ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКАЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ НЕЯЗВЕННОГО ГЕНЕЗА

Мартынов А.И., Николин О.П.

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава

В настоящее время существует проблема оказания экстренной помощи больным с острыми геморрагиями, возникающими в результате цирроза печени, тромбоза селезеночной вены, гипертонической болезни и атеросклероза, рака желудка, геморрагического эрозивного гастрита и гастродуоденита, синдрома Меллори–Вейса, опухолей кишечника, уремии и гипоксии; в связи с эрозиями слизистой оболочки как следствие применения некоторых лекарственных средств продолжает привлекать пристальное внимание терапевтов и хирургов [1, 9].

Pellierschleo и Kanler в 1992 г. привели сводные данные 15 немецких авторов, обобщающих 8844 клинических наблюдения желудочно-кишечных кровотечений, и определили следующую частоту причин геморрагий:

1. Кровотечения из эрозированного сосуда язвы (язвенные кровотечения) при:

а) язве желудка — 13,2%;

б) язве 12-перстной кишки — 18,8%;

в) перфорации язвы — 1,2 %;

г) пептической язве анастомоза — 3,3 %.

2. Неязвенные кровотечения при:

а) геморрагическом эрозивном гастрите — 13,5%;

б) раке желудка — 11,6%;

в) доброкачественных опухолях желудка и 12-перстной кишки — 2,1%;

г) грыжах пищеводного отверстия диафрагмы — 0,5%;

д) дивертикуле пищевода — 0,1%;

е) дивертикулезе кишечника — 0,9%;

ж) синдроме Меллори–Вейса — 3,1%;

з) из эрозий слизистой желудка при наличии хронической без признаков кровотечения язвы желудка или 12-перстной кишки — 9,2%;

и) прочих заболеваниях — 0,9%.

3. Неязвенные кровотечения, обусловленные нежелудочными заболеваниями:

а) цирроз печени и портальная гипертензия — 5,0%;

б) атеросклероз и гипертоническая болезнь — 10,0%;

в) геморрагический диатез — 5,1%;

г) прочее — 1,5%.

На долю кровотечений язвенного генеза приходится 36,5%, неязвенного генеза — 63,5%.

Самым эффективным мероприятием для борьбы с желудочно-кишечным кровотечением является операция [7, 15]. Однако не всегда имеется возможность ее выполнить. Особенно это касается случаев при кровотечениях неязвенного генеза. Любое оперативное вмешательство может быть выполнено только при наличии строгих показаний, когда исчерпаны все другие меры или остается угроза жизни больного.

Для остановки желудочно-кишечных кровотечений предложено большое число методов общего и местного воздействия на источник кровопотери [3, 4, 6].

Гемостатическим эффектом обладают средства, повышающие активность свертывающей системы крови: хлорид кальция, викасол, дицинон и др. С той же целью широко используют компоненты крови: фибриноген, тромбоцитарную массу, антигемофильный глобулин.

Метод искусственной управляемой гипотонии получил положительную оценку при лечении желудочно-кишечных кровотечений. Введение ганглиоблокаторов (пентамина, арфонада) снижает артериальное давление и замедляет кровоток, усиливает приток крови в периферические сосуды. Все это повышает тромбообразование и ведет к гемостазу [4].

Среди методов местного воздействия на источник кровотечения широкое распространение получили: промывание желудка холодной водой; интрагастральное введение вазопрессоров, тромбина, ингибиторов протеолиза; раннее активное кормление — диета Мейлен-Графта, назначаемая с целью нейтрализации желудочного сока, уменьшения перистальтики желудка и введения в организм больного достаточного количества калорийной пищи, витаминов и жидкости [11].

Эндоскопические методы остановки кровотечений широко распространены при кровотечениях из верхнего отдела пищеварительного тракта различной этиологии. При кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода используют эндо- и перивазальное введение склерозирующих

препаратов (варикоцида, тромбовара и т.д.), реже диатермокоагуляцию [12].

Для эндоскопической остановки кровотечений применяется как моноактивный, так и биактивный способы электрокоагуляции. Последний сопровождается более поверхностным повреждением стенки органа и в связи с этим более безопасен [13].

Лазерная фотокоагуляция (аргоновый лазер, неодимовый АИГ-лазер) имеет преимущества в сравнении с диатермокоагуляцией (бесконтактным способом остановки кровотечения) более точной дозировкой энергии. Диатермо- и лазерную коагуляцию применяют и с целью уплотнения тромба после остановки кровотечения, что уменьшает угрозу его рецидива [16]. Также одними из эффективных способов остановки и предупреждения рецидива кровотечения являются обкалывание слизистой оболочки новокаиновой смесью и нанесение на очаг кровотечения пленкообразующих материалов [10].

Несмотря на обилие различных методов остановки кровотечений, ни одна из перечисленных методик не отвечает всем необходимым требованиям для терапии кровотечений неязвенного генеза [5].

Основными отличиями неязвенных кровотечений от язвенных, не позволяющих использовать с максимальной эффективностью все имеющиеся способы лечения, являются следующие:

— большая площадь кровоточащей слизистой оболочки органа (часто тотальное поражение), не позволяющая использовать эндоскопические методы остановки кровотечения;

— морфологические изменения (резкая дистрофия поверхностных слоев слизистой оболочки, перманентная гиперемия сосудистой системы желудка, застой в капиллярах и венах, явления нарушения сосудистой проницаемости);

— нарушения биохимических процессов (нарушение полимеризации и деполимеризации кислых мукополисахаридов в стенк х сосудов, распад тканевых белково-углеводных соединений, снижение обмена нуклеиновых кислот).

Используя традиционные методы гемостатической терапии, проводится воздействие на всю систему поддержания агрегатного состояния крови со стимуляцией сдвига в сторону гиперкоагуляции. Это нежелательно, так как с увеличением коагуляционного потенциала крови ухудшаются ее реологические свойства, возрастает ишемия тканей, в том числе и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Необходимо также отметить, что при кровотечении любой этиологии и включении компенсаторных механизмов всегда имеется **«**рефлекторная**»** гиперкоагуляция.

Методика эндолимфатического введения гемостатических препаратов позволяет создать стойкий гемостаз в случае кровотечения неязвенного генеза, существенно не меняя показатели свертывания крови. Метод основан на активации моноцитарно-макрофагального механизма гемокоагуляции [14]. В физиологических условиях эта группа клеток практически не продуцирует факторов свертывания крови и фибринолиза. Однако при активации продуктами тканевого распада, медиаторами воспаления, компонентами системы комплемента и рядом других факторов тканевые макрофаги и циркулирующие моноциты начинают вырабатывать и секретировать в окружающую среду большое количество тканевого тромбопластина (апопротеина III), всех К-витаминзависимых факторов, фактора, активирующего тромбоциты, а также особого активатора протромбина, отличающегося от фактора Хагемана и пока найденного только в клетках макрофагального ряда. Фактор Хагемана секретируется макрофагами в частично активированном виде. Все это позволяет говорить о наличии в организме самостоятельного резервного макрофагального механизма гемостаза [2, 8].

Таблица 1

Распределение наблюдаемых больных по возрасту и полу

Возраст	Количество больных				Всего	%
	мужчины	%	женщины	%		
До 40 лет	20	9,2%	18	8,3%	38	17,5%
41–50 лет	34	15,6%	24	11,1%	58	26,7%
51–60 лет	40	18,5%	22	9,3%	62	27,8%
61–70 лет	20	9,2%	24	11,1%	44	20,3%
71 и > лет	6	2,7%	8	5,0%	14	7,7%
Всего	120	55,7%	96	44,3%	216	100%

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 216 пациентов с хроническими пролонгированными желудочно-кишечными кровотечениями неязвенного генеза, с легкой и средней степенями тяжести кровопотери, в возрасте от 25 до 85 лет. Из них мужчин было 120, женщин было 68, что составляет соответственно 55,7 и 44,3% (*табл. 1*).

Все больные условно были разделены на две группы. Первая — 108 больных с явлениями желудочно-кишечного неязвенного кровотечения, получавших эндолимфатическую гемостатическую терапию (основная группа). Вторая (контрольная) — также 108 больных, сопоставимых по возрасту и нозологии с основной группой и получавших традиционное лечение.

Причиной желудочно-кишечного кровотечения (ЖКТ) неязвенного генеза чаще всего был эрозивный гастрит (102 случая), несколько реже атеросклероз, сочетающийся с гипертонической болезнью (44 случая), как видно из *табл. 2*.

Пациентам проводились общеклинические обследования для оценки состояния больного, лабораторные (общий анализ крови, гематокрит, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, кал

Таблица 2

Распределение больных по ЖКТ

Нозология	Контрольная группа		Основная группа		Всего
	М	Ж	М	Ж	
Эрозивный геморрагический гастрит	26	25	28	23	102
Эрозивный геморрагический гастродуоденит	8	4	8	4	24
Атеросклероз и гипертоническая болезнь	11	11	8	14	44
Рак желудка	9	3	8	4	24
Доброкачественные опухоли желудка (полипоз)	1	4	2	3	10
Цирроз печени и портальная гипертензия	5	1	6	0	12

Таблица 3

Динамика изменения АЧТВ (секунд) при эндолимфатическом и внутривенном введении гемостатических средств

Способ введения	2 часа	4 часа	6 часов	12 часов	24 часа	Контроль
ВИКАСОЛ						
Эндолимфатич.	45 + 2	40 + 2	35 + 2,5	35 + 2,5	40 + 2,5	50 + 5 с
Внутривенно	45 + 2,5	40 + 2	35 + 2,5	40 + 2,5	50 + 2,5	#
ПРОТАМИНСУЛЬФАТ						
Эндолимфатич.	45 + 2	40 + 2	35 + 2	35 + 2,5	40 + 2	45 + 5 с
Внутривенно	35 + 2	37 + 2	40 + 2	45 + 2	45 + 2	#
ХЛОРИД КАЛЬЦИЯ						
Эндолимфатич.	40 + 2	35 + 2	30 + 2	30 + 2	30 + 2	45 + 5 с
Внутривенно	30 + 2	35 + 2	40 + 2	50 + 2	50 + 2	#
ПАРААМИНОБЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА						
Эндолимфатич.	45 + 2,5	35 + 2	30 + 2,5	35 + 2,5	40 + 2	45 + 5 с
Внутривенно	35 + 2	35 + 2	40 + 2	45 + 2	50 + 2	#
ДИЦИНОН						
Эндолимфатич.	45 + 2,5	40 + 2,5	30 + 2,5	30 + 2,5	35 + 2,5	50 + 5 с
Внутривенно	45 + 2,5	40 + 2,5	40 + 2,5	40 + 2,5	50 + 2,5	#

на скрытую кровь), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, ректороманоскопия, колоноскопия, рентгенконтрастное исследование верхних отделов ЖКТ, А также определение коагуляционной активности крови (время свертывания крови, активированное парциальное тромбопластиновое время), протромбиновый тест, тромбиновое время, этаноловый тест, протаминсульфатный тест, проба с протаминсульфатом для обнаружения продуктов дегидратации фибрина в крови, тромбоэластография. Больным основной группы – катетеризация периферического коллекторного лимфатического сосуда и эндолимфатическое введение гемостатических средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эндолимфатический способ введения гемостатических средств позволил целенаправленно воздействовать на клетки моноцитарно-макрофагального ряда и лимфоциты, находящиеся в лимфатическом русле и лимфатических узлах. Воздействие заключалось в подготовке этих клеток к секреции гемостатических субстанций, инактивации активаторов фибринолиза и ингибиторов тромбообразования. Низкая скорость тока лимфы, относительная изолированность от кровеносного русла обеспечивали благоприятные условия для полного и целенаправленного воздействия вводимых веществ на моноциты, макрофаги, лимфоциты. Основным в данном методе гемостатической терапии явилось осуществление гемостаза только в очаге деструкции ткани (кровотечения), где имеется высокая концентрация факторов активирующих моноцитарно-макрофагальную секрецию. В кровеносном и лимфатическом русле, вне очага кровотечения, где таких факторов у больных нет, секреция активаторов и участников тромбообразования клетками моноцитарно-макрофагального ряда не происходит.

Для эндолимфатической гемостатической терапии использовали следующие препараты: раствор викасола 1%-ный 3–5мл, раствор протаминсульфата 0,25%-ный 2–4 мл, раствор парааминобензойной кислоты 0,5%-ный 5–10 мл, раствор хлористого кальция 1%-ный 10–20 мл и дицинона 10мг 2–4 мл. Препараты вводились один раз в сутки.

Оценка механизмов и этапов свертывания проводилась на основе показателей АЧТВ и протромбинового и тромбинового тестов (*табл. 3*).

Таким образом, несмотря на более ранние сроки изменения в системе гемостаза при внутривенном введении протаминсульфата, дицинона, парааминобензойной кислоты и хлористого кальция, в промежутке времени между 12 и 24 часами основные показатели свертывания приходят в исходное состояние. За это же время регрессируют основные показатели свертывания при внутривенном введении викасола. При эндолимфатическом же введении всех вышеуказанных препаратов высокий коагуляционный потенциал крови сохраняется и по истечении 24 часов от момента введения.

Учитывая вышесказанное, можно отметить, что фармакодинамика викасола, протаминсульфата, дицинона, хлористого кальция и парааминобензойной кислоты касательно воздействия на систему гемостаза различна при эндолимфатическом и внутривенном введении этих препаратов. Воздействие на систему гемостаза при эндолимфатическом введении этих препаратов более пролонгированно.

Сроки наступления максимального эффекта при эндолимфатическом методе гемостатической терапии составляют 6–12 часов, что позволяет использовать метод в клинической практике.

При лекарственной терапии желудочно-кишечных кровотечений существует вероятность возникновения осложнений, связанных с состоянием гиперкоагуляции в результате бесконтрольного применения гемостатических лекарств (особенно при наличии патологии с исходным усиленным тромбообразованием).

Используя метод эндолимфатического введения гемостатических препаратов, затрагивая моноцитарно-макрофагальный механизм гемостаза, вероятность возникновения осложнений от проводимого лечения значительно уменьшается. Это объясняется способностью клеток моноцитарно-макрофагального ряда и лимфоцитов аккумулировать гемостатический потенциал и реализовывать его только при определенных условиях, имеющихся в очаге деструкции и кровотечения.

Для клинической оценки состояния гемостаза у больных, получавших эндолимфатическую гемостатическую терапию (основная группа), и у больных, получавших традиционное лечение (контрольная группа), использовали пробирочный метод коагулографии. В частности, учитывалось время свертывания нестабилизированной крови, активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, этаноловый и протаминсульфатный тесты, а также тест на бета-протеин.

Число случаев изменения коагулограмм в сторону гиперкоагуляции у больных, получавших традиционную терапию, увеличивается прямо пропорционально срокам лечения. У больных, получавших эндолимфатическую гемостатическую терапию, эта тенденция значительно ниже и прослеживается только в первые сутки лечения, что связано с наличием «физиологической гиперкоагуляции» и применением в первые часы традиционных методов

Таблица 4

Количество случаев изменения изучаемых показателей коагулограмм в зависимости от сроков лечения

Показатель	Исходные данные (до поступления)	Сроки лечения (сутки)			
		1-е	3-е	5-е	7-е
Время свертывания, < 5 мин	9/9	17/19	11/22	9/24	2/18
АПТВ, < 40 с	7/6	14/13	11/17	6/30	4/28
Протромбированное время, < 12 с	6/7	14/13	11/17	6/30	4/28
Тромбиновое время, < 15 с	8/8	13/14	9/18	7/24	4/20
Этаноловый тест, положительный	14/16	21/24	20/31	20/40	10/29
Протаминсульфатный тест, положительный	15/14	29/31	25/36	25/37	12/30
Тест на бета-протеин, положительный	11/10	27/26	27/32	23/42	11/32
ВСЕГО:	70/70	133/138	113/172	98/225	48/183

Примечание: в числителе — количество больных основной группы, в знаменателе — количество больных контрольной группы.

Рис. 1.

лекарственной терапии (*табл. 4*).

Все больные основной группы получали с первого дня нахождения в стационаре только эндолимфатическую гемостатическую терапию, все больные контрольной группы — только традиционную лекарственную терапию. При оценке критерия времени окончательной остановки кровотечения получены следующие данные (*рис. 1*).

Таким образом, окончательная остановка кровотечения у больных основной группы происходила в среднем через 1,8 ± 0,23 суток, у больных контрольной группы — через 3,13 ± 0,40 суток.

Рецидив кровотечения у больных, получавших

Рис. 2.

Таблица 5

Количество летальных исходов у больных основной и контрольной групп

Нозология заболевания	Основная группа	Контрольная группа
Острый эрозивный геморрагический гастрит и гастродуоденит	1 (0,46%) 1 (0,46%)	3 (1,4%) 2 (0,9%)
Атеросклероз и артериальная гипертензия	1 (0,46%)	3 (1,4%)
Рак желудка	1 (0,46%)	2 (0,9%)
Полипы желудка	0	0
Цирроз печени и артериальная гипертензия	2 (0,9%)	3 (1,4%)
ВСЕГО:	6 (2,77%)	13 (6,0%)

эндолимфатическую гемостатическую терапию, отмечен в 3 раза реже, чем у больных с традиционным методом лечения (*рис. 2*).

Летальность среди больных обеих групп была различной и представлена в *табл. 5*.

Таким образом, летальность среди больных, получавших эндолимфатическую гемостатическую терапию по поводу неязвенных желудочно-кишечных кровотечений, почти в два раза ниже, чем у пациентов с традиционной гемостатической терапией.

ВЫВОДЫ

В комплексной терапии больным с желудочно-кишечным кровотечением неязвенной этиологии показана эндолимфатическая гемостатическая терапия, позволяющая достигнуть благоприятного течения заболевания и сократить летальность больных.

Эндолимфатический способ введения гемостатических препаратов дает возможность целенаправленно воздействовать на клетки моноцитарно-макрофагального ряда и лимфоциты, находящиеся в лимфатической системе.

Основным в данном методе является то, что осуществление гемостаза происходит только в очаге кровотечения, где имеется высокая концентрация факторов, активирующих моноцитарно-макрофагальную секрецию гемостатических субстанций.

При применении эндолимфатической гемостатической терапии практически не изменяется свертываемость крови в общем кровеносном русле, что позволяет уменьшить риск возникновения осложнений, связанных с гиперкоагуляцией, и дает возможность широкого применения гемостатических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабичев С.И.* Современные аспекты гастродуоденального кровотечения. //Хирургия. 1998. № 5.С. 115–121.

2. *Баркаган Л.З.*, Кучерский В.М. Гемолизат — агрегационный тест. //Лечебное дело. 1989. № 3. С. 138–142.

3. *Булынин В.К., Пархисенко Ю.А., Жданов Ю.А., Барсуков В.А.* Выбор метода лечения при осложненных формах язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Тезисный доклад 8-го Всероссийского съезда хирургов. — Краснодар, 1995. С. 30–14.

4. *Братусь В.Д.* Дискуссионные вопросы лечения острого язвенного кровотечения. //Клиническая хирургия. 1996. № 4. С. 44–46.

5. *Брискин Б.С.* Анализ смертельных исходов при острых гастродуоденальных кровотечениях. //Хирургия. 1990. № 2. С. 8–14.

6. *Златкина А.Р.* Фармакотерапия хронических болезней органов пищеварения. — М., 1998. С. 11–41.

7. *Ивашкина В.Т., Лапина Т.Л.* Лечение язвенной болезни: новый век — новые достижения — новые вопросы. //Рос. мед. журн. 2002. Т. 4. № 1. С. 20–24.

8. *Литинчук В.Г.* Канд. дисс.: Эндолимфатическое обезболивание послеоперационного периода. 1991.

9. *Луцевич Э.В., Горбунов В.Н., Корнилов Ю.М. и др.* Острые изъязвления слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (Обзор литературы). //Хирургия. 2001. № 2. С. 149–154.

10. *Луцевич Э.В., Бахшалиев Б.Р.* Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений. //Хирургия. 2001. № 2. С. 41–46.

11. *Морозов Ю.И.* Послеоперационные осложнения и их связь с состоянием иммунитета у больных с кровоточащими язвами желудка. //Клиническая хирургия. 1993. № 4. С. 26–28.

12. *Панченков Р.Т., Потемкина Е.В., Петрова Н.Н.* Диагностика и методы лечения острых кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта. //Клин. мед. 1986. № 5.С. 119–123.

13. *Семенов В.В.* Клиническая значимость способов электрокоагуляции у больных с профузными язвенными гастродуоденальными кровотечениями. //Акт. вопр. диагн. и лечебн. эндоскопии при заболевании органов пищевар. тракта: Сб. науч. тр.—М., 1990. С. 91–93.

14. *Цыбиков Н.Н.* Мононуклеарные фагоциты — связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом. //Успехи физиол. наук. 1994. Т. 14. № 4. С. 114–123.

15. *Шор Л.М., Вайсбейн И.О.* О показаниях к экстренным операциям при профузных кровотечениях язвенной этиологии. //Вестн. хир. 1993. Т. 131. № 10. С. 20–23.

16. *Ярема И.В., Яковенко И.Ю., Шабловский О.Р.* Новое в теории и практике развития, диагностики и лечения язвенной болезни желудка. // Современные технологии в клинической больнице. М., 2003. Т. 2. С. 8–18.