

На правах рукописи

РОМАНЦОВ МИХАИЛ НИКОЛАЕВИЧ

**КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ
СРЕДСТВ И ГРАНУЛИРОВАННОГО СОРБЕНТА В ЛЕЧЕНИИ
КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.17 – Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Волгоград 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:

Чередников Евгений Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ларичев Андрей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Киценко Евгений Александрович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения экстренной хирургии и портальной гипертензии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России.

Защита состоится «__» октября 2018 года в 10.00 часов на заседании диссертационного Совета Д 208.008.03 по присуждению ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1; www.volgmed.ru).

Автореферат разослан «___» сентября 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного Совета,
доктор медицинских наук, профессор

Вейсгейм Людмила Дмитриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема лечения острых гастродуоденальных кровотечений остаётся весьма важной и актуальной на современном этапе абдоминальной хирургии (С.Н. Хунафин и др., 2016; В. В. Адианов и др., 2014; А.Н. Акинчиц, А.Г. Бебушвили и др., 2011; В.К. Гостищев и др., 2011; E.F. Cherdnikov et al., 2016).

Считается, что хронические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки на почве язвенной болезни чаще являются причиной гастродуоденальных кровотечений. Помимо язвенной болезни острые симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) могут быть источником кровотечения и осложнять течение заболеваний различного генеза и неотложных состояний (И.Г. Венин и др., 2017; Н.В. Мечева и др., 2014; В.Ф. Чикаев и др., 2013; И.В. Ярема и др., 2009; J.J. Sung et al., 2010; V. Voonprongmance et al., 2004).

Рецидив язвенного гастродуоденального кровотечения представляет собой также проблему, не решённую до настоящего времени, и является главной причиной неудовлетворительных результатов в лечении кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (Н.В. Лебедев и др., 2017; Ю.В. Петров и др., 2016; V. J. Elmgner et al., 2008; V. Bleau et al., 2002).

Частота развития рецидива геморрагии достигает 10-35%, летальность при язвенных гастродуоденальных кровотечениях составляет 5-16,7%, а при рецидиве кровотечения она возрастает до 30-40% (Ю.Г. Шапкин и др., 2014; Е.Ф. Чередников и др., 2010; В.К. Гостищев, М.А. Евсеев, 2008).

Экстренный эндоскопический гемостаз занимает важное место в лечении пациентов с гастродуоденальными кровотечениями (С.В. Капралов, Ю.Г. Шапкин и др., 2018; Е.Ю. Стручкова и др., 2016; S.A. Taghavi et al., 2009).

По мнению ряда авторов важным в исходе заболевания является то, насколько надёжно удаётся остановить кровотечение и насколько быстро заживёт пептическая язва как источник кровотечения (Л. И. Аруин, 2013; А.В. Попов, 2013; А.В. Быков и др., 2011; Budnevsky A.V., Cherednikov E.F. et al., 2017).

В последнее время получили распространение порошкообразные лекарственные средства местного гемостатического действия. Их используют для остановки кровотечения из паренхиматозных органов, губчатых костей, из ран мягких тканей (И.И. Сахно, 2013). Одним из эффективных гемостатиков является желпластан. По данным литературы, он повышает свёртывание крови, обладает сильными адгезивными и антибактериальными свойствами, хорошо рассасывается в тканях, не оказывает побочных действий на организм (А.И. Петлах, 2014). Однако, сведений о применении желпластана и других порошкообразных гемостатических средств для эндоскопического гемостаза в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений нами не обнаружено.

Поиск новых средств и новых комбинаций, совершенствование патогенетически обоснованных и более эффективных методов лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений является актуальной задачей.

Цель исследования

Разработать эффективный способ эндоскопического гемостаза язвенного гастродуоденального кровотечения, который позволит повысить надёжность гемостаза, снизить риск возобновления кровотечений и сократить сроки лечения.

Задачи исследования

1. Изучить возможность применения порошкообразных гемостатических средств и гидрогеля на модели кровоточащих язв желудка у собак.
2. Оценить целесообразность и эффективность использования желпластана и лиофилизата новосэвен в комбинации с диовином для местного лечения кровоточащих язв желудка в эксперименте.
3. Дать оценку клиническому применению разработанного метода эндоскопического гемостаза по показателям окончательного гемостаза и частоте рецидивов геморрагии.
4. Провести сопоставление эффективности лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями в сравниваемых группах по числу

экстренных операций, динамике показателей летальности, срокам пребывания в стационаре.

Новизна научных исследований

Экспериментально исследована возможность эффективного использования порошкообразный желпластана и лиофилизата новосэвен для остановки кровотечения из экспериментальных язв желудка у собак.

Показана эффективность использования желпластана и лиофилизата новосэвен в сочетании с диовином для стойкого и надежного гемостаза из моделированных кровоточащих язв желудка.

Впервые экспериментально и морфологически доказано положительное влияние комбинированного применения желпластана, лиофилизата новосэвен и диовина на течение репаративного процесса в экспериментальных язвах желудка.

Предложена новая комбинация гидрофильного гранулированного сорбента с гемостатическими средствами для эндоскопического гемостаза у больных с продолжающимся кровотечением (FIA-FIB) и для профилактики рецидива геморрагий с угрозой возобновления язвенного гастродуоденального кровотечения (FIIA-FIIB).

Впервые разработан, обоснован и успешно применяется в клинической практике способ эндоскопического лечения язвенного гастродуоденального кровотечения, предусматривающий комбинированную инсуффляцию порошкообразных гемостатических средств и диовина на кровоточащий дефект (Патент на изобретение РФ №2633588).

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучена возможность применения желпластана и лиофилизата новосэвен в комбинации с диовином для остановки кровотечений из моделированных язв желудка. Выявлена не только их гемостатическая активность, но и способность ускорять сроки заживления экспериментальных язв, что позволяет применять их как в экспериментальной, так и в клинической хирургии.

Предложенный способ эндоскопического гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях путём комбинированного применения гемостатических средств желпластана и лифиолизата новосэвен с гранулированным сорбентом диовином (Патент на изобретение РФ №2633588 «Способ эндоскопического лечения язвенного гастродуоденального кровотечения») используется в клинической практике общехирургических и эндоскопическом отделениях БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» г. Воронежа.

Положения, выносимые на защиту

1. Экспериментальные исследования показали, что желпластан в сочетании с лифиолизатом новосэвен и диовином обладают высокой гемостатической активностью. При их инсуффляции в области кровоточащего дефекта образуется защитный трудноотделяемый гелеобразный «матрикс», который предохраняет образовавшийся тромб от воздействия желудочного содержимого, улучшая при этом течение репаративного процесса: время остановки кровотечения из экспериментальных язв желудка сокращается с $27,455 \pm 4,5$ сек до $3,915 \pm 1,28$ сек ($p < 0,001$), а сроки их заживления уменьшаются с $15,667 \pm 2,328$ сут до $8,6 \pm 0,74$ сут ($p < 0,001$).
2. Лечение больных с продолжающимся кровотечением из гастродуоденальных язв (FIA-FIB) и угрозой его возобновления (FIIA-FIIB) эндоскопическими комбинированными инсуффляциями гемостатических средств в сочетании с диовином даёт возможность добиться окончательного гемостаза в 94,9% ($p < 0,05$) и уменьшить частоту рецидива геморрагий с 12,5% до 5,1% случаев ($p < 0,05$).
3. Разработанный способ эндоскопического гемостаза в сочетании с комплексной гемостатической и противоязвенной терапией предотвращает проведение экстренных операций, способствует снижению летальности с 3,6% до 1,7% и сокращению сроков госпитализации с $10,2 \pm 3,4$ до $7,4 \pm 1,9$ к/д ($p < 0,05$).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность обеспечена представительностью выборки, обширностью экспериментального и клинического материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

Материалы диссертационного исследования доложены на: Всероссийской научно-практической интернет - конференции студентов и молодых учёных с международным участием «YSRP-2015» (Воронеж, 2015); XIV Региональной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Инновационные технологии диагностики и профилактики заболеваний, стандарты лечения, медицинское оборудование и материалы на службе здоровья нации» (Воронеж, 2015); VII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, 2016); XII Всероссийской Бурденковской научной конференции (Воронеж, 2016); Научно-практической конференции, посвященной 30-летию БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» «Актуальные вопросы оказания скорой и неотложной медицинской помощи» (Воронеж, 2016); I Съезде хирургов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2016), Международном медицинской форуме «ВУЗОВСКАЯ НАУКА. ИННОВАЦИИ» (Москва, 2017), Национальном хирургическом конгрессе и XX съезде эндоскопических хирургов (Москва, 2017).

Личный вклад

Автором составлен план диссертационной работы, проведён патентный поиск, детально изучены отечественные и зарубежные источники литературы по теме диссертации, выполнен эксперимент на животных (собаках). Проведено морфологическое исследование гастробиопсий и исследование гистологических препаратов.

Автор лично участвовал в лечении пациентов, в проведении эндоскопического гемостаза по разработанной методике у большинства

исследуемых пациентов. Производил самостоятельно обработку полученных экспериментальных и клинических данных.

Автор с результатами своих инновационных исследований участвовал в работе XIV региональной научной конференций студентов, аспирантов и молодых учёных, где ему была присвоена компетенция «Молодой исследователь». На Национальном хирургическом конгрессе и XX съезде эндоскопических хирургов России (2017) он стал победителем конкурса Молодых учёных с вручением Диплома первой степени «Лучшая научно-исследовательская работа».

Публикация

По теме диссертации опубликованы 11 печатных работ, из которых 3 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и 1 - в журналах, входящих в международные цитатно-аналитические в базы данных Scopus и Web of Science. Получен Патент на изобретение РФ №2633588 «Способ эндоскопического лечения язвенного гастродуоденального кровотечения».

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включает 146 источников, в том числе 89 отечественных и 56 иностранных авторов. Текст иллюстрирован 13 таблицами и 23 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Экспериментальные и клинические исследования по двум направлениям.

Первое направление посвящено изучению возможности использования порошкообразных гемостатических средств и гранулированного сорбента для остановки кровотечения из экспериментальных язв желудка у собак.

Второе направление было посвящено созданию эффективного и простого способа эндоскопического гемостаза в комплексном лечении больных

с кровотечениями как при язвенной болезни, так и с геморрагиями из острых гастродуоденальных язв.

В эксперименте изучались порошкообразные гемостатические средства желпластан и лифиолизат новосэвен, ранее не применявшиеся для остановки гастродуоденальных кровотечений, и биологически активный дренирующий сорбент диовин, обладающий цитопротективным, гемостатическим и антибактериальным действием.

Эксперименты *in vivo* были проведены с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол №2 от 26.05.2016г.), с согласия больных на участия в клинических исследованиях, при соблюдении законов Российской Федерации и нормативно-правовых международных актов, ратифицированных в нашей стране в сфере проведения научных исследований: Хельсинская Декларация Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека (1964) с поправкой 2000 года; Директива 2010/63/ЕИ Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (Статья 27) от 22.09.2016; «Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных»; приказ Минздрава РФ №200-Н «Об устранении правил надлежущей клинической практики» от 01.04.2016 г.

За основу была взята модель язвы желудка, описанная ранее Е.Ф. Чередниковым (1998). Методика воспроизведения модели заключалась в следующем: собакам под общим наркозом во время проведения эзофагогастроскопии вводили 96% этиловый спирт в количестве 3,0 мл путём инъекции в подслизистый слой стенки желудка в области антрального отдела по малой кривизне как наиболее частой локализации язв желудка. После этого внутривенно делали инъекцию раствора винкристина из расчёта 0,01 мг\кг массы животного. Одновременно с введением винкристина внутривенно вводили раствор гепарина из расчёта 100 ЕД\кг массы животного. На 4 сутки у всех собак воспроизводилась типичная язва желудка, округлой формы, с неглубоким язвенным дефектом 1,0 см в диаметре, с выраженным воспалительным валом вокруг и фибрином на дне. Эндоскопическая картина, наблюдаемая в процессе воспроизведения и заживления язв, была идентичной

для всех животных, что сопоставимо с результатами других авторов (А.В. Попов, 2013; А.Р. Баткаев, 2010). Травмирование слизистой оболочки краёв и дна язвы биопсийными щипцами позволяло вызвать из язвы умеренное кровотечение.

Животные содержались в идентичных стационарных условиях вивария. Каждой собаке воспроизводили по две кровоточащие язвы желудка (одна - опытная, другая - контрольная). Таким образом, на 30 язвах желудка у собак были проведены все экспериментальные исследования.

В опытных язвах гемостаз и лечение проводили порошкообразными желпластаном и лиофилизатом новосэвен в комбинации с диовином. Лечение начинали сразу после воспроизведения кровотечения из моделированных язв. Повторную лечебную эндоскопию в опытных язвах проводили с интервалом 3-4 дня по разработанной методике.

В контрольных язвах желудка измеряли время самопроизвольной остановки кровотечения и сроки заживления язвенных дефектов.

При эндоскопических исследованиях определяли время остановки кровотечения в опытных и контрольных язвах, признаки возобновления кровотечения, оценивали влияние местных гемостатических средств и гидрогеля на скорость и репаративную регенерацию экспериментальных язв. Биопсийными щипцами определяли размеры язвенных дефектов, учитывая величину «шага» максимально развернутых браншей их, составляющую от 0,5 до 1,2 см в зависимости от марки эндоскопа.

Биопсию проводили во время каждой эндоскопии (через 2-3 дня). Биоптаты слизистой из дна и краев язвенных дефектов служили образцами для морфологических исследований.

Весь материал обрабатывали 10% раствором нейтрального формалина, после чего заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм депарафинировали, готовили гистологические срезы и окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, ретикулиновые волокна – с использованием азотно-кислотного серебра, при помощи ЩИК-реакции выявляли нейтральные гликопротеиды. Окрашенные срезы микроскопировали при увеличении x100 и x400, клеточный компонент соединительно-тканной

стромы слизистой исследовали при увеличении $\times 900$ с использованием иммерсионного масла.

Изучение срезов проводили методом световой микроскопии, подсчитывая общее число, а также состояние клеточных элементов соединительно-тканной стромы: эозинофилы, моноциты (гистоциты), нейтрофилы, лимфоциты, базофилы, а также фибробласты. В морфологической части работы проводили консультации с профессором В.И. Даниленко.

Во **втором направлении** (клинические исследования) было обследовано и пролечено 115 больных с кровотечениями из гастродуоденальных язв, находившихся на лечении в хирургических отделениях БУЗ ВО «ВГКБСМП №1».

Среди больных женщин 41 (35,66%), а мужчин было 74 (64,34%), Возраст больных колебался от 22 до 91 лет и в среднем составил $59,14 \pm 14,98 (M + \sigma)$ лет. Больных пожилого и старческого возраста (старше 60 лет по рекомендациям ВОЗ) было 59 (51,3%) человек.

По характеру источника кровотечения пациенты распределялись в следующем порядке:

- Острые симптоматические язвы желудка и ДПК – у 74 (64,34%) больных;
- Язвенная болезнь желудка и ДПК – у 38 (33,06%) больных;
- Язва гастроэнтероанастомоза – у 3 (2,6%) больных.

Особенностью больных с выявленными острыми симптоматическими язвами желудка и ДПК явилось: пожилой и старческий возраст, наличие основного или сопутствующего соматического заболевания в стадии декомпенсации, длительный приём антиагрегантов, антикоагулянтов, НПВП и др.

Острые язвенные дефекты чаще всего располагались в желудке, не сочетались с активным гастритом, не имели чёткой локализации. При этом язвенные дефекты на почве язвенной болезни, как правило, сочетались с активным гастритом или дуоденитом и имели определённую локализацию. Размеры язвенных дефектов колебались от 0,4 до 2,8 см в диаметре. У 12 (10,4%) больных отмечалось наличие нескольких дефектов в желудке или ДПК, у 11 (9,6%) больных наблюдалось сочетанное язвенное поражение желудка и

ДПК, а у 19 (16,5%) больных выявлены множественные эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, что потребовало дополнительного лечения.

При эндоскопическом исследовании (ЭФГДС) была использована общепринятая классификация по J. Forrest (1974): FIA-FIB - 24 (20,86%) чел (основная группа - 12 пациентов, группа сравнения - 12), FIIA-FIIB - 56 (48,69%) чел (основная группа – 30 пациентов, группа сравнения – 26). FIIC - 35 (30.43%) чел (основная группа - 17 пациентов, группа сравнения - 18).

Для определения степени тяжести кровотечения использовалась классификация по А.И. Горбашко (1985), согласно которой больные распределились следующим образом: тяжелая степень тяжести геморрагии была отмечена – у 28 (24,4%) больных, средней тяжести – у 38 (33%) больных и легкая степень кровотечения была выявлена у 49 (42,6%) больных.

В соответствии с задачами клинического исследования все пациенты были разделены на основную группу и группу сравнения. При проведении исследования использовался метод случайной выборки (Н.Г. Филиппенко, С.В. Поветкин, 2010).

В основную группу вошли 59 больных, их средний возраст составил $60,08 \pm 15,67$ (M+σ) лет. В группу сравнения вошли 56 больных, их средний возраст составил $58,26 \pm 14,98$ (M+σ) лет.

У больных основной группы при продолжающемся кровотечении (FIA-FIB) использовали комбинированный метод эндоскопического гемостаза: вначале производились аргоно-плазменная коагуляция или инъекционный метод обкалыванием аминокaproновой кислотой и сосудосуживающими препаратами, а затем на область дефекта с помощью инсуффлятора наносили порошкообразные гемостатики желпластан с лиофилизатом новосэвен в равных количествах по 0,1 г каждый с расстояния 1,0 см от кровоточащего дефекта и гранулированный сорбент диовин 0,3 г с расстояния 1,5 см от язвенной поверхности (Патент РФ №2633588).

У больных с типом кровотечения FIIA вначале производили аргоно-плазменную коагуляцию тромбированного сосуда, а затем на эту область инфулировали желпластан с лиофилизатом новосэвен и последующим

нанесением диовина по разработанной методике. У больных основной группы с типом кровотечения FIB также вначале осуществляли аргоно-плазменную коагуляцию либо через сгусток, либо после отмывания последнего осуществляли коагуляцию тромбированного сосуда. После этого лечебная эндоскопия всегда заканчивалась комбинированной пневмоинсуффляцией гемостатических средств и гранулированного сорбента по разработанной методике.

Всем больным после остановки кровотечения (типа FIA-FIB) и с признаками неустойчивого гемостаза (тип FIIA-FIIB) повторную ЭФГДС производили в течение 12 часов после первичного осмотра (эндоскопический мониторинг). Больным основной группы дополнительно проводили при этом профилактику рецидива кровотечения с нанесением гемостатических средств и гранулированного сорбента по предложенной методике.

У больных с типом геморрагии FIC для профилактики возобновления кровотечения осуществляли нанесение на область дефекта желпластана и диовина в равных количествах по 0,2 г каждый с расстояния 1,0 см от язвенного дефекта. Местное лечение осложнённых гастродуоденальных язв осуществляли с интервалом 4-5 дней.

Пациенты группы сравнения и основной группы по возрасту, полу, размером обуславливающих кровотечение дефектов, сопутствующим заболеваниям, продолжительности наблюдения были сопоставимы.

В группе сравнения применяли общеизвестные способы эндоскопического гемостаза (аргоно-плазменная коагуляция, диатермокоагуляция, инфльтрационные методы обкалывания аминокaproновой кислотой, сосудосуживающими препаратами и др.) без использования порошкообразных гемостатических средств и гранулированных сорбентов.

В комплексном лечении пациенты обеих групп получали общую гемостатическую, инффузионную, патогенетическую, симптоматическую и противоязвенную терапии. Из противоязвенного лечения все больные получали ингибиторы протонной помпы (нексиум, омез, омепразол) в виде инфузomата с последующим переходом на пероральный приём препаратов

Всем больным при поступлении проводилась неотложная ЭФГДС, выполнялись УЗИ органов брюшной полости, электрокардиография, рентгенограмма легких, Rh-метрия и другие методы обследования. Всем пациентам производили лабораторные исследования: общий анализ крови, свёртывающая система крови, биохимические исследования крови, определение группы крови и резус-фактора, морфологические и бактериологические исследования биопсийного материала.

Эффективность лечения больных с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями оценивали по следующим клиническим и эндоскопическим показателям: критерии надежности гемостаза (кровь и ее следы в просвете желудка и в области язвенного дефекта), частота возобновления кровотечения при повторных ЭФГДС, оценка скорости и динамика репаративных процессов в язвенных дефектах, частота рецидивов кровотечения на фоне проводимого лечения, предотвращение экстренных операций, показатели летальности, сроки госпитализации.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в пакете программ MSExcel. Рассчитывали: среднее, моду, медиану, стандартное отклонение, средние отклонение, верхний и нижний квартили, минимальное и максимальное значение. Статистическую значимость различий проводили с использованием методов Колмогорова-Смирнова (для независимых групп) и Вилкоксона (для зависимых групп), рангового дисперсионного анализа Фридмана. По качественным признакам оценку различий между группами производили с использованием точного критерия Фишера и Z-критерия с поправкой Йетса (О.Ю. Реброва, 2002).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальный раздел. Экспериментальные исследования комбинированного применения гемостатических средств (желпластана и лиофилизата новосэвен) и гранулированного сорбента (диовин) при кровотечениях из экспериментальных язв желудка у 15 животных (собаки) показали, что сразу после нанесения желпластана и лиофилизата новосэвен на опытную кровоточащую язвенную поверхность проявлялись их

кровоостанавливающие свойства. Гемостатический эффект на экспериментальных кровоточащих язвах проявлялся сразу в течении 3-4 сек после их однократного нанесения. Последующая инфузия гранулированного сорбента диовина способствовала образованию в области язвы гелеобразного клеевого «матрикса» из окрашенной кровью гидрогеля, предохраняющего гемостатические средства и язвенный дефект от раздражающего действия желудочного содержимого и который, благодаря своим адгезивным свойствам, сохранялся на поверхности язв 3-4 суток. Под этим гидрогелевым слоем в опытных язвах происходили снятие воспалительных явлений, появление грануляций, краевая эпителизация, т.е. заживление дефекта. Таких двух пневмоинфузий было достаточно для полноценного заживления язвенных дефектов и восстановления эпителиального слоя.

Проведение динамических эндоскопических наблюдений позволило выявить, что окончательный гемостаз был достигнут во всех 15 язвах опытной группы, а в контроле окончательный гемостаз наблюдался лишь в 10 язвах. Повторных кровотечений или других каких-либо осложнений, связанных с комбинированным применением гемостатических средств и гранулированного сорбента при лечении моделированных язвенных кровотечений в опытных язвах не наблюдалось. В контрольных язвах было отмечено 5 эпизодов повторного кровотечения. В двух случаях наблюдалось появление тёмного сгустка крови на дефекте, в трёх случаях были выявлены точки гематина на дне язвенных дефектов. Эпизоды рецидива кровотечения в этих контрольных язвах прекращались самостоятельно. Оценки различий между группами по качественным признакам производили с использованием точного критерия Фишера (таблица 1).

Таблица 1 - Эффективность использования порошкообразного лечебного комплекса в лечении кровоточащих язв желудка у собак

Показатели эффективности	Опытные экспериментальные язвы	Контрольные экспериментальные язвы	p-value
Показатели эффективности гемостаза			
Время гемостаза (сек)	3,9 (3,5;4,9)	27,5 (24,0;31,0)	p<0,001
Кол-во рецидивов	0	5	P=0,02
Окончательный гемостаза	15	10	P=0,02
Сравнительная динамика репаративных процессов			
Стихание воспалительных явлений, дн	3,0 (2,0;4,0)	7,0 (6,0;8,0)	p<0,001
Очищения дна язвы, дн	3,0 (2,0;4,0)	5,0 (4,0;5,0)	p<0,001
Появление грануляций, дн	2,0 (2,0;3,0)	6,0 (5,0;6,0)	p<0,001
Начало эпителизации, дн	3,0 (3,0;4,0)	8,0 (7,0;9,0)	p<0,001
Заживление экспериментальных язв, дн	8,0 (8,0;9,0)	15,5 (14,0;16,0)	p<0,001

Статистический анализ полученных данных, проведённый непараметрическим методом – двувывборочный критерий Колмогорова-Смирнова - показал, что среднее время остановки кровотечения в опытной группе составило $3,915 \pm 1,28$ сек, а в контрольной – $27,455 \pm 4,5$ сек, средние сроки заживления кровоточивых язв в опытной группе составили $8,6 \pm 0,74$ дней, а в контрольной - $15,66 \pm 2,328$ дней. Уровень значимости различия распределения в каждой из двух сравниваемых выборок $p < 0,001$, а достоверность различия обоих показателей более 99,9%. Значит, с надёжностью 99,9% можно говорить, что применение гемостатиков в комбинации с гранулированным сорбентом для остановки кровотечения в эксперименте способствует устойчивости гемостаза (у всех 15 экспериментальных язв при $p = 0,02$), исключению вероятности рецидивных кровотечений ($p = 0,02$) сокращению времени остановки кровотечения с $27,455 \pm 4,5$ сек до $3,915 \pm 1,28$ сек ($p < 0,001$) с одновременным уменьшением сроков заживления язв с $15,66 \pm 2,328$ дня до $8,6 \pm 0,74$ дня ($p < 0,001$) (таблица 1).

Морфологические исследования дали возможность установить различия не только в скорости, но и качестве заживления опытных экспериментальных язв по сравнению с контролем. Динамика морфологических изменений в течение опытных и контрольных язв может быть охарактеризована так. На 3-й

день лечения желпластаном с новосэвеном и диовином в опытных язвах покровно-ямочный эпителий в большинстве полей зрения был сохранного вида и представлен высоким кубическим эпителием. В поверхностных слоях виден отёк, участки фовеолярной гиперплазии слизистой, в некоторых кусочках видны некрозы и кистозно-расширенные полости, выстланные уплотнённым покровно-ямочным эпителием и лейкоцитами. В некоторых кусочках видна очаговая смешанно-клеточная инфильтрация, где преобладали нейтрофилы и отмечались единичные лимфоциты. Железы длинные, прямые, с эпителиальной выстилкой. Межжелезистая строма с выраженным отёком и рассеянной инфильтрацией из лимфоцитов. Подслизистый слой с отёком и полнокровными сосудами.

На 3-й день наблюдения в контрольных язвах покровный эпителий в большинстве полей был с участками десквамации. Слизистая в поверхностных отделах с отёком и участками кровоизлияний. Строма между железами была с неравномерно заполненными сосудами, а часть сосудов отмечались запустевшими. Помимо этого, в строме видна густая смешанно-клеточная инфильтрация, состоящая из гистиоцитов и нейтрофилов. Железы прямые. Подслизистый слой с отёком и выраженным полнокровием сосудов.

На 5 день лечения в опытных язвах покровный эпителий был сохранного вида, железы прямые с сохранной эпителиальной выстилкой, в стромальном компоненте слизистого слоя преобладали лимфоциты и моноциты. Уже на 5-е сутки лечения в опытных язвах появлялись фибробласты.

В язвах контрольной группы на 5-й день наблюдения покровный эпителий с частично дисквамифицированными участками. В слизистом и подслизистом слоях видна рассеянная смешанно-клеточная инфильтрация, состоящая из гистиоцитов и нейтрофилов, а с 15-х суток в популяции клеток имело место достоверное увеличение количества фибробластов.

На 8-й день лечения в опытных язвах покровно-ямочный эпителий представлен высоким кубическим эпителием. Подслизистый слой с отеками, очаговым фиброзом и рассеянной смешанно-клеточной инфильтрацией.

В контрольных язвах на 15-й день наблюдения слизистая с отеком и рассеянной смешанно-клеточной инфильтрацией, фрагментами фибрина. Межжелезистая строма с отеком и очажками фибриноидного некроза. На 20-й день эксперимента в контрольных язвах на фоне покровного эпителия слизистая оставалась с отеком, межжелезистая строма с очагами отека и фиброза, подслизистый слой с полнокровными сосудами и скудной смешанно-клеточной инфильтрацией.

Таким образом, морфологические данные свидетельствуют, что лечение желпластаном, лиофилизатом новосэвен и диовином экспериментальных язв желудка способствовало синхронизации взаимодействия клеточных структур и ускорению смены фаз язвенного процесса. Так, о быстром стихании воспалительных явлений в опытных язвах свидетельствовало малое содержание в клеточной популяции нейтрофилов, а обнаружение на 3-и сутки эксперимента расширенных и заполненных лейкоцитами желёз можно расценивать как положительную реакцию слизистой на применение гемостатических средств с гранулированным сорбентом. При этом следует отметить, что в процессе лечения опытных язв явлений деструкции или прогрессирования воспаления в последующих сроках наблюдений не выявлено. Появление фибробластов в грануляционной ткани опытных язв при отсутствии их активной реакции с 5 суток лечения свидетельствовало о раннем начале процесса заживления, которое завершалось нежным рубцом. При этом в контрольных язвах процесс стихания воспаления начинался лишь с 10 суток, а увеличение количества фибробластов происходило на 15 сутки наблюдения и заканчивалось формированием грубого соединительно-тканного рубца.

Обобщая результаты проведенных экспериментальных исследований можно сделать заключение, что желпластан и лиофилизат новосэвен в сочетании с диовином являются эффективными препаратами с хорошим гемостатическим эффектом, способствуя при этом заживлению экспериментальных язв. Инсуффляция этих препаратов не сопровождалась повреждающим действием на ткани желудка, появлением злокачественных или

атипичных клеток, клеток инородных тел. Морфологических признаков аллергии не было обнаружено ни в одном случае. Желпластан и лиофилизат новосэвен в сочетании с диовином, нанесённые на кровоточащую язву желудка, самопроизвольно отторгались в процессе заживления язв и не воспринимались слизистой оболочкой желудка как инородное тело.

Клиническим разделом второго направления явилась разработка простого и эффективного способа эндоскопического гемостаза и профилактики рецидива кровотечений, который позволил бы повысить эффективность лечения пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями.

Из общего числа 115 пациентов с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями 59 больных (основная группа) были пролечены по разработанной методике с применением в том числе и эндоскопических инсуффляций желпластана и лиофилизата новосэвен в сочетании с диовином (Патент на изобретение РФ №2633588).

Группу сравнения составили 56 больных, лечение которых осуществлялось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Российского общества хирургов по лечению больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями (2015).

В группе больных с продолжающимся кровотечением (FIA-FIB) было 24 пациента. При наблюдении за больными основной группы было отмечено, что кровотечение было остановлено разработанным методом у всех 12 пациентов. При этом отмечено, что первичный гемостаз у них был надёжным и окончательным, ни у кого не появились признаки возобновления кровотечения. Операций и летальных исходов в основной группе с типом FIA-FIB не отмечалось.

У больных группы сравнения с продолжающимся кровотечением (FIA-FIB) также был достигнут первичный гемостаз у всех пациентов, но рецидив кровотечения наблюдался у 2 из 12 больных: у одного из них повторное кровотечение было остановлено эндоскопически, а второй больной был оперирован в экстренном порядке. Летальных исходов так же не отмечалось.

При наблюдении за больными основной группы с типом кровотечения FIIA-FIIB рецидив геморрагии наблюдался у 3 из 30 пациентов: у всех больных повторное кровотечение было остановлено путём применения разработанного способа эндоскопического гемостаза в сочетании с комплексной гемостатической терапией, что позволило избежать экстренных операций. Одна из них - больная Б., 61 года, с тяжёлой соматической патологией - умерла на второй день после госпитализации от основного терапевтического заболевания на фоне анемии. Пациентка Б., 57 лет, с длительным язвенным анамнезом и высокой угрозой возобновления кровотечения была прооперирована в отсроченном порядке: ей произведена операция - резекция 2/3 желудка. После операции больная была выписана на амбулаторное лечение.

В группе сравнения с нестабильно остановившимся кровотечением (FIIA-FIIB) рецидивы кровотечения наблюдались у 3 из 26 больных, двое из них были прооперированы на «высоте кровотечения» и в послеоперационном периоде на фоне тяжёлой сопутствующей патологии оба скончались.

В основной группе с состоявшимся кровотечением (FIIC) ни у одного из 17 больных рецидива кровотечения отмечено не было. Операции и летальные исходы в этой группе отсутствовали.

В группе сравнения с состоявшимся кровотечением (FIIC) рецидив кровотечения был отмечен у 2 из 18 больных. Кровотечение у них было остановлено эндоскопическими методами, оперативного лечения не потребовалось. В этой группе никто не умер.

Итоговые результаты лечения пациентов в сравниваемых группах показаны в таблице 2.

Как видно из итоговой таблицы 2, окончательная остановка кровотечения была осуществлена в основной группе у 56 из 59 (94,9%) больных. Возобновление кровотечения в основной группе наблюдался у 3 (5,1%) больных. Отсроченная операция выполнена у 1 (1,7%) больному. В основной группе скончалась 1 (1,7%) пациентка от основного заболевания, не связанного с гастродуоденальным кровотечением. Сроки госпитализации составили $7,4 \pm 1,9$ койко/дня ($p < 0,05$).

Таблица 2 - Показатели эффективности лечения в сравниваемых группах

Показатели эффективности	Окончательная остановка кровотечения		Возобновление кровотечения		Оперативное вмешательство				Летальность		Сроки пребывания в стационаре (койко-день)
					Отсроченная операция		Экстренная операция				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Основная группа (n=59)	56	94,9	3	5,1	1	1,7	-	-	1	1,7	7,4±1,9*
Группа сравнения (n=56)	49	87,5	7	12,5	-	-	3	5,4	2	3,6	10,2±3,4*

Примечание: * различие достоверно при $p < 0,05$.

В группе сравнения окончательный гемостаз был отмечен у 49 из 56 (87,5%) больных. Возобновление кровотечения наблюдалось у 7 из 56 (12,5%) пациентов. Экстренные операции понадобились 3 из 56 (5,4%) больным. Летальность в группе сравнения составила 3,6% (2 из 56 больных). Сроки пребывания больных в группе сравнения были $10,2 \pm 3,4$ койко/дня ($p < 0,05$).

Обобщая полученные данные можно заключить, что разработанная технология лечения больных, страдающих язвенными гастродуоденальными кровотечениями с применением гемостатических средств в комбинации с биологически активным дренирующим сорбентом диовином для эндоскопического гемостаза, позволяет улучшить результаты лечения благодаря сокращению частоты рецидивов кровотечения, уменьшения числа экстренных операций и снижения летальности.

ВЫВОДЫ

1. Местное использование порошкообразных гемостатических средств желпластана и лиофилизата новосэвен в комбинации с диовином для остановки кровотечения из моделированных язв желудка способствует устойчивости гемостаза у всех 15 экспериментальных язв ($p=0,02$), сокращению времени остановки кровотечения с $27,455 \pm 4,5$ сек до $3,915 \pm 1,28$ сек ($p < 0,001$) и позволяет исключить вероятность рецидивных кровотечений ($p=0,02$).
2. Экспериментальные исследования с комбинированным применением желпластана и лиофилизата новосэвен в сочетании с диовином для местного

лечения кровоточащих язв желудка у собак позволили заключить, что такое сочетание приводит не только к эффективной остановке кровотечения, но и способствует стимуляции репаративной регенерации, синхронизации взаимодействия клеточных структур и ускорению сроков заживления моделированных язв с $15,667 \pm 2,328$ дня до $8,6 \pm 0,74$ дня ($p < 0,001$).

3. Разработанный способ эндоскопического остановки кровотечения, включающий применение двух гемостатических средств и диовина, дал возможность усилить гемостатический эффект, повысить надёжность гемостаза у больных с продолжающимся кровотечением (FIA-FIB) и угрозой его возобновления (FIA-FIB), добившись окончательной остановки кровотечения в 94,9% случаев и снижения частоты рецидива геморрагий с 12,5% до 5,1% .
4. Комплексная гемостатическая и противоязвенная терапии в сочетании с предложенным разработанным способом эндоскопического гемостаза позволили улучшить результаты лечения больных с кровотечениями из гастродуоденальных язв, предотвратить проведение экстренных операций, снизить летальность с 3,6% до 1,7% и сократить сроки пребывания в стационаре с $10,2 \pm 3,4$ до $7,4 \pm 1,9$ койко-дня ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексное лечение больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями необходимо включать способ эндоскопического гемостаза путём комбинированного применения порошкообразных гемостатических средств и гранулированного сорбента.
2. При выборе гемостатических средств следует отдавать предпочтение желпластану и лиофилизату новосэвен, а из биологически активных дренирующих сорбентов - средству нового поколения - диовину, обладающему не только цитопротективными, но и антибактериальными свойствами.
3. Эндоскопический гемостаз следует производить с помощью инсуффлятора, нанося вначале порошкообразные желпластан и лиофилизат новосэвен в равных количествах по 0,1 г каждый с расстояния 1,0 см от кровоточащего дефекта, а затем инсуффлировать диовин в количестве 0,3 г с расстояния 1,5 см от язвенной поверхности.

4. Эндоскопическую остановку кровотечения с применением разработанного способа целесообразно производить в зависимости от типа кровотечения по J.Forrest (1974): при типах FIA-FIB и FIIA-FIIB эндоскопические пневмоинсуффляции гемостатиков и диовина следует комбинировать с другими методами эндоскопического гемостаза (предпочтение АПК), завершая ими каждую лечебную эндоскопию.
5. При типе геморрагии FIIС следует осуществлять однократное нанесение на область дефекта желпластана и диовина в равных количествах по 0,2 г каждый с расстояния 1,0 см от язвенного дефекта. Местное лечение гастродуоденальных язв рекомендуется проводить с интервалом 4-5 дней.
6. Лечебная внутрипросветная эндоскопия с использованием разработанной методики должна сочетаться с медикаментозной противоязвенной терапией в виде ингибиторов протонной помпы.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнительная оценка гемостатической активности новых гемостатических препаратов и обогащённой тромбоцитами плазмы в эксперименте *in vitro* с использованием электрокоагулографа Н-334 [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.] // Материалы VII всероссийской научной-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).
2. Определение гемостатической активности гидрофильных гранулированных сорбентов с использованием электрокоагулографа Н-334 [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.] // Материалы VII всероссийской научной-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. Использование электрокоагулографа Н-334 для оценки гемостатической активности новых гемостатиков и обогащённой тромбоцитами плазмы [Текст] / С.В. Баранников [и др.] // Молодёжный инновационный вестник.-2016.-Т5,№1.С.11-12. – (Соавт.: Д.С. Мячина, О.А. Перерва, **М.Н. Романцов**, О.А. Скорилова).
4. Сравнение информативной значимости параметров электрокоагулографии для оценки гемостатических свойств гранулированных сорбентов [Текст] / С.В. Баранников [и др.] // Молодёжный инновационный вестник.-2016.-Т5,№1.С.12-14. – (Соавт.: Т.Е. Литовкина, Арт. В. Попов, С.Г. Путилина, **М.Н. Романцов**, И.А. Сергеев)
5. Сравнительная эффективность сочетанного применения местных и системных гемостатических средств в лечении гастродуоденальных

кровотечений [Текст] / И.Ф. Овчинников [и др.] // Материалы I Съезда хирургов Приволжского федерального округа.- Нижний Новгород, 2016.-С.53. – (Соавт.: Е.Ф. Чередников, М.А. Кашурникова, **М.Н. Романцов.**, С.В. Баранников, Т.Е. Литовкина).

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

7. 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).

8. Морфологическая характеристика процессов репарации моделированных кровоточащих дефектов желудка при лечении желпластаном и диовином [Текст] / **М.Н. Романцов** [и др.] // **Журнал анатомии и гистологии.**-2017.-Т.6,№1.-С. 81-86. – (Соавт.: Е.Ф. Чередников, В.И. Даниленко, Д.С. Степанов, К.О. Фурсов, А.Г. Деряева).

9. Экспериментальное обоснование комбинированного применения порошкообразных гемостатических средств и гранулированного сорбента для остановки моделированного желудочного кровотечения [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.] // **Системный анализ и управление в биомедицинских системах.** – 2017 – Т.2 , №1 . – С 287-294. – (Соавт.: **М.Н. Романцов**, К.О. Фурсов, Е.И. Новикова).

10. Новые технологии эндоскопического гемостаза в протоколе лечения пациентов с гастродуоденальными кровотечениями [Текст] / **М.Н. Романцов** [и др.] // **Вестник экспериментальной и клинической хирургии.**- 2018.- Т.1, №1. – С.53-55. – (Соавт.: Е.Ф. Чередников, А.А. Глухов, К.О. Фурсов).

11. New aspects of preventive endoscopic hemostasis in the treatment of peptic ulcer bleeding in the experimental condition [Text] / E.F. Cherednikov. S.V. Barannikov. **M.N. Romantsov**, A.N. Popov // **The EPMA Journal**, 2017. Т.8. №1. С.45.

Патент на изобретение РФ

Патент №2633588, РФ. А61К 38/36 (2006.01) А61К 9/19 (2006.01) А61К 9/40 (2006.01) А61К 35/16 (2015.01) А61К 47/58 (2017.01) А61К 7/04 (2006.01) Способ эндоскопического лечения язвенного гастродуоденального кровотечения [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.]. Воронеж. гос. мед. академия им. Н.Н. Бурденко. - №2015147321; заявл. 03.11.15;опубл. 10.05.2017, Бюл.№13. – (Соавт. **М.Н. Романцов**, И.Ф. Овчинников, А.А. Глухов, В.А. Адианов, А.Т. Высоцкая).