

На правах рукописи

БАРАННИКОВ СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ

**ПРИМЕНЕНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ И
ГРАНУЛИРОВАННОГО СОРБЕНТА В КОМПЛЕКСНОМ
ЭНДОСКОПИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННЫХ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО–КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.17 – Хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Чередников Евгений Федорович**

Официальные оппоненты:

Хоробрых Татьяна Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета

Шапкин Юрий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей хирургии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Песков О.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одной из наиболее сложных проблем экстренной абдоминальной хирургии является проблема лечения гастродуоденальных кровотечений. Число больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии, несмотря на все достижения клинической практики, не снижается и даже имеет тенденцию к росту (Кубышкин В.А. и др., 2017; Щеголев А.А. и др., 2017; Cherednikov E.F. et al., 2017; Holster I. L. et al., 2012; Barkun A.N. et al., 2010).

Летальность при кровоточащих гастродуоденальных язвах находится на крайне высоком уровне, составляя 5-15%, а при развитии рецидива кровотечения возрастает до 30-40% (Богопольский В.Е. и др., 2016; Шапкин Ю.Г. и др., 2014; Wikins T. et al., 2012; Jensen D.M. et al., 2009).

Одним из наиболее сложных и не решенных до настоящего времени вопросов в лечении больных с осложненным кровотечением гастродуоденальными язвами остается проблема эндоскопического гемостаза, что подтверждается высокой частотой рецидивов геморрагии 10-46%, даже при использовании комбинированных способов остановки гастродуоденального кровотечения (Шапкин Ю.Г. и др., 2013; Сажин В.П. и др., 2011; Хоробрых Т.В. 2005; Conway J.D. et al., 2009; Barkun A.N. et al., 2009).

Более 25 лет для эндоскопического лечения кровоточащих гастродуоденальных язв успешно применяются гранулированные сорбенты, которые наделены цитопротективными, гемостатическими, антибактериальными и др. свойствами (Чередников Е.Ф. и др., 2017; Адианов В.В. и др., 2014). Но ряд авторов отмечают, что гранулированные сорбенты обладают не столь выраженной гемостатической активностью, поэтому использование при эндоскопическом лечении только одного сорбента, без комбинации с другими эндоскопическими методами, у больных с гастродуоденальными кровотечениями может сопровождаться рецидивом геморрагии (Деряева О.Г. и др., 2014; Budnevsky A.V. et al., 2017). Появились единичные публикации о комбинированном применении гранулированными

сорбентов с гемостатическими препаратами (Романцов М.Н. и др., 2017; Cherednikov E.F. et al. 2017).

Одним из высокоэффективных гемостатических средств является обогащенная тромбоцитами плазма. По данным литературы, в качестве гемостатического и репаративного препарата она успешно применяется в различных областях клинической медицины: сердечно-сосудистой хирургии, торакальной хирургии, травматологии, гнойной хирургии и др. (Глухов А.А. и др., 2010; Самодай В.Г. и др., 2010; Sarmiento A.G. et al., 2017; Andreasen et al., 2016). Однако, сведений о применении плазмы, обогащенной тромбоцитами, для эндоскопического лечения гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии в доступной литературе не обнаружено.

Нам представляется перспективной возможность применения гранулированного сорбента в комбинации с обогащенной тромбоцитами плазмой в лечении больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами.

Цель исследования

Повысить качество и результаты комплексного лечения больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами путем применения эндоскопических пневмоапликаций аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, и гранулированного сорбента асептисорб-А.

Задачи исследования

1. Исследовать гемостатическую активность гранулированного сорбента асептисорб-А и обогащенной тромбоцитами плазмы при кровотечениях из язв желудка в эксперименте.
2. Разработать способ эндоскопического гемостаза путем пневмоинсуффляции гранулированного сорбента асептисорб-А с последующим нанесением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, и оценить его эффективность для местного лечения кровоточащих язв желудка у собак.
3. Дать клиническую оценку разработанному способу эндоскопического гемостаза у больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии.

4. Оценить непосредственные результаты применения разработанного способа эндоскопического гемостаза у больных по показателям уменьшения экстренных операций, сокращению сроков пребывания в стационаре, снижению летальности.

Новизна научных исследований

Проведено изучение гемостатической и репаративной активности гранулированного сорбента асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении экспериментальных кровоточащих язв желудка у собак.

Доказана эффективность применения асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, для надежного эндоскопического гемостаза на модели кровоточащей язвы желудка.

Выполненное экспериментальное и морфологическое исследование позволило установить, что лечение кровоточащих моделированных язв желудка гранулированным сорбентом асептисорб-А в сочетании с плазмой, обогащенной тромбоцитами, улучшает репаративную регенерацию и создает оптимальные условия для ускорения заживления язв.

Впервые разработан, обоснован и внедрен в клиническую практику способ эндоскопической остановки желудочно-кишечного кровотечения путем применения гранулированного сорбента асептисорб-А и аутоплазмы больного, обогащенной тромбоцитами (Патент РФ № 2632771).

Внедрен усовершенствованный метод эндоскопического гемостаза продолжающегося (FIA-FIB) и профилактики рецидива нестабильно остановившегося (FIIA-FIIB) язвенного гастродуоденального кровотечения, предусматривающий проведение аргоно-плазменной коагуляции с последующей пневмоапликацией новой комбинации асептисорб-А и обогащенной тромбоцитами плазмы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучена возможность использования гранулированного сорбента асептисорб-А в комбинации с плазмой, обогащенной тромбоцитами, в лечении

экспериментальных кровоточащих язв желудка. Разработан способ эндоскопической остановки желудочно-кишечного кровотечения путем применения гранулированного сорбента асептисорб-А и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы больного. Изучены результаты применения разработанного способа эндоскопического гемостаза у больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами.

Результаты исследований внедрены и используются в работе эндоскопического и хирургических отделений БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» г. Воронеж.

Применение гранулированного сорбента асептисорб-А и плазмы, обогащенной тромбоцитами, для эндоскопического гемостаза гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии позволило повысить надежность гемостаза и сократить число экстренных операций.

Внедрение способа остановки желудочно-кишечного кровотечения путем использования асептисорб-А в сочетании с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, дало возможность снизить частоту рецидивов геморрагии, уменьшить сроки госпитализации.

Положения, выносимые на защиту

1. Обогащенная тромбоцитами плазма в комбинации с гранулированным сорбентом асептисорб-А позволяет обеспечить в моделированных кровоточащих язвах желудка надежный гемостаз и сокращение времени остановки кровотечения с 29,0(27,5;30,5) до 3,0(2,5;4,0) сек ($p<0,01$).
2. Комбинированное использование пневмоаппликации асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении кровоточащих язв желудка у собак приводит не только к гемостатическому эффекту, но и к быстрому стиханию воспалительных явлений, качественно ускоряя, при этом, процессы заживления экспериментальных язв с 15,0 (15,0;16,0) до 8,0 (8,0;8,5) сут ($p<0,01$).
3. Разработанный метод эндоскопической остановки кровотечения с применением гранулированного сорбента асептисорб-А и аутоплазмы,

обогащенной тромбоцитами, в комплексном лечении больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами дает возможность обеспечить надежный гемостаз в 96,5 % ($p=0,04$) и снизить частоту рецидива геморрагии с 10,9% до 3,5% ($p=0,04$).

4. Использование новых эндоскопических и технологических приемов в лечении больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии позволяет уменьшить число неотложных операций в 2,6 раза, сократить длительность пребывания в стационаре с 9,0(8,0;10,0) до 6,0(5,0;7,0) ($p<0,01$) и снизить летальность в 2,6 раза.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом экспериментальных (24 моделированные язвы желудка) и клинических исследований (112 больных), морфологическим подтверждением проведенного экспериментального исследования, изучением процессов репаративной регенерации с анализом клеточного компонента соединительно-тканной стромы, применяемыми современными методами статистической обработки результатов исследований.

Результаты диссертационной работы доложены на: конференции с международным участием «Global Medical Issues Problems and Solutions» (Воронеж, 2015), межрегиональной научно-практической конференции «I Съезд хирургов Приволжского федерального округа» (Нижний Новгород, 2016), «XII Всероссийской Бурденковской студенческой научной конференции» (Воронеж, 2016), «Национальном хирургическом конгрессе совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ» (Москва, 2017), «Первом Съезде хирургов Центрального федерального округа» (Рязань, 2017), конференции «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Воронеж, 2017).

Личный вклад

Автором изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная современным аспектам лечения больных с гастродуоденальными кровотечениями. Автор лично участвовал в разработке дизайна и концепции

исследования, в проведении экспериментального исследования, в разработке способа эндоскопического гемостаза, в проведении клинических исследований. Самостоятельно проводил статистическую обработку результатов исследований, принимал участие в написании заявки на изобретение и статей, отражающих основные результаты клинико-экспериментального исследования; выступал с результатами исследования на всероссийских и межрегиональных конференциях.

Автор со своей научной работой участвовал в Конкурсе Молодых Ученых, который проходил в рамках Национального хирургического конгресса и XX съезда Общества эндоскопических хирургов России (2017) и стал победителем в конкурсе с вручением Диплома первой степени «Лучшая научно-исследовательская работа».

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ (4 – в журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 – в журналах, входящих в международные цитатно-аналитические базы Web of Science и Scopus). Получен Патент РФ «Способ эндоскопической остановки желудочно-кишечного кровотечения» (№ 2632771), получено 2 удостоверения на Секрет производства ноу-хау (№ 1723, 1725).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты экспериментального и клинического исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация иллюстрирована 11 рисунками и 17 таблицами. Список литературы включает 202 источника (117 – отечественных и 85 – зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа состоит из двух разделов: **экспериментальное и клиническое исследования**. Исследования проведены под контролем

этического комитета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 2 от 26.05.2016 г.), при обязательном письменном информированном согласии пациентов на участие в клиническом исследовании, при строгом соблюдении законодательства Российской Федерации и международных нормативно-правовых актов, ратифицированных Российской Федерацией в сфере проведения научных исследований: Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (Статья 27) от 22.09.2010 г.; «Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных»; Хельсинская Декларация Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» (1964) с поправками 2000 года; приказ Минздрава РФ № 200-Н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» от 01.04.2016 г.

Экспериментальный раздел диссертационного исследования выполнен на 12 лабораторных животных (беспородные собаки) массой от 10 до 15 кг. За основу в серии наших опытов взята модель язвы желудка, ранее описанная профессором Е.Ф. Чередниковым (1998). Модель язвы воспроизводилась следующим образом: животным под внутривенным наркозом (золетил 100 – 7,5 мг/кг) во время выполнения гастроскопии пункционной иглой производили инъекцию 96% этилового спирта в количестве 3,0 мл в подслизистую основу антрального отдела стенки желудка. После этого внутривенно вводили винкристин с расчетом 0,01 мг/кг массы животного. На 3-4 день после инъекции этилового спирта у животных наблюдалось развитие типичной язвы желудка. Она была около 1,0 см в диаметре, округлой формы, края отечные, инфильтрированные, дно покрыто фибринозным налетом. Травматизация биопсийными щипцами краев и дна язвенного дефекта давала возможность вызывать умеренное кровотечение.

Каждой собаке воспроизводили сразу по две язвы: одна была контрольной, другая – опытной. Таким образом, на 24 язвах желудка были выполнены все экспериментальные исследования.

В опытных язвах остановку кровотечения производили сухим порошкообразным асептисорб-А и аутоплазмой животного, обогащенной тромбоцитами. Повторную лечебную эндоскопию в опытных язвах производили через 3-4 дня.

Контрольные язвы желудка лечению не подвергались. По ним контролировали секундомером время спонтанной остановки кровотечения и отмечали сроки заживления.

Каждому животному через день осуществляли динамическую эндоскопию, во время которой производили биопсию слизистой оболочки краев и дна язвы желудка для оценки морфологических характеристик заживления моделированных язв. Оценку результатов исследования производили по следующим показателям: время гемостаза, наличие повторных кровотечений, сроки и качество заживления язвенных дефектов.

Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, для выявления коллагена – пикрофуксином по методу Ван-Гизона. Гликоген и нейтральные гликопротеиды выявляли с помощью ШИК-реакции, ретикулиновые волокна – с использованием азотнокислого серебра. Морфологические срезы просматривали в световом микроскопе. Гистологические препараты консультированы профессором В.И. Даниленко.

Клиническое исследование проведено на базе хирургических и эндоскопического отделений БУЗ ВО «ВГКБСМП №1». В исследование были включены 112 больных, проходивших лечение по поводу кровоточащих гастродуоденальных язв.

Мужчин среди всех больных с гастродуоденальными кровотечениями было 79 (71%), женщин – 33 (29%). Средний возраст пациентов составил 57,5 (44,5;67,5).

При поступлении всем больным производилась неотложная эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС). В зависимости от источника кровотечения больные распределились следующим образом: симптоматические гастродуоденальные язвы – 78 (69,6%) чел., язвенная болезнь желудка и ДПК –

34 (30,4%) чел.

Согласно эндоскопической классификации (Forrest J., 1974), больные распределились так: продолжающееся кровотечение (FIA-IB) было отмечено у 20 (17,9%) больных; угроза возобновления кровотечения (FIIA-IIIB) – у 64 (57,1%) больных; признаки состоявшегося кровотечения (FIIC) – у 28 (25,0%) больных.

Степень тяжести кровопотери оценивали по классификации А.И. Горбашко (1982): легкая степень тяжести отмечена у 41 (36,6%) больного, средняя – у 61 (54,5%) и тяжелая степень – у 10 (8,9%) больных.

Все больные были разделены на две группы: группу наблюдения (n=57 чел) и группу сравнения (n=55 чел). Распределение больных в группах производили методом случайной выборки. Больные были сопоставимы по этиологии язвенных кровотечений, возрасту, полу, размерам кровоточащего дефекта, степени тяжести кровотечения, характеру кровотечения согласно эндоскопической классификации (Forrest J.), продолжительности наблюдений.

В лечении больных группы наблюдения (57 чел) использовался индивидуальный комплексный подход с применением гранулированного сорбента асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексном эндоскопическом лечении осложненных кровотечением гастродуоденальных язв (Патент РФ № 2632771). В частности, у больных с продолжающимся кровотечением тип FIA-FIB активное кровотечение останавливали вначале обкалыванием аминокaproновой кислотой, сосудосуживающими препаратами с последующей аргоно-плазменной коагуляцией, а затем на область дефекта производили пневмоинсуффляцию асептисорб-А с последующей аппликацией аутоплазмы больного, обогащенной тромбоцитами. У больных с угрозой возобновления кровотечения с типом FIIA-FIIB проводили вначале аргоно-плазменную коагуляцию тромбированного сосуда при типе FIIA. У больных с типом кровотечения FIIB вначале осуществляли удаление сгустка с язвенного дефекта путем его отмывания, затем производили аргоно-плазменную коагуляцию источника кровотечения.

После этого с помощью инсуффлятора на область дефекта наносили порошкообразный асептисорб-А с последующей аппликацией обогащенной тромбоцитами аутоплазмы больного. При типе язвенного кровотечения ФПС с целью профилактики рецидива геморрагии на дефект наносили асептисорб-А и обогащенную тромбоцитами аутоплазму.

В группе сравнения (55 чел) использовались традиционные методы эндоскопического гемостаза (инъекционный метод, диатермокоагуляция, аргоно-плазменная коагуляция и др.) без применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, и гранулированных сорбентов. В дальнейшем комплексное лечение больных группы наблюдения и группы сравнения не отличалось и проводилось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Российского общества хирургов по лечению больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями.

Основными критериями в оценке результатов лечения были показатели как клинические, так и эндоскопические: сроки окончательного гемостаза, частота рецидива кровотечения, динамическое наблюдение за размерами язвенных дефектов, качеством заживления язв, наличие неотложных операций, показатели летальности.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программном пакете MSExcel. Рассчитывали показатели описательной статистики: медиану (Me), максимальное и минимальное значения, нижний (Qн) и верхний (Qв) и квартили. Статистическую значимость различий в исследуемых группах проводили с использованием непараметрических статистических критериев Манна-Уитни, Вилкоксона, рангового дисперсионного анализа Фридмана. Оценку различий между группами по качественным признакам производили с использованием точного критерия Фишера, Z-критерия с поправкой Йетса. Анализ зависимостей между качественными признаками в группе наблюдения и группе сравнения производили с использованием коэффициента ассоциации Юла. Для оценки силы связи качественных признаков руководствовались шкалой Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальная часть. Проведенные экспериментальные исследования гемостатического действия гранулированного сорбента асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, при геморрагиях из экспериментальных язв желудка у собак показали, что после нанесения асептисорб-А и плазмы, обогащенной тромбоцитами, время достижения гемостаза в опытных язвах составило 3,0(2,5;4,0) сек при $p < 0,01$. Было отмечено, что сразу после пневмоаппликации сорбент превращался в мягкоэластичный гидрогель, который плотно фиксировался в области дефекта и предохранял его от воздействия желудочного сока.

При динамическом эндоскопическом мониторинге было отмечено, что в опытных язвах каких-либо осложнений или повторных возобновившихся кровотечений не наблюдалось, т.е. в гемостаз в них был надежным и окончательным.

Остановка кровотечения в контрольных язвах составила 29,0(27,5;30,5) сек ($p < 0,01$). При этом в контрольных язвах было отмечено два эпизода появления сгустков на язве, а затем гематина на дне дефекта. Эпизоды возобновления кровотечения в контроле прекратились самостоятельно и не потребовали дополнительного вмешательства.

Исследование процессов репаративной регенерации в опытных язвах подтвердили выраженные протекционные свойства асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, проявившиеся в сокращение сроков и качества заживления опытных язв (таблица 1).

Как видно из данных таблицы 1, в опытных язвах при лечении асептисорб-А и аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, воспалительные явления в области язвенного дефекта язв были менее выражены по сравнению с контролем и стихали на 3,5 (3,0;4,0) сутки ($p < 0,01$), очищение язв от фибрина и гематина происходило уже на 3,0(3,0;4,0) сутки ($p < 0,01$). Начало появления грануляций отмечалось на 3,2 (3,0;4,0) сутки ($p < 0,01$), а краевая эпителизация наблюдалась на 4,0 (3,5;5,0) сутки ($p < 0,01$).

Таблица 1 – Эффективность применения асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, при лечении экспериментальных кровоточащих язв желудка

Показатели	Опытные язвы Me (Q _в ;Q _н)	Контрольные язвы Me (Q _в ;Q _н)	P-value
Время остановки кровотечения (сек)	3,0(2,5;4,0)	29,0(27,5;30,5)	p<0,01
Стихание воспалительных явлений (сут.)	3,5(3,0;4,0)	9,0(9,0;10,0)	p<0,01
Очищение язв (сут.)	3,0(3,0;4,0)	6,0(6,0;6,0)	p<0,01
Появление грануляций (сут.)	3,2(3,0;4,0)	6,0(6,0;7,0)	p<0,01
Начало эпителизации (сут.)	4,0(3,5;5,0)	9,0(9,0;10,0)	p<0,01
Заживление язв (сут.)	8,0(8,0;8,5)	15,0(15,0;16,0)	p<0,01
Качество заживления язвенных дефектов			
Формирование нежного рубца (абс.)	12	2	p=0,001
Грубое рубцевание (абс.)	0	10	p=0,001

В микропрепаратах опытных язв на 3-4 сутки лечения применяемым комплексом в кистозно-расширенных железах отмечались признаки сосочковой пролиферации с эпителиальной выстилкой, в подслизистом слое появлялись тонкостенные сосуды с очаговым скоплением лимфоцитов и нейтрофилов (рисунок 1А).

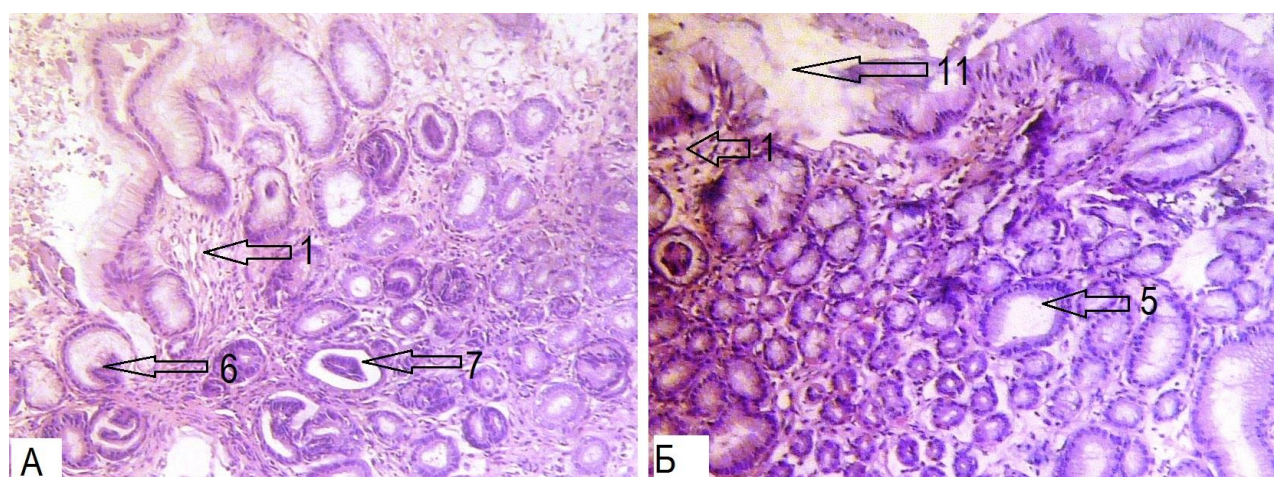


Рисунок 1 – Опыт 8. Морфологическая картина опытной (А) и контрольной (Б) язв желудка. 4 сутки. Стрелки: 1-отек; 5- железы кистозно-расширенные; 6- признаки пролиферации эпителия; 7- железы, заполненные рыхлыми розовыми массами; 11 - участки десквамации. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. х100

В контрольных язвах в этот период в микропрепаратах выявлялись участки десквамации и изъязвления, на поверхности оставались участки фибрина с примесью гемолизированных эритроцитов и лейкоцитов, в соединительно-тканной строме было увеличенное количества нейтрофилов (рисунок 1Б).

Опытные язвы заживали на 8,0(8,0;8,5) сутки ($p<0,01$) нежным рубцом, без деформации стенки желудка (рисунок 2А).

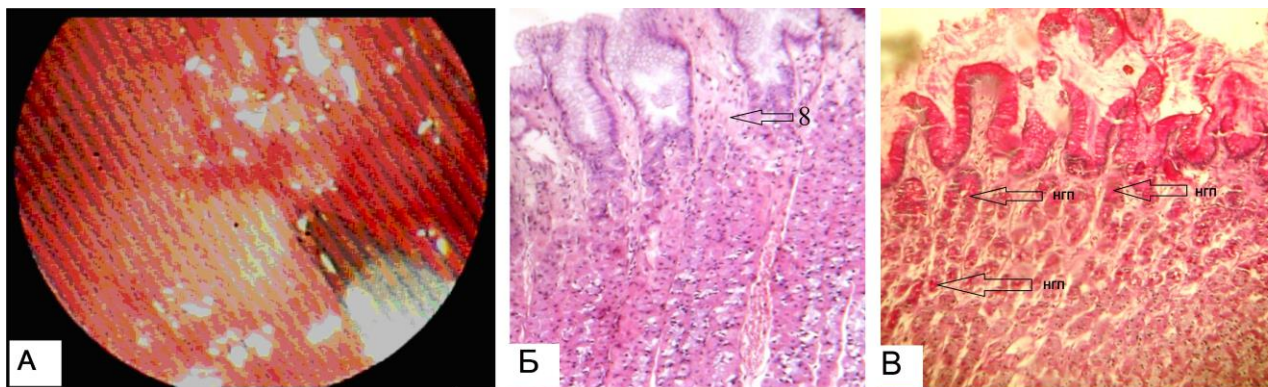


Рисунок 2 – Опыт 8. Макроскопическая (А), микроскопическая картина (Б, В) опытных язв. 8 сутки наблюдения. Стрелки (Б): 8 – разрастание «нежных» соединительно-тканых волокон в межжелудистой строме. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. $\times 100$. (В) НГП: ШИК – положительные клетки в виде тонких цепочек в глубоких слоях слизистой опытной язвы. Ув. $\times 100$

При этом морфологическая картина на 8 сутки местного лечения была представлена слизистой обычного строения, покровный эпителий был высоким, цилиндрическим. Отмечалось увеличение количества фибробластов и появление нежных ретикулярных волокон, преимущественно в подэпителиальном слое. Клетки с нейтральными гликопротеидами располагались как в поверхностных, так и в глубоких слоях слизистой оболочки (рисунок 2 Б, В).

Воспалительные явления в контрольных дефектах стихали на 9,0 (9,0; 10,0) сутки ($p<0,01$), язвы полностью очищались от фибрина и гематина на 6,0 (6,0; 6,0) сутки ($p<0,01$), появление грануляций происходило на 6,0 (6,0; 7,0) сутки ($p<0,01$). В микропрепаратах контрольных язв в эти сроки в толще слизистой оболочки выявлялись кистозно-расширенные железы, эпителий при

этом был частично десквамирован, в просвете их отмечались розоватые массы, сходные по морфологии со слизью. В подслизистом слое определялось разрастание соединительно-тканых волокон.

Контрольные язвы желудка полностью заживали у собак на 15,0 (15,0; 16,0) сутки ($p < 0,01$), причем заживление контрольных язв происходило с формированием рубца, грубо деформирующего стенку желудка (рисунок 3А).

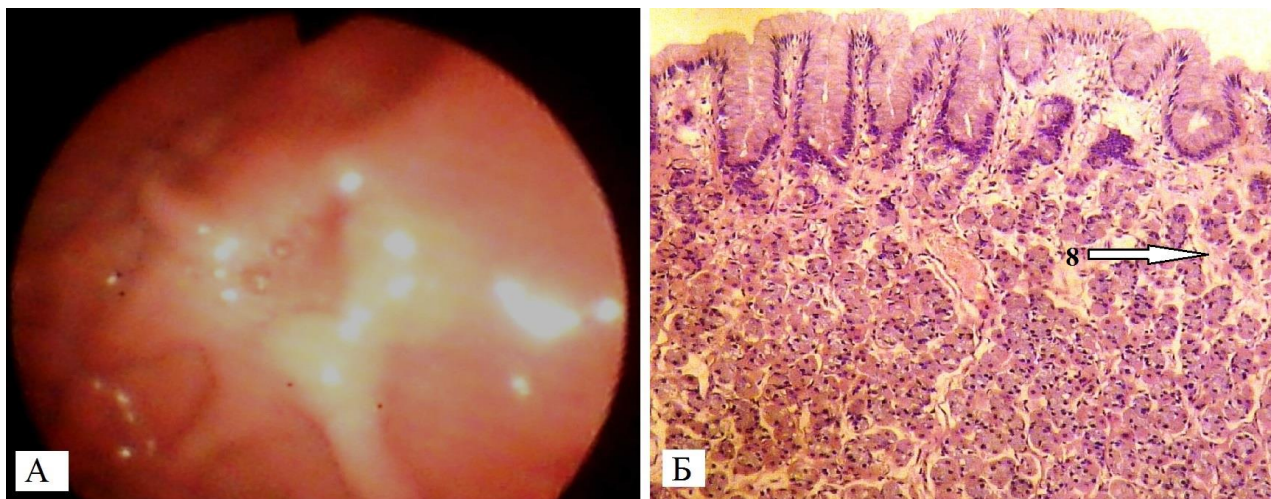


Рисунок 3 – Опыт 8. Макроскопическая (А) и микроскопическая картина (Б) контрольной язвы. 15 сутки наблюдения. Стрелки: 8–очаги фиброза. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x100

На 15–17 сутки наблюдения в микропрепаратах контрольных язв слизистая оболочка оставалась сохранного вида с явлениями фиброза в подслизистом слое, что говорит о формировании грубого рубца на месте дефекта (рисунок 3Б).

Клиническая часть. При оценке результатов лечения больных группы наблюдения с продолжающимся кровотечением (FIA-FIB) было отмечено, что первичный эндоскопический гемостаз был достигнут у всех 10 пациентов. Клинические наблюдения показали, что у больных, получавших эндоскопическое лечение, согласно разработанной методике, после пневмоинсуффляций на кровоточащий язвенный дефект асептисорб-А с последующим нанесением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, гранулированный сорбент набухал, превращаясь в мягкоэластичный гидрогель, плотно фиксирующийся в области источника кровотечения, защищая его от

воздействия агрессивных факторов желудочного и дуоденального содержимого. При повторных ЭФГДС установлено, что лекарственный гидрогель удерживался на язвенном дефекте до 4 дней, при этом рецидивов кровотечения и неотложных операций в этой группе больных выявлено не было.

Эндоскопический первичный гемостаз в группе сравнения удалось также достичь у всех 10 больных, однако у 1 пациента на 3 сутки лечения появилась клиника рецидива язвенного кровотечения. Этот больной был экстренно прооперирован "на высоте кровотечения". Послеоперационный период осложнился пневмонией и на 6 сутки после операции больной умер.

При наблюдении за больными с неустойчивым гемостазом (FIIA-FIIB) у 2 больных (5,9%) группы наблюдения (34 чел) отмечался рецидив кровотечения. Эти больные были оперированы в экстренном порядке. Причиной рецидива кровотечения явились пенетрирующие язвы луковицы двенадцатиперстной кишки и желудка. Один пациент Б. был выписан домой в удовлетворительном состоянии на 12 сутки лечения, другой больной Л., 93 лет, на фоне тяжелой сопутствующей кардиологической патологии в послеоперационном периоде умер.

У 30 больных группы сравнения с нестабильно остановившимся язвенным кровотечением (FIIA-FIIB) рецидивы язвенного кровотечения наблюдались у 4 (13,3%) пациентов. 3 (10%) больных в связи с безуспешностью повторного эндоскопического гемостаза были прооперированы «на высоте кровотечения», двое из них (6,67%) на фоне тяжелой сопутствующей патологии и нарастающей полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде скончались.

У 13 больных группы наблюдения с состоявшимся кровотечением (FIIC) рецидивов геморрагии не отмечалось, операций и летальных исходов также не было. В группе сравнения (n=15) у 1 больного на 2 сутки стационарного лечения выявлен рецидив кровотечения, который был остановлен эндоскопически. Однако, в связи с высокой угрозой повторного возобновления

кровотечения, пациент был прооперирован в срочном порядке и выписан после операции на амбулаторное лечение.

У больных группы наблюдения и группы сравнения были проведены исследования динамики показателей крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты) и показателей системы свертывания крови (АЧТВ, протромбиновый индекс, тромбиновое время, фибриноген, гематокрит и тромбоциты) на этапах исследования (таблицы 2,3).

Таблица 2 – Динамика гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов крови в группе наблюдения и группе сравнения

Сроки наблюдения	Гемоглобин (г/л)			Эритроциты (10*12/л)			Лейкоциты (10*9/л)		
	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ (Ме)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (Ме)	P-value	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ (Ме)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (Ме)	P-value	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ (Ме)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (Ме)	P-value
ИСХОДНОЕ	109	110	p>0,05	3,4	3,4	p>0,05	9,3	7,0	p<0,001
2-3 СУТКИ	100	94	p>0,05	3,12	3,1	p>0,05	8,5	7,0	p>0,05
4-5 СУТКИ	109	95	p<0,001	3,4	3,1	p=0,005	7,2	7,0	p>0,05
ВЫПИСКА	117	98	p<0,001	3,6	3,12	p<0,001	6,6	7,1	p>0,05
P-value	p<0,001	p<0,001	-	p<0,001	p<0,001	-	p<0,001	p<0,001	-
P-value (исходное - 2-3 сут)	p<0,001	p<0,001	-	p<0,001	p<0,001	-	p<0,001	p<0,001	-
P-value (исходное - 4-5 сут)	p=0,029	p<0,001	-	p>0,05	p<0,001	-	p<0,001	p=0,029	-
P-value (исходное – выписка)	p<0,001	p<0,001	-	p<0,001	p<0,001	-	p<0,001	p=0,01	-

Как видно из данных таблицы 2, уровень гемоглобина и эритроцитов при поступлении у больных в двух сравниваемых группах был сопоставим (p>0,05).

У больных группы наблюдения и группы сравнения на 2-3 сутки показатели гемоглобина и эритроцитов снижались, что связано с развивающейся гемодилуцией, однако в группе сравнения снижение гемоглобина и эритроцитов происходило более значительно, чем в группе наблюдения, что связано с большим количеством рецидивов кровотечения.

Начиная с 4-5 суток, происходил рост показателей гемоглобина и эритроцитов, как в основной, так и в группе сравнения.

Таблица 3 – Динамика показателей системы свертывания крови в группе наблюдения и в группе сравнения

ПОКАЗАТЕЛЬ	СРОКИ НАБЛЮДЕНИЯ	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ Me (Qв;Qн)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ Me (Qв;Qн)	P-value
ПТИ (%)	Исходное	92 (88; 100)	92 (86; 97)	p>0,05
	При выписке	90 (86; 94)	84 (80; 86)	p<0,001
	P-value	p=0,016	p<0,001	
АЧТВ (сек)	Исходное	32 (29; 34)	32 (30;36)	p>0,05
	При выписке	34 (34;36)	38 (38;40)	p<0,001
	P-value	p<0,001	p<0,001	
Тромбиновое время (сек)	Исходное	15 (15; 15)	15 (15; 15)	p>0,05
	При выписке	15(15;15)	15 (15; 15)	p>0,05
	P-value	p>0,05	p>0,05	
Фибриноген (г/л)	Исходное	2,4 (2,2; 3,1)	2,6 (2,2; 3,1)	p>0,05
	При выписке	2,4 (2,2; 3,2)	2,4 (2,4;2,5)	p>0,05
	P-value	p>0,05	p>0,05	
Тромбоциты (10*9/л)	Исходное	236 (222; 275)	241 (220; 264)	p>0,05
	При выписке	234 (220; 262)	236 (219; 260)	p>0,05
	P-value	p>0,05	p>0,05	
Гематокрит (%)	Исходное	34 (32; 36)	34 (29; 36)	p>0,05
	При выписке	38 (35;42)	32 (30; 37)	p<0,001
	P-value	p<0,001	p>0,05	

Из данных таблицы 3 видно, что нормализация (приближение к норме) сдвигов в системе свертывания крови до и после лечения, а так же между группами после лечения по разработанной методике в группе наблюдения происходит в более ранние сроки по отношению к группе сравнения.

Итоговые результаты лечения двух групп больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Итоговые результаты лечения пациентов в группе наблюдения и группе сравнения

Группы больных	Окончательный гемостаз		Рецидив кровотечения		Экстренная операция		Летальность		Койко-день
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Абс.	%	
Группа наблюдения (n=57)	55	96,5	2	3,5	2	3,5	1	1,75	6,0 (5,0;7,0)
Группа сравнения (n=55)	49	89,1	6	10,9	5	9,1	3	5,45	9,0 (8,0;10,0)
P-value	p=0,04		p=0,04		p>0,05		p>0,05		p<0,01
Коэффициент ассоциации Юла	0,54		0,54		0,47		0,53		-
Характеристика зависимостей	Заметная		Заметная		Умеренная		Заметная		-

Как видно из данных таблицы 4, применение асептисорб-А в комбинации с обогащенной тромбоцитами плазмой в комплексном эндоскопическом лечении гастродуоденальных кровотечений является эффективным для достижения надежного гемостаза у больных с язвенными геморрагиями.

Таким образом, разработанная и внедренная в клиническую практику методика лечения гастродуоденальных кровотечений с комбинированным применением гранулированного сорбента и обогащенной тромбоцитами плазмы для надежности эндоскопического гемостаза сокращает число экстренных операций в 2,6 раза в основном за счет уменьшения рецидивов кровотечений и, как следствие, приводит к снижению послеоперационной летальности в 3,1 раза.

ВЫВОДЫ

1. Изучена гемостатическая активность гранулированного сорбента асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в эндоскопическом гемостазе моделированных кровоточащих язв. Показано, что такая лекарственная комбинация позволила осуществить надежный гемостаз, уменьшив время остановки кровотечения с 29,0(27,5;30,5) до 3,0(2,5;4,0) сек (p<0,01) (в 9,7 раза) и предотвратив рецидивные кровотечения.

2. Проведенные исследования с использованием асептисорб-А в комбинации с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, для эндоскопического лечения кровоточащих моделированных язв желудка у собак позволили заключить, что разработанная лекарственная комбинация обладает гемостатическим, противовоспалительным и стимулирующим процессы регенерации действием, ускоряя при этом заживление экспериментальных язв с 15,0 (15,0;16,0) до 8,0 (8,0;8,5) сут ($p < 0,01$) (в 1,9 раза).

3. Применение гранулированного сорбента асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексном лечении больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами позволяет обеспечить надежный эндоскопический гемостаз в 96,5% ($p = 0,04$) наблюдений. Защищая источник кровотечения от агрессивных факторов желудочного и дуоденального содержимого, гемостатический лекарственный состав способствует снижению частоты рецидивов язвенного кровотечения с 10,9% до 3,5% ($p = 0,04$) и может стать альтернативой экстренной операции у больных пожилого и старческого возраста.

4. Разработанный способ эндоскопической остановки кровотечения, включающий применение асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексном лечении гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии дал возможность уменьшить необходимость в проведении «операций отчаяния» с 9,1% до 3,5%, сократить время пребывания в стационаре с 9,0(8,0;10,0) до 6,0(5,0;7,0) койко-дня ($p < 0,01$) и снизить летальность с 5,45% до 1,75%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном эндоскопическом лечении больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами необходимо использовать комбинированные способы эндогемостаза.

2. Выбор способа эндоскопического гемостаза должен соответствовать типу язвенного кровотечения (по Forrest J. 1974). У больных с продолжающимся типом кровотечения FIA-B целесообразно использовать аргоно-плазменную

коагуляцию, инъекционное введение сосудосуживающих препаратов, аминокaproновой кислоты с последующей пневмоинсуффляцией гранулированного сорбента асептисорб-А 0,3-0,5 г и нанесением активированной обогащенной тромбоцитами аутоплазмы больного 0,7-1,0 мл.

3. У больных с нестабильно остановившимся кровотечением тип FIIA-B, с целью профилактики рецидива кровотечения необходимо производить аргоноплазменную коагуляцию тромбированного сосуда при типе кровотечения FIIA. При типе кровотечения FPIB необходимо удалять сгусток с язвенного дефекта путем его отмывания, затем производить аргоноплазменную коагуляцию источника кровотечения. После формирования зоны коагуляционного некроза с помощью инсуффлятора на кровоточащий дефект необходимо производить пневмоинсуффляцию асептисорб-А с последующей аппликацией обогащенной тромбоцитами аутоплазмы больного.

4. У больных с состоявшимся кровотечением FIIС на область источника кровотечения с целью профилактики рецидива и ускорения репаративных процессов, необходимо производить пневмоинсуффляцию 0,3-0,5 г асептисорб-А с последующим нанесением 0,7-1,0 мл активированной обогащенной тромбоцитами аутоплазмы больного.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Профилактика и лечение больных с гастродуоденальными кровотечениями [Текст] / Е.Ф.Чередников [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии.– 2014.– Прил. 2.–С. 97-98.–(Соавт.: Е.Е.Чередников, И.Ф. Овчинников, Арт.В Попов., **С.В. Баранников**).

2. Определение гемостатической активности гидрофильных гранулированных сорбентов с использованием электрокоагулографа Н-334 [Текст]/ Е.Ф. Чередников [и др.] // Материалы VII всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии 2016».– Санкт-Петербург, 2016.– С. 137-139.– (Соавт.: М.Н. Романцов, **С.В. Баранников**, Арт.В. Попов, Т.Е. Литовкина, С.Г. Путилин, И.А. Сергеев).

3. Сравнение информативной значимости параметров электрокоагулографии для оценки гемостатических свойств гранулированных сорбентов [Текст] / **С.В. Баранников** [и др.] // Молодежный инновационный вестник.–2016.–Т.5, №1.–С.13-14.– (Соавт.: Т.Е. Литовкина, Арт. В. Попов, С.Г.

Путилин, М.Н. Романцов).

4. Сравнение эффективности сочетанного применения местных и системных гемостатических средств в лечении гастроудоденальных кровотечений [Текст] / И.Ф. Овчинников [и др.] // Материалы I Съезда хирургов Приволжского федерального округа.–Нижний Новгород,2016.–С.246.– (Соавт.: Е.Ф. Чередников, М.А. Кашурникова, М.Н. Романцов, **С.В. Баранников**, Т.Е. Литовкина).

5. Сравнительная оценка гемостатической активности новых гемостатических препаратов и обогащенной тромбоцитами плазмы в эксперименте in vitro с использованием электрокоагулографа Н-334 [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.] // Материалы VII всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии 2016».– Санкт-Петербург, 2016.– С.134-136.– (Соавт.: М.А. Кашурникова, **С.В. Баранников**, М.Н. Романцов, И.Ф. Овчинников, О.А. Перева, Д.С. Мячина).

6. Экспериментальное изучение новых средств местного гемостаза в лечении язвенных кровотечений [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.–2016.–№65 (III квартал).– С. 27-33.– (Соавт.: М.А. Кашурникова, М.Н. Романцов, **С.В. Баранников**, А.Е. Болоховитинов, Д.Г. Гапоненков, П.Ю. Любимов).

7. Использование Асептисорб-А и обогащенной тромбоцитами плазмы в комплексном эндоскопическом лечении больных с язвенными гастроудоденальными кровотечениями [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.] // **Вестник экспериментальной и клинической хирургии.**–2017.–Т.10, №2 (35).–С. 116-122.– (Соавт.: **С.В. Баранников**, А.А. Глухов, И.Н. Банин, Ю.В. Малеев, В.В. Адианов).

8. Использование гранулированного сорбента и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в комплексном эндоскопическом гемостазе гастроудоденальных кровотечений [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.] // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского.–2017. –№ 2.–С.554-555.– (Соавт.: **С.В. Баранников**, О.В. Стрыгин, К.О. Фурсов, А.Т. Высоцкая).

9. Особенности заживления экспериментальных кровоточащих дефектов желудка при местном лечении аниловином и обогащенной тромбоцитами плазмой [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.] // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.**–2017.–№ 2 (62).–С. 130-133.– (Соавт.: **С.В. Баранников**, К.О. Фурсов, Г.В. Полубкова, В.И. Даниленко, Д.С. Степанов).

10. Экспериментальное изучение возможности применения биологически активного дренирующего сорбента и обогащенной тромбоцитами плазмы в эндоскопическом лечении моделированных кровоточащих язв желудка [Текст] / **С.В. Баранников** [и др.] // **Врач аспирант.**–2017. –№ 2.1(81).– С.170-176.– (Соавт.: Т.Е. Литовкина, К.О. Фурсов, В.А. Кузьменок).

11. Экспериментальное изучение новых комбинированных инсуффляций для местного гемостаза кровоточащих дефектов желудка [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.] // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского.–2017.–№ 1.– С.

1366-1367.– (Соавт.: Ю.В. Малеев, **С.В. Баранников**, М.Н. Романцов, К.О. Фурсов, Т.Е. Литовкина).

12. Экспериментальное обоснование применения биологически активного дренирующего сорбента и обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении кровотокающих дефектов желудка [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.] // **Вестник новых медицинских технологий**.–2017.–Т.24, №2. –С. 114-118.– (Соавт.: **С.В. Баранников**, Ю.В. Малеев, К.О. Фурсов, Т.Е. Литовкина, Е.И. Закурдаев).

13. Experimental justification of using Aseptisorb-A and platelet-rich plasma in endoscopic treatment of mold bleeding stomach defects [Text] / E.F. Cherednikov [et al.] // International journal of biomedicine.–2017.–Vol.7, № 4.– P. 298-301.– (Соавт.: **S.V. Barannikov**, Yu.V. Maleev, K.O. Fursov, T.E. Litovkina, E.I. Zakurdaev, E.S. Ovsyannikov).

14. New aspects of preventive endoscopic hemostasis in the treatment of peptic ulcer bleeding in the experimental condition [Text] / E.F. Cherednikov [et al.] // The EPMA Journal.–2017.– Vol. 8, №S1.–P. 45.– (Соавт.: **S.V. Barannikov**, M.N. Romantsov, A.V. Popov).

Патент и секреты производства ноу-хау

1. Патент 2632771, РФ. A61B1/273, A61M3/00, A61K31/765, A61K35/16, A61P1/04. Способ эндоскопической остановки желудочно-кишечного кровотечения [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.]; Воронеж. гос. мед. университет им. Н.Н. Бурденко. – № 2016148270; заявл. 09.12.2016; опубл. 09.10.2017, Бюл. № 28.– (Соавт.: А.В. Будневский, **С.В. Баранников**, К.О. Фурсов, А.А. Бондаренко, Е.Е. Чередников, И.В. Волкова).

2. Способ эндоскопического гемостаза моделированных кровотокающих язв желудка: секрет производства ноу-хау: № 1723 [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.]; МЗ РФ.- опубл. 24.04.2017. - (Соавт.: **С.В. Баранников**, К.О. Фурсов, И.В. Волкова).

3. Способ эндоскопической остановки продолжающегося гастродуоденального кровотечения: секрет производства ноу-хау: № 1725 [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.]; МЗ РФ опубл. 24.04.2017.– (Соавт.: **С.В. Баранников**, К.О. Фурсов, И.В. Волкова).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ДПК – двенадцатиперстная кишка

НГП – нейтральные гликопротеиды

ПТИ – протромбиновый индекс

РОХ – Российское общество хирургов

РОЭХ – Российское общество эндоскопических хирургов

ЭФГДС – эзофагогастродуоденоскопия