшаться, но при этом он остается на высоких уровнях – до 170 мм рт. ст., что в 1,5-2 раза оказалось выше таковых показателей среди пациентов контрольной группы, у которых применялся полиглюкин. При нахождении пациента под аппаратом ИВЛ, даже спустя 6 ч. от момента инфузии перфторана показатель PaO_2 находился на уровне 130 мм рт. ст.

Перфторан обладает большой поверхностью газообмена, что обеспечивает высокую скорость диффузии кислорода. Известно, что растворение кислорода в

препарате перфторан происходит линейно с отдачей до 90% кислорода тканям, в том числе в труднодоступные неоксигенируемые зоны из-за блокады микроциркуляции, благодаря меньшим в 100 раз диаметром частиц, по сравнению с эритроцитами. Кривая поглощения кислорода гемоглобином при повышении напряжения кислорода крови имеет S-образную форму [15, 78, 105, 127, 128, 136].

Полиоксифумарин, мафусол, конфумин - полифункциональные кровезаменители, содержащие метаболический антигипоксикант фумарат натрия, обладают значительными антигипоксическими свойствами. Использовать перфторан, полиоксифумарин, мафусол, конфумин следует у пациентов с интенсивными гастроинтестинальными кровотечениями, у пациентов из "группы риска" со среднетяжелой потерей крови и с наличием серьезных сопутствующих заболеваний [15, 105, 127, 128, 136, 139, 140, 152].

За последние десятилетия проведены многочисленные научные исследования, дискуссии по поводу клинического применения различных инфузионно-трансфузионных сред. Однако ученые так и не смогли прийти к единому мнению по поводу наличия одной идеальной инфузионно-трансфузионной среды. Каждый гемокорректор, компонент и препарат крови используется для решения конкретной задачи, выполнения той или иной функции крови на определённый период. Многое зависит от скорости и объёма кровопотери, длительности геморрагического периода до достижения окончательного гемостаза, нарушений в системе гемостаза. Имеет значение также возраст пациентов, наличие у них сопутствующих патологий, наличие запасов инфузионно-трансфузионных сред и условий для проведения ИТТ. Дискутируется вопрос о применении коллоидов и кристаллоидов, их соотношения в инфузионно-трансфузионных программах восполнения кровопотери [78, 105, 106, 136, 181, 183, 187, 192, 203, 210].

Препараты декстранов (полиглюкин, реополиглюкин) ограничены количеством переливаемого раствора, имеют свои противопоказания при развитии ОПН, что обусловлено их повреждающим воздействием на эпителий

почечных канальцев (так называемая «декстрановая почка») и оказывает негативное воздействие на процессы гемостаза и иммунокомпетентные клетки [19, 45, 46, 69, 71, 105, 128, 136, 148, 171, 173, 196, 198, 204, 235].

К недостаткам препаратов группы декстрана можно отнести повышенную осмолярность и онкотичность, они способствуют развитию выраженных гемостатических нарушений, поражающее воздействие на почки с образованием так называемой «декстрановой почки», а также частые анафилактикоидные реакции. Среднемолекулярные декстраны вызывают депрессию сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Снижается хемотаксис и адгезия тромбоцитов, тормозится высвобождение 3-го тромбоцитарного фактора и АДФ. Все это приводит к повышенной кровоточивости и увеличению объёма кровопотери. Под влиянием декстранов происходит торможение взаимодействия фибриногена с тромбоцитами в процессе гемостаза, удлиняется ВРП, снижается утилизация протромбина, сокращается время активации тромбина, уменьшается содержание свободного гепарина и фибриногена, снижается активность факторов Виллебранда, V фактора, увеличивается чувствительность фибринового сгустка к лизису плазмином. Декстраны вызывают морфологические изменения каркаса фибрина. Эти нарушения, возможно, связаны как с гемодилюционным эффектом, так и негативным влиянием на плазменные прокоагулянты [5, 12, 13, 14, 19, 55, 67, 100, 105, 120, 121, 127, 128, 136, 148, 157, 171, 196, 198].

В настоящее время имеется мало информации о возможном влиянии кристаллоидных гемокорректоров на свёртывающую систему крови. Имеются сведения, что переливание физиологического раствора хлорида натрия в первые часы способствует повышению активности такого естественного антикоагулянта, как АТ-III [163-165]. Недостаток информации о возможном влиянии кристаллоидных растворов, растворов декстрозы на систему гемостаза обусловлен тем, что этим инфузионным средам не придают значительной роли при восстановлении дефицита ОЦК, в связи с тем, что спустя 40 минут после инфузии 80% кристаллоидов покидают сосудистое русло и переходят в интерстициальное пространство. Поэтому использование одних кристаллоидов

при кровопотере более 30% ОЦК проблематично. Гемодинамический эффект от инфузии 5% раствора декстрозы продолжается всего 15 минут, поэтому не целесообразно его применение для устранения дефицита ОЦК [15, 55, 56, 105, 127, 128, 136].

При использовании коллоидных растворов в программе восполнения дефицита ОЦК, предусматривающей преимущественное использование кристаллоидов, оценить отдельно клиническую эффективность кристаллоидов практически невозможно. Коллоидные растворы (альбумин, синтетические коллоиды), выполняя функцию плазмо-экспандера, удерживают их в сосудистом русле, и таким образом, происходит суммирование их гемодилюционного эффекта [15, 42, 105, 127, 128, 197].

Отдельного внимания заслуживает практика применения коллоидных гемокорректоров в программах ИТТ массивных кровопотерь. Включение больших доз коллоидных гемокорректоров, особенно с пламоэкспандерными свойствами, приводит к быстрому восполнению дефицита ОЦК, восстановлению гемодинамики, увеличению сердечного выброса. Тем не менее, за счёт выраженного их гемодилюционного эффекта не происходит увеличения кислородной ёмкости крови, она остаётся в 1,5-2 раза ниже исходных величин. При таких условиях удовлетворить потребности организма в кислороде становится нереальным и не исключается развитие тканевой гипоксии со сдвигом КОС в сторону ацидоза [42, 105, 127, 141, 151, 162, 171]. Снижение показателя гематокрита ниже 28%, гемоглобина ниже 80 г/л, а у больных с коронарным синдромом (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда) соответственно 30-33% и 100-110 г/л, в результате гемодилюции напряжение кислорода в миокарде снижается, возникает ишемия миокарда. При показателе гематокрита <25% и >29% признаки ишемии миокарда были установлены соответственно у 53% и 16% пациентов с кровотечениями. При наличии признаков ишемии у пациентов с показателем гематокрита 27% трансфузии эритроцитарных сред с повышением показателя гематокрита до 36% приводили

к устранению проявлений ишемии миокарда. Все эти факторы необходимо учесть при назначении пациентам переливания эритроцитов [74, 75, 105].

Кроме того, при развитии чрезмерной инфузионной гемодилюции у пациентов с массивными кровопотерями появлялись нарушения ритма дыхания с ростом показателей послеоперационной летальности [243]. Установлено, что препараты из группы декстрана с молекулярной массой 40 кД и ниже не вызывают агрегацию форменных элементов крови в микроциркуляторном русле пациентов и, соответственно, не усугубляют тканевую гипоксию, сдвиги КОС. Декстрановые препараты с молекулярной массой 60 кД и выше оказывают проагрегационный эффект на тромбоциты и эритроциты, способствуя появлению псевдоагглютинатов в сосудистом русле, увеличивают агрегацию фибриногена, ускоряют СОЭ. Все эти побочные эффекты приводят к увеличению сладжа, т.е. углублению нарушений микроциркуляции. С возрастанием молекулярной массы декстрана эти изменения станут ещё более глубокими [15, 55, 105, 128, 132, 171, 198, 204].

Декстран – 40 используют в целях улучшения реологических свойств крови при нарушениях микроциркуляции. Этот препарат уменьшает агрегацию тромбоцитов, может способствовать повышению фибринолиза. Максимальная доза не должна превышать 15-16 мл/кг. Переливание может привести к гиперосмолярности плазмы крови, снижению эффективного фильтрационного давления, клубочковой фильтрации и развитию острой почечной недостаточности, т.е. декстрановой почки [15, 55, 105, 127, 128, 171, 196].

В результате чрезмерного превышения доз коллоидов, особенно с высокими плазмозспандерными свойствами, с одновременным ограничением количества кристаллоидов и СЗП при восполнении массивной кровопотери отмечаются нарушения как первичного, сосудисто-тромбоцитарного, так и вторичного, коагуляционного, звеньев за счёт избыточной гемодилюции и отрицательного влияния гемокорректоров на систему гемостаза. Раннее применение высоких доз коллоидных гемокорректоров в сочетании с трансфузиями эритроцитарной массы

без СЗП может привести к гемодилюционной коагулопатии. Такая практика способствует развитию сначала гиперкоагуляционной, в дальнейшем - гипокоагуляционной фазы ДВС-синдрома [19, 27, 28, 39, 66, 70, 80, 100, 121, 148, 171, 173, 197].

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Материалы исследования

Для реализации поставленной цели нами обследовано 220 пациентов, из них 100 пациентов с острыми язвенными гастродуоденальными (ОЯГД), также 100 с кишечными кровотечениями брюшнотифозной этиологии, получивших терапию в разных ЛПУ, в том числе с привлечением реанимационно-трансфузиологических бригад центров крови и 20 здоровых лиц, для контрольной группы (табл. 2.1).

Источником кровотечения была язва двенадцатиперстной кишки (ЯДК) у 22 (11,0%), язва желудка (ЯЖ) - у 78 (39,0%), язвы тонкокишечные при брюшном тифе - у 100 (50,0%) больных (таблица 2.1).

Таблица 2.1. - Этиологические причины желудочно-кишечных кровотечений

Заболевание	Количество больных
Язва желудка	78 (39,0%)
Язва двенадцати-перстной кишки	22 (11,0%)
Брюшной тиф	100 (50,0%)

Примечание: %- к общему количеству больных.

У всех больных с ОЖКК после подтверждения диагноза производился забор венозной и артериальной крови для исследования. Все пациенты на фоне инфузионно-трансфузионной терапии, направленной на восполнение ОЦК, её составляющих и коррекцию нарушений системы гемостаза, получили также противоязвенную и антибактериальную специфическую терапию (больные брюшным тифом). Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 158 (79,0 %) больных, у которых достигли окончательного гемостаза консервативными лечебными мерами. Вторую группу составили 42 (21,0%) пациента, которым проводили оперативное лечение в связи с неэффективностью

консервативных мер либо при наличии высокого риска рецидива кровотечения на фоне неустойчивого гемостаза.

В связи с неэффективностью консервативной гемостатической терапии, продолжающимся кровотечением, особенно рецидивным, или наличием высокого риска кровотечения при неустойчивом гемостазе оперативному вмешательству по экстренным показаниям были подвергнуты 42 пациента на (2 группа) фоне интенсификации инфузионно-трансфузионной терапии. Из числа оперированных 13 (30,9%) пациентов были с ЯДК, 21 (50,0%) пациент - с кровоточащими язвами желудка, 8 (19,1%) - с кишечным кровотечением брюшнотифозной этиологии.

Возраст 52 (52,0%) пациентов с язвенными ГДК был в пределах от 60 до 79 лет, в том числе с желудочными кровотечениями 38 (73,1%) больных, кровотечениями из двенадцатиперстной кишки – 14 (26,9%), что является доказательством частой встречаемости ОЖКК в пожилом и старческом возрасте. У этих пациентов нередко имеются сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что надо учитывать при выборе тактики ИТТ. Было подвергнуто оперативному вмешательству 30 пациентов мужского пола, 12 женского, соотношение составило 2,5:1.(таблица2.2)

Таблица 2.2. -Распределение больных с желудочно-кишечными кровотечениями по возрасту и полу

Локализация язв											
Возраст, лет	желудок			ДПК			Тонкий кишечник			Всего	
	муж	жен	всего	муж	жен	всего	муж	жен	всего	абс	%
21-40	12 (6,0%)	4 (2,0%)	16 (8,0%)	7 (3,5%)	3 (1,5%)	10 (5,0%)	23 (11,5%)	13 (6,5%)	36 (18,0%)	57	28,5
41-60	24 (12,0%)	13 (6,5%)	37 (16,5%)	4 (2,0%)	2 (1,0%)	6 (3,0%)	24 (12,0%)	17 (8,5%)	41 (20,5%)	97	48,5
61-80	14 (7,0%)	11 (5,5%)	25 (12,5%)	3 (1,5%)	3 (1,5%)	6 (3,0%)	11 (5,5%)	12 (6,0%)	23 (11,5%)	46	23,0
Всего	50 (25,0%)	28 (14,0%)	78 (39%)	14 (7,0%)	82 (41,1%)	22 (11,0%)	58 (29,0%)	42 (21,0%)	100 (50,0%)	200	100

Примечание: %- к общему количеству больных

Частота ранних рецидивов в зависимости от объёма кровопотери при язвенном кровотечении приведена в таблице 2.3. Среди проанализированных пациентов с лёгкой степенью кровопотери не было. Для оценки степени тяжести кровотечения применялась шкала AdvancedTraumaLifeSupport (ATLS, 2012).

Таблица 2.3. - Оценка степени тяжести кровотечения по ATLS (2012)

Показатель	Степень I	Степень II	Степень III	Степень IV
Потеря крови, мл	<750	750-1500	1500-2000	>2000
Пульс, уд, в мин	<100	100-120	120-140	>140
Артериальное давление систолическое	Норма	Норма	Снижено	Снижено
Пульсовое давление, ммрт. ст.	Норма или повышено	Снижено	Снижено	Снижено
Частота дыхания, в мин	14-20	20-3	30-40	>40
Диурез, мл/ч	>30	20-30	5-15	Анурия
Сознание	Легкое беспокойство	Умеренное беспокойство	Беспокойство, спутанность	Сонливость

В зависимости от общего количества потерянной крови все пациенты были распределены на 4 основные группы, соответствующие классам кровотечений.(рисунок 2.1).

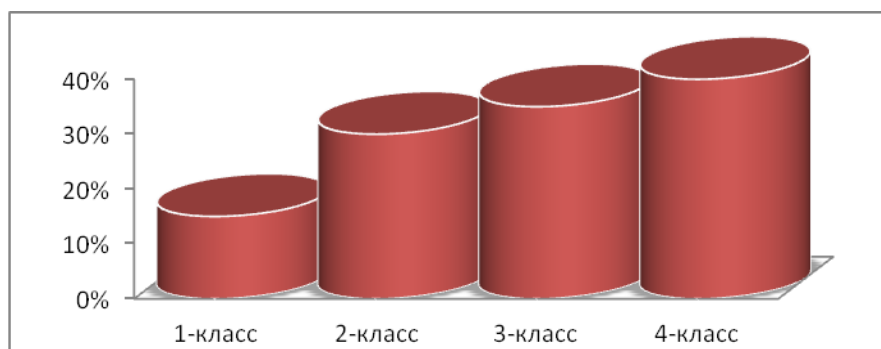


Рисунок 2.1. –Распределение по классам в зависимости от величины кровопотери

Так к 1 классу, были отнесены 34 пациента с объемом потерянной крови до 750 мл (или до 15% от объема циркулирующей крови); ко 2 классу были отнесены 36 пациентов с с объемом потерянной крови от 750 до 1500 мл (или от 15% до 30% от объема циркулирующей крови); к 3 классу были отнесены 72 пациента с объемом потерянной крови от 1,5 л до 2,0 л (или от 30% до 40% от объема

циркулирующей крови) и к 4 классу были отнесены 58 больных с объемом потерянной крови выше 2,0 л (или более 40% от объема циркулирующей крови)

Таблица 2.4. - Частота возникновения ранних рецидивов кровотечений в зависимости от объёма кровопотери

Объём кровопотери	Кол-во больных	Объём кровопотери, л	Количество рецидивов	Частота, %
I-Класс(15-30%)	70	0,95±0,04	-	-
III класс (30-40%)	72	1,75±0,07	18	9,0
IV класс (более 40%)	58	2,85±0,15	32	16,0
Всего	200		50	25,0

Примечание: % - к общему количеству больных

Из приведенной выше таблицы 2.4. видно, что у 70 (35,0%) пациентов отмечали умеренный объём кровопотери, у 72 (36,0%) - тяжёлый, у 58 (29,0%) - массивная кровопотеря. Средний объём кровопотери в наиболее часто встречающемся группе – 1,75 литров.

Выявлена опасная тенденция роста рецидивов кровотечения у пациентов с массивной кровопотерей на фоне тяжёлого общего соматического состояния. В целом, у 25,0% пациентов с тяжёлыми и массивными кровотечениями диагностировали рецидивные кровотечения, особенно у пациентов с брюшным тифом на фоне ДВС-синдрома.

Нередко причинами рецидива кровотечения были дефекты в осуществлении ИТТ в частности, при выборе неадекватных по составу инфузионно-трансфузионных сред, например кровезаменителей на основе декстрана и недостаточной дозы СЗП. У пациентов с умеренной кровопотерей не было рецидивных кровотечений.

Пациенты этой группы получили более качественную инфузионно-трансфузионную терапию, а также местную терапию гемостатической смесью (100 мл 5% аминокaproновой кислоты, 2-4 мл адроксона и 4 дозы сухого

тромбина, или дозу криопреципитата при отсутствии тромбина), которую вводили в желудок после его промывания через зонд. Зонд перекрывали зажимом на 1 час. Почти половина пациентов (96-48%) поступили до 24 часов от начала кровотечения, в том числе до 12 часов - 56 (28,0%) пациентов, до 48 часов - 44 (22,0%), до 72 часов – 32 (16,0%), позже 72 часов – 28 (14,0%) (рисунок 2. 2.)

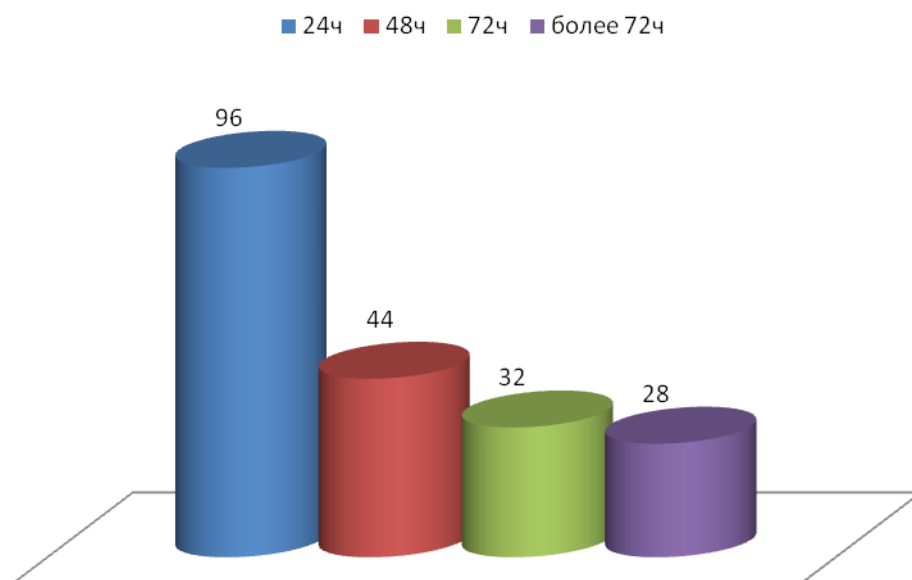


Рисунок 2.2. -Сроки поступления пациентов после кровотечения

Все прооперированные больные (42) жаловались на резкую общую слабость, затемнение сознания, появление мушек перед глазами, головокружение при физической нагрузке, иногда сухость во рту. На наличии рвоты с кровью или цвета «кофейной гущи» жаловались 32, потерю сознания отмечали 10, на боли в эпигастральной области - лишь 12 пациентов.

Из 100 проанализированных больных, поступивших с ЖКК язвенной этиологии, наличие язвенного анамнеза подтвердили у 84 больных, у 16 отсутствовал язвенный анамнез. У 20 из 100 пациентов с ЯЖКК ранее не наблюдались кровотечения, у 80 пациентов в анамнезе отмечались эпизоды однократной (70) или многократной (10) рвоты с кровью или цвета «кофейной гущи». Наличие «мелены» отмечали 96 пациентов из 100 с ЯЖКК.

При комплексном обследовании наблюдаемых нами больных наличие сопутствующих кардиоваскулярных патологий было выявлено у 32,0% пациентов, наличие сопутствующих иммунных патологий было выявлено у 19,0% пациентов, сопутствующие заболевания дыхательной системы отмечены у 21,5% пациентов, эндокринные заболевания имелись у 15,5% пациентов, в 20,5% случаев у больных имелись хронические патологии печеночной и почечной системы (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3. - Сопутствующие заболевания у исследуемых больных с ОЖКК

Следует выделить, что у наблюдаемых нами пациентов был установлен низкий индекс здоровья, в виду того, что у пациентов с острыми желудочно-кишечными кровотечениями язвенного генеза и брюшнотифозного генеза в 61,5% случаев выявляются до 2 сопутствующих патологий, а в 40,7% случаев у них имеются по три или четыре сопутствующих заболевания.

При выборе тактики ИТТ у пациентов с ОЖКК необходимо проведение не только ФЭГДС, но и анализ эффективности достигнутого гемостаза, установление наличия эндоскопических признаков риска рецидивного кровотечения (по S.Forrest, 1987). В зависимости от установления факта устойчивого гемостаза или

риска рецидивного кровотечения с учётом показателей системы гемостаза выбирается тактика консервативной или оперативной терапии, а также осуществляется выбор программы ИТТ.

Всем пациентам с ОЖКК проводили динамическое исследование показателей системы гемостаза, анализировали и оценивали результаты лабораторных и клинических показателей в зависимости от объёма кровопотери и причин кровотечения (таблица 2.5).

Таблица 2.5. -Показатели общего анализа крови и коагулограммы при желудочно-кишечных кровотечениях в зависимости от объёма кровопотери (M±m)

Показатель	Объём кровопотери ОЦКв %				
	Контрольная группа n=20	Класс 1-2 n=70	Класс 3 n=72	Класс 4 n=58	p
1	2	3	4	5	6
Гемоглобин, г/л	136,2±0,4	112,0±0,2 p ₁ <0,05	96,4±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	64,4±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Гематокрит, %	40,9±0,1	34,9±0,1 p ₁ <0,05	29,3±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	18,6±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Эритроциты, x10 ¹² /л	4,23±0,01	3,54±0,01 p ₁ <0,05	2,82±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,67±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	230,2±2,5	193,1±1,7 p ₁ <0,01	163,7±1,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	107,9±3,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
ВСК по Ли-Уайту, мин	7,60±0,03	5,18±0,01 p ₁ <0,05	4,54±0,12 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	12,85±0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
ВРП, сек	101,4±0,2	92,0±0,6 p ₁ <0,05	78,1±0,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	188,7±0,6 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
АЧТВ, сек	34,2±0,1	39,1±0,1 p ₁ <0,001	78,1±0,3 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	70,4±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

Продолжение таблицы 2.5

ПИ, %	90,4±0,3	82,2±0,1	74,9±0,2	62,7±0,3	<0,001
Тромбиновое время, сек	14,9±0,1	15,0±0,1 p ₁ >0,05	9,7±0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	22,3±0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Фибриноген, г/л	3,22±0,01	3,38±0,01 p ₁ <0,05	2,06±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,83±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
АТ-III, %	105,5±0,7	102,0±0,2 p ₁ >0,05	78,5±0,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	63,0±0,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Протеин С, %	101,9±0,7	99,5±0,3 p ₁ >0,05	81,7±0,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	62,4±0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
ПДФ, мг%	0,48±0,01	1,35±0,01 p ₁ <0,05	1,89±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	4,27±0,07 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Ретракция сгустка, %	48,8±0,1	46,8±0,1 p ₁ >0,05	40,2±0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	38,6±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	<0,001
ФАК, %	16,3±0,1	17,4±0,1 p ₁ <0,05	15,8±0,1 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	23,8±0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами с различной интенсивностью кровопотери (ANOVA Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при норме; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при умеренной кровопотере; p₃ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при тяжелой кровопотере (p₁-p₃ по U-критерию Манна-Уитни).

Данные, приведенные в таблице 2.5, свидетельствуют о выраженных сдвигах у пациентов с тяжелыми и массивными кровотечениями. Особенно это касается такого показателя, как гемоглобин, который снижается с 136,2 г/л до 64,4 г/л. То же самое относится и к числу тромбоцитов. Очевидно, организм просто не

успевает вырабатывать новые эритроциты и тромбоциты взамен утерянных, что и приводит к таким существенным изменениям данных показателей. Удлиняется более чем в два раза АЧТВ (с 34 секунд в норме до 78 сек при тяжёлой кровопотере и до 70 сек - при массивной) – это естественно при снижении числа тромбоцитов и активности плазменных прокоагулянтов. Повышение ПДФ (от 0,48 мг% до 4,27 мг%) является признаком патологической активации фибринолитической системы и развития ДВС-синдрома. Таким образом, чем выше объём кровопотери, тем более серьезные нарушения наблюдаются в лабораторных показателях. (таблица 2.6)

Таблица 2.6. - Средние показатели общего анализа крови и коагулограммы при ОЖКК в зависимости от причин кровотечения ($M \pm m$)

Показатель	Объём кровопотери, л			
	Контрольная группа n=20	ЖКК язвенной этиологии n=100	Брюшно- тифозное кровотечение n=100	P
1	2	3	4	5
Гемоглобин, г/л	136,2±0,4	101,9±0,2 p1 <0,001	93,0±0,1 p1 <0,001 p2 <0,001	<0,001
Гематокрит, %	40,9±0,1	30,2±0,0 p1 <0,001	26,4±0,0 p1 <0,001 p2 <0,001	<0,001
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,23±0,01	4,51±0,59 p1 >0,05	2,62±0,00 p1 <0,001 p2 <0,001	<0,001
Тромбоциты $\times 10^9/л$	230,2±2,5	183,7±0,8 p1 <0,001	151,9±0,4 p1 <0,001 p2 <0,001	<0,001
ВСК по Ли-Уайту, мин	7,60±0,03	8,23±0,02 p1 <0,001	11,07±0,00 p1 <0,001 p2 <0,001	<0,001
ВРП, сек	101,4±0,2	87,1±0,3 p1 <0,001	150,1±0,2 p1 <0,001 p2 <0,001	<0,001
АЧТВ, сек	34,2±0,1	40,8±0,1 p1 <0,001	56,1±0,1 p1 <0,001 p2 <0,001	<0,001
ПИ, %	90,4±0,3	76,5±0,2	69,2±0,1	<0,001
Тромбиновое время, сек	14,9±0,1	12,1±0,1 p1 <0,001	17,0±0,0 p1 <0,001 p2 <0,001	<0,001

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Продолжение таблицы 2.6

Фибриноген, г/л	3,22±0,01	2,63±0,00 p1 <0,01	2,97±0,00 p1 <0,05 p2 <0,05	<0,01
АТ-III, %	105,5±0,7	96,0±0,3 p1 <0,001	79,8±0,2 p1 <0,001 p2 <0,001	<0,001
Протеин С, %	101,9±0,7	94,5±0,3 p1 <0,001	80,2±0,2 p1 <0,001 p2 <0,001	<0,001
ПДФ, мг%	0,48±0,01	1,45±0,01 p1 <0,001	2,11±0,00 p1 <0,001 p2 <0,001	<0,001
Ретракция сгустка, %	48,8±0,1	44,6±0,1 p1 <0,001	41,5±0,0 p1 <0,001 p2 <0,001	<0,001
ФАК, %	16,3±0,1	18,7±0,1 p1 <0,001	21,4±0,1 p1 <0,001 p2 <0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами с различной патологией (ANOVA Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при норме; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми у пациентов группы с ЖКК язвенной и брюшнотифозной этиологии (p₁-p₂ по U-критерию Манна-Уитни).

Таким образом, наиболее выраженные нарушения гомеостаза характерны для брюшнотифозного кровотечения, что проявляется, прежде всего, в таких наиболее важных показателях, как гемоглобин, количество эритроцитов, тромбоцитов, свертывание и фибринолиз. Для брюшнотифозного кровотечения характерен также более значительный рост ПДФ и ФАК. Более близкие к норме показатели, чем при язвенном кровотечении, обнаружены только по фибриногену. Следует заметить, что тромбиновое время при язвенном кровотечении уменьшается (что является негативным фактором), а при брюшнотифозном – возрастает. Об устойчивости достигнутого гемостаза можно судить по клиническим, лабораторным показателям, и характеризующим состояние системы гемостаза, данным эндоскопического исследования. Только по данным одной эндоскопии нельзя судить об устойчивости гемостаза.

Наличие эндоскопических признаков неустойчивого гемостаза в сочетании с гипокоагуляционными нарушениями в системе гемостаза, в частности ДВС-синдрома, гемодилуционной коагулопатии, диктует необходимость осуществления соответствующей гемостатической ИТТ с применением больших доз СЗП, криопреципитата, антифибринолитиков.

Нарушения в системе гемостаза при кровотечениях – явление практически постоянное, то есть нарушения выявляются в большинстве случаев. Обнаруженная нами частота нарушений гемостаза при ЯЖКК и кровотечения при брюшном тифе показана в таблице 2.7.

Таблица 2.7. -Частота встречаемости нарушений в системе гемостаза при желудочно-кишечных кровотечениях

Коагулопатии	Язвенная болезнь n=100		Брюшной тиф n=100		Всего n=200	
	количество	%	количество	%	количество	%
Изокоагуляция	15	15,0	7	10,0	22	11,0
Гиперкоагуляция	15	15,0	11	11,0	26	13,0
Гипокоагуляция	16	16,0	12	14,0	28	14,0
ДВС-гиперкоагуляционная фаза	22	22,0	20	20,0	42	21,0
ДВС-гипокоагуляционная фаза	18	18,0	32	32,0	50	25,0
Гемодилуционная коагулопатия	14	14,0	18	18,0	32	16,0

Примечание: %к общему числу в группах ЯБЖ, ДП, БТ.

Эти данные имеют большое значение, так каку больных с гемостатическим нарушениями и большим объемом потерянной крови риск раннего рецидива кровотечения продолжает оставаться высоким. В то же время в 70,0% случаев раннее повторное развитие кровотечения может возникнуть в период до 12-48 часов после его первичной остановки. Данные особенности необходимо принимать во внимание при планировании хирургического лечения.

По данным, представленным в таблице 2.7, ДВС-синдром часто развивается при брюшном тифе (52,0%), реже - язвенной болезни (40,0%). ДВС-синдром в

виде гипокоагуляционной фазы выявлен в 32,0% случаев у больных брюшным тифом, в 18,0% - у пациентов при язвенной болезни.

Гиперкоагуляционная фаза синдрома ДВС диагностирована у 22,0% больных с ЯЖКК, у 20,0% - с брюшным тифом. Гемодилуционная коагулопатия, как проявление нерациональной ИТТ, отмечена в 14,0% случаев у пациентов с ЯЖКК, в 18% - при брюшнотифозном кровотечении. Изокоагуляция и гиперкоагуляционный синдром встречаются намного реже при брюшном тифе, чаще - при ЯЖКК (табл. 2.7).

От степени тяжести кровопотери и нарушений в системе гемостаза зависит направление больного – в операционную, в реанимацию или есть возможность провести диагностику в хирургическом отделении.

Все 42 прооперированные пациента имели кровопотерю средней и тяжёлой степеней.

2.2. Методы исследования

У некоторых пациентов дефицит объёма циркулирующей крови ориентировочно определяли по показателю гематокрита (таблица 2.8.).

Таблица 2.8. - Номограмма для определения объёма кровопотери при желудочно-кишечных кровотечениях

Показатель гематокрита, %	12	16	20	24	28	32	36
Дефицит ОЦК, мл/кг	50	35	25	21	17	14	12

У больных с кишечными кровотечениями проводились общеклинические и лабораторно-инструментальные исследования.

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) выполнялась с помощью OlympusGIF-LV1 - гастроинтестинального видеоскопа, применяемого для осмотра желудка и кишечника. Используется в видео-эндоскопической системе OlympusAxeon. Данный метод исследования проводился по

общепринятому способу, предложенному В.С. Савельевым с коллегами (1977). При эндоскопическом исследовании можно определить источник кровотечения, оценить размеры имеющихся язв, определить тип кровотечения, изучить состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, состояние привратникового отдела желудка, случаев заброса содержимого желудка в пищевод или содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, стадии рубцевания язвы.

По классификации J. Forrest (1987), у больных с ЯГДК (100 пациентов) признаки продолжающегося артериального кровотечения (FIA) наблюдались в 12,0% случаев, признаки продолжающегося венозного кровотечения (FIB) были установлены в 18,0% случаев, признаки имевшегося кровотечения с визуализацией тромбированного на язвенном дне сосуда (FIIA) были выявлены в 24,0% случаев, визуализация язв с наличием на их поверхности кровяных сгустков (FIIB) наблюдалась в 28,0% случаев, отсутствие признаков имевшегося кровотечения при наличии фибрина на язвенном дне (FIIC) отмечалось в 18,0% случаев (таблица 2.9).

Таблица 2.9. - Распределение больных согласно эндоскопической классификации

Критерии	Абс.	%
FIA	12	12
FIB	18	18
FIIA	24	24
FIIB	28	28
FIIC	18	18
Всего	100	100

Лабораторные исследования. При данных методах исследования определяли уровень гемоглобина в крови по методу Сали, показатели гематокрита определяли по методу Панченко, количество эритроцитов в крови определяли с использованием камеры Горяева, количество тромбоцитов изучалось путем использования фазово-контрастной микроскопии. Также изучали состояние свертывающей системы крови у 200 больных, для сравнения данные показатели

изучались и среди 100 доноров крови, которые составили контрольную группу. При этом определяли показатели времени рекальцификации плазмы (ВРП) по методу Бергергофа-Рокка, показатели времени свёртывания крови (ВСК) по методу Ли-Уайта, показатели АЧТВ, изучался протромбиновый индекс по способу Квика (Quick), показатели тромбинового времени (ТВ) по методу Сирмаи. Также изучались показатели ретракции кровяного сгустка, показатели уровня фибринолитической активности крови (ФАК), уровня фибриногена, изучалась активность антитромбина-III (АТ-III) по способу Морбелет-Вентерштай, показатели фибрин-мономерных комплексов (ПДФ) изучались по методу Черкашина с коллегами, показатели активности протеина С определяли с помощью хромогенного субстрата.

Также у наблюдаемых нами больных изучались особенности перекисного окисления липидов (ПОЛ) путем определения уровня диеновых конъюгатов (ДК) по В.В. Гаврилову (1983) и уровня МДА – по F.R.Hunter в модификации З.А. Тупиковой (1983). Антиоксидантная система, водо- и жирорастворимые фракции определяли флуориметрическим способом, а также с помощью анализатора «Флюорат-02ПАНОРАМА», производства Санкт-Петербург, РФ.

Общее количество потерянной крови определяли по определенным формулам, где использовались показатели уровня гематокрита, показатели гемоглобина или с вычислением показателей глобулярного объема (ГО):

$$\text{Объем кровопотери (л)} = \text{ОЦК долж.} \times \frac{Ht_{\text{долж.}} - Ht_{\text{факт.}}}{Ht_{\text{долж.}}}$$

$$\text{Объем кровопотери (л)} = \text{ОЦК долж.} \times \frac{Hb_{\text{долж.}} - Hb_{\text{факт.}}}{Hb_{\text{долж.}}}$$

$$\text{Объем кровопотери (л)} = \text{ОЦК долж.} \times \frac{GO_{\text{долж.}} - GO_{\text{факт.}}}{GO_{\text{долж.}}}$$

При госпитализации больного в стационар выполнялось рентгенографическое исследование органов грудной клетки, УЗИ исследования органов брюшной полости и малого таза.

С целью изучения состояния центральной гемодинамики проводилось доплерометрическое исследование сердца с использованием специального оборудования «Аллока-650-SSD».

Состояние центральной гемодинамики оценивали по следующим основным показателям:

ударный объем (УО), который определяли по формуле КДО-КСО;

ЧСС, определяемой по R-Rдиапазонам;

сердечный выброс (СВ), определяемый путем умножения показателей ЧСС на показатели УО;

сердечный индекс (СИ), определяемый путем отношения показателей сердечного выброса к показателям $S(m^2)$;

С целью исследования показателей кровообращения у пациентов, находящихся в реанимационном отделении при их поступлении изучали показатели импедансометрии. При изучении состояния центральной и легочной гемодинамики использовали реографическую приставку РПГ - 202; изучались данные реографических кривых, определяемых с помощью ЭЛКАР-4 при использовании специальной приставки ФГ-1. Оценка данных реоплетизмографии, показателей центральной гемодинамики выполнялась по методу Ю.Т. Пушкаря в усовершенствованном варианте Е.Н. Носовой с соавт. [104], а основные параметры малого круга кровообращения, состояние легочного кровотока, показатели систолического давления в а. pulmonaris (СДЛА), а также состояние сократительной способности миокарда правых отделов сердца проводились по методу А.А. Карабиненко с соавторами [70]. В результате проводимых исследований оценивались такие параметры, как: МОК, УО, ЧСС, среднее артериальное давление, среднее диастолическое артериальное давление, систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление.

Показатели общего периферического сопротивления сосудов определяли по формуле: $ОПСС = САД \times 80 / \text{мокл/мин}$. Показатели общего лёгочного сопротивления определяли по формуле: $ОЛС (\text{дин/сек/см}^{-5}) = ДЛА_{\text{сист.}} (\text{мм рт. ст.}) \times 1332 \times 60 / \text{МОК} (\text{мл/мин})$, где 1332 – это расчетный коэффициент перевода

единиц измерения из мм рт.ст. в дин. Показатели РЛЖ определяли по формуле: $\text{РЛЖ (кгм/мин.)} = \text{МОК (мл/мин.} \times 1,055 \times \text{АД ср (мм рт. ст.)} \times 13,5 / 1000$. Показатели РПЖ определяли по формуле: $\text{РПЖ (кгм/мин.)} = \text{МОК (мл/мин.} \times 1,055 \times \text{ДЛА ср (мм рт. ст.)} \times 13,5 / 1000$, где 1,055-удельная вязкость крови, в 0,0135— это расчетный коэффициент перевода единиц измерения из мм рт.ст. в кгм.

Показатели ударного индекса определяли по формуле: $\text{УИ} = \text{УО (мл)} / \text{поверхность тела (м}^2\text{)}$. Показатели индекса ударной работы левого желудочка определяли по формуле: $\text{ИРЛЖ (кгмхмин/м}^2\text{)} = \text{СИ (л/мин/м}^2\text{)} \times 1,055 \times \text{АД ср (мм рт. ст.)} \times 0,0135$. Показатели индекса ударной работы правого желудочка определяли по формуле: $\text{ИРПЖ (кгм/мин/м}^2\text{)} = \text{СИ (л/мин/м}^2\text{)} \times 1,055 \times \text{ДЛА ср (мм рт. ст.)} \times 0,0135$.

С целью сравнения показателей, определяемых различными способами, изучались показатели ударного объема сердца у 14 пациентов с проведением 50 измерений двумя способами, в результате чего была установлена статистически значимая корреляция ($r = 0,67$). Таким образом, определена возможность сопоставления аналогичных показателей гемодинамики, определяемых различными способами (исследования проводились совместно с Хамидовым Дж, 2007).

Также нами оценивалось состояние доставки кислорода к тканям с учетом гемодинамических изменений и уровня газов в крови. Концентрацию O_2 в гемоглобине определяли по следующим формулам:

$$\text{StaO}_2 = \text{Hb (г/л)} \times 1,39 \times \text{StaO}_2 / 100 + \text{PaO}_2 \text{ (мм рт. ст.)} \times 0,0031;$$

$$\text{StvO}_2 = \text{Hb (г/л)} \times 1,39 \times \text{StvO}_2 / 100 + \text{PvO}_2 \text{ (мм рт.ст. г.)} \times 0,0031;$$

где: StaO_2 — уровень концентрации O_2 в гемоглобине в артериальной крови (%); 0,0031 - коэффициент Бунзена, характеризующий уровень растворимости O_2 в плазменной крови при нормальных условиях; 1,39 – постоянная величина Хюфнера –наибольший объем кислорода, который связывается с гемоглобином; StvO_2 - уровень концентрации O_2 в гемоглобине в венозной крови.

Уровень концентрации кислорода в артериальной крови определяли по формуле: $\text{CaO}_2 = \text{Hb (г\%)} \times 1,39 \times \text{SaO}_2 / 100 + 0,0031 \times \text{PaO}_2$. Уровень концентрации кислорода в венозной крови определяли по формуле: $\text{CvO}_2 = \text{Hb (г\%)}$

$\times 1,39 \times SvO_2/100 + 0,0031 \times PvO_2$. Показателей потребления кислорода в венозной крови (vO_2) определяли по формуле: $VO_2 = (Sta - vO_2) \times CB$. Уровень артериовенозной разницы по кислороду (ABP) определяли путем вычитания показателей потребления кислорода в венозной крови (vO_2) из общего показателя потребления кислорода в артериальной крови (aO_2). Показатели доставки кислорода (DO_2) определяли по формуле: $CI \times (Ca - vO_2)$.

Статистическая обработка материалов выполнялась с помощью программы MSExcel-2013 и Statistica 10.0 (StatSoftInc., USA). Для количественных показателей определяли их среднюю величину (M) и стандартную ошибку (m). При парном сравнении между независимыми группами по количественному признаку использовался U-критерий Манна-Уитни, а множественные сравнения проводились по H-критерию Крускала-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.3. Инфузионно - трансфузионная терапия при острых желудочно-кишечных кровотечениях в зависимости от класса (объема) кровопотери

При кровотечениях, особенно интенсивного характера, возникает состояние гиповолемии, а также наблюдаются гемостатические нарушения. В зависимости от дефицита ОЦК применяются различные программы ИТТ для больных с ЖКК – с дефицитом ОЦК (таблица 2.10). Таким образом, при консервативной ИТТ у пациентов с объёмным дефицитом ОЦК количественный и качественный состав программ ИТТ зависит от объёма кровопотери и возрастает с увеличением объёма кровопотери. Трансфузия эритроцитов и концентрата тромбоцитов осуществляется по клиническим и лабораторным показателям пациентов. Программа ИТТ у больных без дефицита ОЦК принципиально не отличается от предыдущей и исходит из того же принципа увеличения объёма инфузии в зависимости от объёма кровопотери.

Таблица 2.10. - Программа консервативной ИТТ ЖКК у пациентов с объёмным дефицитом ОЦК

Объем кровопотери, л	До 0,75	0,75-1,5	1,5-2,0	Более 2,0
Кристаллоиды, л	До 2,0	1,5-2,0	1,5- 2,0	2,0 и более
Коллоиды	-	0,5	0,75	1,0
Свежезамороженная плазма, л	-	0,5	0,75-1,0	1,0 и >
*Криопреципитат, доз	-	-	-	4-6
Альбумин 10%, л	-	-	0,2	0,4
Эритроциты (доз)	-	-	По показаниям*	По показаниям*
Концентрат тромбоцитов, доз	-	-	-	По показаниям*
Инфузионные антигипоксантаы, л	-	-	0,4	0,8

Примечание:*- криопреципитат применяли только у пациентов с гипофибриногенемией < 1,0 г/л.

Мы провели сравнительный анализ между результатами ИТТ, проводимой по рекомендациям Американской коллегии хирургов (ATLS,2012) и результатами ИТТ, проводимой у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с учетом рекомендаций Российского общества хирургов (2014).

В зависимости от объема кровотечения все пациенты были распределены на 3 большие группы, которые, в свою очередь, были также разделены на дополнительные подгруппы в зависимости от варианта инфузионно-трансфузионной терапии.

В первую группу (I-II класс) были включены 70 пациентов с 1 классом кровопотери, при этом они были распределены на 2 дополнительные подгруппы, по 31 больному в каждой. У пациентов 1а подгруппы применялась ИТТ с использованием 0,9% физиологического раствора в количественном соотношении 200% от уровня потерянной крови, что в среднем составляло 1-1,5 л раствора (согласно рекомендациям ATLS, 2012 в назначении кристаллоидных растворов). У пациентов подгруппы 1b применялся стерофундин изотонический в аналогичном количественном соотношении (согласно рекомендациям РОХ-2014 в использовании кристаллоидных растворов). Обе подгруппы больных были

сопоставимыми между собой по таким основным параметрам, как: половозрастные особенности, причина кровотечения, объем потерянной крови, продолжительность течения основной патологии, а также сроки госпитализации в клинику после начала заболевания.

Во вторую группу были включены 72 пациента с уровнем кровопотери III класса, которые также были распределены на 2 дополнительные подгруппы. У пациентов 2a подгруппы, которую составили 30 больных, при ИТТ использовался стерофундин изотонический в вышеуказанном процентном соотношении, у пациентов 2b подгруппы, которую составили 42 больных, кроме стерофундина при ИТТ также использовался гелофузин в том же объеме (согласно рекомендациям РОХ-2014 в использовании коллоидно-кристаллоидных растворов). Данные подгруппы также были сопоставимыми между собой по вышеуказанным основным параметрам.

В третью группу были включены 58 пациентов с уровнем кровопотери III класса, где общее количество переливаемых растворов ИТТ составил 200% от общего количества потерянной крови, что в среднем составляет 4л, согласно рекомендациям методического мониторинга реанимационных мероприятий «Damage control resuscitation». Пациенты в данной группе также были распределены на 2 дополнительные подгруппы. У 28 пациентов подгруппы 3a при ИТТ использовались различные компоненты донорской крови соответствующей группы в объеме 2,0 л (СЗП, эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса, криопреципитат в равных количествах), а также стерофундин изотонический в том же объеме (согласно рекомендациям ATLS, 2012). У 28 больных подгруппы 3b использовался раствор стерофундина изотонического в объеме 1200 мл, раствор гелофузина в объеме 800 мл и различные компоненты крови в общем количестве 2,0 л (СЗП, эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса, криопреципитат в равных количествах) (согласно рекомендациям РОХ-2014 в комбинированном назначении коллоидно-кристаллоидных препаратов и компонентов крови). Кроме того, у данных больных индивидуально назначались компоненты крови донора в зависимости от степени гемостатических расстройств. Начальная скорость

переливания растворов в среднем составляла 30-40 мл/кг. Обе подгруппы также были сопоставимыми между собой по вышеуказанным основным параметрам.

Глава 3. Функциональное состояние системы кровообращения у больных с острыми желудочно-кишечными кровотечениями

3.1. Степень функциональных отклонений гемодинамики большого круга кровообращения

Для оптимального выбора вида и объёма оперативного вмешательства, составления программы ИТТ у больных с ОЖКК немаловажное значение имеет определение тяжести функциональных расстройств гемодинамики большого и малого кругов кровообращения с учетом объёма кровопотери и глубины расстройств в системе гемостаза, т.е. параметров гомеостаза.

Проанализированы показатели гемодинамики большого и малого кругов кровообращения у 138 пациентов, в том числе с умеренным объемом кровопотери - у 20, тяжелым – у 66, массивным – у 58.

Данные таблицы 3.1 показывают, что у обследованных больных с умеренным объёмом кровопотери ЧСС составила 126,4%, УИ (ударный индекс) 81,8%, объём секундного сердечного выброса (ОССВ) - 83,1% ($p < 0,05$), артериальное давление систолическое (АД_с) - 104,7%, артериальное давление диастолическое (АД_д) - 103,4%, среднединамическое - 103,4%, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) - 105,8%, сердечный индекс (СИ) - 101,5% ($p > 0,5$) и индекс ударной работы левого желудочка (ИУРЛЖ) - 85,1% ($p < 0,05$), по отношению к норме.

Достоверное снижение разовой производительности сердца (УИ, СВ) на фоне умеренного увеличения СИ, ОПСС, среднединамического артериального давления ($p > 0,05$) выявлено у больных с умеренным объёмом кровопотери при анализе состояния большого круга кровообращения, по сравнению с нормальными показателями, при стабильном систолическом, диастолическом и среднединамическом артериальном давлении, тем самым обеспечен удовлетворительный возврат крови на фоне умеренной гиповолемии при

дефиците ОЦК, равном в среднем 19,3%, и систолическом индексе, равном в среднем $3,62 \pm 0,06$ л/мин/м².

Как видно из приведённой таблицы 3.1. у больных с тяжёлым объёмом кровопотери с выраженной гиповолемией, с дефицитом ОЦК, составляющим 35,7%, при сопоставлении их показателей с показателями контрольной группы отмечено снижение разовой производительности сердца за счёт достоверного уменьшения УИ на 57,1%, ОССВ на 40,2%, увеличения ОСПП на 7,4%, АД_с-на 11,2%, АД_д-на 9,8% и среднединамического - на 19,7%.

Изменение показателей, характеризующих постнагрузку, в сторону увеличения даёт возможность поддерживать минутную производительность сердца на 90,6% при снижении ИУРЛЖ на 23,2%, на фоне гиповолемии, при среднем СВ $2,82 \pm 0,18$ л/мин/м² ($p < 0,05$).

Сопоставление показателей большого круга кровообращения больных с тяжёлым объёмом кровопотери с аналогичными показателями контрольной группы выявило уменьшение разовой и минутной производительности сердца, связанной со снижением сократительной функции миокарда на фоне тяжёлой гиповолемии.

Гиповолемия, сопровождающаяся снижением СВ, поддерживала перфузию тканей умеренным увеличением показателей постнагрузки, обусловленной со стимуляцией гуморальных факторов.

У больных с массивным объёмом кровопотери при сравнении их показателей с показателями контрольной группы отмечено резкое снижение разовой и минутной производительности сердца вследствие уменьшения УИ в 2,2 раза, ОССВ – в 1,7 раза, СИ в - 1,4 раза на фоне уменьшения показателей постнагрузки с её составляющими: ОПСС - на 14,9%, АД_с - на 21,4%, АД_д - на 19,6% и среднединамического - на 26,5% ($p < 0,05$).

Снижение ИУРЛЖ на 36,3%, по сравнению с группой контроля, является следствием снижения сократительной функции сердца и гиподинамического состояния ССС.

Таблица 3.1. -Зависимость показателей гемодинамики большого круга кровообращения у больных от объёма кровопотери в момент госпитализации в (M±m)

Группы	Показатели								
	ЧСС, в мин	АД, ср мм рт.ст	УО, мл	УИ, л/м ²	СВ, л/мин	СИ, л/м ²	ОПСС, Динхсхсм ⁻⁵	ИУРЛЖ, кгм/мин	ОЦК, мл/кг
Контрольная группа n=100	68,2±1,07	86,07±1,13	70,1±4,7	42,2±0,8	4,6±0,7	2,7±0,1	1265,0±34,7	69,1±1,5	68,2±4,3
1-2 классы n=20	86,6±3,6 P₁-26,9**	91,4±2,3 ↑6,1*	60,3±3,6 ↓14,0*	35,4±2,5 ↓16,1**	5,1±0,8 ↑10,9*	3,0±0,2 ↑11,1**	1511,2±66,3 ↑13,3*	60,3±1,3 ↓12,7**	60,6±2,6 ↓11,1**
3 класс n=66	98,2*±2,5 P₁-↑43,9** P₂-↑13,4*	98,3±6,4 ↑14,2** ↑7,5*	52,1±2,7 ↓25,6** ↓13,6*	29,6±2,4 ↓29,9** ↓16,4*	4,8±0,5 ↑4,3* ↓5,9*	2,8±0,2* ↑3,7* ↓6,7*	1624,61±46,43 ↑29,5** ↑14,3*	56,8±2,5 ↓17,8** ↓5,8*	51,2±3,3 ↓24,9*** ↓15,5**
4 класс n=52	126,4±3,3 P₁-↑85,3*** P₂-↑45,9** P₃-↑28,7**	55,42±4,1 ↓35,6*** ↓39,4*** ↓43,6***	40,1±1,4 ↓42,8*** ↓33,5*** ↓23,0**	22,8±2,5 ↓46,0*** ↓35,6*** ↓23,0**	4,6±0,5 - ↓9,8* ↓4,2*	2,7±0,3 - ↓10,0** ↓3,6*	963,5±72,3 ↓23,8** ↓32,8*** ↓41,2***	44,2±2,3 ↓36,1*** ↓26,7*** ↓22,2***	40,8±4,5 ↓40,2*** ↓32,6*** ↓20,3***

Примечание –**p₁** -достоверность показателей по отношению к контрольной группе больных, **p₂** -достоверность показателей по отношению ко второй группе больных, **p₃** -достоверность показателей по отношению к третьей группе больных, **доверительный интервал*** - $p < 0,05$; ******- $p < 0,01$; *******- $p < 0,001$.

При сравнении функциональных показателей большого круга кровообращения пациентов с массивными кровопотерями с показателями в контрольной группе отмечено наличие гиподинамического типа кровообращения, свидетельством которого является снижение постнагрузки в результате снижения АД_с, АД_д, среднединамического АД и ОПСС. Отмечается также несостоятельность центральных механизмов по регуляции гемодинамики вследствие падения сократительной способности миокарда на фоне периферической сосудистой недостаточности.

Подытоживая приведённые выше показатели, можно констатировать, что у больных с острыми желудочно-кишечными кровотечениями наблюдаются нарушения центральной гемодинамики, зависимость глубины нарушений от тяжести проявлений гиповолемии и соответственно, объёма кровопотери, дефицита ОЦК, которые носили взаимосвязанный характер и менялись на этапах оказания лечебной помощи.

Уменьшение разовой производительности сердца в связи со снижением сократительной функции левого желудочка сердца в результате гиповолемии является свидетельством снижения основных гемодинамических показателей. Осуществлённый динамический контроль системы общей гемодинамики у больных с кровотечениями выявил развитие недостаточности кровообращения в результате сердечно-сосудистой дисфункции в зависимости от объёма кровопотери и тяжести гиповолемии и степени патологических сдвигов.

3.2. Степень функциональных отклонений гемодинамики малого круга кровообращения

При сравнении показателей I-II классов с III классом обнаружено повышение систолического давления в лёгочной артерии на 18,7%, в лёгочных капиллярах на - 21,8%, лёгочно-сосудистого сопротивления - на 22,5%, зонального лёгочного кровотока левого лёгкого на 13,7%, правого - на 11,6%, снижение индекса ударной работы правого желудочка (ИУРПЖ) на 15,2% ($p > 0,05$) пациентов с умеренным объёмом кровопотери (табл.3.2).

Анализ зарегистрированных показателей гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с тяжёлыми объёмами кровопотери IV класса при сравнении с аналогичными данными I-III класса легким объемом кровопотери выявляется наличие сдвигов, характерны для лёгочной гипертензии. В частности, повышение СДЛА на 50,9%, ДЛК на 67,9%, ЛСС на 40,9%, уменьшение зонального лёгочного кровотока правого лёгкого на 16,1% левого на 18,7% ($p < 0,05$).

Таблица 3.2. - Изменение показателей гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов в зависимости от объема кровопотери при поступлении ($M \pm m$)

Группы	Показатели					
	СДЛА, мм рт.ст	ДЛК, мм рт.ст	ЛСС, динхсхсм ⁻⁵	КПЛ,мл 100/см ³	КЛЛ,мл 100/см ³	ИУРПЖ, кГм/м ²
1-2 классы n=20	27,3±2,8	19,3±2,4	142,4±5,4	222,3±4,5	224,3±4,4	19,1±1,4
3 класс n=66	32,4±3,16 P ₁ -↑18,7*	23,4±2,4 ↑21,8*	174,5±6,4 ↑22,5*	196,6±5,4 ↓11,6*	193,6±5,5 ↓13,7*	16,2±1,1 ↓15,2*
4 класс n=52	41,2±3,6 P ₁ -↑50,9*** P ₂ -↑27,2**	32,4±2,5 ↑67,9*** ↑37,9**	200,6±7,1 ↑40,9*** ↑15,0*	186,5±5,6 ↓16,1** ↓5,1*	182,3±5,7 ↓18,7** ↓5,8*	14,4±2,2 ↓24,6* ↓11,1*

Примечание - достоверность показателей по отношению к группе больных умеренным объемом кровопотери; *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$.***- $p < 0,001$.

Как мы видим из приведённых в таблице 3.2. данных увеличение СДЛА в 1,5 раза, ДЛК в 1,7 раза, ЛСС в 1,4 раза, снижение зонального кровотока правого лёгкого на 6,1%, левого - на 8,7 %, ИУРПЖ - на 4,6% ($p < 0,05$) отмечены у пациентов с массивными желудочно-кишечными кровотечениями.

Анализ полученных данных у больных с ОЖКК свидетельствует о наличии у них проявлений лёгочной гипертензии, снижении зонального кровотока, сократительной функции правого желудочка. Отмечается зависимость глубины функциональных сдвигов от объёма кровопотери и тяжести гиповолемии.

У больных при ГДК с увеличением объёма кровопотери в остром периоде отмечена тенденция к нарастанию внутрилегочной гипертензии, повышению

зонального кровотока и относительного напряжения сократительной способности миокарда правого желудочка.

У пациентов с тяжёлой кровопотерей на фоне функциональной несостоятельности сократимости правого желудочка, обусловленной синдромом повышенного сопротивления в малом круге кровообращения, отмечается лёгочная артериальная гипертензия с уменьшением зонального лёгочного кровотока.

Наличие лёгочной гипертензии имеет особое значение для работы относительно «слабого» правого желудочка, так как его ударный объём в большей степени зависит от сосудистого сопротивления малого круга, чем для левого желудочка.

Парадоксальному перемещению межжелудочковой перегородки справа налево, изменению диастолической механики левого желудочка с повышением левожелудочкового давления наполнения способствует увеличение конечного диастолического объёма правого желудочка. Между тем, увеличение конечного диастолического объёма правого желудочка может привести к парадоксальному смещению межжелудочковой перегородки справа налево и изменить диастолическую механику левого желудочка с повышением левожелудочкового давления наполнения.

Уменьшение сердечного выброса происходит в условиях тотального повышения сосудистого тонуса. У пациентов с массивными кровопотерями отмечается равнозначное угнетение сократительной способности желудочков сердца, что приводит к резкому снижению центрального объёма крови при высоком уровне сосудистого сопротивления в малом круге.

Несинхронные колебания системного артериального и давления лёгочной артерии являются подтверждением наличия разнонаправленных изменений сосудистой резистентности в системах сбора и распределения крови, которые представляют определённый интерес. Увеличение тонуса лёгочных сосудов было значительнее, нежели тонуса периферических сосудов, что реально затрудняет работу сердца по мере увеличения объёма кровопотери, отражающего величину

центрального объёма крови, прирост которого происходит в результате уменьшения выброса левого желудочка.

Анализ колебаний центрального объёма крови выявил наличие изолированной левожелудочковой недостаточности при преобладании спазма периферических сосудов у пациентов с умеренными объёмами кровопотери. При тяжёлой и массивной кровопотере в результате снижения насосной функции обоих отделов сердца из-за преобладания высокого тонуса лёгочных сосудов (сосудистый коллектор малого круга кровообращения) уменьшается центральный объём крови.

Таким образом, как видно из приведенных данных функционального нарушения параметров общего и легочного кровообращения, имеются прямые взаимообуславливающие и взаимноотягощающие связи с объёмом кровопотери, что требует персонализированного определения степени и типа нарушения и подбора индивидуальной тактики восполнения объема кровопотери для стабилизации гемодинамики.

Глава 4. Инфузионно-трансфузионная терапия и состояние гемостаза, гемодинамики, кислородно-транспортной функции крови у больных с острыми желудочно-кишечными кровотечениями

4.1. Состояние системы гемостаза, объем и качество ИТТ с устойчивым гемостазом и при ранних рецидивах

В настоящее время в клинической практике применяется множество инфузионно-трансфузионных сред для коррекции нарушений функционирования органов и систем, как в критическом состоянии, так и с целью профилактики различных нарушений гомеостаза в организме пациента.

Однако, как и все лекарственные средства, инфузионно-трансфузионные среды имеют свои показания и противопоказания для применения. Так, кристаллоидные гемокорректоры используются с целью коррекции электролитного состава крови, но около 75% вводимой жидкости при этом уходит в интерстициальное пространство, что не всегда является приемлемым для быстрой коррекции гиповолемии, поддержания адекватного сердечного выброса и ОЦК.

Коллоиды и растворы для малообъемной реанимации применяются, в основном, для восстановления гемодинамики и гемореологических свойств крови — за счет увеличения коллоидно-осмотического давления крови смещается фильтрационно-реабсорбционное взаимоотношение на уровне артериол и венул в сторону фильтрации, что увеличивает приток крови из интерстиция в сосудистое русло [36].

В проведенном нами исследовании необходимый пациентам объем и качественный состав инфузионно-трансфузионных сред рассчитывался в зависимости от объема и скорости кровопотери (табл.4.1).

Мы придерживались современной концепции ИТТ Demegecontrolresustition, Европейских/Российских рекомендаций по коррекции ОЖКК.

Как видно из приведенных в таблице 4.1 данных, основными инфузионными средствами у больных с устойчивым гемостазом были кристаллоиды - 65,33% , компоненты крови - 21,88% (СЗП-16,41%, эритроциты - 5,57%) и коллоиды - 12,70%.

Таблица 4.1. - Объём и качественный состав ИТТ в расчёте на всех больных с учетом % восполнения объёма кровопотери, соотношения инфузионно-трансфузионных сред в программе ИТТ у пациентов I и II групп

Инфузионно-трансфузионные среды	I группа (с устойчивым гемостазом) n=150			II группа (с ранними рецидивами) n=50		
	всего, л	% возмещения	доля в ИТТ, %	всего, л	% возмещения	доля в ИТТ, %
Объём кровопотери, л	1,35±0,1	241,5		2,9±0,2	204,2	
Кристаллоиды л	2,1±0,1	156,3	65,3	2,04±0,1	70,8	34,7
Коллоиды, всего, в.т.ч:	0,4±0,04	32,6	12,7	2,8±0,1	97,9	47,9
Декстраны, л	0,07±0,01		2,2	1,5±0,09		
Желатины, л	0,20±0,04		6,2	0,9±0,04		
ГЭК, л	0,11±0,03		3,4	0,4±0,03		
Альбумин, из расчёта 10% раствора, л	0,03±0,01		0,9	0,02		
Эритроциты, л	0,18±0,03	13,3	5,6	0,6±0,1	22,2	10,9
СЗП л в том числе: Криопреципитат	0,53±0,04	39,3	16,4	0,36±0,04	12,50	6,12
Концентрат тромбоцитов, л, 1 доза 40 мл, 60x10 ⁹	-	-	-	0,02±0,02	0,69	0,34
Общий объём ИТТ	3,23±0,2		100%	5,88±0,3		100%

Примечание: % к общему ИТТ по группам.

В группе пациентов с ранними рецидивами желудочно-кишечных кровотечений соотношение инфузионно-трансфузионных сред было иное, чем у пациентов с устойчивым гемостазом. У данной группы коллоиды от общего объёма ИТТ составили 47,9%, кристаллоиды - 34,7%, компоненты крови - 17,4%. Значительную долю коллоидов (70,5%) составили производные декстрана, отрицательно влияющие на систему гемостаза непосредственно и вызывающие гемодилузионную коагулопатию.

Большое значение для определения врачебной тактики имеет наличие раннего рецидива кровотечения. При этом важно отслеживать состояние

гемостаза пациента для того, чтобы своевременно принять необходимые меры. В процессе ИТТ корректируются нарушения в системе гемостаза, что позволяет добиться остановки кровотечения при своевременном и качественном проведении гемостатической ИТТ соответствующими средствами. Лабораторные показатели, характеризующие состояние системы гемостаза пациентов с ранними рецидивами, без рецидива, а также состояние гемостаза при осуществлении ИТТ, данные приведены в таблицах 4.2. и 4.3.

Таблица 4.2. - Состояние системы гемостаза у больных без рецидива и с ранними рецидивами кровотечения ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа n=20	Без рецидивов n=150	С ранними рецидивами n=50	P
1	2-	3-	4	5
Объём кровопотери, л			1,79 $\pm$ 0,01	
Гемоглобин, г/л	136,2 $\pm$ 0,4	108,5 $\pm$ 0,6 ↓20,4% p ₁ <0,001	89,8 $\pm$ 0,3 ↓34,1% p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Гематокрит, %	40,9 $\pm$ 0,1	32,0 $\pm$ 0,0 ↓21,8% p ₁ <0,001	26,8 $\pm$ 0,1 ↓34,5% p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,23 $\pm$ 0,01	3,82 $\pm$ 0,04 ↓9,7% p ₁ <0,01	2,64 $\pm$ 0,01 ↓37,6% p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	230,2 $\pm$ 2,5	184,7 $\pm$ 1,6 ↓19,8% p ₁ <0,001	139,1 $\pm$ 0,9 ↓39,6% p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ВСК по Ли-Уайту, мин	7,60 $\pm$ 0,03	9,00 $\pm$ 0,02 ↑18,0% p ₁ <0,001	12,86 $\pm$ 0,05 ↑69,24% p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
АЧТВ, сек	34,2 $\pm$ 0,1	43,5 $\pm$ 0,1 ↑27,1% p ₁ <0,001	56,1 $\pm$ 0,2 ↑69,0% p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ПИ, %	90,4 $\pm$ 0,3	79,9 $\pm$ 0,2	60,3 $\pm$ 0,2	<0,001
Фибриноген, г/л	3,22 $\pm$ 0,01	3,62 $\pm$ 0,00 ↑12,0% p ₁ <0,001	2,21 $\pm$ 0,01 ↓31,4% p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
1	2-	3-	4	5

Продолжение таблицы 4.2

АТ-III, %	105,5±0,7	97,9±0,3 ↓7,3% p ₁ <0,001	78,9±0,3 ↓25,3% p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Протеин С, %	101,9±0,7	97,1±0,3 ↓4,8% p ₁ <0,01	73,3±0,3 ↓28,1% p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ПДФ, мг%	0,48±0,01	0,39±0,03 ↓18,75% p ₁ >0,05	2,18±0,03 ↓-334% p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Ретракция сгустка, %	48,8±0,1	46,4±0,1 ↓5,0% p ₁ <0,001	42,4±0,1 ↓13,2% p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ФАК, %	16,3±0,1	14,2±0,0 ↓12,9% p ₁ <0,01	24,4±0,1 ↑49,6% p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами с различной патологией (ANOVA Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при норме; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми у пациентов без рецидивов (p₁-p₂ по U-критерию Манна-Уитни).

Как показано в таблице 4.2, у пациентов с ранними рецидивами кровотечения наблюдаются более существенные сдвиги в показателях коагулограммы и общего анализа крови. Наиболее серьёзно падает уровень гемоглобина (89,8 г/л при норме в 136 г/л), гематокрита, число эритроцитов и тромбоцитов.

Отмечается значительное удлинение ВСК, ВРП, АЧТВ, ПТИ, повышение концентрации ПДФ, ФАК, снижение фибриногена, ретракции кровяного сгустка. Активность протеина С и АТ-III у пациентов поддерживается на уровне минимальных значений от нормы, соответственно 73% и 79%.

Остаётся на сравнительно нормальном уровне ретракция сгустка (49% в норме и 42,0% при ранних рецидивах). У больных с устойчивым гемостазом показатель ФАК снижается, при рецидиве кровотечения повышается (таблица 4.3.).

Таблица 4.3. - Состояние системы гемостаза у больных с ранними рецидивами и без рецидивов в процессе инфузионно-трансфузионной терапии кровопотери ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа n=20	Без рецидивов n=124	С ранними рецидивами n=76	P
1	2	3	4	5
Объем кровопотери, л		1,20±0,00	1,80±0,01	
Гемоглобин, г/л	136,2±0,4	108,0±0,3 p ₁ <0,001	90,2±0,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Гематокрит, %	40,9±0,1	32,6±0,0 p ₁ <0,001	26,9±0,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,23±0,01	3,35±0,02 p ₁ <0,001	2,66±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	230,2±2,5	184,8±1,2 p ₁ <0,001	142,1±1,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ВСК по Ли-Уайту, мин	7,60±0,03	8,95±0,02 p ₁ <0,001	13,01±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ВРП, сек	101,4±0,2	112,2±0,5	160,8±1,4	<0,001
АЧТВ, сек	34,2±0,1	43,6±0,1 p ₁ <0,001	50,2±0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ПИ, %	90,4±0,3	80,5±0,1 p ₁ <0,001	59,6±0,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Тромбиновое время, сек	14,9±0,1	13,2±0,1 p ₁ <0,001	18,4±0,1 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
Фибриноген, г/л	3,22±0,01	3,64±0,00	2,22±0,01	<0,001
АТ-III, %	105,5±0,7	99,6±0,3 p ₁ <0,001	79,8±0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Протеин С, %	101,9±0,7	97,3±0,3 p ₁ <0,01	74,3±0,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ПДФ, мг%	0,48±0,01	0,81±0,01 p ₁ <0,001	2,29±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
1	2	3	4	5

Продолжение таблицы 4.3

Ретракция сгустка, %	48,8±0,1	46,2±0,1 p ₁ <0,001	42,6±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ФАК, %	16,3±0,1	14,2±0,0 p ₁ <0,001	24,3±0,1 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами с различной патологией (ANOVA Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при норме; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми у пациентов без рецидивов (p₁-p₂ по U-критерию Манна-Уитни).

Анализируя показатели, приведённые в таблице 4.3. интересно отметить степень коррекции показателей вследствие терапии. Следует заметить, что существенной разницы между показателями, приведенными в таблице 4.3. и таблицы 4.2. не наблюдается, что является подтверждением некачественно проведённой инфузионно-трансфузионной гемостатической терапии. Мы видим, что усугубление нарушений в системе гемостаза возможно за счёт избыточного применения коллоидов, преимущественно группы декстрана, и низких доз компонентов крови, содержащих плазменные прокоагулянты. У больных с ранними рецидивами кровотечения удалось улучшить некоторые показатели на 5-7% от уровня показателей без терапии.

Таким образом, радикального улучшения гомеостаза при инфузионно-трансфузионной терапии не происходит, учитывая тесную зависимость данных показателей от количества эритроцитов, тромбоцитов, плазменных прокоагулянтов и их активности.

Насколько часто встречаются нарушения в системе гемостаза в процессе ИТТ при ОЖКК указано в таблице 4.4. Приведённые показатели свидетельствуют о том, что наиболее частым нарушением в процессе ИТТ является гипокоагуляция, которая при язвенной болезни встречается в 32,0% всех случаев, при брюшном тифе – в 48,0%, то есть отмечается существенная зависимость от характера заболевания.

Таблица 4.4. - Частота встречаемости нарушений в системе гемостаза в процессе ИТТ кровопотери при острых желудочно-кишечных кровопотерях

Вид коагулопатии	Язвенная болезнь n=100		Брюшной тиф n=100		Всего n=200	
	количество	%	количество	%	количество	%
Изокоагуляция	15	15,0	10	10,0	25	12,5
Гиперкоагуляция	17	17,0	13	13,0	30	15,0
Гипокоагуляция	16	16,0	14	14,0	30	15,0
ДВС-гиперкоагуляционная фаза	22	22,0	20	20,0	42	21,0
ДВС-гипокоагуляционная фаза	16	16,0	34	34,0	50	25,0
*Гемодилуэционная коагулопатия	14	14,0	9	9,0	23	11,5,0
Всего	100	100	100	100	200	100

Примечание: % к общему числу в группах

Одинаковая частота гиперкоагуляционной фазы ДВС отмечается у больных обеих групп, в гипокоагуляционной фазе ДВС у больных с брюшным тифом встречается в 1,5 раза чаще. Наименее распространены при язвенной болезни именно те нарушения, которые преобладают без ИТТ, то есть ДВС в гиперкоагуляционной фазе, ДВС в гипокоагуляционной фазе и гемодилуэционная коагулопатия. У больных с брюшнотифозными кровотечениями реже встречается гемодилуэционная коагулопатия, изокоагуляция и гиперкоагуляция. Таким образом, в результате ИТТ структура нарушений в системе гемостаза радикально меняется.

В случае, если у пациента устойчивый гемостаз, но при этом возникает ранний рецидив кровотечения, при котором требуется оперативное вмешательство, в послеоперационном периоде могут появляться сдвиги в системе гемостаза, характерные для показателей при ИТТ.

Как видно из таблицы 4.5. в структуре сдвигов в показателях у пациентов с устойчивым гемостазом отмечается преобладание таких коагулопатий, как гиперкоагуляционная фаза ДВС, гиперкоагуляции, гипокоагуляционная фаза

ДВС. Изокоагуляция имеет место в 16,7% случаев, гипокоагуляция - в 14,7%. У пациентов с ранними рецидивами чаще всего ДВС в фазе гипокоагуляции, гемодилузионная коагулопатия, реже - гипокоагуляция и гиперкоагуляционная фаза ДВС.

Таблица 4.5. - Частота встречаемости нарушений в системе гемостаза в процессе ИТТ кровопотери у пациентов с устойчивым гемостазом и с ранними рецидивами

Вид коагулопатии	С устойчивым гемостазом n=150		С ранними рецидивами n=50	
	Количество	%	Количество	%
Изокоагуляция	25	16,7	-	
Гиперкоагуляция	30	20,0	-	
Гипокоагуляция	22	14,7	8	16,0
ДВС-гиперкоагуляционная фаза	38	25,3	4	8,0
ДВС-гипокоагуляционная фаза	30	20,0	20	40,0
Гемодилузионная коагулопатия	5	3,3	18	36,0
Всего	150	100	50	100

Примечание: % к общему числу в группах

Таким образом, структура нарушений в системе гемостаза в процессе ИТТ существенно зависит от наличия ранних рецидивов у больного. Исходя из этих данных, программа ИТТ у больных с устойчивым гемостазом и с ранними рецидивами кровотечения должна отличаться по качественному составу и количественно (таблица 4.6).

Таблица 4.6. - Сравнительный анализ количественного и качественного состава инфузионно-трансфузионных сред между пациентами I и II групп

Инфузионно-трансфузионные среды	I группа (с устойчивым гемостазом)			II группа (с ранними рецидивами)		
	всего (л)	N	доза на 1 пац. (л)	всего (л)	N	доза на 1 пациента (л)
Кристаллоиды	316,5	142	2,23	102,0	50	2,04
Коллоиды, в.т.ч.	66,2	88	0,75	141,0	50	2,82
Декстраны, в.т.ч.	10,5	30	0,35	75,0	48	1,56
Среднемолекулярные	4,0	14	0,28	55,0	40	1,37
Низкомолекулярные	6,0	18	0,33	20,0	42	0,71
Препараты желатина	30,0	48	0,62	45,0	34	0,47
Естественные коллоиды	4,5	28	0,16	1,0	8	0,12

Продолжение таблицы 4.6

Эритроциты	27,0	66	0,41	32,0	48	0,67
СЗП, криопреципитат	79,5	112	0,71	18,0	44	0,41
Всего ИТС	493,7	150	3,29	294,0	50	5,88

Примечание: % к общему числу в группах

Как видно из данных, приведенных в таблице 4.6, пациентам группы с устойчивым гемостазом назначали в качестве инфузионно-трансфузионной среды преимущественно кристаллоиды в сочетании со свежезамороженной плазмой в соотношении 3:1.

Коллоидов использовано почти в три раза меньше, чем кристаллоидов. У пациентов с рецидивным кровотечением соотношение совсем другое. Здесь мы отмечаем преобладание коллоидных гемокорректоров, преимущественно из группы декстрана. Соотношение кристаллоидов и коллоидов здесь 1:1,4. Пациентам этой группы переливали малые дозы СЗП и эритроцитов, и то не всем. У пациентов с рецидивными кровотечениями дозы коллоидов, особенно декстранов почти в восемь раз выше, а СЗП - в 1,73 раза ниже, несмотря на большой (в 2,1 раза) объём кровопотери.

Скорее всего, такое количественное и, самое главное, качественное соотношение инфузионно-трансфузионных средств могло стать причиной рецидивного кровотечения. В целом, средняя доза ИТС во второй группе составляет 5,88 литров на пациента, в то время как в первой группе – 3,29 литра.

4.2. Результаты применения ИТТ малообъемной реанимацией с включением в программу 7,2% гипертонического раствора

Для синдрома массивной кровопотери характерным является развитие тяжёлых нарушений системной гемодинамики и транспорта кислорода, что обычно сопровождается глубокими расстройствами тканевого и клеточного обмена и проявляется гиперферментемией, в частности повышением лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы и свидетельствуют о повреждении всех тканей организма вследствие циркуляторной и гемической гипоксии. Степень метаболических сдвигов при этом зависит от степени снижения

эффективного кровотока и нарушения транспорта кислорода. Такие изменения метаболизма приводят к расстройству транспортной функции клеточных мембран, возрастанию энергетических потребностей клетки и повышению их проницаемости. При таких ситуациях очень важным моментом является своевременное качественное оказание неотложной ИТТ достаточными по объёму и качественными по составу инфузионно-трансфузионными средами, которые могут прервать имеющийся при массивных кровопотерях порочный круг, т.е. сделать геморрагический шок обратимым. В таких ситуациях главной целью терапии является достижение быстрой стабилизации функции органов, систем за счёт обеспечения адекватной доставки и потребления кислорода, оптимизации кровообращения в органах и, соответственно, достаточного обеспечения их необходимыми энергетическими субстратами.

Использование инфузионных растворов для малообъёмной реанимации (РМОР), в частности гипертонического раствора 7,2% NaCl (ГР), гипер ХАЕС, гипертонического изонкотического ГЭК 200/0,5 и натрия хлорида (60 г ГЭК и 72 г натрия хлорида на 1000 мл раствора), а также гемостабила (ГР на 10% растворе декстрана-40) при гиповолемическом шоке (ГШ) имеет много достоинств, так как и в эксперименте, и в клинической практике доказана способность ГР повышать системное АД, сердечный выброс [5].

Эффект ГР направлен лишь на кратковременное наполнение внутрисосудистого пространства, что используется для замещения объёма при острой гиповолемической фазе.

Внутривенное болюсное (струйное) введение растворов малообъёмной реанимации (РМОР) приводит к быстрому и выраженному повышению концентрации Na^+ в плазме, благодаря чему создаётся высокий трансмембранный осмотический градиент. Самый важный механизм действия ГР соли заключается в немедленной мобилизации эндогенной жидкости по осмотическому градиенту с одновременным увеличением внутрисосудистого объёма. Дополнительно в качестве механизмов действия ГР разными авторами называются: непосредственная стимуляция миокарда, стимуляция ЦНС, различные

нейрорефлекторные механизмы повышения симпатической активности, высвобождение гормонов, улучшение текучести крови, восстановление самостоятельной вазомоторной активности артериол.

При составлении программ инфузионно-трансфузионной терапии, в том числе с привлечением реанимационно-трансфузиологических бригад центров крови, у большинства больных с массивными и тяжелыми кровопотерями большое значение придавали объёму и скорости кровопотери, дефициту ОЦК и степени гиповолемии. Учитывали также источник кровотечения, состояние системы гемостаза, эндоскопические признаки устойчивости достигнутого гемостаза, а также нарушения гемодинамики, возраст пациентов и наличие сопутствующих заболеваний.

С учётом мнения ведущих представителей реаниматологических школ Российской Федерации и Республики Таджикистан, с позиции значения трансфузиологии, в сложном механизме нарушенного кровопотерей гемостаза следует выделить четыре основных направления лечения: коррекция нарушений центральной гемодинамики, микроциркуляции, транскапиллярного обмена, дыхательной функции крови.

Для пациентов, подвергаемых оперативному лечению по неотложным показаниям, разрабатывали отдельные программы ИТТ в зависимости от этапа оказания соответствующей помощи.

В период геморрагического шока и нестабильной гемодинамики, в качестве неотложных мер по предоперационной подготовке пациентов:

- 1) восстановление хирургического гемостаза и оптимизация показателей гемодинамики, достижение адекватного диуреза;
- 2) достижение адекватной тканевой перфузии и восстановление доставки и потребления кислорода в первые сутки терапии;
- 3) коррекция нарушений периферического кровообращения, микроциркуляции и энергетического обеспечения, предупреждение осложнений на вторые сутки лечения;

4) терапия реперфузионных и других осложнений послеоперационного периода с постепенным уменьшением объёмов инфузионно-трансфузионной терапии, с учётом восстановления полноценного энтерального питания на 4-5 сутки лечения.

Первостепенным мероприятием на начальных этапах были коррекция острых гемодинамических сдвигов за счёт волемической и гемостатической инфузионно-трансфузионной терапии, восстановление дефицита ОЦК, соответствующей ёмкости сосудистого пространства, волемии и восстановление адекватной тканевой перфузии. При составлении программ ИТТ брали во внимание результаты моделирования защитно-приспособительной реакции организма, в частности, аутогемодилюции путём создания искусственной гемодилюции. Данная мера позволяет адекватно стабилизировать показатели ОЦК в результате перехода белков из тканей в сосудистое пространство.

Исследование выполнено у 54 больных с массивными и тяжёлыми объёмами кровопотери. В зависимости от цели исследования пациентов разделили на группы.

В группу 29 пациентов входили в основную группу, где ИТТ состояла из трансфузии одноклассной резус-совместимой эритроцитосодержащей среды (ЭСС) из расчёта $10,5 \pm 4,5$ мл/кг в сочетании с коллоидным раствором (гелофундин) – $11,12 \pm 7,34$ мл/кг, СЗП – $8,14 \pm 2,34$ мл/кг, 10% раствора глюкозы с инсулином $8,5 \pm 2,4$ мл/кг, раствора Рингера - $12,5 \pm 1,6$ мл/кг, РМОР из расчёта $10,0 \pm 0,52$ мл/кг, т.е. всего $61,64$ мл/кг. Во вторую группу, сравнения, включено 25 больных, у которых ИТТ состояла из трансфузии ЭСС из расчёта $11,5 \pm 2,1$ мл/кг, СЗП – $12,4 \pm 2,1$ мл/кг, раствора гелофундина $11,5 \pm 2,5$ мл/кг, Рингера - $17,5 \pm 2,5$ мл/кг, 10% раствора глюкозы с инсулином - $8,5 \pm 1,6$ мл/кг т.е. всего $61,6 \pm 6,6$ мл/кг. (таблица 4.7). Согласно представленной в таблице 4.7. данным, систолическое АД у основной группы и в группе сравнения достоверно снижено при сопоставлении с контрольной группой. После введения РМОР у пациентов основной группы отмечается изменение основных параметров гемодинамики,

характеризуемое достоверным увеличением систолического АД на 26,2%, через 30 минут - на 21,4% ($p<0,05$).

Таблица 4.7.- Состояние системной гемодинамики у больных основной и группы сравнения до и после малообъемной реанимации с включением в программу 7,2% гипертонического раствора

Параметр	Контроль-ная группа	Группы ОЖКК	Этапы исследования		
			Исход	После. ИТТ.	Через 30 мин
АД сист, мм рт. ст.	118,5 ±5,2	Основная	84,2±8,4*	106,2±11,3	102,6±14,4
		Сравнения	85,2±3,6*	90,3±2,4*	94,2±13,6
ЧСС, мин	86,6 ±3,6	Основная	114,6±3,3*	94,5±6,5	90,6±5,4
		Сравнения	112,2±8,4*	104,5±7,4*	102,4±7,5*
УО, мл	84,4 ±6,3	Основная	40,2±3,2*	44,2±5,3*	42,2±7,2*
		Сравнения	41,2±4,2*	39,4±6,4*	38,4±5,2*
ОПСС, дин.хсхсм ⁻⁵	1511,2 ±66,3	Основная	984,2±82,3*	1164,5±88,3*	1193,7±64,6*
		Сравнения	1089,1±89,4*	1032,7±86,4*	1076,7±67,5*

Примечание *- достоверность различий с контрольной группой.

Между тем, после проведения стандартной ИТТ в группе сравнения систолическое АД имеет тенденцию к повышению только на 5,8%, через 30 минут - на 10,5% ($p>0,5$), по сравнению с исходной величиной. У обследованных групп пациентов отмечали выраженную тахикардию при сопоставлении с контрольной группой ($p<0,01$). После инфузии РМОР прослеживается достоверное урежение ЧСС на 21,1%, через 30 минут - на 26,6% ($p<0,05$). В группе сравнения после проведенной ИТТ ЧСС имеет тенденцию к урежению на 7,6%, через 30 минут – на 9,8%, по сравнению с исходной величиной ($p>0,5$). Величина УО у обеих групп при сопоставлении с данными контрольной группы достоверно снижена: в основной группе в 2,1 раза, в группе сравнения в 2 раза. После инфузии РМОР на фоне проведенной ИТТ УО в основной группе имеет тенденцию к увеличению на 10,0%, через 30 минут - на 5,0%, а в группе сравнения УО имеет тенденцию к уменьшению на 5,1% после инфузии, через 30 минут - на 7,8% ($p>0,5$), по сравнению с исходной величиной ($p>0,5$). Отмечается достоверное снижение ОПСС в анализированных группах пациентов, по сравнению с показателем сравниваемой группы ($p<0,01$). У основной группы ОПСС после инфузии ГР на

фоне проведённой ИТТ имеет тенденцию к увеличению на 18,3%, через 30 минут – на 21,2% ($p<0,5$), по сравнению с исходной величиной.

При исследовании КОС у обследованных пациентов (табл. 4.8.) отмечается наличие метаболического ацидоза с изменениями активности крови и сдвигами буферных оснований на фоне гипоксемии и гипокапнии в обеих фракциях крови. В обследованных группах отмечается достоверное снижение рН крови, по сравнению с контрольной, соответственно на 1,7% и 1,4%, возрастание буферного эквивалента в 6,9 и в 6,3 раза и снижение истинных бикарбонатов в 2,2 и в 2,1 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$). После инфузии РМОР на фоне проведённой ИТТ рН крови имеет тенденцию к возрастанию на 0,05 единиц ($p>0,5$), а в группе сравнения - без существенных изменений. Величина буферного эквивалента после инфузии РМОР снижается на 3,08, а в группе сравнения – на 1,08 ммоль/л, по сравнению с исходной величиной ($p>0,5$), через 30 минут - соответственно на 5,0 ($p<0,05$) и 2,26 ммоль/л ($p>0,05$). Параметр истинного бикарбоната достоверно возрастает после инфузии РМОР на фоне ИТТ в 1,5 раза, через 30 минут - в 1,7 раз, у пациентов группы сравнения после проведенной ИТТ в 1,05 раз и через 30 минут - в 1,3 раза, по сравнению с исходной величиной ($p<0,05$). (таблица 4.8).

Таблица 4.8. -Динамика изменений кислотно-основного состояния у больных основной и группы сравнения до и после малообъемной реанимации с включением 7,2 %гипертонического раствора ($M\pm m$)

Параметры	Контрольная группа n-20	Группы	Этапы исследования		
			исход	после перел.	через 30 мин
рН, усл.ед	7,41 $\pm 0,05$	Основная	7,3 $\pm 0,01^*$	7,3 $\pm 0,02$	7,36 $\pm 0,02$
		Сравнения	7,3 $\pm 0,02^*$	7,3 $\pm 0,03^*$	7,3 $\pm 0,02^*$
ВЕ, ммоль/л	$\pm 1,5$ $\pm 0,03$	Основная	10,4 $\pm 1,34^*$	7,4 $\pm 1,5^*$	5,4 $\pm 1,94^*$
		Сравнения	-9,5 $\pm 1,1^*$	8,4 $\pm 1,6^*$	-7,3 $\pm 1,5^*$
НСО ³⁻ , ммоль/л	21,5 $\pm 2,5$	Основная	9,7 $\pm 1,1^*$	14,62 $\pm 1,6^*$	16,6 $\pm 1,1$
		Сравнения	10,1 $\pm 1,3^*$	11,2 $\pm 1,1^*$	12,8 $\pm 1,1^*$

Примечание *- достоверность различий с контрольной группой.

При исследовании параметров транспорта и потребления кислорода у данных групп больных при поступлении отмечается снижение доставки и

потребления кислорода на фоне артериальной и венозной гипоксемии ($p < 0,01$), по сравнению с контрольной группой. После инфузии РМОР на фоне проведённой ИТТ напряжение кислорода в артериальной крови повышается на 5,08 мм рт. ст., венозной – на 4,08 мм рт. ст., через 30 мин - соответственно на 2,02 и 2,16 мм рт.ст. ($p > 0,05$). Почти аналогичное изменение возникает и в напряжении углекислого газа, как в артериальной, так и в венозной крови больных (табл. 4.8). Параметры доставки и потребности кислорода у исследуемых групп, по сравнению с контрольной, достоверно снижены. Доставка кислорода и его потребность у основной группы после инфузии РМОР на фоне проведённой ИТТ имеет тенденцию к повышению: ДО_2 на 12 3,1%, VO_2 – на 10,4%, через 30 минут - соответственно на 1,8% и 12,1% ($p > 0,5$), по сравнению с исходными данными. Между тем, в группе сравнения после проведенной комплексной ИТТ ДО_2 и VO_2 имеют тенденцию к повышению соответственно на 1,3 и 1,1 мм рт. ст., а через 30 минут - к снижению на 0,08% и 0,06%, по сравнению с исходным показателем ($p > 0,5$) (таблица 4.9.).

Таблица 4.9. - Динамика показателей кислородно-транспортной функции, газов крови у больных основной и группы сравнения до и после МОР с включением 7,2% гипертонического раствора. ($M \pm m$).

Параметры	Контроль	Группы	Этапы исследования		
			исход	после перелив.	через 30 мин
PaO_2 , мм рт.ст.	84,3 $\pm$ 2,1	Основная	72,3 $\pm$ 2,3 *	77,34 $\pm$ 2,4 *	74,3 $\pm$ 2,2 *
		Сравнения	73,3 $\pm$ 2,1 *	74,9 $\pm$ 3,4 *	73,3 $\pm$ 2,4 *
PvO_2 , мм рт.ст.	40,4 $\pm$ 1,4	Основная	29,5 $\pm$ 2,6 *	35,5 $\pm$ 2,4	33,6 $\pm$ 2,5 *
		Сравнения	30,3 $\pm$ 2,5 *	32,6 $\pm$ 2,3 *	31,4 $\pm$ 2,4 *
PaCO_2 , ммрт.ст.	39,5 $\pm$ 2,2	Основная	23,4 $\pm$ 2,8 *	24,5 $\pm$ 2,4 *	25,4 $\pm$ 2,5 *
		Сравнения	24,4 $\pm$ 2,5 *	23,4 $\pm$ 2,5 *	22,5 $\pm$ 2,3 *
PvCO_2 мм рт. ст.	41,4 $\pm$ 3,2	Основная	28,5 $\pm$ 4,4 *	30,4 $\pm$ 3,2 *	29,5 $\pm$ 4,1 *
		Сравнения	29,3 $\pm$ 3,4 *	30,2 $\pm$ 2,7 *	28,3 $\pm$ 3,1 *
ДО_2 , мл,мин.м	1056,0 $\pm$ 43,8	Основная	384,3 $\pm$ 28,3 *	398,5 $\pm$ 26,2 *	391,4 $\pm$ 27,2 *
		Сравнения	372,4 $\pm$ 29,4 *	377,4 $\pm$ 30,3 *	371,2 $\pm$ 29,5 *
VO_2 , мл.мин	258,7 $\pm$ 15,4	Основная	182,42 $\pm$ 14,1 *	201,5 $\pm$ 8,1 *	200,3 $\pm$ 9,2 *
		Сравнения	179,4 $\pm$ 12,6 *	181,4 $\pm$ 14,5 *	178,39 $\pm$ 11,5 *

Примечание *- достоверность различий с контрольной группой.

Содержание диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) достоверно увеличено в момент госпитализации у больных (табл. 4.10) основной

группы соответственно в 1,9 и 2,24, в группе сравнения – в 1,6 и 2,0 раза ($p<0,01$), по сравнению с контрольной группой. После переливания ГР концентрация ДК снижается на 30,0%, через 30 минут – на 34,4% ($p>0,05$), по сравнению с исходной величиной. Концентрация МДА у больных основной группы после инфузии РМОР снижается на 15,5% и через 30 минут - на 19,5% ($p>0,05$), по сравнению с исходными данными.. У больных группы сравнения после проведения комплексной ИТТ концентрация МДА снижается на 14,0%, через 30 минут - на 19,5% ($p>0,05$), по сравнению с данными контрольной группы. Концентрация диеновых конъюгатов у больных группы сравнения после комплексной ИТТ снижается на 3,6%, через 30 минут отмечено повышение на 13,0% при сравнении с исходным показателем ($p>0,5$). После проведения РМОР пациентам основной группы с включением ГР концентрация ДК снижается на 30,3%, через 30 минут – на 34,4% ($p<0,05$), а концентрация МДА после переливания РМОР снижается на 17,4% , через 30 мин. на – 19,8% ($p<0,05$), по сравнению с исходной величиной (таблица 4.10.).

Таблица 4.10. - Изменения показателей интенсивности ПОЛ и АОЗ плазмы крови у больных основной и группы сравнения до и после МОР с включением 7,5% гипертонического раствора ($M\pm m$)

Параметры	Контрольная группа	Группы	Этапы исследования		
			исход	после перелив	через 30 мин
ДК, 232/мл	2,84 $\pm$ 0,6	Основная	5,62 $\pm$ 0,44 *	4,3 $\pm$ 0,5 *	4,2 $\pm$ 0,5 *
		Сравнения	4,52 $\pm$ 0,51 *	4,36 $\pm$ 0,46 *	5,1 $\pm$ 0,6 *
МДА, ммоль/л	3,3 $\pm$ 0,8	Основная	7,42 $\pm$ 0,34 *	6,32 $\pm$ 0,42 *	6,2 $\pm$ 0,3 *
		Сравнения	6,64 $\pm$ 0,38 *	5,82 $\pm$ 0,46 *	6,1 $\pm$ 0,5 *
АО(вод), мкэкв/мл	0,6 $\pm$ 0,03	Основная	0,39 $\pm$ 0,07 *	0,42 $\pm$ 0,06 *	0,4 $\pm$ 0,1 *
		Сравнения	0,37 $\pm$ 0,07 *	0,41 $\pm$ 0,06 *	0,5 $\pm$ 0,07 *
АО(жир), мкэкв/мл	0,25 $\pm$ 0,01	Основная	0,14 $\pm$ 0,03 *	0,18 $\pm$ 0,04 *	0,2 $\pm$ 0,03 *
		Сравнения	0,15 $\pm$ 0,03 *	0,18 $\pm$ 0,03 *	0,2 $\pm$ 0,03 *

Примечание *- достоверность различий с контрольной группой.

Антиоксидантная система (АО), как водо-, так и жирорастворимая фракция, у обеих групп больных, по сравнению с контрольной группой, достоверно снижены: АО (вода) фракция больных основной группы в 1,5 раза, АО (жир) - в 1,6 раз. После инфузии РМОР у больных основной группы АО водорастворимая

фракция имеет тенденцию к повышению на 7,6%, через 30 минут – на 12,8%, жирорастворимая фракция - соответственно на 28,5% и на 35,7% ($p>0,5$), по сравнению с исходной величиной. Концентрация АО у больных группы сравнения после комплексной ИТТ имеет тенденцию к повышению в обеих фракциях, по сравнению с исходными данными: АО водо- растворимая фракция у основной группы больных после инфузии РМОР повышается на 10,8%, через 30 минут – на 12,8%, жирорастворимая фракция – соответственно на 28,5% и 35,7% ($p>0,5$). У больных группы сравнения водорастворимая фракция после комплексной ИТТ возрастает на 10,8%, через 30 минут – на 24,3%, жирорастворимая фракция - соответственно на 20,0% и 26,6% ($p>0,5$).

Следовательно, как показали результаты наших исследований, у больных с массивными объёмами кровопотерь исходные показатели центральной гемодинамики (ударный объём, объём сердечного выброса, общее периферическое сосудистое сопротивление) были низкими и составляли, в среднем, соответственно: $40,15 \pm 3,17$ мл, $173,81 \pm 16,81$ мл/с, $984,16 \pm 72,34$ дин $\times$ с. $\times$ см $^{-5}$, что в полной мере коррелирует с кровообращением с показателями постнагрузки.

Активный метаболизм тканей сопровождается общим уменьшением напряжения кислорода в крови, резко выраженным снижением его доставки и потребления, повышением концентрации ионов водорода, возрастанием буферного эквивалента, продуктов диеновых конъюгатов и малонового диальдегита при снижении антиоксидантной системы. Перечисленные факторы способствуют метаболической вазодилатации, снижению доступности кислорода для тканей. Таким образом, гипоксия, гипоксемия и накопление таких продуктов тканевого метаболизма, как бикарбонатный буфер и ионы водорода, оказывают сосудорасширяющее действие на микроциркуляторное русло с целью повышения перфузии органов и тканей. Глубокий метаболический ацидоз, развивающийся после массивных кровопотерь, был частично компенсированным за счёт поддержания МОК, дыхательной гипервентиляции и буферных систем организма. Об этом свидетельствовало достаточное напряжение кислородного режима, его

доставка и потребление, а также и существенное снижение парциального давления углекислого газа в артериальной крови, уменьшение бикарбонатного буфера в плазме крови и рост дефицита оснований.

Интегральным показателем состояния оксигенации тканей является величина напряжения кислорода в смешанной венозной крови, составляющая $29,46 \pm 2,64$ мм рт. ст., уровень которого определяет его градиент между тканями и кровью, т.е. степень гипоксемии, и свидетельствовало об имеющейся гипоксии тканей на фоне активации процессов ПОЛ и угнетения системы антиоксидантной защиты на фоне предельного уровня компенсаторных резервов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нередко определяя тяжесть состояния, а иногда и неблагоприятный исход.

Применение РМОР направлено на наполнение внутрисосудистого пространства, что используется для замещения объёма в острой гиповолемической фазе. Поддержка центральной гемодинамики, вызываемая инфузией РМОР, является результатом быстрой мобилизации жидкости из вне- и внутриклеточных секторов во внутрисосудистый сектор.

Как показали исследования, гемодилюция, возникшая вследствие динамического перераспределения жидкости после инфузии ГР, представляется весьма полезной с точки зрения гемореологии, так как улучшается кровоток через терминальные участки микрососудистого русла и увеличивается венозный возврат. Инфузия РМОР эффективно восстанавливает перфузию внутренних органов, уменьшает отек кровяных клеток и клеток сосудистого эндотелия.

Инфузия малых объёмов РМОР способствовала повышению УО, ОПСС с урежением ЧСС, снижением буферного эквивалента, повышению истинного бикарбоната крови на фоне повышения напряжения кислорода артериальной, смешанной венозной крови с тенденцией улучшения его доставки и потребления, способствующие снижению активности процессов перекисного окисления липидов и повышению активации антиоксидантной системы у больных с массивными объёмами кровопотери.

Развивающаяся при этом гемодилюция улучшает венозный возврат и повышает преднагрузку. Все эти изменения благоприятствуют повышению СВ и достижению гемодинамической стабильности.

4.3. Результаты применения ИТТ с включением в программу антигипоксических и антиоксидантных растворов при желудочно-кишечных кровотечениях

Большое значение при кровопотере имеют расстройства в системе гемостаза. Компенсаторные механизмы в виде вазоконстрикции, ухудшения микроциркуляции способствуют сгущиванию и развитию микротромбозов, что в свою очередь блокирует периферический кровоток. В результате инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ), проводимой при кровопотере, у пациентов могут развиваться гемодилюционная коагулопатия и синдром массивной гемотрансфузии [153, 160, 161, 194, 195]. Закономерной защитной реакцией при кровопотере является повышение гемостатического потенциала крови – гиперкоагуляция, способствующая гемостазу в поврежденных сосудах. Однако при массивной кровопотере, превышающей 30% ОЦК, эта полезная реакция может трансформироваться в тяжёлую патологию – ДВС-синдром, когда равновесие между механизмами тромбообразования и фибринолиза нарушается, так как потребление существенно превышает продукцию [5, 12, 13]. Этому способствуют тканевая гипоксия, ацидоз, нарушения микроциркуляции, агрегация форменных элементов крови, сладж-синдром, эндотоксикоз, значительная травма тканей, переливание крови и эритроцитсодержащих сред длительных сроков хранения и др. [160, 161]. При массивной кровопотере чрезмерные и длительные первично компенсаторные реакции могут вызывать патологические сдвиги в организме больного, иногда взаимно усиливающие друг друга. Итогом всех вышеописанных патологических изменений в системе кровообращения, транспорта кислорода, гемостаза и обменных процессов может

быть прогрессирующая полиорганная недостаточность с неблагоприятным исходом для больного [185].

Инфузионный 1,5 % раствор реамберина содержит ионы натрия, хлора и сукцината. Он обладает антигипоксическим, антиоксидантными действиями, тем самым оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, снижает ишемию и гипоксию тканей, улучшает реологические свойства крови, уменьшает продукцию свободных радикалов, способствует восстановлению энергетического потенциала клеток. Реамберин активирует ферментативные процессы в цикле Кребса, тем самым вызывая утилизацию жирных кислот, глюкозы клетками. Помимо антигипоксического, он обладает дезинтоксикационным, антиоксидантным, гепато-, нефро- и кардиопротекторным эффектами.

Исследование выполнено у 54 больных с II–IV классами кровопотери. В зависимости от цели исследования больных разделили на группы. В первую, основную группу включено 29 пациентов, ИТТ которых состояла из трансфузии одноклассной резус-совместимой эритроцитосодержащих средств (ЭСС) из расчёта $12,5 \pm 4,5$ мл/кг в сочетании с коллоидным гемокорректором гелофузина – $11,12 \pm 3,3$ мл/кг, СЗП – $12,4 \pm 2,3$ мл/кг, 10% раствора глюкозы с инсулином $8,5 \pm 2,4$ мл/кг, раствора Рингера – $10,5 \pm 1,6$ мл/кг и инфузии 1,5% раствора реамберина по 400 мл 2 раза в сутки. Общий объём ИТТ у пациентов данной группы был 4703,2 мл, или 61,8 мл/кг. В группу сравнения включено 25 больных, их ИТТ состояла из трансфузии ЭСС из расчёта в среднем $12,5 \pm 3,1$ мл/кг, СЗП – $12,4 \pm 3,12$ мл/кг, раствора гелофузина $11,4 \pm 2,5$ мл/кг, Рингера – $14,5 \pm 4,2$ мл/кг, 10% раствора глюкозы с инсулином – $8,5 \pm 3,6$ мл/кг. Общий объём ИТТ у этой группы пациентов – 4314,8 мл, или $61,6 \pm 6,6$ мл/кг.

Раствор 1,5% реамберина применялся только при отсутствии анурической стадии острого почечного повреждения (ОПП), в основном при 1 и 2 стадиях почечной дисфункции. Как мы видим из данных приведённых в таблице 4.11, систолическое АД у основной и группы сравнения достоверно снижено при сопоставлении с данными контрольной группы. После введения раствора реамберина в комплексе ИТТ у больных основной группы отмечается изменение

основных параметров гемодинамики, характеризуемое достоверным увеличением систолического АД на 9,7%, через 24 часа – на 21,4% ($p<0,05$). Между тем, после проведения стандартной ИТТ в группе сравнения систолическое АД имеет тенденцию к увеличению на 2,3%, через 24 часа на 2,3% ($p>0,5$), по сравнению с исходной величиной. ЧСС у обследованных групп больных имеет выраженную тахикардию при сопоставлении с контрольной группой ($p<0,01$). На фоне проведённой комплексной ИТТ и инфузии 1,5% раствора реамберина прослеживается достоверное урежение ЧСС на 11,5%, через 24 часа - на 23,4 % ($p<0,05$). В группе сравнения, после проведённой ИТТ, ЧСС имеет тенденцию к урежению на 1,7%, через 24 часа – на 2,6%, по сравнению с исходной величиной ($p>0,5$). (таблица 4.11.).

Таблица 4.11.- Состояние системной гемодинамики у больных основной и группы сравнения до и после ИТТ с включением в программу раствора реамберина ($M\pm m$)

Параметр	Контрольная группа	Группы	Этапы исследования		
			исход	после перелив	через 24 часа
АД сист. мм рт. ст.	118,5 $\pm$ 5,7	Основная	82,1 $\pm$ 2,4 *	90,4 $\pm$ 2,4 *	92,4 $\pm$ 2,4 *
		Сравнения	84,2 $\pm$ 3,7 *	86,4 $\pm$ 3,3 *	86,4 $\pm$ 2,7 *
ЧСС, в мин	86,6 $\pm$ 3,57	Основная	116,39 $\pm$ 6,44 *	104,4 $\pm$ 5,4 *	94,4 $\pm$ 4,5 *
		Сравнения	114,3 $\pm$ 7,4 *	112,5 $\pm$ 5,4 *	113,5 $\pm$ 4,6**
УО, мл	84,38 $\pm$ 6,26	Основная	42,4 $\pm$ 3,4 *	48,4 $\pm$ 3,1 *	62,4 $\pm$ 2,9**
		Сравнения	41,24 $\pm$ 3,36 *	43,18 $\pm$ 3,46 *	46,26 $\pm$ 3,12 *
ОППС, динх.сх.с м ⁻⁵	1511,2 $\pm$ 66,3	Основная	1068,2 $\pm$ 79,4*	1172, $\pm$ 64,3 *	1264,2 $\pm$ 56,4**
		Сравнения	1142,2 $\pm$ 69,4*	1152,4 $\pm$ 66,3*	1072,3 $\pm$ 54,5*

Примечание *- достоверность различий с контрольной группой, **-достоверность различий между основной и группой сравнения.

Величина УО у обеих групп при сопоставлении с данными контрольной достоверно снижена: в основной группе в 2,0 раза, в группе сравнения в 2,0 раза. После инфузии раствора реамберина и проведённой ИТТ УО в основной группе имеет тенденцию к увеличению на 14,2%%, через 24 часа - на 47,6%, а в группе сравнения УО имеет тенденцию к возрастанию на 4,8%, через 24 часа – на 12,1%,

по сравнению с исходной величиной ($p>0,5$). Показатель ОПСС у обследованных групп больных достоверно снижен, по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$). У основной группы ОПСС после инфузии раствора реамберина на фоне проведённой ИТТ имеет тенденцию к увеличению на 9,7%, через 24 часа – на 18,3% ($p<0,05$), по сравнению с исходной величиной.

При исследовании кислотно-основного состояния у обследованных пациентов отмечается наличие метаболического ацидоза с изменением активности крови и сдвигами буферных оснований на фоне гипоксемии и гипокапнии. У обследованных групп отмечается достоверное снижение рН крови, по сравнению с контрольной группой, соответственно на 1,1% и на 1,9%, возрастание буферного эквивалента в 7,5 и 7,1 раза и снижение истинных бикарбонатов в 2,5 и 2,3 раза, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). После инфузии раствора реамберина на фоне проведённой ИТТ рН крови имеет тенденцию к возрастанию на 0,04 условных единиц ($p>0,5$) как в основной, так и в группе сравнения, а через 24 часа в основной группе на 0,06, в группе сравнения происходит снижение активности крови на 0,02 условных единиц, по сравнению с исходной величиной ($p < 0,05$). (таблица 4.12)

Таблица 4.12. - Динамика изменений кислотно-основного состояния у больных основной и группы сравнения до и после ИТТ с включением раствора реамберина ($M \pm m$)

Параметры	Контроль	Группы	Этапы	Исследования	
			исход	после перелив.	через 24 часа
РН, усл. Ед	7,4 $\pm$ 0,05	Основная	7,29 $\pm$ 0,01*	7,33 $\pm$ 0,02**	7,35 $\pm$ 0,02 **
		Сравнения	7,27 $\pm$ 0,02*	7,23 $\pm$ 0,02*	7,25 $\pm$ 0,01 *
ВЕ, ммоль/л	1,5 $\pm$ 0,33	Основная	-11,3 $\pm$ 1,4*	-8,44 $\pm$ 0,9*	-6,5 $\pm$ 0,86**
		Сравнения	10,7 $\pm$ 1,6*	9,64 $\pm$ 1,32*	9,32 $\pm$ 1,1 *
НСО ⁻³ , ммоль/л	21,5 $\pm$ 2,5	Основная	8,66 $\pm$ 1,19*	13,52 $\pm$ 1,2**	17,48 $\pm$ 1,3**
		Сравнения	9,16 $\pm$ 1,26*	10,24 $\pm$ 1,3*	9,6 $\pm$ 1,4*

Примечание *- достоверность различий с контрольной группой, **-достоверность различий между основной и группой сравнения,

Величина буферного эквивалента после инфузии раствора реамберина на фоне комплексной ИТТ снижается на 2,88 ммоль/л, а в группе сравнения – на 1,08 ммоль/л, по сравнению с исходной величиной ($p<0,05$), через 24 часа

соответственно на 4,8 ($p<0,05$) и 1,4 ммоль/л ($p<0,05$). Параметр истинного бикарбоната достоверно возрастает после инфузии раствора реамберина на фоне ИТТ в 1,5 раза, через 24 часа - в 2,0 раза ($p<0,05$), в группе сравнения после проведенной ИТТ - в 1,1раза, через 24 часа - в 1,09 раза, по сравнению с исходной величиной ($p<0,05$).

При исследовании параметров транспорта и потреблении кислорода у данной группы больных отмечается снижение доставки и потребления кислорода на фоне артериальной и венозной гипоксемии ($p<0,01$), по сравнению с контрольной группой. После инфузии раствора реамберина на фоне проведенной ИТТ напряжение кислорода в артериальной крови повышается на 5,05, венозной – на 1,11 мм рт. ст., через 24 часа -соответственно на 7,19 и 5,38 мм рт.ст. ($p>0,05$). (таблица 4.13)

Таблица 4.13.- Динамика показателей кислородо-транспортной функции газов крови у больных основной и группы сравнения до и после ИТТ с включением программу раствора реамберина ($M\pm m$)

Параметр	Контроль	Группы	Этапы исследования		
			исход	после ИТТ	через 24 часа
PaO ₂ , мм рт. ст.	84,3 ±2,1	Основная	71,2±2,4*	76,2±1,5*	78,4±1,8*
		Сравнения	72,4±2,4*	73,6±1,5*	74,5±1,7*
PvO ₂ , мм рт. ст.	40,4 ±1,4	Основная	30,3±2,7*	29,4±2,4*	33,7±1,6*
		Сравнения	31,2±2,7*	30,4±2,4*	30,4±1,4*
PaCO ₂ , мм рт. ст.	39,5 ±2,2	Основная	21,4±2,8*	24,4±2,4*	28,4±2,6*
		Сравнения	22,3±2,6*	23,4±2,5*	22,4±2,4*
PvCO ₂ , мм рт. ст.	41,4 ±2,2	Основная	30,4±2,6*	32,4±2,7*	34,3±2,2*
		Сравнения	28,2±2,7*	28,6±2,4*	29,4±2,4*
ДО ₂ ,мм. мин.м	1056,0 ±43,8	Основная	364,2±31,2*	394,4±34,2*	456,1±29,4**
		Сравнения	381,4±33,4*	376,2±32,5*	384,3±25,4*
V _O ₂ , мл.мин	258,7 ±15,4	Основная	174,4±15,5*	186,4±2,5*	227,6±8,6**
		Сравнения	169,4±13,4*	172,5±11,4*	184,5±9,4*

Примечание *- достоверность различий с контрольной группой, ** - достоверность различий между основной и группой сравнения;

После трансфузии раствора реамберина на фоне ИТТ напряжение СО₂ артериальной крови в основной группе возрастает на 3,07 мм рт. ст., а в венозной крови – на 2,07, через 24 часа - соответственно на 6,9 ($p<0,05$) и на 1,17 мм рт. ст. ($p>0,5$). Параметры доставки и потребления кислорода у исследуемых групп, по сравнению с контрольной, достоверно снижены.

Доставка кислорода и его потребление у основной группы после инфузии раствора реамберина на фоне проведённой ИТТ имеют тенденцию к повышению: DO_2 на 8,2%, VO_2 – на 6,8%, через 24 часа - соответственно на 25,2% и 30,0% ($p < 0,05$), по сравнению с исходными.

Между тем, в группе сравнения после проведённой комплексной ИТТ DO_2 и VO_2 имеют тенденцию к снижению соответственно на 5,0 и 3,0 мл.мин., а через 24 часа - к повышению на 3,0 и 15,08 мл/мин, по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

Содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегита достоверно увеличено в момент госпитализации у больных основной группы - соответственно в 2,0 и в 1,9 раза в группе сравнения – в 1,8 и 1,7 раза ($p < 0,01$) при сравнении с показателями группы контроля (таблица 4.14). У больных основной группы после переливания раствора реамберина на фоне проводимой комплексной ИТТ концентрация ДК снижается в 1,3 раза, через 24 часа - в 1,6 ($p > 0,05$) раз, по сравнению с исходной величиной. Концентрация МДА у больных основной группы после инфузии раствора реамберина на фоне комплексной ИТТ снижается в 1,18 раза, через 24 часа - в 1,4 раза ($p > 0,05$), по сравнению с исходной. У больных группы сравнения после проведения комплексной ИТТ концентрация МДА снижается в 2,6 раза через 24 часа в 9,7 раза ($p < 0,5$), по сравнению с исходными данными. Концентрация диеновых конъюгатов у больных группы сравнения после комплексной ИТТ снижается на 5,9%, через 24 часа - 10,1%, по сравнению с исходной величиной ($p < 0,05$). Антиоксидантная система обеих фракций, т.е. как водорастворимая, так и жирорастворимая, резко снижены, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

У больных основной группы водорастворимая фракция АО после инфузии раствора реамберина на фоне проводимой комплексной ИТТ повышена в 1,5 раза, через 24 часа – в 1,7 раза, жирорастворимая фракция увеличена в 1,4 раза, через 24 часа - в 1,8 раза ($p < 0,05$), по сравнению с исходной величиной. Между тем, у больных группы сравнения водорастворимая фракция АО после проведённой комплексной ИТТ имеет тенденцию к снижению на 9,6%, через 24 часа -

тенденцию к повышению на 5,8% ($p>0,5$). Жирорастворимая фракция АО группы сравнения после проведённой комплексной ИТТ имеет тенденцию к снижению на 14,2%, через 24 часа - на 6,6%, по сравнению с исходной величиной ($p>0,5$). (таблица 4.14).

Таблица 4.14.- Динамика показателей интенсивности ПОЛ и АО плазмы крови у больных основной и группы сравнения при инфузии 1,5% раствора реамберина ($M\pm m$).

Параметр	Контроль	Группы	Этапы исследования		
			Исход	После ИТТ	Через 24 часа
ДК, 232/мл	2,8 $\pm$ 0,6	Основная	5,7 $\pm$ 0,4*	4,3 $\pm$ 0,61*	3,5 $\pm$ 0,52**
		Сравнения	5,3 $\pm$ 0,6*	5,0 $\pm$ 0,72*	4,8 $\pm$ 0,66*
МДА, ммоль/л	3,3 $\pm$ 0,8	Основная	6,4 $\pm$ 0,7*	5,4 $\pm$ 0,56*	4,4 $\pm$ 0,46
		Сравнения	5,8 $\pm$ 0,7*	5,7 $\pm$ 0,67*	5,3 $\pm$ 0,58*
АО (вод), мкЭКВ/мл	0,6 $\pm$ 0,03	Основная	0,3 $\pm$ 0,1*	0,5 $\pm$ 0,05*	0,5 $\pm$ 0,06**
		Сравнения	0,3 $\pm$ 0,1*	0,3 $\pm$ 0,03*	0,4 $\pm$ 0,03*
АО (жир), мкЭКВ/мл	0,3 $\pm$ 0,01	Основная	0,1 $\pm$ 0,02*	0,2 $\pm$ 0,03*	0,2 $\pm$ 0,02**
		Сравнения	0,16 $\pm$ 0,03*	0,14 $\pm$ 0,02*	0,2 $\pm$ 0,03*

Примечание *- достоверность различий с контрольной группой, **-достоверность различий между основной и группой сравнения.

Как показали результаты проведённых исследований, при массивной кровопотере ведущее место занимает снижение ОЦК, расстройства системной гемодинамики, систем транспорта кислорода и снижение доставки и потребления его тканями, при этом увеличивается интенсивность ПОЛ и угнетается система АО, что свидетельствовало о тканевом дисбалансе метаболических систем с ишемией, тканевой гипоксией, реперфузии и реоксигенацией.

Добавление в комплексную ИТТ терапию 1,5% раствора реамберина, как показали полученные результаты, у основной группы пациентов приводит к быстрой нормализации гемодинамических показателей, сопровождающейся повышением систолического АД после инфузии через сутки на 12,2%, по сравнению с исходной величиной ($p>0,05$), ударного объёма и общего периферического сопротивления сосудов после инфузии через сутки – на 47,6% и на 18,3% ($p<0,05$), соответственно на фоне урежения ЧСС на 22 цикла ($p<0,05$), по сравнению с исходной величиной. Такое мощное воздействие реамберина на разовую производительность, возможно, связано не только с восстановлением

ОЦК, но также и с его антиоксидантными свойствами, положительным влиянием на ретрактивную функцию миокарда.

При динамическом контроле за кислотно-основным состоянием в основной группе отмечается достоверное повышение активности крови на фоне снижения буферного эквивалента и повышения истинного бикарбоната крови через сутки ($p < 0,05$), по сравнению с исходной величиной, при этом реамберин выступает как корректор метаболических нарушений.

Анализ показателей газов артериальной и смешанной венозной крови у пациентов, которым производили инфузию реамберина, показал достоверную коррекцию гипоксемии, увеличение степени насыщения циркулирующей крови кислородом: артериальной на 9,8%, смешанной венозной крови - на 21,4% ($p < 0,05$).

На вторые сутки после инфузии реамберина у пациентов основной группы наблюдали повышение доставки и потребления кислорода, тогда как в группе сравнения увеличение данных показателей, в сравнении, было в значительно меньшей степени. В динамике повышалось содержание кислорода в артериальной и смешанной венозной крови, что является показателем улучшения функции тканей, дыхательного цикла клеток.

После осуществлённой терапии через сутки отмечается достоверное снижение концентрации диеновых конъюгатов в 1,6 раза и малонового диальдегида в 1,4 раза ($p < 0,01$), по сравнению с исходными величинами. Как показали полученные результаты исследования, в последующем у пациентов основной группы повышается водорастворимая фракция антиоксидантной активности в 1,7 раза, жирорастворимая фракция - в 1,8 раза ($p < 0,01$), по сравнению с исходными данными.

У наблюдаемых нами больных с массивной кровопотерей нарушается утилизация кислорода, происходит блокада его четырёхэлектронного восстановления в результате гипоксии и возникновения энергодефицита. Как результат этих сдвигов, идёт повышение концентрации гидроксильных, супероксидных, пероксидных радикалов. В результате активации свободного

радикального окисления наступает дисбаланс системы ПОЛ-АО. При недостаточности системы антиоксидантной защиты усиление окислительных процессов ведёт к развитию «оксидантного стресса», что нарушает дыхательную цепь митохондрий.

Янтарная кислота является активным антигипоксантом направленного митохондрального действия, благодаря чему митохондрии в условиях ишемии и гипоксии сохраняют энергосинтезирующую функцию. Этот эффект янтарной кислоты связан с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, а также восстановления цитохромоксидазы [26].

При применении гемокорректоров, содержащих янтарную кислоту, в крови снижается концентрация лактата, пирувата, которые накапливаются в клетках уже на ранних стадиях гипоксии. Лактат и пируват являются маркерами ишемии и гипоксии [31].

Реамберин обладает антигипоксическим, антиоксидантным действием, оказывает положительный эффект на аэробные процессы в клетке, способствует уменьшению выработки свободных радикалов, восстанавливает энергетический потенциал клеток. Обладает дезинтоксикационным, гепато-, нефро- и кардиопротекторным действием.

Препарат активирует ферментативные процессы цикла Кребса в дыхательной цепи митохондрий, снижает степень угнетения окислительных процессов, способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, с увеличением внутриклеточного фонда макроэнергетических соединений аденозинтрифосфата и креатинфосфата и стабилизацией гепатоцитов, кардиомиоцитов и других клеток организма, нормализует КОС и газовый состав крови. Обладает умеренным диуретическим действием [15, 16, 17], что делает его препаратом выбора у больных с массивными кровопотерями.

4.4. Изменения в системе гемостаза при остром желудочно-кишечном кровотечении и их значение при выборе лечебной тактики

Несмотря на то, что существуют определённые успехи в разработке методов лечения кровопотерь, уровень летальности при патологических состояниях, вызванных кровопотерей, остаётся довольно существенным [34, 38, 40]. Далеко не последнее место в усугублении степени тяжести состояния пациентов с кровопотерей занимают расстройства систем гемостаза и связанные с этим геморрагии [58]. Нарушения систем гемостаза (свертывание, антисвертывание и фибринолиз) на фоне острой кровопотери при возникновении ДВС-синдрома изначально проявляются признаками гиперкоагуляции, купируемой своевременной коррекцией. При продолжающемся кровотечении длительная активация системы свёртывания крови может привести к истощению гемостатических факторов и возникновению коагулопатии. Развитие нарушений кровообращения, сердечной недостаточности, ухудшение исходов терапии кровотечений являются результатом нарушений гемостатического и фибринолитического звеньев в результате ДВС-синдрома.

Следовательно, категория больных, подвергшихся массивной и тяжёлой кровопотере, является группой риска в плане развития как коагулолитических, так и гемодинамических осложнений.

Появление генерализованных микротромбозов в результате гиперкоагуляции на фоне дисфункции сосудистого эндотелия усугубляет нарушения микроциркуляции, вызывает прогрессирование ишемии тканей и рост расстройств тканевого метаболизма и, как итог, приводит к прогрессированию нарушений до состояния декомпенсации органов и систем, что является предпосылкой к возникновению полиорганной недостаточности. Последняя является наиболее частой причиной смерти пациентов вследствие нарушений системной гемодинамики.

Как мы видим из данных таблиц 4.15 и 4.16, отмечается зависимость динамики показателей системы гемостаза после проведённой ИТТ не только от

причин кровотечения, но также от объёма кровопотери, что необходимо учитывать при составлении программы корригирующей ИТТ и медикаментозной терапии. Чем массивнее объём кровопотери, тем сложнее восстановить нормальный ОЦК и привести в норму основные показатели крови.

Таблица 4.15. - Влияние инфузионно-трансфузионной терапии на показатели системы гемостаза в зависимости от причин кровотечения ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа n=20	Язвенная болезнь n=100	Брюшной тиф n=100	p
1	2-	3	4	5
Объём кровопотери, л		1,50±0,02	1,55±0,00	
Гемоглобин, г/л	136,2±0,4	106,5±0,2 p ₁ <0,001	88,0±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Гематокрит, %	40,9±0,1	31,5±0,1 p ₁ <0,001	25,3±0,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,23±0,01	3,09±0,01 p ₁ <0,001	2,24±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	230,2±2,5	267,9±37,8 p ₁ <0,01	147,5±0,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ВСК по Ли-Уайту, мин	7,60±0,03	8,98±0,02 p ₁ <0,001	12,00±0,00 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ВРП, сек	101,4±0,2	84,8±0,3 p ₁ <0,001	153,9±0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
АЧТВ, сек	34,2±0,1	43,5±0,1 p ₁ <0,001	54,2±0,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ПИ, %	90,4±0,3	78,5±0,2 p ₁ <0,001	66,9±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Тромбиновое время, сек	14,9±0,1	12,7±0,1 p ₁ <0,001	18,0±0,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Фибриноген, г/л	3,22±0,01	2,74±0,00 p ₁ <0,001	5,75±0,83 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
АТ-III, %	105,5±0,7	94,0±0,3	64,9±0,3	<0,001
1	2	3	4	5

Продолжение таблицы 4.15

Протеин С, %	101,9±0,7	92,5±0,3 p ₁ <0,001	68,1±0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ПДФ, мг%	0,48±0,01	1,33±0,01 p ₁ <0,001	1,81±0,00 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Ретракция сгустка, %	48,8±0,1	48,4±0,1 p ₁ >0,05	40,5±0,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ФАК, %	16,3±0,1	18,1±0,1 p ₁ <0,001	20,4±0,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами с различной патологией (ANOVA Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми у пациентов группы с ЖКК язвенной этиологии (p₁-p₂ по U-критерию Манна-Уитни).

Анализ данных таблицы 4.15 показывает, что труднее всего удаётся корректировать показатели при кровотечениях, обусловленных брюшным тифом. Содержание гемоглобина продолжает оставаться на уровне 88 г/л при норме 136 г/л, количество эритроцитов – 2,24 x10¹²/л при норме 4,23 x10¹²/л. Значительно лучше удаётся стабилизировать показатели при ЯГДК, в частности, удаётся восстановить ретракцию сгустка (не отличается от нормы), близки к норме после терапии в данном случае также показатели ФАК, АТ-III, протеин-С и тромбиновое время.(таблица 4.16).

Данные таблицы 4.16 показывают, что результаты ИТТ наиболее эффективны при умеренной кровопотере, когда удаётся удержать в рамках не более 20% отклонений от нормы значительную часть показателей: ФАК, ретракцию сгустка, протеин С, АТ-III, фибриноген, тромбиновое время, ПИ, АЧТВ, ВРП, гематокрит, гемоглобин. Потери в тромбоцитах и эритроцитах, тем не менее, и в этом случае остаются существенными, что в дальнейшем сказывается на показателях системы гемостаза.

Таблица 4.16. - Влияние инфузионно-трансфузионной терапии на показатели системы гемостаза в зависимости от объёма кровопотери при ЖКК ($M \pm m$)

Показатель	Конт группа n=20	I-II класс n=70	III класс n=72	IV класс n=58	P
1	2	3	4	5	6
Объем кровопотери, л		0,95±0,04	1,75±0,07	2,85±0,15	
Гемоглобин, г/л	136,2±0,4	114,7±0,2 $p_1 < 0,01$	90,4±0,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	68,7±0,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
Гематокрит, %	40,9±0,1	35,2±0,0	28,2±0,0	20,8±0,1	<0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,23±0,01	3,55±0,01 $p_1 < 0,01$	2,79±0,01 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,01±0,01 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	230,2±2,5	185,4±1,4 $p_1 < 0,01$	147,2±2,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	95,7±4,0 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
ВСК по Ли-Уайту, мин	7,60±0,03	9,00±0,02 $p_1 < 0,01$	10,41±0,03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	12,76±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
ВРП, сек	101,4±0,2	111,0±0,8 $p_1 > 0,05$	145,9±1,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	180,7±1,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
АЧТВ, сек	34,2±0,1	42,9±0,2 $p_1 < 0,01$	52,3±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	64,3±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
ПИ, %	90,4±0,3	80,2±0,1 $p_1 < 0,01$	64,2±0,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	56,2±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
Тромбиновое время, сек	14,9±0,1	13,4±0,1 $p_1 < 0,01$	18,8±0,2 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	20,2±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	<0,001
Фибриноген, г/л	3,22±0,01	3,60±0,01 $p_1 < 0,05$	2,39±0,01 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	1,79±0,01 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
1	2	3	4	5	6

Продолжение таблицы 4.16

АТ-III, %	105,5±0,7	108,9±0,4 p ₁ >0,05	75,7±0,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	68,1±1,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
Протеин С, %	101,9±0,7	103,0±0,3 p ₁ >0,05	77,3±0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	65,6±1,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
ПДФ, мг%	0,48±0,01	0,88±0,02 p ₁ <0,01	1,40±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	4,01±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Ретракция сгустка, %	48,8±0,1	46,8±0,1 p ₁ <0,01	39,8±1,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	36,6±0,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
ФАК, %	16,3±0,1	14,4±0,1 p ₁ <0,01	18,5±0,1 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	24,1±0,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами с различной интенсивностью кровопотери (ANOVA Крускала-Уоллиса); р₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в норме; р₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при умеренной кровопотере; р₃ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при тяжелой кровопотере (р₁-р₃ по U-критерию Манна-Уитни).

В случае массивной кровопотери какой-либо значимой эффективности ИТТ не наблюдается, так как данные примерно соответствуют данным без ИТТ (см. таблицу 2.3), хотя часть показателей и улучшены (такие, как содержание гемоглобина, ФАК и некоторые другие.) (таблица 4.17).

Таблица 4.17.- Время свёртывания крови и фибринолиза у больных с рецидивирующими тяжёлыми и массивными кровотечениями (M±m)

Показатель	Контрольная n=20	Степень кровопотери		
		I-Класс n=70	III-Класс n=72	IV-Класс n=58
ВСК, сек	372,3±13,2	427,7±36,4	253,6±80,4	132,5±86,4**
ФАК, %	17,4±0,8	18,2±1,6	23,2±1,6*	26,2±2,3**

Примечание: *- различия с контрольной группой статистически достоверны (p<0,05*; p<0,01**).

Сравнение времени свёртывания крови по Ли-Уайту и фибринолиза у больных группы с умеренными кровотечениями показывает, что ВСК у них практически не отличается от показателей контрольной группы

У пациентов с тяжёлой кровопотерей (n=72) ВСК укорачивается в 1,4 раза. При массивной степени кровопотери оно составляет $132,5 \pm 86,4$ сек, что в 2,8 раз меньше нормальных показателей. Различия между показателями ВСК по Ли-Уайту при умеренной и тяжёлой, умеренной и массивной кровопотерями, являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

Повышение показателей фибринолитической активности крови зависит от объёма и тяжести кровопотери. Так, средний показатель ФАК у пациентов с тяжёлой степенью кровопотери превышал контрольную цифру почти в 1,3 раза. При массивной кровопотере показатели более чем в 1,5 раза оказались выше, чем у контрольной группы. Формирующиеся *in vitro* кровяные сгустки были рыхлыми и легко разрушались после удаления из пробирки, тем не менее, ни в одном из наблюдений не отмечали полного растворения кровяного сгустка.

Таблица 4.18.- Динамика показателей свёртывающей системы крови в постгеморрагическом периоде ($M \pm m$)

Показатель	Тяжесть кровопотери			
	Контрольная группа n=20	I-Класс n=70	III класс n=72	IV класс n=58
ВСК, сек.	$113,3 \pm 2,5$	$118,3 \pm 10,6$	$141,9 \pm 14,2$	$119,7 \pm 7,8$
Тромбо- тест, ст.	$4,3 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,2^{**}$	$2,8 \pm 0,3^{**}$	$3,5 \pm 0,2^*$
ТПГ, сек	$311,3 \pm 13,6$	$432,1 \pm 48,2^{**}$	$414,1 \pm 41,2^*$	$403,4 \pm 48,3$
ПИ, %	$87,4 \pm 1,6$	$72,6 \pm 4,4^{**}$	$65,5 \pm 3,3^{**}$	$74,4 \pm 3,7^{**}$
Фибриноген, г/л	$3,4 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,2^*$	$3,8 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,3^*$
ФАК, %	$12,1 \pm 0,6$	$19,1 \pm 1,6^{**}$	$15,4 \pm 1,4^*$	$13,1 \pm 1,3$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$243,1 \pm 11,5$	$178,3 \pm 16,2^{**}$	$202,6 \pm 12,5^*$	$245,3 \pm 13,3$

Примечание: *- различия с контрольной группой статистически достоверны ($*p < 0,05$; $**p < 0,01$)

Таким образом, во время острого эпизода геморрагии отмечается статистически достоверное укорочение ВСК и увеличение фибринолиза на фоне уменьшения активности физиологических антикоагулянтов (АТ-III и протеин –

С), которые при тяжёлой и массивной кровопотерях отличаются от контрольных показателей практически в 2 раза (таблица 4.18).

У пациентов с тяжёлыми и массивными кровопотерями гипокоагуляционная фаза ДВС развивалась после стадии гиперкоагуляции, снижения активности АТ - III, протеина - С с дальнейшим повышением ФАК и появлением в крови продуктов деградации фибрина и фибриногена. В постгеморрагическом периоде наиболее существенные изменения наблюдались в первые 3-5 суток. Этот период соответствовал максимальному числу рецидивов. Первые сутки постгеморрагического периода характеризовались развёрнутыми лабораторными признаками ДВС-синдрома различной степени выраженности. У пациентов с массивной кровопотерей имело место снижение протромбинового индекса, концентрации фибриногена, циркулирующих тромбоцитов, фибриностабилизирующего фактора.

В дальнейшем отмечались коагуляционные расстройства, которые носили разнонаправленный характер, при этом преобладало влияние гипокоагуляции на течение коагулопатии потребления. Определённое влияние на изменение в показателях системы гемостаза внесли результаты интенсивной инфузионно-трансфузионной и гемостатической терапии, оперативные вмешательства, послеоперационные осложнения, органная и полиорганная недостаточность. Так, неконтролируемая гемодилюция приводила к развитию коагулопатии разведения, что проявлялось удлинением ВСК, времени рекальцификации и активности парциального тромбинового времени, уменьшению протромбинового индекса. Известно, что массивные гемотрансфузии, особенно при использовании эритродержащих сред более длительных сроков хранения, способствуют увеличению фибринолитической активности. Снижение белково-синтетической функции печени усугубляло снижение коагуляционного потенциала крови на этом фоне. У ряда больных отмечалось увеличение ТПГ, что вызвало феномен повышенной чувствительности к антикоагулянтам, которые использовались в послеоперационном периоде.

Важным в понимании механизма развития коагуляционных расстройств оказались полученные данные о состоянии свободного радикального окисления у больных с массивной и тяжёлой степенями кровотечения, которые имели лабораторные признаки ДВС-синдрома. Оказалось, что развитие этого тяжёлого осложнения напрямую связано с процессами пероксидации в тромбоцитах, мембрана которых, как известно, является матрицей для реакции свёртывания. При тяжёлых кровотечениях, массивной кровопотере происходит выраженная активация свободного радикального окисления, достигающая наивысших показателей при развитии ДВС-синдрома. Столь значительная активация ПОЛ в тромбоцитах приводит к ингибции образования природного антиагреганта простациклина, интенсивной активации синтеза индукторов агрегации тромбоцитов—эндоперекисей, простагландинов и тромбаксанов.

Образование множественных микросгустков в сосудистом пространстве микроциркуляторного уровня и запуск каскада ферментативных реакций приводят, как правило, к развитию ДВС-синдрома. Одновременно во взвеси тромбоцитов отмечался срыв антиоксидантных звеньев (АОЗ) при развитии ДВС-синдрома.

Таким образом, активация ПОЛ и угнетение АОЗ, особенно в тромбоцитах, при тяжёлой степени кровотечения является одним из механизмов нарушения свёртывающей активности крови.

Все вышеизложенное даёт основание сделать вывод о значимости коагуляционных расстройств в возникновении рецидивов у больных с массивным и тяжёлым кровотечением. Главными факторами при этом являются:

- 1) развитие ДВС-синдрома;
- 2) некачественная по составу инфузионно-трансфузионная терапия (преобладание коллоидов из группы декстрана, несвоевременное применение СЗП в недостаточных дозах, раннее применение эритроцитной массы), присоединение к имеющимся нарушениям в системе гемостаза гемодилюционной коагулопатии;

- 3) нарушение ресинтеза плазменных прокоагулянтов и физиологических антикоагулянтов;
- 4) необоснованное назначение гепарина;
- 5) позднее назначение аprotининов, препаратов транексамой кислоты при лабораторных проявлениях повышения ФАК;
- 6) угнетение антиоксидантных звеньев в тромбоцитах и повышение перекисного окисления липидов.

Подытоживая вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что динамический лабораторный контроль системы гемостаза позволяет своевременно выявлять различные нарушения в этой важной системе, в том числе ДВС на ранних стадиях и, соответственно, проводить качественную коррекцию с целью достижения устойчивого окончательного гемостаза, успешно осуществлять профилактику рецидивного кровотечения. Определение активности таких физиологических антикоагулянтов, как АТ-III и протеин-С, а также фибринолитической активности крови при ЯГДК и брюшнотифозных кишечных кровотечениях даёт возможность проведения качественной по составу и достаточной в количественном отношении инфузионно-трансфузионной помощи пациентам. При этом важно подчеркнуть, что предпочтение нужно отдавать кристаллоидам в сочетании со СЗП в соотношении 3:1 или 2:1, с включением в программу ИТТ гемокорректоров с антигипоксическими свойствами. Пациентам, у которых не удавалось полностью стабилизировать гемодинамику или имеющим гипопроотеинемия, в программу ИТТ добавляли альбумин на различных этапах оказания помощи, особенно у пациентов с массивной и тяжёлой кровопотерей.

Консервативная гемостатическая ИТТ при массивной и тяжёлой кровопотерях должна базироваться на следующих основных принципах:

- консервативная корригирующая терапия больным, отказывающимся от оперативного вмешательства, а также пациентам, находящимся в критических состояниях, когда операция невозможна, осуществляется как дополнение к эндоскопическому гемостазу и должна направляться на патогенетические механизмы рецидива кровотечения;

- гемостатическая корригирующая терапия пациентам должна осуществляться с учётом имеющихся нарушений в системе гемостаза, а также с учётом объёма кровопотери;
- гемостатическую и интенсивную ИТТ необходимо осуществлять в зависимости от стадии и фазы ДВС-синдрома и с учётом имеющихся разнонаправленных нарушений в системе гемостаза у пациентов с ЯГДК, а также у больных с кишечными кровотечениями брюшно-тифозной этиологии с учётом объёма и скорости кровопотери;
- при гиперкоагуляционной фазе синдрома ДВС противопоказаны гемостатические препараты, стимулирующие систему гемостаза. СЗП должна применяться только при выраженном снижении активности физиологических антикоагулятов при отсутствии очищенных концентратов (АТ-III, протеина С). Осуществление эндоскопического гемостаза является предпочтительным у пациентов, имеющих признаки гиперкоагуляционного синдрома или I стадии ДВС-синдрома. К хирургическому гемостазу, как правило, прибегают при отсутствии возможности осуществления гемостаза путём лечебной эндоскопии. Осуществление интенсивной ИТТ при таких ситуациях позволит осуществить восполнение дефицита ОЦК, корригировать нарушения гемодинамики, предотвратить усугубление тяжести ДВС-синдрома, переход в гипокоагуляционную фазу с генерализацией фибринолиза. Для профилактики ДВС-синдрома у больных с массивной и тяжёлой степенями кровопотери в программу ИТТ следует включить антиоксиданты и анти-гипоксанты.

С учётом того фактора, что в постгеморрагическом периоде развиваются разнонаправленные коагулопатические сдвиги, ИТТ должна состояться с включением основного компонента - СЗП, содержащей, как плазменные прокоагулянты, а так и физиологические антикоагулянты в соответствующих соотношениях.

Препараты из группы апротининов, ингибиторов протеаз (контрикал до 100000 ЕД, гордокс, трасилол – 500 000 ЕД) применяют при гипокоагуляционной фазе ДВС с повышением ФАК. Введение этих препаратов приводит к

уменьшению количества инфузируемой СЗП, соответственно снижению риска циркуляторной перегрузки у пациентов с проявлениями сердечной недостаточности, особенно у больных пожилого и старческого возраста.

Таким образом, под консервативной гемостатической и противорецидивной терапией при ЯГДК следует понимать лечебную эндоскопию и комплексную ИТТ, направленную на профилактику лизиса сгустка путём улучшения показателей ФАК, коррекцию активности свёртывающих факторов крови, восполнение их дефицита, а также исключение негативного влияния желудочного сока и ферментов поджелудочной железы.

Глава 5. Выбор методов и результаты лечения больных с острой желудочно-кишечной кровопотерей

5.1. Основные критерии при выборе тактики лечения при острой желудочно-кишечной кровопотере

Опыт нашей и других клиник, реанимационно-трансфузиологических бригад Центров крови по лечению больных с кровотечениями, связанными с нарушениями в системе гемостаза, в частности ЯГДК, кишечных кровотечений брюшнотифозной этиологии, обобщенный в работах Б.Б. Баховаддинова (1997) и др., З.Ш. Коберидзе (2001), Тоирова Н.Х. (2002), М.М. Шарипова (2007), а также результаты настоящего исследования привели нас к необходимости уточнить некоторые понятия, имеющие большое значение при выборе тактики лечения гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии: определение тяжести кровопотери, степени устойчивости гемостаза, видов оперативных вмешательств по срокам их выполнения и такого понятия, как «группа риска операции».

Основываясь на опыте диагностической фиброгастродуоденоскопии и исследования показателей звеньев системы гемокоагуляции, мы определили проявления признаков состоятельности или несостоятельности достигнутого гемостаза.

Отсутствие в желудке и двенадцатиперстной кишке неизменённой свежей крови, видимой пульсации сосудов с тромбами белого цвета на дне язвы, наличие плоского пигментного пятна, при адекватных лабораторных показателях системы гемостаза являются проявлениями устойчивости и надёжности достигнутого состояния этого параметра гомеостаза.

Наоборот, обнаружение свежей, малоизменённой крови в желудке или ДПК, пульсации сосуда в кратере язвы с наличием тромба красного или коричнево-жёлтого цвета, либо рыхлого сгустка красного цвета при наличии лабораторных показателей, указывающих на гипокоагуляцию, являются доказательством ненадёжности достигнутого гемостаза.

В 72% случаев рецидивные ЯГДК развивались в первые 3 суток поступления пациентов в стационар и начала гемостатической ИТТ, в том числе в 16,66% случаев через 3 часа, в 27,77% случаев через 6 часов, в 55,57% в первые 12 часов. В этой связи считаем целесообразным выполнение оперативного вмешательства в течение первых 3 часов при неэффективности консервативной гемостатической терапии.

В течение 24 часов от момента поступления в стационар пациентам, у которых имеются эндоскопические признаки неустойчивого гемостаза, должны выполняться отсроченные оперативные вмешательства.

Плановое оперативное лечение проводится пациентам в удовлетворительном состоянии, у которых достигнуто восстановление патологических сдвигов функции органов и систем, как правило, через 7-14 дней после госпитализации.

Параллельно с определением тяжести кровопотери и проведением диагностической фибродуоденоскопии необходимо выяснение степени риска анестезии и операции. Оценка риска анестезии и оперативного вмешательства должна проводиться с учётом объёма и тяжести кровопотери, наличия нарушений функции органов и систем, сопутствующей патологии, возраста больного, вида оперативного вмешательства и его объёма.

При определении степени анестезиологического риска придерживались классификации Американского общества анестезиологов (ASA) (таблица 5.1).

Пациенты с органной и полиорганной недостаточностью были включены в группу анестезиологического риска IV и V степеней тяжести соматического статуса и III степени риска радикального хирургического вмешательства (операция резекции желудка или пилоропластика с селективной ваготомией), риск летального исхода у которых был выше в течение первых суток. В то же время и данная классификация несовершенна, так как операционный риск прогнозируется на основе субъективизма врача, то есть наличие «оператор-зависимого» фактора [154,183].

Объём и тяжесть кровопотери, наличие эндоскопических признаков продолжающегося кровотечения или признаков неустойчивого гемостаза, а также определение риска анестезии и операции, по нашим данным, являются критериями в выборе тактики консервативного и оперативного лечения при ЯГДК.

Таблица 5.1. - Оценка степени анестезиологического риска

Степень	Описание	% летальности до 48 часов	% смертности до 7 суток
I	Здоровый пациент	0,08	0,06
II	Умеренно выраженное системное заболевание; функциональных ограничений нет	0,27	0,06
III	Тяжелое системное заболевание; четкое функциональное ограничение	1,8	4,3
IV	Тяжелое системное заболевание, угрожающее жизни	7,8	23,4
V	Крайне тяжелый пациент, который может умереть в течение 24 часов с/без операции	9,4	50,7
VI	Прибавляется при неотложной операции	Утраивается по сравнению с плановыми операциями	

Вспомогательное значение в определении тактики лечения больных с ЯГДК имеют дополнительные клинические и эндоскопические данные. Они отличаются от основных клинко-эндоскопических критериев тем, что самостоятельно не определяют тактику лечения ЯГДК, а имеют значение для прогнозирования возобновления кровопотери.

В первые 3 часа с момента госпитализации пациентам с целью достижения окончательного гемостаза неотложное оперативное лечение при ЯГДК проводится при наличии следующих факторов:

1. при неостановленном, продолжающемся интенсивном кровотечении (Forrest 1a);
2. а) при диффузном кровотечении (Forrest 1b);
б) при кровотечениях средней, тяжелой степени тяжести с эффективным эндоскопическим гемостазом, когда отсутствует высокий операционный риск.
- 3) при неустойчивом гемостазе (кроме «группы риска операции»);

4) когда нет условий в стационаре для осуществления адекватной ИТТ, т.е. отсутствуют достаточные запасы качественных эффективных инфузионно-трансфузионных сред, медикаментов с гемостатическими свойствами, а также в случаях неполноценной эндоскопической оценки устойчивости гемостаза у больных с массивной и тяжёлой степенями кровопотери, при наличии дополнительных клинико-эндоскопических критериев риска рецидива;

5) при раннем рецидиве кровотечения.

Выполнение оперативных вмешательств в течение 24 часов после поступления больного показано при условии проведения интенсивной комплексной консервативной гемостатической и ИТТ пациентам с ЯГДК в течение 12-24 часов в случаях:

1) наличия эндоскопических признаков неустойчивого гемостаза при лечебной эндоскопии или обнаружения источника кровотечения у пациентов с тяжёлыми ЯГДК, у которых необходимо устранить органные и системные дисфункции, гипоксию, расстройства КОС;

2) при неэффективности проводимой гемостатической и ИТТ терапии пациентам с ЯГДК, нуждающимся в осуществлении повторных реконструктивных или радикальных оперативных вмешательств в случае продолжающегося активного кровотечения, установленного диагностической эндоскопией.

Решение о задержке оперативного вмешательства на 12 часов и более должно обосновываться данными анализа эффективности гемостатической терапии после проведения исследования показателей системы гемостаза и результатов эндоскопического исследования. Гемостатическую консервативную терапию нужно продолжать пациентам, у которых не обнаружены эндоскопические признаки активного кровотечения, но имеются проявления ненадёжности достигнутой остановки кровотечения.

При назначении консервативного лечения пациенты должны сразу получить препараты, угнетающие секреторную функцию желудка, в первую очередь это больные:

1) с признаками неэффективного гемостаза, установленного путём диагностической эндоскопии;

2) в случаях выявления эндоскопических признаков ненадёжности достигнутого гемостаза у пациентов группы риска по оперативным вмешательствам, при недостаточности положительной динамики в клинических и лабораторных показателях с обязательным ФГДС – контролем в течение 12-24 часов;

3) всем пациентам, отказавшимся от оперативных вмешательств при наличии эндоскопических признаков ненадёжности.

Вопрос о плановой операции после ЯГДК решается индивидуально после коррекции системных и органных дисфункций, устранения гипоксии, нарушений КОС в следующих случаях:

1) когда у пациентов имеется пилоростеноз, подозрение на малигнизацию язвы;

2) при длительном язвенном анамнезе с нарушением трудоспособности больного.

5.2. Основные принципы хирургического лечения ЯГДК

Объём оперативного вмешательства при ЯГДК зависит от локализации источника, тяжести кровопотери и, соответственно, состояния больного, а также от срочности его выполнения.

Современный арсенал методов хирургического лечения ЯГДК включает резекцию желудка, ваготомию с иссечением или прошиванием язвы, только иссечение язвы при прошивании язвы с перевязкой левой желудочковой артерии или без неё.

На основании ретроспективного анализа результатов оперативного лечения, осуществленного по поводу язвенных кровотечений, нами разработаны виды и методы оперативного вмешательства у больных с ЯЖКК (таблица 5.2). Основной операцией при кровоточащей язве желудка является резекция желудка, произведённая 12 пациентам. Ваготомию с различными видами дренирующих

операций произведена 7 пациентам с желудочными язвами, как правило, расположенными в пилорическом либо препилорическом отделах. Паллиативные вмешательства осуществлены 2 больным, из которых 1 умер. Эти операции состояли в прошивании или иссечении язвы желудка и выполнялись пациентам пожилого и старческого возрастов при тяжёлой степени кровопотери и невозможности применения радикальных способов.

Таблица 5.2.- Результаты инфузионно-трансфузионной терапии у больных с ранними рецидивными ОЖКК

Тяжесть кровопотери	n	Удалось корректировать гемостаз, остановить кровотечение	Оперирован ы с целью достижения гемостаза	Выписа ны	Умерли	Леталь- ность, в %
I-II классы	-	-	-	-	-	-
III класс	18	6	12	18	1	5,55
IV класс	32	10	22	30	2	6,25
Всего	50	16	34	47	3	6,0

Примечание: процент летальности у больных с ранними рецидивными ЖКК

При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложнённой кровотечением, органосохраняющие операции были произведены 11 пациентам, без летального исхода. Резекция желудка, как правило, при кровоточащей залуковичной язве двенадцатиперстной кишки выполнялась ранее анализируемого периода с летальностью 8,33%.

Паллиативные вмешательства произведены 2 больным с 1 летальным исходом. Из паллиативных операций простое прошивание кровоточащей язвы выполнено 1 больному, иссечение язвы -1. Следует отметить, что все пациенты, которым выполнили паллиативные операции, были пожилого возраста в крайне тяжёлом состоянии с рецидивом язвенного кровотечения, что не позволило расширить объём операции.

Оперативные вмешательства в виде резекции различных участков тонкого кишечника выполнены 8 пациентам с рецидивными кишечными кровотечениями

брюшнотифозной этиологии. В послеоперационном периоде от различных осложнений, в основном от полиорганной недостаточности, умерло 4 пациентов.

Результаты осуществлённых оперативных вмешательств пациентам на высоте ЯЖКК показывают, что только одним путём расширения показаний к оперативному лечению невозможно значительно улучшить исходы терапии у этой категории больных. Важное значение в снижении летальности от ЯЖКК и, особенно, кровотечений брюшнотифозной этиологии имеет совершенствование программ ИТТ, особенно улучшение качественного состава инфузионно-трансфузионных средств, отдавая предпочтение сбалансированным кристаллоидным гемокорректорам, содержащим в составе предшественников гидрокарбоната натрия, в сочетании с адекватными дозами СЗП, антигипоксическими гемокорректорами. При необходимости применения коллоидов предпочтение нужно отдавать естественным коллоидам и препаратам желатина, ГЭК последнего поколения, минимально отрицательно влияющим на систему гемостаза. Динамический контроль над системой гемостаза, своевременная коррекция выявленных нарушений в этой важной системе являются рациональными мерами по достижению эффективного гемостаза. Кроме того, данная мера позволит выполнить оперативные вмешательства в плановом порядке, с меньшим анестезиологическим, операционным риском. Устранение проявлений геморрагической гипоксии, коррекция нарушений сердечно-сосудистой системы и других нарушений гомеостаза, комплексная консервативная терапия по предупреждению рецидива кровотечения являются мерами улучшения конечных результатов терапии.

С ростом тяжести язвенного кровотечения послеоперационная летальность увеличивается, по данным разных авторов, до 18,5%. Паллиативные операции выполнялись только при тяжелой степени кровопотери, как правило, пациентам «группы риска операции» в связи с продолжающимся либо рецидивным язвенным кровотечением. Таким образом, прогресс в лечении ЯГДК может быть связан со снижением числа паллиативных операций и повышением эффективности инфузионно-трансфузионной терапии.

Результаты анализа клинических, лабораторных исследований, а также данных гастродуоденоскопии, осуществляемых в динамике, позволяют осуществлять расчёт наиболее подходящих сроков оперативного лечения пациентов с ЯГДК, соответственно, добиваться улучшения конечных результатов терапии. Результаты анализа послеоперационных летальных случаев показали, что они отличались среди пациентов, которым оперативные вмешательства выполняли в отсроченном порядке при массивных кровопотерях и у которых имелись сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Немаловажное значение имели необоснованные задержки выполнения операций при неэффективности консервативной терапии с одновременной нехваткой необходимых качественных инфузионно-трансфузионных средств. Кроме этого, неудовлетворительные результаты отсроченных операций связаны с тем, что в этот период оперировано подавляющее большинство пациентов с рецидивом язвенного кровотечения в стационаре при задержке операции более чем на 10-12 часов. Попытка подготовить пациентов к отсроченной операции оказывалась безуспешной при возобновлении кровотечения и значительном ухудшении состоянии больного. Задержка выполнения паллиативного оперативного вмешательства у одного пациента способствовала неблагоприятному исходу. Причиной летальных исходов отсроченных операций резекции желудка тоже служили необоснованные задержки операции при неэффективности консервативной терапии и нехватке инфузионно-трансфузионных средств. Органосохраняющие операции сопровождались минимальными осложнениями и по исходам оказались самыми эффективными.

У больных «группы риска операции» при тяжёлых кровотечениях без предварительной предоперационной подготовки (неотложное вмешательство) часто хирургические манипуляции оказываются невыполнимыми. Поэтому лечение этой категории больных в настоящее время остаётся нерешённой хирургической проблемой.

По нашему мнению, основные принципы оперативного лечения гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии сводятся к следующему:

1. целью выполнения операций пациентам с язвенными желудочно-кишечными, а также брюшнотифозными кровотечениями должно являться достижение окончательного гемостаза при неэффективности консервативной терапии, направленной на спасение жизни, выбор адекватного объёма и вида оперативного вмешательства для каждого конкретного больного в зависимости от тяжести его состояния, степени риска и возможных осложнений;

2. эффективная комплексная гемостатическая и инфузионно-трансфузионная терапия у пациентов с ГДЯК «группы риска», направленная на восполнения дефицита ОЦК, её отдельных составляющих, плазменных прокоагулянтов, физиологических антикоагулянтов, устранение геморрагической гипоксии, дисфункции органов и систем, рецидива кровотечения позволяют выбрать оптимальный объём оперативного вмешательства;

3. оптимальным является выполнение радикального оперативного вмешательства пациентам с ЯГДК в плановом порядке после достижения окончательного гемостаза консервативными методами и отсутствия рецидивного кровотечения, что позволяет добиться выздоровления больного. Операцией выбора является резекция желудка при язвенной болезни желудка, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и препилорического отдела желудка, иссечение язвы, стволовая ваготомия;

4. паллиативные оперативные вмешательства целесообразно выполнять пациентам старческого возраста с ГДЯК, у которых имеются тяжёлые проявления сопутствующих сердечно-сосудистых, лёгочных и других заболеваний, при неэффективности консервативной терапии;

5. пациентам группы высокого анестезиологического и операционного рисков отсроченные паллиативные оперативные вмешательства должны выполняться в индивидуальном порядке после ФГДС-контроля в ближайшие 12-24 часа, при неэффективности интенсивной консервативной гемостатической терапии;

6. применение дренирующих желудок операций по Финнею-Джабулею с ушиванием кровоточащей язвы, стволовой ваготомией показано пациентам с

залуковичными язвами двенадцатиперстной, осложнёнными кровотечением. В таких случаях выполнение резекции желудка на выключение является нецелесообразными.

5.3. Результаты лечения больных с массивной и тяжёлой кровопотерями

Результаты проведенного нами анализа показали, что 58 пациентов с ЯГДК из 100, 92 пациента с брюшнотифозными кровотечениями из 100 получили только консервативную терапию. Летальность в этой группе составила 4,0%, умерло 5 больных: 1 пациент с ЯГДК, 4 с массивным кишечным кровотечением брюшнотифозной этиологии.

Благодаря качественно проведённой консервативной ИТТ, осуществлению динамического контроля системы гемостаза, в том числе с привлечением специализированных реанимационно-трансфузиологических бригад центров крови, удалось значительно снизить летальность (при брюшнотифозных кровотечениях с 40% до 4,0%) у больных, которым не было выполнено оперативное вмешательство.

Такие результаты достигнуты за счёт эффективности комплексных мер, в первую очередь, за счет улучшения качества инфузионно-трансфузионной терапии, в том числе с применением гемокорректоров с антигипоксическими функциями, препаратов для малообъемной реанимации, антисекреторной терапии, коррекции нарушений в системе гемостаза.

Положительное влияние на улучшение результатов терапии оказали методы эндоскопической противорецидивной терапии, а также расширение показаний к раннему хирургическому вмешательству при угрожающих кровотечениях.

А послеоперационная летальность у больных с рецидивными брюшнотифозными кишечными кровотечениями составила 50% (4 из 8 прооперированных пациентов) (таблица 5.3).

Таблица 5.3. - Непосредственные результаты лечения желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии

Степень тяжести кровопотери	Консервативное лечение		Оперативное лечение		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I-Классы	26/0	-	0	-	26/0	-
III класс	24/0	-	12/1	8,33	36/1	2,77
IV класс	16/1	6,25	22/2	9,09	38/3	7,89
Итого	66/1	1,50	34/3	8,82	100/4	4,0

Примечание:*-числитель число больных, знаменатель –из них умерших.

Послеоперационная летальность при ЯЖКК составила 8,82%, а общая – 4,0%, что является хорошим показателем результатов лечения при сравнении с данными других авторов. Послеоперационная летальность после операций по поводу кишечного кровотечения брюшнотифозной этиологии составила 50% (4 из 8), а общая летальность- 8,0%.

Обсуждение результатов

В результате проведённых исследований нами получены данные, которые представляются значимыми для оптимизации ИТТ у пациентов с язвенным гастродуоденальным кровотечением, нуждающихся в хирургическом лечении. В результате внедрения нового алгоритма динамического контроля за нарушениями в системе гемостаза, своевременной коррекции этих нарушений у пациентов с брюшнотифозными кровотечениями достигали окончательного гемостаза консервативными методами терапии у абсолютного большинства больных. До внедрения новой тактики многим пациентам с брюшнотифозными кишечными кровотечениями с целью достижения гемостаза осуществляли оперативные вмешательства с высокой послеоперационной летальностью (40-60%). По данным эпидемиологических исследований, проведённых в Республике Таджикистан, за последние десятилетия отмечается рост количества зарегистрированных больных с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки на 18% среди взрослого, на 22,7% - среди подросткового населения, а среди детей до 15 лет - на 18,65% [1], что надо учитывать при планировании оказания специализированной хирургической помощи, в том числе пациентам с ОЖКК. Несмотря на внедрение современных технологий оказания специализированной помощи, достижения современной трансфузиологии, анестезиологии-реаниматологии и хирургии, послеоперационная летальность от радикальных оперативных вмешательств по поводу ОЖКК остаётся ещё высокой, составляя от 9% до 40,0%, а после паллиативных вмешательств может достигать 66%. Также, на сегодняшний день исследования показывают, что профузные ОЖКК кровотечения встречаются в 20-30% случаев. Это говорит о том, что при ОЖКК тактика должна быть активной. Свидетельством её правильности является высокий уровень летальности (20-25%) у больных с повторными ОЖКК при выжидательной тактике на фоне неэффективности консервативной терапии.

Особенно это имеет большое значение в условиях отсутствия возможностей для проведения качественной ИТТ из-за нехватки требуемых компонентов и препаратов крови. Кроме того, при выборе тактики терапии пациентам с ЯГДК нужно учитывать факт обнаружения НР инфекции (*Helicobacter pylori*) [32] у 90% пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки 75%- с язвенной болезни желудка.

Одной из задач настоящего исследования являлась задача определения функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с массивной и тяжёлой степенью кровопотери в остром периоде и установления степени её компенсаторных возможностей в условиях максимального напряжения, которые характерны для оперативного вмешательства, являющегося мощным стрессорным фактором.

Данные, полученные при анализе показателей, характеризующих состояние гемодинамики большого круга кровообращения (ГДБК), у проанализированных пациентов с умеренным объёмом кровопотери по сравнению с нормой (контрольная группа), свидетельствуют о незначительном повышении постнагрузки при стабильном систолическом, диастолическом и среднем артериальном давлении, что обеспечивает адекватный венозный возврат.

У группы пациентов с массивными кровопотерями аналогичные показатели, характеризующие ГДБК, поддерживаются по эукинетическому типу с умеренной постнагрузкой на фоне достоверно сниженной разовой производительностью сердца, как результат снижения ударного индекса и объёма сердечного выброса. Гиподинамический тип кровообращения, характерный для сниженной постнагрузки, развивается как следствие снижения систолического, диастолического, среднего артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления у пациентов с тяжёлыми объёмами кровопотери. Отмечается несостоятельность центральных механизмов регуляции гемодинамики в связи с наличием угнетения сократительной способности миокарда на фоне периферической сосудистой недостаточности.

У пациентов с умеренным объёмом кровопотери в результате анализа показателей, характеризующих гемодинамику малого круга кровообращения,

выявлены тенденции увеличения давления в лёгочной артерии, а также давления в лёгочных капиллярах, общего периферического сосудистого сопротивления на фоне повышения индекса напряжения правого желудочка сердца.

Анализ данных, характеризующих ГДМК, у пациентов с тяжелым объёмом кровопотери показал наличие выраженной лёгочной гипертензии на фоне напряжённой работы правого отдела сердца.

При исследовании ГДМК у больных с массивным объёмом кровопотери выявлено наличие умеренной внутрилёгочной гипертензии на фоне напряжённой работы правого отдела сердца.

Факт наличия лёгочной гипертензии, снижения сократительной способности правого желудочка сердца зафиксирован у пациентов с тяжёлыми и массивными объёмами кровопотери. Отмечена зависимость степени этих нарушений от объёма кровопотери и степени тяжести гиповолемического состояния пациентов.

Нарушению функции выброса правого желудочка у больных с массивным и тяжёлым объёмом кровопотери, как правило, способствует внутрилёгочная гипертензия, которая играет существенную роль в прогрессировании левожелудочковой недостаточности.

Следовательно, для больных ЯГДК с умеренным объёмом кровопотери характерно преобладание спазма периферических сосудов большого и малого кругов кровообращения, проявляющегося повышением тонуса симпатической нервной системы. Как результат значительного повышения тонуса сосудов малого круга кровообращения, отмечается снижение насосной функции левого и правого отделов сердца, ОЦК у пациентов с массивной и тяжёлой кровопотерей.

Подытоживая вышеизложенное, можно констатировать, что прогрессирование недостаточности гемодинамики большого и малого кругов кровообращения зависит от степени тяжести кровопотери, уменьшения центрального кровообращения, снижения СВ, развития лёгочной гипертензии и угнетения сократительной функции сердца.

Особого внимания заслуживают результаты, полученные при изучении особенностей развития постгеморрагической гипоксии и коррекция её инфузией малого объема гипертонического раствора натрия хлорида и 1,5% раствором реамберина.

Выявлено, что причиной постгеморрагической гипоксии является активный метаболизм тканей, сопровождающийся общим уменьшением напряжения кислорода в крови, резко выраженным снижением его доставки и потребности, повышением концентрации ионов водорода, возрастанием буферного эквивалента, продуктов диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, подавлением антиоксидантной системы и депрессией энергетического обмена. Перечисленные факторы способствуют метаболической вазодилатации, снижению доступности кислорода тканям. Таким образом, гипоксия и гипоксемия, накопление таких продуктов тканевого метаболизма, как бикарбонатный буфер и ионы водорода, оказывают сосудорасширяющее действие на микроциркуляторное русло с целью повышения перфузии органов и тканей. Глубокий метаболический ацидоз, развивающийся после массивных кровопотерь, был частично компенсированным за счёт поддержания МОК, дыхательной гипервентиляции и буферных систем организма. Об этом свидетельствовало достаточное напряжение кислородного режима, его доставка и потребность, а также существенное снижение парциального давления углекислого газа в артериальной крови, выраженное уменьшение бикарбонатного буфера в плазме крови и рост дефицита оснований. Интегральным показателем состояния оксигенации тканей является величина напряжения кислорода в смешанной венозной крови, составляющая $29,46 \pm 2,64$ мм рт. ст., уровень которого определяет его градиент между тканями и кровью, т.е. степень гипоксемии, и свидетельствует об имеющейся гипоксии тканей на фоне активации процессов ПОЛ и угнетения системы антиоксидантной защиты, а также о предельном уровне компенсаторных резервов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нередко определяя тяжесть состояния, а иногда и неблагоприятный исход у пациентов.

Таким образом, у больных с массивным объёмом кровопотери метаболический ацидоз компенсируется за счёт функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, лёгочной гипервентиляции и физиологических буферных систем организма. Повышение ПОЛ и неблагоприятное воздействие продуктов пероксидации на клетку нивелируются за счёт активации систем антиоксидантной защиты по принципу обратной связи. При тяжёлой ЯГДК интенсификация гемодинамики, кислородного режима и КОС лишь частично компенсируют нарастающую ацидемию. Развивающийся вследствие гипоксии метаболический ацидоз, активация процессов ПОЛ на фоне угнетения систем антиоксидантной защиты определяют тяжесть состояния и неблагоприятный исход лечения больных этой группы.

Применение гипертонического раствора натрия хлорида направлено на наполнение внутрисосудистого пространства, что используется для замещения объёма в острой гиповолемической фазе. Поддержка центральной гемодинамики, вызываемая инфузией ГР, является результатом быстрой мобилизации жидкости из вне- и внутриклеточных секторов во внутрисосудистый сектор.

Гемодилюция, которая возникает вследствие динамического перераспределения жидкости после инфузии ГР, представляется весьма полезной с точки зрения гемореологии, так как улучшается кровоток через терминальные участки микрососудистого русла и увеличивается венозный возврат. Инфузия ГР эффективно восстанавливает перфузию внутренних органов, уменьшает отёк кровяных клеток и клеток сосудистого эндотелия.

Следовательно, согласно результатам исследований, применение инфузии малого объёма гипертонического раствора натрия хлорида способствует достоверному повышению ударного объёма, общего периферического сопротивления сосудов с урежением частоты сердечных сокращений, нормализации активности, со снижением буферного эквивалента, возрастанию истинного бикарбоната крови на фоне повышения напряжения кислорода в артериальной, смешанной венозной крови с тенденцией улучшения его доставки и потребности, способствующих снижению активности процессов ПОЛ и

повышению активации антиоксидантной системы у больных с массивным и тяжёлым объёмами кровопотери. Возникающая при этом гемодилюция улучшает венозный возврат и повышает преднагрузку. Все эти изменения благоприятствуют повышению сердечного выброса и достижению гемодинамической стабильности.

Как показали результаты исследования, полученные на разных этапах терапии пациентов, при включении в программу комплексной ИТТ 1,5% раствора реамберина происходит более быстрая нормализация гемодинамических показателей: повышение систолического АД после инфузии через сутки на 12,2% по сравнению с исходной величиной ($p>0,05$), ударного объёма и общего периферического сопротивления сосудов, после инфузии через сутки – на 47,6% и 18,3% ($p<0,05$) соответственно, на фоне урежения ЧСС на 22 цикла ($p<0,05$), по сравнению с исходными величинами. Такое значительное влияние реамберина на разовую производительность сердца можно связывать не только с восстановлением ОЦК, но и его непосредственными антигипоксическими свойствами, приводящими к улучшению сократительной способности миокарда в результате уменьшения гипоксии в миокарде. При динамическом контроле за КОС в основной группе пациентов отмечается достоверное повышение активности крови, на фоне снижения буферного эквивалента и повышения истинного бикарбоната крови через сутки ($p<0,05$), по сравнению с исходными данными, при этом реамберин выступает как корректор метаболических нарушений. При анализе газов артериальной и смешанной венозной крови фиксировали значительное уменьшение гипоксических проявлений, увеличение степени насыщения артериальной крови на 9,8%, а смешанной венозной крови – на 21,4% ($p<0,05$), как результат включения в программу ИТТ 1,5% раствора реамберина. Через сутки терапии реамберинотом в основной группе достоверно наблюдалось повышение доставки и потребления кислорода, тогда как в группе сравнения повышение аналогичных характеристик были значительно ниже. Результаты динамического наблюдения показали возрастание содержания кислорода в артериальной и смешанной венозной крови, являющихся

показателями улучшения клеточной дыхательной цепи. На фоне проводимой терапии через сутки отмечается достоверное снижение концентрации диеновых конъюгатов в 1,6 раза и малонового диальдегида в 1,4 раза ($p < 0,01$), по сравнению с исходными величинами. В течение последующего периода в основной группе, которой в терапии использовался реамберин, повышается водорастворимая фракция антиоксидантной активности в 1,7 раза, жирорастворимая фракция - в 1,8 раз ($p < 0,01$), по сравнению с исходными.

Нарушение утилизации кислорода, блокировка его четырёхэлектронного восстановления являются характерными для гипоксии, приводящими к повышению активации свободнорадикального окисления, росту уровня гидроксильных, супероксидных и пероксидных радикалов и, как результат, к дисбалансу системы ПОЛ-АО. На фоне недостаточности системы антиоксидантной защиты происходит усиление окислительных процессов, ведущих к развитию «оксидантного стресса» в участвующих в дыхательной цепи митохондриях. Янтарная кислота является активным антигипоксантом направленного митохондриального действия (Ивницкий Ю.Ю. и соавт; 1998), позволяющая сохранить энергосинтезирующие функции клеточных митохондрий в условиях ишемии и гипоксии. Активация сукцинатдегидрогеназного окисления, восстановления цитохромоксидазы является эффектами янтарной кислоты [26]. Янтарная кислота также способствует снижению в циркулирующей крови концентрации лактата, пирувата, накапливающиеся в клетках уже на ранних стадиях гипоксии и являющихся её маркерами.

Механизм защитного действия раствора реамберина при ЯГДК связан с его газотранспортными свойствами и непосредственным взаимодействием реамберина и его эмульгаторов с мембранами клеток крови и органов. Гемодинамический эффект янтарной кислоты не уступает эффекту, оказываемому полиглюкином. Выраженные антигипоксические свойства этого препарата, способность оказывать благоприятное действие на процессы ПОЛ и энергообразование в клетке, улучшать функции жизненно важных органов и

систем определяют необходимость его применения у больных с ЯГДК тяжёлой степени.

Расстройства систем гемостаза, фибринолиза являются причинами, усиливающими геморрагические проявления у пациентов, играют важную роль в ухудшении тяжести состояния больных. Системная недостаточность свёртывающей, антисвёртывающей и фибринолитической систем гемостаза, как правило, сопровождающих развитие синдрома ДВС, способствуют присоединению недостаточности кровообращения, тем самым значительно ухудшая исходы желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с ЯГДК, кишечными кровотечениями брюшнотифозной этиологии. В связи с этим в послеоперационном периоде нами было проведено исследование состояния системы гемостаза у больных с массивной и тяжёлой кровопотерями. В результате анализа полученных данных отмечена активация свёртывающего звена системы гемостаза.

При продолжающейся кровопотере, несвоевременной её остановке, а также некачественной коррекции гиперкоагуляционный сдвиг трансформируется в ДВС-синдром. В последующие дни, на 3-5 сутки, отмечались коагуляционные расстройства, которые носили разнонаправленный характер, и при этом преобладали гипокоагуляционные проявления. На выраженность гипокоагуляционных сдвигов оказывало влияние качество проведённой интенсивной инфузионно-трансфузионной и гемостатической терапии, оперативные вмешательства.

В частности, неконтролируемое разбавление циркулирующей крови декстрановыми коллоидами на фоне ограниченного по объёму применения СЗП приводило к развитию гемодилюционной коагулопатии.

Констатируя вышеизложенное, можно сделать заключение о том, что в остром геморрагическом периоде у пациентов с ЯГД и кишечным брюшнотифозным кровотечением отмечается повышение гемостатического потенциала, иногда и фибринолитической активности, а в период после достижения гемостаза - преобладание гипокоагуляционных сдвигов с переходом в

ДВС. Его развитие напрямую связано с активацией свободного радикального окисления и угнетения антиоксидантной защиты в форменных элементах крови (тромбоцитах), мембрана которых является матрицей для реакции свёртывания крови.

На основании полученных нами данных консервативная гемостатическая терапия при тяжёлой и массивной кровопотерях должна базироваться и осуществляться в следующих ситуациях.

1. При отсутствии продолжающейся геморрагии пациентам, которые либо отказываются от оперативного лечения, либо находятся в критических состояниях по разным причинам, когда операция для них непереносима, как дополнение к эндоскопическим методам лечения, и должна быть направлена на патогенетические механизмы рецидива кровотечения.

2. Гемостатическая терапия не должна назначаться шаблонно всем больным без учёта тяжести кровопотери и состояния системы гемостаза.

3. При планировании программ инфузионно-трансфузионной и гемостатической терапии необходимо учитывать объём, тяжесть и скорость кровопотери, наличие разнонаправленных сдвигов в системе гемостаза при ЯГДК, кишечных кровотечениях брюшнотифозной этиологии, отдавая предпочтение сбалансированным кристаллоидным гемокорректорам в сочетании со СЗП, антигипоксическими кровезаменителями, естественными коллоидами. При массивном кровотечении с проявлениями геморрагического шока целесообразно на ранних этапах применение гемокорректоров для малообъёмной реанимации.

При язвенных гастро-дуоденальных кровотечениях основными критериями при выборе хирургической тактики являются: объём и скорость кровопотери, её тяжесть, а также степень анестезиологического и хирургического риска. При диагностической ФГДС целесообразно выделить профузное (струйное) и диффузное продолжающееся кровотечение, а также устойчивость гемостаза.

Обобщая вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что без совершенствования программ ИТТ, корригирующих коагуляционные сдвиги гемостатической терапии, гиповолемию, постгеморрагическую гипоксию, а

также без противорецидивной терапии, а только за счёт хирургических вмешательств, не удаётся значительно снизить послеоперационную летальность, которая остаётся достаточно высокой (9 -15%), в частности при тяжелых и массивных кровотечениях.

Несмотря на совершенствование оказания медицинской помощи населению, осуществление профилактических мероприятий, частота заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки не только не имеет тенденции к уменьшению, но и отмечается рост количества её осложненных форм, в частности кровотечениями. Острые гастро-дуоденальные кровотечения составляет до 83,4% из осложнений данной болезни. Кроме того, в последние десятилетия, в том числе и в связи с миграционными процессами, отмечается рост количества больных брюшным тифом, в том числе его резистентными к антибактериальной терапии формами, что нередко приводит к кишечным кровотечениям, перфорациям кишечника. Пациенты с острыми кровотечениями нуждаются в неотложном осуществлении инфузионно-трансфузионной терапии с применением компонентов и препаратов крови, гемокорректоров, что увеличивает финансовые затраты лечебно-профилактических учреждений и нередко возникают проблемы в организации и оказании качественной лечебной помощи.

За последние десятилетия усовершенствованы методы диагностики, медикаментозного лечения патологий, приводящих к желудочно-кишечным кровотечениям, в том числе направленные на эрадикацию *Helicobacter pylori*. Необходимо в каждом конкретном случае оценить имеющиеся риски и решить, какому именно методу терапии отдать предпочтение – консервативному или оперативному, помня о сложностях хирургических методов лечения на высоте острого гастро-дуоденального кровотечения. Очень важным является определение той грани, за которой консервативную терапию можно считать неэффективной и своевременно решить вопрос о необходимости оперативного лечения. В связи с совершенствованием тактики и методов хирургического гемостаза при неэффективности консервативной терапии, особенно в случаях

нехватки инфузионно-трансфузионных и гемостатических средств, важным является своевременное решение в пользу хирургических методов лечения, несмотря на существующие спорные аспекты. Анализируя отечественные и зарубежные литературные данные, невольно приходится делать вывод о том, что до сих пор не существует единого общепринятого подхода в лечении пациентов с ЯГДК. В условиях Республики Таджикистан за последние 2-3 десятилетия отмечается стабильный рост количества больных с ОЖКК, кишечными кровотечениями брюшнотифозной этиологии в связи с негативными социально-экономическими факторами, миграционными процессами, ухудшением качества питания и факторами стресса. Нередко пациенты язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, брюшным тифом поздно обращаются в лечебные учреждения, поэтому чаще встречаются осложнённые формы этих заболеваний (желудочно-кишечные кровотечения, перфорация язв), особенно у пациентов пожилого и старческого возрастов. Отсутствие единой хирургической тактики, предлагаемых конкретных программ инфузионно-трансфузионной, гемостатической терапии, особенно с учётом сдвигов в коагуляционном, антикоагулянтном, а также фибринолитическом звеньях системы гемостаза, других нарушений гемостаза, в частности функциональные сдвиги гемодинамики, являются фактами, доказывающими необходимость разработки соответствующих стандартов ИТТ, направленной на коррекцию постгеморрагической гипоксии, коагуляционных и других нарушений.

Целью данного исследования было изучение особенностей патогенеза тяжёлой и массивной ОЖКК, разработка комплекса мероприятий, направленных на коррекцию нарушений гемодинамики, постгеморрагической гипоксии на этапах хирургического лечения.

Нами проанализированы особенности течения данного заболевания и течение предоперационного периода у 34 пациентов, прооперированных по поводу ОЖКК.

Выявлено, что в изучаемой группе 56% больных были зрелого и пожилого возрастов, при этом именно больные пожилого возраста являются группой риска

и заслуживают пристального внимания. Анализ лабораторных показателей, характерных нарушений в системе гемостаза показал, что в начальном периоде острых ЖКК отмечаются гиперкоагуляционные сдвиги, в редких случаях - проявления повышения ФАК. В дальнейшем, при продолжающемся кровотечении, особенно на фоне задержки с оказанием неотложной трансфузиологической помощи или проведённой некачественной ИТТ, отмечаются разнонаправленные сдвиги в системе гемостаза, преимущественно в виде гипокоагуляции, гипокоагуляционной фазы ДВС-синдрома, которые развиваются в результате коагулопатии потребления. В постгеморрагическом периоде у пациентов анализ показателей указывает на наличие гипокоагуляционных сдвигов и повышение ФАК, являющихся следствием коагулопатии потребления и нарушения ресинтеза факторов свёртывания. В основе коагуляционных нарушений при тяжёлых язвенных кровотечениях лежит ДВС-синдром. Его развитие напрямую связано с активацией свободного радикального окисления и угнетением антиоксидантной защиты.

В начальном периоде при постгеморрагической гипоксии нарушения с прогрессирующей дисфункцией миокарда и депрессией энергетического обмена в миокардиоцитах являются причиной ослабления сократительной способности сердца. В начальном периоде патофизиологические изменения в миокарде бывают обусловлены циркуляторной гипоксией, в дальнейшем приобретающей смешанный характер. Эти изменения могут проявляться постишемической желудочковой дисфункцией и развитием угрожающей жизни сердечной недостаточности, которые при тяжёлой кровопотере становятся главным звеном патогенеза в терминальном периоде.

Активный метаболизм тканей сопровождается общим уменьшением напряжения кислорода в крови, резко выраженным снижением его доставки и потребления, повышением концентрации ионов водорода, возрастанием буферного эквивалента, продуктов диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, со снижением работы антиоксидантной системы. Таким образом, гипоксия и гипоксемия, накопление таких продуктов тканевого метаболизма, как

бикарбонатный буфер и ионы водорода, оказывают сосудорасширяющее действие на микроциркуляторное русло с целью повышения перфузии органов и тканей. Глубокий метаболический ацидоз, развивающийся после массивных кровопотерь, был частично компенсированным за счёт поддержания МОК, дыхательной гипервентиляции и буферных систем организма. Об этом свидетельствовало достаточное напряжение кислородного режима, его доставки и потребления, существенное снижение парциального давления углекислого газа в артериальной крови, уменьшение бикарбонатного буфера в плазме крови и рост дефицита оснований.

Анализ данных по изменению показателей системы гемостаза при кровотечениях показал, что наиболее серьёзные нарушения происходят в случае массивной кровопотери, а также при брюшном тифе. Более частыми оказались нарушения в системе гемостаза в случае брюшного тифа, особенно ДВС - синдром. Наиболее распространёнными коагулопатиями оказались ДВС - гиперкоагуляционная фаза, хотя при брюшном тифе практически не менее часто, и коагулопатия в виде ДВС-синдрома, в его гипокоагуляционной фазе. Редко встречаются гемодиллюционная коагулопатия при язвенной болезни и изокоагуляция при брюшном тифе.

Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с ЯГДК, а также с брюшнотифозными кровотечениями, у которых основу программы ИТТ составили кристаллоиды в сочетании со СЗП в соотношении 2:1 или 3:1, антигипоксические средства, без включения в программу синтетических коллоидов, сдвиги в системе гемостаза были менее глубокими. В этой группе не было случаев присоединения гемодиллюционной коагулопатии. Почти у всех этих пациентов удалось достичь остановки кровотечения консервативными мерами. В последующем, по показаниям, некоторым из них проведено оперативное лечение в плановом порядке.

Пациентам, которые поступали в стационар в состоянии геморрагического шока, в программу ИТТ включали инфузионные среды для малообъёмной реанимации. Инфузии гемокорректоров для малообъёмной реанимации в разовой

дозе 4 мл/кг способствовали повышению ударного объема, общего периферического сопротивления сосудов с урежением частоты сердечных сокращений и нормализацией активности, со снижением буферного эквивалента и возрастанием истинного бикарбоната крови, на фоне повышения напряжения кислорода в артериальной, смешанной венозной крови с тенденцией улучшения его доставки и потребления, снижением активности процессов перекисного окисления липидов и повышением активации антиоксидантной системы у больных с массивными объемами кровопотери. Возникающая при этом гемодилюция улучшает венозный возврат и повышает преднагрузку. Все названные изменения благоприятствуют повышению сердечного выброса и достижению гемодинамической стабильности.

Субстратный антигипоксический, антиоксидантный, ингибирующий свободные радикалы, мембранопротектор, уменьшающий активацию ПОЛ, гемокорректор реамберин широко и успешно применяется в практике интенсивной терапии, в реанимационной практике при критических состояниях у пациентов различного профиля, в том числе при тяжёлых и массивных кровотечениях.

Включение 1,5% раствора реамберина в интенсивную терапию пациентов с массивной и тяжёлой кровопотерями позволяет снизить степень метаболической активности с проявлением тканевой гипоксии. Препараты с антигипоксическими свойствами позволяют улучшить процессы доставки и потребления кислорода, его утилизации. Под влиянием препаратов этой группы отмечается повышение антиоксидантной активности, ингибирование свободных радикалов, отмечается антигипоксическое влияние, реально способствующее снижению интенсивности перекисного окисления липидов.

Наиболее частым нарушением, возникающим в процессе ИТТ, является гипокоагуляция, которая при язвенной болезни составляет 56% всех случаев, при брюшном тифе – 52%, то есть существенно не зависит от характера заболевания. Наименее распространены при язвенной болезни именно те нарушения, которые преобладают без ИТТ, то есть ДВС-гиперкоагуляционная фаза, ДВС-

гипокоагуляционная фаза и гемодилюционная коагулопатия. При ИТТ кровопотери при брюшном тифе реже всего встречаются гемодилюционная коагулопатия, изокоагуляция и гиперкоагуляция. Итак, в результате ИТТ структура нарушений радикально меняется.

Проведённое нами исследование позволило снизить послеоперационную летальность от ЯГДК до 8,82% при общей летальности 4,0%, что выгодно отличает данные результаты лечения ЯГДК тяжёлой степени от результатов многих известных авторов. Удалось снизить послеоперационную летальность от кишечных брюшнотифозных кровотечений с 80 до 50%, а общую - с 40% до 8,0%.

Результаты проведённого нами исследования убедительно доказали, что модифицированная нами консервативная и хирургическая тактика, программ инфузионно-трансфузионной терапии под динамическим контролем показателей системы гемостаза, гемодинамики малого и большого кругов кровообращения, в том числе с привлечением специализированных реанимационно-трансфузиологических бригад центров крови позволили улучшить результаты лечения ЯГДК, особенно кишечных кровотечений брюшнотифозной этиологии. Внедрённые изменения позволили по - новому решать многие проблемы совершенствования оказания помощи больным с желудочно-кишечными кровотечениями, что имеет не только медицинские, но и социальные аспекты.

Результаты исследования, безусловно, наиболее целесообразно внедрять в крупных многопрофильных стационарах республиканского, регионального и городского значения, но большинство из них возможно выполнять и на районном уровне, особенно с привлечением специализированных реанимационно-трансфузиологических бригад центров крови.

Завершая обсуждение вопросов состояния и совершенствования программ инфузионно-трансфузионной терапии тяжёлых и массивных ЯГДК, кишечных кровотечений брюшнотифозной этиологии, следует отметить, что, несмотря на достигнутые успехи, необходимость дальнейшего изучения проблемы несомненна и требует проведения дальнейших мультицентровых рандомизированных исследований.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Изменения в системе гемостаза при ОЖКК и кишечных кровотечениях брюшнотифозной этиологии зависят от объёма и скорости кровопотери, её длительности, а также качества проводимой ИТТ. В начальном периоде кровотечения отмечаются гиперкоагуляционные сдвиги, в дальнейшем гиперкоагуляционный синдром может трансформироваться в ДВС.[1-А]

2. В постгеморрагическом периоде отмечаются гипокоагуляционные сдвиги, как следствие коагулопатии потребления и нарушения синтеза плазменных прокоагулянтов, присоединения гемодилюционной коагулопатии в результате некачественно осуществленной по составу и объёму ИТТ с применением европейской модели восполнения кровопотери, способствующие возникновению рецидивного кровотечения. [2-А]

3. Сочетанное применение кристаллоидов и СЗП в соотношении 3:1 у пациентов с брюшнотифозными кишечными кровотечениями, 2:1 - у пациентов с тяжёлыми ЯГДК оказались более приемлемыми в достижении эффективного гемостаза, по сравнению с другими программами восполнения кровопотери. Применение коллоидных гемокорректоров, особенно группы декстрана, оказалось менее эффективным ввиду их негативного влияния на систему гемостаза, присоединения гемодилюционной коагулопатии и часто приводили к рецидивному кровотечению. Сделан вывод о том, что при неостановленной массивной кровопотере соотношение трансфузии ЭСК, СЗП и тромбоцитов должно составлять 1:2:1.[1-А]

4. Показаниями для переливания эритроцитов при осуществлении консервативной терапии являются: у пациентов без клинических признаков анемии на фоне остановленного кровотечения – гемоглобин <70 г/л, Ht<21%; при наличии клинических признаков анемии – гемоглобин <85 г/л, Ht<26%; при

наличии клинических признаков анемии и сочетанного заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы – гемоглобин <95 г/л, Ht<29%; при неостановленном кровотечении – гемоглобин <80-90 г/л. [4-А]

5. При профузных ЯГДК интенсификация гемодинамики, кислородного режима, КОС, системы коагуляции лишь частично компенсируют нарастающую гипоксию. Развивающийся вследствие гипоксии метаболический ацидоз, активация процессов ПОЛ на фоне угнетения антиоксидантной защиты определяют тяжесть состояния и неблагоприятный исход лечения больных этой группы. [3-А].

6. Сочетание постгеморрагической гипоксии с прогрессирующей дистрофией миокарда и депрессией энергетического обмена являются субстратом ослабления сократительной способности сердца. При массивном кровотечении патофизиологические изменения в миокарде бывают обусловлены циркуляторной гипоксией, в дальнейшем приобретающей смешанный характер. Эти изменения могут проявляться в патогенезе тяжёлой кровопотери постишемической сердечной недостаточностью.[5-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При составлении программ ИТТ желудочно-кишечных кровотечений следует отдать предпочтение Европейской/Российской моделям восполнения кровопотери, предусматривающих преимущественное применение кристаллоидных растворов и естественных коллоидов в сочетании со СЗП и другими компонентами крови.

2. В программу ИТТ острых тяжелых и массивных желудочно-кишечных кровотечений, геморрагического шока необходимо включить гемокорректоры с антигипоксическими свойствами, а также препараты малообъемной реанимации.

3. При нестабильности гемодинамики после восполнения дефицита ОЦК, особенно в сочетании с гипопроотеинемией, целесообразно применение 5-10% альбумина, естественного коллоида. В случае необходимости назначения коллоидов предпочтение следует отдать препаратам желатина (гелофузин) или гидроксиэтилкрахмала (130/0,42), минимально влияющих на систему гемостаза. ИТТ необходимо осуществлять при динамическом контроле системы гемостаза, системной гемодинамики.

4. Выраженное антигипоксическое свойство гемокорректора реамберина оказывает благоприятное воздействие на процессы ПОЛ и энергообразования в клетке и определяет необходимость его применения у больных с тяжёлыми и массивными ЯГД и кишечными кровотечениями брюшнотифозной этиологии, однако, наличие анурической стадии ОПН является противопоказанием.

5. К клиническим факторам риска рецидива кровотечения относятся: повторное кровотечение в анамнезе, неоднократная рвота или мелена малоизмененной кровью в сочетании с коллапсом, болевой синдром перед кровотечением с опоясывающим характером болей и иррадиацией их в спину. Это свидетельствует о вероятности пенетрации, стойких нарушений в системе гемостаза в виде гипокоагуляции и гиперфибринолиза у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

6. Назначение ингибиторов протеазы в начальной дозе 500-1000 АТрЕ/кг массы тела является обязательным компонентом лечения при инфузионной гемодилюции в условиях массивной кровопотери у больных с ОЖКК.

Список литературы

Список использованных источников

1. Абдулхаков, Р.А. От Маастрихта-1 до Маастрихта-4. Эволюция эрадикационной терапии /Р. А. Абдулхаков, С. Р. Абдулхаков.// Практическая медицина. Гастроэнтерология.— 2012. — № 3. —С. 7-10.
2. Алексеева, Л.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови /Л. А. Алексеева, А. А. Рагимов, А. В. Точенов //Трансфузиология. Национальное руководство /Под ред. А.А. Рагимова.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С .759-825.
3. Алиев, С.А. Выбор метода рациональной хирургической тактики при нестабильном гемостазе у больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии /С. А. Алиев, Н. М. Хыдырова // Хирургия. – 2010. – №2. – С. 30-37 .
4. Аутодонорство и аутогемотрансфузии / А.А. Рагимов [и др.] // Трансфузиология. Национальное руководство/под ред. А.А. Рагимова.— М.: Гэотар-Медиа, 2012. – С .617-624.
5. Байкова, Э.Р. Особенности состояния системы гемостаза у больных язвенной болезнью желудка: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Э. Р. Байкова. – Уфа, 2012.- 28 с.
6. Баховадинов, Б.Б. Кровезаменители. Компоненты крови. Справочник для врачей //Баховадинов Б.Б., Барышев Б.А./ – СПб.: Издательство «Оптима», 2017. – 288 с.
7. Волкова, С.А. Основы клинической гематологии: Учебник /С. А. Волкова . – М., 2013. – С. 70-125.
8. Гемодилюционная коагулопатия в акушерской практике // Б.Б. Баховадинов. [и др.] // Трансфузиология. – 2016. – Т.17, №2, Прило. 1. – С. 5-6.
9. Гемодилюционная коагулопатия при инфузионно-трансфузионной терапии акушерских кровотечений // Б.Б. Баховадинов [и др.] // Журнал Здравоохранение Таджикистана. –Душанбе, 2011. – С. 129-130.

10. Гемодинамика в различных сосудах. Микроциркуляция: Лекция по физиологии. - Орехово-Зуево, 2015. — 9 с.
11. Голубцов, В.В. Желудочно-кишечные кровотечения / В.В. Голубцов, И.Б. Заболотских //Интенсивная терапия. Национальное руководство. /Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. –Т.1.- С. 759-773.
12. Городецкий, В.М. Инфузионно-трансфузионная терапия/В.М. Городецкий, Г.М. Галстян, Е.М. Шулутко //Интенсивная терапия. Национальное руководство. /Под ред. Гельфанда Б.Р., Салтанова А.И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.- Т. 1. – С. 159-201.
13. Гришина, Г.В. Применение регуляторов синтеза оксида азота при инфузионной терапии геморрагического шока в эксперименте: дисс... канд. биол. наук. / Г.В. Гришина. – СПб, 2015.– 136 с.
14. Гулов, М.К. Комплексное лечение острых гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии. / М.К.Гулов, К.М.Курбонов,М.Ш.Партов // ж. «Вестник Авиценны». 2006 - № 1- С.677-680.
15. Дашиев, Ц. Д. Современные подходы к консервативному лечению кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта /Ц. Д. Дашиев, А. Н. Плеханов, Д. Золбоот // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.- 2010. – №2 (72). – С. 30.
16. Дашкова, Н.Г. Иммунологическая безопасность гемотрансфузий/Н. Г. Дашкова, А. А. Рагимов, Л.А. Головкина //Трансфузиология. Национальное руководство.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. –С. 953-1120.
17. Деятельность учреждений службы крови Российской Федерации в 2013 году / А.В. Чечеткин [и др.] //Трансфузиология.- 2014. – Т 15, №3. – С. 4-15.
18. Диагностика и коррекция нарушений системы гемостаза у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями /Б. Б. Баховадинов [и др.] // Вестник гематологии.— 2016. –Т. XII, №2. – С. 8-9.
19. Жибурт, Е.Б. Больничный трансфузиологический комитет. // Е.Б. Жибурт, Б.Б. Баховадинов – Душанбе.: Мир полиграфии, 2010. – 277 с.

20. Жибурт, Е.Б. Внедрение менеджмента крови пациента /Е.Б. Жибурт // Трансфузиология. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 69–70.
21. Жибурт, Е.Б. Менеджмент крови пациента при критическом кровотечении и массивной трансфузии/Е.Б. Жибурт // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. – 2013. – Т. 8., №4. – С. 71-77.
22. Жибурт, Е.Б. Правила и аудит переливания крови. Руководство для врачей/Е.Б. Жибурт, Е.А. Шестаков. – М.: РАЕН, 2010. – 347 с.
23. Значение контроля системы гемостаза в ИТТ ДВС-синдрома /Б. Б. Баховадинов [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. –2011. – №4, Прил. – С.128-129.
24. Ибрагимов, Р.Ш. Биологические свойства гемопоэтических стволовых клеток в трансплантационном материале из различных источников: автореф. дисс... канд. мед. наук/ Р.Ш. Ибрагимов.—М., 2013.— 24 с.
25. Инфузионно-трансфузионная терапия в лечении больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта/ Г.Р.Халикова [и др.] // Казанский мед.ж-л. – 2012. – Т.93, №2. – С. 45.
26. Карпова, О.В. Сравнительная оценка методов заготовки, обработки и клинического применения концентратов тромбоцитов.: автореф. дисс. ... канд. мед.наук/ О.В. Карпова.— М., 2015.— 31 с.
27. Комплекс кровесберегающих технологий в кардиохирургическом центре / Л. Г. Медянцева [и др.] // Трансфузиология. — 2014. —Т.15, №2, – С. 83-84.
28. Кровопотеря и принципы ее компенсации в экстренной хирургии /В.Б. Хватов [и др.] //Трансфузиология. Национальное руководство.—М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С 593-617.
29. Кулагин, А.Д. Клинико-гематологические и иммунологические критерии долгосрочного прогноза приобретенной апластической анемии: дисс.. док. мед. наук / А.Д. Кулагин.—СПб., 2015.— 123 с.
30. Курбонов, Х.Х. Эндоскопическая диагностика и лечения послеоперационных желудочно-кишечных кровотечений / Х.Х.Курбонов // Автореф. дис. .д.м.н. Москва. - 2010. - 33 с.

31. Лебедев, Н.В. Гастродуоденальное кровотечение /Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, В.А. Мороз. – М: Бином, 2015. – 232 с.
32. Маастрихт-4: по материалам XXIV Международного семинара по изучению *Helicobacter* и родственных бактерий в развитии хронического воспаления пищеварительного тракта и рака желудка (симпозиум «Маастрихт-4», от 13 сентября 2011 г. Дублин, Ирландия): Программа URL:[http:// www.helicobacter.org/2011](http://www.helicobacter.org/2011)».
33. Мадзаев, С.Р. Научное обоснование развития медицинских технологий в производственной и клинической трансфузиологии.: дисс... док.мед. наук / С.Р. Мадзаев. – М., 2016. – 161 с.
34. Мазурок, В.А. Очевидные и спорные вопросы восполнения острой массивной кровопотери // Хирургическая практика. – 2013. – №4. –С. 11-19.
35. Максимович, Н.Е. Патопфизиология системы крови и гемостаза /Н.Е. Максимович. – Гродно: ГрГМУ, 2010. — 344 с.
36. Малков, И.С. Значение ИТТ в лечение больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта/И.С. Малков, Г.Р. Закирова, М.Н. Насруллаев // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 5 – С. 60.
37. Малков, И.С. Об эффективности современных методов лечения больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта /И.С. Малков, Г.Р. Халикова, И.И. Хамзин// Казанский медицинский журнал. — 2010. — № 3. — С. 362-366.
38. Менеджмент крови пациента / Е. Б. Жибурт [и др.]—М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2014. – 64 с.
39. Методы карантинизации и патоген-инактивации компонентов крови /А.И.Костин [и др.] // Трансфузиология. Национальное руководство: Под редакцией А.А. Рагимова.—М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С.405-539.
40. Нарушения системы гемостаза и их коррекция у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями /Б.Б. Баховадинов, [и др.]/ Трансфузиология. – 2011.— №2. – С. 37-38.

41. О национальной программе по безопасности крови в Республике Таджикистан / Б.Б. Баховадинов [и др.] // Здравоохранение Таджикистана.– 2011. – №4, Прил.– С. 36-37.
42. Осадчук, М.М. Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения /М.М. Осадчук, В.И. Купаев, А.М. Осадчук // Практическая медицина. Инфекционные болезни и антимикробная терапия 2012. — № 1. — С. 16-21.
43. Основные средства инфузионно-трансфузионного пособия /А.А. Рагимов [и др.] // Трансфузиология. Национальное руководство/ Под ред А.А. Рагимова.– М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012. – С.405-539.
44. Парамонов, И.В. Самообеспеченность препаратами крови: сколько для этого нужно плазмы для фракционирования? /И.В. Парамонов, А.В. Рылов // Трансфузиология. – 2016. – Т. 17, №4. – С. 39-53.
45. Пашкова И.А. Обеспечение качества гемотрансфузионной терапии в многопрофильном стационаре при оказании больным высокотехнологичной хирургической помощи: дисс... док.мед. наук/ И.А.Пашкова. – СПб, 2014. – 254 с.
46. Правила и протоколы переливания крови /Е.Б. Жибурт Е.А. [и др.] – М.: Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, 2014. – 32 с.
47. Пути совершенствования профилактики посттрансфузионных гемолитических осложнений //Б.Б. Баховадинов [и др.] // Ученые Записки. 2015.–Т. XXII, № 4 .– С. 90-95.
48. Рагимов, А.А. Основные направления трансфузиологии/А.А. Рагимов //Трансфузиология. Национальное руководство/Под ред. Рагимова А.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С.72-79.
49. Служба крови Российской Федерации в 2014 году: итоги деятельности /Чечеткин А.В [и др.] //Трансфузиология.- 2015. – Т16, №3. – С. 4-14.
50. Староконь П.М. Инфузионные антигипоксанты при эндотоксикозах в хирургии /П.М. Староконь, О.Н. Асанов, Р.Р. Богданов // Трансфузиол. – 2014. – Т. 15, №2. – С. 99-101.

51. Степанов, Ю.В. Желудочно-кишечные кровотечения (причины, диагностика, лечение): Практич. пособ. //Ю.В. Степанов, В.И. Залевский, А.В. Косинский. – Днепропетровск: Лира, 2011. – 232 с.
52. Сумин, С.А. Неотложные состояния: Учебное пособие.-М.: МИА, 2013. – 1106 с.
53. Ткаченко, Е.И. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с H.pylori. Новое в медицине / Е.И.Ткаченко, Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова // Врач. — 2012. —№ 1. — С. 36-38.
54. Фармакологическая коррекция тканевой гипоксии при острой хирургической патологии/ П.М. Староконь [и др.] // Трансфузиол. – 2017. – Т.18, №2. – С. 44-46.
55. Ханевич, М.Д. Инфузии перфторана при интраоперационной кровопотере/М.Д. Ханевич, Г.А. Софронов, А.Д. Тиканадзе // Трансфузиология . – 2014. – Т. 15, №2. – С. 105-106.
56. Шестаков, Е.А. Срок хранения крови не влияет на эффективность лечения реципиентов трансфузий в кардиохирургической клинике/Е.А. Шестаков // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 80-84.
57. Шестаков, Е.А. Стандартизация переливания крови в сердечно-сосудистой хирургии/Е.А.Шестаков// Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 107-111.
58. Шутов, С.А. Стратегия хирургической помощи больным гемофилией: дисс... д-ра мед.наук/ С.А. Шутов. – М., 2015. – 222 с.
59. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study / A.J. Stanley // BMJ. - 2017. - Vol 54. - P. 356.
60. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions / A. Latouche [et al]// J ClinEpidemiol. - 2013. –Vol 66. - С. 648–653.

61. A nationwide analysis of risk factors for mortality and time to endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage / J.D. Wysocki // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2012. – Vol 36. - P. 30.
62. A review on treatment of bleeding peptic ulcer: a collaborative task of gastroenterologist and surgeon / J.J. Kolkman // *Scand J Gastroenterol Suppl.* - 2016. –Vol 218.- P. 16.
63. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. /K.Oakland [et al] // - 2016.-Vol 60. - P. 1327–1335.
64. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit / K. Oakland // *Gut.* - 2018. - Vol 67. - P. 654–662.
65. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. ;60:1327–1335./ S.A Hearnshaw[et al] // *Gut.* - 2011. - Vol 60. - P. 1327–1335.
66. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. /S.A Hearnshaw [et al]// *Gut.* - 2011 .-Vol 60. - P. 1327–1335.
67. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit / S.A. Hearnshaw // *Gut.* - 2011. –Vol 60. - P. 1327–1335.
68. Acute upper GI bleeding: did anything change?time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. / M. Leerdam [et al]// *Am J Gastroenterol.* - 2013. –Vol 98. - P. 1494–1499.
69. Acute varicealhaemorrhage in the United Kingdom: patient characteristics, management and outcomes in a nationwide audit / V. Jairath // *Dig Liver Dis.* - 2014. –Vol 46. - P. 419–426.
70. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease / Adang R.P [et al] // *GastrointestEndosc.* - 2015. –Vol 42.- P. 390.

71. Association between an increase in blood urea nitrogen at 24 hours and worse outcomes in acute nonvariceal upper GI bleeding / N.L. Kumar // *Gastrointest Endosc.* - 2017. - Vol 86. - P.1022.
72. Association of fibrinolytic tests with outcome of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding / J.M. Mohana [et al] // *Lancet (London, England).* - 1993. - Vol 341. - P. 518–521
73. Association of prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients with upper GI bleeding and cardiopulmonary unplanned events / U. Hayat // *Gastrointest Endosc.* - 2017. –Vol 86.- P. 500.
74. Biological mechanisms and individual variation in fibrinolysis after major trauma / T.J. Coats // *Emerg Med J.* - 2020. –Vol 37. - P. 135–140.
75. Bleeding peptic ulcer-risk factors for rebleeding and sequential changes in endoscopic findings. /P.I. Hsu [et al] // *Gtut.* - 2014. –Vol 35. - P. 746–749.
76. Capsule endoscopy in acute upper gastrointestinal hemorrhage: a prospective cohort study / I.M. Gralnek // *Endoscopy.* - 2013. –Vol 45.-P.12.
77. Causes and outcome of upper gastrointestinal bleeding in Emergency Endoscopy Unit of Ain Shams University Hospital / R. Elwakil // *J Egypt Soc Parasitol.* - 2011. –Vol 41. - P. 455–467.
78. Causes of bleeding and outcomes in patients hospitalized with upper gastrointestinal bleeding / J.J. Kim [et al] // *J Clin Gastroenterol.* - 2014. –Vol 48. - P. 113–118.
79. Changes in characteristics and outcome of acute upper gastrointestinal haemorrhage: a comparison of epidemiology and practices between 1996 and 2000 in a multicentre French study / F.D. Fiore [et al] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* - 2015. –Vol 17. - P. 641–647.
80. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: a nationwide asnalysis / B.A. Wuerth // *Dig Dis Sci.* - 2018. – Vol 63.- P.1286–1293.
81. Changing Trends in the Epidemiology and Clinical Outcome of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in a Defined Geographical Area in Greece. *Journal of Clinical*

Gastroenterology / G.J.Theocharis // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. - 2008. - Vol 42(Suppl.2). - P. 128–133.

82. Clinical epidemiological characteristics and change trend of upper gastrointestinal bleeding over the past 15 years ./J. Wang [et al]// Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. - 2017. –Vol 20. - P. 425–431.

83. Clinical outcome of acute upper gastrointestinal hemorrhage among patients admitted to a government hospital in Egypt 103. /A. Gado [et al]// Saudi J Gastroenterol. - 2012. –Vol 18- P. 34.

84. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics / M. Rowland [et al]// Can J Gastroenterol.- 2011. –Vol 23. - P. 489.

85. Clinical predictors of poor outcomes among patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Europe . / A Lanas [et al]// Aliment Pharmacol Ther. - 2011. – Vol 33. - P. 1225–1233.

86. Coagulopathy in liver disease: lack of an assessment tool / A. Blasi // World J Gastroenterol. - 2015. –Vol 21. - P. 10062–10071.

87. Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding / C.Villanueva[et al] // N Engl J Med. - 2013. – Vol.-11. - P. 368.

88. Comparing the Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in predicting the need for endoscopic therapy in patients with upper GI hemorrhage / S.H. Pang // Gastrointest Endosc. - 2010. - Vol 71. - P. 1134.

89. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study / A.J. Stanley // BMJ. - 2017. - Vol 356. - P. 32-48.

90. Current diagnosis and treatment // Surgery, 13, Doherty G (Ed), McGraw-Hill Companies. - 2010. –Vol 394.- P. 493.

91. Decreased plasma fibrinolytic potential as a risk for venous and arterial thrombosis / T. Lisman // SeminThrombHemost. - 2017. - Vol43. - P. 178–184.

92. Delayed endoscopy is associated with increased mortality in upper gastrointestinal hemorrhage / N.Jeong // Am J Emerg Med. - 2019. - Vol 37.- P. 277.

93. Determinants and outcome of acute upper gastrointestinal bleeding in Yemen./A.D. Hassan [et al]// J Gastrointest Dig Syst. - 2014. –Vol 104. - P. 1–4.
94. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / I.M. Gralnek // Endoscopy.-2015. –Vol 47. - P.54-58.
95. Diagnostic yield of colonoscopy to evaluate melena after a nondiagnostic EGD ./J.P. Etzel [et al] // GastrointestEndosc. - 2012. –Vol 75.- P. 819.
96. Diagnostics and correction hemostasis system disorders in patients with acute ulcerative gastroduodenal bleeding. / B.B. Bakhovadinov [et al] // VoxSanguinis.- 2016. – Vol 305. - P. 257.
97. DNA methylation age is associated with an altered hemostatic profile in a multiethnic meta-analysis Blood Am Soc Hematol // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. - 2018. –Vol 132. - P. 425–431.
98. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleed? / F.D. Srygley // JAMA. - 2012. - Vol 307. - P.1072.
99. Early esophagogastroduodenoscopy is associated with better Outcomes in upper gastrointestinal bleeding: a nationwide study/ S.K. Garg // EndoscInt Open. - 2017. –Vol 5.- P.376.
100. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage./ F.W. Green [et al]// Gastroenterology . - 2018- Vol 74.- P.38.
101. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. / I. Altraif [et al]// GastrointestEndosc. - 2011. –Vol 73.- P. 245.
102. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers / J.Y. Lau // N Engl J Med . - 2010. –Vol 343.- P. 310.
103. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial / M.J. Kaviani // Aliment PharmacolTher . - 2013. - Vol 17.- P. 211.

104. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. /K. Ker [et al]// BMJ. - 2012. –Vol 344. - P. 30-54.

105. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. /A .G.Ageron [et al] // Lancet. - 2017. –Vol 391- P. 125–132.

106. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial./ H. Shakur [et al]// Lancet (London, England) . - 2010. –Vol 376. - P. 23–32.

107. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial / Shakur H // Lancet.. - 2010. - Vol 376. - P. 23–32.

108. Effects of tranexamic acid rauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial // Lancet . - 2019. –Vol 394. - P. 1713–1723.

109. Emergency physicians accurately interpret video capsule endoscopy findings in suspected upper gastrointestinal hemorrhage: a video survey / A.C. Meltzer // Acad Emerg Med. - 2013. - Vol 20. - P. 711.

110. Emergency physicians accurately interpret video capsule endoscopy findings in suspected upper gastrointestinal hemorrhage: a video survey / A.C. Meltzer // AcadEmerg Med. - 2013. –Vol 20.- P. 711.

111. Endoscopic findings in upper gastrointestinal bleeding patients at Lacor Hospital, northern Uganda / O.N. Alema // Afr Health Sci.- 2012. –Vol 12. - P. 518–521.

112. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: how urgent is it? / K.K. Tsoi // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. - 2019. - Vol 6. - P. 463.

113. Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas./ P. Czernichow [et al]// Eur J GastroenterolHepatol. - 2010. – Vol 12. - P. 175–181.

114. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding / M.E. Leerdam // Best Pract Res Clin Gastroenterol. - 2010. - Vol 22. - P. 209–224.

115. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study / B. Coffin // *GastrointestEndosc.* - 2012. –Vol 56.- P. 174.

116. Erythromycin infusion or gastric lavage for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter randomized controlled trial / D. Pateron // *Ann Emerg Med.* - 2017. - Vol 57.- P.582.

117. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial / N. Carbonell // *Am J Gastroenterol* . - 2016. - Vol101.- P. 1211.

118. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. / J.L. Frossard // *Gastroenterology.* - 2012. – Vol 123.- P.17.

119. Etiology and outcome in patients with upper gastrointestinal bleeding: study on 4747 patients in the central region of Iran. /M Minakari [et al] // *J GastroenterolHepatol.* - 2017. –Vol 32. - P. 789–796.

120. Etiology and outcome of patients with upper gastrointestinal bleeding: a study from South of Iran. / M.J Kaviani // *Saudi J Gastroenterol.* - 2010. –Vol 16. - P. 253–259.

121. Etiology of upper gastrointestinal bleeding in the University of Benin Teaching Hospital, South-Southern Nigeria. Niger / R. Ugiagbe // *J Surg Sci.* - 2016. - Vol 26.- P. 29.

122. Factors predisposing to recurrent haemorrhage after acute gastrointestinal bleeding / T.C. Northfield // *Br Med J.* - 1971. –Vol 1- P. 26–28.

123. Fibrinolysis and gastrointestinal haemorrhage / L. Poller // *J Clin Pathol Roy Coll Path.* - 1980. - Vol 33. - P.63–67.

124. Frequency of different causes of upper gastrointestinal bleeding using endoscopic procedure at a tertiary care hospital / F. Sher // *Pak Armed Forces Med J.* - 2014. - Vol 117. - P. 431–441.

125. Gluud L.L, Klingenberg S.L, Langholz E. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2012. –Vol 1P. 917.

126. Guideline Recommendations From the International Consensus Group. / A.N. Barkun [et al] // *AnnInternMed.* - 2019. –Vol 171. - P.805.

127. Haematological and fibrinolytic status of Nigerian women with post-partum haemorrhage / I. Roberts // BMC Pregnancy Childbirth. - 2018. - Vol 18.- P. 143.
128. HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // Lancet. - 2020. - Vol 395.- P. 1927.
129. HALT-IT—tranexamic acid for the treatment of gastrointestinal bleeding: study protocol for a randomised controlled trial / I. Roberts // Trials. - 2014. –Vol 15.- P. 450.
130. Hemorrhagic Shock / J.W. Cannon // Engl. J. Med. - 2018. –Vol 378. - P. 370–379.
131. Hemostasis and aging / M. Franchini // Crit Rev OncolHematol.- 2016. –Vol 60. - P. 144–151.
132. High-d-dimer plasma levels predict poor outcome in esophageal variceal bleeding / M Primignani // Dig Liver Dis.. - 2008. –Vol 40. - P. 874–881.
133. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: a record linkage study./L.A Button [et al] // Aliment PharmacolTher. - 2011. –Vol 33. - P. 64–76.
134. Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding / E.S. Huang // GastrointestEndosc. - 2011. –Vol 74.- P.971.
135. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades./N. Carbonell [et al]// Hepatology. - 2014. –Vol 40. - P. 652–659.
136. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs / H.B. El-Serag // Am J Gastroenterol. - 2010. –Vol. 95- P. 3566–3573.
137. Improving prognosis following a first varicealhaemorrhage over four decades / P.A. McCormick // Gut. - 2011. –Vol 49. - P. 682–685.
138. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / A.N. Barkun // Ann Intern Med. - 2010. - Vol 101. - P. 152.

139. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group.et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvaricealupper gastrointestinal bleeding / Barkun A.N// Ann. Intern. Med . - 2010. –Vol 152. - P. 101–113.
140. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks/ Austin P.C. // Circulation. - 2016.Vol 41. - P. 18–21
141. Is nasogastric tube lavage in patients with acute upper GI bleeding indicated or antiquated? / D.J Pallin // Gastrointest Endosc . - 2011. - Vol 74.- P. 981.
142. Leerdam ME Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding // Best Pract Res ClinGastroenterol. - 2008. – Vol22. - P. 209–224.
143. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery Carson JL, FOCUS Investigators.et al // N. Engl. J. Med. - 2011. – Vol365.-P. 2453–2462.
144. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial Carson J.L. [et al] // Lancet. - 2015. –Vol 385. - P. 1183–1189.
145. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock / L.B. Holst // N. Engl. J. Med. - 2014. –Vol 371. - P. 1381–1391.
146. Management of patients with ulcer bleeding / L. Laine // Am J Gastroenterol . - 2012. –Vol 107.- P. 345.
147. Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. / R Jutabha // Med Clin North Am. - 2016. - Vol 80.- P. 1035.
148. Methodology for randomized trials of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Recommendations from an international consensus conference. /L.Laine [et al]// Am J Gastroenterol. - 2010 .-Vol 105. - P.540–550.
149. Mixed fibrinolytic phenotypes in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure with hypofibrinolysis in those with complications and poor survival / A. Blasi // Hepatology. - 2020. –Vol 71. - P. 1381–1390.
150. Nasogastric aspiration/lavage in patients with gastrointestinal bleeding: a review of the evidence / S. Karakonstantis // Expert Rev Gastroenterol Hepatol . - 2018. –Vol 12.- P. 63.

151. New perspective on best transfusion practices / A.A. Shander // Blood Transfus. - 2013. - Vol 11. - P. 193–202.
152. No Benefit From Platelet Transfusion for Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Antiplatelet Agents / L. Zakko [et al]// Clin Gastroenterol Hepatol. - 2017. – Vol 15. - P. 46.
153. Outcome measures in clinical trials of treatments for acute severe haemorrhage. /A. Brenner [et al] // Trials. - 2018. - Vol 19.- P. 533.
154. Outcomes and Role of Urgent Endoscopy in High-Risk Patients With Acute Nonvariceal Gastrointestinal Bleeding. / S.H Cho [et al]// Clin Gastroenterol Hepatol. - 2018. - Vol 16- P. 370.
155. Outcomes of endoscopic intervention for overt GI bleeding in severe thrombocytopenia. / G.P. Ramos // Gastrointest Endosc. - 2018. - Vol 88- P.55.
156. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases T. Lisman // Res PractThrombHaemost. - 2017. - Vol1. - P. 150–161.
157. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution / D. Bolliger // Anesthesiology. - 2010. –Vol 113(Suppl.5). - P. 1205-1219.
158. Patients with ulcer bleeding / L.Laine // Am. J. Gastroenterol.. - 2014. – Vol 67. - P. 342–344.
159. Poor agreement in significant findings between meta-analyses and subsequent large randomized trials in perioperative medicine H. Sivakumar // Br J Anaesth. - 2016. - Vol 117. - P. 431–441.
160. Poor outcomes in hospitalized patients with gastrointestinal bleeding: impact of baseline risk, bleeding severity and process of care. /V. Jairath [et al]// Am J Gastroenterol. - 2014. –Vol 109. - P. 1603–1612.
161. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED Score and Prospective Comparison with the Rockall Score / R. Marmo // Am J Gastroenterol. - 2010. - Vol 105. - P. 1284.
162. Predicting risk of upper gastrointestinal bleed and intracranial bleed with anticoagulants: cohort study to derive and validate the QBleed scores / J. Hippisley-Cox // BMJ. - 2014. –Vol 349. - P. 4606.

163. Pre-endoscopic erythromycin administration in upper gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis and systematic review / R. Rahman // *Ann Gastroenterol.* - 2016. - Vol 29- P. 312.

164. Prognosis following Upper Gastrointestinal Bleeding./ S.E. Roberts [et al] // *PLoS ONE.* - 2012. - Vol 7 (Suppl.12). - P. 495-507.

165. PROGRESS Partnership. Red blood cell transfusion and mortality in trauma patients: risk-stratified analysis of an observational study / P. Perel // *PLoS. Med.* - 2014.- Vol 11. - P.16-24.

166. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer / Gisbert J.P. // *Aliment Pharmacol Ther.*- 2011 - Vol 15.- P. 717.

167. Randomized controlled trial of standard versus high-dose intravenous omeprazole after endoscopic therapy in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding / W.H Chan [et al] // *Br J Surg.* - 2011. - Vol 98.- P. 640.

168. Randomized pragmatic trial of nasogastric tube placement in patients with upper gastrointestinal tract bleeding / D.C. Rockey // *J Investig Med.* - 2017. - Vol 65. - P. 759.

169. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study / S.B. Laursen // *GastrointestEndosc.* - 2017. - Vol 85.-P. 936.

170. Residual risk of infections transmission associated with blood transfusion / B.B. Bakhovadinov [et al] // *VoxSanguinis* 111 (Suppl. 1). - 2016. –Vol 7-305. - P. 259.

171. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial / V. Jairath // *Lancet.* - 2015. –Vol 386.- P. 137.

172. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial / V. Jairath // *Lancet.* - 2015. –Vol 386. - P. 137–144.

173. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / A.Odutayo // *Lancet GastroenterolHepatol.* - 2017. - Vol 2.- P. 354.

174. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. /T.A. Rockall [et al] // Gut. - 2016. - Vol38. - P. 316–321.
175. Risk factors for in-hospital mortality in cirrhotic patients with oesophageal variceal bleeding. / R.M. Cerqueira [et al]// Eur J GastroenterolHepatol. - 2012. –Vol 24.- P.551.
176. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding requiring hospitalization / Y. Jiang [et al] // Int J Clin Exp Med. - 2016. –Vol9(Suppl.2). - P. 4539–44.
177. Risk stratification of upper GI bleeding with an esophageal capsule / S. Chandran // Gastrointest Endosc. - 2013. - Vol 77. - P. 891.
178. Risk stratification of upper GI bleeding with an esophageal capsule./ S. Chandran [et al] // Gastrointest Endosc. - 2013. - Vol 77.- P. 891.
179. Target level hemoglobin correction in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding / J.M. Lee // Gastroenterology. - 2014. - Vol 146.- P.321.
180. The association between red blood cell transfusion and outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding / Y.C. Chen // Gastroenterol. - 2018. –Vol 9. - P.138.
181. The clinical outcomes of lower gastrointestinal bleeding are not better than those of upper gastrointestinal bleeding / M.S. Kwak [et al] // J Korean Med Sci. - 2016. - Vol 31. - P. 1611–1616.
182. The fibrinolytic status in liver diseases F. Leebeek // SeminThrombHemost. - 2015. –Vol 41. - P. 474–480.
183. The hazards of hazard ratios / M.A. Hernán // Epidemiology. - 2010. –Vol 21. - P. 13–15.
184. The hematocrit level in upper gastrointestinal hemorrhage: safety of endoscopy and outcomes. / V. Balderas [et al] // Am J Med. - 2011. - Vol 124.- P. 970.
185. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy ASGE Standards of Practice Committee / R.D. Acosta [et al]// Gastrointest Endosc. - 2016. – Vol 83. - P.3
186. The Predictive Value of Preendoscopic Risk Scores to Predict Adverse Outcomes in Emergency Department Patients With Upper Gastrointestinal Bleeding R. Ramaekers // Acad Emerg Med. - 2016. – Vol 23. - P.1218.

187. The risk of peptic ulcer bleeding mortality in relation to hospital admission on holidays: a cohort study on 8, 222 cases of peptic ulcer bleeding / K.K. Tsoi // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2012. - Vol 6. - P.405.
188. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding / J.H. Hwang // *GastrointestEndosc.* - 2012. - Vol 75.- P. 1132.
189. Time to endoscopy and outcomes in upper gastrointestinal bleeding / N. Sarin // *Can J Gastroenterol .* - 2019. - Vol 23. - P. 489.
190. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding / J.W. Lau // *N Engl J Med .* - 2020. –Vol382.- P. 1299.
191. Timing of upper endoscopy influences outcomes in patients with acute nonvariceal upper GI bleeding / N.L. Kumar // *GastrointestEndosc .* - 2017. - Vol 85.- P. 945.
192. Tranexamic acid for acute gastrointestinal bleeding (the HALT-IT trial): statistical analysis plan for an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / A. Brenner // *Trials.* - 2019. –Vol 20.- P. 467.
193. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding / C. Bennett [et al]// *Cochrane database Syst Rev.* - 2014. –Vol 11.- P. 640.
194. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery / P.S. Myles // *N Engl J Med.* - 2017. – Vol376. - P. 136–148.
195. Tranexamic acid-associated seizures: causes and treatment./ I. Lecker [et al] // *Ann Neurol.* - 2016. - Vol 79. - P. 18–26.
196. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial / L.A.Hajjar // *JAMA. .* - 2010. –Vol 304.- C. 1559–1567.
197. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding / C. Villanueva // *N. Engl. J. Med.* - 2013. - Vol 11. - P. 11–21.
198. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians / A. Qaseem // *Ann Intern Med.* - 2013. - Vol 159.- P. 770.
199. Treatment of thrombocytopenic patients with GI bleeding / L. Laine // *Gastrointest Endosc.* - 2018. - Vol 88.- P. 62.

200. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009 / L. Laine [et al]// *Am J Gastroenterol.* - 2012. - Vol 107. - P. 1190–1195.
201. Trends in upper gastrointestinal diagnosis over four decades in Lusaka, Zambia: a retrospective analysis of endoscopic findings / V. Kayamba [et al]// *BMC Gastroenterol.* - 2015. - Vol 15.- P. 127.
202. Upper gastrointestinal bleeding in a Brazilian hospital: a retrospective study of endoscopic records / Zaltman Cyrla [et al]// *Arquivos de Gastroenterologia.* : - 2012. - Vol 39 (Suppl.2). - P. 74–80.
203. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting / J.P. Hreinsson// *Scand J Gastroenterol.* - 2013. –Vol 48. - P. 439–447.
204. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding /D.J. Bjorkman [et al]// *GastrointestEndosc.* - 2014. - Vol60.- P. 134.
205. Use of capsule endoscopy in the emergency department as a triage of patients with GI bleeding. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2016. – Vol 84. - P. 907.
206. Vander Weele T. J, Knol M. J. Interpretation of subgroup analyses in randomized trials: heterogeneity versus secondary interventions // *Ann Intern Med.* - 2011. - Vol 154. - P. 680–683.
207. Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis / J.L. Smith // *Gastroenterol Am Gastroenterol Assoc.* - 1982. - Vol 82. - P. 968–973.
208. Video capsule endoscopy in the emergency department: a prospective study of acute upper gastrointestinal hemorrhage / A.C . Meltzer // *Ann Emerg Med.* - 2013. - Vol 61.- P. 438.
209. What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies / R. Picetti [et al] // *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* - 2019. –Vol 30(Suppl.1). - P. 1–10.
210. Whole blood: back to the future / P.C. Spinella // *Curr. Opin. Hematol.* - 2016. - Vol 23. - P. 536–542.

211. WOMAN Trial Collaborators Effect of early administration of tranexamic acid on mortality, hysterectomy, other morbidities in women with postpartum haemorrhage (The WOMAN trial): a randomised, placebo-controlled trial // Lancet. - 2018. - Vol 381. - P. 2105–2116.

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в рецензируемых журналах

- 1-А.** Ашуралиев Н.К. Состояние системы гемостаза при инфузионно-трансфузионной терапии кровотечений / Б.Б. Баховадинов, Б.Б. Зайдуллоев, А.Б. Ходжиев, А.Т. Курбоналиев, Н.К. Ашуралиев // Здравоохранения Таджикистана. - 2007- №1.- С.- 65-68.
- 2-А.** Ашуралиев Н.К. Зависимость изменения системы гемостаза от объема кровопотери у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / А.В. Вахидов, Б.Б. Баховадинов, Н.К. Ашуралиев, Р.А. Акрамов // Здравоохранение Таджикистана- 2008. - №2.-С. 77-78.
- 3-А.** Ашуралиев Н.К. Значение диагностики и коррекции нарушений в системе гемостаза у больных с желудочно-кишечными кровотечениями / Н.К.Ашуралиев, Б.Б. Баховаддинов, Н.Д. Мухиддинов, А.В. Вахидов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения – 2017. - №4. - С. 16-21.
- 4-А.** Ашуралиев Н.К. Основные критерии при выборе тактики лечения при массивной и тяжёлой кровопотери / Н.К.Ашуралиев, Б.Б. Баховаддинов, Н.Д. Мухиддинов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана – 2018. - №2. – С. 27-30.
- 5-А.** Ашуралиев Н.К. Изменения в системе гемостаза при массивных кровотечениях //Н.К.Ашуралиев // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения- 2018. - №1. - С. 107-113.