

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОРОДСКОЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕАНИМАЦИИ И ДЕТОКСИКАЦИИ»

УДК 616-085+617-089 (575 3)

На правах рукописи

САИДОВ
Джурахон Сафолович

**ОЦЕНКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ИНФУЗИОННО-ТРАНСФУЗИОННОЙ
ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ КРОВОПОТЕРЕ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Одиназода А.А.

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор, академик
РАМТН Мурадов А.М.

Душанбе-2019

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	5
Введение.....	7
Общая характеристика работы.....	10
Глава 1. Гемостаз при язвенных гастродуоденальных кровотечениях: классификация, осложнения, современные аспекты диагностики, лечения и инфузионно-трансфузионная терапия (обзор литературы).....	19
1.1.Этиология, классификация, клиническое течение и факторы риска гастродуоденальных кровотечений.....	19
1.2.Система коагуляции и фибринолиза при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях.....	25
1.3.Современная лечебная тактика при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях.....	29
Глава 2. Материал и методы исследования.....	44
2.1.Общая характеристика клинического материала.....	44
2.2.Особенности консервативной терапии больных при острых гастродуоденальных кровотечениях в зависимости от объема кровопотери.....	54
2.3.Методика индивидуального подбора компонентов донорской крови.....	55
2.4.Методы исследования.....	61
Глава 3. Изменения функциональных параметров у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях с объемом кровопотери I класса	67
3.1.Функциональное состояние гемодинамики большого круга кровообращения у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях I класса при поступлении и в динамике лечения	67
3.2.Кислородно-транспортная функция крови, газовый состав и кислотно-основное состояние у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях I класса при поступлении и в	

динамике лечения.....	71
3.3. Система гемостаза у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях I класса при поступлении и в динамике лечения.....	76
3.4. Свободнорадикальное перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях I класса при поступлении и в динамике лечения.....	81
Глава 4. Изменения функциональных параметров у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях с объемом кровопотери II класса.....	85
4.1. Функциональное состояние гемодинамики большого круга кровообращения у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях II класса при поступлении и в динамике лечения.....	85
4.2. Характер нарушений кислородно-транспортной функции крови, газового состава и параметров кислотно-основного состояния.....	89
4.3. Характер нарушений системы гемостаза у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях II класса	93
4.4. Свободнорадикальное перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях II класса при поступлении и в динамике лечения.....	98
Глава 5. Изменения функциональных параметров у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях с объемом кровопотери III класса.....	101
5.1. Характер функциональных нарушений гемодинамики большого круга кровообращения	102
5.2. Характер нарушений кислородно-транспортной функции крови, ее газового состава и параметров кислотно-основного состояния	105
5.3. Характер нарушений системы гемостаза при острых гастродуоденальных кровотечениях III класса	110
5.4. Свободнорадикальное перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях III класса при поступлении и в динамике лечения.....	116

Обсуждение результатов.....	120
Заключение.....	133
Рекомендации по практическому использованию результатов	135
Список литературы.....	137

Список сокращений

ATLS – классификация кровопотери Американской коллегии хирургов

АД – артериальное давление

АТ –антитромбин III

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВСК – время свертываемости крови

ГО – глобулярный объем

ГРНХ – гипертонический раствор натрия хлорида

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДК – донорская кровь

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ИТТ– инфузионно-трансфузионная терапия

КОС– кислотно-основное состояние

КТ – консервативная терапия

КТФ – кислородно-транспортная функция

ОГДК – острое язвенное гастродуоденальное кровотечение

ОЛП – острое легочное повреждение

ОПП – острое почечное повреждение

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ПДФ – продукты деградации фибрина и фибриногена

ПИ – протромбиновый индекс

РОХ – Российское общество хирургов

СВ – сердечный выброс

СИ – сердечный индекс

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

СЭИ – синдром эндогенной интоксикации

Тр– тромбоциты

УИ – ударный индекс

ФАК – фибринолитическая активность крови

ФГ – фибриноген

ЧСС – число сердечных сокращений

ЯБЖ/ЯБДПК – язвенная болезнь желудка/ двенадцатиперстной кишки

Введение

Актуальность проблемы. Лечение больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями (ОГДК) остается одной из наиболее сложных проблем urgentной абдоминальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии, а также трансфузиологии [6, 17, 31, 68, 102, 104, 118]. Связано это с тем, что язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и ДПК) входит в когорту наиболее распространенных заболеваний в мире, причем в индустриально развитых странах ею страдает более 6-10 % взрослого населения и имеется тенденция к прогрессированию [17, 33, 75, 148, 165, 166, 169]. В странах СНГ в настоящее время под диспансерным наблюдением находится более 1 млн. больных ЯБЖ и ДПК [33, 75, 96]. За последние 10-15 лет регистрируется увеличение числа больных с осложненным течением язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, более чем в 2,5 раза [19, 25, 26, 27, 33, 55]. Причем, одним из самых опасных проявлений этой патологии являются ОГДК, на долю которых приходится до 25-30% от всех других осложнений. ОГДК – осложнение со сложными диагностическими и лечебными проблемами, имеющее тяжелый прогноз, частое развитие большого количества органных осложнений (геморрагический шок, острое почечное, легочное и печеночное повреждения, септические осложнения и др), приводящие в 5-15% случаях к неблагоприятному исходу [76, 101, 106, 113, 115, 120, 121,]. Особой проблемой является необходимость в частой оперативной активности на фоне продолжающегося кровотечения и высокого операционно-анестезиологического риска (ОАР), вследствие чего развиваются частые осложнения (15-20%), сопровождающиеся высокой общей (10,8-13,5%) и послеоперационной (14,7-19,3%) летальностью [9, 10, 26, 43, 56, 75, 125].

Указанные обстоятельства диктуют настойчивую необходимость совершенствования методов консервативной терапии (патогенетической, стандартной, инфузионно-трансфузионной (ИТТ), симптоматической, коморбидных состояний и др.) с целью снижения числа случаев, требующих неотложных оперативных вмешательств на высоте кровотечения.

Анализ причин летальных исходов показывает, что особую опасность представляют рецидивы кровотечений, при возникновении которых летальность возрастает до 30-35% [9, 10, 22, 43, 146, 156, 164].

Несмотря на развитие современной медицины и фармакологии, особой проблемой КТ при ОГДК является осложнения, связанные с выраженной гемодилюцией из-за переливания больших объемов кристаллоидных и коллоидных плазмозаменителей, способствующие развитию нарушений в системе гемостаза и рецидиву кровотечения [11, 12, 37, 47, 63, 127, 144, 152, 154,]. Однако, переливание компонентов крови также имеет свои нерешенные проблемы, связанные с развитием посттрансфузионных, иммунодепрессивных, инфекционных органных и других осложнений. В то же время, неадекватно восполненная кровопотеря может осложниться развитием ДВС-синдрома и органными дисфункциями, что значительно ухудшает прогноз болезни и требует своего дальнейшего изучения и решения проблемы [39, 43, 80, 95, 96, 127, 129, 146, 150, 164].

Таким образом, становится очевидным, что в настоящее время для улучшения результатов лечения ОГДК требуется разработка системы диагностики и лечебных мероприятий, позволяющих добиться остановки кровотечения консервативными мерами и исключающих проведение «операции отчаяния» на его высоте. В этой связи наряду с применением стандартной терапии, ингибиторов протонной помпы, кровоостанавливающих средств (транексам) большое значение приобретает инфузионно-трансфузионная терапия, поскольку известно, что целый ряд плазмозаменителей негативно влияет на систему гемостаза, а компоненты крови используются фактически без индивидуального подбора как реципиента, так и донора. До настоящего времени еще остаётся нерешенным ряд вопросов комплексного лечения больных с ОГДК. Требуется дальнейшее изучение функционального состояния всех звеньев гемостаза в ответ на объем и скорость кровопотери, а также в процессе инфузионно–трансфузионной терапии, критериев динамической оценки гемодинамики большого и малого кругов кровообращения, кислородно–

транспортной функции крови и маркеров клеточного повреждения—показателей своднорадикального перекисного окисления липидов. Все эти вопросы в современной литературе освещены недостаточно и противоречиво. Их решение позволит оптимизировать инфузионно-трансфузионную терапию по составу, объему и скорости проведения для возмещения кровопотери при язвенных желудочно—двенадцатиперстных кровотечениях, а также разработать алгоритм принятия решения об индивидуально подобранных гемотранфузиях основанный на клинико-функциональных параметрах с учетом коморбидного фона.

Общая характеристика работы

Связь работы с научными программами (проектами), темами. Диссертационная работа выполнялась в рамках НИР ГУ «Республиканский научный центр крови» - «Оптимизация тактики инфузионно-трансфузионной терапии критических состояний, обусловленных массивной кровопотерей» на период с 2017-2021 гг. Рег. № 0117ТJ00802 и ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» - «Инновационные технологии в диагностике и лечении критических состояний» Рег. №0116 ТJ00528.

Цель исследования

Улучшение результатов диагностики, консервативного лечения острых язвенных гастродуоденальных кровотечений путем оптимизации инфузионно-трансфузионной терапии и индивидуального подбора компонентов крови.

Задачи исследования

1. Изучить причины, локализацию и размеры язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также объём кровопотери и её осложнения, коморбидный фон при ОГДК и их влияние на тяжесть состояния пациентов.

2. В зависимости от объема кровопотери изучить функциональное состояние гемостаза и взаимосвязь с уровнями нарушения параметров центральной гемодинамики, кислородно-транспортной функции, КОС и газов крови, перекисного окисления липидов при поступлении, а также в динамике консервативной терапии.

3. Изучить качество системы гемостаза у различных категории доноров крови для выявления особенностей преобладания свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем с целью оптимизации использования компонентов крови в ИТТ при выявленных факторах риска в системе гемостаза у реципиентов.

4. Определить и сравнить эффективность различных рекомендуемых схем лечения, а также влияние кристаллоидных растворов 0,9% физиологического и изотонического стерофундина, коллоидных гелофузина и индивидуально

подобранных компонентов крови в комплексной консервативной терапии при возмещении кровопотери у больных с ОГДК I, II и III класса на параметры гомеостаза и гемодинамики.

5. В зависимости от величины кровопотери разработать алгоритмы ИТТ и принятия решения о гемотрансфузии, а также оценить их эффективность при консервативной остановке язвенных ОГДК в ближайшем периоде.

Научная новизна

- Установлена взаимосвязь объема кровопотери и развития её осложнений с этиологическим фактором спровоцировавшим её, локализацией и размером язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также коморбидным фоном при ОГДК, напрямую влияющими на тяжесть состояния пациентов, развитие осложнений и исходы заболевания.

- Доказано, что КТФ крови, доставка, потребление, экстракция, утилизация кислорода являются необходимыми и важнейшими компонентами в изучении констант гомеостаза, так как напрямую зависят от нарушений параметров гемодинамики, уровня гемоглобина, количества эритроцитов и др., а потребление кислорода тканями неадекватно их потребностям в условиях анаэробного метаболизма что напрямую зависит от класса кровопотери при ОГДК.

- Подтверждено, что в зависимости от объема кровопотери, коморбидного фона, возраста и пола пациента прогрессивно нарушаются функциональное состояние гемостаза, параметры центральной гемодинамики, КТФ крови, тканевой и клеточный метаболизм с дисбалансом КОС, газов крови и ПОЛ, приводящие к органическим дисфункциям, СПОН и неблагоприятному исходу.

- Разработанный алгоритм принятия решения о гемотрансфузии при ОГДК показал, что уровень гемоглобина не может являться абсолютным показателем для гемотрансфузии, так как переносимость гипоксии индивидуальна, лишь расчеты параметров кислородного гомеостаза могут служить объективным критерием: при коэффициенте экстракции кислорода менее 40% необходима компонентная гемотрансфузия.

- Доказано, что кровопотеря I класса по классификации Американской коллегии хирургов (ATLS) может быть возмещена переливанием кристаллоидов, а инфузия 0,9% раствора хлорида натрия менее эффективна в связи с возможным развитием гиперхлоремии и метаболического ацидоза, оказывающих неблагоприятное влияние на систему гемостаза и препятствующих консервативной остановке кровотечения. Препаратом выбора в этой ситуации является сбалансированный раствор стерофундина изотонический, в наибольшей степени соответствующий основным параметрам плазмы, содержащий 2 буфера (малат и ацетат) и корригирующий нарушения КОС.

- Определено, что кровопотеря II класса по РОХ компенсируется переливанием кристаллоидов и коллоидов в соотношении 3:1, также необходимо дополнение к стандартной терапии антиоксиданов (цитофлавин). Установлено, что предпочтение из имеющихся в нашем распоряжении инфузионных сред следует отдать препарату на основе модифицированного желатина гелофузину, который не оказывает влияния на систему гемостаза.

- Обосновано, что при кровопотере III класса по РОХ в ИТТ в консервативную терапию дополнительно необходимо включение индивидуально подобранных для реципиентов от доноров компонентов крови - эритромаcсы желательнo отмых эритроцитов, тромбоконцентрат, а также свежемороженой плазмы (СЗП с нормальным содержанием коагулянтного потенциала; СЗП с высоким содержанием АТ III и с низкой концентрацией фибриногена, ФфВ и VIII фактора; СЗП с низким содержанием АТ III и с высокой концентрацией фибриногена, ФфВ и VIII фактора; криопреципитат с высокой концентрацией фибриногена, ФфВ, VIII фактора и тромбоцитарных микрочастиц) с учетом коморбидного фона, что обеспечивает надежный гемостаз и способствует остановке кровотечения.

Методология и методы диссертационного исследования.

Методология диссертационной научно - исследовательской работы построена на системном и комплексном анализе литературных данных, клинических, лабораторных и инструментальных методах исследований.

Методы, использованные в работе: проведен аналитический обзор литературы по проблеме ОГДК; выполнена рандомизация групп исследования по классификации ATLS и оценено эффективность рекомендуемых схем лечения (ATLS и POX); проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов с ОГДК для выявления причин, локализации и размеров ЯЖ и ЯДПК, объемов кровопотери и развившихся осложнений, а также проблемных аспектов в диагностике и консервативном лечении; проведена разработка дизайна исследования и лечения в группе больных с ОГДК; изучены и анализированы данные статистической обработки результатов исследования при поступлении и в динамике лечения, а также ближайшие исходы.

Предмет исследования: венозная кубитальная, при необходимости-смешанная венозная и артериальная кровь по показателям гемостаза, КОС и газов крови, ПОЛ, а также параметры общего кровообращения. Оценено влияние оптимизированной ИТТ и индивидуального подбора компонентов крови на показатели гомеостаза и кровообращение у этого контингента больных.

Объект исследования: 178 больных ОГДК, из них 112 (62,9%) с язвой двенадцатиперстной кишки и 66 (37,1%) с язвой желудка.

Положения, выносимые на защиту:

1. На тяжесть состояния пациентов с ЯГДК, развитие органных осложнений и исходы влияет выбор диагностическая и лечебная тактика с учетом локализации, размера кровотокащей язвы и ее источника (артериальный или венозный), скорости истечения крови и ее объема, а также другие факторы: возраст, пол, повторность эпизодов, срок обращения за помощью, качество диагностики, уровень оказания первой и специализированной помощи, наличие и функциональное состояние коморбидной патологии.

2. У больных с ОЯГДК в зависимости от объема кровопотери срабатывают компенсаторные защитные механизмы, но при этом нарушаются КТФ, центральная, регионарная гемодинамика в виде реакции централизации кровообращения и системы шунтирование микроциркуляции; состояние гемостаза с развитием ДВС - синдрома разных стадии; возникают метаболические

сдвиги приводящие к гипоксии, метаболическому ацидозу, активации процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты со срабатыванием механизмов буферной активности почек, легких и крови, носящие адаптивный характер и направленные на остановку кровопотери.

3. Гемостаз донорской крови, ее качественный и количественный состав зависят от количества донаций, возраста, генетических особенностей, наличия коморбидных состояний и др., что позволяет провести заготовку 4 вариантов плазмы и криопреципитата (СЗП с нормокоагуляцией; СЗП с преимуществом прокоагулянтов; СЗП с преимуществом гиперкоагулянтов; криопреципитат с преимуществом гиперкоагулянтов) и в дальнейшем использовать их для избирательной компонентной трансфузионной терапии кровью при выявленной дефиците аналогичных факторов в системе гемостаза у пациентов с ОЯГДК.

4. У пациентов с ОЯГДК: при I классе кровопотери переливание кристаллоидных растворов достаточно обеспечивает нормализацию показателей гемодинамики, КТФ, гемостаза и ПОЛ, но при сравнении сбалансированного изотонического стерофундина и физиологического растворов более выраженный и достоверный эффект достигается от первого; при II классе более эффективной методикой возмещения кровопотери является комбинация кристаллоида и коллоидного плазмозаменителя (стерофундина и гелофузина в соотношении 3:1 в объеме 200% величины кровопотери), по сравнению только с инфузией изотонического кристаллоида стерофундина; при III классе более эффективна оптимизированная методика «Damage control resuscitation», включающая в ИТТ кристаллоид, коллоидный плазмозаменитель и индивидуально подобранные препараты донорской крови (объем 200 % от величины кровопотери; Стерофундин (30%); гелофузин (20%); СЗП и криопреципитат с преимуществом про- или коагулянтов, эритромаасса, тромбомасса (50%) в соотношении 1:1:1:1, по сравнению с инфузией только кристаллоидов и компонентов одногруппной донорской крови.

5. Внедрение разработанной программы ИТТ, направленной на возмещение кровопотери при язвенных гастродуоденальных кровотечениях в клиническую

практику существенно улучшило результаты и лечения: снижены число осложнений и частота проведения эндоскопий, исключены случаи оперативных вмешательств по поводу продолжающегося кровотечения.

Степень достоверности результатов

Достоверность диссертационного исследования обеспечена: анализом большого числа современной научной литературы по проблеме ОГДК; достаточным количеством рандомизированных по группа больных ОГДК (112 (63,0%) с ЯДПК и 66 (37,0%) с ЯЖ); использованием современных информативных методов инструментальных и лабораторных исследований, а также проведенным объективным статистическим анализом; полученными выводами, логичностью и обоснованностью положений, выносимых на защиту, практическими рекомендациями, сделанными на основании данных результатов исследования. Достоверность первичного материала подтверждается актом комиссионной проверки от 20 апреля 2019 года, выданным ГУ «Республиканский научный центр крови» и ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» г. Душанбе.

Проведенные исследования полностью согласуются с опубликованными ранее результатами других научных исследований, в которых ставшись аналогичные цели и задачи.

Статистическая обработка данных исследования выполнялась по разработанной автором диссертации MS Excel таблице. Доверительные границы распределяли на основании t-критерия Стьюдента. T-статистика изучалась по принципу: в числителе - случайная величина с нулевым математическим ожиданием, а в знаменателе - выборочное стандартное отклонение этой случайной величины, получаемое как квадратный корень из несмещённой оценки дисперсии.

Парные сравнения абсолютных величин - по U-критерию Манна-Уитни для независимых выборок, T-критерию Вилкоксона для сравнения зависимых выборок. Различия статистически считались значимыми при $p < 0,05$.

Личный вклад автора в получении результатов

Соискателем лично проведен сбор и обзор специализированной научной литературы, определены нерешенные проблемы при ОГДК, ретроспективный и проспективный анализ историй болезней и клинических случаев при ОГДК, внедрены оптимизированные методы диагностики, ИТТ и индивидуального подбора компонентов крови при лечении ОГДК, статистический анализ полученных результатов и их обобщение, сделаны выводы, практические рекомендации и выдвинуты положения для защиты. Автором также опубликованы статьи, внедрены рационализаторские предложения, результаты апробированы в профильных отделениях реанимации и хирургии. Соискатель выступал с докладами на профильных научных конференциях и съездах. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном его участии на всех этапах исследования.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на VI Съезде онкологов стран СНГ (Душанбе, 2010), на XIII Конгрессе педиатров Тюркского мира и Евроазиатских государств «Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии» (Кыргызстан, Иссык-куль - 2013), на 6 Съезде педиатров и детских хирургов РТ (Душанбе, 2015), на ежегодных конференциях ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибн Сино» и ГОУ «ИПОвСЗ РТ» (Душанбе 2017, 2018), на объединенном заседании ассоциации анестезиологов и реаниматологов, хирургов Хатлонской области и Республики Таджикистан (Душанбе, 2018), а также на заседании объединенного Ученого совета ГУ «Республиканский научный центр крови» и ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» г. Душанбе (Душанбе, 2019).

Практическая значимость

- На основании проведенных исследований оптимизирована программа ИТТ и алгоритм для принятия решения об использовании гемотранфузий у больных с ОГДК, основываемые на объеме кровопотери, влиянии используемых сред на систему гемостаза, а также наличии коморбидного фона.

- Доказано, что включение в состав стандартной терапии сбалансированного изотонического солевого раствора, коллоида на основе модифицированного желатина индивидуально подобранных компонентов донорской крови, а также антиоксидантов позитивно влияет на систему гемостаза, параметры гемодинамики, способствует консервативной остановке кровотечения, корректирует нарушения гемодинамики и кислородно-транспортной функции крови, нормализует параметры перекисного окисления липидов.

- Эти обстоятельства обеспечивают улучшение результатов консервативного лечения ОГДК - уменьшается объем и скорость кровопотери, ускоряются процессы консервативной остановки кровотечения, снижается число случаев повторных кровотечений и гастроскопий, а также исключается необходимость оперативных вмешательств по поводу продолжающегося кровотечения.

- Снижена необходимость в оперативной активности на фоне продолжающегося кровотечения на 55,3%, степень операционно-анестезиологического риска на 30,6%, органических осложнений на 22,8%, общая на 5,9% и послеоперационная на 9,3% летальность

Результаты комплексного обследования и лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями внедрены в практическую деятельность хирургических и реанимационных отделений Национального медицинского центра Республики Таджикистан, в практику работы Городской клинической больницы скорой медицинской помощи гг. Душанбе и Бохтара, а также в ГУ «Республиканский научный центр крови» и ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» г. Душанбе. Используются в учебном и лечебном процессах на кафедрах хирургии, анестезиологии и реаниматологии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибн Сино», а также на кафедрах трансфузионной медицины, хирургии, эфферентной медицины и интенсивной терапии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ в научных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан и Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 160 страницах, состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные исследования и их обсуждение), заключения и выводов. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 3 рисунками. Библиографический указатель содержит 196 источников литературы, из них 130 на русском и 66 на иностранных языках.

Глава 1. Гемостаз при язвенных гастродуоденальных кровотечениях: классификация, осложнения, современные аспекты диагностики, лечения и инфузионно-трансфузионной терапии (обзор литературы)

1.1 Этиология, классификация, клиническое течение и факторы риска гастродуоденальных кровотечений

Острое гастродуоденальное кровотечение - это крайне тяжелое осложнение ЯБЖ и ЯБДПК, клинически проявляющееся истечением крови в просвет ЖКТ в результате различных этиологических факторов и патологических состояний. ОЯГДК входят в перечень острых желудочно-кишечных кровотечений из верхних отделов, которые представляют довольно частое явление требующих экстренной госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии. Несмотря на внедрение в клиническую практику передовых диагностических технологий и возможность использования ранних эндоскопических вмешательств, на сегодняшний день смертность от острого «верхнего» желудочно-кишечного кровотечения колеблется от 6% до 10% остаётся неизменной в течение последних десятилетий. Исследования [11, 12, 47, 69, 146, 156, 159, 160, 165] показали, что 80% всех острых кровотечений ЖКТ протекают спонтанно, и эндоскопические методики диагностики и лечения более чем в 90% случаев гарантируют гемостаз, но в то же время, риск повторного кровотечения остаётся в пределах 20%, что является предиктором утяжеления состояния больного, развития органных осложнений и смертности. Неблагоприятный прогноз имеется у пациентов ОЯГДК, у которых этот процесс сопровождается гипотонией, шоком, снижением Ht меньше 30% или снижением от исходного более чем на 6%, наличием фоновой сопутствующей суб- и декомпенсированной патологии, а также необходимостью высокообъемной ИТТ, которая имеет как положительные, так и отрицательные стороны, в частности, переливания компонентов крови без индивидуального подбора.

Больные с ОГДК требуют определения основной причины патологии, быстрой оценки состояния, топической диагностики и установления источника кровопотери, объективизации функционального состояния органов и систем организма и развившихся осложнений, а также немедленного проведения интенсивной терапии и остановки кровотечения.

В клинической практике определены основные причины ОГДК: болезни желудка и ДПК (язвенная болезнь, эрозивный гастродуоденит, полипы и опухоли, специфические поражения (туберкулез, актиномикоз, инородные тела и др.), травматические повреждения (синдром Мэллори-Вейса и др.); заболевания, осложняющиеся вторичным изъязвлением (острые язвы, отравления, интоксикации и др.); заболевания органов, смежных с ЖКТ, прилегающих к желудку и ДПК (грыжи, внутренние свищи, амилоидоз, панкреанекроз и др.; заболевания сосудов (разрывы аневризмы, варикозное расширение вен, тромбозы и др.) и кровеносной системы, а также геморрагические диатезы. Некоторые исследователи обособленно рассматривают и выделяют врожденные и приобретенные нарушения различных звеньев гемостаза, приводящие к ОГДК [39, 43, 80, 95, 96, 127, 129, 150,].

В литературе ОГДК классифицируются:

по виду: – вследствие деструктивного процесса стенки желудка и ДПК;

- вследствие механического повреждения сосуда;

- вследствие нарушения системы гемостаза.

по скорости и времени развития: - острые (более 7 % ОЦК за 1 час);

- хронические (менее 5 % ОЦК за 1 час).

по объему - малые (до 10% ОЦК или до 500 мл); средние (10% - 20% ОЦК или 500 мл – 1000 мл); массивные (41% - 70% ОЦК или до 2000 мл – 3500 мл); смертельные (более 70% ОЦК или более 500 мл – 3500 мл).

по степени тяжести гиповолемии и возможности развития шока (По Брюсову Г.П., 1997): –

легкой степени (дефицит ОЦК 10% -20%, глобулярного объема (ГО) менее 30%);

умеренной (дефицит ОЦК 21%-30%, ГО 30%-45%, развитие шока при длительной гиповолемии);

тяжелой (дефицит ОЦК 31% -40%, ГО 46%-60%, шок); крайне тяжелой (дефицит ОЦК более 40%, ГО более 60%, шок, терминальное состояние).

по степени тяжести (по Кузнецову Н.А., Черноусову А.Ф. 2009-2010) :-

I степень (хроническое оккультное (скрытое) кровотечение или микрокровотечение) содержание Нв в крови может быть незначительно снижено, признаков нарушения гемодинамики нет;

II степень (умеренная степень кровопотери) состояние пациента удовлетворительное, общие признаки анемизации, побледнение кожи, сухость слизистых оболочек, возможно развитие обморока, пульс до 100 уд/мин, АДсис менее 100 мм рт. ст, шковый индекс менее 1,0, ЦВД менее 5 см вод. ст., диурез менее 30 мл/ч, Нв менее 100 г/л, дефицит ОЦК менее 20%;

III степень (средняя степень кровопотери) состояние пациента средней тяжести, бледность, мелена, однократная потеря сознания, пульс до 110 – 120 уд/мин, АДсис 90-100 мм.рт. ст, шковый индекс 1,0-1,5, ЦВД 0-5 см вод. ст., диурез 15-30 мл/ч, Нв менее 80-100 г/л, дефицит ОЦК 20%-30%;

IV степени (тяжелая кровопотеря) состояние пациента тяжелое, сознание спутанное, пульс более 120 уд/мин, АДсис менее 90 мм рт. ст., ЦВД 0 см вод. ст., диурез менее 15 мл/ч, Нв менее 80 г/л, дефицит ОЦК более 30%;

V степени (крайне тяжелая кровопотеря – гемморрагический шок) угнетение сознания, при продолжающемся кровотечении полная потеря сознания, кома, АДсис менее 60 мм.рт. ст., ЦВД 0 см вод. ст., Нв менее 60 г/л, Ег менее $1,5 \cdot 10^{12}$ /л, дефицит ОЦК более 40%.

по эндоскопической картине язвенного кровотечения (по J.Forrest, 1987):F-I-

F-I-A – струйное (артериальное) кровотечение из язвы;

F-I-B – капельное (венозное) кровотечение из язвы;

F-II-A – тромбированные сосуды на дне язвы;

F-II-B – сгусток крови, закрывающий язву;

F-II-C – язва без признаков кровотечения;

F-III - источники кровотечения не обнаружены [Астапенко В.В., Алексеев С.А. 2011].

В диагностике ОЯГДК особое место занимает эндоскопия и фиброгастродуоденоскопия. Для определения источника кровотечения необходима стабилизация состояния пациента. Исследования и клинический опыт показали, что острая кровоточащая язва имеет 90% риск для рецидивного кровотечения, некровоточащая - 40%, визуализируемый сгусток в язве - 20%, при отсутствии активного кровотечения и не обнаружения источника повторного кровотечения он намного ниже. Одним из эффективных методов в предотвращении рецидивного кровотечения является эндоскопическое клипирование.

Другим эффективным средством выбора для визуализации источника кровотечения из верхних отделов ЖКТ является метод фиброгастродуоденоскопии, который возможно использовать как для диагностики, так и для лечения.

Кроме этих методов, в арсенале врачей имеются другие многочисленные радиологические методы, с помощью которых возможно определение локализации источника и лечения кровотечения. К ним относят УЗИ, рентгенологические исследования брюшной полости, томография и ЯМР (спектроскопия ядерного магнитного резонанса), ангиография при которых могут быть определены и дифференцированы этиологические причины (перфорации кишки, инфаркт, механические преграды или кровотечение при истечении крови со скоростью 0,5 мл/мин). Как альтернативные методы для больных с кровотечением, рефрактерным к эндоскопической терапии возможно внутриартериальное введение вазопрессина или эмболотерапия.

В настоящее время в клинической практике часто используется классификация кровопотери Американской коллегии хирургов (ATLS, 2012), включающая 4 класса (I, II, III, IV) по критериям: кровопотеря в мл и % объема крови, пульс, частота, АДсис, АДпульсовое, частота дыхательных движений, диурез, ЦНС/психическое состояние, начальная инфузионная терапия [135, 139, 143, 146, 150, 156, 156, 165].

Более 50% всех острых желудочно-кишечных кровотечений из верхних путей происходит за счет пептической язвы, в основе развития которой находятся два главных фактора риска - наличие инфекции *Helicobacter pylori* и частое применение НПВП или других агрессивных для слизистой медикаментозных средств. Необходимо отметить, что в последние годы сфера действия *Helicobacter pylori* значительно уменьшилась, в тоже время использование НПВП возросло. Физиологическое и психологическое напряжение в современных условиях могут стать патогенетическими факторами, существенно увеличить риск формирования ЯБЖ, ДПК, что, соответственно, увеличивает риск желудочно-кишечного кровотечения.

Особенностью язвенных ОГДК является проявления обострения язвенной болезни и прогрессирование дистрофических процессов в области язвенного кратера, который под воздействием ферментации и действия желудочного сока обнажается и разрушаются сосуды различного диаметра, от чего зависит скорость и объем кровотечения. В результате кровотечения отмечаются патологические и компенсаторные реакции организма, зависящие от объема и скорости кровопотери. Быстро определить и оценить величину кровопотери при ОГДК в клинической практике - сложная задача, так как только после потери более 20-25% ОЦК проявляются выраженные реакции организма в виде рефлекторной вазоконстрикции и образования первичного тромба, снижение системного АД и сердечного выброса, аутогемодилюция, высвобождение антидиуретического гормона и альдостерона, стабилизация внутрисосудистого объема за счет межтканевой жидкости. Фактическое развитие гиповолемии вследствие кровопотери, гипоперфузия органов, нарушение общего и регионарного кровообращения, микроциркуляции и гомеостаза с развитием клеточной гипоксии и метаболического ацидоза, усиление интоксикации продуктами гидролиза вследствие излившейся в кишечник крови и ее резорбция - являются звеньями патогенеза развития органических дисфункций, СПОН и неблагоприятных исходов при ОГДК. Клиническая картина при ОГДК зависит от объема, скорости

кровоптери, компенсаторных возможностей организма, наличия сопутствующих осложнений и состоит из прямых признаков и симптомов острой кровопотери.

Исследователями описаны основные прямые признаки: рвота кровью (haematemesis), рвотные массы напоминают кофейную гущу (melaenemesis), дегтеобразный стул (melaena), симптом Бергмана (характерный признак язвенного кровотечения, внезапное исчезновение болевого синдрома на фоне обострения язвенной болезни) и др.

Выраженность общих симптомов острой кровопотери зависит от объема и скорости: при 10% ОЦК они практически не отмечаются либо слабо выражены (общая слабость, тенденция снижения АД, пульс нормальный, тошнота, озноб, сухость и солоноватый привкус во рту); при 10-20% ОЦК эти симптомы более выражены, но быстро компенсируются за счет выброса депонированной крови; при 20-30% ОЦК возникают признаки 1 стадии геморрагического шока – больной в сознании, но иногда возможно возбуждение или взволнованность, кожа бледная и холодная, подкожные вены спавшиеся, тахикардия до 90-100 уд/мин, слабого наполнения, АД нормальное или слегка снижено, олигоурия до 15-30 мл/ч; при 30-40% ОЦК признаки 2 стадии геморрагического шока (декомпенсированного обратимого процесса) – больной возбужден и беспокоен, бледность кожных покровов и цианоз слизистых, одышка, признаки СОЛП, тахикардия более 120 уд/мин, АД ниже 100 мм рт. ст, олигоурия менее 15 мл/ч; при 40% ОЦК и более признаки 3 тяжелой стадии геморрагического шока – больной без сознания, холодный липкий пот, бледная кожа, одышка, пульс нитевидный, более 140 уд/мин, АД выражено низкое или не определяется, олигоанурия. Дополнительные признаки определяются сопутствующими заболеваниями и индивидуальными компенсаторными возможностями защитных детоксицирующих систем.

Необходимо отметить, что у большинства пациентов с ОЯГДК остановка кровотечения достигается более чем в 90%, но при этом важно идентифицировать больных с высоким риском осложнений, факторами развития повторного кровотечения и смерти, а также необходимости оперативного вмешательства. Исследователями указаны основные клинические факторы риска,

влияющие на смертность при ОЯГДК: возраст (11%); геморрагический шок (23%); повторное кровотечение в течение 72 ч (30%); наличие крови, выделяемой по назогастральному зонду (50%), рвота (<20). Также предикторами смертности могут служить результаты эндоскопического исследования (эндоскопические признаки): артериальное кровотечение (90%); отсутствие визуализации кровоточащего сосуда (40-50%); сформировавшийся сгусток в месте кровотечения (10-25%); плоско пигментированное место (<10%); чистая поверхность язвы (<5 %) [39, 43, 80, 95, 95, 127, 129, 135, 137, 139, 143]. Некоторые исследователи предлагают использовать эндоскопические признаки для предсказания риска повторного кровотечения, а также для выбора тактики консервативной терапии или оперативного вмешательства.

1.2. Система коагуляции и фибринолиза при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание является динамическим патологическим синдромом, который характеризуется генерализованной активацией коагуляционной системы [80, 95, 96, 129, 150].

Системы коагуляции и фибринолиза почти всегда включаются в компенсаторно-приспособительные и защитные реакции организма, становясь непременным звеном очень многих патологических состояний [80, 95, 137, 139, 142, 143, 150]. Хотя роли системы гемостаза в обеспечении гемокоагуляции и гемореологии при желудочно-кишечных кровотечениях уделяют мало внимания, факт упорности и массивности кровотечения при наличии нарушений в ней не отрицается [95, 96, 129, 156, 159, 160, 163].

На значимость нарушений процессов гемокоагуляции в возникновении желудочно-кишечных кровотечений указывают и факты их развития при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов у больных, лечившихся по поводу заболеваний, которые в той или иной степени нарушают процессы гемокоагуляции в сторону снижения гемостатического

потенциала, а также у больных с наследственными дефектами в системе гемостаза – гемофилии А или В, полностью поддающиеся консервативному лечению при коррекции свертывающей системы препаратами, содержащими антигемофильные глобулины (АГГ) - А или В, соответственно [12, 36, 47, 63, 97, 133, 134, 149, 150, 153].

Некоторые исследователи отмечают резкое возрастание локального фибринолиза в тканях желудка и двенадцатиперстной кишке [95, 96, 150, 153]. Последнее подтверждается статистически достоверной гипофибриногенемией и повышением фибринолитической активности крови, оттекающей от желудка, по сравнению с периферической [36, 47, 63, 80, 95, 96, 150, 153]. В крови региональных вен желудка у больных с язвенной болезнью обнаружен также плазмин и активатор плазминогена [150, 153,]. Локальный фибринолиз объясняется обильной васкуляризацией слизистой желудка и кишечника, содержанием в ней большого количества активаторов плазминогена [39, 43, 59, 80, 150, 153].

В общем кровотоке отмечено развитие гипокоагуляции и повышение общей фибринолитической активности крови [43, 80, 96, 127, 129]. Некоторые исследователи указывают на уменьшение количества тромбоцитов и снижение их функциональной активности, особенно у больных с кровотечением в анамнезе [36, 36, 47, 63, 97, 150, 153].

Было установлено [96, 127, 129, 150, 151, 153, 159, 160, 163] значительное удлинение активного частичного протромбинового и каолинового времени, что свидетельствует о снижении уровня плазменных факторов свертывания, повышении активности фибринолитической системы и нарушении агрегационной способности тромбоцитов, указывающих на гипокоагуляцию [96, 96, 127, 129]. Авторами данное состояние системы гемостаза оценивалось как неустойчивое, располагающее к рецидиву кровотечения. Имеются данные о способности желудочного сока снижать гемостатический потенциал (удлинять время рекальцификации плазмы, протромбинового и тромбинового времени, снижать активность фибрин - стабилизирующего фактора и тормозить трансформацию

фибриногена в фибрин), а дуоденального сока – активизировать плазминоген и инактивировать V, VIII, IX факторы [150, 151, 152, 153, 165, 166, 169].

Следовательно, при изучении систем гемостаза при язвенных желудочно-дуоденальных кровотечениях исследователи столкнулись с гемокоагуляционными сдвигами разной степени выраженности и характера.

При массивных язвенных кровотечениях развивается ряд постгеморрагических реакций, обусловленных снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), и чем больше кровопотеря по объему и интенсивности по скорости, тем больше выражены сдвиги систем гемостаза [11, 12, 47, 63, 146, 164]. Снижение ОЦК дает начало интенсивности нейровегетативных и эндокринных ответных реакций, вследствие которых происходят изменения в основных системах жизнеобеспечения [47, 63, 146]. В системе гемостаза кровопотеря также вызывает ряд изменений в свертывающем и противосвертывающем звеньях, которые носят динамичный характер. Прежде всего, отмечается повышение гемостатического потенциала, вслед которому, по принципу обратной связи, идет повышение антикоагулянтного потенциала и фибринолиза [39, 43, 80, 95, 96]. Некоторыми исследованиями отмечено, что активация свертывания происходит на уровне превращения фибриногена в фибрин за счет выраженной гипертромбинемии из-за усиленного образования протромбиназы, что происходит вследствие интенсивного высвобождения тканевого тромбопластина в зоне микроциркуляции при явлениях стаза, агрегации форменных элементов и их лизиса [95, 96, 127, 129, 150, 153].

В последние годы получены новые данные, позволяющие дополнить и существенно уточнить теорию физиологического внутрисосудистого микросвертывания крови.

Повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} способствует потере атромбогенности клеточной мембраны, выпячиванию и отторжению от нее небольших мембранных пузырьков, именуемых «шелушением», что наряду с потерей атромбогенности является причиной возникновения скрытого внутрисосудистого свертывания крови. При чрезмерной выраженности этого

непрерывного процесса при многих заболеваниях он проявляется клинически и обозначается термином «синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания» (ДВС) [135, 139, 142, 193, 194, 195].

Гиповолемия и, как следствие, нарушение микроциркуляции, гипоксия, ацидоз, повреждая эндотелий усугубляют этот процесс [11, 12, 47, 63, 68, 69, 70, 71]. Системное нарушение гемодинамики, сопровождающееся гипоксемией и ацидозом, при исходной интактности свертывающей системы может привести к коагулопатии потребления и повышению фибринолитической активности, т.е. к ДВС [39, 43, 70, 71, 150, 153]

При описании состояния системы гемостаза у больных ОЯГДК в литературе чаще всего отсутствуют прямые указания на развитие ДВС-синдрома, хотя отмечаются характерные признаки его различных фаз [39, 43, 80, 150, 153]. Во время острого эпизода ЯГДК - гиперкоагуляционные сдвиги [20, 23, 25, 29,], а при тяжелых ЯГДК отмечается гипокоагуляция [40, 42, 44].

По данным исследований, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, осложнившихся кровотечениями, имели место гиперкоагуляционные сдвиги разной степени выраженности, сохранившиеся и усиливающиеся при развитии желудочно-кишечного кровотечения [39, 43, 80, 95, 96], а в других случаях имела место гипокоагуляция – снижение гемостатического потенциала [127, 129, 150, 153]. Хотя эти данные, на первый взгляд, противоречивы, на самом деле они отражают различные фазы ДВС-синдрома.

На связь ДВС-синдрома с острой кровопотерей указали и многие другие исследователи [150, 153, 156, 160, 163]. Н. А. Горбунова (1991) считает, что кровопотеря в объеме 30-50% от ОЦК, осуществляемая за 7-15 минут, приводит к срыву компенсаторных механизмов гемостаза и развитию ДВС-синдрома. Массивное поступление в кровоток тромбопластина также приводит к гипертромбинемии, как началу развития ДВС-синдрома при деструктивных и других повреждениях тканей [39, 80, 95, 96, 127, 129].

Следовательно, при исследовании систем гемостаза у пациентов с ОЯГДК исследователи столкнулись с гемокоагуляционными сдвигами разной степени

выраженности и характера. Отмечая возрастание локального фибринолиза, другие указывают на снижение концентрации тромбоцитов и снижение их функциональной активности. Ряд специалистов утверждают, что при этой патологии отмечается истощение противосвертывающих и реологических механизмов кровопотери под влиянием вводимых инфузионно-трансфузионных сред на фоне имеющихся нарушений систем коагуляции и фибринолиза, что играет немаловажную роль в обеспечении устойчивого гемостаза и минимизации числа рецидивов при острых тяжелых кровотечениях. Не учитываются также вопросы расстройства систем коагуляции и фибринолиза при тяжелых кровопотерях под влиянием гистроэргоза и их влияние на систему кровообращения. При этом не учитываются вопросы расстройств систем гемостаза при тяжелых кровотечениях.

1.3. Современная лечебная тактика при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях

При развитии ОЯГДК все больные подлежат неотложной госпитализации в хирургическое отделение или отделение реанимации и интенсивной терапии. Основными показаниями для госпитализации в ОРИТ являются наличие активного кровотечения и потребность переливания компонентов крови; клинические проявления шока, представленные рвотой с кровью или меленой либо обоими этими симптомами; потребность в ИВЛ; возраст пациента и потребность в интенсивном мониторинге (возраст старше 60 лет, неблагоприятные сопутствующие факторы) и др.

В стационаре проводится комплексная диагностическая и лечебная тактика, базирующаяся на современных общепринятых протоколах и основанная на консервативном и/или оперативном подходе согласно выбранным критериям.

1.3.1 Консервативное лечение и инфузионно-трансфузионная терапия при острых гастродуоденальных кровотечениях

Консервативная терапия ОЯГДК основывается на общих принципах ведения данной категории больных и должна решать следующие пошаговые задачи: профилактика аспирации и защита дыхательных путей (оценка проходимости дыхательных путей; эндотрахеальная интубация по показаниям); сохранение и целенаправленная коррекция стабильности гемодинамики (установка венозного катетера большого диаметра; ИТТ в зависимости от скорости и объема кровопотери (кристаллоиды, кровозаменители и компоненты крови, эритропоэтин); установка желудочного зонда; клинико-лабораторный мониторинг (оценка витальных функций организма; анализ гемограммы и показателей гомеостаза, мониторинг АД сис, АД диас, ОПСС, ЭКГ и др.) при необходимости у пациентов с высоким риском - инвазивный гемодинамический мониторинг.

В процессе консервативной терапии многие авторы рекомендуют общие принципы ведения: строгий постельный режим; холод на эпигастральную область и установка желудочного зонда для промывания (ледяная вода с добавлением адреналина и ϵ -аминокапроновой кислоты); использование гемостатиков как ингибирующих фибринолиз (транексамовая кислота, гордокс, ϵ -аминокапроновая кислота, аprotинин), так и коагуляцию (свежезамороженная плазма, компоненты крови, витамин К, десмопрессин - синтетический аналог антидиуретического гормона, стимулирующего высвобождение факторов Виллебранда и VIII фактора и др.); ИТТ, исходя из тяжести кровопотери.

В обязательный комплекс КТ необходимо включение противоязвенной терапии (квamatел до 40 мг 2 раза в сут в/в, пантопразол до 40 мг/сут; блокаторы внешнесекреторной функции желудка и ДПК (соматостатин, октреотидв/в)с применением диеты Мейленграхта.

При наличии варикозно расширенных вен для остановки часто используется зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора в течение 2-3 сут с дополнительным введением препаратов, снижающих портальное давление (питуитрин, нитроглицерин).

Особое место в консервативной КИТ занимает ИТТ, так как в настоящее время, несмотря на достигнутые успехи в разработке средств, позволяющих быстро и эффективно увеличивать ОЦК, имеют место частые посттрансфузионные осложнения. Использование как высокообъемной, так и низкообъемной инфузии, применение различных модификаций и инфузионно-трансфузионных программ и препаратов привело к повышению выживаемости больных с ОЯГДК, даже поступающих в состоянии шока. Однако до сих пор имеет место увеличение как количества осложнений самой ИТТ, так развивающихся осложнений в виде полиорганной недостаточности с последующим летальным исходом [11, 12, 47, 63, 146, 165, 166, 169].

Для выработки правильной тактики ИТТ необходимо понимать происходящие патогенетические процессы, имеющие динамический характер, вызываемых в организме кровопотерей. В результате раздражения рецепторных сосудистых зон, повышения тонуса симпатической части вегетативной нервной системы происходит спазм мелких артерий и артериол как немедленная реакция в ответ на кровопотерю. Расстройство микроциркуляции в начальной стадии происходит за счет раскрытия артериоло-венулярных шунтов [12, 47, 63, 166, 169]. Вследствие этого даже при потере значительных объемов крови, но при медленном темпе кровотока показатели артериального давления (АД) могут быть какое-то время в пределах нормальных значений [11, 12, 47, 63, 146, 165, 166]. Потеря 10% ОЦК может быть компенсирована без изменения сердечного выброса за счет сокращения венул, притом, что потребление кислорода тканями не нарушено [146,164]. Это первая фаза вазоконстрикции. Во второй фазе развивается системная вазоконстрикция, направленная на сохранение АД, но приводящая к повреждению органов (фаза декомпенсации микроциркуляции). При продолжающейся потере крови падает сердечный выброс, снижается потребление кислорода, что ведет к нарастанию рефлекторной тахикардии и распространению вазоконстрикции [146,164]. Снижение скорости кровотока и повышение концентрации α_1 и α_2 – фибриногена, β - глобулина и мукопротеидов способствуют увеличению вязкости крови и агрегации форменных элементов [39,

43, 80, 95, 96]. Наряду с этим ухудшается и деформируемость эритроцитов, что также приводит к нарушению микроциркуляции [47,63].

Феномен агрегации (сладж) является главной причиной секвестрации (депонирования) крови [92, 93]. Процесс формирования сладжа является многофакторным и системным, и, по мнению некоторых специалистов, носит компенсаторно-приспособительный [94] и патогенетический характер [93, 96]. Агрегация эритроцитов является вторичным процессом и как реакция организма на экстремальные по отношению к организму факторы, в результате чего в кровотоки поступают продукты распада тканей. Следствием агрегации эритроцитов являются гематологические нарушения, тканевая гипоксия и тромбозы микрососудов [93, 94, 150, 154]. В результате агрегации эритроцитов возникает неравномерное кровенаполнение различных отделов микрогематоциркулярного русла, в одних из которых доминируют форменные элементы крови, в других бесклеточная плазма, что одинаково отрицательно влияет на тканевой метаболизм и микрогематоциркуляцию, приводя к ишемии тканей [93, 94, 151, 153]. Микроэмболизация легочных сосудов приводит к шунтированию кровотока в легких и нарастанию гипоксемии [57, 59, 72] что при кровопотере происходит «заболевание» всех капилляров, периферический кровоток останавливается, легкие превращаются в «эритроцитарное болото» [68,69,70,71]. В почках происходит перераспределение кровотока от коркового вещества в мозговое по типу юстагломерулярного шунта, что приводит к замедлению кровотока. При снижении АД до 50-60 мм рт.ст. (при исходных нормальных цифрах) почечный кровоток уменьшается на 30%, что в свою очередь ведет к снижению диуреза. Сдвиги в системе микроциркуляции при кровопотере характеризуются изменением в системе гемостаза, выражающимся развитием острого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

При проведении ИТТ зачастую не учитывается состояние систем гомеостаза пострадавшего. В основном учитываются рутинные показатели (сознание, дыхание, АД, PS, t° тела и др.). При этом далеко не последнюю роль в

усугублении тяжести состояния пациентов играет расстройство систем гомеостаза, связанное с проведением ИТТ.

Среди всех имеющихся на сегодня подходов к составу ИТТ при острой кровопотере можно достаточно четко выделить два направления [12, 38, 63]: первое, или американское, предусматривает на этапе, предшествующем гемотрансфузии, введение кристаллоидных растворов в объеме, превышающем объем кровопотери что обеспечивает кратковременную поддержку системной гемодинамики; вторая, или европейская, рассчитанная на более длительный период до начала гемотрансфузии, основана на инфузии коллоидных плазмозаменителей.

В России эта доктрина по ряду организационных предпосылок получила практически повсеместное распространение и на сегодняшний день благодаря исследователям отечественных [15, 33, 75, 95, 135, 137, 139, 142, 143] имеет солидную теоретическую основу. Поскольку коллоидные плазмозаменители являются гемодилуантами, то их применение рассматривается как метод гемодилуции. Гемодилуционный эффект наиболее выражен при восполнении ОЦК инфузионными средами с высоким волемическим коэффициентом, поскольку происходит быстрый возврат большого объема депонированной в интерстициальном пространстве жидкости в сосудистое русло, сопровождающийся существенным возрастанием ОЦК и объема циркулирующей плазмы, волемический коэффициент у полиоглюкина равен 121%, реополиглюкина - 132% [12, 36, 63]. Невосполнение утраченных при кровопотере плазменных факторов свертывания и тромбоцитов служит причиной коагулопатии [12, 36, 63, 93, 94].

В целом, острая массивная кровопотеря всегда чревата тяжелыми осложнениями и является наиболее частой причиной развития геморрагического шока [11, 53, 98]. В зависимости от глубины патофизиологических изменений и функциональных расстройств различают три степени шока [11, 12, 36, 53, 98]. При определении объемов ИТТ подчеркивается важная особенность: объем вводимых трансфузионных средств должен превосходить величину дефицита

ОЦК [29, 31, 40, 42]. При развитии гиповолемии, сопровождающейся снижением гематокрита до 30-32% и содержания гемоглобина до 90-100 г/л, рекомендуют трансфузию крови и ее компонентов [11, 12, 47, 63, 44, 45, 100].

В связи с ростом распространения некоторых инфекционных заболеваний произошла переоценка многих основ переливания крови и ее компонентов. Сохраняется реальная возможность заражения гемотрансмиссивными инфекциями: СПИДом, сифилисом, цитомегаловирусом, Т-клеточной лимфотропной лейкемией, малярией, паразитарными заболеваниями [133, 134, 140, 149]. Особую опасность представляет возможность передачи с донорской кровью ВИЧ – инфекции [134, 140, 149]. При гемотрансфузиях возможна передача вирусов семейства *Herpes* – цитомегаловируса, вируса простого герпеса и Эпштейна-Барри [12, 47, 63, 97, 133, 134].

Основной целью применения компонентов аутокрови является максимальное снижение риска возникновения у пациентов различных трансфузионных осложнений и повышение качества перелитых эритроцитов. Согласно данным исследователей [133, 134, 140, 149, 170, 172], к настоящему времени во всем мире разработано около 190 программ, направленных на сбережение крови [172, 173, 175, 183, 184]. На сегодняшний день в лечебной практике применяются 4 основных метода использования собственной крови больного. Предоперационный сбор крови (аутодонорство) - острая нормоволемическая гемодилюция; интраоперационный сбор крови из операционной раны с ее обработкой и реинфузией, послеоперационный сбор из дренажей, реже из тампонов, с ее обработкой и реинфузией [170, 171, 183, 184]. Аллоиммунизация после трансфузии эритроцитарной массы общераспространена и становится весьма актуальной при повторных трансфузиях. Развитие антител к эритроцитам наблюдается приблизительно в 1% гемотрансфузии. Эти антитела могут вызывать гемолитические трансфузионные реакции в 1 случае из 6000 гемотрансфузий, в том числе фатальные с частотой 1 на 600000 гемотрансфузий [133, 134, 170, 171, 172, 173, 175]. Основной причиной гемотрансфузионных осложнений является несовместимость крови донора и реципиента по групповым

факторам системы АВО и резусу [140]. В последнее время в литературе показана важная роль комплекса гистосовместимости, или HLA, а также антитела к иммуноглобулинам IgG, IgA, IgM в формировании посттрансфузионных реакций [173, 174]. У лиц, получавших аллогенные гемотрансфузии, наблюдаются нарушения гуморального и клеточного иммунитета: снижается секреция лимфоцитов, уменьшается число и активность естественных киллеров, отмечается инверсия соотношения Т – хелперов и Т-супрессоров [140, 149, 173, 174, 175]. В многочисленных работах подчеркивается зависимость развития частоты послеоперационных инфекционных осложнений от типа осуществленных гемотрансфузий [140, 149, 183, 184].

В процессе консервирования и хранения в крови происходят необратимые изменения. Через сутки хранения ухудшается кислородотранспортная функция крови, отмечается резкое снижение уровня 2,3 дифосфоглицерола [133, 140, 150], эритроциты теряют эластичность, осмотическую резистентность [69, 70, 71]. При гемотрансфузии происходит секвестрация 30-50% донорских эритроцитов, что ведет к нарушению микроциркуляции [70, 71]. В процессе хранения в крови увеличивается содержание аммиака, молочной кислоты, ионов калия [150].

Плазмозамещающие растворы представляют собой группу жизненно важных медицинских препаратов, предназначенных, как правило, для внутривенного вливания и широко применяемых при различных патологических состояниях [11, 12, 47, 63].

Степень гемодилюции при использовании коллоидных плазмозаменителей зависит как от объема вводимых коллоидных растворов и скорости их инфузии, так и от волемического эффекта каждого из примененных препаратов. Волемический эффект складывается из силы связывания воды и длительности пребывания коллоидных частиц в сосудистом русле [69, 70, 71], он также зависит от распределения введенной жидкости между внутрисосудистым и внесосудистым секторами и степенью депонирования крови из тканей [69, 70]. Гемодилюционный эффект наиболее выражен при восполнении ОЦК инфузионными средами с высоким волемическим коэффициентом, поскольку

происходит быстрый возврат большого объема депонированной в интерстициальном пространстве жидкости в сосудистое русло, сопровождающийся существенным возрастанием ОЦК и объема циркулирующей плазмы [11, 12, 47, 63]. Невосполнение утраченных при кровопотере плазменных факторов свертывания и тромбоцитов служит причиной коагулопатии [39, 43, 80, 95].

Альбумин представляет собой естественный коллоид, содержащийся в крови, и формирует 70-80% онкотического давления плазмы. На основе рандомизированного исследования пришли к заключению, что при гиповолемии и гиперпротеинемии альбумин существенно возрастает продолжительность ИВЛ, снижается сократительная способность миокарда и увеличивается летальность пациентов [11, 12, 47, 63]. Гипертрансфузия кристаллоидов сопровождается гиперкоагуляцией, подтверждением служит тот факт, что частота послеоперационных тромбозов глубоких вен значительно выше у пациентов, получающих во время хирургических вмешательств большое количество жидкости [41, 146, 164].

Следовательно, анализ литературных данных по проблеме инфузионно-трансфузионной терапии позволил сделать заключение, что вопросы кровосбережения и адекватного восполнения массивной кровопотери до сих пор не имеют однозначного решения. До сих пор с целью восполнения кровопотери применяется донорская кровь. Нет единого мнения в оценке эффективности и безопасности для пациентов той или иной методики ИТТ. Недостаточно освещаются вопросы патогенетической инфузионно-трансфузионной терапии постгеморрагического гипоксического синдрома и тканевой гипоксии при массивной кровопотере и в частности, при желудочно-кишечных кровотечениях и способах её коррекции.

1.3.2. Особенности оперативных вмешательств при язвенных гастродуоденальных кровотечениях

При кровоточащей ЯЖ или ДПК хирургические вмешательства должны

выполняться дифференцированно. В первом ряду стоит лечебная эндоскопия, выполняемая путем обкалывания источника кровотечения (0,1%-ным раствором адреналина, этоксисклерола, 70%-ным раствором этилового спирта). Особое место в лечении ОЯГДК занимают лазерная или аргоноплазменной коагуляция, клипирование сосуда в язве, клеевая аппликация и др.

Оперативные вмешательства при ОГДК начинают с дуодено- или гастротомии для установления локализации и вида источника кровотечения.

При кровоточащей ЯЖ у пациентов с высоким риском (пожилой, старческий возраст, сопутствующая патология в стадии декомпенсации) предпочтение отдается малотравматичным операциям: стволовой ваготомии, гастротомии с иссечением язвы по типу сегментарной резекции (реже прошиванием кровоточащих сосудов) и пилоропластике. Резекция 1/3 желудка с удалением кровоточащей язвы тела желудка и гастриноподуцирующей зоны может быть выполнена у компенсированных пациентов (без явлений геморрагического шока и при уровне Hb > 90 г/л).

При кровоточащей язве ДПК возможны следующие вмешательства:

- прошивание (иссечение) кровоточащей язвы в сочетании (или без) с пилоро- и дуоденопластикой по Финнею и селективной проксимальной ваготомией (предпочтительнее в экстренных условиях операция Тейлора: передняя СПВ + задняя стволовая ваготомия);
- антрумэктомия + ваготомия (при сочетании ОГДК и пилородуоденального стеноза и относительно стабильном состоянии пациента);
- резекция 1/3 желудка (при стабилизации состояния пациента и невысоком операционном риске).

У пациентов старше 60 лет с декомпенсированной сопутствующей патологией необходимо максимально задействовать методики эндоскопического гемостаза, а при угрозе рецидива ОГДК — проводить ранние операции в течение 10-12 ч с момента поступления в стационар.

Кровопотеря средней и тяжелой степеней у пациентов с нестойким гемостазом при рецидивных кровотечениях или их угрозе является показанием к

срочной операции (в первые 24-36 ч) после восполнения кровопотери и стабилизации общесоматического статуса.

Показаниями к срочному оперативному лечению являются:

- тяжелая степень кровопотери (дефицит ОЦК 25-30 %) при снижении гематокрита ниже 25 %;
- повторяющиеся коллаптоидные реакции на тяжелую кровопотерю;
- дефицит запаса донорской крови, соответствующей по группе и резус-фактору крови реципиента.

Хирургические методы лечения выполняют при неудаче терапевтических мер и отсутствии гемостатического эффекта после двух эндоскопических манипуляций (с использованием термо- или лазерного коагулятора). В ряде случаев используют эндоскопическое введение эпинефрина. Другие критерии для хирургического вмешательства включают быстрое ухудшение состояния, сосудистое кровотечение, не останавливаемое эндоскопической коагуляцией, или подтвержденную малигнизированную язву.

В основе неотложной диагностики ГДК лежит клинической, лабораторной и эндоскопический методы исследования. Последний метод считается главным: его чувствительность в определении источника кровотечения составляет 98,8%, специфичность – 80 %. Экстренную диагностическую ЭГДС при ГДК следует рассматривать как весьма сложную процедуру, при которой в 10-11% наблюдений источник кровотечения остается невыясненным [21, 29, 41]. В то же время при проведении ЭГДС, кроме выявления источника ГДК, всегда следует пытаться определить также его важные характеристики- интенсивность (продолжающемся ГДК) и степень устойчивости гемостаза при состоявшемся ГДК [44, 45, 62, 90,100].

Некоторые зарубежные авторы утверждают, что экстренная ЭГДС помогает идентифицировать довольно большую группу пациентов с острым язвенным ГДК, которых можно безопасно лечить в амбулаторных условиях [135, 137, 139, 142, 156, 160]. В странах СНГ подобная тактика в настоящее время не обсуждается. Всех больных с ГДК любого происхождения и любой степени тяжести

обязательно госпитализируют в стационар [33, 75, 96]. В настоящее время отсутствует единая тактика при выборе метода лечения ГДК. Но проявление большого разнообразия мнений по этому вопросу обусловлено наличием мощных противоязвенных препаратов и совершенствованием методов эндоскопического гемостаза, которые значительно снизили частоту экстренных операций по поводу ЯГДК [33, 75, 96]. ЯГДК останавливается спонтанно или под влиянием лечебных мероприятий в 85-95% наблюдений [7].

Используют разные методы эндоскопического гемостаза: физические, аппликации и орошение, механические, причем в достижении успеха также очень большую роль играет квалификация врача-эндоскописта [127]. Число рецидивов ГДК после первичного эндоскопического гемостаза колеблется от 14% при степени I а-в до 27% при степени II а-в по классификации Forest [125, 127]. По данным авторов [9,10] частота рецидивов ГДК зависит также от локализации язвы, при язве ДПК она колеблется в пределах 12-35%, при язве желудка (ЯЖ) превышает 40%.

Тем не менее, частота операции по поводу ЯБ до сих пор составляет 33% всех вмешательств на желудке и ДПК, причем 87,3% из них являются экстренными и выполняются больным группы высокого риска [9, 10, 125, 127]. За последние два десятилетия хирургия ЯБ претерпела значительные изменения и в настоящее время ограничилась лечением язвенных ГДК в основном операциями по поводу тяжелых осложнений, что напоминает ситуацию, сложившуюся в конце 19 – начале 20 века [9, 10].

Вопросы определения показанием к оперативному лечению язвенных ГДК продолжает дискутироваться. Основными критериями выбора консервативной или хирургической тактики при язвенных ГДК является тяжесть кровопотери, результаты эндоскопического гемостаза, степень риска анестезии и операции. Основная задача операции при язвенных ГДК – спасение жизни больного и по возможности излечение от ЯБ [1, 5]. Хирургическое лечение кровоточащих язв у пожилых пациентов сопровождается трудностями. У них предпочтительны отсроченные и плановые операции по сравнению с экстренными

вмешательствами [26, 86,111]. Среди причин, способствующих неблагоприятному исходу лечения этой категории больных, выделяют [1, 2, 3, 26] поздние оперативные вмешательства в стационаре (20,4% общего числа больных), тактические и технические ошибки хирургов (11,8%).

Выбор метода операции зависит от многих факторов, и одним из главных является локализация язвы. При кровоточащих желудочных язвах адекватным вмешательством считается резекция желудка. При кровоточащей язве ДПК (а также пре- и сапилорического отдела желудка) наиболее приемлемым гемостатическая операция на самой язве в сочетании со стволовой ваготомией (СтВ) и дренирующим желудок вмешательством [1, 2, 3, 26, 86, 111]. Отмечается, что в результате перехода от резекции желудка к ваготомии летальность при кровоточащей язве ДПК снизилась с 8,6% до 5,5%. Пропагандируют новый, более простой, малотравматичный и занимающий мало времени способ ваготомии, который заключается в криодеструкции ветвей блуждающего нерва в стенке желудка. При этом криовоздействие занимает не более 5-7 минут, не рассекаются ткани, полностью сохраняются все кровеносные сосуды и связочный аппарат желудка [26]. Эти преимущества позволяют успешно применять такой способ операции у ослабленных больных с кровоточащими язвами ДПК. Некоторые авторы [86, 87] считают, что как органосохраняющие операции, так и резекция желудка одинаково радикальны при язве ДПК и не должны противопоставляться друг другу. По их мнению, СиВ в сочетании с пилоропластикой – эта операция выбора при выраженной кровопотере у тяжелобольных с ГДК и молодых женщин. Однако некоторые данные [86] указывают, что прошивание кровоточащих коллезных язв задней стенки ДПК в сочетании с ваготомией и пилоропластикой не является надежным и в 7,8% наблюдении сопровождается рецидивом ГДК. По мнению ряда хирургов, резекция желудка сохраняет преимущества в хирургическом лечении больных с язвенным ГДК, по сравнению с органосохраняющими операциями благодаря своей радикальности. Поэтому резекцию желудка некоторые авторы выполняют не только при желудочных, но и

при дуоденальных осложненных ГДК [1, 2, 3, 26, 86, 87]. При кровоточащих язвах ДПК пропагандируют также экономную резекцию желудка (антрумэктомия).

Все более многочисленными становятся сообщения о лапароскопических операциях по поводу язвенной болезни и ее осложнений, в том числе язвенном ГДК [127].

Другие авторы производят лапароскопическую резекцию желудка или делают ее из минилапаратомного доступа [127, 26, 86, 87]. Среди преимуществ резекции желудка из минидоступа называют облегчение послеоперационного периода, сокращение сроков медицинской реабилитации, уменьшение затрат на лечение [127].

В любом случае объем операции зависит также от сроков ее выполнения. В экстренном порядке на высоте кровотечения рекомендуется операция наименьшего объема в качестве отсроченных вмешательств, выполняемых после стабилизации состояния больного, проведения всестороннего обследования, наиболее показаны радикальные операции [1, 2, 3, 26, 86].

Большой проблемой является то, что в настоящее время в арсенале клиницистов нет адекватной системы прогнозирования динамики развития язвенного ГДК а, следовательно, методологии выбора объективно обоснованной тактики лечения больных. Одним из вариантов решения этого вопроса служит проведение контрольно динамического ЭГДС (через каждые 6-8-10 часов) с одновременным активным комплексным лечением (предоперационной подготовки) в условиях отделения интенсивной терапии [1, 2, 3, 11, 12, 36, 63].

По мнению многих авторов, дальнейшие пути улучшения результатов лечения больных с язвенным ГДК следует искать в снижении числа хирургических вмешательств на высоте кровотечения за счет оптимизации методов консервативного лечения, в правильном установлении показаний к срочной операции с преимущественным органосохраняющим вмешательством [86, 87].

Таким образом, ГДК остаются частым и опасным осложнением язвенной болезни желудка и ДПК. Главным методом диагностики и первоначального

лечения является экстренная ЭГДС. Усовершенствование и широкое внедрение методов эндоскопического гемостаза снизили надобность в экстренных операциях на высоте кровотечения. Улучшению результатов консервативного лечения язвенных ГДК в значительной мере способствует включение в комплекс гемостатической терапии блокаторов желудочной секреции и лекарственных средств для эрадикации *Нр.* Тем не менее, хирургическая операция при кровотечениях гастродуоденальной язвы часто остается последним, но наиболее эффективным методом лечения. Поэтому оправданы дальнейшие поиски в направлении разработки щадящих методов оперативного лечения ГДК с использованием достижения трансфузиологии, анестезиологии и реаниматологии с целью достижения надежного гемостаза, а также радикального излечения язвы.

Особое место занимает терапия, направленная на профилактику и рецидив ЯГДК, так как доказанным фактом является то, что кислота играет важную роль в нарушениях местного гемостаза и препятствует формированию полноценного сгустка. Снижение рН связано с отсроченным формированием тромба. Также от воздействия кислотной среды зависит формирование тромбоцитарного тромба. Рандомизированные исследования и мета-анализ роли антагонистов H_2 -рецептора и ингибиторов протонной помпы омепразола - показали, что мнения авторов диаметрально противоположны. В большинстве проведённых исследований не выявлено никаких существенных влияний использования омепразола на снижение смертности или частоты оперативных вмешательств, что требует дальнейшего изучения этих проблем.

Многими исследователями предлагается терапия, направленная на профилактику и рецидив ЯГДК, основанная на элиминации *H. pylori*, как главного фактора, провоцирующего развитие ЯБЖ и ДПК. Но имеется мнение других исследователей, что нет никакой связи инфекции с частотой желудочно-кишечных кровотечений. Выявлено, что использование антагонистов H_2 -рецепторов может снизить риск ЖК кровотечения, но не ДПК. Чтобы уменьшать

объем кровопотери, рекомендуют продолжить антисекреторную терапию и прекратить использование НПВП после эпизода острого кровотечения.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика клинического материала

Для реализации поставленной цели нами обследованы 178 больных с острыми язвенными гастрооденальными кровотечениями, находившихся на лечении в Городской клинической больнице скорой медицинской помощи г. Душанбе, ГКБ №5 и Областной клинической больнице г. Бохтар за период 2010-2017 годы. У обследованных нами больных источником кровотечения была язва двенадцатиперстной кишки-112 (63,1%), язва желудка у 66 (36,9%) больных (таблица 2.1).

Все исследования и лечение проведены согласно информированному согласию пациентов, этического комитета АМН МЗиСЗН РТ, а при отсутствия сознания- с разрешения законных представителей, что зафиксировано в историях болезни.

Таблица 2.1. - Причины желудочно-кишечных кровотечений

Причины кровотечения	Количество больных	
	абс.	%
Язва двенадцатиперстной кишки	112	62,9
Язва желудка	66	37,1
Всего	178	100

Примечание: % к количеству больных по патологии

Как видно из представленной таблицы, у анализируемых нами больных источником кровотечения почти в 2 раза чаще оказывалась язва двенадцатиперстной кишки, по сравнению с язвой желудка.

Распределение поступивших больных в клинику по локализации язв в зависимости от возраста и пола представлено в таблице 2.2. Выявлено, что язвы ДПК встречаются чаще у мужчин - 78 (69,6%), чем у женщин 34 (30,4%), в основном в возрастных категориях 41-60 лет. ЯЖ также встречаются чаще у мужчин- 45 (68,1%) и у женщин 21 (31,2%) случаях, в основном, в возрастных

категориях 41-60 лет. Достаточно часто ЯДПК и ЯЖ встречаются в возрастных группах 21-40 лет - 14 (12,5%) и 9 (13,6%) и 61-80 лет - 25 (22,3%) и 14 (21,2%) соответственно.

Таблица 2.2. - Распределение больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями по возрасту и полу

Локализация язв								
Возраст год	ДПК			Желудок			Всего	
	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего	абс.	%
21-40	11	3	14	6	3	9	23	12,9
41-60	48	25	73	28	15	43	116	65,2
61-80	19	6	25	11	3	14	39	21,9
Всего	78	34	112	45	21	66	178	100

Примечание: % к общему количеству больных

Таким образом, из 178 поступивших больных мужчин было 123 (69,1%), женщин - 55 (30,9%), при этом ОЯГДК наиболее часто-65,2%- встречались в возрастной группе 41-60 лет, 21,9% - в 61-80 лет и 12,9% - в 21-40 лет, что указывает на социальную значимость исследуемой патологии.

При поступлении в клинику тяжесть состояния пациентов зависела от многих факторов: сроков обращения за помощью, качества диагностики и уровня оказания первой и специализированной помощи, наличия коморбидной патологии и её функционального состояния, компенсаторных возможностей, а также локализации, размера кровоточащей язвы и её источника - артериального или венозного, скорости истечения крови её объема, других факторов - возраст, пол, повторность эпизодов и т.д.

Изучение одного из ведущих предикторов утяжеления ОЯГДК показало, что при возникновении кровотечения сроки обращения больных за медицинской помощью составляли от нескольких часов до пяти и более суток (рисунок 2.1). В течение 24 часов от начала кровотечения поступили 98 (55,1%) больных, в сроки

от 2 до 3 суток – 54 (30,3%), на 4-5 сутки обратились за помощью 19 (10,7%) больных, позже 5 суток-7 (3,9%) пациентов.



Рисунок 2.1. - Сроки обращения больных за медицинской помощью

Полученные данные еще раз показали важности в оказание своевременной специализированной помощи, так как 44,9% пациентов с ОЯГДГ поступили в клинику со значительным опозданием, что повлияло на тяжесть их состояния, выбор диагностической и лечебной тактики, развитие органных осложнений и их исходы.

Основными причинами запоздалого обращения явились горная местность проживания и ее анклавность, менталитет больных, самостоятельное оказание помощи, обращение к непрофильным специалистам и др.

Структурные особенности локализации кровоточащих язв желудка и двенадцатиперстной кишки представлены в таблицах 2.3 и 2.4.

Таблица 2.3. - Локализация кровоточащей язвы желудка

Локализация язвы	Количество больных	
	абс.	%
Малая кривизна	20	30,3
Субкардия и кардия	16	24,2
Препилорическая зона	14	21,2
Пилорическая зона с переходом в ДПК	8	12,1
Теложелудка	6	9,1
Большая кривизна желудка	2	3,1
Всего	66	100

Примечание: % к общему количеству больных

Таблица 2.4. - Локализация кровоточащей язвы ДПК

Локализация язвы	Количество больных	
	абс.	%
Передняя стенка	20	17,8
Задняя стенка	44	39,3
Медиальная стенка	14	12,5
Латеральная стенка	25	22,3
Постбульбарный отдел	9	8,1
Всего	112	100

Примечание: % к общему количеству больных

Одновременно с установлением локализации язвы были определены и размеры язвенного дефекта желудка и ДПК. Установлено, что язвы размером более 20 мм выявлялись в 37,8% при ЯЖ и в 42,1%- при ЯБДК, среднего размера 11-20 мм - в 27,3% и 25,8%, а 5-10 мм 21,3% и 22,4%, соответственно. При этом маленьких кровоточащих язв до 5 мм встречалось до 13,6% при ЯБЖ и 10,7%- ЯДПК.

Приведенные сведения свидетельствуют о том, что у значительной части пациентов отмечались язвенные дефекты свыше 20 мм, что представляло серьезную проблему при консервативной остановке кровотечения.

Среди анализируемых больных язвенный анамнез определялся у 146 пациентов (82%), у 32 (18%) он отсутствовал. Продолжительность заболевания свыше 20 лет имела у 28 больных (19,2%), 15-20 лет – у 35(24%), 10-15 лет – у 32 (21,9%), 5 – 10 лет – у 29(19,9%), свыше 1 года – у 22 (15%).

При поступлении больных с ОЯГДК для определения степени тяжести и прогнозирования состояния, объема кровопотери использовались: оценка тяжести состояния по АРАСНЕ III, классификации кровопотери Американской коллегии хирургов (ATLS 2012), также при необходимости проведения оперативного вмешательства в предоперационном периоде для определения степени операционно-анестезиологического риска- балльная шкала Московской ассоциации анестезиологов.

В зависимости от величины кровопотери больные были разделены на 3 основные группы: 1 группа - 62 больных с кровопотерей I класса до 750 мл (до 15% ОЦК); 2 группа - 60 больных с кровопотерей II класса (750-1500 мл, 15-30% ОЦК); 3 группа – 56 больных с кровопотерей III класса (1500-2000 мл, 30-40% ОЦК) (рис. 4). Пациентов с кровопотей IV класса более 2000 мл 40% ОЦК среди обследуемых не отмечалось.

Следует отметить, что значения концентрационных методов исследования имеют тенденцию к завышению показателей, и реальными они становятся только по достижению полного разведения крови, т. е. по прошествии 2-3 суток.

Тяжесть больных при поступлении в клинику складывалась из клинической симптоматики заболевания, обусловленной общими и местными признаками, а также лабораторными сдвигами гомеостаза, напрямую связанными с объемом, скоростью кровопотери и наличием сопутствующей патологии.

При кровопотере у пациентов 1 группы с объемом кровопотери I класса у большинства не имелось общих симптомов, но при наличии сопутствующей патологии отмечалась незначительная бледность кожных покровов, у некоторых

спокойствие или возбуждение/взволнованность, тахикардия <100 уд/мин, нормальное систолическое артериальное давление, у ряда пациентов наблюдалось повышение диастолического давления при этом пульсовое было нормальное/ или повышенным, тахипноэ до 20 дыхательных движений, диурез > 30 мл/час.

При кровопотере II класса психическое состояние больных характеризовалось слабым возбуждением, кожные покровы бледные, руки и ноги холодные, спавшиеся вены, тахикардия 100-120 уд/мин, пульс характеризовался слабым наполнением, систолическое артериальное давление сохранялось на нормальном уровне, пульсовое давление было сниженным, выраженная одышка 20-30 дыхательных движений в минуту, диурез 20-30 мл/час.

Для больных с кровопотерей III класса была характерна возбужденность или спутанность сознания, выраженная бледность кожных покровов, цианоз видимых слизистых, систолическое давление менее 100 мм рт.ст и пульсовое артериальное давление существенно снизились, ЧСС 120-140 уд. в мин., глухие тоны сердца, одышка достигла 30-40 дыхательных циклов в минуту, диурез снизился до 5-15 мл/час. Т.е. выявлялись признаки декомпенсированного геморрагического шока, которые не компенсировались активацией симпатикоадреналовой системы, и отмечались признаки ухудшения мозгового кровотока, разной стадии СОЛП, ОПП и др.

Местные симптомы проявлялись болевым синдромом и диспепсическими расстройствами. Из 178 больных лишь 83 (46,6%) жаловались на боли в эпигастральной области, у остальных болевой синдром отсутствовал. 140 пациентов (78,6%) жаловались на рвоту кровью или «кофейной гущей». У 47 (26,4%) во время рвоты отмечались эпизоды кровотечения, причем однократно у 20 (11,3%), многократно у 9 (5%). Из 112 у 101 (90, 2%) больного с ОЯГДК при поступлении выявлена мелена, у остальных 12 (9,5%) ее не наблюдалось. Приведенная клиническая картина характерна для больных с острыми язвенными гастро-дуоденальными кровотечениями, о чем свидетельствуют многочисленные источники [56, 58, 67, 89].

При оценке тяжести по АРАСНЕ III удовлетворительное состояние отмечалось у 62 (34,8%), среднее- у 60 (33,7%), тяжелое - у 56 (31,5%) пациентов (рисунки 2.2 и 2.3).



Рисунок 2.2. - Разделение больных по объему кровопотери



Рисунок 2.3. - Разделение больных по тяжести состояния

Тяжесть состояния больных с ОЯГДК также непосредственно зависела от наличия коморбидных состояний, а также фазы компенсаторных возможностей организма при этих сопутствующих заболеваниях. Из представленной таблицы 5 видно, что анализируемые нами больные страдали обычными для данной нозологии и возрастных групп заболеваниями.

Обследование поступивших больных в клинику показало наличие сердечно-сосудистых заболеваний у 43,2%, болезни иммунных комплексов- у 25,8%, органов дыхания-у 25,3%, эндокринной патологии-у 12,9%, ХБП и печени-у 20,8% (таблица 2.5). Необходимо отметить, что у обследованных больных отмечался низкий индекс здоровья, так как на фоне ОЯГДК, связанных язвами желудка и ДПК более чем у 55,6% больных наблюдалось наличие до 2 заболеваний и у 44,4% - более 3-4 совместных взаимоотношающихся патологических процессов.

Таблица 2.5. - Сопутствующие заболевания у больных с ОЯГДК

Патология	Количество больных	
	абс	%
Сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и др.)	78	43,2
Заболевания органов дыхательной системы (хронические неспецифические заболевания легких, бронхиальная астма и др.)	45	25,3
Болезни ЖКТ (язвенная болезнь желудка, ДПК и др.)	100	100
Эндокринные заболевания (сахарный диабет и др.)	23	12,9
Хронические заболевания почек и печени	37	20,8
Болезни иммунных комплексов (суставов, соединительной ткани и др.)	46	25,8

Примечание: % к общему количеству больных

При развитии ОЯГДК и наличии отягощающих факторов у части больных со II классом и большинства с III классом развивались различные органические осложнения и нарушения ЦНС, уровня сознания (таблицы 2.6 и 2.7).

У больных ОЯГДК I класса выявлено, что у 77,4% уровень сознания был ясным, у 16,1% отмечалась взволнованность или легкое возбуждение и у 6,4% - сомноленция, выражавшаяся легким угнетением сознания с сохранением ограниченного словесного контакта на фоне повышения порога восприятия внешних раздражителей и снижения психической активности.

Таблица 2.6. - Психическое состояние и балльная оценка уровня сознания при ОЯГДК при поступлении по шкале Глазго

Группы больных	Уровень сознания (баллы) и психическое состояние								
	нормальное	возбуждение/возволнованность	оглушение 13-14 баллов			Сопор (9-12 баллов)	Кома 4-8 баллов		
			сомноленция	умеренное	глубокое		I умеренная	II глубокая	III терм-я
1 группа n=62	48 77,4%	10 16,1%	4 6,5%	-	-	-	-	-	-
2 группа n=60	23 38,3%	27 45,0%	4 6,7%	3 5,0%	2 3,3%	1 1,7%	-	-	-
3 группа n=56	-	-	10 17,8%	13 23,2%	17 30,4%	12 21,4%	4 7,1%	-	-
Всего, n=178	71 39,9%	37 20,7%	18 10,1%	16 9,0%	19 10,7%	13 7,3%	4 2,2%	-	-

Примечание: % по группам и общему числу больных в обследуемых группах

При II классе кровопотери всего у 38,3% выявлялось ясное сознание, в большинстве случаев-45,0% беспокойство и возбуждение, у 6,7%-сомноленция, 5,0% умеренное и 3,3%-глубокое оглушение, у 1,7%-случаев сопор. При II классе кровопотери всего у 38,3% выявлялось ясное сознание, в большинстве случаев-45,0%-беспокойство и возбуждение, у 6,7%-сомноленция, 5,0% умеренное и 3,3% глубокое оглушение, в 1,7% случаев сопор. При III классе кровопотери выявлялись более глубокие нарушения кровообращения головного мозга, уровень нарушения сознания в большинстве случаев характеризовался как оглушение разной степени выраженности, у 17,8%-сомноленция, у 23,2% умеренное и 30,4%-глубокое оглушение, в 21,4% случаев сопор и 7,1% умеренная кома.

Анализ частоты органичных осложнений ОЯГДК при поступлении выявил, что она зависит не только от объема и скорости кровопотери, но и от сопутствующих заболеваний, исходного функционального состояния органов и систем.

У больных с ОЯГДК I класса наблюдались осложнения в основном компенсированного характера и единичные случаи субкомпенсированного. При II классе ОЯГДК выявлялись органичные дисфункции в виде СНН, ОПП, СОЛП, ОпечН как компенсированного, так и субкомпенсированного характера, но были единичные случаи и декомпенсированного. При этом число осложнений компенсированного и субкомпенсированного характера значительно возросло, по сравнению с больными I класса. У больных III класса ОЯГДК выявлялись органичные нарушения в основном субкомпенсированного и декомпенсированного характера, но при этом значительно возросло количество случаев декомпенсированного, по сравнению с пациентами с ОЯГДК II и I класса (таблица 2.7). Развитие различных органичных дисфункций у больных с ОЯГДК приводило к утяжелению состояния, к возникновению взаимоисключающих ситуаций при проведении медикаментозной и ИТТ.

Таблица 2.7. - Частота органичных осложнений ОЯГДК при поступлении

Органичные осложнения		Группы больных		
		1 группа n=62	2 группа n=60	3 группа n=56
ССН	компенс.	10 (16,1%)	15 (25,0%)	5 (8,9%)
	субком.	3 (4,8%)	6 (10,0%)	18 (32,1%)
	декомом.	-	2 (3,3%)	3 (5,4%)
ОПП	1 ст. R	25 (40,3%)	35 (58,3%)	-
	2 ст. I	-	10 (16,7%)	30 (53,5%)
	3 ст. F	-	15 (25%)	26 (46,4%)
СОЛП	1 ст.	3 (4,8%)	5 (8,3%)	34 (60,7%)
	2 ст.	-	12 (20,0%)	16 (28,6%)
	3 ст.	-	8 (13,3%)	6 (10,7%)
	4 ст.	-	-	-
ОпечН	компенс.	2 (3,3%)	3 (5,0%)	8 (14,3)
	субком.	1 (1,6%)-	2 (3,34%)-	2 (3,6%)
	декомпенс.	-	-	-

Примечание: % дан по группам и общему числу больных в обследуемых группах

Таким образом, приведенные нами исследования показали, что анализируемые больные имели типичную клиническую картину кровоточащей язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, характерные для этой категории пациентов клиническое течение болезни и сопутствующие заболевания. Это свидетельствует о том, что обследована не специально подобранная группа больных и выявленные у них закономерности можно считать объективными.

2.2. Особенности консервативной терапии больных при острых гастродуоденальных кровотечениях в зависимости от объема кровопотери

Всем 178 больным с ОЯГДК после подтверждения диагноза проводили консервативное лечение, включающее гемостатические (транексам) и противоязвенные средства - ингибиторы протонной помпы – омепразол (ультоп, лосек), эзомепразол (нексиум). Для усиления антиоксидантного и метаболического эффектов был использован антигипоксанта цитофлавин - по 10 мл при средней тяжести и по 20 мл при тяжелом течении.

Проводилась целенаправленная и сравнительная оценка инфузионно-трансфузионной терапии согласно рекомендациям Американской коллегии хирургов (ATLS, 2012) и Национальным клиническим рекомендациям Российского общества хирургов 2014 по ОЯГДК.

В зависимости от величины кровопотери все больные разделены на 3 основные группы и класса, которые были условно поделены на подгруппы в соответствии с характером проводимой ИТТ.

1 группа – 62 больных с кровопотерей 1 класса разделена на 2 подгруппы по 31 пациенту- 1а и 1б. В 1а подгруппе инфузионная терапия ограничилась переливанием 0,9% раствора хлорида натрия в объеме 200% от величины кровопотери, т.е. 1000-1500 мл (рекомендации ATLS 2012 - кристаллоиды). В подгруппе 1б инфузировали сбалансированный кристаллоидный раствор стерофундин изотонический в том же объеме (рекомендации РОХ 2014 - кристаллоиды). По 6 основным признакам- полу, возрасту, источнику

кровотечения, величине кровопотери, длительности основного заболевания и времени от момента начала до поступления в стационар-больные были вполне репрезентативны.

2 группа - 60 больных с кровопотерей II класса также разделена на 2 подгруппы: 2a - 30 пациентов, которым переливали стерофундин изотонический в объеме 200% от величины кровопотери (рекомендации ATLS 2012 - кристаллоиды) и 2b со стерофундином изотоническим дополнительно использовался раствор модифицированного желатина гелофузин (рекомендации РОХ, 2014 – кристаллоиды+коллоиды). Объем ИТТ был аналогичен подгруппе 2a. По вышеуказанным 6 основным признакам сравниваемые подгруппы были репрезентативны.

3 группа – 56 больных с кровопотерей III класса. Объем инфузионной терапии составил 200% от величины кровопотери, т.е. 4000 мл, что соответствует современной концепции возмещения кровопотери- методу контроля за реанимацией «Damage control resuscitation». В подгруппе 3a -28 больным в ИТТ включались однокрупные компоненты донорской крови 2000 мл (свежезамороженная плазма, эритрома́сса, тромбома́сса, криопреципитат в соотношении 1:1:1:1) и 2000 мл стерофундина изотонического (рекомендации ATLS, 2012 – кристаллоиды+компоненты крови). В подгруппе 3b-28 пациентам применяли 1200 мл стерофундина изотонического, 800 мл гелофузина и 2000 мл компоненты крови (свежезамороженная плазма, эритрома́сса, тромбома́сса, криопреципитат в соотношении 1:1:1:1) (рекомендации РОХ, 2014 – кристаллоиды+коллоиды+компоненты крови), а также индивидуально подобранные компоненты крови донора с учетом нарушения состояния гемостаза реципиента. Начальная скорость инфузии составляла 30-40 мл/кг. Сравнимые подгруппы были репрезентативны по 6 основным признакам.

2.3 Методика индивидуального подбора компонентов донорской крови

Нами изучено качество системы гемостаза у различных категории доноров крови с целью выявления особенностей преобладания свертывающей,

антисвертывающей и фибринолитической систем для дальнейшей возможности использования избирательной компонентной трансфузионной терапии кровью при выявленных факторах риска в системе гемостаза у пациентов, т.е. реципиентов.

Анализированы результаты коагулологического исследования гемостаза у 400 доноров различных категорий. Контрольную группу составили 50 человек, здоровые люди (добровольцы), но не доноры, в возрасте от 20 до 60 лет.

В зависимости от возраста и количества кровосдачи доноры разделены на следующие группы: группа «А» - доноры в возрасте 18-29 лет ($n=100$), группа «В» - доноры в возрасте 30-44 лет ($n=100$), группа «С» - доноры в возрасте 45-54 лет ($n=100$) и группа «D» - доноры в возрасте 55-65 лет ($n=100$). Доноры группы «А» за весь период донорства имели не менее 10-12 (в среднем $11,2 \pm 0,7$) донаций, группы «В» - 19-21 ($19,9 \pm 0,7$), группы «С» - 28-30 ($29,2 \pm 0,8$), группы «D» - 37-38 ($37,5 \pm 0,5$).

Все медицинские процедуры, связанные с медицинским осмотром и переработкой компонентов крови, проводились в соответствии с утвержденными медицинскими стандартами службы крови Республики Таджикистан - «Стандарты качества в службе крови» протокол №2 от 26.11.2010 года и «Руководство по клиническому применению донорской крови и ее компонентов» (от 02.11.2016 года за №837). Забор донорской крови и порции крови для исследования коагулограммы соответствовали по общепринятым стандартам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ).

Все исследования проведены с соблюдением норм биомедицинской этики, получено письменное информированное согласие доноров и добровольцев. Кровь у доноров и контрольной группы (добровольцев) на исследование гемостаза брали в стандартные гемостазиологические вакутейнеры из подкожной локтевой вены, смешивая ее в пробирке с цитратом натрия (38% раствор лимонно-кислого натрия) в соотношении 9:1.

Коагулологическим исследованием были определены следующие показатели: время свертывание крови (ВСК) по Ли-Уайту, активированное

частично тромбопластинное время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), агрегация тромбоцитов, антитромбин III, содержание фибриногена по Клаусу, фактор фон Виллебранда(VWF), активность фактора VIII и др.

Выявлено, что у доноров в зависимости от возраста и количества кровосдач, постоянно изменяются параметры системы гемостаза, свидетельствующие об их влиянии, а также других факторов, на ее показатели и в последующем на качество компонентов крови. Проведенные исследования показали, что изменения некоторых лабораторных показателей гемостаза зависят от разницы интервалов сдачи крови, возрастных особенностей, генетической предрасположенности, климато-географического проживания донора и его половой принадлежности, социального статуса, питания и приема медикаментов, функционального состояния эндотелия сосудов, что даёт возможность для подготовки преимущественного и избирательного подбора, а также целенаправленного использования компонентов крови.

Как показали результаты исследования, среди 178 доноров среднего и старшего возраста отмечается увеличение активности фактора фон Виллебранда, данная категория доноров была направлена именно для сдачи крови с целью переработки в криопреципитат. Полученные компоненты были использованы в практике реанимационно-трансфузиологической бригады с лабораторией гемостаза при выездах на ОЯГДК.

у 273 доноров среднего и более старшего возраста отмечается значительное повышение фибриногена. Это даёт возможность для сбора крови с учетом преимуществ данного параметра. Такая категория доноров также направлена для переработки компонента крови – криопреципитата. Целенаправленно и строго были соблюдены механизмы производства и переработки от момента кровосдачи до процесса замораживания. Криопреципитат готовят путем контролируемого оттаивания замороженной плазмы, он богат фибриногенам, FVIII, факторам фон Виллебранда, факторам XIII и фибронектинам. Растущее признание важности

поддержания уровня фибриногена при кровотечении привело к значительному интересу и соответствующему добавлению фибриногена.

Дилуция факторов коагуляции из-за несбалансированной ИТТ, их истощение или нарушение функции также могут способствовать развитию приобретенной коагулопатии при массивных кровопотерях, а также повторному кровотечению.

При приобретенной гипофибриногемии во время ОЯГДК криопреципитат вводится в первую очередь для лечения низкого уровня фибриногена. Альтернативные источники фибриногена включают концентрат фибриногена и свежзамороженную плазму (FFP); криопреципитат и концентрат фибриногена являются единственными концентрированными источниками фибриногена.

Необходимо отметить, что АЧТВ и МНО значимых статистических достоверных изменений не претерпевают, это подтверждается результатом сравнительной оценки этих показателей у контрольной и групп доноров. В то же время другие показатели системы гемостаза значительно меняются и имеют существенные различия между контрольной и группами доноров, а также непосредственно при межгрупповом сравнении.

Результаты исследования крови доноров показали, что у части из них значительно активизируется противостояние систем гемостаза: - повышается свертывание крови, имея склонность к гиперкоагуляции, вследствие чего в ответ повышается антикоагулянтная система – как компенсаторный механизм, уровень антитромбина III значительно увеличится и впоследствии снижается, приближаясь к показателю контрольной группы на фоне активизации агрегационной способности тромбоцитов.

Надо отметить, что антитромбин III относится к наиболее значимым ингибиторам системы свертывания крови, и на его долю приходится около 80% процентов общего антикоагулянтного потенциала.

Исследование 400 доноров среднего и более молодого возрастов показало, что уровень АТ III у 89 доноров составляет $M=115\pm 2,59$. Особое значение имеет переливание свежзамороженной плазмы с высоким содержанием показателей АТ

III, так как при ОЯГДК наблюдается значительное потребление и потеря именно данного фактора антисвертывания. Также ИТТ с учетом избирательной коррекции АТШ предотвращают развитие ДВС-синдрома и метаболических нарушений при острой кровопотере.

В наших исследованиях проводилась сбалансированная инфузионная терапия с применением избирательного подбора компонентов крови с учетом показателей гемостаза доноров и больных ОЯГДК.

Исследования показали, что эффективным является изучение и применение индивидуально подобранной плазмы или криопреципитата, их терапевтических свойств с учетом показателей гемостаза доноров и больных. Нами было установлено, что плазма, замороженная в первые 6 часов с соблюдением всех норм производства, а также правильное распределение доноров для получения компонентов с учетом показателей гемостаза, обладают более высоким гемостастическим и прокоагулянтным потенциалом.

Среди исследованных доноров среднего и более старшего возраста у 284 активность фактора VIII составляет $M=229\pm 7,4$, при этом активность фактора Виллебранда повышена у 162 доноров $M=116\pm 3,6$. Также, согласно полученным данным, только у 53 исследованных доноров выявлено снижение активности фактора Виллебранда $M=76\pm 4,3$ и активности фактора VIII $M=88\pm 4,3$.

Таким образом, у исследованных групп доноров отмечены разнонаправленные изменения функциональных свойств показателей системы гемостаза, и с учетом полученных данных они были перенаправлены для заготовки компонентов с целью дальнейшего проведения избирательного подбора и трансфузии с учетом показателя гемостаза больных ОЯГДК.

Вместе с тем, так же выявлено, что с возрастом среди доноров увеличиваются показатели концентрации фибриногена, агрегационная функция тромбоцитов, фактор фон Вилебранда (VWF) и активность фактора VIII, что требует проведения соответствующих профилактических мероприятий с целью предупреждения тромбгеморрагических осложнений у доноров, как у большинства людей среднего и более старческого возраста.

Проведенные исследования показали, что индивидуальные и отличительные показатели системы гемостаза среди различных категорий доноров (в зависимости от количества донации, возраста, генетической предрасположенности и др.) дают возможность создания реестра и резервов для заготовки компонентов крови в зависимости от превалирования коагуляционных свойств для проведения индивидуального подбора и использования компонентов крови в зависимости от показателей гемостаза доноров и больных ОЯГДК.

Из крови анализируемых доноров были получены следующие варианты свежезамороженной плазмы и криопреципитата:

1. СЗП с нормальным содержанием коагулянтного потенциала (**СЗП с нормокоагулянтом**);
2. СЗП с высоким содержанием АТ III и с низкой концентрацией фибриногена, ФфВ и VIII фактора (**СЗП с преимуществом прокоагулянтов**);
3. СЗП с низким содержанием АТ III и с высокой концентрацией фибриногена, ФфВ и VIII фактора (**СЗП с преимуществом гиперкоагулянтов**);
- 4 - криопреципитат с высокой концентрацией фибриногена, ФфВ, VIII фактора и тромбоцитарных микрочастиц (**КРИО с преимуществом гиперкоагулянтов**).

Принципиально важно учитывать, что компоненты крови в частности-криопреципитат, представляет собой источник фибриногена и в их высокие концентрации FVIII, VWF (фактор фон Вилебранда) и FXIII, а также содержат фибронектин, тромбоцитарные микрочастицы и небольшое количество иммуноглобулинов (Спецификация Великобритании – NHSBT) (таблица 2.8) [171].

Клиническая практика показала, что не всегда получаемые компоненты крови, в частности, свежезамороженная плазма, концентрат тромбоцитов, криопреципитат, из-за различных показателей гемостаза доноров соответствуют преследуемой цели трансфузионной терапии для достижения эффекта у пациентов.

Таблица 2.8. - Требования к основным компонентам криопреципитата, изготовленного от индивидуальных доноров для больных

Спецификация Великобритании (NHSBT)	
Фибриноген	Минимальные требования 140 мг/ед. Стандартная доза для взрослых 10 ед., т.е. 2×5 пулов
Фактор VIII:C	Минимальные требования 70 МЕ/ед. Средняя концентрация 101 МЕ/ед.
Другие компоненты: минимальное количество не указано	
Фибронектин	1500 мг/мл Нормальный плазменный уровень 300 мг/мл
Фактор FVIII	~20%-30% Исходный FVIII плазмы в 2-3 раза выше, чем FFP
Фактор фон Виллебранда (VWF)	~80-100 МЕ/ед 40%-70% исходный VWF в первоначальной плазме
Тромбоцитарные микрочастицы	В 256 раз больше, чем в свежемороженой плазме

Примечание: FFP-свежемороженая плазма; NHSBT-Национальная служба здравоохранения крови и трансплантации; VWF-фактор фон Виллебранда

Для достижения эффекта от трансфузионной терапии необходим индивидуальный подбор гемокомпонентов с целевыми концентрациями свертывающей, противосвертывающей систем и факторов крови, находящихся в составе гемокомпонента, чтобы не усугублять нарушений реологических свойств, которые имеются у больных, перенесших кровопотерю и нуждающихся в корригирующей трансфузионной терапии.

Таким образом, состояние системы гемостаза среди доноров в зависимости от количества донации, возраста, генетической предрасположенности существенно отличается, требует дополнительного контроля и может использоваться индивидуально в зависимости от нарушения звеньев гемостаза реципиентов с ОЯГДК. Гемостатическое качество компонентов крови, заготавливаемой от

различных категорий доноров, существенно различается и по разному влияет на результат лечения больных в зависимости от состояния гемостаза и коагулопатий, обусловленных наличием факторов риска у пациентов. Следовательно необходимо заготавливать и использовать компоненты крови с учетом качества гемостаза доноров и вывращения факторов риска коагулопатий у больных с ОЯГДК с последующим проведением индивидуального подбора, что проведено в данной диссертационной работе.

2.4. Методы исследования

Диагностика ОЯГДК осуществлялась на основании общеклинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) выполняли по общепринятой методике, описанной В.С. Савельевым, В.М. Буяновым, А.С. Балалыкиным (1977) с помощью фибро-гастродуоденоскопа – Олимпус GIF-К. Эндоскопический метод позволял установить локализацию и размеры язвы, оценить характер кровотечения, состояние слизистой желудка и ДПК, определить проходимость привратника, наличие гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов, стадию эпителизации язвы.

В отличие от желудочных, дуоденальные язвы чаще имели полигональную или неправильную форму, небольшую глубину и резко выраженное перифокальное воспаление. У 8 (12,1%) пациентов с язвенной болезнью желудка и у 2 (1,8%) с язвенной болезнью ДПК отмечено наличие гастро – эзофагеального рефлюкса, пролабирование слизистой желудка в пищевод с признаками катарального эзофагита. Это свидетельствовало о недостаточной функции физиологической кардии. У 22 (12,4%) больных был обнаружен дуодено-гастральный рефлюкс.

При проведении фиброгастродуоденоскопии из 178 больных при первичном исследовании источник ГДК был выявлен у 157 (88,2%) пациентов. У 21 (11,8%) больного из-за наличия в просвете желудка пищевых масс и крови выявить

источник кровотечения не удалось. В таких случаях через введенный зонд желудок промывали холодной водой с добавлением 0,25% раствора эпислон - аминокaproновой кислоты, 250 мг дицинона и 1 мг адреналина. Затем вновь повторяли эндоскопическое исследование. Повторная ФГДС позволяла выявить источник кровотечения и его локализацию (Таблица 2.9).

Таблица 2.9. - Распределение больных по эндоскопической классификации ОЯГДК J.Forrest(1987)

Критерии Форреста	Локализации язвы				Всего	
	желудок		ДПК		абс.	%
	абс	%	абс.	%		
F ₁ A	6	9,1	11	9,8	17	9,5
F ₁ B	9	13,6	16	14,3	25	14,1
F _{II} A	20	30,3	24	21,4	44	24,7
F _{II} B	15	22,7	35	31,2	50	28,1
F _{III}	16	24,3	26	23,3	42	23,6
Итого	66	100,0	112	100,0	178	100,0

Примечание: % по отношению количества больных в группах и общего числа

Продолжающееся артериальное кровотечение (F₁ A) имело место у 17 (9,5%) больных, продолжающееся венозное кровотечение (F₁B) – у 25 (14,1%), состоявшееся кровотечение с тромбированным сосудом на дне язвы (F_{II}A) у – 44 (24,7%), язвы, покрытые сгустком крови (F_{II}B), – у 50 (28,1%), без признаков состоявшегося кровотечения в момент исследования и наличием фибрина в области дна язвы (F_{III}) – у 42 (23,6%) пациентов. Следовательно, на момент исследования кровотечение продолжалось у 33 больных (18,5%). У 18 пациентов его удалось остановить консервативными мерами, описанными выше, а также непосредственным проведением ИТТ.

15 больным потребовалась эндоскопическая коагуляция кровоточащей язвы. Ни одному из пациентов не потребовалось с целью остановки кровотечения прибегнуть к хирургическому вмешательству.

Среди гематологических параметров определяли: уровень гемоглобина – по Сали; гематокрита- градуированным капилляром Панченко; подсчет эритроцитов и тромбоцитов-в счетной камере Горяева фазово-контрастным микрофотографированием.

Определение объема кровопотери проводилось расчетными методами по гематокриту, гемоглобину или глобулярному объему общепринятыми методами:

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

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

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

С целью изучения параметров системы гемостаза анализировали: агрегация тромбоцитов по методу агрегрина, время свертывания крови по Ли – Уайту (ВСК); активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ); протромбиновый комплекс одноступенчатым методом по Квику (ПК); концентрацию фибриногена гравиметрическим методом Рутберга с модификацией расчета по Котовщиковой и Федоровой (КФГ); активность антитромбина - III по MorbetetWenterstei (AA-III); протеин С ; ретракцию кровяного сгустка по гематокриту плотной части сгустка по Кузнику и Котовщикову (РКС); фибринолитическую активность цельной крови по объему третьей фракции и гематокриту по Кузнику и Котовщикову (ФАК); содержание фибрин-мономерных комплексов по Черкашину (РФМК).

При поступлении проводились: рентгенография легких, УЗИ органов брюшной полости, малого таза. Для определения параметров центральной гемодинамики проводились доплерометрические исследования сердца.

Основные измерения выполняли в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации Эхо-КГ по стандартным методикам, на аппарате «Аллока-650-SSD» с доплеровским блоком пульсирующей волны (частотный фильтр Гц, конвексивный датчик 3,5 МГц).

Показатели ЦГ оценивали:

- по ударному объему (УО) = КДО-КСО;
- число сердечных сокращений (ЧСС) по R-R интервалу; сердечный выброс (СВ) = ЧСС x УО;
- сердечный индекс (СИ) = СВ (л/мин) / S(м²);
- общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) = САД × 80 / СВ л/мин.

Исходя из целей и задач исследования, изучалась кислородно-транспортная функция крови в зависимости от состояния гемодинамики и газов крови. Определение насыщения гемоглобина кислородом в артериальной и смешанной венозной крови осуществляли по формулам:

$$StaO_2 = Hb \text{ (г/л)} \times 1,39 \times StaO_2/100 + PaO_2 \text{ (мм рт. ст.)} \times 0,0031$$

$$StvO_2 = Hb \text{ (г/л)} \times 1,39 \times StvO_2/100 + PvO_2 \text{ (мм рт. ст.)} \times 0,0031$$

где: $StaO_2$ – насыщение гемоглобина кислородом артериальной крови (%); 0,0031 - коэффициент Бунзена, отражающий растворимость кислорода в плазме при стандартных условиях; 1,39 - константа Хюфнера - максимальное количество кислорода, способное соединиться с гемоглобином. $StvO_2$ насыщение гемоглобина кислородом смешанной венозной крови.

По общеизвестным формулам рассчитывались следующие показатели: содержание кислорода в артериальной крови, или кислородная емкость крови (CaO_2), доставка кислорода (DO_2), потребление кислорода (VO_2), периферическое шунтирование крови (ПШК), артериовенозная разница по кислороду (АВР). Параметры кислородного бюджета рассчитывали по стандартным формулам:

$$\text{содержание } O_2 \text{ в АК: } CaO_2 = Hb \text{ (г\%)} \times 1,39 \times SaO_2/100 + 0,0031 \times PaO_2;$$

$$\text{содержание } O_2 \text{ в СВК: } CvO_2 = Hb \text{ (г\%)} \times 1,39 \times SvO_2/100 + 0,0031 \times PvO_2;$$

$$\text{АВР по кислороду: } C = aO_2 - vO_2;$$

$$DO_2 = CI \times (Ca - vO_2); VO_2 = (Sta - vO_2) \times CB; ПШК = ОПСС:ПЮ_2$$

Кислотно-основное состояние и газы крови определяли в артериальной, смешанной венозной крови микрометодом Аструпа на аппарате pH/ Blood Gas/Electrolytes 1650. Исследованию подвергалась смешанная венозная кровь, взятая из правого желудочка сердца путем его катетеризации, артериальная - путем пункции лучевой артерии, по общепринятой методике.

Переокисление липидов (ПОЛ), его промежуточные продукты- диеновый конъюгат (ДК) и малоновый диальдегид (МДА)- определялись по методике Д.М. Стальной, Т.Г. Гаришвили [1977], содержание антиоксидантов в сыворотке крови-методом Е.К. Дубинина [1988]. Исследования проведены в динамике: в момент госпитализации, после остановки кровотечения и возмещения кровопотери, а также на 3 и 7 сутки госпитализации.

Цифровой материал диссертации обработан с помощью программы электронных таблиц Excel – 97 (Microsoft) на ПК методом вариационной статистики. Для всех величин определены средние арифметические значения (M), ошибки средних ($\pm m$) и достоверность различий ($p < 0,05$) по критерию Стьюдента. Используются парные сравнения абсолютных величин по U-критерию Манна-Уитни для независимых выборок, T-критерию Вилкоксона для сравнения зависимых выборок. Различия статистически считались значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Изменения функциональных параметров у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях с объемом кровопотери 1 класса

Нами анализированы сведения о 62 больных с ОЯГДК и кровопотерей 1 класса по классификации Американской коллегии хирургов(ATLS, 2012), до 750 мл (до 15% ОЦК). В зависимости от характера проводимой инфузионной терапии эта группа была разделена на 2 подгруппы по 31 больному в каждой. В 1а подгруппе инфузионная терапия ограничилась переливанием 0,9% раствора хлорида натрия в объеме 200% от величины кровопотери, т.е. 1200-1500 мл. В 1б подгруппе инфузирвали сбалансированный кристаллоидный раствор Стерофундин изотонический в том же объеме. По 6 основным признакам- полу, возрасту, источнику кровотечения, величине кровопотери, длительности основного заболевания и времени от момента начала до поступления в стационар- изучаемые подгруппы были вполне репрезентативными.

3.1. Функциональное состояние гемодинамики большого круга кровообращения у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях I класса при поступлении и динамике лечения

У обследованных больных обеих подгрупп 1 группы исходные показатели гемодинамики при поступлении были фактически одинаковыми, так как не выявлялась статистически значимая разница, и эти данные зависели от объема кровопотери (таблица 3.1). Выявлено, что при поступлении кровопотеря компенсировалась защитными механизмами организма и показатели центральной гемодинамики не оказывали выраженного негативного воздействия на органы и системы. на 15,6% и на 14,3%, что приводило к повышению СДД на 5,2% и на 4,2%, соответственно.

Таблица 3.1. - Некоторые показатели центральной гемодинамики у больных ОЯГДК 1 класса при поступлении и в динамике лечения (M±m)

Показатели	Конт-я группа n=30	При поступлении n=62		На 3-е сутки n=62		На 7-е сутки n=62	
		1a n=31	1b n=31	1a n=31	1b n=31	1a n=31	1b n=31
АД сис. мм рт.ст.	123,0± 12	115,1± 7,3	114,4± 7,1	110,7± 6,3	111,2± 6,9	120,5± 7,8	121,0± 8,0
АД диас мм рт. ст.	75,5± 11	87,3± 8,4	86,3± 8,1	75,1± 5,4	73,4± 4,5	80,7± 3,1	80,3± 3,0
СДД, мм рт.ст.	91,8± 1,1	96,6± 2,1	95,7± 3,2	90,0± 3,3	86,0± 3,9	94,0± 3,6	93,9± 2,1
ЧСС, мин	68,2± 1,07	82,3± 2,8***	83,1± 3,0***	70,6± 2,7	72,0± 3,2	78,2± 3,3**	78,7± 3,0**
УО, мл	66,7± 1,8	56,4± 2,4**	57,8± 3,2*	60,8± 4,1	60,6± 3,4	76,5± 4,5	76,3± 4,6
УИ мл/м ²	39,2± 0,8	33,2± 2,2***	34,0± 2,4***	35,8± 1,8**	35,6± 1,9**	45,0± 1,6***	44,9± 1,4***
МОК л/мин	4,5± 0,3	4,6± 0,5	4,8± 0,3	4,3± 0,4	4,4± 0,5	6,0± 0,3***	6,0± 0,3***
СИ л/мин/м ²	2,64± 0,06	2,7±0,0 7	2,8± 0,08	2,5± 0,07	2,6± 0,06	3,5± 0,08***	3,5± 0,09***
ОПСС, дин.с.,мин ⁻⁵	1632,5± 80,3	1680,8 ±74,5	1595,0 ±91,4	1674,4 ±85,3	1563,6 ±96,1	1253,4± 90,4**	1252,0± 87,5**

Примечание: *-p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001, по сравнению с показателями контрольной группы

Происходила компенсаторная реакция централизации кровообращения, что при сравнении с контрольной группой здоровых доноров проявлялось в 1а и 1б подгруппах: незначительным снижением АД сис. на 6,4% и 7,0%, повышением АД диаст. Также в 1а и 1б подгруппах отмечалось достоверное повышение ЧСС на 20,7% ($p < 0,001$) и на 21,8% ($p < 0,001$), а также снижение УО на 15,4% ($p < 0,01$) и на 13,3% ($p < 0,05$), а УИ соответственно на 15,3% ($p < 0,001$) и на 13,3% ($p < 0,001$).

Вследствие этого отмечалось статистически незначимое компенсаторное увеличение СВ соответственно на 2,2% и на 6,7%, при увеличении ОПСС на 3,0% в 1а подгруппе и снижении на 2,3% в 1б подгруппе, по сравнению с показателями контрольной группы. СИ при поступлении находился в пределах нормальных величин, но при этом отмечалась тенденция его увеличения в обеих подгруппах на 2,3% и 6,1% соответственно к показателям контрольной группы доноров (табл. 10).

Таким образом, проведенные исследования показали, что кровопотеря 1 класса (до 15% ОЦК) у больных с кровоточащей гастродуоденальной язвой компенсируется спазмом артериальных сосудов в большом круге кровообращения и не сопровождается выраженными расстройствами гемодинамики. В ответ на усиление постнагрузки и некоторое снижение сократительной способности сердца компенсаторная тахикардия на фоне сниженного ударного объема обеспечивает нормальные параметры минутного сердечного выброса (табл.10).

Сравнительный анализ показателей гемодинамики после лечения на 3–е и 7–е сутки у больных 1 группы показал стабилизацию основных параметров кровообращения в 1а и 1б подгруппах, по сравнению с данными при поступлении. На 3 сутки, по сравнению с данными при поступлении, отмечалась тенденция снижения АДсис на 3,8% и 2,8%, АДдиаст на 14,0% и 15,0%, СДД на 6,8% и 10,1%, ЧСС на 14,2% и 13,4%, ОПСС на 0,4% и 2,0%, СВ на 6,5% и 8,3%, СИ на 7,4% и 7,1%, а также повышение УО и УИ на 7,8% и 4,8% соответственно. На 7 сутки в 1а и 1б подгруппах процесс кровообращения был стабильным по сравнению с данными при поступлении: отмечалась тенденция повышения АДсис на 4,6% и 5,8%, УО на 35,6% и 32,0%, УИ на 35,5% и 32,1%, СВ на 30,4% и 25,0%,

СИ на 29,6% и 25,0%, а также снижение АДдиаст на 7,6% и 7,0%, СДД на 2,7% и 1,9%, ОПСС на 25,4% и 21,5%, ЧСС на 5,0% и 5,2%, соответственно по подгруппам (таблица 3.1).

Сравнение этих показателей в 1а и 1б подгруппах после лечения между 3 и 7 сутками показало, что процесс КИТ в динамике оказался эффективным уже на третьи сутки, так как фактически отмечалась только тенденция улучшения этих показателей на 7 сутки: повышения АДсис на 8,9% и 8,8%, АДдиаст на 7,5% и 9,4%, СДД на 4,4% и 9,2%, ЧСС на 10,8% и 9,3%, УО на 25,8% и 25,9%, СВ на 39,5% и 36,4%, СИ на 40,0% и 34,6%, УИ на 25,7% и 26,1%, а также снижение ОПСС на 25,1% и 19,9%, соответственно (таблица 3.1).

Динамический контроль показателей гемодинамики после лечения на 3–ие и 7–е сутки у больных обеих подгрупп 1 группы показал, что на фоне стабилизации кровообращения имеются постгеморагические реакции, при сравнении с контрольной группой здоровых доноров. По нашему мнению, являлось опосредованной реакцией организма при наличии у этих больных сопутствующей патологии: ИБС у 25,3%, ГБ у 18,5%, ХБП у 9,5%, сахарного диабета у 12,9% и др., что оказывало непосредственное влияние на показатели гемодинамики.

Мониторирование некоторых показателей кровообращения в динамике в 1а и 1б подгруппах и сравнению с данными контрольной группы показало незначительное снижение АДсис на 10,0% и 9,6% на 3-и сутки, а также на 2,0% и 1,6% на 7-е сутки; при этом отмечалось снижение АДдиаст на 0,5% и на 2,8% на 3-и сутки и его повышение на 6,9% и 6,4% на 7-е сутки; вследствие чего отмечалось снижение СДД на 2,0% и на 6,3% соответственно на 3-и сутки, а также его повышение 2,4 % и на 2,3% на 7-е сутки. Необходимо отметить, что эти показатели не были статистически значимыми и достоверными, а всего лишь выявлялась тенденция этих процессов. В то же время в 1а и 1б подгруппах отмечалось достоверное повышение ЧСС на 14,7% ($p<0,01$) и на 15,4% ($p<0,01$), по сравнению с контрольной группой, хотя эти значения находились в рамках нормативных значений. После коррекции кровопотери 1 класса в 1а и 1б

подгруппах выявлялось достоверное повышение УО и УИ, но, по сравнению с контрольной группой, УО оставался незначительно сниженным на 8,8% и на 9,1%, а УИ на 8,7% и на 9,2% на 3-и сутки, также отмечалось повышение УО на 14,7% и на 14,4%, а УИ-на 14,8% и на 14,5% на 7-е сутки соответственно по подгруппам.

Вследствии КИТ, восполнения ОЦК в повышенном объеме более 200% от кровопотери в 1a и 1b подгруппах наблюдалось повышение УО, УИ и ЧСС, что способствовало компенсаторному увеличению СВ и СИ, но на 3–и сутки они еще оставались незначительно сниженными на 4,4%, 2,2% и на 5,3%, 1,5%, на 7–ие сутки отмечалось их повышение на 33,3% ($p<0,001$), 33,3% ($p<0,001$) СВ и на 32,6% ($p<0,001$), 32,6% ($p<0,001$) СИ. Изменение СВ и СДД после лечения в динамике в 1a и 1b подгруппах, по сравнению с контрольной группой, показало тенденция снижение ОПСС на 2,6% и 4,2% на 3 –и сутки, также статистически достоверное уменьшение общего периферического сопротивления сосудов на 23,2% ($p<0,01$) и 23,3% ($p<0,01$) соответственно (таблица 3.1).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при ОГДК I класса возмещение кровопотери кристаллоидными плазмозаменителями, в указанных объемах при условии остановленного кровотечения, нормализовало практически все параметры гемодинамики на 3-и сутки от момента поступления в стационар, но сохранялись компенсаторные реакции организма, связанные с сопутствующей патологией, что требовало патогентической и симптоматической коррекции.

3.2. Кислородно-транспортная функция крови, газовый состав и кислотно-основное состояние у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях I класса при поступлении и в динамике лечения

Известно, что транспорт кислорода, его потребление, экстракция тканями, периферическое шунтирование и другие механизмы регуляции его баланса являются важнейшими в человеческом организме, так как поддержание

концентрации O_2 и CO_2 на нормальном уровне является необходимым условием полноценной жизнедеятельности и метаболизма.

В настоящее время выделяют несколько механизмов формирования критических состояний и наиболее часто встречаемые в клинической практике: интоксикационные расстройства организма, глобальный иммунный конфликт и необратимые расстройства метаболизма вследствие дефицита кислорода и др. Третий механизм является ведущим в генезе кровопотери.

В этой связи исследование транспорта кислорода у больных с гиповолемией вследствие кровопотери чрезвычайно важно, так как осложнения, сопровождающиеся нарушением кислородного баланса организма у этой категории больных, занимают ведущее положение в структуре развития осложнений и летальности.

Из факторов, приводящих к нарушению транспорта кислорода, прежде всего, следует указать на анемию, недостаточность кровообращения, дыхательные расстройства. Изучение этих функциональных параметров позволяет определять тактику неотложных лечебных мероприятий и тем самым способствовать улучшению их качества.

У обследованных больных обеих подгрупп 1 группы исходные показатели Hb , газов крови, КОС и других параметров при поступлении были фактически одинаковыми, так как не выявлялась статистически значимая разница по их данными. Однако при сравнении показателей Hb в 1а и 1б подгруппах с данными контрольной группы выявлялось достоверное снижение его концентрации на 28,3% ($p < 0,001$) и на 26,0% ($p < 0,001$). При этом отмечалось недостоверное снижение $St_a O_2$, на 3,7% и на 4,2%, $St_v O_2$, на 5,9% и на 4,8%, PaO_2 на 12,3 % ($p < 0,01$) и на 10,9% ($p < 0,01$), а также повышение PvO_2 на 1,4% и на 2,4%, соответственно снижение Hb и парциального напряжения кислорода в артериальной крови привело к снижению DO_2 и VO_2 в обеих подгруппах 1а и 1б на 29,4% ($p < 0,001$) и на 24,4% ($p < 0,001$), а также соответственно на 39,0% ($p < 0,001$) и на 40,0% ($p < 0,001$), соответственно (таблица 3.2).

Таблица 3.2. - Характер нарушений КТФ крови, газового состава и КОС у больных ОЯГДК 1 класса при поступлении и в динамике лечения (M±m)

Показатели	Контрольная группа n=30	При поступлении n=62		На 3-е сутки n=62		На 7-е сутки n=62	
		1a n=31	1b n=31	1a n=31	1b n=31	1a n=31	1b n=31
Hb, г/л	133,8± 3,1	96,0± 2,5***	99,0± 3,0***	105,0± 4,5***	111,0± 3,7***	114,0± 4,0***	123,0± 1,18**
PaO ₂ , мм рт. ст.	89,31± 2,46	78,3± 1,9**	79,6± 1,6**	83,2± 2,0	84,6± 2,1	88,3± 2,4	89,1± 2,3
PvO ₂ , мм рт. ст.	49,61± 6,9	50,3± 0,5	50,8± 0,4	48,6± 0,5	48,1± 0,4	46,4± 0,6**	46,0± 0,5***
Sta O ₂ , %	96,81± 0,62	93,2± 1,2**	92,7± 1,1**	94,1± 1,3	94,9± 2,0	95,2± 1,1	96,1± 1,3
Stv O ₂ , %	74,82± 4,2	70,4± 0,7***	71,2± 0,6***	72,3± 0,5**	73,1± 0,6	73,8± 0,6	74,4± 0,5
ДО ₂ , мл, мин м ²	757,8± 20,1	535,0± 14,6***	572,6±1 5,2***	552,3±1 4,9***	602,5± 17,1***	646,5± 18,3***	652,0± 18,7***
VO ₂ , мл/мин	172,1± 6,8***	104,9± 5,4***	103,2± 4,8***	93,7± 4,6***	95,9± 5,1***	128,4± 6,2***	130,2± 6,4***
ПШК	9,5± 0,7	16,0± 0,8***	15,5± 0,6***	17,9± 0,7***	16,3± 0,8***	9,8± 0,4	9,6± 0,5
pH, усл.ед	7,41± 0,05	7,32± 0,04	7,31± 0,06**	7,28± 0,02	7,38± 0,02	7,34± 0,03	7,37± 0,4
НСО ⁻³ , ммоль/л	21,51± 2,52	17,66± 1,26	17,2± 1,12*	15,5± 1,2	20,3± 0,5	19,3± 2,09	20,5± 3,5
BE, ммоль/л	1,5± 0,33	3,1± 1,06	3,0± 1,09	4,2± 1,36	1,5± 0,5	-3,2± 0,34	-1,8± 0,33

Примечание: *-p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 по сравнению с показателями контрольной группы

Выявлено, что при кровопотере I класса она компенсировалась защитными механизмами организма, сдвигами показателей центральной гемодинамики и не только реакцией централизации кровообращения, но и срабатыванием системы шунтов микроциркуляции, что не оказывало выраженного негативного воздействия на органы и системы. Происходила компенсаторная реакция в виде

повышения ПШК в обеих подгруппах 1a и 1b на 68,4% ($p < 0,001$) и на 63,2% ($p < 0,001$), по сравнению с показателями контрольной группы.

При поступлении больных с кровопотерей I класса также выявлялось статистически незначимое снижение pH в 1a и 1b подгруппах на 1,2% и 1,3%, но при этом достоверное снижение бикарбоната на 17,9% ($p < 0,05$) и 20,0% ($p < 0,05$) и повышенное BE на 106,7% и на 100,0%, соответственно, что также компенсировалось тремя механизмами буферной активности почек, легких и крови.

На 3-е сутки после коррекции кровопотери с использованием различных кристаллоидных растворов, нами наблюдалось улучшение показателей Hb и газов крови, DO_2 и VO_2 , но сохранение ПШК, однако эти показатели были все еще снижены, по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. Отмечалось снижение Hb в 1a и 1b на 21,5% ($p < 0,001$) и 17,0% ($p < 0,001$), при выявлялась недостоверное снижение $Sta O_2$, на 2,8% и на 2,0%, $Stv O_2$, на 3,4% и на 2,3%, PaO_2 на 6,8 % ($p < 0,01$) и на 5,3% ($p < 0,01$), PvO_2 на 2,0% и на 3,0% (таблица 3.2), соответственно. Несмотря на то, что после лечения повышение Hb и парциального напряжения кислорода в артериальной крови привело к увеличению DO_2 и VO_2 в обеих подгруппах, они все еще оставались сниженными, по сравнению с контрольной группой в 1a и 1b на 27,1% ($p < 0,001$) и на 20,5% ($p < 0,001$), а также соответственно на 45,6% ($p < 0,001$) и на 44,3% ($p < 0,001$) (таблица 3.2) соответственно. Это приводило к дальнейшему срабатыванию защитных механизмов адаптации и повышению ПШК на 88,4% ($p < 0,001$) и на 71,6% ($p < 0,001$), по сравнению с контрольной группой.

Необходимо отметить, что на 3-е сутки у больных с кровопотерей I класса, которым коррекция осуществлялась 0,9% физиологическим раствором, наблюдались сдвиги КОС в сторону ацидоза, pH в 1a подгруппе составляла $7,28 \pm 0,02$ усл. ед, HCO_3^- снизился до $15,5 \pm 1,2$ ммоль/л, BE до $-4,2 \pm 1,36$ ммоль/л, что являлось осложнением от применение этого кристаллоидного раствора. Т.е., несмотря на восполнение объема, стабилизацию параметров гемодинамики и

улучшение параметров КТФ, у этих больных сохранялись метаболические сдвиги требующие динамического контроля и коррекции.

В то же время больным 1b подгруппы в качестве кристаллоидного раствора использовался стерофундин изотонический, имеющий в своем составе нормальное содержание хлора и два буфера-ацетат и малат, которые коррегировали сдвиги КОС, рН в этой подгруппе составляла $7,38 \pm 0,02$ усл. ед, HCO^{-3} снизился до $20,3 \pm 0,5$ ммоль/л, ВЕ до $1,5 \pm 0,5$ (табл.11). Таким образом, уже к 3-им суткам у больных в 1b подгруппе наблюдается значительное улучшение параметров гемодинамики, процессов метаболизма и микроциркуляции и восполнение ОЦК.

Динамический контроль показателей КТФ на 7-е сутки у больных с кровопотерей I класса показал значительное улучшение состояния как в 1a, так и в 1b подгруппах, но некоторые показатели все еще снижены, по сравнению с контрольной группой доноров: по Hb на 14,8% ($p < 0,001$) и 8,1% ($p < 0,01$), но при выявляется достаточная $\text{Sta O}_2, \text{Stv O}_2$, (таблица 3.2). После 7-е суток лечение повышени Hb и парциального напряжения кислорода в артериальной крови привело к увеличению DO_2 и VO_2 в обеих подгруппах в зону нормативных значений, но они еще все еще оставались сниженными, по сравнению с контрольной группой в 1a и 1b на 14,7% ($p < 0,001$) и на 14,0% ($p < 0,001$), на 25,4% ($p < 0,001$) и на 24,3% ($p < 0,001$), но при этом отмечается стабилизация микроциркуляции, вследствие чего ПШК также пришёл в норму, при сравнении с контрольной группой, стабилизировался метаболизм, улучшилась доставка, потребеление и утилизация O_2 , что способствовало нормализации показателей КОС в обеих подгруппах (таблица 3.2).

Таким образом, исследования КТФ у больных ОЯГДК I класса показали, что лучше в качестве кристаллоидного раствора использовать стерофундин изотонический, так как уже к 3-им суткам у пациентов наблюдается значительное улучшение параметров гемодинамики, восполнение ОЦК, процессов метаболизма и микроциркуляции по сравнению с применением 0,9% физиологического

раствора, который вызывает гиперхлоремию и поддерживает нарушения КОС, микроциркуляции, что требует дополнительной коррекции.

3.3. Система гемостаза у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях I класса при поступлении и в динамике лечения

При госпитализации в клинику у обследованных больных обеих подгрупп 1 группы исходные показатели системы гемостаза отличаются незначительно, без статистически значимой разницы по показателям свертывания, антисвертывания и фибринолиза. Однако при сравнении этих показателей гемостаза при поступлении с контрольной группой выявлено, что кровопотеря у них компенсировалась защитными механизмами организма, и при этом они достоверно отличаются.

Анализ параметров коагуляционного гемостаза показал, что в ответ на кровопотерю происходила активация внутреннего механизма коагуляции. Отмечалось уменьшение концентрации гемоглобина, гематокрита и эритроцитов в обеих подгруппах 1а и 1б: Нв на 28,3% ($p < 0,001$) и на 26,0% ($p < 0,001$); Нт на 28,3% ($p < 0,001$) и на 26,0% ($p < 0,001$), Эр. на 28,3% ($p < 0,001$) и на 26,0% ($p < 0,001$); кроме того, отмечалось снижение тромбоцитов на 16,3% ($p < 0,05$) и на 18,1% ($p < 0,05$), соответственно по подгруппам. У больных 1а и 1б подгрупп выявлялась физиологическая гиперагрегация в связи с кровопотерей, которая достоверно увеличилась на 25,6% ($p < 0,001$) и на 24,4% ($p < 0,001$), по сравнению с показателями контрольной группы (таблица 3.3). Нами выявлены значительные изменения и других параметров гемостаза. Это проявлялось тем, что в 1а и 1б подгруппах укорачивалось ВСК по Ли-Уайту на 42,9% ($p < 0,001$) и на 33,9% ($p < 0,001$), АЧТВ на 26% ($p < 0,01$) и на 23,8% ($p < 0,01$), тенденция снижения ПВ на 10,5% и на 13,2%. Кроме этого, отмечалась выраженная тенденцией снижения концентрации фибриногена на 22,9%, 20,1%, активированного протеина С на 11,4% и на 10,2%, а также соответственно уровня АТШ на 9,0% и на 10,2% соответственно. Ретракция сгустка крови и РФМК практически не меняются, по

сравнению с показателями контрольной группы, но при этом фибринолитическая активность крови достоверно снижена в 1а подгруппе на 35,1% ($p<0,001$) и в 1b подгруппе на 37,9% ($p<0,001$) (таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Характер нарушений системы гемостаза у больных ОЯГДК 1 класса при поступлении и в динамике лечения ($M\pm m$)

Показатели	Конт-я группа n=30	При поступлении n=62		На 3-и сутки n=62		На 7-е сутки n=62	
		1а n=31	1b n=31	1а n=31	1b n=31	1а n=31	1b n=31
Гемоглобин, г/л	133,8± 3,1	96,0± 2,5***	99,0± 3,0***	105,0± 4,5***	111,0± 3,7***	114,0± ±4,0***	123,0± 1,18*
Гематокрит, %	44,6± 0,9	32,0± 0,7***	33,0±0,5 ***	35,0± 1,5***	37,0± 1,8***	38,0± 2,0**	41,0± 1,22*
Эритроциты $\times 10^{12}$ ед/л	4,46± 0,09	3,2± 0,18***	3,3± 0,2***	3,5± 0,2***	3,7± 0,3*	3,8± 0,3	4,1± 0,2
Тромбоциты $\times 10^9$ ед/л	221± 15,0	185± 8,0*	181,0± 11,0*	193,0± 2,0	205,0± 2,0	208,0± ±2,0	220,0± 3,0
Агрегации тромбоцит.	78,0± 2,3	98,0± 1,9***	97,0± 1,2***	93,0± 2,21***	82,0± 1,3	85,5± 2,2*	79,0± 1,13
ВСК по Ли- Уайту, мин	6,2±0,2	3,54± 0,45***	4,1± 0,38***	4,26± 0,51**	5,7± 0,31	6,4± 0,27	7,0± 0,41
АЧТВ, сек	40± 2,12	29,6± 2,5**	30,5± 2,6**	29,6± 1,3***	34,0± 1,3*	35,0± 2,0	39,0± 1,2
ПВ, сек	15,2± 0,5	16,8± 1,3	17,2± 2,2	17,0± 1,7	16,0± 2,2	17,0± 0,3**	15,5± 0,2
Фибриноген, г/л	2,88± 0,89	2,22± 0,2	2,3± 0,3	2,44± 0,2	2,48± 0,4	2,4± 0,2	3,1± 0,1
Протеин С	88,0± 2,6	78,0± 7,0	79,0± 8,0	91,0± 3,0	88,0± 3,5	89,0± 4,5	86,0± 4,0
Антитромбин Ш	105,5± 6,1	96,0± 7,0	94,7± 8,0	96,0± 7,0	100,0± 4,0	102,5±1 1,0	110,0± 4,0
Ретракция, %	48,4± 2,0	45,5± 3,5	44,6± 1,3	46,0± 0,4	46,6± 0,2	48,5± 0,5	54,2± 0,3**
ФАК, %	17,4± 1,12	11,3± 1,15***	10,8± 1,14***	13,0± 1,12**	13,0± 1,15**	11,0± 1,1***	16,0± 1,2
РФМК (мг/100мл)	4,1± 0,09	3,9± 0,03*	3,8± 0,03**	3,79± 0,02**	3,9± 0,03*	3,8± 0,2	3,8± 0,03**

Примечание: *- $p<0,05$; **- $p<0,01$; *** - $p<0,001$, по сравнению с показателями контрольной группы

Следовательно, даже сравнительно небольшая кровопотеря у больных с гастродуоденальными язвами сопровождалась заметными сдвигами в системе гемостаза. Кровопотеря 1 класса (до 750 мл) сопровождается умеренными нарушениями гемостаза, активацией агрегационной функции тромбоцитов и коагуляции, ослаблением фибринолиза, которые носят адаптационный характер и направлены на остановку кровотечения.

Изучение характера нарушений системы гемостаза в динамике на 3 сутки госпитализации в процессе КИТ показало, что у обследованных больных обеих подгрупп 1 группы показатели имели незначительные отличия друг от друга. Также выявлено, что на 3 сутки после коррекции и ИТТ показатели гемостаза компенсировались защитными механизмами организма и его звенья значительно улучшились. Но, несмотря на проведенные мероприятия, все еще сохранялись некоторые достоверные отличия по сравнению с контрольной группой. На 3-сутки, по сравнению с показателями контрольной группы, в 1a и 1b подгруппах все еще отмечалось уменьшение: Hb на 21,5% ($p < 0,001$) и на 17,0% ($p < 0,001$), Ht на 21,5% ($p < 0,001$) и на 17,0% ($p < 0,001$), эритроцитов на 21,5% ($p < 0,001$) и на 17,0% ($p < 0,001$) соответственно. Кроме этого, выявлена тенденция уменьшения количества тромбоцитов на 12,7% и 7,2%, а также неполного разрешения процессов гиперагрегации, которая была еще повышена на 9,2% в 1a подгруппе и на 5,1% в 1b подгруппе, по сравнению с нормой (таблица 3.3).

Необходимо отметить, что в зависимости от примененного раствора кристаллоида другие параметры гемостаза и метаболизма также стабилизируются, но еще имеют определенные сдвиги, что проявлялось укорочением ВСК по Ли-Уайту на 31,3% ($p < 0,001$) в 1a подгруппе и на 8,1% в 1b подгруппе, АЧТВ на 26% ($p < 0,001$) и на 15,0% ($p < 0,05$), незначительным повышением ПВ на 11,8% и на 5,3%, соответственно по подгруппам. Хотя концентрация фибриногена на 3 сутки находится в пределах нормативных значений, но, по сравнению с показателем контрольной группы, все еще отмечается тенденция снижения его концентрации на 15,3% и 13,9%, что также происходит с активированным протеином С только в

подгруппе 1а, который снизился на 3,4%, в 1 б подгруппе не наблюдается никакой статистически достоверной разницы. В свою очередь, это отражено на уровне АТШ, который остается сниженным еще на 9,0% и на 5,2% по подгруппам. Анализ показателей ретракция сгустка крови и РФМК на 3 сутки в процессе лечения практически не меняются и статистически сравним с контрольной группой, но при этом, несмотря на повышение фибринолитической активности крови, она имеет все еще имеет тенденцию к снижению на 25,3% в обеих подгруппах (таблица 3.3).

Таким образом, кровопотеря 1 класса (до 750 мл) сопровождается умеренными нарушениями гемостаза, активацией тромбоцитов и коагуляционного звена, с явлениями снижения активности фибринолиза, которые носят адаптивный характер и направлены на остановку кровотечения. Инфузия кристаллоидов в указанных объемах вполне адекватно к 3 –м суткам эту кровопотерю возмещает. Однако, способность 0,9% хлорида натрия вызывать развитие метаболического ацидоза неблагоприятно сказывается на системе гемостаза. Как показывают результаты лабораторных исследований, ряд показателей стабилизируются в обеих подгруппах, но через 3 дня после возникновения инцидента у подгруппы 1б эти процессы более устойчивы, чем в 1а подгруппе. Исследования показали, что у пациентов 1б подгруппы нормализация параметров системы гемостаза происходила быстрее и к 3-м суткам от момента поступления все исследуемые показатели статистически не отличались от контрольных величин по многим параметрам, кроме гемоглобина.

Следовательно, в этом аспекте несомненные преимущества имеет стерофундин изотонический, который, не влияя на внутреннюю среду организма, обеспечивает нормализацию гемостаза уже через 3-е суток от момента госпитализации, при сравнении с 1а подгруппой и контрольной группой.

Изучение характера нарушений системы гемостаза на 7 сутки госпитализации в процессе КИТ показало, что у обследованных больных обеих подгрупп показатели системы гемостаза фактически имели мало отличий, так как проведенная соответствующая ИТТ, объём инфузии были достаточными для

достижения клинического эффекта, восполнения ОЦК и остановки кровотечения. Однако, анализ параметров коагуляционного гемостаза показал, что в ответ на кровопотерю и средне-объёмную инфузионную терапию оставались некоторые его лабораторные изменения. На 7-сутки несмотря на стабилизацию состояния, клиническое и лабораторное улучшение у пациентов с 1 классом кровопотери, по сравнению с контрольной группой все еще отмечалось уменьшение в 1a и 1b : гемоглобина, гематокрита и эритроцитов на 14,8% и на 8,1%, а также снижение тромбоцитов на 5,9% и 0,5%. На 7-е сутки почти купировалась физиологическая гиперагрегация тромбоцитов в подгруппе в 1b и выявлялась тенденция повышения в 1a подгруппе на 9,6% (таблица 3.3). Другие параметры гемостаза представляли незначительные сдвиги в 1a подгруппе, при этом 1b подгруппе достигали контрольного уровня по ВСК по Ли-Уайту, АЧТВ, ПВ. Отмечено снижение концентрации фибриногена в 1a подгруппе на 16,7% и его повышение на 7,6% в 1b подгруппе. Фибринолитическая активность крови имеет тенденцию к снижению на 36,8% в 1 a и на 8,0% в подгруппе 1b, соответственно.

Как видно из представленных данных, применение строфундина даёт преимущество больным в 1b подгруппе по сравнению с 1a подгруппой и способствует стабилизации всех параметров системы гемостаза в течение 7-дневной после возникновения инцидента с кровопотерей, которые достигают практически контрольных значений, но по отдельным элементам требуется дальнейшая коррекция.

Таким образом, кровопотеря 1 класса (до 750 мл) сопровождается умеренными нарушениями гемостаза, активацией тромбоцитов и коагуляционного звена, с явлениями снижения активности фибринолиза, которые носят адаптивный характер и направлены на остановку кровотечения. Инфузия кристаллоидов в указанных объемах уже на 3 –и сутки в полне адекватно эту кровопотерю возмещает, но еще имеются элементы нестабильности в системе антисвертывания и ФАК, которые практически нормализуются к 7 суткам после перенесенной кровопотери у больных 1b подгруппы получавших ИТТ со строфундином изотоничеком. В тоже время, как в 1a, так и в 1b

подгруппах, не смотря на стабилизацию параметров системы гемостаза, имела место анемия легкой степени, требующая дальнейшей коррекции и проведения базисной терапии ЯЖ и ЯДПК.

3.4. Свободнорадикальное перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях I класса при поступлении и в динамике лечения

Доказанным фактом является то, что при стрессовых и критических состояниях, при выявляются процессы нарушения параметров гомеостаза, в том числе микроциркуляции и реологии, водно-электролитного баланса и КОС, а также другие нарушения метаболизма, приводящие к гипоксии, свободнорадикальному перекисному окислению липидов и сдвигам механизмов, регулирующих антиоксидантную защиту организма.

При ОЯГДК включаются патогенетические механизмы приводящие к дисбалансу эндотелиальной мембраны, и нарушению её проницаемости, в основе чего лежат процессы, происходящие с адгезированными и дегранулированными нейтрофильными лейкоцитами, освобождающими протеазы (эластазу, коллагеназу, катепсины С, Д и Е и др.). Эти процессы связаны с активизацией комплемента с последующей агрегацией гранулоцитов и фактора Хагемана, сопровождающиеся увеличением активности фрагментов комплемента, секвестрацией нейтрофилов, повышением их адгезии к эндотелиальным клеткам и последующим их поражением. Фактическому началу ДВС способствует активизация фактора Хагемана, являющегося патогенетическим звеном, при котором инициируется превращение плазминогена в плазмин и активация фибринолиза с появлением в системе циркуляции ПДФ, вызывающих повреждение эндотелия, повышение его проницаемости при одновременном проявлении токсического эффекта.

Взаимосвязанным патогенетическим механизмом при ОЯГДК также является активизация калликреин-кининовой системы, которая инициируется этим

же фактором, при этом брадикинин, являющийся конечным продуктом, вызывает увеличение проницаемости капилляров, превращая проренин в ренин и ангиотензин в ангиотензин II, что приводит к системной вазоконстрикции, нарушению микроциркуляции, клеточного метаболизма и гипоксии. В процессе эндотелиальной дисфункции свободные радикалы, ферменты и другие БАВ повреждают клеточные мембраны, что приводит к перекисидации липидов, из которых состоят мембраны, а также разрушают гиалуроновую кислоту, связывающую массу соединительной ткани, увеличивая проницаемость мембран и нарушения не только на микроциркуляторном, но также на системном и органном уровнях.

Между ферментативным и перекисным окислением баланс поддерживается эндогенной антиоксидантной системой, нарушение защитного механизма которого способствует избыточному накоплению высокотоксичных продуктов.

Исходя из целей и задач исследования, для оценки тяжести гипоксии, интенсивности процессов перекисидации, деструкции клеточных мембран и состоятельности антиоксидантной защиты, что требуется для целенаправленного проведения профилактических и лечебных мероприятий, нами изучены их маркеры при поступлении в зависимости от объема кровопотери и в динамике лечения. При этом необходимо отметить, что имеют значение не столько абсолютные величины показателей ПОЛ, сколько соотношение с показателями антиоксидантной системы.

У больных ОЯГДК 1 группы при поступлении в стационар изучаемые параметры в обеих подгруппах 1a и 1b практически были одинаковыми, так как отсутствовала статистически достоверная разница по показателям МДА, ДК и СОД. Однако при сравнении с показателями контрольной группы отмечено достоверное повышение содержания первичного продукта перекисного окисления липидов - диеновых конъюгатов (ДК) и концентрации малонового диальдегида в 1a и 1b подгруппах на 12,5% ($p < 0,001$) и 16,7% ($p < 0,001$), а также соответственно на 28,6% ($p < 0,001$) и на 29,5% ($p < 0,01$), соответственно. Повышение продуктов ПОЛ происходило на фоне процессов угнетения антиоксидантной активности, так как в

то же время отмечается снижение СОД на 9,5% ($p<0,001$) и на 14,4% ($p<0,001$) (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Некоторые показатели свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты больных ОЯГДК 1 класса при поступлении и в динамике лечения ($M\pm m$)

Показатели	Контр-я группа n=30	При поступлении n=62		На 3-е сутки n=62		На 7-е сутки n=62	
		1a n=31	1b n=31	1a n=31	1b n=31	1a n=31	1b n=31
МДА м/мол /мл	0,58± 0,03	0,755± 0,02***	0,76± 0,05**	0,68± 0,03*	0,62± 0,02*	0,64± 0,03	0,58± 0,04
ДК E 232/мл	2,4± 0,06	2,7± 0,04***	2,8± 0,06***	2,5± 0,04	2,3± 0,08	2,4± 0,01	2,4± 0,04
СОД ус/ед	18,2± 0,19	16,5± 0,26***	15,6± 0,7***	16,1± 0,5***	17,2± 0,3	17,0± 0,3**	18,0± 0,2

Примечание: *- $p<0,05$; **- $p<0,01$; ***- $p<0,001$, по сравнению с показателями контрольной группы

Следовательно, проведенные исследования при поступлении показали, что кровопотеря I класса сопровождается формированием оксидантного стресса, который чреват серьезными биохимическими последствиями, вплоть до апоптоза клеток.

Динамический контроль этих показателей на 3-е сутки после лечения разными кристаллоидными растворами показал положительные сдвиги в обеих подгруппах, но более выраженных в 1b, так как при сравнении с показателями при поступлении выявлялось достоверное снижение ПОЛ и повышение СОД. При этом сравнение с данными контрольной группы показало, что все еще выявляется повышенное содержания ДКв 1a на 4,2% и его снижение на 4,2% 1b подгруппе, а концентрации МДА повышена на 15,8% ($p<0,05$) и на 5,6% ($P<0,05$) соответственно. На фоне снижения продуктов ПОЛ на 3-е сутки после лечения улучшались процессы антиоксидантной активности, но СОД оставалась сниженной, по сравнению с контрольной группой достоверно на 11,7% ($p<0,001$) и статистически недостоверно на 5,7% в 1a подгруппе (таблица 3.4).

На 7-е сутки после лечения в 1a подгруппе концентрация МДА все еще оставалась незначительно повышенной на 9,0%, СОД снижена, соответственно, на 6,7%. В то время как в 1b подгруппе МДА, ДК и СОД при сравнении с показателями контрольной группы фактически не имели статистически достоверной разницы (табл. 13).

Следовательно, в 1a подгруппе инфузия физраствора, несмотря на восполнение ОЦК и улучшение параметров гемодинамики, опосредственно оказывает несущественное влияние на процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов и метаболический ацидоз. В 1b отмечается значительное улучшение этих параметров уже к 3-м суткам, а к 7 суткам они корректируются до уровня контрольной группы, что связано с достаточным восполнением ОЦК, улучшением микроциркуляции и метаболизма, а также нормализацией КОС.

Глава 4. Изменения функциональных параметров у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях с объемом кровопотери II класса

Нами анализированы репрезентативные сведения о 60 больных с ОЯГДК с кровопотерей II класса (750-1500 мл, 15-30% ОЦК) при поступлении и в динамике лечения. Пациенты были разделены на две подгруппы: 2а - 30 пациентов, которым переливали стерофундин изотонический в объеме 200% от величины кровопотери и 2б - 30 больных, у которых в ИТТ использовался стерофундин изотонический 2400 мл и раствор модифицированного желатина –гелофузин 800 мл. Объем переливаемых жидкостей был аналогичным в обеих подгруппах 2 группы. По вышеуказанным 6 основным признакам сравниваемые подгруппы были репрезентативными.

4.1. Функциональное состояние гемодинамики большого круга кровообращения у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях II класса при поступлении и в динамике лечения

У пациентов с ОЯГДК со II классом кровопотери (750-1500 мл) при поступлении в клинику показатели центральной гемодинамики в 2а и 2б подгруппах были статистически достоверно не различимы, так как не выявлялась статистически значимая разница, хотя эти данные напрямую зависели от объема кровопотери, которая также еще отягощалась сопутствующей патологией, что косвенно свидетельствует об их репрезентативности.

Выявлено, что при поступлении больных, несмотря на срабатывание компенсаторных защитных механизмов организма, показатели центральной гемодинамики оказывались в субкомпенсированном функциональном состоянии, что негативно воздействовало на органы и системы. При этом происходила централизация кровообращения на фоне выраженного снижения ОЦК, плазменного и глобулярного объема. Поэтому при сравнении показателей гемодинамики с данными контрольной группы здоровых доноров выявлялось, что

в 2а и 2б подгруппах: отмечалось выраженная тенденция снижения АДсис на 14,6% и 16,3%, достоверное повышение АДдиаст на 16,1% ($p<0,01$) и на 18,1% ($p<0,001$), что приводило к снижению СДД на 15,3% ($p<0,001$) и на 17,0% ($p<0,001$), соответственно. В 2а и 2б подгруппах отмечалось достоверное повышение ЧСС на 73,2% ($P<0,001$) и на 74,5% ($P<0,001$), на фоне статистически достоверного снижения УО на 29,1% ($p<0,001$) и на 27,7% ($p<0,001$), уменьшение УИ на 29,1% ($p<0,01$) и на 27,6% ($p<0,001$), соответственно по подгруппам (таблица 4.1).

Таблица 4.1. - Некоторые показатели центральной гемодинамики у больных ОЯГДК II класса при поступлении и в динамике лечения ($M\pm m$)

Показатели	Контр-я группа n=30	При поступлении n=60		На 3-е сутки n=55		На 7-е сутки n=53	
		2а n=30	2б n=30	2а n=27	2б n=28	2а n=25	2б n=28
АДсис. мм рт.ст.	123± 12	105± 6,0	103± 5,0	120± 8,2	122± 6,5	128± 4,5	129,0± 4,3
АДдиас мм рт.ст	75,3± 2,1	63,2± 3,0**	61,7± 2,4***	74,0± 4,6	73,0± 4,3	79,0± 3,4	78,0± 2,6
ЧСС, мин	68,2± 3,7	118,1± 5,4***	119,0± 6,8***	72,7± 2,1	78,2± 4,1	70,0± 4,5	72,2± 4,2
СДД, мм рт.ст.	91± 1,1	77,1± 2,1***	75,5± 2,7***	89,3± 3,2	89,3± 2,9	95,3± 2,6	95,0± 3,2
УО, мл	66,7± 2,5	47,3± 2,4***	48,2± 3,2***	65,8± 4,0	65,3± 2,4	72,5± 2,2	74,2± 2,4*
УИ мл/м ²	39,2± 2,8	27,8± 2,2**	28,4± 2,4**	38,7± 2,9	38,4± 2,5	42,6± 2,4	43,6 ±2,0
МОК л/мин	4,5± 0,3	5,6± 0,2**	5,7± 0,3**	4,8± 0,2	5,1± 0,2	5,0± 0,3	5,4± 0,2*
СИ л/мин·м ²	2,6± 0,1	3,3± 0,1***	3,4± 0,3*	2,8± 0,5	3,0± 0,5	2,9± 0,4	3,2± 0,5
ОПСС, дин.с., мин ⁻⁵	1617,8± 105,3	1101,4± 100,1**	1059,6± 50,9***	1488,3 ±65,3	1400,8 ±85,6	1524,8± 120,4	1407,4 ±118,3

Примечание: *- $p<0,05$; **- $p<0,01$; *** - $p<0,001$, по сравнению с показателями контрольной группы

В процессе компенсаторных реакций отмечалось статистически значимое в 2а и 2б подгруппах: увеличение СВ на 24,4% ($p<0,01$) и на 26,7% ($P<0,001$),

снижение УИ на 29,1% ($p < 0,01$) и на 27,6% ($p < 0,001$), а также повышение СИ на 26,9% ($p < 0,001$) и на 30,8% ($p < 0,05$), соответственно. При этом в обеих подгруппах выявлено снижение ОПСС на 31,9% ($p < 0,01$) и на 34,5% ($p < 0,001$), по сравнению с показателями контрольной группы (таблица 4.1).

Сравнительный анализ показателей гемодинамики после лечения на 3–и и 7-е сутки у больных 2 группы показал стабилизацию основных параметров кровообращения в 2а и 2б подгруппах, по сравнению с данными при поступлении. На 3 сутки, по сравнению с данными при поступлении, отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение АДсис на 14,3% и 18,4%, АДдиаст на 17,1% и 18,3%, УО на 39,1% и 35,5%, ОПСС на 35,1% и 32,2%, УИ на 39,2% и 35,2%, а также снижение СДД на 38,4% и 34,3%, ЧСС на 15,8% и 18,3%, СВ на 12,0% и 8,2%, СИ на 15,2% и 11,8%, соответственно. На 7 сутки в 2а и 2б подгруппах процесс кровообращения относительно стабилизировался, по сравнению с данными при поступлении: отмечалось статистически достоверное ($p < 0,01$) повышение АДсис на 21,9% и 25,2%, АДдиаст на 25,0% и 26,4%, УО на 53,3% и 53,9%, ОПСС на 38,4% и 32,8%, УИ на 53,2% и 53,5%, а также снижение СДД на 40,7% и 39,3%, ЧСС на 23,6% и 25,8%, СВ на 10,7% и 5,3%, СИ на 12,1% и 5,9%, соответственно (таблица 4.1).

Сравнение этих показателей в 2а и 2б подгруппах после лечения между 3 и 7 сутками показало, что процесс КИТ в динамике оказался эффективным уже на третьи сутки, так как фактически отмечалась только тенденция улучшения этих показателей на 7 сутки: повышение АДсис на 6,7% и 5,7%, АДдиаст на 6,8% и 6,8%, УО на 10,2% и 13,6%, СВ на 3,6% и 6,7%, ОПСС на 2,5% и 0,5%, СИ на 3,6% и 6,7%, УИ на 10,1% и 13,5%, а также снижение СДД на 3,7% и 7,7%, ЧСС на 6,7% и 6,4%, соответственно.

Динамический контроль показателей гемодинамики после лечения на 3–и и 7-е сутки у больных обеих подгрупп 2 группы показал стабилизацию основных параметров кровообращения, но также и наличие некоторых постгеморагических реакций, при сравнении с контрольной группой, что также связано с наличием у этих больных сопутствующей патологии, как и у больных ОЯГДК 1 класса.

Необходимо отметить, что некоторые показатели гемодинамики в 2а и 2б подгруппах после КИТ по сравнению с данными контрольной группы изменились: статистически не значимое снижено АДсис на 2,4% и 0,8% на 3-е сутки, а также его повышено на 4,1% и 4,9% на 7-е сутки; при этом также отмечалось снижение АДдиаст на 1,7% и на 3,1% на 3-и сутки и соответственно его повышение на 4,9% и 3,6% на 7-е сутки; вследствие чего отмечалось снижение СДД на 1,8% и на 1,8% на 3-е сутки, его повышение 4,7 % и на 4,4% на 7-е сутки. Т.е фактически всего лишь выявлялась тенденция этих процессов, так как показатели не были статистически значимыми. Необходимо отметить, хотя ЧСС находилась в рамках нормативных значения, но, по сравнению с контрольной группой, в 2а и 2б подгруппах отмечалась также их незначительная тенденция к увеличению: ЧСС на 6,6% и на 14,7% на 3-е сутки и на 2,6% и 5,9% на 7-ие сутки, соответственно по подгруппам.

После коррекции ОЯГДК 2 класса в 2а и 2б подгруппах выявлялось достоверное повышение УО и УИ, но, по сравнению с контрольной группой, УО оставался незначительно сниженным на 1,3% и на 2,1%, УИ на 1,3% и на 2,0% на 3-е сутки, также отмечалось повышение УО на 8,7% и на 11,2%, УИ на 8,8% и на 10,2% на 7-ие сутки, соответственно по подгруппам.

Вследствие активной коррекции и восполнения ОЦК в повышенном объёме более 200% от кровопотери в 2а и 2б подгруппах выявлялось увеличение УО, УИ, ЧСС, что способствовало компенсаторному увеличению СВ и СИ, на 3–е сутки они уже были незначительно повышенными на 6,7%, 13,3% СВ и на 15,4%, 11,5% СВ, а на 7–ие сутки отмечалась тенденция их увеличения 11,1%, 20,0% ($p < 0,05$) МОК и соответственно, на 11,5% и на 23,1% СИ. Вследствие нормализации минутного кровообращения и СДД после лечения в динамике в 2а и 2б подгруппах, по сравнению с контрольной группой, отмечалась тенденция снижение ОПСС на 8,0% и 13,4% на 3 –е сутки, на 5,7% и 13,0%, соответственно. на 7–е сутки (таблица 4.1).

Следовательно, у анализируемых нами больных кровопотеря до 1500 мл компенсировалась централизацией кровообращения, что приводило в

соответствие ОЦК емкости сосудистого русла и обеспечивало сохранение основных параметров центральной гемодинамики на приемлемом уровне. О том, что обнаруженные сдвиги в системе кровообращения обусловлены кровопотерей и формированием адаптивных механизмов в ответ на гиповолемию, свидетельствует тот факт, что на фоне остановленного кровотечения и проведения адекватной инфузионной терапии уже на 3-и сутки после госпитализации все основные параметры центральной гемодинамики у больных обеих групп достигли контрольных величин.

4.2. Характер нарушений кислородно-транспортной функции крови, газового состава и параметров кислотно-основного состояния

У пациентов ОЯГДК II класса с кровопотерей до 1500 мл в обеих подгруппах 2а и 2б при поступлении в стационар развилась артериальная гипоксемия и вследствие этого компенсаторная одышка, артериальная гипокапния. Имевшаяся анемия сопровождалась снижением объемного содержания кислорода в артериальной крови, что даже на фоне компенсаторного сердечного выброса обусловило снижение транспорта кислорода. Последнее обстоятельство, хотя и частично компенсировалось увеличением экстракции кислорода из венозной крови, сопровождалось развитием метаболического ацидоза. Проведенные исследования показали, что больным данной группы наряду с инфузией плазмозаменителей требуется оксигенотерапия и инотропная поддержка.

Анализ показателей (таблица 4.2) КТФ обеих подгрупп 2 группы при поступлении показал отсутствие статистически значимой разницы, что указывало на репрезентативность сравниваемых больных. При сравнении показателей Hb в 2а и 2б подгруппах с данными контрольной группы выявлено их достоверное снижение на 39,5% ($p < 0,001$) и на 37,2% ($p < 0,001$). При этом отмечалось достоверное снижение $Sta O_2$ на 6,6% ($p < 0,001$) и на 5,8% ($p < 0,001$), $Stv O_2$ на 13,4% ($p < 0,001$) и на 11,9% ($p < 0,001$), соответственно PaO_2 на 25,3 % ($p < 0,001$) и на

23,6% ($p<0,001$), а также повышение PvO_2 на 3,6% и на 5,0%, соответственно. Выраженная анемия и гипоксемия, снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови привели к значимому снижению DO_2 и VO_2 в обеих подгруппах 2а и 2б на 27,0% ($p<0,001$) и на 25,1% ($p<0,001$), а также на 16,7% ($p<0,01$) и на 16,2% ($p<0,01$), соответственно (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Характер нарушений КТФ крови, газового состава и КОС у больных ОЯГДК II класса при поступлении и в динамике лечения ($M\pm m$)

Показатели	Контр-я группа n=30	При поступлении n=60		На 3-е сутки n=60		На 7-е сутки n=60	
		2а n=30	2б n=30	2а n=30	2б n=30	2а n=30	2б n=30
НВ, г/л	133,8± 3,1	81,0± 2,5***	84,0± 3,0***	90,0 ± 4,5***	96,0± 3,7***	99,0± 4,0***	108,0± 1,2***
PaO_2 , мм рт. ст.	89,31± 2,46	66,7± 1,4***	68,2± 1,7***	79,4± 1,6**	84,0± 2,0	85,3± 2,2	86,2± 2,4
PvO_2 , мм рт. ст.	49,61± 0,69	51,4± 0,4*	52,1± 0,4**	50,4± 0,5	48,1± 0,3	49,7± 0,4	46,1± 0,5***
$Sta O_2$, %	96,81± 0,62	90,4± 0,5***	91,2± 0,6***	92,2± 0,7***	94,8± 0,5*	94,2± 0,7**	96,5± 0,6
$Stv O_2$, %	74,82± 0,64	64,8± 0,4***	65,9± 0,5***	66,1± 0,6***	67,3± 0,6***	68,4± 0,5***	70,5± 0,4***
DO_2 , мл, мин m^2	757,8± 20,1	553,1± 13,7***	567,7± 12,6***	517,8± 13,4 ***	603,4± 14,5***	606,2± 15,6***	731,6± 14,6
VO_2 , мл/мин	172,1± 6,8	143,4± 6,3**	144,2± 6,7 **	125,3± 5,3***	140,3± 5,8**	129,0± 4,7***	139,6± 5,2***
ПШК	9,5± 0,7	7,7± 0,5*	7,3± 0,4 **	11,9± 0,7*	10,0± 0,6	11,8± 0,6*	10,1± 0,5
pH, ус.ед	7,41± 0,05	7,28±0,0 5*	7,27± 0,1*	7,30± 0,01*	7,38± 0,01	7,34± 0,01	7,4± 0,02
AB, моль/л	21,51± 2,52	14,8± 1,3	15,1± 1,1	18,5± 1,5	20,1± 0,5	19,8± 2,1	21,0± 0,02
BE, моль/л	1,5± 0,33	-5,6± 1,1	-6,1± 1,1	-3,6± 0,4***	-2,7± 0,5*	-2,0± 2,3	-1,2± 0,01

Примечание: *- $p<0,05$; **- $p<0,01$; *** - $p<0,001$, по сравнению с показателями контрольной группы

При кровопотере II класса также срабатывают защитные механизмы организма, которые компенсируются сдвигами показателей центральной гемодинамики, централизацией кровообращения и периферическим шунтированием крови. Происходила компенсаторная реакция в виде снижения ПШК в обеих подгруппах 2а и 2б на 18,9% ($p<0,05$) и на 23,2% ($p<0,01$) по сравнению с показателями контрольной группы.

При поступлении у больных с кровопотерей II класса также выявлялся ацидоз и статистически достоверное снижение рН в 2а 2б подгруппах на 1,8% ($p<0,05$) и 1,9% ($p<0,05$), бикарбоната на 31,2% ($p<0,05$) и 29,8% ($p<0,05$) и ВЕ на 273,3% и на 306,7%, соответственно. Эти сдвиги КОС, в основном связаны с нарушением механизмов их регуляции вследствие выраженных нарушений параметров как центральной гемодинамики, так и регионарного кровотока почек, легких, которые наравне с буферной активностью крови являются регуляторами буферную активность.

На 3-е сутки после коррекции кровопотери с использованием различных кристаллоидных растворов и коллоидного гелофунизина нами выявлялось улучшение показателей Нв и газов крови, DO_2 и VO_2 , но эти показатели в 2а и 2б подгруппах были все еще снижены, по сравнению с контрольной группой: Нв на 22,7% ($p<0,001$) и 28,3% ($p<0,001$), $Sta O_2$ на 4,8% и на 2,1%, $Stv O_2$ на 11,7% и на 10,1%, PaO_2 на 11,0 % ($p<0,01$) и на 5,9% ($p<0,01$) (таблица 4.2), соответственно. Анализ DO_2 и VO_2 в обеих подгруппах после лечения показал, что, несмотря на повышение Нв и парциального напряжения кислорода в артериальной крови эти показатели все еще оставались сниженными, по сравнению с контрольной группой: в 2а и 2б на 31,4% ($p<0,001$) и на 20,4% ($p<0,001$), а также соответственно на 27,2% ($p<0,001$) и на 18,5% ($p<0,01$) (таблица 4.2). Также на 3-е сутки после КИТ отмечается повышение ПШК на 25,3% ($p<0,001$) и на 5,3%, по сравнению с контрольной группой.

Необходимо отметить, что на 3-е сутки у больных с кровопотерей II класса отмечалось коррекция нарушений КОС в сторону улучшения, рН в 2а подгруппе составляла $7,3\pm 0,01$ усл. ед, HCO_3^- повысился до $18,5\pm 1,5$ ммоль/л, ВЕ до $-3,6\pm 0,4$

ммоль/л. В то же время в 2b подгруппе рН составляла $7,38 \pm 0,01$ усл. ед, HCO_3^- повысился до $20,1 \pm 0,5$ ммоль/л и ВЕ до $-2,7 \pm 0,5$, соответственно (таблица 4.2), что указывает на эффективность 2 схемы лечения. Т.е. в 2b подгруппе больных которым кроме стерофундина изотонического применялся коллоидный гелофузин наблюдали более быстрое восполнение ОЦК, коллоидно-онкотического давления, стабилизацию параметров центральной и регионарной гемодинамики, микроциркуляции, а также улучшения параметров КТФ.

Динамический контроль показателей КТФ на 7-е сутки после лечения у больных с кровопотерей II класса показал значительное улучшение состояния этих больных как 2a, так и 2b подгруппах, однако, эти показатели все еще были снижены. по сравнению с контрольной группой доноров: по Hb на 26,0% ($p < 0,001$) и 19,3% ($p < 0,001$), при этом выявлялась достаточная $\text{Sta O}_2, \text{Stv O}_2$, соответственно $\text{PaO}_2, \text{PvO}_2$ в 2b подгруппе и незначительное уменьшение в 2a подгруппе (таблица 4.2). После лечения на 7-е сутки повышение Hb и парциального напряжения кислорода в артериальной крови привело к увеличению DO_2 и VO_2 в обеих подгруппах. Но в зону нормативных значений попали больные из 2b подгруппы, при том, что у пациентов 2a подгруппы DO_2 оказался еще сниженным на 20,0% ($p < 0,001$) и VO_2 уменьшен на 25,0% ($p < 0,001$), соответственно по сравнению с контрольной группой. вследствие чего показатели ПШК в 2b не имели статистически значимой разницы, а в 2a подгруппе выявлялось его повышение на 24,2% ($p < 0,001$). Это указывало на стабилизацию микроциркуляции, улучшение метаболизма, доставки, потребеления и утилизации O_2 , нормализацию показателей КОС в 2b подгруппе и необходимость дальнейшей коррекции в 2a подгруппе (таблица 4.2).

Таким образом, исследования КТФ у больных ОЯГДК II класса показали, что для коррекции более эффективно применение кристаллоидного раствора стерофундина изотонического и коллоидного раствора Гелофузина в указанных объемах, так как уже к 3-им суткам у этих больных наблюдается фактическая стабилизация гемодинамики, клинически приемлемое восполнение ОЦК,

нормализация КОД, процессов метаболизма, микроциркуляции, КОС, по сравнению с применением только кристаллоидного раствора.

4.3. Характер нарушений системы гемостаза у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях II класса

Нами анализированы репрезентативные сведения о 60 больных с ОЯГДК II класса (750-1500 мл, 15-30% ОЦК). Исследования показали, что при госпитализации в клинику у больных обеих подгрупп 1а и 1б с кровопотерей II класса отмечались одинаковой направленности и степени выраженности нарушения системы гемостаза, которые затрагивали все его звенья: сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный и фибринолитический (таблица 4.3).

Анализ параметров коагуляционного гемостаза при поступлении в клинику показал, что в ответ на кровопотерю 15-30% ОЦК происходила активация внутреннего механизма коагуляции.

Отмечалось параллельное уменьшение гемоглобина, гематокрита и эритроцитов в обеих 1а и 1б подгруппах на 39,5% ($p < 0,001$) и на 37,2% ($p < 0,001$), а также тромбоцитов на 24,0% ($p < 0,01$) и на 23,5% ($p < 0,01$), на фоне развития гиперагрегации, которая, соответственно, повысилась на 30,8% ($p < 0,001$) и 28,2% ($p < 0,001$). Вследствии этого, по сравнению с контрольной группой, в 2а и 2б подгруппах выявлялось укорочение ВСК по Ли-Уайту на 48,1% ($p < 0,001$) и на 42,9% ($p < 0,001$), АЧТВ на 31,5% ($p < 0,001$) и на 33,0% ($p < 0,001$), при выраженной тенденции увеличения ПВ на 10,5% и 13,2%. Имелось динамичное снижение концентрации фибриногена в обеих подгруппах на 30,9% и 30,6%, активированного протеина С на 19,3% и на 18,2%, а также значительное уменьшение уровня АТ III на 25,1% и на 38,4% ($p < 0,05$). На фоне выраженного снижения фибринолитической активности крови на 45,4% ($p < 0,001$) в 2а и на 43,7% ($p < 0,001$) в 2б подгруппах отмечается повышение РФМК на 7,6% и на 7,1%, при том, что ретракция сгустка крови увеличивается на 40,5% ($p < 0,001$) и на 38,4% ($p < 0,001$), соответственно по подгруппам.

Таким образом, кровопотеря 2 класса (до 1500 мл) сопровождается выраженными нарушениями гемостаза, активацией агрегационной функции тромбоцитов и коагуляции, на фоне потребления факторов свертывания и антисвертывания проявляются процессы снижения активности фибринолиза, что носит адаптационный характер и направлено на остановку кровотечения.

Таблица 4.3. - Характер нарушений системы гемостаза у больных ОЯГДК II класса при поступлении и в динамике лечения (M±m)

Показатели	Конт-я группа n=30	При поступлении n=60		На 3-е сутки n=60		На 7-е сутки n=60	
		2a n=30	2b n=30	2a n=30	2b n=30	2a n=30	2b n=30
Гемоглобин, г/л	133,8± 3,1	81,0± 2,5***	84,0± 3,0***	90,0± 4,5***	96,0± 3,7***	99,0± 4,0***	108,0± 1,18***
Гематокрит, %	44,6± 0,9	27,0± 0,7***	28,0± 0,5***	30,0± 1,5***	32,0± 1,8***	33,0± 2,0***	36,0± 1,22***
Эритроциты x10 ¹² ед/л	4,46± 0,09	2,7± 0,18***	2,8± 0,2***	3,0± 0,2***	3,2± 0,3***	3,3± 0,3***	3,6± 0,2***
Тромбоциты x10 ⁹ ед/л	221± 15,0	168,0± 3,5**	169,0± 4,5**	176,0 ±2,0**	198,0± 1,8	210,0± 2,0	220,0 ±3,0
Агрегация тромбоцитов	78,0± 2,3	102,0± 2,1***	100,0± 1,2***	96,0± 1,1***	86,0± 1,3**	85,5± 2,2*	79,0± 1,13
ВСК по Ли-Уайту, мин	6,2± 0,2	3,22± 0,45***	3,54± 0,38***	4,15± 0,51***	5,7± 0,31	5,47± 0,27	6,54± 0,41
АЧТВ, сек	40± 2,12	27,4± 1,5***	26,8± 1,8***	28,4± 1,02***	32,0± 1,3**	31,5± 2,0**	38,9± 1,2
ПВ, сек	15,2± 0,5	16,8± 1,3	17,2± 2,2	17,0± 1,7	16,0± 2,2	17,0± 0,3**	15,5± 0,2
Фибриноген, г/л	2,88± 0,89	1,99± 0,2	2,0± 0,3	2,22± 0,2	2,22± 0,4	2,4± 0,2	2,88± 0,1
Протеин С	88,0± 2,6	71,0± 3,1***	72,0± 2,4***	75,0± 3,0**	79,0± 3,5*	76,0± 4,5*	89,0± 2,4
Антитромбин Ш	105,5± 6,1	79,0± 7,0	80,0± 8,0*	82,0± 7,0	84,0± 4,0**	86,0± 11,0	98,0± 4,0
Ретракция, %	48,4± 2,0	68,0± 3,5***	67,0± 1,3***	64,0± 1,1***	62,0± 11,0***	63,0± 1,5***	51,4± 1,2
ФАК, %	17,4± 1,12	9,5± 1,15***	9,8± 1,14***	11,0± 0,9***	11,8± 1,12**	11,0± 1,1***	16,0± 1,2
РФМК (мг/100мл)	4,1± 0,09	4,41± 0,03	4,39± 0,3	4,12± 0,03	3,9± 0,1	4,1± 0,2	3,6± 0,03***

Примечание: *-p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001, по сравнению с показателями контрольной группы

Изучение системы гемостаза на 3 сутки госпитализации в процессе КИТ показало, что у обследованных больных обеих подгрупп 2 группы показатели имели положительную динамику, но также имеются значимые отличия друг от друга, так как при коррекции. исходя из целей и задач исследования, были использованы одинаковые базисные препараты для лечения ЯЖ и ЯДП, объем трансфузионных средств, но различные схемы ИТТ (рекомендации ATLS, 2012 и Национальные клинические рекомендации Российского общества хирургов, 2014).

В процессе анализа проведенных исследований выявлено, что, несмотря на проведенную коррекцию и ИТТ, на 3 сутки показатели гемостаза компенсировались защитными механизмами организма и прослеживалось значительное улучшение его звеньев, однако, еще сохранялись некоторые достоверные отличия как по сравнению с контрольной группой, так и между подгруппами. На 3-сутки, по сравнению с показателями контрольной группы, в 2а и 2б подгруппах все еще отмечалось уменьшение Нв, Нт, эритроцитов на 32,7% ($p < 0,001$) и на 28,3% ($p < 0,001$), соответственно.

Также выявлена тенденция уменьшения количества тромбоцитов на 20,4% ($p < 0,01$) и 10,4%, а также не полное разрешение процессов гиперагрегации, которая была еще повышена на 23,1% в 2а подгруппе и на 10,3% в 2б подгруппе, по сравнению с нормой (таблица 4.3).

Анализ показателей антисвертывания и фибринолиза показал, что на 3 сутки эти звенья гемостаза находились еще в разбалансированном состоянии.

Необходимо отметить, что в зависимости от схемы лечения при II классе кровопотери параметры гемостаза и метаболизма стабилизируются, но еще имеются определенные сдвиги, что проявлялось укорочением ВСК по Ли-Уайту на 31,3% ($p < 0,001$) в 2а подгруппе и на 8,1% в 2 б подгруппе, АЧТВ на 29,0% ($p < 0,001$) и на 20,0% ($p < 0,05$), сохранившейся тенденцией повышения ПВ на 11,8% и на 5,3%. соответственно по подгруппам (таблица 4.3).

Хотя концентрация фибриногена находилась в нормативных значений, но по сравнению с контрольной группой, была все еще снижена на 22,9% и 22,9% в

обеих подгруппах, активированный протеин С на 14,8% ($p < 0,01$) и на 10,2% ($p < 0,05$), а также уровень АТ III на 22,3% и на 20,4% ($p < 0,01$), соответственно в 2a и 2b подгруппах.

Анализ коагуллограммы на 3 сутки после КИТ показал, что ретракция сгустка крови в динамике снизилась, но еще оставалась повышенной по отношению к контрольной группе на 32,2% в 2a и на 28,1% в 2b подгруппах, при том, что РФМК практически не меняется и эти цифры составляют 0,5% и 4,1% соответственно. Необходимо отметить что после КИТ фибринолитическая активность крови повысилась, по сравнению с показателями при поступлении, но все еще сохраняется ее снижение, по сравнению с контрольной группой, на 36,8% ($p < 0,001$) и 32,2% ($p < 0,01$). соответственно, что требовало дальнейшей коррекции нарушения этих звеньев гемостаза в динамике.

Проведенная оценка гемостаза на 7 сутки госпитализации, по сравнению с контрольной группой, выявила, что у больных обеих подгрупп показатели системы гемостаза имели тенденцию к динамическому улучшению, но, по сравнению с контрольной группой, все-таки еще выявлялся дисбаланс между звеньями коагуляции, антисвертывания и фибринолиза. На 7-сутки, по сравнению с контрольной группой, в обеих подгруппах отмечалась анемия, более выраженная в 2a подгруппе, что требовало дальнейшей коррекции и введения эритропоэтина. Также еще были снижены показатели не только гемоглобина, гематокрита, но также гематокрита и количества эритроцитов в 2a подгруппе на 26,0% ($p < 0,001$) и на 19,3% ($p < 0,001$), тромбоцитов на 5,0% и на 0,5% почти достигая контрольного уровня. Также необходимо отметить, что в 2b подгруппе практически купировалась гиперагрегация тромбоцитов, но в 2a она еще была достоверно повышена на 9,6% ($p < 0,05$). Такие же процессы наблюдались и по другим параметрам (таблица 4.3), которые, в основном, находились в рамках нормативных значений, но статистически по отношению к контрольной группе имелось наблюдаться незначительная тенденция их сдвигов в 2a и 2b подгруппах: по ВСК по Ли-Уайту снижению на 11,8% и его увеличение на 5,5%, соответственно; уменьшение АЧТВ на 21,3% ($p < 0,01$) и на 2,8%; увеличение ПВ на

11,8% ($p < 0,01$) и на 2,0%, соответственно; по фибриногену уменьшение его концентрации на 16,7% в 2a, в 2b подгруппе он уже достигает контрольного уровня; по активированному протеину С уменьшение на 13,6% ($p < 0,05$) и тенденция его повышения на 1,1%; по АТ III уменьшения уровня на 18,5% и на 7,1%, соответственно; по ретракции сгустка крови его повышение на 30,2% ($p < 0,001$) и на 6,2%; по ФАК снижение составляет на 36,8% ($p < 0,001$) и на 8,0%; по РФМК наблюдается отсутствие достоверной разницы в 2a подгруппе и достоверное снижение на 12,2% ($p < 0,001$), соответственно в 2b подгруппе.

Таким образом, у всех больных с ОЯГДК II класса диагностирована активация тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза, угнетение артисвертывания и фибринолиза, что связано с формированием защитных механизмов, направленных на остановку кровотечения. Дальнейшие изменения параметров системы гемостаза в процессе возмещения кровопотери зависели от характера проводимой инфузионной терапии. В подгруппе 2a для восполнения ОЦК, стабилизации гемодинамических, метаболических нарушений в процессе ИТТ использовался кристаллоидный раствор стерофундин изотонический по рекомендации ATLS, 2012, но, несмотря на восполнение объема циркулирующей крови, у этих пациентов на 3 сутки еще наблюдался дисбаланс в системе коагуляции и фибринолиза, имеющий стойкий характер и медленно подвергающийся обратному развитию к 7-м суткам после поступления на фоне остановленного кровотечения и возмещенной кровопотери, но при этом оставаясь достаточно выраженным. В подгруппе 2b, согласно Национальным клиническим рекомендациям Российского общества хирургов, 2014, в ИТТ в качестве кристаллоидного раствора использовался стерофундин изотонический и коллоидный плазмозаменитель модифицированный желатин (гелофузин). Как показали исследования, особенность гелофузина проявляется в отсутствии какого-либо влияния на систему гемостаза. Уже к 3 суткам после использования этой схемы ИТТ происходит стабилизация ОЦК, корригируются метаболические нарушения и фактически к 7-м суткам наблюдения все исследуемые параметры у этих больных нормализовались. Полученные нами результаты свидетельствуют в

пользу применения стерофундин изотонического и коллоидного плазмозаменителя гелофузина для возмещения кровопотери при ОЯГДК II класса. Необходимо отметить наличие анемии легкой степени, в связи с чем в дальнейшем больным необходима ее коррекция препаратами эритропоэтина до полного восстановления гемоглобина и гематокрита.

4.4. Свободнорадикальное перекисное окисления липидов и антиоксидантная защита у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях II класса при поступлении и в динамике лечения

У больных ОЯГДК 2 группы при поступлении в стационар изучаемые параметры ПОЛ и СОД в обеих подгруппах 2а и 2б фактически были одинаковыми, так как объем кровопотери и другие критерии были одинаковыми, вследствие чего разницы в исследуемых параметрах между подгруппами больных мы не обнаружили. Однако сравнительный анализ показателей МДА и ДК с показателями контрольной группой выявил значительное и достоверное их повышение в 2а и 2б подгруппах на 34,8% ($p < 0,001$) и 33,7% ($p < 0,001$), а также соответственно на 33,3% ($P < 0,001$) и на 37,5% ($P < 0,01$). Выраженное повышение продуктов ПОЛ привело к процессам истощения и угнетения антиоксидантной активности, так как в то же время отмечается снижение СОД на 35,3% ($p < 0,001$) и на 33,6% ($p < 0,001$) (таблица 4.4).

Следовательно, при поступлении у больных ОЯГДК II класса сопровождается формированием выраженного оксидантного стресса, приводящего к серьезным метаболическим нарушениям с последующим развитием апоптоза клеток.

Динамический контроль МДА, ДК и СОД на 3-е сутки после лечения разными схемами показал положительные сдвиги в обеих подгруппах, что выражалось достоверным снижением количества продуктов МДА, ДК и ослаблением свободнорадикального перекисного окисления липидов и активизацией процессов антиоксидантной активности при сравнении с

показателями при поступлении. Но эти процессы были более выраженными у больных 2b подгруппы (таблица 4.4).

Таблица 4.4. - Некоторые показатели свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантного стресса у больных ОЯГДК II класса при поступлении и в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатели	Контр-я группа n=30	При поступлении n=60		На 3-е сутки n=60		На 7-е сутки n=60	
		2a n=30	2b n=30	2a n=30	2b n=30	2a n=30	2b n=30
МДА, м/мол/мл	0,587± 0,03	0,791± 0,05**	0,785± 0,06**	0,70± 0,08	0,65± 0,02	0,68± 0,05	0,61± 0,04
ДК E 232/мл	2,4± 0,06	3,2± 0,08***	3,3± 0,09***	2,9± 0,03***	2,5± 0,02	2,7± 0,09**	2,5± 0,06
СОД ус/ед	18,23± 0,6	11,8± 0,2***	12,1± 0,19***	14,5± 0,26***	16,7± 0,16*	15,5± 0,24***	17,1± 0,18***

Примечание: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$, по сравнению с показателями контрольной группы

Необходимо отметить, что к 3-м суткам после лечения при сравнении МДА и ДК с данными контрольной группы все еще выявляется их повышенное содержание у больных 2a подгруппы на 19,3% ($P < 0,05$) и 20,8% ($p < 0,001$). В то же время у больных в 2b подгруппе концентрации МДА повышена на 10,7% и ДК на 4,2% ($p < 0,05$) соответственно, но при этом статистически достоверных данных не отмечается. На фоне процессов существенного ослабления свободнорадикального перекисного окисления липидов на 3-е сутки после лечения улучшались процессы антиоксидантной активности, но при этом СОД оставалась сниженной, по

сравнению с контрольной группой, у больных 2а подгруппы достоверно на 20,5% ($p < 0,001$) и статистически недостоверно на 8,4% в 2б подгруппе (таблица 4.4).

У больных ОЯГДК на 7-е сутки после лечения в 2а подгруппе, по сравнению с контрольной группой, выявлено, что концентрация МДА и ДК все еще оставалась повышенной на 15,8% и на 12,5% ($p < 0,01$), а СОД соответственно оставалась сниженной на 15,0% ($p < 0,001$). Этих показатели у больных 2б подгруппы и данные контрольной группы фактически не имели статистически значимой достоверной разницы (таблица 4.4), что указывает на восстановление процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты у этой категории больных.

Таким образом, в 2а подгруппе больных, которым была проведена инфузия только кристаллоидами по вышеуказанной схеме, несмотря на восполнение ОЦК, улучшение параметров центральной гемодинамики, все еще требуется целенаправленная коррекция метаболизма, дальнейшее сбалансирование КОС и другие мероприятия. В 2б подгруппе больных, у которых была использована схема с комбинированным применением кристаллоидов и коллоидов, отмечается значительное улучшение этих параметров уже к 3-м суткам, а к 7 суткам они корректируются до уровня контрольной группы, что связано с достаточным восполнением ОЦК, улучшением микроциркуляции и метаболизма и нормализацией КОС. Следовательно, на уровень активации процессов перекисного окисления липидов и угнетение антиоксидантной системы оказывает влияние объем перенесенной кровопотери. При адекватном возмещении стерофундином изотоническим 2400 мл и раствором модифицированного желатина – гелофузином 800 мл указанные процессы приобретают тенденцию к обратному развитию.

Глава 5. Изменения функциональных параметров у больных при острых языенных гастродуоденальных кровотечениях с объемом кровопотери III класса

В III группу включено 56 больных с кровопотерей III класса (1500-2000 мл, 30-40% ОЦК). Объем инфузионной терапии составил 200% от величины кровопотери, т.е. 4000 мл, что соответствует современной концепции возмещения кровопотери - методу контроля за реанимацией «Damage control resuscitation», которая базируется на принципах: быстрой диагностике массивной кровопотери и коагулопатии; допустима артериальная гипотензия АДсис не ниже 90-100 мм рт. ст; профилактика и лечение гипотермии, ацидоза, гипокальциемии; предотвращение гемодилюции за счет ограничения введения плазмозаменителей и профилактики дилуционной коагулопатии; мониторинг параметров гемодинамики-УО, СВ, ОПСС для профилактики перегрузки жидкостью и при необходимости использование вазопрессоров и др. Этот метод позволяет избежать негативных последствий ранней агрессивной реанимации, при которой неизбежно проводится ИТТ большими объемами растворов в течение малого промежутка времени.

ИТТ в 3а подгруппе (28 больных): в первые два часа применялся протокол «массивной трансфузии» 2000 мл компонентов одногруппной донорской крови (свежезамороженная плазма, эритромаасса, тромбомасса, криопреципитат в соотношении 1:1:1:1-эффективные лечебные дозы) и 2000 мл стерофундина изотонического (рекомендации ATLS, 2012 – кристаллоиды и кровь); в подгруппе 3б (28 пациентов) применяли такой же объем, только индивидуально подобранные компоненты крови с учетом характера нарушений и звеньев гемостаза реципиента, а также 1200 мл стерофундина изотонического и 800 мл гелофузина (Национальные клинические рекомендации Российского общества хирургов, 2014 – кристаллоиды+коллоиды+компонеты крови). Начальная скорость инфузии составляла 30-40 мл/кг для устранения гиповолемии на пике шока, в

дальнейшем под контролем параметров гемодинамики. Сравнимые подгруппы были репрезентативными по 6 основным признакам.

5.1. Характер функциональных нарушений гемодинамики большого круга кровообращения

При поступлении в стационар характер гемодинамических расстройств у больных ОЯГДК обеих группах 3а и 3б практически был одинаков. Функциональные резервы системы кровообращения при кровопотере 30-40% ОЦК оказались исчерпаны в 3а и 3б, и это проявлялось при сравнении с показателями контрольной группы: выраженным достоверным снижением АДсис на 44,7% ($p < 0,001$) и 46,3% ($p < 0,001$), АДдиаст на 44,2% ($p < 0,01$) и на 42,9% ($p < 0,001$), что приводило к снижению СДД на 44,2% ($p < 0,001$) и на 44,4% ($p < 0,001$) соответственно. В 3а и 3б подгруппах при поступлении отмечалось достоверное повышение ЧСС на 76,4% ($p < 0,001$) и на 79,3% ($p < 0,001$), на фоне достоверного снижения УО на 36,6% ($p < 0,001$) и на 37,3% ($p < 0,001$), а также соответственно уменьшение УИ на 36,5% ($p < 0,001$) и на 37,2% ($p < 0,001$) по подгруппам (таблица 5.1).

В этой группе больных выявлялись компенсаторные реакции, связанные с выраженной тахикардией, при том, что, несмотря на снижение УО, в 3а и 3б подгруппах отмечалась тенденция: увеличение СВ на 11,1% и на 8,9%, повышение СИ на 11,5% ($p < 0,01$) и на 7,7%. При этом в обеих подгруппах выявлено снижение ОПСС на 49,9% ($p < 0,001$) и на 48,9% ($p < 0,001$), по сравнению с показателями контрольной группы (таблица 5.1). Снижение ОПСС, венозного возврата крови к сердцу обусловили уменьшение УО, УИ, и даже выраженная тахикардия не обеспечивала поддержание нормального показателя сердечного индекса, что приводило к пред- и постнагрузкам на сердце.

Таблица 5.1. - Некоторые показатели центральной гемодинамики у больных ОЯГДК III класса при поступлении и в динамике лечения (M±m)

Показатель и	Конт-я группа n=30	При поступлении n=56		На 3-е сутки n=28		На 7-е сутки n=28	
		3а n=30	3б n=30	3а n=28	3б n=28	3а n=28	3б n=28
АД сис. мм рт.ст.	123± 12	68± 8,0***	66,0± 8,4***	93,0± 7,4*	91,0± 6,5*	107,0 ±5,0	105,8± 6,2
АД диас мм рт. ст.	75,3± 2,1	42,0± 5,0***	43,0± 5,5***	56,8± 7,3*	58,5± 6,0*	65,5± 3,1*	68,4 ±3,0
СДД, мм рт.ст.	91± 1,1	50,7± 2,0***	50,6± 3,0***	66,9± 3,0***	69,3± 2,6***	79,3± 2,4***	80,9± 3,5*
ЧСС, мин	68,2± 3,7	120,5± 5,0***	122,3± 5,6***	85,2± 6,4*	86,4± 7,1*	78,4± 4,0	79,3± 5,2
УО, мл	66,7± 2,5	42,3± 2,1***	41,8± 2,5***	51,3± 4,0**	51,7± 3,8**	61,0± 4,3	62,3± 5,6
УИ, мл·м ²	39,2± 2,8	24,9± 2,2***	24,6± 2,7***	30,2± 1,8*	30,4± 1,6*	35,9± 1,4	36,6± 1,2
МОК, л/мин	4,5± 0,3	5,0± 0,2	4,9± 0,3	4,4± 0,2	4,5± 0,3	4,8± 0,3	4,9± 0,4
СИ л/мин/м ²	2,6± 0,1	2,9± 0,1**	2,8± 0,1	2,6± 0,3	2,6± 0,2	2,8± 0,3	2,9± 0,2
ОПСС, дин.см,мин ⁻⁵	1617,8± 105,3	811,2± 60,5***	826,1± 30,6***	1216,4± 80,7**	1232,0 ±90,4**	1321,7 ±120,1	1320,8 ±100,3*

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001, по сравнению с показателями контрольной группы

Это свидетельствует о формировании синдрома малого сердечного выброса, являющегося признаком шока.

Таким образом при поступлении больных ОЯГДК с 3 классом в условиях кровопотери 30-40% ОЦК, несмотря на срабатывание компенсаторных защитных механизмов организма, наблюдалось истощение функциональных резервов системы кровообращения, приводившего к развитию угрожающего жизни синдрома малого сердечного выброса, на фоне выраженного снижения ОЦК, плазменного и глобулярного объемов. Наряду с этим происходило снижение показателей сердечного и ударного объема, процесс характеризовался ослаблением сократительной способности сердца, и показатели центральной гемодинамики оказывались в субкомпенсированном функциональном состоянии, при этом происходила централизации кровообращения, что негативно воздействовало на органы и системы. В процессе проведения возмещения кровопотери при поступлении изучаемые параметры статистически достоверно не различались между подгруппами 3а и 3б.

Сравнительный анализ показателей гемодинамики после лечения на 3–ие и 7–ые сутки у больных 3 группы показал стабилизацию основных параметров кровообращения в 3а и 3б подгруппах, по сравнению с данными при поступлении: на 3 сутки отмечалось статистически достоверное ($p < 0,01$) повышение АДсис на 36,8% и 37,9%, АДдиаст на 35,2% и 36,0%, СДД на 32,0% и 37,0%, УО на 21,3% и 23,7%, ОПСС на 50,0% и 49,1%, УИ на 21,3% и 23,6%, а также снижение ЧСС на 27,8% и 27,4%, СВ на 12,0% и 8,2%, СИ на 3,4% и 7,1% соответственно по подгруппам. На 7 сутки в 3а и 3б подгруппах процесс кровообращения стабилизировался, по сравнению с данными при поступлении: выявлялось статистически достоверное ($p < 0,001$) повышение АДсис на 57,4% и 60,3%, АДдиаст на 56,0% и 59,1%, СДД на 56,4% и 60,0%, УО на 44,2% и 49,0%, ОПСС на 62,9% и 60,0%, УИ на 44,2% и 48,8%, а также снижение ЧСС на 33,6% и 33,4%, СВ на 4,0% и 8,2%, СИ на 3,4% и 3,6%, соответственно (таблица 5.1).

Сравнение этих показателей в 3а и 3б подгруппах после лечения между 3 сутками и 7 сутками показало, что процесс КИТ в динамике оказался эффективным, что выражалось статистически достоверным ($p < 0,05$) повышением АДсис на 15,1% и 16,3%, АДдиаст на 15,3% и 16,9%, СДД на 18,5% и 16,7%, УО

на 18,9% и 20,5%, ОПСС на 8,7% и 7,2%, СИ на 7,7% и 11,5%, УИ на 18,9% и 20,4%, а также снижением ЧСС на 8,0% и 8,2%, СВ на 9,1% и 8,9%, соответственно.

После проведения инфузионно-трансфузионной терапии на фоне остановленного кровотечения выявленные изменения приобретали тенденцию к обратному развитию. К 3-м суткам наблюдения отмечена нормализация сердечного и ударного индексов, общего периферического сопротивления. К 7-м суткам восстановилась сократительная способность миокарда. Таким образом, в ответ на кровопотерю объемом 1500-2000 мл у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями развивается геморрагический шок, который характеризуется тахикардией, артериальной гипотонией, низкими показателями сердечного выброса и ослаблением контрактильной способности сердца. Инфузионно-трансфузионная терапия, включавшая коллоидные и кристаллоидные плазмозаменители и препараты донорской крови, обеспечивала адекватное возмещение кровопотери на фоне остановленного кровотечения. Это обстоятельство обеспечивало надежную коррекцию гемодинамических нарушений в течение 7 суток нахождения больных в стационаре.

5.2. Характер нарушений кислородно-транспортной функции крови, ее газового состава и параметров кислотно-основного состояния

У больных с кровопотерей III класса в подгруппах 3а и 3б изменения исследуемых показателей носили однонаправленный характер и одинаковую степень выраженности. Обнаруженные выраженная артериальная гипоксемия со снижением парциального напряжения P_aO_2 , гипокапния с уменьшением P_vO_2 у больных в обеих подгруппах свидетельствовали об истощении функциональных резервов внешнего дыхания и необходимости проведения искусственной вентиляции легких (таблица 5.2). Несмотря на увеличение экстракции кислорода из венозной крови, его объемное содержание в артериальной крови оказалось низким, что на фоне прогрессирующего снижения сердечного выброса обусловило

критически низкий уровень транспорта кислорода. Эти процессы сопровождались развитием выраженного метаболического ацидоза. Полученные результаты позволили определить направление интенсивной терапии – ИВЛ, возмещение кровопотери, инотропная вазопрессорная поддержка.

Таблица 5.2. - Характер нарушений кислородно-транспортной функции крови, газового состава и КОС у больных ОЯГДК II класса при поступлении и в динамике лечения (M±m)

Показатели	Контр-я группа n=30	При поступлении n=56		На 3-е сутки n=56		На 7-е сутки n=56	
		3a n=28	3b n=28	3a n=28	3b n=28	3a n=28	3b n=28
Hb, г/л	133,8± 3,1	66,0± 2,5***	63,0± 3,0***	75,0± 4,5***	81,0± 3,7***	84,0± 4,0***	93,0± 1,18***
PaO ₂ , мм рт. ст.	89,31± 2,46	54,3± 1,3***	66,7± 2,1***	80,4± 2,3	82,3± 2,4	83,8± 2,2***	84,8± 2,0*
PvO ₂ , мм рт. ст.	49,61± 0,69	51,7± 0,4**	52,3± 0,5**	50,6± 0,3**	50,1± 0,4	52,3± 0,5	49,5± 0,4
Sta O ₂ , %	96,81± 0,62	86,1± 0,5***	85,8± 0,6***	90,1± 0,6***	92,3± 0,7**	92,2± 0,6***	94,1± 0,5***
Stv O ₂ , %	74,82± 0,64	56,2± 0,4***	58,7± 0,5***	60,6± 0,6***	63,8± 0,4***	65,9± 0,7***	67,7± 0,6***
ДО ₂ , мл, мин м ²	757,8± 20,1	369,4± 17,9***	344,3± 16,3***	386,5± 21,4***	437,4± 30,1***	483,3± 34,3***	557,5± 41,6***
VO ₂ , мл/мин	172,1± 6,8	149,5± 9,3*	132,8± 7,5***	129,8± 7,2***	128,3± 6,9***	126,2± 6,6***	129,4± 7,5***
ПШК	9,5± 0,7	5,4± 0,5***	6,2± 0,6***	9,4± 0,8	9,6± 0,7	10,5± 0,7	10,2± 0,8
pH, усл.ед	7,41± 0,05	7,18± 0,04***	7,17± 0,06***	7,28± 0,03	7,30± 0,02	7,34± 0,03*	7,42± 0,25*
AB, моль/л	21,51± 2,52	14,2± 1,26*	14,1± 1,1*	16,8± 1,45	17,5± 0,5	19,3± 2,09	21,6± 2,9
BE, моль/л	1,5± 0,33	-8,5± 1,06***	-9,2± 1,09***	-4,7± 1,36	-3,5± 0,5	-1,5± 2,34*	-1,6± 0,033**

Примечание: *-p<0,05; **- p<0,01; *** - p<0,001, по сравнению с показателями контрольной группы

При проведении ИТТ ИВЛ потребовалась 28 из 56 больных – 50,0%, в случае необходимости применяли ие норадреналина или допамина (потребовалось у 35 из 56 больных – 62,5%), что позволило стабилизировать состояние.

После возмещения кровопотери пациенты были переведены на спонтанное дыхание.

Анализ показателей (таблица 5.2) КТФ 3а и 3б подгруппах 3 группы при поступлении показал отсутствие статистически значимой разницы, что указывало на репрезентативность сравниваемых больных. При поступлении выявлялась анемия тяжелой степени, и при сравнении с данными контрольной группы содержание Hb оказалось сниженным в 3а и 3б подгруппах на 50,7% ($p < 0,001$) и на 52,9% ($p < 0,001$). Также отличалась выраженная гипоксемия, выражавшаяся в достоверном снижении $Sta O_2$ на 11,1% ($p < 0,001$) и на 11,4% ($p < 0,001$), $Stv O_2$ на 24,9% ($p < 0,001$) и на 21,5% ($p < 0,001$), PaO_2 на 39,2 % ($p < 0,001$) и на 25,3% ($p < 0,001$), а также повышение PvO_2 на 4,2% и на 5,4% (таблица 5.2), соответственно.

Выраженная анемия и гипоксемия, снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови привели к выраженному снижению DO_2 и VO_2 в обеих подгруппах 3а и 3б на 51,3% ($p < 0,001$) и на 54,6% ($p < 0,001$), а также на 22,8% ($p < 0,05$) и на 24,6% ($p < 0,001$) соответственно (таблица 5.2). Имеются выраженные сдвиги в микроциркуляторном русле, связанные с гемморагическим шоком, и достоверное снижение показателя ПШК на 43,2% ($p < 0,001$) и на 34,7% ($p < 0,001$) в 3а и 3б подгруппах, по сравнению с данными контрольной группы доноров.

При поступлении у больных с кровопотерей III класса также выявлялся выраженный ацидоз и статистически достоверное снижение pH в 3а и 3б подгруппах на 3,1% ($p < 0,001$) и 3,2% ($p < 0,01$), бикарбоната на 34,0% ($p < 0,05$) и 34,4% ($p < 0,05$) BE на 466,7% и на 513,7%, соответственно, что связано с глубокими нарушениями гемодинамики, микроциркуляции, анаэробного

метаболизма, т.е. проявлениями гемморагического шока и декомпенсацией буферной системы легких, почек и непосредственно активности самой крови.

На 3-е сутки после проведения ИТТв 3а подгруппе, согласно рекомендациям ATLS, (2012) – кристаллоиды и кровь (2000 мл - свежзамороженная плазма, эритромаасса, тромбомасса, криопреципитат в соотношении 1:1:1:1, эффективные лечебные дозы) и 2000 мл стерофундина изотонического); в подгруппе 3б подгруппе использовали рекомендации Национального клинического Российского общества хирургов, 2014) – кристаллоиды+коллоиды+компонеты крови (такой же объем, как в 3а только индивидуально подобранны компоненты крови с учетом нарушения звеньев гемостаза реципиента, а также 1200 мл стерофундина изотонического и 800 мл гелофузина) нами выявлялось улучшение показателей КТФ крови в 3б подгруппе. по сравнению с 3а подгруппой и по сравнению с показателями при поступлении, но данные значительно снижены по сравнению с контрольной группой. Показатели Hb, газов крови, DO_2 и VO_2 , значительно улучшились, но в 3а и 3б подгруппах были все еще снижены, по сравнению с контрольной группой: Hb на 43,9% ($p<0,001$) и 39,5% ($p<0,001$), $Sta O_2$ на 6,9% и на 4,7%, $Stv O_2$ на 19,0% и на 14,7%, PaO_2 на 10,0 % ($p<0,01$) и на 7,8% ($p<0,01$) (таблица 5.2), соответственно.

Исследования показателей DO_2 и VO_2 в обеих подгруппах показали, что, несмотря на проведенную ИТТ, на 3-е сутки КТФ крови находилось ниже уровней контрольной группы: на 54,6% ($p<0,001$) и на 49,0% ($p<0,001$), на 24,6% ($p<0,001$) и на 25,5% ($p<0,01$) (таблица 5.2), соответственно по 3а и 3б в подгруппах. Необходимо отметить, что на 3-е сутки после КИТ отмечается повышение ПШК на 74,4% ($p<0,001$) и на 54,8%, по сравнению с данными при поступлении, что указывает на стабилизацию параметров гемодинамики и улучшение микроциркуляции.

Имеются положительные сдвиги нарушений КОС при коррекции на 3-е сутки: pH в 3а подгруппе составляла $7,28\pm 0,03$ усл. ед, HCO_3^- повысился до $16,8\pm 1,45$ ммоль/л, BE до $-4,7\pm 1,26$ ммоль/л. В то же время в 3б подгруппе pH составляла $7,30\pm 0,02$ усл. ед, HCO_3^- повысился до $17,5\pm 0,5$ ммоль/л и BE до -

3,5±0,5 (таблица 5.2), что указывало на необходимость дальнейшей коррекции параметров гомеостаза и гемодинамики.

Динамический контроль показателей КТФ на 7-е сутки после лечения у больных с кровопотерей III класса выявил значительное клиническое улучшение состояния больных в 3а и 3б подгруппах. Показатели КТФ значительно улучшились, но все еще были снижены, по сравнению с контрольной группой доноров, в 3а и 3б подгруппах все еще наблюдалась анемия средней тяжести и снижение Hb на 37,2% ($p<0,001$) и 30,5% ($p<0,001$); $Sta O_2$ составляла соответственно 92,2% и 94,1%, PaO_2 83,8-мм рт ст и 84,8 мм рт ст, что указывало на наличие незначительной гипоксемии. После лечения на 7-е сутки повышение Hb, парциального напряжения кислорода в артериальной крови привели к увеличению DO_2 и VO_2 в обеих подгруппах, но эти показатели КТФ оказались еще значительно сниженными по сравнению с контрольной группой доноров: по DO_2 на 36,2% ($p<0,001$) и на на 26,4% ($p<0,001$), по VO_2 на 26,7% ($p<0,001$) и на 24,8% ($p<0,001$), соответственно. Вследствие этого ПШК в 3б и 3а подгруппе повысились на 11,7%, на 6,3%, по сравнению с 3-ми сутками, и увеличились на 10,5% и 7,4%, по сравнению с контрольной группой, что указывало на стабилизацию параметров гемодинамики и микроциркуляции, а также улучшение процессов метаболизма, доставки, потребеления и утилизации O_2 , нормализации показателей КОС в 3б подгруппе и необходимость дальнейшей коррекции в 3а подгруппе (таблица 5.2).

Таким образом исследования КТФ у больных ОЯГДК III класса показали, что развитие геморрагического шока в ответ на кровопотерю 1500-2000 мл сопровождалось возникновением артериальной гипоксемии и гипокапнии, что у ряда больных потребовало проведения ИВЛ. Гипоксемия наряду с анемией обусловили снижение объемного содержания кислорода в артериальной крови, что в сочетании с синдромом малого сердечного выброса привело к падению КТФ крови и развитию выраженного метаболического ацидоза. Включение в программу лечения «Damage control resuscitation», адекватное возмещение кровопотери, проведение инотропной и вазопрессорной поддержки сердечного

выброса, коррекции нарушений газового состава крови проведением ИВЛ позволили стабилизировать состояние больных и к 7-м суткам наблюдения нормализовать основные параметры гомеостаза. Необходимо отметить, что при коррекции массивной кровопотери применение индивидуально подобранных препаратов крови с учетом нарушения звеньев гемостаза реципиента позволили провести более раннюю по срокам остановку кровотечения, снизить количество ИТТ осложнений и повторные кровотечения.

5.3. Характер нарушений системы гемостаза при острых гастродуоденальных кровотечениях III класса

При поступлении в клинику характер нарушений системы гемостаза у больных ОЯГДК III класса в обеих подгруппах 3 группы фактически был одинаков. Характеризовался тромбоцитопенией, выраженной гиперагрегационной тромбоцитопатией при индукции АДФ, а также выраженными нарушениями звеньев антисвертывания и фибринолиза. Анализ параметров коагуляционного гемостаза показал, что в ответ на массивную кровопотерю 30-40% ОЦК происходила активация внутреннего механизма коагуляции.

По сравнению с контрольной группой, отмечалось выраженное снижение показателей гемоглобина, гематокрита и эритроцитов в обеих 3а и 3b подгруппах на 50,7% ($p < 0,001$) и на 52,9% ($p < 0,001$), а также тромбоцитов на 41,2% ($p < 0,001$) и на 40,7% ($p < 0,001$), на фоне динамично прогрессирующей гиперагрегации, которая, соответственно увеличилась на 39,7% ($p < 0,001$) и 41,0% ($p < 0,001$) (табл. 20). Вследствие этого по сравнению с контрольной группой, в 3а и 3b подгруппах отмечалось укорочение ВСК по Ли-Уайту на 49,7% ($p < 0,001$) и на 48,5% ($p < 0,001$), АЧТВ на 36,5% ($p < 0,001$) и на 36,0% ($p < 0,001$), при выраженной тенденции увеличения ПВ на 10,5% и 13,2%, соответственно.

При кровопотере III класса имелось динамичное снижение концентрации фибриногена в обеих подгруппах - на 38,5% и 46,2%, активированного протеина С-на 29,5% ($p < 0,001$) и на 30,7% ($p < 0,001$), а также значительное уменьшение

уровня АТ III-на 39,3% ($p<0,001$) и на 40,3% ($p<0,001$) соответственно (таблица 5.3).

Таблица 5.3. - Характер нарушений системы гемостаза при ОЯГДК III класса при поступлении и в динамике лечения

Показатель	Контр ольная группа n=30	При поступлении n=56		На 3-е сутки n=56		На 7-е сутки n=56	
		3а n=28	3б n=28	3а n=28	3б n=28	3а n=28	3б n=28
Гемоглобин, г/л	133,8± 3,1	66,0± 2,5***	63,0± 3,0***	75,0± 4,5***	81,0± 3,7***	84,0± 4,0***	93,0± 1,18***
Гематокрит, %	44,6± 0,9	22,0± 0,7***	21,0± 0,5***	25,0± 1,5***	27,0± 1,8***	28,0± 2,0***	31,0± 1,22***
Эритроциты x10 ¹² ед/л	4,46± 0,09	2,2± 0,18***	2,1± 0,2***	2,5± 0,2***	2,7± 0,3***	2,8± 0,3***	3,1± 0,2***
Тромбоциты x10 ⁹ ед/л	221± 15,0	130,0± 3,5***	131,0± 4,5***	145,0± 2,0***	137,0± 1,8***	164,0± 1,76***	198,0± 3,0
Агрегация тромбоцитов	78,0± 2,3	109,0± 2,1***	110,0± 1,2***	101,0± 1,1***	98,0± 1,3***	96,0± 2,2***	79,0± 1,13
ВСК по Ли- Уайту, мин	6,2±0,2	3,12± 0,45***	3,19± 0,38***	3,51± 0,5***	4,46± 0,3***	4,39± 0,27***	5,54± 0,41
АЧТВ, сек	40± 2,12	25,4± 1,5***	25,6± 1,8***	25,0± 1,0***	29,0± 1,3***	30,0± 2,0**	37,0± 1,2
ПВ, сек	15,2± 0,5	16,8± 1,3	17,2± 2,2	17,0± 1,7	16,0± 2,2	17,0± 0,3**	15,5± 0,2
Фибриноген, г/л	2,88± 0,89	1,77± 0,2	1,55± 0,3	1,99± 0,2	2,0± 0,4	1,99± 0,2	3,1± 0,1
Протеин С	88,0± 2,6	62,0± 3,1***	61,0± 2,4***	68,0± 3,0***	73,0± 3,5**	71,0± 4,5**	89,0± 2,4
Антитромбин III	105,5± 6,1	64,0± 2,4***	63,0± 3,12***	69,0± 7,0***	84,0± 4,0**	71,0± 3,0**	98,0± 4,0
Ретракция, %	48,4± 2,0	74,0± 3,5***	76,0± 1,3***	71,0± 1,1***	66,0± 11,0***	69,0± 1,5***	61,0± 1,2***
ФАК, %	17,4± 1,12	7,5± 1,15***	7,4± 1,14***	7,9± 0,9***	8,7± 1,12***	11,2± 1,1***	15,4± 1,2
РФМК (мг/100мл)	4,1± 0,09	4,41± 0,2	4,39± 0,3	4,12± 0,2	3,9± 0,1	4,1± 0,2	3,6± 0,03

Примечание: *- $p<0,05$; **- $p<0,01$; *** - $p<0,001$, по сравнению с показателями контрольной группы

На фоне выраженного снижения фибринолитической активности крови на 56,9% ($p < 0,001$) в 3a и на 57,5% ($p < 0,001$) в 3b подгруппах отмечается повышение РФМК на 7,6% и на 7,1% соответственно, при том, что ретракция сгустка крови увеличивается на 52,9% ($p < 0,001$) и на 57,0% ($p < 0,001$) соответственно по подгруппам.

Таким образом, ОЯГД кровопотеря 3 класса (до 2000 мл) характеризуется выраженными нарушениями гемостаза, активацией агрегационной функции тромбоцитов и коагуляции, выраженным ослаблением звеньев антисвертывания и фибринолиза, которые носят адаптивный характер и направлены на остановку кровотечения, однако, это приводит к развитию ДВС-синдрома с гиперкоагуляцией и коагулопатией потребления факторов свертывания.

Изучение системы гемостаза на 3 сутки госпитализации и проведения КИТ показало, что у обследованных больных обеих подгрупп 3 группы показатели имели положительную динамику, но также выявлены значимые отличия друг от друга. При ИТТ, исходя из целей и задач исследования, были использованы одинаковые базисные препараты для лечения ЯЖ и ЯДП, объем трансфузионных средств, а также сравнивались рекомендации ATLS, 2012 и Национальные клинические рекомендации Российского общества хирургов, 2014. Анализ проведенных исследований на 3 сутки после проведенной КИТ и ИТТ выявил, что, несмотря на стабилизацию показателей гемостаза, которые компенсировались проведенными мероприятиями, восстановлением защитных механизмов организма, все еще сохранялись некоторые достоверные отличия как по сравнению с контрольной группой, так и между подгруппами.

На 3-сутки, по сравнению с показателями контрольной группы, в 3a и 3b подгруппах все еще отмечалось уменьшение: Hb, Ht, эритроцитов на 43,9% ($p < 0,001$) и на 39,5% ($p < 0,001$); тромбоцитов на 34,4% ($p < 0,01$) и 38,0% ($p < 0,001$), а также оставались повышенными процессы гиперагрегации тромбоцитов на 29,5% ($p < 0,001$) в 3a подгруппе и на 25,6% ($p < 0,001$) в 3b подгруппе, по сравнению с нормой (таблица 5.3).

Анализ показателей коагуляции, антитромбоза и фибринолиза показал, что на 3 сутки эти звенья гемостаза находились еще в разбалансированном состоянии.

Необходимо отметить, что в зависимости от схемы проведенной ИТТ при III классе кровопотери параметры гемостаза, метаболизма и гемодинамики на 3 сутки значительно стабилизируются, но все еще имеются определенные сдвиги в звеньях коагуляции, что проявлялось укорочением ВСК по Ли-Уайту на 43,4% ($p < 0,001$) в 3а подгруппе и на 28,1% ($p < 0,001$) в 3б подгруппе, АЧТВ на 37,5% ($p < 0,001$) и на 27,5% ($p < 0,001$), сохранившейся тенденцией повышения ПВ на 11,8% и на 5,3%, соответственно по подгруппам (таблица 5.3).

После ИТТ концентрация фибриногена приближалась к нижним границам нормативных значений, но, по сравнению с контрольной группой она была все еще снижена на 46,2% и 30,9% в обеих подгруппах, активированный протеин С-на 22,7% ($p < 0,001$) и на 17,0% ($p < 0,05$), уровень АТ III-на 34,6% ($p < 0,001$) и на 20,4% ($p < 0,01$), соответственно в 3а и 3б подгруппах.

Анализ коагулограммы на 3 сутки после КИТ показал, что ретракция сгустка крови в динамике снизилась по сравнению с данными при поступлении, но все еще оставалась повышенной по отношению к контрольной группе, на 46,7% ($p < 0,001$) в 3а и на 36,4% ($p < 0,001$) в 3б подгруппах, при том, что РФМК практически не меняется и составляет 0,5% и 4,9% соответственно. После ИТТ на 3 сутки фибринолитическая активность крови повысилась, по сравнению с показателями при поступлении, но все еще сохраняется ее снижение, по сравнению с контрольной группой, на 54,6% ($p < 0,001$) и 50,0% ($p < 0,001$), соответственно, что требовало дальнейшей коррекции нарушения этих звеньев гемостаза в динамике.

Динамический контроль показателей гемостаза в обеих подгруппах на 7 сутки госпитализации показал их значительное улучшение, но также и отличия между собой, при этом более выраженные процессы стабилизации и нормализации отличались в 3б подгруппе. Т.е. у больных обеих подгрупп показатели системы гемостаза имели тенденцию к динамическому улучшению,

но, по сравнению с контрольной группой, все-таки еще выявлялся дисбаланс между звеньями коагуляции, антисвертывания и фибринолиза.

На 7-сутки по сравнению с контрольной группой в обеих подгруппах сохранялась анемия, более выраженная в 3а подгруппе, Hb был снижен на 37,2% ($p < 0,001$) и на 30,5% ($p < 0,001$) в 3б подгруппе, что требовало дальнейшей коррекции и введения эритропоетина. Соответственно выявлялось снижение в 3а и 3б подгруппах: Ht на 37,2% ($p < 0,001$) и на 30,5% ($p < 0,001$); количества эритроцитов на 37,2% ($p < 0,001$) и на 30,5% ($p < 0,001$), тромбоцитов на 25,8% и на 10,4%, достигая нижней границы контрольного уровня в 3б подгруппе. Также необходимо отметить, что в 3б подгруппе фактически купировалась гиперагрегация тромбоцитов, но в 3а подгруппе она еще была достоверно повышена на 23,1% ($p < 0,001$).

Такие же процессы наблюдались и по другим параметрам (таблица 5.3). В 3б подгруппе они основном, находились в рамках нормативных значений, но статистически по отношению к контрольной группе наблюдалась незначительная тенденция их сдвигов, зато в подгруппе 3а все еще выявлялись процессы дисбаланса звеньев коагуляции. В 3а и 3б подгруппах отмечалось: по ВСК по Ли-Уайту снижение на 29,2% ($p < 0,001$) и на 10,6%; по АЧТВ на 25,0% ($p < 0,01$) и на 7,5%; по ПВ увеличение на 13,2% ($p < 0,01$) и на 2,0%; по фибриногену уменьшение его концентрации на 30,9% в 3а в 3б подгруппе он был повышен на 7,6%; по активированному протеину С уменьшение на 19,3% ($p < 0,01$) и тенденции его повышения на 1,1%; по АТШ уменьшение уровня на 32,7% ($p < 0,01$) и на 7,1%; по ретракции сгустка крови повышение на 42,6% ($p < 0,001$) и на 26,0% ($p < 0,01$); по ФАК составляет на 35,7% ($p < 0,001$) и на 11,5% соответственно; по РФМК наблюдается отсутствие достоверной разницы в 3а подгруппе и тенденция снижения на 12,2% в 3б подгруппе (таблица 5.3).

Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о том, что в условиях кровопотери III класса принципиально изменяется реакция системы гемостаза на гиповолемию с возникновением клинических и лабораторных проявлений геморрагического шока. Если при меньшей кровопотере происходила

активация тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза, а также угнетение фибринолиза, то у этих пациентов процесс происходил более выраженно, за короткий промежуток времени. Дальнейшие изменения параметров системы гемостаза в процессе возмещения кровопотери зависели от характера проводимой инфузионной терапии. В 3а подгруппе с целью восполнения ОЦК, стабилизации гемодинамических и метаболических нарушений в процессе ИТТ использовался кристаллоидный раствор стерофундин изотонический и компоненты одногруппной крови-по рекомендации ATLS, 2012. Необходимо отметить, что, несмотря на остановленное кровотечение, восполнение ОЦК, выход из шока состояния и общее улучшение состояния, после КИТ у этих пациентов на 3 сутки все еще наблюдался выраженный дисбаланс в системе коагуляции и фибринолиза, который имел стойкий характер и медленно подвергался регрессу к 7-м суткам, так как еще сохранялась анемия, нарушения КТФ и метаболизма, что требовало дальнейшей коррекции.

В подгруппе 3б, согласно Национальным клиническим рекомендациям Российского общества хирургов, 2014, в ИТТ в качестве кристаллоидного раствора использовался стерофундин изотонический, коллоидного плазмозамениителя-модифицированный желатин (гелофузин) а особенностью коррекции были индивидуально подобранные компоненты крови. Как показали исследования, восстановление ОЦК при применении гелофузина происходит быстрее при отсутствии практического влияния на систему гемостаза, а также значительного снижения риска переполнения интерстициального пространства (профилактика развития отека легких). В то же время использование методики индивидуально подобранной терапии компонентами донорской крови в зависимости от нарушений звеньев гемостаза у реципиента позволило проводить целенаправленную коррекцию как коагуляционного, так и антикоагуляционного и фибринолитического звеньев. Вследствие этого уже к 3 суткам после использования этой схемы ИТТ происходит стабилизация ОЦК, корректируются метаболические нарушения и фактически к 7-м суткам наблюдения все исследуемые параметры у этих больных нормализовались. Полученные нами

результаты свидетельствуют об эффективности возмещения кровопотери при ОЯГДК III класса в пользу применения Национальных клинических рекомендаций Российского общества хирургов, 2014 с включением в программу ИТТ индивидуально подобранной комбинированной терапии.

5.4. Свободнорадикальное перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных при острых гастродуоденальных кровотечениях III класса при поступлении и в динамике лечения

У больных ОЯГДК 3 группы при поступлении в стационар изучаемые параметры перекисного окисления и антиоксидантной защиты в обеих подгруппах 3а и 3б были одинаковыми, вследствие чего статистически достоверной разницы между ними мы не выявили. Проведенная сравнительная оценка показателей МДА и ДК с показателями контрольной группы показала их выраженное и достоверное повышение в 3а и 3б подгруппах на 53,7% ($p < 0,001$) и 55,0% ($p < 0,01$), а также, соответственно, на 71,6% ($p < 0,001$) и на 64,4% ($p < 0,001$). Это свидетельствовало об активации свободнорадикального перекисного окисления липидов. Выраженная активация ПОЛ у больных с кровопотерей III класса привела к явному дисбалансу и угнетению антиоксидантной системы, что выразилось снижением СОД в 3а и 3б подгруппах на 44,6% ($p < 0,001$) и на 50,0% ($p < 0,001$) соответственно (таблица 5.4).

Следовательно, при поступлении у больных ОЯГДК III класса сопровождается формированием более выраженного оксидантного стресса и истощением антиоксидантной защиты, чем при II и I классах кровопотери, что приводит к более глубоким метаболическим нарушениям, метаболическому ацидозу и грубым сдвигам гомеостаза.

Таблица 5.4. - Некоторые показатели свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантного стресса у больных ОЯГДК III класса при поступлении и в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатели	Контр-я группа n=30	При поступлении n=56		На 3-е сутки n=56		На 7-е сутки n=56	
		3а n=28	3б n=28	3а n=28	3б n=28	3а n=28	3б n=28
МДА м/мол /мл	0,587± 0,03	0,902± 0,02***	0,91± 0,08**	0,88± 0,05***	0,65± 0,09	0,77± 0,04***	0,61± 0,05
ДК E 232/мл	2,4± 0,06	4,12± 0,04***	3,95± 0,04***	3,7± 0,05***	3,1± 0,08***	2,7± 0,06***	2,5± 0,07
СОД ус/ед	18,23± 0,6	10,1± 0,17***	9,12± 0,14***	12,5± 0,17***	15,4± 0,16***	12,9± 0,15***	16,8± 0,18***

Примечание: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$, по сравнению с показателями контрольной группы

На 3-и сутки от момента поступления, несмотря на проведенную КИТ, отмечается устойчивая активация ПОЛ и угнетение антиоксидантной системы, что свидетельствует о формировании синдрома ишемии/реперфузии у больных с кровопотерей III класса. Суть синдрома заключается в том, что при большой кровопотере наступает ишемизация тканей и соответствующая перестройка ферментативной системы клеток в условиях недостаточного поступления кислорода. Когда в процессе интенсивной терапии в ранее ишемизированные ткани поступает кровь, насыщенная кислородом, ферментные системы не в состоянии его утилизировать, возникают три парадокса: кислородный (перекисное окисление белков, липидов и углеводов), кальциевый (осаждение кальция на клеточных органеллах, рибосомах и митохондриях, с нарушением их функций) и ионный (повышение осмолярности ишемизированных тканей и с развитием их отека), что ведет к апоптозу клеток.

Динамический контроль МДА, ДК и СОД на 3-е сутки после лечения разными схемами показал не значительные положительные сдвиги в обеих подгруппах, что выражалось снижением количества ПОЛ и невыраженным ослаблением свободнорадикального перекисного окисления липидов и

активизацией антиоксидантной активности, при сравнении с показателями при поступлении. Но эти процессы более выражены у больных 3b подгруппы (таблица 5.4). Исследования, проведенные на 3-е сутки после лечения, показали, что МДА и ДК при сравнении с данными контрольной группы, были все еще значительно повышены у больных 3a подгруппы на 49,9% ($p < 0,001$) и на 54,2% ($p < 0,001$), в 3b подгрупп на 10,7% ($p < 0,001$) и на 29,2% ($p < 0,001$) соответственно. На фоне процессов незначительного ослабления свободнорадикального перекисного окисления липидов также в напряжении оставалась антиоксидантная активность, при этом СОД сохранялось сниженной, по сравнению с контрольной группой, у больных 3a подгруппы на 31,4% ($P < 0,001$), 3b подгруппы на 15,5% (таблица 5.4).

На 7 сутки от момента поступления изучаемые параметры приобретали тенденцию к обратному развитию, но их полной нормализации не произошло.

Это обстоятельство связано с развитием геморрагического шока в ответ на кровопотерю 1500-2000 мл, который сопровождался выраженной артериальной гипоксемией и гипокапнией, что у ряда больных потребовало проведения ИВЛ.

Гипоксемия наряду с анемией обусловили снижение объемного содержания кислорода в артериальной крови, что в сочетании с синдромом малого сердечного выброса привело к падению транспорта кислорода. Итогом указанных патофизиологических сдвигов явилось развитие выраженного метаболического ацидоза. Адекватное возмещение кровопотери, проведение инотропной и вазопрессорной поддержки сердечного выброса, коррекция нарушений газового состава крови проведением ИВЛ позволили стабилизировать состояние больных и к 7-м суткам наблюдения нормализовать основные параметры гомеостаза.

Однако у больных ОЯГДК на 7-е сутки после лечения в 3a подгруппе по сравнению с контрольной, группой выявлено, что концентрация МДА и ДК все еще оставалась повышенной на 31,2% ($p < 0,001$) и на 12,5% ($p < 0,001$), а СОД, соответственно, было снижено на 29,5% ($p < 0,001$). Анализ этих показателей у больных 3b подгруппы показал, что еще сохраняется тенденция дисбаланса систем оксидантного стресса и защиты, МДА и ДК были повышены на 3,9% и на 4,2%, а СОД, соответственно, снижено на 7,8% к данным контрольной группы

(таблица 5.4). Это указывает на улучшение процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных 3b подгруппы.

При оценке параметров гемостаза установлено, что при кровопотере III класса принципиально изменяется реакция этой системы на гиповолемию. Если при меньшей кровопотере происходила активация тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза, а также угнетение фибринолиза, то у этих пациентов на 3-и сутки после поступления появляется тенденция к развитию гипокоагуляции, повышение уровня РФМК. В подгруппе 3b, где мы применяли специально подобранные компоненты донорской крови, нарушения системы гемостаза по мере возмещения кровопотери подвергались обратному развитию и, как правило, купировались на 3-и сутки от момента госпитализации. В подгруппе 3a мы специально не подбирали компоненты донорской крови, обнаруженные изменения гемостаза в этом случае носили более стойкий характер, сохраняясь и на 7-е сутки от момента поступления. Это обстоятельство имело существенное клиническое значение. Как уже указывалось выше, у всех больных удалась консервативная остановка кровотечения, но у 15 из них произведена эндоскопическая коагуляция кровоточащей язвы. Все эти пациенты относятся к 3 группе с величиной кровопотери 1500-2000 мл. Этот факт свидетельствует о том, что специально подобранные компоненты донорской крови обеспечивают лучший консервативный гемостаз, чем обычно применяемые препараты, и тем самым повышают эффективность лечения.

Проведенные нами исследования показали, что наиболее сбалансированной программой инфузионно-трансфузионной терапии является технология, использованная в 3b подгруппе, которая включала 1200 мл стерофундина изотонического, 800 мл гелофузина и 2000 мл специально подобранных для каждого реципиента компонентов донорской крови (свежезамороженная плазма, эритромаасса, тромбомасса, криопреципитат в соотношении 1:1:1:1).

Обсуждение результатов

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена: во-первых, высокой распространенностью ЯБЖ и ДПК в мире и выраженной тенденцией к прогрессированию [15, 33, 75]; во-вторых, ОГДК остаются одной из наиболее сложных проблем абдоминальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии, так как отмечается высокая частота развития осложнений и летальности [9, 10, 22, 56, 60, 69, 70, 71, 89, 93, 125]; в-третьих, при ОЯГДК развиваются осложнения со сложными диагностическими и лечебными проблемами, имеющие тяжелый прогноз (гемморрагический шок, ОПН, СОЛП, ОПечН, септические осложнения и др.), приводящие в 5-15% случаях к неблагоприятному исходу [11, 53, 69, 70, 71, 98]; в-четвертых, в 20-30% случаях больные с ОГДК нуждаются в оперативном лечении [1, 2, 3, 26, 86, 87], что связано с неудовлетворительными результатами консервативной терапии, недостатками и осложнениями фармакологических средств, а также наличием сопутствующих осложнений, приводящих к взаимно исключающим клиническим ситуациям; в-пятых, наличием высокой степени ОАР на фоне продолжающегося кровотечения, вследствие чего развиваются частые осложнения (15-20%), сопровождающиеся высокой общей (10,8-13,5%) и послеоперационной (14,7-19,3%) летальностью [75]; в-шестых, острая кровопотеря приводит к развитию глубоких нарушений гомеостаза, дисбалансу системы гемостаза, нарушению макро- и микроциркуляции, реологии, КТФ, КОС, ПОЛ и других параметров приводящих к развитию порочного круга критического состояния, что требует особой диагностики, программированного подхода и коррекции; в-седьмых, особую проблему при ОЯГДК представляет ИТТ и переливание компонентов крови, так как имеются нерешенные аспекты, связанные с развитием посттрансфузионных, иммунодепрессивных, инфекционных и органных осложнений [39, 95, 69, 70, 71, 96, 129,].

Таким образом, становится очевидным, что в настоящее время для улучшения результатов лечения ОГДК требуется разработка системы лечебных

мероприятий, позволяющая добиться остановки кровотечения консервативными мерами и исключая проведение «операции отчаяния» на его высоте.

Исходя из вышеизложенного, целью нашей работы явилось улучшение результатов консервативного лечения ОЯГДК путем оптимизации диагностики и ИТТ. Для ее реализации поставлены 5 задач и обследованы 178 больных с ОЯГДК, у которых источником кровотечения явились ЯДП 112 (62,9%) и ЯЖ 66 (37,1%). По локализации язв в зависимости от возраста и пола выявлено, что язвы ДПК встречаются чаще у мужчин-78 (69,6%), чем у женщин 34-(30,4%%), в основном, в возрастных категориях 41-60 лет. ЯЖ также встречаются чаще у мужчин 45 (68,1%), чем у женщин-21 (31,2%%) в основном, в возрастных категориях 41-60 лет, однако, наблюдаются процессы явного омоложения этой патологии.

При поступлении пациентов в клинику тяжесть их состояния зависела от многих факторов: сроков обращения за помощью, качества диагностики и уровня оказания первой и специализированной помощи, наличия коморбидной патологии, её функционального состояния, а также локализации, размера кровоточащей язвы и её источника (артериального или венозного), скорости истечения крови и её объема, а также других факторов, также как возраст, пол, повторность эпизодов.

Изучение ведущих предикторов утяжеления ОЯГДК показало, что 44,9% пациентов поступили в клинику со значительным опозданием. Локализация и размеры язвы, а также скорость и объем кровопотери значительно повлияли на тяжесть состояния больных, выбор диагностической и лечебной тактики, развитие органных осложнений и их исходы.

При поступлении больных с ОЯГДК для определения степени тяжести и прогнозирования состояния, объема кровопотери использовались: оценка тяжести состояния по АРАСНЕ III, классификация кровопотери Американской коллегии хирургов (ATLS, 2012).

В зависимости от величины кровопотери больные были разделены на 3 основные группы: 1 группа - 62 больных с кровопотерей I класса (до 15% ОЦК); 2

группа -60 больных с кровопотерей II класса (15-30% ОЦК); 3 группа – 56 больных с кровопотерей III класса (30-40% ОЦК). Пациентов с кровопотерей IV класса более 40% ОЦК среди обследуемых нами больных не отмечалось. При оценке тяжести по APACHE III удовлетворительное состояние отмечалось у 62 (34,8%), среднее- у 60 (33,7%), тяжелое - у 56 (31,5%).

Тяжесть состояния больных с ОЯГДК также непосредственно зависела от наличия коморбидных состояний (сердечно-сосудистые заболевания отмечались у 43,2%, болезни иммунных комплексов-у 25,8%, патология органов дыхания у 25,3%, эндокринной-у 12,9%, ХБП и печени-у 20,8%), отмечался низкий индекс здоровья – у более чем 55,6% пациентов наблюдалось наличие до 2 заболеваний и у 44,4%-более 3-4 взаимоотноотягивающих патологических процессов.

Необходимо отметить, что наличие отягивающих факторов у части больных со II классом и большинства с III классом кровопотери привело к развитию различных органных осложнений и нарушений ЦНС, уровня сознания от оглушения, сопора до умеренной комы, наиболее выраженных при массивной кровопотере.

Проводилась целенаправленная и сравнительная оценка ИТТ согласно рекомендациям Американской коллегии хирургов (ATLS, 2012) и Национальным клиническим рекомендациям Российского общества хирургов, 2014, по ОЯГДК.

В зависимости от величины кровопотери все больные разделены на 3 основные группы и класса, которые также условно были поделены на подгруппы в соответствии с характером проводимой ИТТ.

1 группа - 62 больных с кровопотерей I класса разделена на 2 подгруппы. В 1a подгруппе 31 пациенту инфузионная терапия ограничилась переливанием 0,9% раствора хлорида натрия в объеме 200% от величины кровопотери, т.е. 1000-1500 мл (рекомендации ATLS 2012 - кристаллоиды). В подгруппе 1b 31 пациенту инфузировали сбалансированный кристаллоидный раствор стерофундин изотонический в том же объеме (рекомендации РОХ, 2014 - кристаллоиды).

2 группа - 60 больных с кровопотерей II класса разделена на 2a - 30 пациентов, которым переливали стерофундин изотонический в объеме 200% от

величины кровопотери (рекомендации ATLS, 2012 - кристаллоиды) и 2b со стерофундином изотоническим дополнительно использовался раствор модифицированного желатина –гелофузин (рекомендации РОХ, 2014 – кристаллоиды+коллоиды). Объем ИТТ был аналогичен подгруппе 2a.

3 группа группа – 56 больных с кровопотерей III класса. Объем инфузионной терапии составил 200% от величины кровопотери, т.е. 4000 мл, что соответствует современной концепции возмещения кровопотери- Метод контроля за реанимацией «Damage control resuscitation». В подгруппе 3a -28 больным в ИТТ включались однокрупные компоненты донорской крови 2000 мл (свежезамороженная плазма, эритромаасса, тромбомасса, криопреципитат в соотношении 1:1:1:1) и 2000 мл стерофундина изотонического (рекомендации ATLS, 2012 – кристаллоиды+компоненты крови). В подгруппе 3b 28 пациентам применяли 1200 мл стерофундина изотонического, 800 мл гелофузина и 2000 мл компонентов крови (свежезамороженная плазма, эритромаасса, тромбомасса, криопреципитат в соотношении 1:1:1:1) (рекомендации РОХ, 2014 – кристаллоиды+коллоиды+компоненты крови), а также индивидуально подобранные компоненты крови донора с учетом нарушения состояния гемостаза реципиента.

Клиническая практика показала, что не всегда получаемые компоненты крови, в частности, свежезамороженная плазма, концентрат тромбоцитов, криопреципитат из-за различных показателей гемостаза доноров соответствуют преследуемой цели трансфузионной терапии. Для достижения эффекта от трансфузионной терапии пациентам необходим индивидуальный подбор с целевыми концентрациями факторов крови свертывающей, противосвертывающей систем, находящихся в составе гемокомпонента. При этом необходимо не усугублять нарушения реологических свойств, которые имеют место у больных, перенесших кровопотерю.

В этой целью изучено качество системы гемостаза у различных категорий доноров крови для выявления особенностей преобладания свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем, а также дальнейшей

возможности использования избирательной компонентной трансфузионной терапии кровью при выявленных факторах риска в системе гемостаза у пациентов, т.е. реципиентов.

Анализированы результаты коагулологического исследования гемостаза у 400 доноров различной категории. Контрольную группу составили 50 человек, здоровые люди (добровольцы), но не доноры, в возрасте от 20 до 60 лет.

В зависимости от возраста и количества кровосдачи доноры разделены на следующие группы: группа «А»(n=100)- в возрасте 18-29 лет (11,2±0,7 донаций); группа «В» (n=100) -30-44 лет (19,9±0,7 донаций);группа «С»(n=100) - 45-54 лет (29,2±0,8 донаций);группа «D»(n=100) - 55-65 лет (37,5±0,5донаций).

Из крови анализируемых доноров были получены 4 варианта свежзамороженной плазмы и криопреципитата:СЗП с нормальным содержанием коагулянтного потенциалами (СЗП нормокоагулянтот);СЗП с высоким содержанием АТ III и с низкой концентрацией фибриногена, ФфВ и VIII фактора (СЗП с преимуществом прокоагулянтот);СЗП с низким содержанием АТ III и с высокой концентрацией фибриногена, ФфВ и VIII фактора (СЗП с преимуществом гиперкоагулянтот);криопреципитат с высокой концентрацией фибриногена, ФфВ, VIII фактора и тромбоцитарних микрочастиц (КРИО с преимуществом гиперкоагулянтот).

Исследования показали, что состояние системы гемостаза среди доноров в зависимости от количество донации, возраста, генетической предрасположенности существенно отличается, требует дополнительного контроля и может быть использовано индивидуально в зависимости от нарушения звеньев гемостаза реципиентов с ОЯГДК.

Исследования системы гемостаза у больных ОЯГДК I класса при поступлении и в динамике лечения показали, что даже сравнительно небольшая кровопотеря сопровождалась заметными сдвигами в системе гемостаза, активацией тромбоцитов и коагуляционного звена, с проявлениями уменьшения активности фибринолиза, которые носят адаптивный характер и направлены на остановку кровотечения. Выявлено наличие практически всех факторов,

приводящих к нарушению КТФ, что выразалось статистически значимой разницей с показателями контрольной группы по Hb , $StaO_2$, $StvO_2$, DO_2 и VO_2 и др. Выявляются сдвиги метаболизма, приводящие метаболическому ацидозу, гипоксии, свободнорадикальному перекисному окислению липидов и механизмов, регулирующих антиоксидантную защиту организма, при несвоевременной коррекции которых возможно развитие серьезных биохимических последствий, вплоть до апоптоза клеток. Необходимо отметить, что при ОЯГДК I класса срабатывали компенсаторные защитные механизмы организма не только в виде реакции централизация кровообращения, но системы шунтов микроциркуляции, что выразалось повышением ПШК, а также активизацией трех механизмов буферной активности почек, легких и крови. Эти процессы также компенсируются на фоне спазма артериальных сосудов в большом круге кровообращения и не сопровождаются выраженными расстройствами гемодинамики. В ответ на усиление постнагрузки и некоторое снижение сократительной способности сердца компенсаторная тахикардия на фоне сниженного ударного объема обеспечивает нормальные параметры минутного сердечного выброса.

Динамический контроль показателей гемодинамики после лечения на 3–е и 7–е сутки у больных обеих подгрупп 1 группы показал, что на фоне стабилизации кровообращения имеются постгеморрагические реакции, при сравнении с контрольной группой здоровых доноров. По нашему мнению, это являлось опосредованной реакцией организма при наличии у этих больных сопутствующей патологии: ИБС у 25,3%, ГБ у 18,5%, ХБП у 9,5%, сахарного диабета у 12,9% и др., что имело непосредственно влияние на показатели гемодинамики.

После КИТ инфузией различными кристаллоидами в указанных объемах вполне уже на 3 –е сутки определяется адекватное возмещение кровопотери, но при этом все еще выявляются элементы нестабильности в системе антисвертывания и ФАК, которые практически нормализуются только у больных 1b подгруппы, получавших строфундин изотонический. В то же время как в 1a, так и в 1b подгруппах, несмотря на стабилизацию параметров системы гемостаза,

имела место анемия легкой степени, требующая дальнейшей коррекции и проведения базисной терапии ЯЖ и ЯДПК. Необходимо также отметить, что в 1a подгруппе инфузия физраствора, несмотря на восполнение ОЦК, улучшение параметров гемодинамики, опосредственно оказывает незначительное влияние на процессы ПОЛ и метаболический ацидоз. В то время как в 1b подгруппе отмечается значительное улучшение этих параметров уже к 3-м суткам, а к 7 суткам они коррегируются до уровня контрольной группы, что связано с качественным составом раствора имеющего 2 буфера, достаточным объемом восполнением ОЦК, улучшением микроциркуляции и метаболизма, а также нормализацией параметров КОС.

Таким образом, у больных ОЯГД с кровопотерей I класса для коррекции более предпочтительным является кристаллоидный изотонический раствор строфундина в указанных выше объемах.

Исследования гемостаза у больных с кровопотерей II класса при поступлении показали, что в 2a и 2b подгруппах в ответ на кровопотерю 15-30% ОЦК (до 1500 мл) протекают процессы запуска внутреннего механизма коагуляции, на фоне выраженного нарушения гемостаза, активации агрегационной функции тромбоцитов и коагуляции, потребления факторов свертывания и антисвертывания, что проявляется снижением активности фибринолиза, носит адаптационный характер и также направлено на остановку кровотечения.

В обеих подгруппах 2a и 2b развилась выраженная артериальная гипоксемия и вследствие неё компенсаторная одышка, артериальная гипокапния. Имевшаяся место выраженная анемия сопровождалась снижением объемного содержания кислорода в артериальной крови, что даже на фоне компенсаторного СВ обусловило снижение КТФ. Последнее обстоятельство, хотя и частично, компенсировалось увеличением экстракции кислорода из венозной крови, сопровождалось развитием метаболического ацидоза. Следовательно, при поступлении у этих больных в процессе дисбаланса гемостаза и частичной

блокады микроциркуляции, формируется выраженный оксидантный стресс, приводящий к серьезным метаболическим нарушениям.

Выявлено, что при кровопотере II класса также активно срабатывают защитные механизмы организма, которые компенсируются сдвигами показателей центральной гемодинамики, централизацией кровообращения и периферическим шунтированием крови на фоне выраженного снижения ОЦК, плазменного и глобулярного объемов. Но несмотря на это, их функциональное состояние оказывалось на уровне субкомпенсации, что негативно воздействовало на органы и системы. Вследствие этого при ОЯГДК II класса в 45,0% случаев наблюдались беспокойство и возбуждение, в 6,7%-сомноленция, в 5,0%-умеренное и в 3,3%-глубокое оглушение, в 1,7% случаев сопор. Кроме этого, выявлялись органные дисфункции: СНН (субкомп. - 10,0% и декомпен. - 3,3%), ОПП (2 ст. I - 16,7%, 3 ст. F - 25,0%), СОЛП (2 ст. - 20,0%, 3 ст. - 13,3%), ОпечН (компен. - 5,0%, декомпен. - 3,3%).

В процессе анализа у больных 2а подгруппы на 3 сутки выявлено, что, несмотря на компенсаторные защитные механизмы организма и значительное улучшение показателей гемостаза, его антисвертывающие и фибринолитические звенья находились еще в разбалансированном состоянии и еще сохранялись некоторые достоверные отличия как по сравнению с контрольной группой, так и между подгруппами, что требовало дальнейшей коррекции. В то же время у больных 2б подгруппы мы наблюдали более быстрое восполнение ОЦК, коллоидно-онкотического давления, стабилизацию параметров центральной и регионарной гемодинамики, микроциркуляции, а также улучшение параметров КТФ.

У анализируемых нами больных кровопотеря до 1500 мл компенсировалась централизацией кровообращения, что приводило в соответствие ОЦК емкости сосудистого русла и обеспечивало сохранение основных параметров центральной гемодинамики на приемлемом уровне. О том, что обнаруженные сдвиги в системе кровообращения обусловлены кровопотерей и формированием адаптивных механизмов в ответ на гиповолемию свидетельствует тот факт, что на фоне

остановленного кровотечения и проведения адекватной инфузионной терапии уже на 3-и сутки после госпитализации все основные параметры центральной гемодинамики у больных обеих групп достигли контрольных величин.

Проведенная оценка гемостаза на 7 сутки госпитализации, по сравнению с контрольной группой, выявила, что у больных обеих подгрупп показатели системы гемостаза имели тенденцию к динамическому улучшению, но, по сравнению с контрольной группой, все-таки еще выявлялся дисбаланс. Отмечалась анемия, более выраженная в 2а подгруппе, снижены показатели гематокрита, эритроцитов, тромбоцитов и имелась их гиперагрегация. Необходимо отметить, что в 2б подгруппе гиперагрегация тромбоцитов после лечения практически купировалась.

Таким образом, изменения параметров системы гемостаза в процессе возмещения кровопотери зависели от характера проводимой ИТТ. В 2а подгруппе, несмотря на восполнение ОЦК на 3 сутки еще наблюдался дисбаланс в системе коагуляции и фибринолиза, который имел стойкий характер, медленно подвергался обратному развитию к 7-м суткам и при этом оставался еще достаточно выраженным. В 2б подгруппе уже к 3 суткам после ИТТ происходит стабилизация ОЦК, корректируются метаболические нарушения, улучшаются показатели Hb , $Sta O_2$, $Stv O_2$, соответственно PaO_2 и PvO_2 увеличиваются DO_2 и VO_2 , КОС, снижается оксидантный стресс и активизируется антиоксидантная защита. Вследствие этого фактически к 7-м суткам наблюдения все исследуемые параметры у этих больных нормализовались, по сравнению с контрольной группой. Полученные нами результаты свидетельствуют в пользу применения кристаллоидного раствора стерофундина изотонического и коллоидного плазмозаменителя гелофузина для возмещения кровопотери при ОЯГДК II класса.

При поступлении в клинику у больных 3 группы с ОЯГДК III класса (до 2000 мл) в обеих подгруппах 3а и 3б характер нарушений системы гемостаза фактически был одинаковым. Характеризовался тромбоцитопенией, выраженной гиперагрегационной тромбоцитопатией при индукции АДФ, а также выраженными нарушениями звеньев антисвертывания и фибринолиза, на фоне

развития ДВС-синдрома с гиперкоагуляцией и коагулопатией потребления факторов свертывания. В ответ на массивную кровопотерю 30-40% ОЦК происходила активация внутреннего механизма коагуляции.

Анемия тяжелой степени, нарушения показателей центральной и регионарной гемодинамики с развитием геморрагического шока 1-2 степеней привели к нарушению КТФ крови, вследствие чего обнаруживалась выраженная артериальная гипоксемия со снижением парциального напряжения P_aO_2 , гипокапния с уменьшением P_vO_2 у больных в обеих подгруппах, что свидетельствовало об истощении функциональных резервов внешнего дыхания и необходимости проведения ИВЛ. Несмотря на увеличение экстракции кислорода из венозной крови, его объемное содержание в артериальной крови оказалось значительно сниженным, что на фоне прогрессивного снижения СВ обусловило выраженные нарушения КТФ крови, развитие выраженного метаболического ацидоза, активацию процессов ПОЛ и угнетение антиоксидантной защиты.

При 3 классе кровопотери выявлялись более глубокие нарушения кровообращения головного мозга, уровень нарушения сознания в большинстве случаев характеризовался как оглушение разной степени выраженности: 17,8%-сомноленция, в 23,2%-умеренное и в 30,4%-глубокое оглушение, в 21,4% случаев-сопор и в 7,1%-умеренная кома. Частота органических осложнений ОЯГДК у этой категории больных составляла: СНН (субкомп. - 32,1% и декомпен. - 5,4%), ОПП (2 ст. I - 53,5%, 3 ст. F - 14,3%), СОЛП (2 ст. - 28,6%, 3 ст. - 10,7%), ОпечН (компен. - 14,3%, декомпен. - 3,6%).

Полученные результаты позволили определить направление интенсивной терапии – противошоковые мероприятия, возмещение кровопотери и ОЦК, ИВЛ, инотропная и вазопрессорная поддержка. Проведение ИВЛ потребовалось 28 из 56 больных – 50,0%, а в случае необходимости-применение норадреналина или допамина у 35 из 56 больных – 62,5%, что позволило стабилизировать состояние больных.

В КИТ 56 больных с кровопотерей III класса проводилась в соответствии с концепцией «Damage control resuscitation» позволяющей избежать негативных последствий ранней агрессивной реанимации.

Динамический контроль показателей гемостаза, КОС, КТФ, ПОЛ и гемодинамики на 3 –е и 7 – е сутки показал, что, несмотря на стабилизацию этих показателей, которые компенсировались проведенными мероприятиями, восстановлением защитных механизмов организма, все еще сохранялись некоторые достоверные отличия как по сравнению с контрольной группой, так и между подгруппами. На 3 сутки показатели коагуляции, антисвертывания и фибринолиза находились еще в разбалансированном состоянии, выявлялись признаки ДВС-синдрома, нарушения микроциркуляции, но также отмечалось улучшение показателей КТФ крови, повышение Hb, улучшение показателей газов крови, DO_2 и VO_2 , но эти показатели в 3а и 3б подгруппах были все еще снижены, по сравнению с контрольной группой. Несмотря на проведенную КИТ, отмечалась устойчивая активация ПОЛ и угнетение антиоксидантной системы, что свидетельствовало о формировании синдрома ишемии/реперфузии у больных с кровопотерей III класса, но в 3б подгруппе эти процессы имели более положительную динамику, чем в 3а подгруппе.

Сравнительный анализ показателей гемодинамики после лечения на 3–е сутки показал значительную положительную динамику и стабилизацию основных параметров кровообращения в 3а и 3б подгруппах, по сравнению с данными при поступлении, и на 7 сутки этот процесс еще более стабилизировался, по сравнению с данными при поступлении и контрольной группой. После проведения ИТТ на фоне остановленного кровотечения выявленные изменения приобретали тенденцию к обратному развитию, и к 3-м суткам наблюдения отмечена нормализация СИ и УИ, ОПСС, а к 7- м суткам восстановилась сократительная способность миокарда.

Необходимо отметить, что на 7-сутки, по сравнению с контрольной группой, в обеих подгруппах отмечалась анемия, более выраженная в 3а подгруппе: Hb был снижен на 37,2% ($p < 0,001$) и на 30,5% ($p < 0,001$) в 3б

подгруппе, что требовало дальнейшей коррекции и введения эритропоэтина. Соответственно, выявлялось снижение содержания Ht, эритроцитов, тромбоцитов в 3а подгруппе, при том, что в 3б подгруппе их значения достигали нижней границы контрольного уровня. Также необходимо отметить, что в 3б подгруппе фактически купировалась гиперагрегация тромбоцитов, но в 3а подгруппе она еще была достоверно повышена на 23,1% ($p < 0,001$). После лечения на 7-е сутки повышение Hb, парциального напряжения кислорода в артериальной крови привело к увеличению DO_2 и VO_2 в обеих подгруппах, но эти показатели КТФ оказались еще значительно сниженными, по сравнению с контрольной группой доноров, в 3а и 3б подгруппах: по DO_2 на 36,2% ($p < 0,001$) и на 26,4% ($p < 0,001$), по VO_2 на 26,7% ($p < 0,001$) и на 24,8% ($p < 0,001$), соответственно.

Таким образом, в ответ на кровопотерю объемом 1500-2000 мл у больных с ОЯГДК развивается геморрагический шок, который характеризуется тахикардией, артериальной гипотонией, низкими показателями СВ и СИ, ослаблением сократительной способности сердца, глубокими нарушениями гомеостаза. ИТТ, включавшая кристаллоидные, коллоидные плазмозаменители и компоненты донорской крови, обеспечивала адекватное возмещение кровопотери на фоне остановленного кровотечения. Это обстоятельство обеспечивало надежную коррекцию гемодинамических нарушений в течение 7 суток нахождения больных в стационаре.

В подгруппе 3б у больных, которым в качестве кристаллоидного раствора использовался стерофундин изотонический, коллоидный плазмозаменитель-модифицированный желатин (гелофузин) и особенностью коррекции были индивидуально подобранные компоненты крови, терапия оказалась более эффективной, чем в 3а подгруппе, которым в лечении использовались только кристаллоиды и компоненты крови. Как показали исследования, восстановление ОЦК при применении гелофузина происходит быстрее, при отсутствии практического влияния на систему гемостаза, а также значительного снижения риска переполнения интерстициального пространства (профилактика развития отека легких). В то же время, использование методики индивидуально

подобранной терапии компонентами донорской крови в зависимости от нарушений звеньев гемостаза у реципиента позволило проводить целенаправленную коррекцию как коагуляционного, так антикоагуляционного и фибринолитического звеньев. Вследствие этого уже к 3 суткам на фоне использования этой схемы ИТТ происходит стабилизация ОЦК, корректируются метаболические нарушения, и фактически к 7-м суткам наблюдения все исследуемые параметры у этих больных нормализуются.

Полученные нами результаты свидетельствуют об эффективности возмещения кровопотери при ОЯГДК III класса в пользу применения Национальных клинических рекомендаций Российского общества хирургов, 2014, с включением в программу ИТТ оптимизированной индивидуально подобранной компонентой гемотрансфузии.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Тяжесть состояния пациентов с ОЯГДК зависит от многих предикторов: позднего срока обращения за помощью, качества диагностики и уровня оказания первой и специализированной помощи, наличия коморбидной патологии и её функционального состояния, а также непосредственно от локализации, размера кровоточащей язвы и её источника (артериального или венозного), скорости истечения крови и её объема, а также других факторов, таких как возраст, пол, повторность эпизодов, что влияет на выбор диагностической и лечебной тактики, развитие органных осложнений и их исходы [].
2. У больных с ОЯГДК выявляются нарушения в системе гемостаза, активация сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев, уменьшение активности антикоагуляции и фибринолиза, с развитием ДВС синдрома разной стадии, прогрессирующих в зависимости от объема и класса кровопотери, носящих адаптивный характер и направленных на остановку кровотечения [].
3. Тип гемодинамических изменений, тяжесть нарушений КТФ и метаболических сдвигов, приводящих к гипоксии, метаболическому ацидозу, активации процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты организма, напрямую зависят от объема кровопотери, сопутствующих коморбидных состояний, при этом срабатывают компенсаторные защитные механизмы организма не только в виде реакции централизации кровообращения, системы шунтов микроциркуляции, а также в виде активизации буферной активности трех органов: почек, легких и крови [].
4. Качественный и количественный состав гемостаза зависит от категории доноров крови (возраста, количества донаций, генетических особенностей, коморбидности и др.), при которых возможно приготовление: СЗП с нормокоагуляцией; СЗП с преимуществом прокоагулянтов; СЗП с преимуществом гиперкоагулянтов; криопреципитата с преимуществом

гиперкоагулянтов, что в дальнейшем возможно использовать для избирательной компонентной трансфузионной терапии кровью при выявленных факторах риска в системе гемостаза у пациентов реципиентов с ОЯГДК [].

5. При возмещении кровопотери I класса у пациентов с ОЯГДК 0,9% физиологическим раствором или переливанием сбалансированного изотонического раствора стерофундина более эффективным является последний, т.к. обеспечивает нормализацию показателей гемодинамики, КТФ, гемостаза, ПОЛ, КОС, при том, что физраствор несущественно влияет на метаболический ацидоз и процессы оксидантного стресса [].
6. У больных с ОЯГДК II класса при возмещении кровопотери более эффективна схема с использованием сбалансированного изотонического раствора стерофундина и коллоидного плазмозаменителя на основе модифицированного желатина-гелофузина в соотношении 3:1, которая нормализует основные функциональные параметры гомеостаза на 3-е сутки, против применения только кристаллоидного раствора стерофундин, который частично нормализует параметры к 7 –м суткам [].
7. У больных с ОЯГДК III класса при возмещении кровопотери более эффективна схема с использованием сбалансированного изотонического раствора стерофундина, коллоидного плазмозаменителя Гелофузина и индивидуально подобранных компонентов донорской крови с учетом выявленных факторов риска в системе гемостаза у пациентов, против применения кристаллоидного раствора стерофундин и однокрупных гемокомпонентов, так как при первой схеме происходит лучшая коррекция системы гемостаза, гемодинамики, КТФ, ПОЛ и КОС, что способствует более быстрой остановке кровотечения, снижению рецидива и уменьшению объема инфузии [].
8. Внедрение разработанной программы ИТТ, направленной на возмещение кровопотери при ОЯГДК, в клиническую практику исключило случаи летальных исходов и необходимости проведения операций в связи с продолжающимся кровотечением, снизило число осложнений и частоту проведения эндоскопической коагуляции язвы [].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. В протокольную терапию Национальных клинических рекомендаций Российского общества хирургов (2014) по ОЯГДК в консервативное лечение, включающее гемостатические (транексам) и противоязвенные средства (ингибиторы протонной помпы – омепразол), эзомепразол, для реализации антиоксидантного и метаболического эффектов рекомендуется включить антигипоксанта цитофлавин - по 10 мл при средней тяжести и по 20-мл при тяжелом течении.

2. Кровопотерю I класса до 750 мл (до 15% ОЦК) рекомендуется возмещать в объеме 200% от ее величины, т.е. 1000-1500 мл кристаллоидным раствором стерофундинам изотоническим, в комплексе протокольной терапии, проводимой у больных с ОЯГДК.

3. Кровопотерю II класса 750-1500 мл (15-30% ОЦК) рекомендуется возмещать в объеме 200% от ее величины кристаллоидными и коллоидными растворами в соотношении 3:1, т.е. 2400 мл Стерофундина и 800 мл модифицированного желатина гелофузина, в комплексе протокольной терапии, проводимой у больных с ОЯГДК.

4. При кровопотере III класса 1500-2000 мл (30-40% ОЦК) необходимо придерживаться концепции Метода контроля за реанимацией «Damage control resuscitation»). Объем инфузионной терапии не должен превышать 200% величины кровопотери, т.е. 4000 мл, включая 1200 мл стерофундина, 800 мл гелофузина и 2000 мл индивидуально подобранных препаратов донорской крови (свежезамороженная плазма, эритромаасса, тромбомасса, криопреципитат в соотношении 1:1:1:1) в комплексе протокольной терапии, проводимой у больных с ОЯГДК.

5. Для проведения корректной избирательной компонентной трансфузионной терапии кровью необходимо не только восполнение ОЦК, но определение стадии ДВС-синдрома и выявления факторов риска в звеньях системы гемостаза у пациентов с ОЯГДК, с последующим использованием

заранее заготовленных резервов СЗП и криоприципитата из реестра доноров с преобладанием прокоагулянтов и коагулянтов.

6. Контроль волемиического статуса при проводимой ИТТ у больных ОЯГДК рекомендуется осуществлять неинвазивным мониторингом сердечного выброса, а также оценкой повреждения легких ультразвуковым доплерографическим методом, т.к. он является легко доступным, удобным, недорогим, а результаты-достоверными.

Список литературы

Список использованных источников

1. Адианов В.В. Эффективность современного подхода к лечению больных с гастродуоденальными кровотечениями в условиях многопрофильного стационара / В.В. Адианов, Е.Ф. Чередников, О.Г. Деряева // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.- 2016. - № 65. - С. 20-26.
2. Адианов В.В. Использование асептисорб-а и обогащенной тромбоцитами плазмы в комплексном эндоскопическом лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / В.В. Адианов, Е.Ф. Чередников, С.В. Баранников // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2017. - Т. 10. - № 2. - С. 116-122.
3. Адианов, В.В. Оптимизация лечения гастродуоденальных кровотечений у больных повышенного операционного риска / В.В. Адианов: Дисс... канд.мед.наук // Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко. Воронеж, 2015.
4. Адианов, В.В. Оптимизация лечения гастродуоденальных кровотечений у больных повышенного операционного риска / В.В. Адианов, Е.Ф. Чередников // Системный анализ и управление в биомедицинских системах- 2014-Т-13, № 4. С. 841-846.
5. Алгоритм лечения пациентов с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, осложненной кровотечением / Л.Ф. Тверитнева [и др.] // Хирург. 2013. № 3. С. 12-17.
6. Аллахвердиев, В.А. Цитокиновый профиль больных при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях / В.А. Аллахвердиев // Цитокины и воспаление-2015. Т. 14, № 2. С. 101-104.
7. Анализ заболеваемости органов пищеварения среди населения в Казахстане / Г.К. Каусова, [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2017. № 4. С. 300-302.

8. Антонов, О. Лечебно-диагностическая тактика при пилородуоденальном стенозе с язвенным кровотечением / О. Антонов, А. Черепанин, Е. Нечипоренко // Врач-2013. № 10. С. 45-48.
9. Антонов, О.Н. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений: современное состояние проблемы (обзор литературы) / О.Н. Антонов, А.И. Черепанин, М.С. Синеокая // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2014. № 2. С. 20-25.
10. Барилко, Е.В. Изучение влияния активности язвенного кровотечения по forrest на клиническое течение заболевания / Е.В. Барилко, И.А. Перстенева // В сборнике: Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты сборник материалов. ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет", 2015. С. 31.
11. Вербицкий, В.Г. Возможности применения инфузионного антигипоксанта натрия фумаровокислого в терапии постгеморрагических нарушений гомеостаза при гастродуоденальных кровотечениях / В.Г. Вербицкий, А.К. Сухомлин, Л.В. Слепнева // Экстренная медицина. 2015. № 3 (15). С. 42-50.
12. Возможности нехирургического гемостаза у пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / В.В. Седун [и др.] // Медицинские новости. 2013. № 8. С. 69-72.
13. Возможности терапии геморрагического шока у больных с желудочно-кишечным кровотечением / И.С. Симутис [и др.] // Общая реаниматология. 2014. Т. 10. № 3. С. 52-60.
14. Гаджиев, Д.Н. Особенности нарушений в системе цитокинов и перекисного окисления липидов при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях / Д.Н. Гаджиев, В.А. Аллахвердиев, Гаджиев Н.Д // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, № 5. С. 686-691.
15. Гастродуоденальные кровотечения у больных с кардиологической патологией / Л.Ф. Тверитнева [и др.] // Терапия. 2016. № 2 (6). С. 47-52.

16. Гастродуоденальные язвенные кровотечения: мультидисциплинарный подход к распространенному осложнению / В.И. Вторенко [и др.] // Московский хирургический журнал. 2016. № 3 (49). С. 6-11.
17. Гастродуоденальные язвенные кровотечения: оценка выбора методов гемостаза и прогнозирование риска рецидива кровотечения / А.Я. Коровин, . [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2017. № 1. С. 41-45.
18. Гемостаз при "острых язвенных кровотечениях" желудка и 12-перстной кишки в эксперименте / А.И. Кечеруков А.А. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 1. С. 40-44.
19. Гулов, М.К. Современное состояние проблемы лечения язвенных кровотечений желудка и двенадцатиперстной кишки / М.К. Гулов, С.И. Абдулаева // Вестник Авиценны. 2015. № 4 (65). С. 109-114.
20. Деряева, О.Г. Комплексное лечение эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных многопрофильного стационара / О.Г. Деряева: Автореф дисс... канд мед наук / Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко. Воронеж, 2014.
21. Деряева, О.Г. Комплексное лечение эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных многопрофильного стационара / О.Г. Деряева, Е.Ф. Чередников // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014. Т. 13. № 3. С. 725-730.
22. Ермохина, Н.В. Влияет ли пол пациента на рецидив кровотечения при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки? / Н.В. Ермохина, Л.В. Ермохина / В сборнике: Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты сборник материалов. ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Самара- 2015. С. 91.
23. Ефанов, А.В. Возможности системы последовательного непрерывного лечения и профилактики хирургических осложнений язвенной болезни / А.В. Ефанов // Академический журнал Западной Сибири. 2015. Т. 11, № 6 (61). С. 49-50.

24. Здзитовецкий, Д.Э. Результаты лечения больных с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта по данным КГБУЗ КМКБСМП им. Н.С. Карповича за 3 года / Д.Э. Здзитовецкий, Р.Н. Борисов, О.В. Коваленко // В сборнике: Актуальные вопросы современной хирургии.г. Москва- 2018. С. 121-125.
25. Земляной, В.П. Особенности желудочно-кишечных кровотечений у больных с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями / В.П. Земляной, М.М. Нахумов, Д.В. Третьяков // Скорая медицинская помощь. 2016. Т. 17. № 4. С. 51-55.
26. Изотова, Е.В. Кровоточащая язва двенадцатиперстной кишки: современная тактика лечения пациентов / Е.В. Изотова // В сборнике: EUROPEAN RESEARCH сборник статей победителей X Международной научно-практической конференции : в 3 ч.. 2017. С. 207-209.
27. Изотова, Е.В. Кровоточащая язва двенадцатиперстной кишки: современная тактика ведения пациентов / Е.В. Изотова // В сборнике: Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2017 Сборник материалов LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных. Белорусский государственный медицинский университет. Минск - 2017. С. 1494-1498.
28. Изотова, Е.В. Особенности лечения кровоточащей язвы двенадцатиперстной кишки / Е.В. Изотова // В сборнике: Студенты и молодые ученые Белорусского государственного медицинского университета - медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь Сборник научных трудов студентов и молодых учёных / А.В. Сикорского, О.К. Дорониной. Минск, 2017. С. 104-107.
29. Имашев, М.С. Распространенность эрозивно- язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта по городу Астана / М.С. Имашев, А.Б. Фурсов, // Клиническая Медицина Казахстана. 2013. № 3 (29). С. 34-37.
30. Иммунологическая реактивность при дуоденальной язве у подростков / Л.К. Пархоменко . [и др.] // Здоровье ребенка. 2015. № 4 (64). С. 69-73.

31. Ищенко, И.В. Микробная контаминация компонентов крови и ее клинические последствия. современные методы профилактики микробной контаминации в ГБУ РО "СПК" / И.В. Ищенко, Е.Г. Суспицына, Э.Я. Бинеева // Главный врач Юга России. 2015. № 2 (43). С. 4-5.
32. Кардиоваскулярные и гастроинтестинальные связи: прогностическая значимость для коморбидного больного / Т.В. Власова [и др.] // Медицинский совет-2017. № 7. С. 98-101.
33. Касьяненко, В.И. Симптоматическое эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки. медикаментозное лечение / В.И. Касьяненко // Медицинский совет. 2013. № 3-1. С. 42-46.
34. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В.Т. Ивашкин, [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 6. С. 40-54.
35. Клинический протокол диагностики и лечения язвенного гастродуоденального кровотечения в Самарской области / Е.А. Корымасов, . [и др.] // Хирургическая практика. 2013. № 3. С. 86-90.
36. Клинический протокол диагностики и лечения язвенного гастродуоденального кровотечения в самарской области / Е.А. Корымасов, С.А. . [и др.] // Хирургическая практика. 2013. № 2. С. 81-85.
37. Коморбидность в клинической картине внутренних болезней: фокус на симптоматические гастродуоденальные язвы / Т.В. Власова [и др.] // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, № 6. С. 1012-1019.
38. Комплексное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений / И.В. Сажин [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013. № 3 (47). С. 88-91.
39. Кондратенко, П.Г. Неблагоприятные исходы лечения больных с кровотечением из хронических гастродуоденальных язв: анализ причин и пути их устранения / П.Г. Кондратенко, Е.Е. Раденко, С.О. Жариков // Украинский журнал хирургии. 2014. № 1 (24). С. 111-116.

40. Костюченко, Л.Н. Острые желудочно-кишечные кровотечения (часть 2) / Л.Н. Костюченко // Справочник поликлинического врача. 2016. № 4. С. 64-66.
41. Краснов, Г.Н. Инфузионно-трансфузионная терапия при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях (обзор литературы) / Краснов Г.Н., Мизуров Н.А. // В сборнике: Актуальные вопросы клинической хирургии материалы XII научной конференции хирургов Чувашской Республики. 2016. С. 96-99.
42. Краснов, Г.Н. Острые язвенные гастродуоденальные кровотечения / Г.Н. Краснов, Н.А. Мизуров / Учебное пособие / под ред. Е.С. Катанов. Чебоксары, 2016. С. 17-21.
43. Кузнецова, Д.Н. Роль сердечно - сосудистой патологии в развитии вторичных гастродуоденальных язв / Д.Н. Кузнецова // Смоленский медицинский альманах. 2018. № 1. С. 183-184.
44. Кыжыров, Ж.Н. Лечение больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Ж.Н. Кыжыров, Г.Т. Беристемов, А.П. Байзакова, Н.Б. Мауленов // Вестник хирургии Казахстана. 2017. № 1. С. 23-26.
45. Ларичев, А.Б. Эволюция ургентной помощи при гастродуоденальном язвенном кровотечении / А.Б. Ларичев, С.В. Фавстов. К.Н. Ефремов // Вестник Ивановской медицинской академии. 2013. Т. 18, № 3. С. 26-29.
46. Ларичев, А.Б. Эффективность комплексного лечения гастродуоденальной язвы, осложнённой кровотечением, при активности геморрагического статуса FORRESTII-C – III / А.Б. Ларичев, С.В. Фавстов // Фундаментальные исследования. 2013. № 9-5. С. 833-837.
47. Лебедев, А.Г. Кровотечения из язв двенадцатиперстной кишки (клинические наблюдения) / А.Г. Лебедев . [и др.] // Хирург. 2013. № 6. С. 22-27.
48. Лебедев, Н.В. Гастродуоденальные язвенные кровотечения / Н.В Лебедев, А.Е. Климов, А.А Бархударов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014. № 8. С. 23-27.
49. Лечение больных с высокой вероятностью развития рецидивов язвенных гастродуоденальных кровотечений / В.П. Сажин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. № 7. С. 20-23.

50. Лечение больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями / В.В. Скорляков [и др.] // В сборнике: Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2015. С. 171-174.
51. Лечение больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Ж.Н. Кыжыров . [и др.] // Медицина (Алматы). 2015. № 8 (158). С. 26-29.
52. Липницкий, Е. Влияние кровопотери на микроциркуляцию / Е. Липницкий, М Гасанов // Врач. 2017. № 7. С. 60-64.
53. Липницкий, Е. Седативная и антисекреторная терапия в комплексном лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений / Е. Липницкий, М. Гасанов // Врач. 2017. № 1. С. 35-38.
54. Липницкий, Е.М. Изучение показателей макрогомодинамики и микроциркуляции у доноров во время сдачи крови / Е.М. Липницкий, М.Р. Гасанов // Сеченовский вестник. 2017. № 1 (27). С. 26-31.
55. Липницкий Е.М. Причины рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения / Е.М. Липницкий, А.В. Алекберзаде, М.Р. Гасанов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 3. С. 4-10.
56. Лисин, О.Е. Шкалы прогнозирования рецидива язвенных кровотечений - ретроспективный анализ / О.Е. Лисин // В книге: Аспирантские чтения - 2017 Материалы научно-практической конференции с международным участием "Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны". Самарский государственный медицинский университет. 2017. С. 27-28.
57. Литовский, И.А. Гастродуоденальные язвы и хронический гастрит (гастродуоденит) Дискуссионные вопросы патогенеза, диагностики, лечения / И.А. Литовский, А.В. Гордиенко // / Санкт-Петербург, 2017.
58. Малков, И.С. Значение инфузионно-трансфузионной терапии в лечении 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. 24-29.

59. Масталиева, Э.Л. Течение, прогноз и методики оценки тяжести больных с язвенной болезнью желудка, осложненной кровотечением / Э.Л. Масталиева, Ф.Н. Шерифова // В сборнике: Развитие науки и техники: механизм выбора и реализации приоритетов сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции : в 3 ч.. 2018. С. 23-28.
60. Метаболические изменения при хранении тромбоцитных концентратов, заготовленных разными методами Карпова О.В. / Конференции, Семинары, Дискуссии // Трансфузиология, 2015. - №2 . –С. 75-76.
61. Мидленко, В.И. Желудочно-кишечные кровотечения / В.И. Мидленко, Н.И. Белоногов, С.С. Платонов // учебно-методическое пособие / Ульяновский государственный университет. Ульяновск, 2017.
62. Мидленко, В.И. Иммуно-морфологические параллели при эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечениях у пациентов хронической обструктивной болезнью легких / В.И. Мидленко, Н.И. Белоногов, А.И. Чавга // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. С. 459.
63. Мидленко, В.И. Применение магнитотерапии и дерината в лечении эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений у пациентов хронической обструктивной болезнью легких / В.И. Мидленко, Н.И. Белоногов, А.И. Чавга // Фундаментальные исследования. 2014. № 10-3. С. 534-537.
64. Мидленко, В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения, осложненные кровотечением / В.И. Мидленко [и др.] // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. 2014. № 3-2. С. 144-147.
65. Мидленко, В.И. Эрозивно-язвенные гастродуоденальные кровотечения на фоне хронической обструктивной болезни легких / В.И. Мидленко, Н.И. Белоногов, А.И. Чавга // В сборнике: Основные проблемы в современной медицине Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. ИННОВАЦИОННЫЙ ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ. 2014. С. 159-163.

66. Милуков, В.Е. Расстройства регионарного кровотока и микроциркуляции в патогенезе острых язв желудка / В.Е. Милуков, Е.Н. Долгов, К.К. Нгуен // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012. Т. 11. № 3 (43). С. 12-17.
67. Морфологическая характеристика процессов репарации моделированных кровотокающих дефектов желудка при лечении желпластаном и диовином / М.Н. Романцов [идр.] // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Т. 6. № 1. С. 81-86.
68. Насруллаев, М.Н. Лечение желудочно-кишечных кровотечений / М.Н. Насруллаев // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6. № 5. С. 94-98.
69. Олифирова, О.С. Гастродуоденальные кровотечения у больных с осложненными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки / О.С. Олифирова // В сборнике: Избранные вопросы клинической хирургии Юбилейный сборник научных трудов. Под Р.А. Галкина, И.В. Макарова. Самара, 2018. С. 252-256.
70. Оприщенко, С.А. Научное обоснование оптимизации обеспечения учреждений здравоохранения российской федерации лечебными препаратами донорской плазмы С.А. Оприщенко / автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук // Российский государственный медицинский университет. Москва, 2009. С. 148-198.
71. Опыт лечения больных с пострезекционными и постваготомическими язвами, осложненными кровотечением / А.И. Чернооков [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2015. № 1-2. С. 21-29.
72. Особенности лечения больных язвенной болезнью, осложненной желудочно-кишечным кровотечением / Н.В. Харченко [и др.] // Современная гастроэнтерология. 2011. № 4 (60). С. 101-106.
73. Острые кровотечения в неотложной хирургии / З.М. Чанчиев [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2016. № 2 (19). С. 45-48.
74. Оценка качества тромбоцитного концентрата, заготовленного методом афереза с использованием добавочного раствора SSP+ / Карпова О.В. [и др.] //

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2014, т. 13, №2, с. 20–24.

75. Оценка тяжести состояния и прогноз при язвенных гастродуоденальных кровотечениях: разработка единого подхода / С.Н. Потахин . [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017. Т. 6. № 2. С. 601-606.

76. Оценка тяжести состояния и прогнозирование течения заболевания при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / С.Н. Потахин . [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т. 10. № 2. С. 301-307.

77. Патогенез синдрома кишечной недостаточности при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / И.Н. Климович, С.С. . [и др.] // Новости хирургии. 2017. Т. 25. № 1. С. 71-77.

78. Патогенез, диагностика и лечение синдрома кишечной недостаточности при тяжелых желудочно-кишечных кровотечениях. обзор литературы / И.Н. Климович . [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2017. № 3. С. 13-20.

79. Патогенетические факторы развития эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных с кардиологической патологией // М.Ш. Хубутя [и др.] // Хирург. 2013. № 1. С. 76-81.

80. Патологическая пораженность населения и востребованность медицинских технологий / А.И. Бабенко [и др.] (по материалам бюро судебно-медицинской экспертизы) / Томск, 2016. Сер. Наука и практика судебной медицины-Том 3. С. 141-142.

81. Пептические и симптоматические гастродуоденальные язвы: клинические особенности, диагностические и лечебные подходы / А.И. Дядык [и др.] // Новости медицины и фармации. 2013. № 17 (471). С. 28-32.

82. Поделякин, К.А. Возможности эффективного гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях / К.А. Поделякин // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6. С. 103.

83. Подолужный, В.И. Динамика объёмов и структуры госпитализации больных с кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / В.И.

Подолужный, О.В. Ооржак, К.А. Краснов // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018. Т. 3. № 4. С. 39-43/

84. Потахин, С.Н. Разработка организационно-технологической модели оказания помощи больным язвенными гастродуоденальными кровотечениями / С.Н. Потахин, Ю.Г. Шапкин // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2017. Т. 6. № 2. С. 590-600.

85. Потахин, С.Н. Язвенные гастродуоденальные кровотечения: новые технологические подходы / С.Н. Потахин, Ю.Г. Шапкин // В сборнике: *Острые кровотечения желудочно-кишечного тракта. Современная лечебная тактика при остром панкреатите и билиарном сепсисе. Сочетанная черепно-мозговая травма. Вопросы специализированной медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах. Новые технологии в практической хирургии материалы VII-ой научно-практической конференции хирургов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации*. 2016. С. 33-34.

86. Прогноз рецидива кровотечения и его профилактика при хронических гастродуоденальных язвах (сообщение 2) / В.А. Белобородов [и др.] // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2010. Т. 99, № 8. С. 5-9.

87. Прогнозирование рецидива язвенного кровотечения / А.В. Шабунин, [и др.] // *Анналы хирургии*. 2016. Т. 21. № 6. С. 363-371.

88. Прокопьев, Е.С. Совершенствование лечебной тактики при острых гастродуоденальных кровотечениях язвенной этиологии / Е.С. Прокопьев . [и др.] // В сборнике: *Актуальные вопросы абдоминальной хирургии Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, Лауреата государственной премии Российской Федерации, чл.-корр. РАМН, профессора Валентина Андреевича Журавлева*. Под редакцией В.А. Бахтина, В.А. Янченко, В.М. Русинова. 2016. С. 35-37.

89. Профилактический компонент в оказании помощи при хирургических осложнениях язвенной болезни / А.В. Ефанов [и др.] // *Университетская медицина Урала*. 2016. Т. 2. № 1 (4). С. 11-13.

90. Раденко, Е.Е. Прогнозирование вероятности рецидивного кровотечения из острых эрозий и язв желудка / Е.Е. Раденко // Хирургия Украины. 2013. № 2 (46). С. 90-94.
91. Распространенность патологических процессов, приводящих к летальному исходу от болезней системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения / В.П. Новоселов . [и др.] // Вестник судебной медицины. 2016. Т. 5. № 1. С. 41-46.
92. Результаты консервативного лечения больных с язвенным кровотечением / Ю.М. Морозов [и др.] // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. 2014. Т. 1, № 7. С. 82-84.
93. Результаты лечения и профилактики язвенной болезни, осложненной желудочно-кишечными кровотечениями / А.М. Машкин . [и др.] // Доктор.Ру. 2014. № S6. С. 38-41.
94. Результаты лечения острых язвенных гастродуоденальных кровотечений в многопрофильном городском стационаре / А.Ф. Шульга [и др.] // А.В. Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2016. Т. 11. № 2. С. 738-739.
95. Ройтман, Е.В. Know-how лабораторной диагностики состояния системы свертывания крови / Ройтман Е. В. // Детская гематология и онкология. - 2015. - №1.-С. 27-36.
96. Ройтман, Е.В. Состояния системы свертывания крови / Ройтман Е. В. // Российский журнал Детской гематологии и онкологии. 2015. -№1. –С.27-35.
97. Саидов, Ч.С. Определение показателей гемостаза свертывающей и противосвертывающей системы у больных с кровотечением / Ч.С. Саидов, М.Т. Аминов // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. 2015. Т. 2. № 1-5 (188). С. 158-162.
98. Симутис, И.С. Возможности оптимизации трансфузионной терапии в гастрохирургии // И.С. Симутис, Г.А. Бояринов, А.С. Мухин, Л.А. Отдельнов // Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 8. С. 93-95.

99. Система лечения и профилактики хирургических осложнений язвенной болезни в Тюменском регионе как пример междисциплинарного модульного взаимодействия / . [и др.] // В сборнике: НЕФТЬГАЗТЭК Материалы 6 Тюменского международного инновационного форума. Правительство тюменской области комитет по инновациям Тюменской области. 2015. С. 291-296.
100. Современное состояние проблемы лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений / С.Н. Потахин . [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т. 10. № 1. С. 132-138.
101. Современные модели экспертных систем поддержки принятия врачебных решений в прогнозировании операционного риска в хирургической практике / Г.Р. Зарипова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. 2016. Т. 19, № 4. С. 140-145.
102. Современные подходы к лечению больных с пострезекционными и постваготомическими язвами, осложненными кровотечением / А.И. Чернооков [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2013. № 4. С. 11-19.
103. Совцов, С.А. Роль внутрибольничных протоколов в диагностике и лечении язвенного гастродуоденального кровотечения / С.А. Совцов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. № 8. С. 56-60.
104. Соломонова, Г.А. Применение селективной проксимальной ваготомии при язве двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением и пенетрацией / Г.А. Соломонова // Медицинский журнал. 2013. № 3 (45). С. 21-26.
105. Соломонова, Г.А. Современная тактика ведения пациентов с кровоточащей дуоденальной язвой / Г.А. Соломонова, С.И. Третьяк, Е.В. Е.В. Изотова // В сборнике: Современные технологии в хирургической практике сборник материалов Республиканской научно-практической конференции. ред. В. А. Снежицкий. 2017. С. 189-192.
106. Сравнительная оценка систем прогноза рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения / Н.В. Лебедев . [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. № 8. С. 28-31.

107. Сравнительный анализ методов оценки операционно-анестезиологического риска при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / С.Н. Потахин . [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Т. 11. № 3. С. 323-327.
108. Ступин, В.А. Стресс-индуцированные язвенные гастродуоденальные кровотечения: состояние проблемы и возможность профилактики / В.А. Ступин, М.В. Баглаенко, С.В. Силуянов, В.И. Кан, Л.А. Ардабацкий, Д.В. Грацианский // Клиническая фармакология и терапия. 2013. Т. 22. № 5. С. 44-47.
109. Стяжкина, С.Н., Предпосылки развития желудочно-кишечных кровотечений / С.Н. Стяжкина, Э.Ю. Тимкина, А.В. Тарасова // Современные тенденции развития науки и технологий. 2017. № 3-2. С. 49-53.
110. Тверитнева, Л.Ф. Гастродуоденальные кровотечения у больных с кардиологической патологией / Л.Ф. Тверитнева, И.М. Кузьмина, Е.В. Клычникова, А.В. Миронов, Ю.С. Тетерин // Терапия. 2016. № 2 (6). С. 47-52.
111. Тимен, Л.Я. Биологические резервуары как ответная реакция организма на повреждение и обоснование для метаболической коррекции при язвенных гастродуоденальных кровотечениях у больных с высоким операционно-анестезиологическим риском / Л.Я. Тимен, И.Е. Трубицына, С.В. Стоногин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 10 (122). С. 61-64.
112. Тураев, Р.Г. Анализ применения компонентов и препаратов крови в учреждениях здравоохранения Республики Татарстан / Р.Г. Тураев, Е.Е. Бельская // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7. № 5. С. 85-88.
113. Утетлеуев, А.М. Диагностика и лечение кровотечений из острых гастродуоденальных язв в клинической практике / А.М. Утетлеуев // Вестник хирургии Казахстана. 2013. № 1 (33). С. 27-29.
114. Хирургическая тактика при язвенных желудочно-кишечных кровотечениях / И.Г. Джитава [и др.] // Пермский медицинский журнал. 2014. Т. 31. № 6. С. 20-24.
115. Хирургическое лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных с пилородуоденальным стенозом / И.И. Таранов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 4 (146). С. 115-120.

116. Хомидов, Ф.К. Повышение эффективности лечения гастродуоденальных язвенных кровотечений / Хомидов Ф.К., Джамалов С.И // Наука молодых - Eruditio Juvenium. 2015. № 2. С. 46-49.
117. Хунафин, С.Н. Гастродуоденальные язвенные кровотечения / С.Н. Хунафин, С.В. Федоров, Ю.В. Петров, А.Ф. Власов, А.Ш. Загретдинов // Пермский медицинский журнал. 2014. Т. 31. № 5. С. 17-21.
118. Циммерман, Я.С. Проблемные вопросы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман // Пермский медицинский журнал. 2015. Т. 32. № 2. С. 98-118.
119. Черноусова, Е.А. Анализ эффективности затрат на антисекреторную терапию острых язвенных гастродуоденальных кровотечений / Е.А. Черноусова, И.Е. Хатьков, Д.Ю. Белоусов, С.М. Чудных, С.А. Домрачев С.А. // Доктор.Ру. 2015. № 12 (113). С. 65-69.
120. Черноусова, Е.А. Комплексное лечение больных с острыми гастродуоденальными язвенными кровотечениями / Е.А. Черноусова // Автореферат дис... канд. мед. / Рос. ун-т дружбы народов. Москва, 2016.
121. Чесноков, Е.В. Организация специализированной помощи в лечении и профилактике язвенных гастродуоденальных кровотечений / Е.В. Чесноков, Р.Ф. Ахметьянов, А.А. Хойрыш // Академический журнал Западной Сибири. 2014. Т. 10. № 5 (54). С. 42-43.
122. Шапкин, Ю.Г. Динамика основных показателей лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений: анализ многолетних наблюдений / Ю.Г. Шапкин, С.Н. Потахин // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т. 10. № 3. С. 456-460.
123. Шапринський, В.О. Використання ендоскопічних методів гемостазу при гострих гастродуоденальних кровотечах, викликаних прийомом медикаментозних препаратів / В.О. Шапринський, В.Д. Романчук, О.С. Гудзь // Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2013. Т. 14. № 3. С. 377-379.
124. Шептулин, А.А. Вклад Владимира Харитоновича Василенко и его учеников в изучение проблемы язвенной болезни / А.А. Шептулин // Клиническая медицина. 2017. Т. 95. № 6. С. 495-498.

125. Шмелев, С.Н. Оптимизация гемостаза у больных с гастродуоденальными кровотечениями в условиях хирургического межрайонного центра / автореферат диссертации кандидата медицинских наук // Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, 2013. С.84-96.
126. Шутов, С.А. Стратегия хирургической помощи больным гемофилией / С.А. Шутов // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Гематологический научный центр. Москва, 2015. С. 170-176.
127. Эктов, В.Н. Оценка динамики основных показателей лечебной помощи и отдаленных результатов консервативного лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений / В.Н. Эктов, О.Е. Минаков, В.А. Музальков, А.В. Кузина, Н.В. Чернышова, В.К. Донченко, С.Г. Брежнев С.Г. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2018. Т. 11. № 3. С. 167-172.
128. Эрозивно-язвенные процессы в желудке и двенадцатиперстной кишке у женщин при развитии инфаркта миокарда / Е.Е. Хохлова [и др.] // Проблемы женского здоровья. 2013. Т. 8. № 3. С. 60-62.
129. Эффективность препарата конфумин при инфузионно- трансфузионной терапии тяжелых гастродуоденальных кровотечений / А.К. Сухомлин [и др.] // Скорая медицинская помощь. 2014. Т. 15, № 2. С. 69-75.
130. Эффективность специализированного амбулаторного лечения пациентов с хирургическими осложнениями язвенной болезни / А.В. Ефанов, [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. 2015. Т. 11, № 2 (57). С. 111-112.
131. AABB/ABC/ARC/ASBP [webpage on the Internet]. Circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Components. 2013. Available from: <http://www.aabb.org/tm/coi/Documents/coi1113.pdf>. Accessed May 27, 2016.
132. Aalen, O. O., Hjort, N. L. (2002). Frailty models that yield proportional hazards. *Statistics & Probability Letters*, 58 (4), 335–342. doi: 10.1016/s0167-7152(02)00090-1.
133. Aitkin, M., Clayton, D. (1980). The Fitting of Exponential, Weibull and Extreme Value Distributions to Complex Censored Survival Data Using GLIM. *Applied Statistics*, 29 (2), 156. doi: 10.2307/2986301.

134. Altman, D. G., Bland, J. M. (2009). Parametric v non-parametric methods for data analysis. *BMJ*, 338, a3167–a3167. doi: 10.1136/bmj.a3167
135. Bodnar L.M., Cogswell M.E., Scanion K.S. Low income postpartum women are at risk of iron deficiency // *The Journal of nutrition*. -2002- T.132.- №8.- P/2298-2302
136. Bouwmeester F., Jonkhoff A., Verheijen R., Van Geijin H. // *Obstetr. And Gynecol.*-2003.-Vol. 101.-P. 1174-1176.
137. Burkov S. G., Bukova L. V. Peculiarities of abdominal cavity vessels hemodynamics in case of stomach ulcer disease / S. G. Burkov, L. V. Bukova // *Therap. Arch.* — 2011. — № 8. — P. 17—22.
138. Canadian Blood Services [webpage on the Internet]. Circular of Information. 2016. Available from: https://www.blood.ca/sites/default/files/COI_CPD_Plasma_FFPA.pdf. Accessed May 27, 2016.
139. Congdon, P. D. (2010). *Applied Bayesian Hierarchical Methods*. Chapman and Hall/CRC, 604. doi: 10.1201/9781584887218.
140. Curry N, Raja A, Beavis J, Stanworth S, Harrison P. Levels of procoagulant microvesicles are elevated after traumatic injury and platelet microvesicles are negatively correlated with mortality. *J Extracell Vesicles*.2014;3:25625.
141. Damien, É., Bernard, F. (2011). *Physician Payment Mechanisms, Hospital Length of Stay and Risk of Readmission: a Natural Experiment*. Version 1.
142. Dekhnich N. N. Antibiotic-resistance of *H. pylori*: results of microbiologic regional investigation / [N. N. Dekhnich, E. A. Kostyakova, A. A. Punin, A. V. Alimov, N. V. Ivanchik, R. S. Kozlov] // *RJGHC*. — 2011. — T. 21. — № 2. — C. 37—42.
143. Donso D., Reginald P. // *Obstetr. And Gynaecol.* - 2002.- Vol. 109/ - P. 963.
144. Drobot E. V. Regional hemodynamic in patients with duodenal ulcer / E. V. Drobot // *Mezhd. zhurn. eksp. obraz.* — 2009. — № 4. — P. 34—36.
145. Duchateau, L., Janssen, P. (2008). *The Frailty Model*. Springer, New York.
146. Dumont, E., Fortin, B., Jacquemet, N., Shearer, B. (2008). Physicians' multitasking and incentives: Empirical evidence from a natural experiment. *Journal of Health Economics*, 27 (6), 1436–1450. doi: 10.1016/j.jhealeco.2008.07.010.

147. Fo Fortin, B., Lacroix, G., Drolet, S. (2004). Welfare benefits and the duration of welfare spells: evidence from a natural experiment in Canada. *Journal of Public Economics*, 88 (7-8), 1495–1520. doi: 10.1016/ s0047-2727(02)00177-9/
148. Franchini M, Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. *Blood Transfus.* 2012;10(1):23–27.
149. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject): structure|reactivity relationships of iron preparations. *Port J .Nephrol.Hypert.*2009,23,11- ESA guidelines: management of severe bleeding//*Eur.J.Anaesthesiol.*2013,30:270-282
150. Graham D. Y. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance / D. Y. Graham, L. Fischbach // *Gut.* — 2010. — Vol. 59 (8). — P. 1143—1153.
151. Green L, Backholer L, Wiltshire M, Platton S, Stanworth SJ, Cardigan R. The hemostatic properties of thawed pooled cryoprecipitate up to 72 hours. *Transfusion.* 2016;56 (6):1356–1361.
152. Henriks J. Acute effects of *Helicobacter pylori* extracts on gastric mucosal blood flow in the mouse / J. Henriks, C. Atuma, M. Phillipson [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, № 2. — P. 219—225.
153. Hou Y, Carrim N, Wang Y, Gallant RC, Marshall A, Ni H. Platelets in hemostasis and thrombosis: novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis. *J Biomed Res.* 2015;29:437–444.
154. Hunt B.J, Allard S., Keeling D et al. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage, *British Journal of Haematology*, 2015, 170, 788-803
155. Jensen NH, Stensballe J, Afshari A. Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(8):1033–1042.
156. Kalia N. Toxigenic *Helicobacter pylori* induces changes in the gastric mucosal microcirculation in rats // N. Kalia, K. D. Bardhan, J. C. Atherton [et al.] // *Gut.* — 2004. — № 51. — P. 641—647.

157. Korkushko O. V. Effects of age-related changes in the autonomic regulation on microcirculation of the gastric mucosa and acid output during physiological aging and in atrophic gastritis / [O. V. Korkushko, V. B. Shatilo, Yu. V. Gavalko, O. N. Grib, A. S. Bagriy] // *Suchasna gastroenterologiya*. — 2012. — № 5 (67). — С. 20—30.
158. Lazebnik L. B. Age-related changes in the digestive system / L. B. Lazebnik // *Clin. gerontol.* — 2006. — Т. 12, № 1. — P. 3—8.
159. Littell, R. C., George, A. M., Walter, W. S., Russell, D. W., Oliver, S. (2006). *SAS® for Mixed Models*. Cary, NC: SAS Institute Inc., 834
160. Lunn, D., Jackson, C., Best, N., Thomas, A., Spiegelhalter, D. (2012). *The BUGS Book: A Practical Introduction to Bayesian Analysis*. Chapman and Hall/CRC, 399.
161. Malfertheiner P. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV: Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // *Gut*. — 2012. — V. 61. — P. 646—664.
162. Marik P.E., Levitov A., Young A., Andreus L. The use of bioreactance and carotid Doppler to determine volume responsiveness and blood flow redistribution following passive leg raising in hemodynamically unstable patients, *Chest*, 2013, 143(2), 364-70
163. Mayev I. V. Blood flow and gastroduodenal mucosal morphology and function in different phases of peptic ulcer disease / I. V. Mayev, V. V. Gorban, L. M. Salova // *Terap. Arch.* — 2007. — № 8. — P. 57—61.
164. Mayev I. V. Efficacy of new quadruple scheme of first line antihelicobacter therapy with inclusion of bismuth tripotassium dicitrate / I. V. Mayev, A. A. Samsonov, T. I. Korovina, S. A. Karaulov // *Suchasna gastroenterologiya*. — 2012. — № 3 (65). — P. 41—45.
165. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance / F. Megraud // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1502.
166. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann. Hematol.* 2008, 87, P. 949-9596. Froessler B. et al., Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy // *BMC pregnancy and childbirth*. -2014-t.14-1.-P.115
167. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann. Hematol.*, 2008, 87, P. 949-959

168. Mutch NJ, Koikkalainen JS, Fraser SR, et al. Model thrombi formed under flow reveal the role of factor XIII-mediated cross-linking in resistance to fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(9):2017–2024.
169. NHSBT [webpage on the Internet]. NHSBT Factsheet Standard Cryoprecipitate and Methylene Blue treated Cryoprecipitate. 2016. Available from: <http://hospital.blood.co.uk/media/27096/140904-standardcryoprecipitate-a5-factsheet.pdf>. Accessed May 26, 2016.
170. Ocheredko O. Evaluation of recurrent hospitalization probability in patients with duodenal and gastric ulcer dependent upon rehabilitation input / O. Ocheredko, N. Kizlova // *Eureka: Health Sciences.* 2016. № 3 (3). С. 36-44.
171. Orbe, J., Núñez-Antón, V. (2006). Alternative approaches to study lifetime data under different scenarios: from the PH to the modified semiparametric AFT model. *Computational Statistics & Data Analysis*, 50 (6), 1565–1582. doi: 10.1016/j.csda.2005.01.010.
172. Pacheco L.D., Saade G.R., Constantine M.M. et al. Update on the use of Massive Transfusion Protocols in Obstetrics. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 2015, Sep. 5, pii: S0002-9378(15)01016-9
173. Park MS, Xue A, Spears GM, et al. Thrombin generation and procoagulant microparticle profiles after acute trauma: a prospective cohort study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(5):726–731.
174. Perederiy V. G., Tkach S. M. Maastricht Consensus IV — 2010: the basic provisions and their actuality for Ukraine / V. G. Perederiy, S. M. Tkach // *Suchasna gastroenterologiya.* — 2011. — № 6 (62). — P. 133—136.
175. Rafalskiy V. V. Recommendations Maastricht IV: choice of eradication schemes in the era of antibiotic growth *H. pylori* // *Suchasna gastroenterologiya.* — 2012. — № 6 (68). — P. 7—14.
176. Ravishanker, N., Dey, D. (2000). Multivariate survival models with a mixture of positive stable frailties. *Methodology and Computing in Applied Probability*, 2 (3), 293–308. doi: 10.1023/a:1010033329399.

177. Ravishanker, N., Dey, D. (2015). Multivariate survival models with a mixture of positive stable frailties. *Methodology and Computing in Applied Probability*, 2, 293–308.
178. Reilly JT, McVerry BA, Mackie MJ. Fibronectin in blood products-anin vitro and in vivo study. *J Clin Pathol*. 1983;36:1377–1381.
179. Rice, K. (2005). Bayesian measures of goodness of fit. *Encyclopedia of biostatistics*. Chichester: John Wiley, 523. doi: 10.1002/0470011815.b2a09005.
180. Rosenbaum, P. R., Rubin, D. B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 70 (1), 41–55. doi: 10.1093/biomet/70.1.41.
181. Schrezenmeier H. Получение, контроль качества и клиническое применение концентратов тромбоцитов (перевод с английского) / Schrezenmeier H., Miiller M.M., Sireis W., Wiesneth M., Seifried E. // *Трансфузиология*. 2012. Т. 13. № 2. С. 69-82.
182. Schroeder V, Kohler HP. New developments in the area of factor XIII. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):234–244.
183. Shcherbakov P. L. Eradication therapy of antibioticoresistant strains of *Helicobacter pylori* / P. L. Shcherbakov, N. L. Belousova, M. Iu. Shcherbakova [et al.] // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* — 2010. — № 11. — P. 103—114.
184. Sheffield WP, Bhakta V, Jenkins C. Stability of coagulation proteinactivities in single units or pools of cryoprecipitate during storage at 20-24 C for up to 24 h. *Vox Sang*. 2016;110(1):12–19.
185. Stanworth SJ, Hunt BJ. The desperate need for good-quality clinicaltrials to evaluate the optimal source and dose of fibrinogen in managingbleeding. *Crit Care*. 2011;15 (6):1006.
186. Stenstrom B. *Helicobacter pylori: The latest in diagnosis and treatment* / B. Stenstrom, A. Mendis, B. J. Marshall // *Australian Family Physician*. — 2008. — № 37(8). — P. 608—612.

187. Tarnawski A. Aging gastropathy novel mechanisms: hypoxia, up7regulation of multifunctional phosphatase PTEN, and proapoptotic factors / A. Tarnawski, R. Pai, X. Deng [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 133, № 6. — P. 1938—1947.
188. Terekhin S. S., Tikhomirova I. A. Method of Laser Doppler Flowmetry and Vital Biomicroscopy to Estimate Microcirculation in Persons with Different Blood Flow Reserve / S. S. Terekhin, I. A. Tikhomirova // *Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik*. — 2012. — № 3. — Т. III. — P. 140—144.
189. Therneau, T. M., Grambsch, P. M., Pankratz, V. S. (2003). Penalized Survival Models and Frailty. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 12 (1), 156–175. doi: 10.1198/1061860031365.
190. Torsten, H., Brian, S. E. (2014). *A Handbook of Statistical Analyses Using R*. Chapman & Hall/ CRC Press, Boca Raton, Florida, USA.
191. Vincent J-L, Ince C., Bakker J. Clinical review: Circulatory shock- an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit. Care*, 2012, 16(6), 239.
192. Wang Y, Reheman A, Spring CM. Plasma fibronectin supports hemostasis and regulates thrombosis. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4281–4293.
193. Windeluv NA, Sørensen AM, Perner A, et al. Platelet aggregation following trauma: a prospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(1):67–73.
194. Wooldridge, J. M. (2004). Estimating average partial effects under conditional moment independence assumptions. *Institute for fiscal studies*, 38.
195. Wooldridge, J. M. (2012). *Control Function Methods in Econometrics*. East Lansing, 45.
196. Zak M. Yu. Morphological features of gastric mucosa in duodenal ulcer patients with hypertension / M. Yu. Zak // *Ukr. Ter. Zhurn.* — 2004. — № 1. — P. 32—36.

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в рецензируемых журналах

1-А. Саидов Дж. С. Динамика показателей гемостаза и их коррекция путем оптимизации инфузионно-трансфузионной терапии при язвенном

гастродуоденальном кровотечении / Дж. С. Саидов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. Т - IX, №1. С. 67-76.

2-А. Саидов Дж. С. Оценка состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови у больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением / Дж. С. Саидов // Здравоохранения Таджикистана. – 2019. – Т. 1 (340). С. 43-50.

3-А. Саидов Дж. С. Характер нарушений кислородно-транспортной функции, газового состава, параметров кислотно-основного состояния крови и их коррекция путем оптимизации инфузионно-трансфузионной терапии при язвенном гастродуоденальном кровотечении / Дж. С. Саидов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2019. - №1. С. 75-82.

4-А. Саидов Дж. С. Избирательный подход к заготовке гемокомпонентов с учетом особенностей системы гемостаза у доноров / Дж.С. Саидов // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2018. - №3 (75). – С. 54-59.

5-А. Саидов Дж. С. Динамика изменений показателей гемостаза при оптимизации инфузионно-трансфузионной терапии при массивной кровопотере / Дж. Саидов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. - 2018. - № 11. С. 182-188.

6-А. Саидов Дж. С. Динамика изменений показателей гемодинамики при оптимизации инфузионно-трансфузионной терапии при массивной кровопотере / Дж. Саидов // Хирургическая практика. - 2018. - № 3 (35). С. 24-29.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

7-А. Саидов Дж.С. Избирательный подход к заготовке гемокомпонентов с учетом показателей гемостаза донорской крови / Саидов, Дж. А.Ф. Кубиддинов, Д.С. А. Одинаев // Объединенный международный конгресс «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии» Санкт-Петербург. - 2018. – С.- 126-127-129.

8-А. Саидов Дж.С. Использование гемокомпонентов с превосходством показателей гемостаза в практике выездной реанимационно-трансфузиологической бригады с лабораторией гемостаза / Дж. С. Саидов, А.Ф. Кубиддинов, А.А. Одиназода, А.М. Мурадов, Д.П. Усмонова // Сборник материалов второго Съезда врачей Республики Таджикистан. – 29 июня 2019 г. С. – 83.