

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. Н. БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
профессор, доктор медицинских наук,  
Заслуженный врач РФ, Е. Ф. Чередников

ВОРОНЕЖ 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
ГЛАВА I. КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
1.1. Вопросы этиологии и патогенеза гастродуоденальных язв как источника кровотечения.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
1.2. Возможности эндоскопического гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
1.3. Клинические аспекты применения полимерных гранулированных гидрофильных сорбентов .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
1.3.1. История вопроса.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
1.3.2. Использование гидрофильных гранулированных сорбентов в клинической практике .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
1.3.3. Гелевин и биологически активные дренирующие сорбенты в лечении пептических язв и гастродуоденальных кровотечений ...	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
1.4. Гемостатические лекарственные средства и перспективы их применения в гибкой эндоскопии .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
1.5. Предпосылки к применению порошкообразных гемостатических средств и гранулированных сорбентов в эндоскопическом лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	40
2.1. Экспериментальная часть.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.1.1. Общая характеристика объектов и методов исследования ..	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.1.2. Модель кровоточащей язвы желудка .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.1.3. Гемостатики и гранулированный сорбент, избранные для лечения. Методика их применения.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.2. Клиническая часть .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ	

СРЕДСТВ И ДИОВИНА ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
МОДЕЛИРОВАННЫХ КРОВОТОЧАЩИХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

3.1. Использование желпластана и лиофилизата новосэвен в сочетании с диовином для остановки язвенного кровотечения в условиях эксперимента ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

3.2. Морфологическая оценка лечения моделированных кровотокающих язв желудка у собак комбинированным применением желпластана, лиофилизата новосэвен и диовина ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА  
ЭНДСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ  
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ С ПРИМЕНЕНИЕМ  
ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ГИДРОГЕЛЯ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

4.1. Использование желпластана и лиофилизата новосэвен в сочетании с диовином для комбинированного эндоскопического гемостаза у больных с продолжающимся кровотечением (FIA-FIB) ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

4.2. Эффективность разработанного способа эндоскопического лечения язвенного гастродуоденального кровотечения у больных с нестабильно остановившимся кровотечением (FIIA-FIIB)..... **Ошибка! Закладка не определена.**

4.3. Превентивное эндоскопическое лечение больных с состоявшимся язвенным кровотечением (FIC) путём комбинированного применения желпластана и диовина..... **Ошибка! Закладка не определена.**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

ВЫВОДЫ ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Проблема лечения острых гастродуоденальных кровотечений остаётся весьма важной и актуальной на современном этапе абдоминальной хирургии [4,15,83,101,112].

Считаются, что хронические язвы двенадцатиперстной кишки на почве язвенной болезни чаще являются причиной гастродуоденальных кровотечений. Помимо язвенной болезни острые симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки могут быть источником кровотечения и осложнять течение заболеваний различного генеза и неотложных состояний [47,50,55,60,96,139].

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 [71,85,95,104].

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% [16,82,83].

Экстренный эндоскопический гемостаз занимает важное место в лечении пациентов с гастродуоденальными кровоте [32,67,88,141].

По мнению ряда авторов важным в исходе заболевания является то, насколько надёжно удаётся остановить кровотечение и насколько быстро заживёт пептическая язва как источник кровотечения [6,30,52,97].

### **Степень разработанности темы**

Проблема лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями являются одной из сложных в абдоминальной хирургии.

В последние годы количество пациентов с кровотечениями из острых гастродуоденальных язв на фоне декомпенсированной соматической патологии и неотложных состояний стало увеличиваться.

Рецидив язвенного гастродуоденального кровотечения представляет собой также проблему, не решённую до настоящего времени.

Открытым остается вопрос об экстренном эндоскопическом гемостазе.

Поиск новых средств, 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 новосэвена 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.

4. Провести сопоставление эффективности лечения больных с язвенными гастродуоденальными гемorragиями 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 новосэвена 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, новосэвена и диовина на течение репаративного процесса в экспериментальных язвах желудка.

Предложена новая комбинация гидрофильного гранулированного сорбента с местными гемостатическими средствами для эндоскопического гемостаза при язвенных кровотечениях у больных с продолжающимся кровотечением FIA-FIB и угрозой возобновления кровотечения FIIA-FIIB.

Впервые разработан, обоснован и успешно применяется в клинической практике способ эндоскопического лечения язвенного гастродуоденального кровотечения, предусматривающий комбинированную инфузию порошкообразных гемостатических средств и диовина на кровоточащий дефект (Патент на изобретение №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. Это позволяет применять их как в экспериментальной, так и в клинической хирургии.

Применение диовина в комбинации с гемостатическими средствами для профилактики геморрагий у больных с состоявшимся гастродуоденальным кровотечением показало их высокую эффективность.

Внедрение разработанного метода комбинированных эндоскопических инсуффляций позволило получить хорошие результаты у больных с кровотечениями из гастродуоденальных язв.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Экспериментальные исследования показали, что желпластан в сочетании с лиофилизатом 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 в 7,1 раз (с  $27,455 \pm 4,5$  сек до  $3,915 \pm 1,28$  сек при  $p < 0,001$ ), а сроки их заживления уменьшаются в 1,8 раза (с  $15,667 \pm 2,328$  дней до  $8,6 \pm 0,74$  дня при  $p < 0,001$ )
2. Лечение больных с продолжающимся кровотечением (FIA-FIB) и угрозой его возобновления (FIA-FIB) эндоскопическими комбинированными инсуффляциями гемостатических средств в сочетании с диовином даёт возможность добиться окончательного гемостаза в 94,9% и уменьшить частоту рецидива геморрагий с 12,5% до 5,1% случаев.
3. Разработанный способ эндоскопического гемостаза в сочетании с комплексной гемостатической и противоязвенной терапией предотвращает проведение экстренных операций, способствует

снижению летальности с 5,4% до 1,7% и сокращению сроков госпитализации с  $10,2 \pm 3,4$  до  $7,4 \pm 1,9$  при  $p < 0,05$  (в 1,4 раза).

### **Внедрение основных положений работы в практику**

Проведённые исследования внедрены в практику городского центра по лечению больных с гастродуоденальными кровотечениями.

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 «Способ эндоскопического лечения язвенного гастродуоденального кровотечения» (№2633588) используется в клинической практике общехирургических и эндоскопическом отделениях БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» г. Воронежа.

Данные диссертационного исследования используются в педагогической и лечебной практике на кафедре факультетской хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко.

### **Достоверность и обоснованность 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.

### **Апробация работы**

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 1 - в журналах, индексируемых в базе данных Scopus Web of Science и 3 – в

журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. 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.

### **Основные данные о представленной работе**

Диссертационное исследование проводилось на кафедре факультетской хирургии (заведующий – д.м.н., профессор Е.Ф. Чередников), которая находится на базе БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» (главный врач – к.м.н. И.Н. Банин) Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко (ректор – д.м.н., профессор И.Э. Есауленко).

Автор выражает глубокую благодарность Е.Ф. Чередникову – ученому, своему учителю и научному руководителю, профессору, доктору медицинских наук, заведующему кафедрой факультетской хирургии, Заслуженному врачу РФ за тему диссертации, чуткое отношение, внимание и помощь в исследовательской работе,

С большой признательностью благодарю профессора кафедры патологической анатомии, доктора медицинских наук, профессора В.И. Даниленко в выполнении морфологического раздела работы.

Искренне благодарю И.В. Волкову – заведующую эндоскопическим отделением БУЗ ВО "ВГКБ СМП № 1" за оказанную помощь в организации внедрения в клиническую практику новых технологий.

От всей души благодарю сотрудников эндоскопического и хирургических отделений, палаты интенсивной терапии ОХО-1 БУЗ ВО

"ВГКБСМП № 1" за доброжелательное отношение к моей лечебной и научной работе.

## **ГЛАВА I. КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1. Вопросы этиологии и патогенеза гастродуоденальных язв как источника кровотечения**

По этиологии гастродуоденальные кровотечения принято разделять на язвенные и неязвенные. Если раньше отмечалось, что язвенные геморрагии составляют 65-75% всех гастродуоденальных кровотечений, то в последние десять лет авторы пишут об относительном увеличении числа кровотечений неязвенной этиологии [8,27,31,60,96,139].

Хронические гастродуоденальные язвы являются источником кровотечений у 45-55% пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями. Язвенная болезнь осложняется кровотечением более, чем у 15% пациентов. Соотношение кровоточащих язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) составляет 1:3-4 [16,36,49,59,87].

Язвенный процесс в желудке или ДПК представляет собой дефект слизистой оболочки и подслизистого слоя, имеющий малую склонность к заживлению вследствие патологических изменений грануляций и нарушения процесса эпителизации. Он проявляется в виде деструктивных и

регенеративных процессов в области язвы и общих изменений со стороны организма [31,33,41,50].

Патогенез хронических пептических язв характеризуется одновременным развитием явлений некротических изменений и регенерации. Когда эти процессы находятся в равновесном состоянии, язвенный процесс остается стабильным, течение его хроническое. Язвы желудка и ДПК находятся под постоянным воздействием желудочного сока, ферментов, раздражения пищевыми массами с обильной микрофлорой [76,89,109,133,144].

В периоды обострения язвенной болезни, когда появляется язвенный дефект и прогрессируют процессы деструкции или некроза, появляется возможность аррозии сосуда и острого кровотечения [6,26,34,49,68].

Существует много теорий язвообразования: воспалительная, сосудистая, инфекционная, пептическая, теория слизистого барьера, стресса, кислотно-пептического фактора, атрофии слизистой и др.. Наиболее популярной в настоящее время является теория кислотно-пептического фактора, объясняющая появление гастродуоденальных язв нарушением равновесия между кислотно-пептической желудочной агрессией и факторами защиты слизистой оболочки желудка и ДПК [6,26,87,102,133,144].

К факторам агрессии относят соляную кислоту, пепсин, механическое травмирующее действие пищи. К факторам защиты относят желудочную слизь, секрецию щелочного бикарбоната, интактный местный кровоток (микроциркуляция), регенерацию клеточных элементов. Установлено, что слизисто-бикарбонатный барьер уменьшает свою защитную функцию при снижении интрагастральной рН до 1,5. Другим фактором защиты считают непроницаемость мембраны эпителиальных (апикальных) клеток и околклеточных соединений слизистой оболочки желудка и ДПК. Следующим фактором защиты является микроциркуляторное русло крови, которое обеспечивает эпителиальные клетки кислородом, питательными веществами, водой. Большинство авторов считает, что снижение локального

кровотока в слизистой оболочке желудка и ДПК приводит к образованию язвенных дефектов и определяет хронизацию язвенного процесса [26,27,66,76,87].

Остается актуальной инфекционно-гастрическая теория, согласно которой основным этиологическим и патогенетическим фактором язвообразования считается микроб *Helicobacter pylori* (НР). Но в последние годы все больше авторов подвергают сомнению основную роль хелибактериоза в этиологии и патогенезе язвенной болезни [86,102,107,133,144,145].

Помимо язвенной болезни острые язвенные процессы гастродуоденальной зоны осложняют течение различных заболеваний внутренних органов. Так, острые язвы желудка и ДПК часто развиваются на фоне острого нарушения мозгового кровообращения, травмы, после операций, длительного приема НПВП, антикоагулянтов, антиагрегантов и др. В этих острых или симптоматических язвах видится четкая связь между провоцирующим агентом, коротким анамнезом заболевания и образованием язвенного дефекта. Как считают авторы, появлению симптоматических язв способствует нарушению кровотока в стенке желудка или ДПК, снижение слизистого барьера и способности тканей к репаративной регенерации, циркуляторная гипоксия. При возникновении стрессовых язв желудка или ДПК ишемическое повреждение слизистой оболочки служит predisposing фактором, а соляная кислота и пепсин – фактором производящим. Острые язвы осложняются кровотечением в 30-40% случаев и часто носят профузный характер [25,34,50,54,55].

Морфологическая картина и патогенез острой гастродуоденальной язвы отличается от пептической язвы на почве язвенной болезни [6,31,33,86]. Острые язвы представляют дефект слизистой оболочки и подслизистой основы желудка или ДПК, распространяющийся вглубь до мышечного слоя. Дном острых язв являются фибринозно-некротические ткани с нейтрофильной инфильтрацией. Причем, при острых язвах зона некроза

выражена минимально в отличие от хронических гастродуоденальных язв. Ряд авторов разделяют морфологические процессы в гастродуоденальной язве на две фазы: деструктивно-воспалительную и пролиферативно-регенераторную [6,41,76,78].

Патогенез острого язвенного гастродуоденального кровотечения независимо от причин и локализации источника геморагии имеет общие закономерные характеристики:

- нарушение циркулирующего гомеостаза;
- нарушения микроциркуляции;
- нарушения в свертывающей системе крови;
- нарушения метаболических процессов;
- дыхательные расстройства;
- снижение иммунитета [87].

Таким образом, из вышесказанного следует, что язвенные процессы представляет собой сложный комплекс разнообразных защитных реакций, которые развиваются в организме больного в ответ на появление пептической язвы. Он проявляется в виде деструктивных и регенеративных процессов в области язвы и общих реактивных изменений со стороны организма. Гастродуоденальные язвы любого генеза и этиологии, являясь источником кровотечения, едины в своих биологических закономерностях. Это означает, что принципы лечения должны быть едины для гастродуоденальных язв любой этиологии, а лечебная тактика должна определяться фазой и особенностями течения язвенного процесса [6,30,41,76,87,97,99].

## **1.2. Возможности эндоскопического гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях**

Острые гастродуоденальные кровотечения представляют большую актуальную проблему [5,11,14,82,99,101]. Частота их проявления составляет

от 90-108 до 170 на 100.000 населения в год [22,28]. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа желудочно-кишечных кровотечений [16,21,32,97,100,111].

В настоящее время неоспорима роль эндоскопии при гастродуоденальных кровотечениях на этапах диагностики и лечения, однако, вопросы эффективного эндоскопического гемостаза требуют дальнейшего совершенствования. Несмотря на появление новых методов эндоскопической остановки кровотечения, летальность остается высокой (5-14%) и зависит от тяжести кровопотери, возраста пациента, сопутствующей патологии, рецидива кровотечения [26,29,32,56,62].

Комбинированные эндоскопические методы гемостаза позволяют добиться первичного гемостаза в пределах 85-95% [21,63,66,67,88]. При этом процент рецидива кровотечения после эндоскопической остановки остается высоким 5-30% [68,70,75,85].

В.Савельев [2006] отмечает, что у больных с кровотечением типа ФПС рецидив геморрагии составляет 5-7%. Если язва прикрыта сгустком (ФПВ), рецидив кровотечения возможен у 20% больных, а при обнаружении крупного сосуда в язве (ФПА) рецидив кровотечения наступает у 40% больных. Когда же у больных наблюдается продолжающееся кровотечение (ФИА, ФИБ) или подтекание крови из-под сгустка, которое удалось остановить во время эндоскопического гемостаза, рецидив кровотечения развивается у 50% больных [62].

При острых гастродуоденальных кровотечениях неотложное эндоскопическое обследование желудка и двенадцатиперстной кишки (ФГДС) является основным методом определения источника и характера кровотечения. Сегодня считается, что противопоказаний для проведения экстренной ФГДС при кровотечении фактически нет, разве что терминальное состояние, когда результаты исследования на дальнейшую тактику введения больного повлиять не могут [23,31,42,86,97,100]. При проведении диагностической ФГДС у пациентов с кровотечением следует осматривать

все доступные отделы пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, независимо от того, какое количество источников геморрагии уже обнаружено [16,28,34,45,99,101].

Продолжением диагностического исследования является лечебная эндоскопия. Проведение эндоскопической остановки кровотечения является обязательным у всех больных с продолжающимся кровотечением в момент первичного осмотра (FIA,FIB,FIC) и не требует специального обсуждения [4,10,16,21,28,45,100]. Как отмечает В. С. Савельев [2006], продолжающееся струйное кровотечение отмечается в 8-10% случаев, а продолжающееся капиллярное кровотечение встречается в 10-15% случаев [62]. По данным литературы, продолжающееся кровотечение удается остановить в 90% случаев при язвенной болезни и в 95% при неязвенных гастродуоденальных кровотечениях. При этом ряд авторов отмечает отсутствие зависимости между надёжностью эндоскопического гемостаза и степенью тяжести кровопотери [8,10,21,32,38,100].

Одни авторы считают, что эндоскопическую профилактику рецидива геморрагии следует проводить при всех типах кровотечения независимо от эндоскопических признаков гемостаза [4,29,39,43,45]. Другие авторы считают, что эндоскопическую профилактику рецидива следует проводить только больным с активным кровотечением (FIA,FIB) и с признаками неустойчивого гемостаза (FIIA,FIIB), когда имеются эндоскопические признаки угрозы рецидива кровотечения, т.е. во время проведения динамической ФГДС или эндоскопического мониторинга [53,55,63,86,97]. Е.Ф. Чередников и соавт. [2014] в городском центре по лечению больных с желудочно-кишечными кровотечениями применяют метод интервенционной эндоскопии, в которую входят одновременно три процедуры: диагностическая ФГДС, эндоскопический гемостаз с обязательной профилактикой рецидива геморрагии путём инсуффляции гранулированных сорбентов и местное противоязвенное лечение [14,65,75,99,100,101].



При гастродуоденальных кровотечениях перед лечебной эндоскопией становятся три задачи:

1. Остановка продолжающегося кровотечения;
2. Профилактика рецидива геморрагии;
3. Ускорение процессов заживления эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны [6,23,29,30,41,101].

Сегодня лечебная эндоскопия трактуется как неотъемлемая часть комплексного консервативного лечения больных с гастродуоденальными кровотечениями. Такой подход в большинстве случаев позволяет повысить надёжность гемостаза, снизить частоту рецидивов, уменьшить число экстренных операций, снизить летальность [4,8,21,39,43,100].

Современная лечебная эндоскопия обладает большим набором способов эндоскопической остановки кровотечения, различных по своей физической природе, доступности, эффективности и т.п. [13,20,32,36,56,84]. Способ эндоскопического гемостаза врач-эндоскопист выбирает в соответствии с характеристикой источника кровотечения.

Для оценки источника геморрагии принято считать эндоскопическую классификацию по J.A. Forrest [1974], согласно которой активное кровотечение: FIA-продолжающееся струйное артериальное кровотечение; FIB-продолжающееся венозное и капиллярное кровотечение. Признаки неустойчивого гемостаза: FIIA- в крае и/или дне язвенного дефекта обнаруживается тромбированный сосуд. При этом всегда нужно учитывать размер сосуда: крупным считается сосуд более 0,03 см. FIIB-дно язвенного дефекта прикрыто сгустком или тромбом. Признаки состоявшегося кровотечения FIIIC – в дне и краях дефекта видны пятна гематина [105]. В зависимости от источника кровотечения, характеристики последнего, оснащённости эндоскопической аппаратуры выбирают тот или иной метод эндоскопического гемостаза.

Для остановки гастродуоденального кровотечения применяют четыре основные эндоскопические методики:

1. Физические:

- моно- и биполярная диатермокоагуляция;
- аргоно-плазменная коагуляция;
- лазерная фотокоагуляция;
- криовоздействие;

2. Медикаментозные:

- инъекционно-инфильтрационный метод;
- орошение;
- аппликационный метод;

3. Механические:

- лигирование;
- клипирование;

4. Комбинированные методики.

Из физических методов с целью быстрого гемостатического эффекта чаще всего применяют диатермокоагуляцию. Для этого используют биполярные и монополярные зонды: электрокоагуляцию с монополярным зондом применяют при выраженном кровотечении из аррозированного сосуда или локального источника. При этом конец зонда должен контактировать с источником кровотечения, осуществляя локальную и паравазальную диатермокоагуляцию. Биполярные электроды не дают глубокого прогревания тканей, поэтому применяются для остановки кровотечения из поверхностных дефектов желудка и ДПК. Биполярная электрокоагуляция имеет преимущество перед монополярной - уменьшение угрозы перфорации. Способ диатермокоагуляции позволяет получить гемостатический эффект у 94,1-95% больных. Недостатками этого метода является образование обширных ожогов тканей и рецидивы кровотечения у 8-31,3% пациентов в связи с отторжением коагуляционного некроза на 3-5 сутки [10,13,45,67].

Электрокоагуляцию через водный раствор электролита описал в своей кандидатской диссертации А.А. Бондаренко [10]. Жидкостная «диатермокоагуляция» позволяет коагулировать ткани поверхностно, точно. При этом электрический ток проходит через водный раствор, что исключает прилипание тканей к электроду с последующим отрывом от коагуляционного участка [10].

В 80-90е годы прошлого столетия врачи для эндоскопического гемостаза применяли лазерную фотокоагуляцию. Перед использованием лазерной фотокоагуляции всегда промывают желудок холодной водой, так как сгустки и кровь поглощают лазерную энергию и снижают при этом эффект коагуляции. Преимущество лазерного излучения перед электрокоагуляцией было в том, что сам коагуляционный процесс происходит без прямого контакта с тканью. К числу недостатков следует назвать высокую стоимость оборудования, сложность применения метода. С появлением более надежных методов эндоскопического гемостаза, метод лечения лазерными лучами сегодня применяются редко [36,62,83].

Более эффективным и безопасным многие авторы считают метод аргоно-плазменной коагуляции. При этом методе коагуляция происходит дистанционно без прямого контакта с живой тканью. Коагуляционный эффект аргоновой плазмы легко дозируется. Эффективность использования метода аргоно-плазменной коагуляции составляет 98-100%. К недостаткам метода можно отнести сложность проведения аргоно-плазменной коагуляции и высокую стоимость оборудования. [20,23,56,58].

Из медикаментозных методик самым распространенным способом эндоскопической остановки кровотечения в связи с простотой выполнения, эффективностью и доступностью, является инъекционно-инфильтрационный метод: обкалывание аминокaproновой кислотой, адреналином, спирт-новокаином и др. [4,8,21,28,43,100].

При инъекционном методе в подслизистый слой вокруг язвенного дефекта из нескольких точек вводят раствор до полной остановки

кровотечения. Механизм действия при этой методике простой: в месте инъекции создается инфильтрат, который сдавливает механически кровоточащий сосуд, при этом сосудосуживающий эффект приводит к усилению местного тромбообразования. Отёк слизистой-подслизистой основы, образовавшийся после введения препаратов, сохраняется в течение первых трёх суток. Первичный гемостаз при применении инъекционного метода достигается быстро, и его эффективность составляет 80,5 – 96,2 %. Недостатком метода являются частые рецидивы кровотечения при использовании его в виде монотерапии [36,67,84].

Другим способом эндоскопического гемостаза является орошение кровоточащего дефекта жидким лекарственным веществом через катетер: капрофер, этиловый спирт 96<sup>0</sup> и др. Однако, медикаментозные препараты оказывают кратковременное действие и не обеспечивают желаемого результата [36].

Аппликационный метод предусматривает применение клеевых аппликаций (Активтекс – FeM, статизоль, лифузоль, медицинские клеи и др.). Все пленкообразующие клеевые композиции не облагают гемостатическими свойствами, быстро отторгаются от дефектов, в связи с чем гемостатический эффект непродолжителен [55].

К механическим методам остановки язвенного гастродуоденального кровотечения относят клипирование кровоточащего сосуда при проведении лечебной эндоскопии. Клипсы накладывают на кровоточащий сосуд в язве с помощью специального устройства определенных типов эндоскопа. Для осуществления способа необходимы определенные условия: кровоточащий сосуд должен быть более 2 мм в диаметре, он должен выступать над поверхностью дна язвенного дефекта, чтобы была возможность наложения на него клипсы. При удачном наложении клипс этот метод позволяет осуществлять гемостаз у 90-100% больных. Ограничивают применение этой методики несколько моментов: дороговизна аппаратуры, технические

трудности при наложении клипсы, что может привести к неполной компрессии сосуда и вызвать рецидив кровотечения [62,85,88].

Чаще всего хирурги используют комбинированные методики. При активном продолжающемся кровотечении (FIA, FIB) для эндоскопического гемостаза применяют вначале паравазальное обкалывание кровоточащего сосуда инъекциями адреналина с аминокaproновой кислотой или спирт-новокаиновой смесью, а затем воздействующей на него одним из физических методов, отдавая предпочтение аргоно-плазменной коагуляции [23,28,43,65,75,85].

При обнаружении во время экстренной ФГДС свежего сгустка-тромба (признаки нестабильно останавливающегося кровотечения) ряд авторов рекомендует воздействовать на сгусток физическим бесконтактным методом, например, аргоно-плазменной коагуляцией, а затем наносить лекарственные вещества, способствующие его укреплению и ретракции с целью стабилизации гемостаза [21,29,39,97,100]. Другие авторы рекомендуют удалять сгусток-тромб на язвенном дефекте. Перед его удалением рекомендуется обколоть язвенный дефект инъекциями адреналина с аминокaproновой кислотой или смесью спирт-новокаина с целью сдавления сосудов и предотвращения повторного кровотечения. После этого производят удаление тромба гильотинным методом или отмыванием струей холодной воды. При этом следует отметить, что статистически значимых различий в таких подходах к эндоскопическому лечению больных гастродуоденальным кровотечением типа FIB по показателям первичного гемостаза, потребности в экстренных операциях, показателям летальности отмечено не было [36,67,70,85].

При выявлении на экстренной ФГДС признаков состоявшегося кровотечения (FIIC) ряд хирургов производят профилактику рецидива кровотечения [4,29,97,99,101].

Таким образом, современные способы эндоскопического гемостаза направлены не только на осуществление как временного, так и

окончательного гемостаза, но и на профилактику рецидивов геморрагии. Оценить эффективность каждого из способов сложно. Но при этом хирургов не удовлетворяют пока еще высокие цифры экстренных операций и летальных исходов. Поэтому разработка новых способов эндоскопического гемостаза может способствовать улучшению результатов лечения больных, страдающих гастродуоденальными кровотечениями.

### **1.3. Клинические аспекты применения полимерных гранулированных гидрофильных сорбентов**

Применение полимеров в медицине имеет давнюю историю и довольно широкое распространение. Полимерные материалы содержат высокомолекулярные соединения (полимеры), молекулы которых состоят из большого числа повторяющихся звеньев. Различают природные полимеры и полимеры, создаваемые искусственно. Среди многочисленных полимеров, применяемых сегодня в медицине, особое место занимают гелевые сорбенты или гранулированные полимерные препараты, образующие при набухании в водных растворах мягкие гели. Они получают в искусственных условиях путем полимеризации молекул поливинилового спирта, декстрана, монометакрилата, акриламида и других подобных мономеров. Представителями декстрановых полимеров являются сефадекс, цитодекс, молселект; на основе гомо- и сополимеров монометакрилата получены гидрогели; акриламидные полимеры представлены биогелями и акрилексами; производными полимеров поливинилового спирта являются гелевин и созданные на его основе биологически активные дренирующие сорбенты [2,8,17,18,44].

Все эти гидрофильные гранулированные сорбенты удовлетворяют основным требованиям, предоставляемым к полимерным материалам в

медицине, и обладают целым рядом качеств, необходимых для применения их в хирургии:

1. Наличие комплекса полезных свойств - сорбционная способность, эластичность, устойчивость к термодинамическим и другим воздействиям окружающей среды и т. д.
2. Физиологическая безвредность, отсутствие аллергенности, токсичности, канцерогенности, минимальное раздражающее действие на окружающие ткани, постоянные физико-химические и механические свойства
3. Высокая чистота и однородность.
4. Способность выдерживать стерилизацию и легко храниться.
5. Общедоступность [17,76].

### **1.3.1.История вопроса**

Чтобы убедиться, насколько полимерные гранулированные гидрогели или гелевые сорбенты соответствуют перечисленным требованиям, рассмотрим их свойства на примере сефадексов, имеющих самую длинную историю и всесторонне изученных.

Порат и Флодин [17] разработали сефадексы в 1959 году для распределения веществ методом жидкостной гель-проникающей хроматографии и применили их в качестве молекулярных сит. В этом же году в Швейцарии было освоено промышленное производство гранулированных полимерных гелей.

Сефадексы получают при взаимодействии полимеров декстрана с эпихлоргидрином, в результате чего полисахаридные цепи соединяются поперечно-сшивающими мостиками и образуется трехмерная сеть поперечно-сшитых молекул декстрана [17,37].

В сухом состоянии сефадексы представляют собой гранулированный сорбент белого цвета, состоящий из пористых гранул диаметром 100-300 мкм

[40]. Сефадексы обладают сильно выраженными гидрофильными свойствами благодаря наличию гидроксильных групп. В набухшем состоянии они превращаются в эластичные мягкие гели или гидрогели. Размеры пор гранул сефадексов определяют сорбционную способность и степень набухания в водном растворе. Существуют различные марки сефадексов: мелкопористые полимеры – (G-10, G-15) среднепористые - промежуточные формы – (G-25, G-50, G-75), крупнопористые сефадексы – (G-100, G-150, G-200). Чем крупнее поры, тем больше сорбционная активность. Типовой номер сефадекса указывает на максимальное количество воды в миллилитрах, поглощаемой в расчете на 10 г сухого препарата. Так, сефадекс марки G-10 поглощает 10 мл воды на 10 г сухого материала, а марки G-200 поглощает в поры гранул 200 мл воды, на 10 г сухого препарата или 1 мл и соответственно 20 мл воды на 1 г сухого сорбента [48].

Г.А. Кочетов указывает, что сефадексы обладают двойной сорбционной способностью: «абсорбцией» и «адсорбцией» или имеют два вида объема : «внутренний» и «наружный». Внутренний объем определяется размером пор гранул сорбента (описан выше), при этом в поры гранул беспрепятственно проникают вещества с мелкими молекулами (абсорбция), а крупные молекулы удерживаются капиллярной силой с промежутками между гранул (адсорбция). Последнее и определяет его наружный объем. Поэтому и считается, что препараты поглощают на самом деле большее количество воды. Так, 1 г сефадекса G-200 поглощает 30 мл воды, а сефадекс G-10-до 2 мл воды [22,37].

Гранулированные декстрановые гели является высоко устойчивыми препаратами. Они нерастворимы в воде, устойчивы к действию щелочей, слабых кислот, органических растворителей, обладают выраженной инертностью по отношению к белкам, нуклеиновым кислотам, ферментами и другим органическим и неорганическим веществам. Термостойкость сефадексов в сухом виде равна 120<sup>0</sup>. Рабочая область рН лежит в пределах от 2 от 10. Их легко стерилизовать и хранить [22].



Благодаря указанным свойствам сефадексы первоначально начали применяться в лабораторно-биохимической практике для гель-хроматографии и гель-фильтрации [22,40,48].

### **1.3.2. Использование гидрофильных гранулированных сорбентов в клинической практике**

Гидрофильные гранулированные сорбенты или гелевые сорбенты своими уникальными свойствами привлекли внимание врачей. Впервые шведские ученые в 1976 году применили лекарственную форму сефадекса - дебризан для местного лечения инфицированных и ожоговых ран [90,91]. Позже дебризан получил широкое распространение как за рубежом, так и в нашей стране при лечении гнойных ран мягких тканей [18,80], трофических язв [44,125] и других видов ран [2,3,9,18].

В нашей стране в конце 80х годов прошлого столетия был разработан и прошел клинические испытания новый полимерный гидрофильный гранулированный сорбент гелевин. Гелевин (современное название – Асептисорб) является производственным частично сшитого полимера поливинилового спирта и представляют собой мелкодисперсный порошок светло-желтого цвета, состоящий из гидрофильных гранул от 0, 05 до 0, 63 мм в диаметре. Большой вклад в популяризацию отечественного гелевина внес академик А. А. Адамян [1,2,3]. Применяя гелевин для местного лечения гнойных и ожоговых ран в первой фазе течения раневого процесса, автор отмечает, что 1 г сухого препарата поглощает 18 г раневого отделяемого и по своим сорбционным свойствам гелевин превосходит дебризан [2,3].

Позже на основе порошкообразного сшитого поливинилового спирта была разработана серия биологически активных дренирующих сорбентов, в состав которых были введены различные лекарственные препараты:

- Аниловин (современное название Асептисорб-А) наделён обезболивающим действием, так как в его состав входит местный анестетик анилокаин.
- Диовин (современное название – Асептисорб-Д) обладает антибактериальным действием, так как в нём гелевин соединён с антисептиком диоксидином.
- Анилодиовин (современное название Асептисорб-АД) с местноанестезирующим и антимикробным действием (с анилокаином и диоксидином).
- Диотевин (современное название Асептисорб-ДТ) наделён антимикробным и протеолитическим действием, так как в его состав входят диоксидин и протеолитический фермент террилитин.
- Анилодиотевин (современное название Асептисорб-АТ) с антимикробным, местноанестезирующим и протеолитическим действием (с анилокаином, диоксидином и террилитином).
- Колласорб (современное название Асептисорб-К) обладает протеолитическими свойствами, так как в его состав входят протеолитический фермент коллагеназа из гидробионтов.
- Колладиосорб (современное название Асептисорб-КД) с антимикробным и протеолитическими действиями (с диоксидином коллагеназой) [1,8,21,29,30].

Разработанные биологически активные дренирующие сорбенты и перевязочные средства стали основой современной методологии местного лечения ран различной этиологии, трофических язв, диабетической стопы, огнестрельных ран [1,3,17,44].

Основными другими областями применения полимерных гранулированных препаратов в клинической практике явились: применение их в качестве эмболов при эндоваскулярной окклюзии сосудов [52,73], для остановки кровотечения из паренхиматозных органов [19], для местного

лечения опухолей [41], для заполнения послеоперационных полостей в офтальмологии для изготовления искусственного хрусталика, протезов глазного яблока, мягких контактных линз [51].

Таким образом, эти данные свидетельствуют о возможности более широкого применения полимерных гранулированных гидрофильных сорбентов в хирургической практике.

### **1.3.3. Гелевин и биологически активные дренирующие сорбенты в лечении пептических язв и гастродуоденальных кровотечений**

В конце последнего десятилетия прошлого века в коллективе целого ряда хирургических кафедр Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко велись настойчивые поиски препаратов, которые позволили бы при заболеваниях, традиционно требующих хирургического вмешательства, избегать операций радикального характера. Инициатором этих поисков был профессор В. Н. Грязнов [17,18,19,44,80].

Сотрудники кафедры факультетской хирургии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко увидели в применении гранулированных гидрофильных сорбентов ту инновационную составляющую, которая могла дать возможность их широкого использования в терапевтической и хирургической гастроэнтерологии при местном лечении целого ряда терапевтических и хирургических заболеваний. Ученик профессора В.Н. Грязнова, д.м.н. профессор Е.Ф. Чередников стал пионером по применению гелевина и его производных в такой области медицины как гастроэнтерология. Им создано новое клиническое направление по лечению эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны путём пневмоинсуффляций гранулированных сорбентов [43,66,77,78,99,100,101].

Теоретическим обоснованием этого клинического направления в местном лечении гастродуоденальных язв явилось предположение о том, что заживление пептических язв, происходит по тем же законам, что и заживление гнойных ран вторичным натяжением, то есть с помощью коллагенеза или путем образования грануляционной ткани. Такой новый подход в лечении гастродуоденальных язв предусматривал нанесение на язву желудка или двенадцатиперстной кишки сухого гранулированного гидрофильного сорбента гелевина и его производных во время проведения лечебной эндоскопии [23,76,78].

Предложенный способ эндоскопической пневмоинсуффляции гелевина оказался высокоэффективным у больных с острыми и хроническими гастродуоденальными язвами, с длительно не заживающими пептическими язвами [76,78]. Как отмечают авторы, гелевин, обладающий высокой гидрофильностью, сразу после его нанесения набухал, превращался в слой мягкого эластичного геля и выполнял функцию цитопротектора. Устойчивость гелевина к действию щелочей и кислот позволяли изолировать поверхность язвенного дефекта от контакта её с агрессивной средой желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом набухающий гидрогель поглощал язвенный экссудат, продукты тканевого распада, белок, микроорганизмы и их токсины. В результате этого снимался отек тканей вокруг язвы, улучшилось кровоснабжение, активизировались процессы заживления [53,77,78],.

Гелевин был успешно применен И.С. Юзефовичем для эндоскопического лечения пептических язв с вялотекущим течением у пациентов старческого и пожилого возраста и у больных с высокой степени операционного риска [88].

В последние годы Е.Ф. Чередников и его ученики начали работать с биологически активными дренирующими сорбентами. Разработанные на основе частично сшитого поливинилового спирта, биологически активные дренирующие сорбенты (БАДС) обладают дополнительными качествами и

сочетают ряд эффектов, которые ранее не были свойственны гелевину: обезболивающий, антимикробный, протеолитический [4,8,21,28,29,97].

Авторами был разработан новый способ комбинированного применения БАДС с необходимыми свойствами и учетом фаз течения язвенного процесса [30,53]. Для этого в первой фазе язвенного процесса с целью эффективного очищения язвенного дефекта от некротических тканей и микрофлоры был использован диотевин, обладающий некролитическими и противовоспалительными свойствами в комбинации с диовином. Лечение второй фазы язвенного процесса проводили эндоскопическими инсуффляциями одного диовина, наделенного антибактериальными и стимулирующим репаративные процессы действием. В клинике этот способ был применён А.В. Поповым [53] у 53 больных с неосложненными пептическими гастродуоденальными язвами, что дало возможность сократить сроки лечения и снизить количество осложнений, получить при этом экономический эффект [30,53].

Как сказано выше, гелевин и биологически активные дренирующие сорбенты обладают много направленным, многокомпонентным действием. Одно из которых - неспецифические гемостатические свойства.

Е.Ф. Чередников применил гелевин для эндоскопического лечения кровоточащих язв желудка и ДПК. Как описывает автор, после инсуффляции гелевина в области геморрагического дефекта образовывался окрашенный кровью крупнозернистый гель, который становился как бы составной частью сгустка, при этом консолидируя его. Таким образом, покрывая гидрогелем сгусток, последний становился менее подверженным разрушению под действием соляной кислотой и пепсина желудочного сока. Гемостатический эффект эндоскопических инсуффляций гелевина позволил резко снизить количество операций на высоте кровотечения у пациентов с кровоточащими язвами. У больных с высокой степенью анестезиологического и операционного рисков инсуффляции гелевина позволили надежно остановить кровотечение и избавить их от экстренных операций.

Применение гелевина в комплексном лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями позволило на 30% уменьшить количество рецидивов геморрагии и в 3 раза сократить послеоперационную летальность [23,39,43,45,80].

М.Н. Пудиков описывает хорошие результаты использования эндоскопических сорбционных инсуффляции диовина в сочетании с инъекциями иммуностимулятора иммунофана в комплексной терапии гастродуоденальных кровотечений у 66 больных с язвенной болезнью, синдромами Меллори-Вейсса, аррозированными сосудами [55].

А.Р. Баткаев [2002] применил эндоскопическое нанесение гелевина для профилактики гастродуоденальных кровотечений у 68 больных с синдромом Меллори-Вейсса. Это позволило уменьшить количество рецидивных геморрагий в 4 раза и уменьшить число экстренных операций [9].

А.А. Бондаренко в условиях работы специализированного центра гастродуоденальных кровотечений сообщил о хороших результатах применения гелевином в комбинации с жидкостной электрокоагуляцией у 41 больного для эндоскопического гемостаза активных язвенных гастродуоденальных кровотечений [10].

Для остановки гастродуоденального кровотечения у больных с язвенной формы рака желудка В.Е.Баев применил эндоскопический метод гемостаза гелевином [7].

В докторской диссертации А.Р. Баткаев [2010] использовал эндоскопические инсуффляции гранулированными сорбентами у 129 пациентов с неясными гастродуоденальными геморрагиями. Из них у 66 больных в качестве сорбента был использован диовин, а 763 пациентов остановку кровотечения осуществляли эндоскопическими инсуффляциями гелевина [8].

В лечение 62 больных с разрывно-геморрагическим синдромом (Меллори-Вейсса) Е.Е. Чередников применил комбинированный метод лечения: эндоскопические инсуффляции диовином и гелевином сочетались с

предварительно проводимой «жидкостной» диатермокоагуляцией. Это позволило автору в 2,8 раза сократить количество повторных кровотечений и в 2,1 раза уменьшить число операций [79].

О.Г. Деряева применила у 54 больных с гастродуоденальными кровотечениями способ эндоскопического гемостаза инфузиями анилодиовина. Это позволило добиться окончательного гемостаза у 96,3% больных и снизить частоту и рецидивных кровотечений в 3,7 раза [21].

В.В. Адианов применил метод интраоперационного гемостаза с последующим инфузией анилодиовина на прошитый в язве кровоточащий сосуд. Это позволило автору повысить надежность гемостаза и снизить послеоперационная летальность в 3 раза [4].

В заключении этого раздела следует отметить что применение гелевина и биологически активных дренирующих сорбентов является перспективным методом комплексного лечения гастродуоденальных кровотечений. Но при этом авторы отмечают, что несмотря на наличие неспецифических гемостатических свойств у гелевина и БАДС, их специфическая гемостатическая активность остается невысокой. При применении гранулированных сорбентов в виде монотерапии отмечались нередко случаи возобновления кровотечения [4,21,39].

Поэтому поиск путей улучшения гемостатических свойств гранулированных сорбентов и совершенствования методов местного гемостаза с использованием биологически активных дренирующих сорбентов являются актуальным и своевременным.

#### **1.4. Гемостатические лекарственные средства и перспективы их применения в гибкой эндоскопии**

Для хирургов всех специальностей кровотечение любого генеза остаётся актуальной проблемой. Оно может являться осложнением различных повреждений и заболеваний, может быть получено в результате

ранений и травм, может носить ятрогенный характер. Каждое такое кровотечение может стать причиной летальных исходов [47,50,55,81,96,139].

Острое кровотечение любой этиологии должно быть остановлено. Все методы остановки кровотечения делят на временные и окончательные. Эффективный гемостаз достигается как техническими средствами (аргоноплазменная коагуляция, электрокоагуляция, клипирование сосудов и др.), так и применением средств, воздействующих на систему свёртывания крови.

Выделяют два вида лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза. Первая группа – средства, ускоряющие свёртываемость крови. В первую очередь к ним относятся факторы свёртывания. Так, эптаког альфа (активированный): рекомбинантный коагуляционный фактор VIIa. Его лекарственная форма – новосэвен – содержит фактор свёртывания VII, который способствует активации других факторов (IX, X, V, VIII) свёртывания крови. Такой механизм действия приводит к образованию гемостатической пробки в месте поврежденного сосуда. Его форма выпуска – порошкообразный лиофилизат белого цвета от 1,2 мг до 4,8 мг в стеклянном стерильном флаконе в комплекте с растворителем. Вторую группу составляют ингибиторы фибринолиза: аминотилбензойная (Амбен), транексамовая, аминакапроновая кислоты [23,28]. Однако, эти средства оказывают системный эффект, но не обладают локальным действием в области кровотечения.

В последние годы в остановке кровотечения местные гемостатические средства становятся всё более актуальными, так как они действуют прицельно и локально. Их применяют при повреждении печени, почек, селезёнки и других паренхиматозных органов, при кровотечении из губчатых костей, при трепанации черепа, когда другие способы остановки кровотечения (системные, физические) оказываются малоэффективными или неэффективными [15,134].

К местным гемостатическим средствам предъявляются определённые требования:



- они должны быстро останавливать паренхиматозные и капиллярные кровотечения;
- обладать хорошей адгезивной активностью;
- предотвращать возобновление кровотечения;
- быть нетоксичными;
- не вызывать аллергических реакций;
- быть удобными в применении [58].

Кровоостанавливающие препараты местного действия условно делят на группы:

- вазоконстрикторы (вазопрессин, адреналин, питуитрин);
- средства, оказывающие влияние на тромбоцитарную составляющую гемостаза (желпластан, колапол, гемотекс и др.);
- средства, влияющие на плазменное звено гемостаза (тромбинар, тромбостат, фибриновый клей и др.);
- ингибиторы фибринолиза (поликапран);
- комбинированные препараты (тахокомб, тромбокол) [70].

Известно, что адреналин и другие препараты вазоконстрикторов применяют при инъекционной форме эндоскопического гемостаза. Недостатками группы препаратов вазоконстрикторов являются невысокая гемостатическая эффективность и кратковременность действия.

Из ингибиторов фибринолиза к местным кровоостанавливающим средствам отечественного производства наибольшее распространение получил активтекс АКФ, в состав которого входят эpsilon-аминокапроновая кислота и активтекс Фгем, содержащий Феракрил. Применение активтекс АКФ при кровоточащих ранах на догоспитальном этапе оказалось перспективным, но препараты этой группы были малоэффективными при тяжёлых кровотечениях [12].

Из гемостатических средств местного действия наибольшее распространение получили комбинированные препараты, в частности,

тахокомб, который представляет собой коллагеновую пластину, покрытую с одной стороны тромбином, фибриногеном и аprotинином. При контакте с кровоточащей поверхностью коагуляционные белки растворяются, при этом появляются связи между коллагеном и кровоточащей раневой поверхностью. Тахокомб способен вызывать герметизацию поверхности, что используют в отдельных ситуациях [81].

Различные клеи продолжают оставаться актуальными с целью их применения для остановки кровотечения. При нанесении фибринового клея на кровоточащей поверхности образуется фибриновый сгусток. Для увеличения скорости образования фибринового сгустка и продления гемостатического эффекта его комбинируют с тромбином, с антифибринолитическими препаратами, в частности, с транексамовой кислотой. Из синтетических клеев чаще всего применяют медицинские или биологические клеи (МК-6, МК-8 и др.) на основе полимеров цианоакрилата, и аэрозоли на основе полимеров полиэтиленгликоля (статизоль, лифузоль и др.). После аппликации синтетических плёнкообразующих полимеров путём нанесения их с помощью шприца на кровоточащей поверхности образуется легко удаляемая плёнка, удерживающаяся на язвенном дефекте 24-48 часов. При этом происходит механическая герметизация дефекта сосуда. Аппликации биологического клея можно осуществлять с помощью безыгольного инъектора под давлением или наносить аэрозольный клей по катетеру эндоскопа прямо из баллончика. В этих случаях отпадает необходимость предварительно отмывать от крови эрозивно-язвенную поверхность. Следует отметить, что эндоскопические аппликации плёнкообразующих полимеров оказывают не только гемостатическое действие, но и способствуют заживлению гастродуоденальных язв [58,82]

Л.В. Мечева и соавт. с целью профилактики гастродуоденальных кровотечений перед операцией на выявленные острые эрозии и гастродуоденальные язвы у 50 больных проводили нанесение гемостатического клея «Активтекс-Гем» и применяли гемостатическую

систему «ЭндоКлот». Как указывают авторы, применение с целью профилактики кровотечений вышеназванных гемостатиков позволило снизить риск послеоперационных гастродуоденальных кровотечений и сократить сроки пребывания в стационаре [42]. Однако, применяя клеевые композиции, авторы отмечают, что они не обладают сорбционными свойствами, не обеспечивают гемостатическое действие, первичный эндогемостаз при их использовании ограничен 24-48 часами. Эндоскопическая аппликация плёнкообразующими полимерами как самостоятельный метод сегодня не применяется, а его сочетают только в комплексе с другими способами эндоскопической остановки кровотечения [42,58,83].

Ряд авторов делятся первым опытом применения нового местного гемостатического средства «Гемоблок» для эндоскопического гемостаза гастродуоденальных кровотечений. В его состав входит соль полиакриловой кислоты с наночастицами серебра, что придаёт гемоблоку дополнительно антибактериальные свойства. Как пишут авторы, после нанесения гемоблока на кровоточащую поверхность происходит взаимодействие гемостатического средства с белками плазмы крови (в частности, альбумином), в результате чего образуется полимерный комплекс и кровотечение останавливается в течение 1-2 минут [42,61,69].

В последние годы появились эффективные гемостатические порошкообразные средства. В США разработан целый ряд местных гемостатиков, одним из которых является QuikClot. Последний представляет собой гранулированный цеолит, обладающий высокой гидрофильностью с выделением большого количества тепла. QuikClot используется для остановки наружных кровотечений у раненых в условиях боевых действий с эффективностью 94% [120]. Основным недостатком его применения является разогревание окружающих тканей до 95 °С и возможность вызвать термические ожоги [58,120]. Другой гемостатический препарат местного действия – HemCon - это деацетилированный хитозан. Хитозан – это хитин,

деацетилованный более чем на 75%. Хитин представляет собой биodeградируемый полимер N-ацетил глюкозамина и его получают из панцирей морских членистоногих. Гемостатический эффект HemCon объясняется тем, что соль хитозана вступает в перекрёстную связь с отрицательно заряженными эритроцитами, не вызывая при этом термического действия [106]. Местное гемостатическое гранулированное средство Celox, созданное на основе хитозана, быстро абсорбирует влагу в объёме, в 11 раз превышающем собственную массу [131]. В России разработан на основе смеси синтетических цеолитов местный гемостатик гемостоп. Механизм его действия аналогичен механизму действия QuikClot, и, так же, как последний, гемостоп может вызывать термические ожоги [34].

А.А. Щеголев и соавт. применили EndoClot в лечении 9 больных с гастродуоденальными кровотечениями. EndoClot – это система для инсуффляции гранулированного местного гемостатического средства, состоящего из рассасывающихся полимерных частиц крахмала. Механизм действия EndoClot авторы представляют следующим образом: при контакте с кровью полимерные частицы полисахаридов впитывают жидкую часть крови и повышают концентрацию тромбоцитов, эритроцитов, коагуляционных белков. При этом образуется на дефекте гелеобразная гемостатическая плёнка [50].

Завершая описание местных гемостатических средств, следует выделить большую группу препаратов, имеющих в своём составе коллаген и желатин. К ним относятся желатиновая губка, коллагеновая губка, сургицель, антисептическая губка с канамицином, коллагеновая пластина. Применение этих препаратов в качестве местного гемостатического средства сдерживается недостаточно удобной для практического применения лекарственной формой этих препаратов. Все эти препараты лёгкие, не обладают выраженными адгезивными свойствами, в связи с чем вымываются из раны, не успев оказать гемостатического действия. При контакте с кровью они быстро растворяются и для оказания стойкого гемостатического эффекта

требуется постоянное введение новых порций препарата [58]. Известно, что желатин по своей эффективности превосходит производные коллагена. Эффективность применения желатина повышается в сочетании с другими гемостатическими средствами, например, с тромбином. Выделяют два вида тромбина: тромбин бычий и рекомбинантный тромбин человека. Тромбин бычий обладает высокой гемостатической активностью, вызывает высокий иммунный ответ и выработку антител, что ограничивает его применение. В клинике используется комбинация тромбина человека с желатином. Такое сочетание снижало кровопотерю и объём гемотрансфузий после операций на сосудах, при резекции печени [58,63]..

Г.А. Асоян разработал местное кровоостанавливающее средство «Желпластан», который состоит из плазмы крови крупного рогатого скота, содержащей различные факторы свёртывания крови, желатина пищевого и канамицина моносульфата. Применение желпластана у 957 больных показало, что желпластан обладает выраженным гемостатическим действием при кровоточащих ранах печени, селезёнки, почек, открытых костно-мышечных повреждениях [46,63].

Таким образом, изучая вопрос о применении гемостатических средств для остановки кровотечения, мы пришли к убеждению о возможности и целесообразности их применения в гибкой эндоскопии, в частности, для эндоскопического гемостаза язвенных гастродуоденальных кровотечений.

### **1.5. Предпосылки к применению порошкообразных гемостатических средств и гранулированных сорбентов в эндоскопическом лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений**

Проблема остановки гастродуоденального кровотечения остаётся актуальной и нерешённой до настоящего времени. Важным в исходе заболевания являются два фактора: первый – насколько скоро удаётся

максимально надёжно остановить кровотечение и второй – как быстро заживает язвенный дефект в желудке или ДПК [6,30,52,97].

Одной из перспективных методик является применение порошкообразного полимерного гелевина и его производных для эндоскопического лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений [4,8,21,29,97,100].

Гелевин (Асептисорб) и его производные обладают неспецифическими гемостатическими свойствами, адсорбционной и абсорбционной активностью, выраженной адгезивностью, способностью образовывать на дефектах гидрогелевый эластичный слой, под которым активно протекают репаративные процессы [8,23,30,76,78].

Но эта методика не лишена недостатков, основными из которых являются невысокая специфическая гемостатическая активность гелевина и его производных и, как следствие этого, нередкие случаи возобновления кровотечения при применении гранулированных сорбентов в виде монотерапии [4,21,39].

В поисках новых средств, новых комбинаций, новых способов лечения гастродуоденальных кровотечений наше внимание привлекли такие порошкообразные гемостатические средства, как желпластан и лиофилизат новосэвен. Эти гемостатики обладают целым рядом качеств, которые их выделяют перед другими:

- высокая гемостатическая активность;
- возможность ускорять процессы тромбообразования;
- выраженная адгезивность;
- абсорбционная способность;
- антибактериальные свойства;
- способность ускорять процессы заживления,
- возможность рассасываться в тканях;
- нетоксичность;

- отсутствие осложнений или других побочных реакций за многолетний период клинических наблюдений;
- порошкообразная форма применения;
- возможность нанесения их путём пневмоинсуффляций.

Всё это дало основание предполагать, что включение вышеперечисленных гемостатических средств для эндоскопического лечения гастродуоденальных кровотечений может обеспечить эффективный гемостаз и улучшить результаты лечения этой категории больных.

Приступая к собственным исследованиям, нами не обнаружены в доступной литературе сведения о возможности применения порошкообразных желпластана и лиофилизата новосэвен для эндоскопического лечения гастродуоденальных кровотечений. Как мы полагаем, указанные гемостатические средства при этом должны быть защищены от таких вредных агентов желудка и ДПК как соляная кислота, пепсин, переваренные токсины. Эту функцию можно возложить на биологически активные дренирующие сорбенты. Вышесказанное легло в основу разработки нового способа эндоскопического лечения язвенного гастродуоденального кровотечения.

## ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные и клинические исследования диссертационной работы велись 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.

**Критерии включения** в исследование больных с гастродуоденальными кровотечениями были следующими:

- Наличие кровотечения из гастродуоденальных язв;
- Наличие продолжающегося кровотечения из язвенных дефектов желудка или ДПК (тип FIA-FIB);
- Наличие нестабильно остановившегося язвенного кровотечения (тип FIIA-FIIB);
- Наличие стабильно остановившегося язвенного кровотечения (тип FIIC);
- Информационное согласие пациентов на проведение фиброгастродуоденоскопии (ФГДС);
- Добровольное согласие больного на участие в исследовании и на применение в комплексной терапии методов эндоскопического гемостаза с комбинированными инсуфляциями порошкообразных гемостатических средств и гранулированных сорбентов.



**Критерии исключения больных из исследования:**

- Острый инфаркт миокарда;
- Острое нарушение мозгового кровообращения;
- Наличие тяжёлых нарушений гемостаза;
- Отказ от дальнейшего участия в исследовании вследствие любых причин.

**2.1. Экспериментальная часть**

Отсутствие в литературе указаний о применении гемостатических препаратов желпластана и лиофилизата новосэвен в лечении желудочно-кишечных кровотечений поставило нас перед необходимостью проведения экспериментальных исследований.

**2.1.1. Общая характеристика объектов и методов исследования**

Эксперименты *in vivo* были проведены на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I» (ФГБОУ ВО Воронежский ГАУ, на основании договора о сотрудничестве от 16.05.2015 г.). В эксперименте участвовали 15 беспородных собак обоего пола массой от 9 до 14 кг. Все исследования проводились по правилам лабораторных практики (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г), согласно приказа МЗ РФ от 12.08.1977 г. (Правила проведения работы с использованием экспериментальных животных) и с соблюдением Европейской Конвенции по защите животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986),

Животные содержались в идентичных стационарных условиях вивария. Каждой собаке воспроизводили по две язвы желудка, таким образом, исследования были проведены на 30 экспериментальных язвах желудка.

До воспроизведения язв желудка экспериментальные животные подвергались обследованию, при котором определяли вес животного, температуру тела (ректально), частоту сердечных сокращений и дыхательных экскурсий в минуту, общее состояние (активность, аппетит, поведение, диспептические расстройства, динамика массы, степень упитанности). Методы исследования экспериментальных животных показаны в таблице 1..

Таблица 1

Материалы и методы исследования в эксперименте *in vivo*

№	Вид исследования	Количество изучаемых экспериментальных язв
1	Контроль за состоянием животных (аппетит, поведение, активность, диспепсические расстройства, динамика массы тела)	15
2	Динамическое эндоскопическое наблюдение за репаративными процессами в язвенных дефектах (сроки стихания воспалительных явлений, время очищения язвенной поверхности и появление грануляций, сроки начала эпителизации и качества заживления моделируемых язв)	30
3	Определение времени остановки кровотечения, появления признаков воспаления, рецидивов геморрагий	30
4	Гистологические исследования экспериментальных язв желудка	30
5	Световая микроскопия	30

Во время проведения фиброгастродуоденоскопии контролировали время остановки кровотечения в опытных и контрольных язвах, определяли признаки возобновления кровотечения, оценивали влияние гемостатических средств и гидрогеля на процессы и скорость заживления экспериментальных язвенных дефектов. Размеры дефектов определяли с помощью биопсийных щипцов, учитывая величину «шага» максимально развёрнутых браншей их, составляющую от 0,5 до 1,2 см зависимости от марки эндоскопа.

Биопсию экспериментальных язв производили во время каждой эндоскопии (через 2-3 дня). Материалом для морфологического

исследования служили биоптаты слизистой оболочки из краёв и дна язв желудка.

Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, после стандартной процедуры проводки заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм депарафинировали, готовили гистологические срезы и окрашивали по Ван-Гизону, а также гематоксилином и эозином. Окрашенные срезы микроскопировали при увеличении  $\times 100$  и  $\times 400$ , клетки соединительно-тканной стромы исследовали при увеличении  $\times 900$  с использованием иммерсионного масла. Методом световой микроскопии подсчитывали общее число и состояние клеточных компонентов: лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты (гистоциты), базофилы, а также фибробласты.

Результаты исследования обрабатывали с применением методов стандартной статистики, достоверность изменений оценивали с помощью Т-теста Стьюдента. Гистологические препараты консультированы профессором В.И. Даниленко.

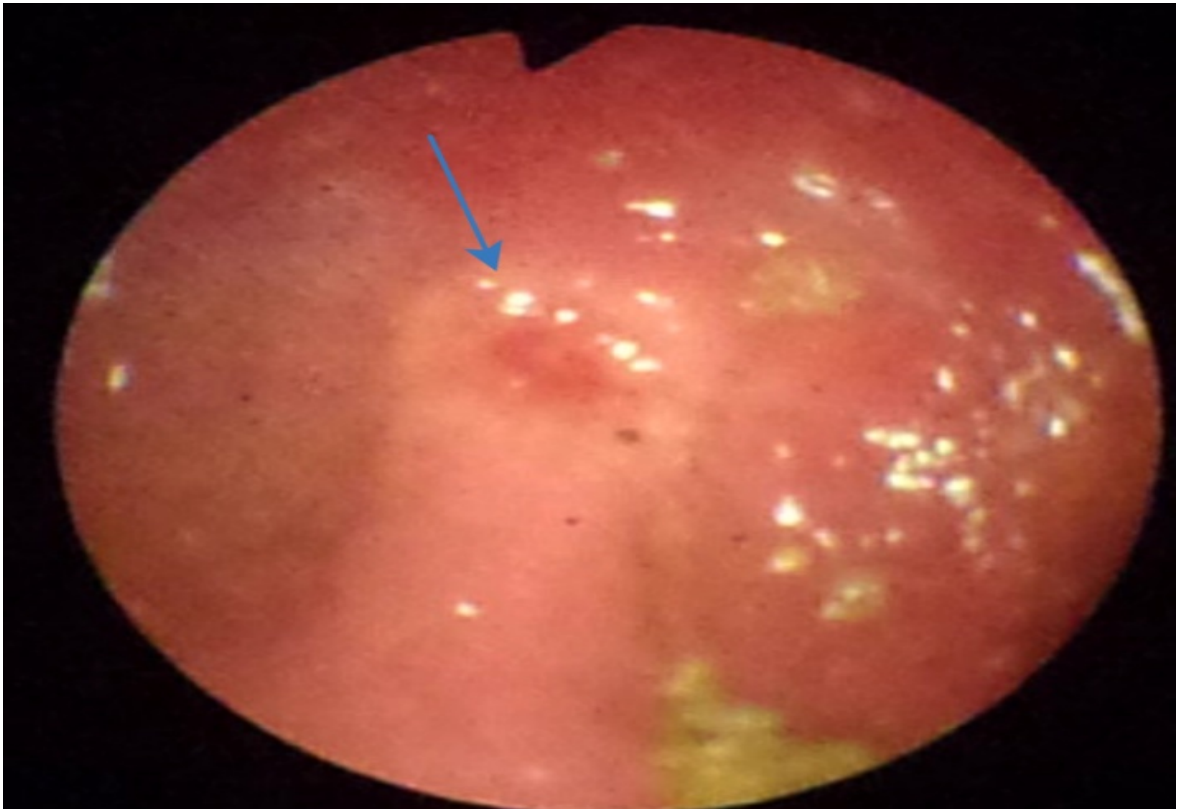
### **2.1.2. Модель кровоточащей язвы желудка**

За основу была взята модель язвы желудка, описанная ранее Е.Ф. Чередниковым [77]. Методика воспроизведения модели заключалась в следующем: собакам под общим наркозом во время проведения фиброгастроскопии 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, в дне фибрин. Эндоскопическая картина, наблюдаемая в процессе воспроизведения и заживления язв, была идентичной для всех животных, что сопоставимо с результатами других авторов [53,7,78]. Травмирование слизистой оболочки краёв и дна язвы биопсийными щипцами позволяло вызвать из язвы умеренное кровотечение. Модель кровоточащей язвы желудка у собак представлена на рис. 1А,Б;2.



А)



Б)

Рис. 1. Модель кровоточащей язвы желудка у собаки.

А) введение 70% спирта в подслизистый слой желудка собаки

Б) острая язва, образовавшаяся на месте инъекции.

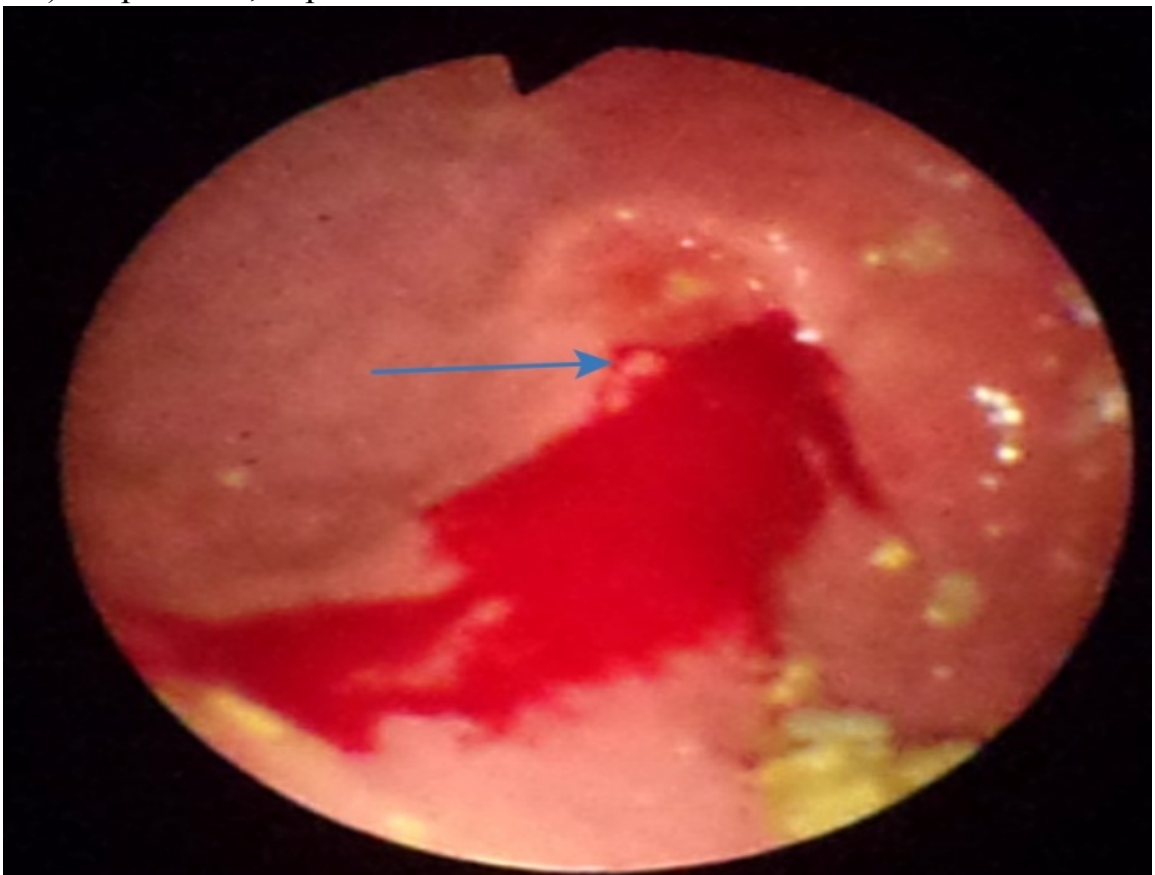


Рис.2. Воспроизведённая кровоточащая язва желудка у собаки.

Кровоточащие язвы желудка были воспроизведены на 15 беспородных собаках. Каждому животному в антральном отделе желудка по малой кривизне на расстоянии 5-6 см друг от друга воспроизводили по две экспериментальные язвы, одна из которых была опытной, другая – контрольной. В опытных язвах остановку кровотечения производили порошкообразным желпластаном и лиофилизатом новосэвен в комбинации с диовином. Лечение начинали сразу после воспроизведения кровотечения из моделированных язв. Повторную лечебную эндоскопию опытных язв по разработанной методике осуществляли через 3-4 дня.

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

### **2.1.3. Гемостатики и гранулированный сорбент, избранные для лечения. Методика их применения**

Из числа гемостатических средств, используемых нами для остановки кровотечения, в данной работе были применены желпластан и лиофилизатом новосэвен. Препарат желпластан – гемостатическое средство местного действия, отечественного производства, является порошкообразным абсорбирующим гемостатиком, ускоряющим процесс тромбообразования на месте его нанесения. Он обладает адгезивными свойствами, антибактериальной активностью, не вызывает аллергических реакций и способствует заживлению раневой поверхности. Желпластан выпускается ООО «НПО «Танаис Фарма» в герметичных флаконах из нейтрального стекла вместимостью 5 мл в дозе 2,5 и 5 г.

Новосэвен - эптакон альфа (активированный): рекомбинантный коагуляционный фактор VIIa – содержит фактор свёртывания VII, который, соединяясь с тканевым фактором, активирует последовательно факторы IX, X, V, VIII. Это в конечном итоге приводит к образованию гемостатической

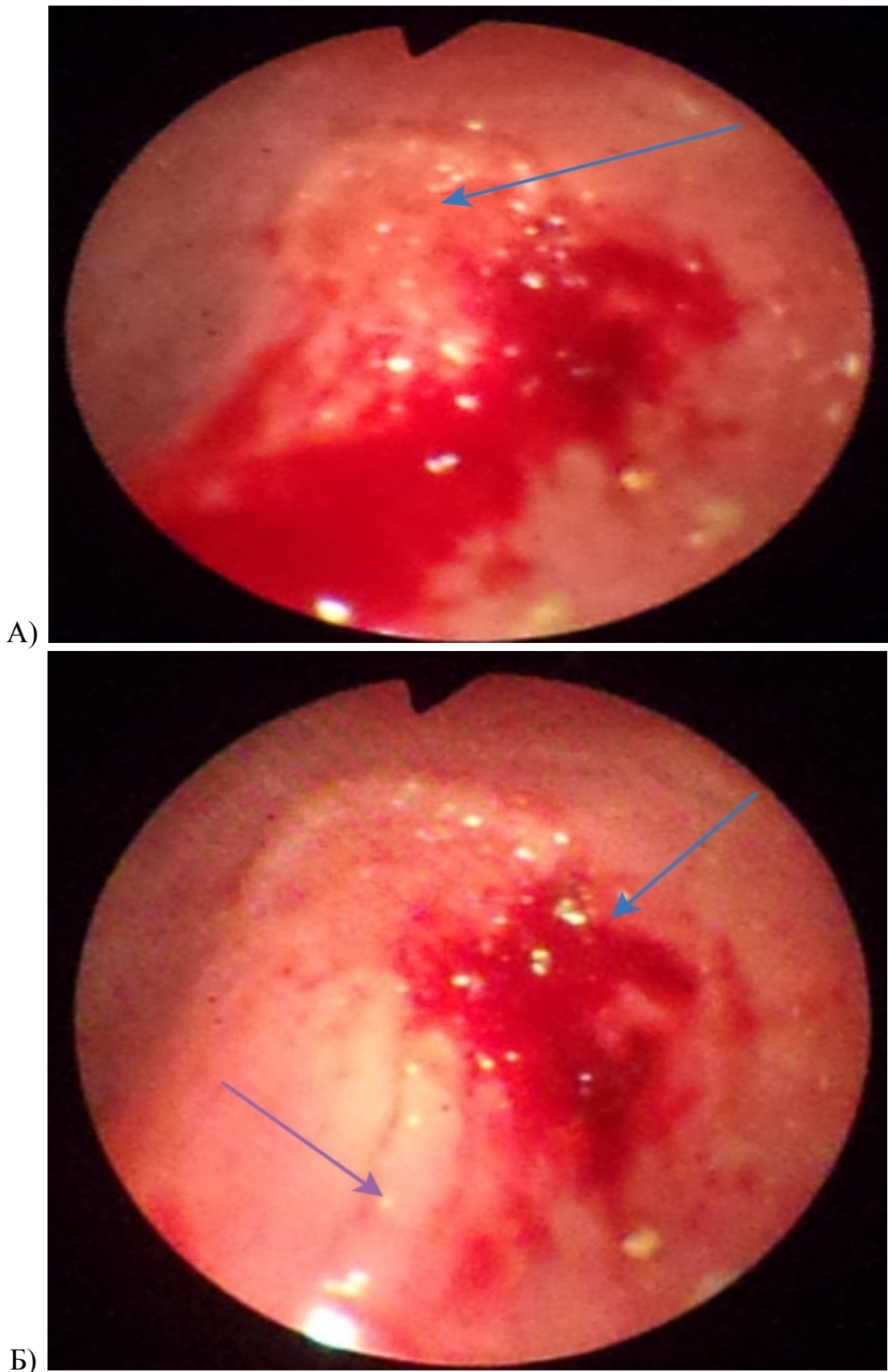
пробки в зоне геморрагического дефекта. Форма выпуска – лиофилизат белого цвета 1,2 мг (60 КЕД), 2,4 мг (120 КЕД) или 4,8 (240 КЕД) во флаконе в комплекте с растворителем.

Из гранулированных сорбентов, используемых для эндоскопического гемостаза, в данной работе был применён диовин, являющийся производным отечественного полимерного дренирующего сорбента гелевин. Этот сорбент обладает высокой гидрофильностью, гемостатическими, адгезивными и противовоспалительными свойствами, устойчивостью к действию щелочей и кислот, способностью образовать на поверхности дефекта защитный гидрогелевый слой, устойчивый к действию желудочного сока.

Выбор этих средств для местного гемостаза объясняется тем, что они все всесторонне изучены, прошли все этапы исследований: лабораторные, токсикологические, медико-биологические, технические, а также клинические испытания и разрешены для широкого применения в медицинской практике. В первой главе уже были описаны физико-химические и биологические свойства этих препаратов. К тому же за 30 лет клинического применения желпластан (в качестве гемостатического средства) и диовин (для эндоскопического гемостаза) доказали каждый в отдельности свою эффективность и безопасность.

Полагаем, что комбинация гемостатических средств с гранулированным сорбентом может повысить надёжность гемостаза и улучшить результаты лечения больных с желудочно-кишечными кровотечениями.

Эндоскопическое лечение экспериментальной язвы желудка (рис. 3А,Б) осуществляли путём нанесения на кровоточащую язву с помощью инсуффлятора сухой порошкообразного желпластана с лиофилизатом новосэвен в равных количествах по 0,1 г, а затем на весь язвенный дефект производили инсуффляцию диовина в дозе 0,3 г при проведении лечебной эндоскопии (Патент на изобретение РФ №2633588).



А)  
Б)

Рис. 3. Использование лекарственного комплекса для эндоскопического лечения кровоточащей язвы желудка у собак  
А – начало лечения порошкообразным лекарственным комплексом  
Б – после гемостаза в области кровоточащего дефекта образуется защитный гелеобразный матрикс.



## 2.2. Клиническая часть

115 больных с кровотечениями из гастродуоденальных язв были пролечены в хирургических отделениях БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» г. Воронежа.

Среди больных женщин 41 (35,66%), а мужчин было 74 (64,34%). Все пациенты были в возрасте от 22 до 91 года, в среднем -  $59,14 \pm (M + \sigma)$  лет. Больных пожилого и старческого возраста (старше 60 лет по рекомендациям ВОЗ) было 59 (51,3%) человек (рис. 4).

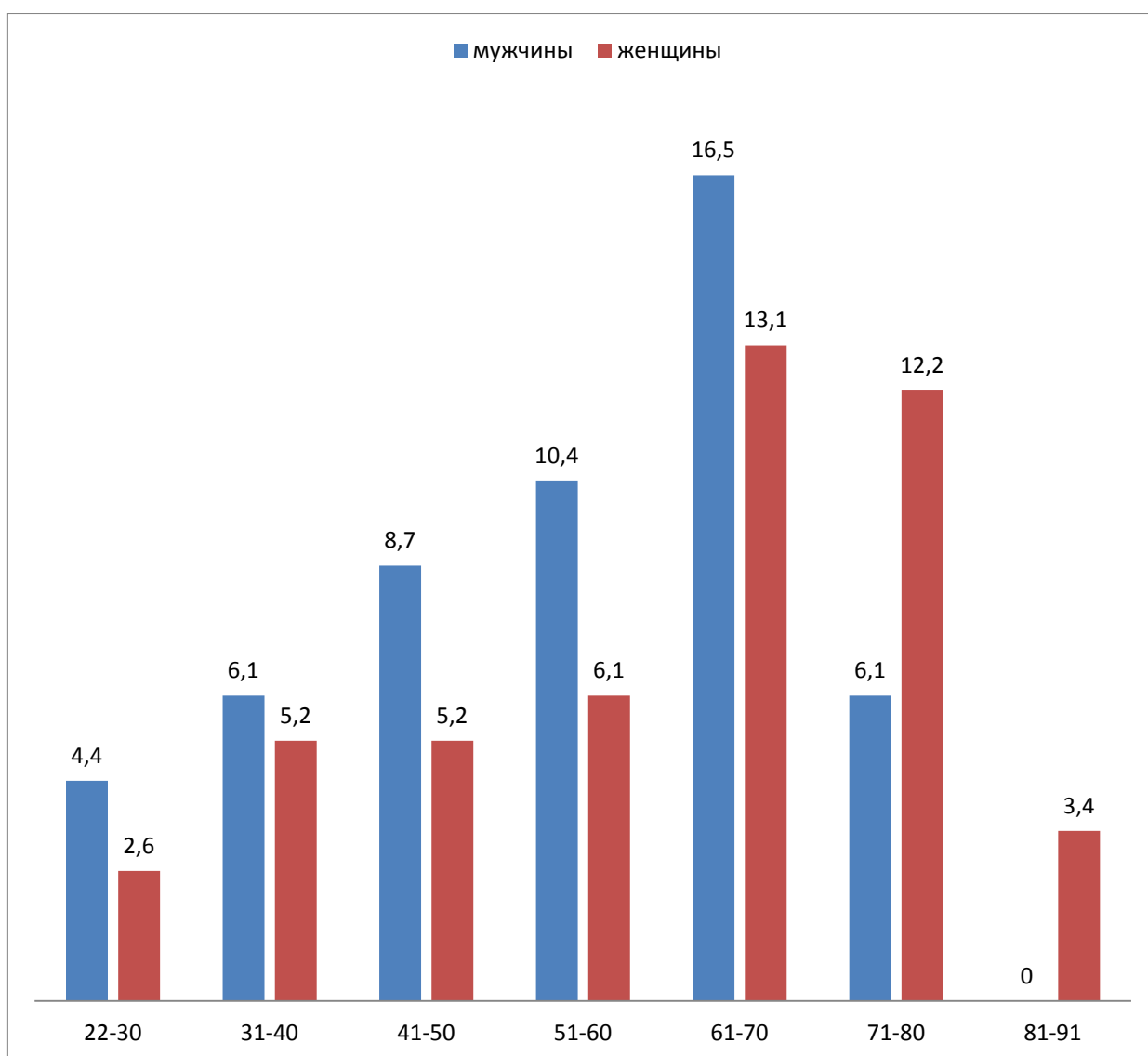


Рис.4. Распределение больных с кровотечениями из гастродуоденальных язв в соответствии с полом и возрастом.

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;
- Язвы 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. Язвенные дефекты по размерам были от 0,4 до 2,8 см в диаметре. У 12 (10,4%) больных отмечалось наличие нескольких дефектов или в желудке, или в 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.

Для характеристики источника желудочно-кишечного кровотечения при эндоскопическом обследовании нами была использована общепринятая классификация по J. Forrest [105]: FIA–продолжающееся струйное кровотечение; FIB–продолжающееся венозное или капиллярное кровотечение; FIIA–тромбированный сосуд; FIIB - сгусток-тромб в язвенном дефекте; FIIС–гематин в дне язвы (табл. 1).

Таблица 1  
Распределение больных в группах по классификации J. Forrest, (1974)

Группы больных	Характер осложнения (абс/%)			Всего %
	Продолжающееся кровотечение (FIA.FIB)	Нестабильно остановившееся кровотечения (FIIA, FIIB)	Состоявшееся кровотечение (FIIC)	
Основная группа	12 (10,43%)	30 (26,09%)	17 (14,78%)	59 (51,30%)
Группа сравнения	12 (10,43%)	26 (22,61%)	18 (15,65%)	56 (48,70%)
Итого	24 (20,87%)	56 (48,70%)	35 (30,43%)	115 (100%)

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 разделены случайной выборкой на две группы: основную группу и группу сравнения. При проведении исследования использовался метод рандомизации – случайной выборки [72].

До включения в клиническое исследование у всех больных было получено письменное информационное согласие. В процесс диссертационного исследований и оформлении результатов работы учитывались этические стандарты Хельсинской Декларации Всемирной Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964) с поправками 2000 года и «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденные приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г №266.

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

Распределение больных с кровотечениями из гастродуоденальных язв по методикам лечения представлено в виде схемы (см. схему).

У больных основной группы при кровотечении типа FIA-FIB применяли 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 по разработанной методике.

У больных с типом кровотечения FIIA вначале производили аргоно-плазменную коагуляцию тромбированного сосуда, а затем на эту область инсуффлировали желпластан с лиофилизатом новосэвен и последующим нанесением диовина по разработанной методике. У больных основной группы с типом кровотечения FPIB также вначале осуществляли аргоно-плазменную коагуляцию либо через сгусток, либо после отмывания последнего осуществляли коагуляцию тромбированного сосуда. Эта лечебная эндоскопия всегда заканчивалась комбинированной пневмоинсуффляцией гемостатических средств и гранулированного сорбента по разработанной методике.

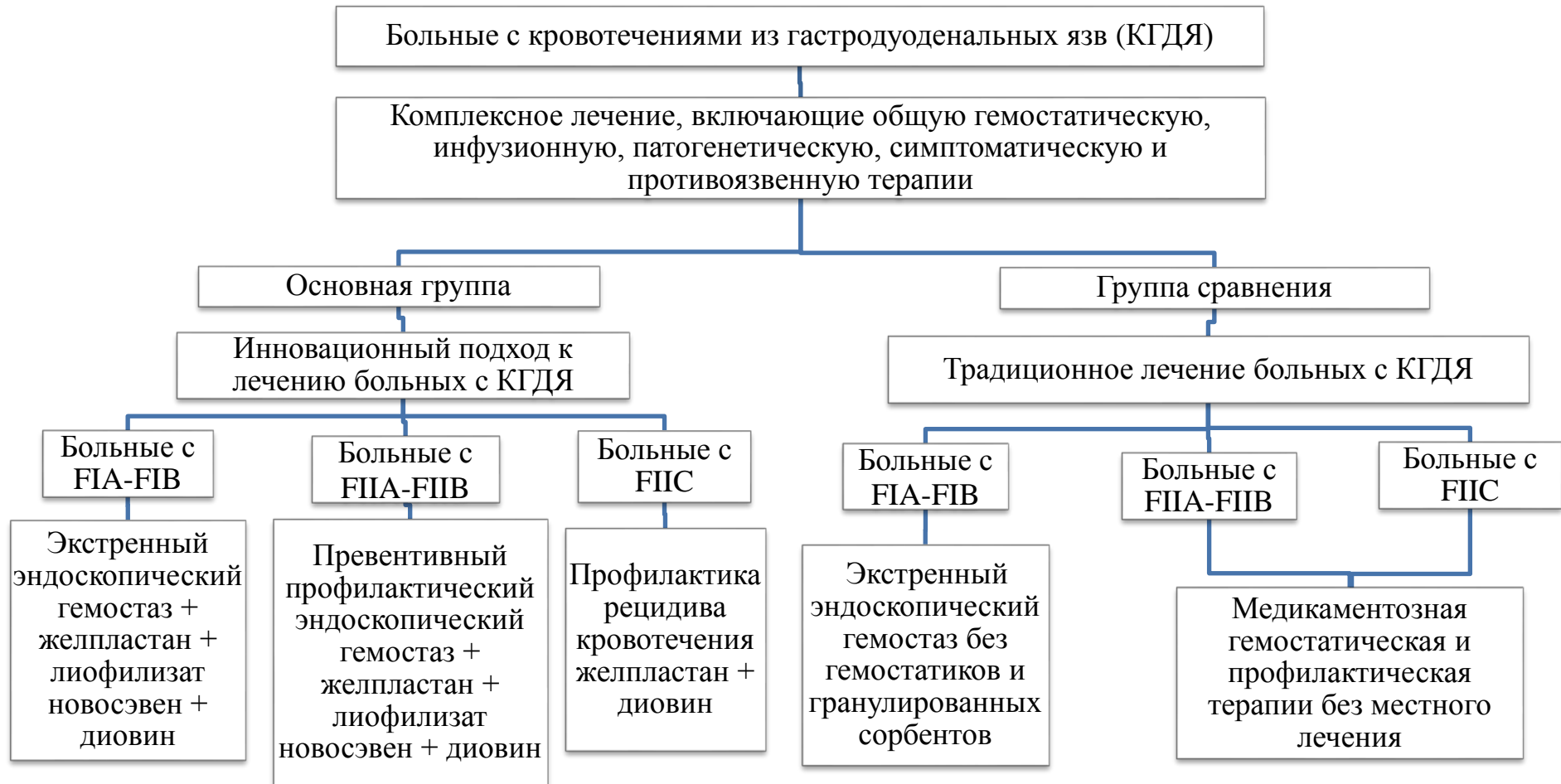
Всем больным после остановки кровотечения (типа FIA-FIB) и с признаками неустойчивого гемостаза (тип FIIA-FPIB) повторную ФГДС производили в течение 12 часов после первичного осмотра (эндоскопический мониторинг). Больным основной группы дополнительно проводили при этом профилактику рецидива кровотечения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

У больных с типом кровотечения FIIС осуществляли нанесение на область дефекта желпластана и диовина в равных количествах по 0,2 г

каждый. Местное лечение осложнённых гастродуоденальных язв осуществляли с интервалом 4-5 дней.

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

## Схема распределения больных по методикам лечения



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, инфузионную, патогенетическую, симптоматическую и противоязвенную терапии. Из противоязвенного лечения все больные получали ингибиторы протонной помпы (нексиум, оmez, омепразол) в виде инфузомата или в/в инфузий с последующим переходом на пероральный приём препаратов

Всем больным при поступлении проводилась неотложная ФГДС, выполнялись и другие методы обследования: ЭКГ, рентгенограмма легких, Ph-метрия и др. Всем пациентам производили лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, проверяли свёртывающую систему крови, морфологические и бактериологические исследования биопсийного материала. У больных с язвами желудочной локализации для исключения язвенных форм рака желудка бралась биопсия, описанная В.Е. Баевым [7,24].

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 ФГДС, оценка динамики 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 параметры описательной

статистики: 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. Оценку различий между группами по качественным признакам производили с использованием точного критерия Фишера [57,72].



### **ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ДИОВИНА ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ МОДЕЛИРОВАННЫХ КРОВОТОЧАЩИХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА**

#### **3.1. Использование желпластана и лиофилизата новосэвен в сочетании с диовином для остановки язвенного кровотечения в условиях эксперимента**

Целью эксперимента *in vivo* явилась разработка способа эндоскопической остановки кровотечения из моделированных у собак кровоточащих язв желудка и сокращение времени остановки кровотечения.

Экспериментальные исследования этой серии были проведены на 30 моделях кровоточащей язвы желудка. В опытных язвах (15 язв) остановку кровотечения проводили путём инсуффляции на кровоточащую язву порошкообразных желпластана и лиофилизата новосэвен, а затем на весь язвенный дефект наносили порошок сухого диовина.

В контрольных язвах (15 язв) констатировали время спонтанной остановки кровотечения и сроки их заживления.

Сразу после нанесения гемостатиков на опытную кровоточащую язву, желпластан и новосэвен быстро проявляли свои кровоостанавливающие свойства, а последующая инсуффляция диовина приводила к формированию на язвенной поверхности гелеобразного клеевого матрикса. Гемостатический эффект на опытных экспериментальных кровоточащих язвах желудка проявлялся от 2,26 сек до 5,71 сек после однократного их нанесения.

В области всей язвы образовывалась защитная трудноотделяемая эластическая плёнка из окрашенного кровью гидрогеля, усиливающая гемостатический эффект и предохраняющая гемостатические средства и образовавшийся тромб от воздействия желудочного сока. При этом антибактериальная защищённость желпластана и диовина способствовала быстрому заживлению язвенных дефектов. Повторные инсуффляции

препаратов на опытные язвы производились через 3-4 дня. Двух-трёх таких инсуффляций было достаточно для полного восстановления эпителиального покрова и формирования рубца.

Проведение контрольных фиброгастроскопий показали, что повторных кровотечений или других каких-либо осложнений, связанных с применением желпастана, лиофилизата новосэвен и диовина в лечении экспериментальных язвенных кровотечений, не наблюдалось. В контрольных язвах было отмечено 5 эпизодов повторного кровотечения. В двух случаях наблюдалось появление тёмного сгустка крови на дефекте, в трёх случаях выявлены были точки гематина на дне язвенных дефектов. Эпизоды рецидива кровотечения в этих контрольных язвах прекращались самостоятельно. Оценки различий между группами по качественным признакам проводили с использованием точного критерия Фишера

Следует отметить, что полная остановка кровотечения регистрировалась только после визуально контролируемого отсутствия подтекания крови из-под гидрогеля. При определении различий во времени остановки кровотечения и сроках заживления кровоточащих дефектов в опытных и контрольных язвах был использован непараметрический метод – двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова.

Результаты экспериментального исследования в опытных и контрольных язвах по времени остановки кровотечения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова представлены в таблице 2 и рис.5.

Таблица 2

Время остановки кровотечения в опытных и контрольных язвах желудка у собак по критерию Колмогорова-Смирнова ( $p < 0,05$ ).

	MaxNeg - Differnc	MaxPos - Differnc	p-value	Mean опыт-я	Mean контр-я	Std.Dev. - опыт-я	Std.Dev. - контр-я	Valid N - опыт-я	Valid N - контр-я
Время остановки кровотечения, сек	-1,0	0,00	$p < 0.001$	3,92	27,46	1,281	4,5	15	15

Как видно из представленных результатов таблицы 2, среднее время остановки кровотечения в опытной группе составило 3,915 с, а в контрольной

– 27,455 с. Уровень значимости различия распределения двух сравниваемых выборок  $p < 0,001$ , а достоверность различия показателя более 99,9 %. Следовательно с надежностью 99,9 % можно утверждать, что использование желпластана и новосэвен в сочетании с диовином для остановки язвенного кровотечения способствует сокращению времени остановки кровотечения.

На диаграмме размаха времени остановки кровотечения (рис. 5) для каждой переменной показаны: медиана, квартильный размах (25%, 75%), размах (минимум, максимум).

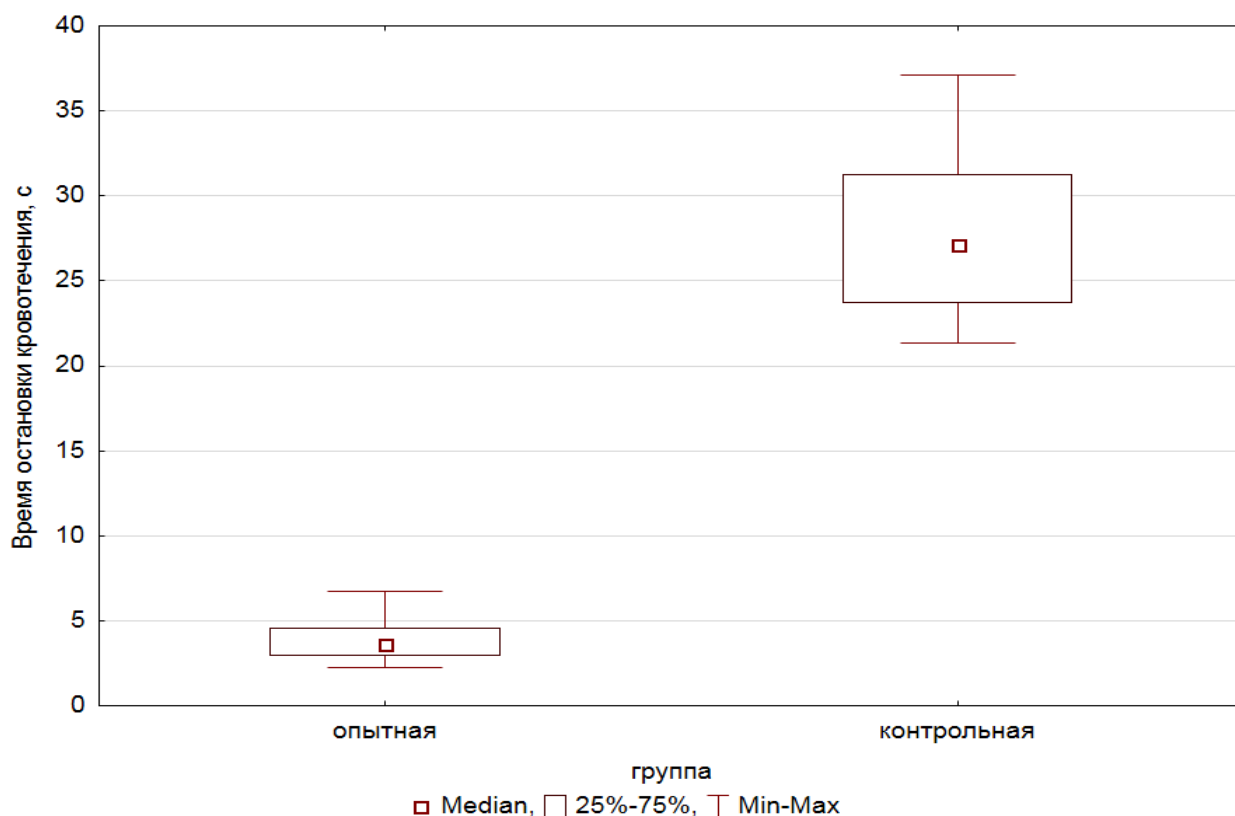


Рис. 5. Диаграмма размаха времени остановки кровотечения в опытных и контрольных язвах.

Из графика видно, что в опытной группе время остановки кровотечения меньше, чем в контрольной.

При этом в контрольных язвах было отмечено 5 эпизодов повторных кровотечений. В двух случаях отмечалось возобновления кровотечения в виде сгустка крови на дефекте, в трех язвах были отмечены точки гематина. При этом эпизоды рецидивного кровотечения прекращались самостоятельно. В опытных язвах признаков повторных кровотечений отмечено не было.

При изучении влияния порошкообразных гемостатических средств в комбинации с диовином на динамику заживления кровоточащих язв желудка в эксперименте были выявлены существенные различия макроскопического состояния язвенных дефектов в опытных и контрольных группах.

В опытных язвах по данным эндоскопических исследований уже на 2-3 сутки после инфузии лечебного комплекса наступало уменьшение отёка и гиперемии вокруг язвенных дефектов (табл. 3., рис. 6).

Таблица 3

Результаты различий в опытных и контрольных язвах по стиханию воспалительных явлений с помощью критерия Колмогорова—Смирнова ( $p < 0,05$ )

	MaxNeg -Differnc	MaxPos Differnc	p-value	Mean опыт-я	Mean контр-я	Std.Dev. - опыт-я	Std.Dev. контр-я	Valid N - опыт-я	Valid N контр-я
Стихание воспалительных явлений, дн.	-1,0	0,00	$p < 0,001$	3,0	7,13	0,755929	1,3	15	15

Как видно из таблицы 3, среднее время стихания воспалительных явлений в опытной группе составило 3,00 дн., а в контрольной – 7,133 дн. Уровень значимости различия распределения двух сравниваемых выборок  $p < 0,001$ , а достоверность различия показателя более 99,9 %. Следовательно, с надежностью 99,9 % можно утверждать, что использование лиофилизата новосэвен и желпластана в сочетании с диовином для остановки язвенного кровотечения способствует сокращению времени стихания воспалительных явлений.

На графике размаха сроков стихания воспалительных явлений (рис.6) для каждой переменной показаны: медиана, квартильный размах (25%, 75%), размах (минимум, максимум).

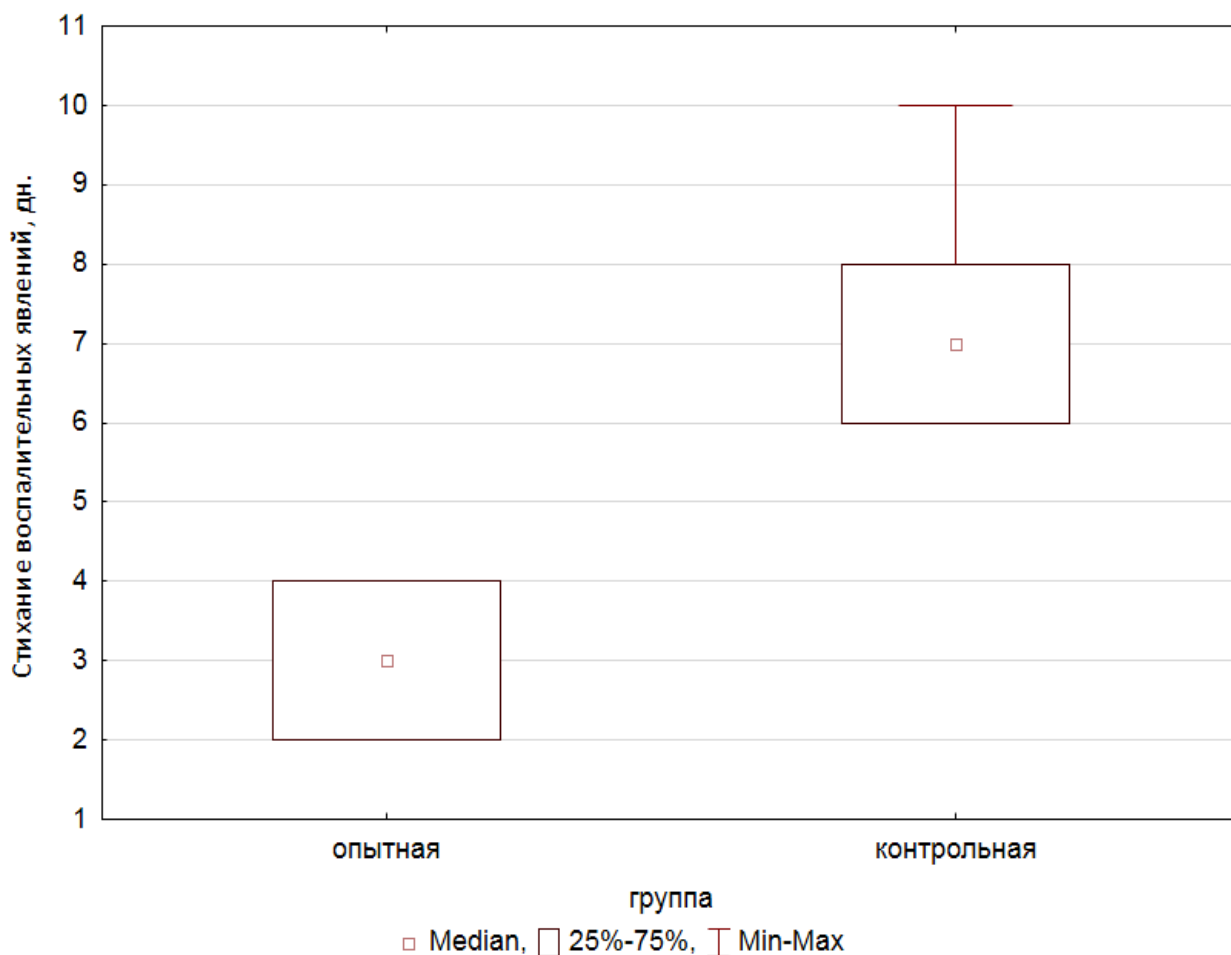


Рис. 6. График размаха времени стихания воспалительных явлений в экспериментальных язвах.

Из графика видно, что в опытной группе время стихания воспалительных явлений меньше, чем в контрольной.

К 3-4 дням лечения язвенная поверхность опытных язв очищалась от фибринозно-некротического налёта (табл. 4, рис. 7).

Таблица 4

Результаты различий в опытных и контрольных язвах очищения дна язвы с помощью критерия Колмогорова—Смирнова ( $p < 0,05$ )

	MaxNeg – Differnc	MaxPos – Differnc	p-value	Mean – опыт-я	Mean – контр-я	Std.Dev. – опыт-я	Std.Dev. – контр-я	Valid N – опыт-я	Valid N – контр-я
Очищения дна язвы, дн.	-0,733	0,00	$p < 0,001$	2,93	5,067	0,7988	1,44	15	15

Как видно из представленных результатов таблицы 4, среднее время очищения дна язвы в опытной группе составило 2,933 дн., а в контрольной –

5,067 дн. Уровень значимости различия распределения двух сравниваемых выборок  $p < 0,001$ , а достоверность различия показателя более 99,9 %. Следовательно, с надежностью 99,9 % можно утверждать, что использование желпластана и новосэвен в сочетании с гранулированным диовином для остановки язвенного кровотечения способствует сокращению времени очищению дна язвы.

На графике размаха очищения язвенного дефекта (рис.7) для каждой переменной показаны: медиана, квартильный размах (25%, 75%), размах (минимум, максимум).

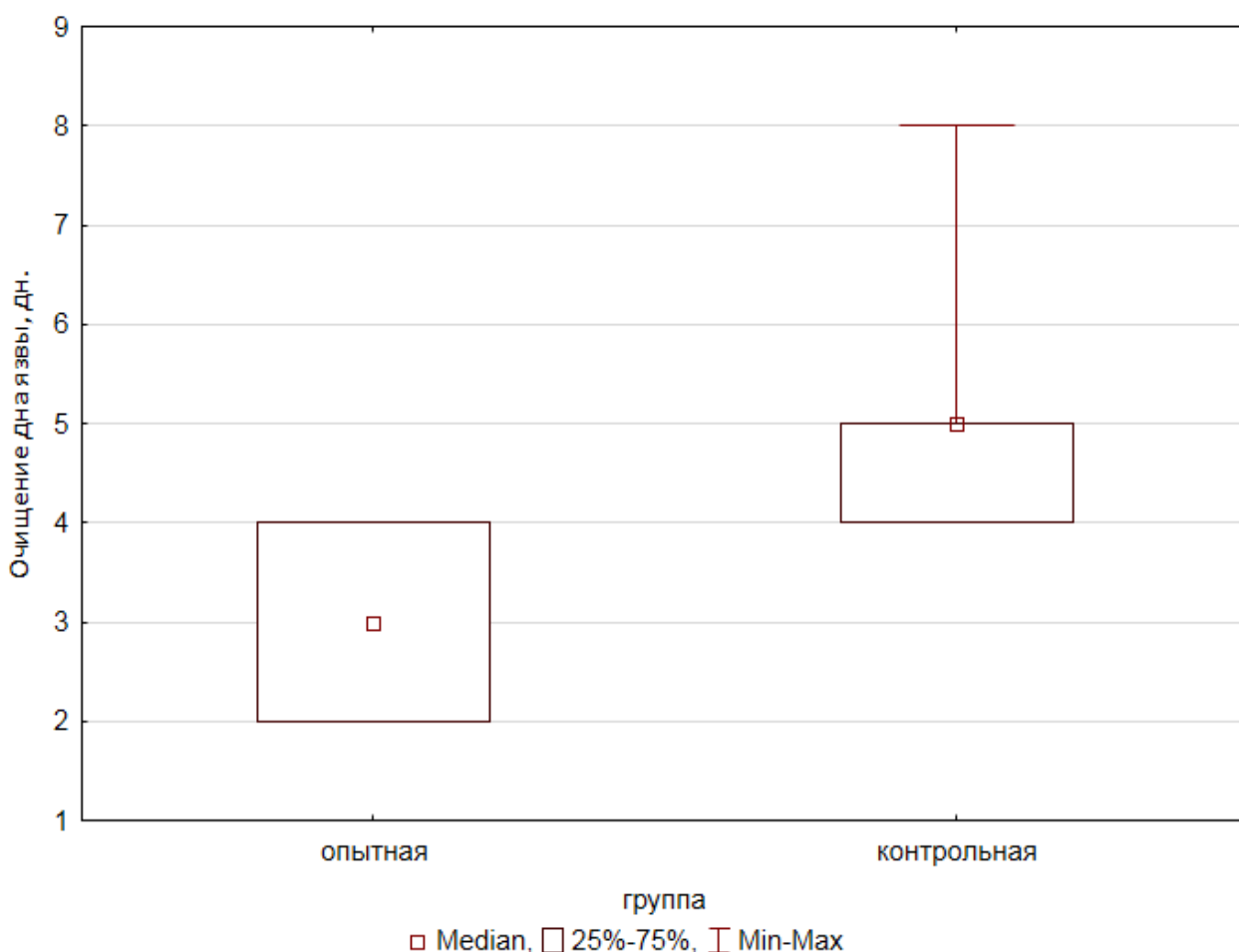


Рис. 7. Графическое изменение сроков очищения язвенного дефекта

Из рис. 7 видно, что в опытной язвах время очищения дна дефекта меньше, чем в контрольной.

В опытных язвах уже на 2-3 день лечения под слоем гидрогеля отмечалось появление молодой грануляционной ткани (табл. 5, рис. 8).

Таблица 5

Результаты различий в опытных и контрольных язвах появления грануляций с помощью критерия Колмогорова-Смирнова ( $p < 0,05$ )

	MaxNeg – Differnc	MaxPos - Differnc	p-value	Mean – опыт-я	Mean – контр-я	Std.Dev. – опыт-я	Std.Dev. – контр-я	Valid N – опыт-я	Valid N – контр-я
Появление грануляций, дн.	-1,0	0,00	$p < 0,001$	2,467	5,867	0,52	0,915	15	15

Как видно из представленных результатов таблицы 5, среднее время появления грануляций в опытной группе составило 2,467 дн., а в контрольной – 5,867 дн. Уровень значимости различия распределения двух сравниваемых выборок  $p < 0,001$ , а достоверность различия показателя более 99,9 %. Следовательно, с надежностью 99,9 % можно утверждать, что использование диовина в сочетании с желпластаном и лиофилизатом новосэвен для остановки язвенного кровотечения способствует сокращению времени появления грануляций.

На диаграмме размаха времени появления грануляций (рис. 8) для каждой переменной показаны: медиана, квартильный размах (25%, 75%), размах (минимум, максимум).

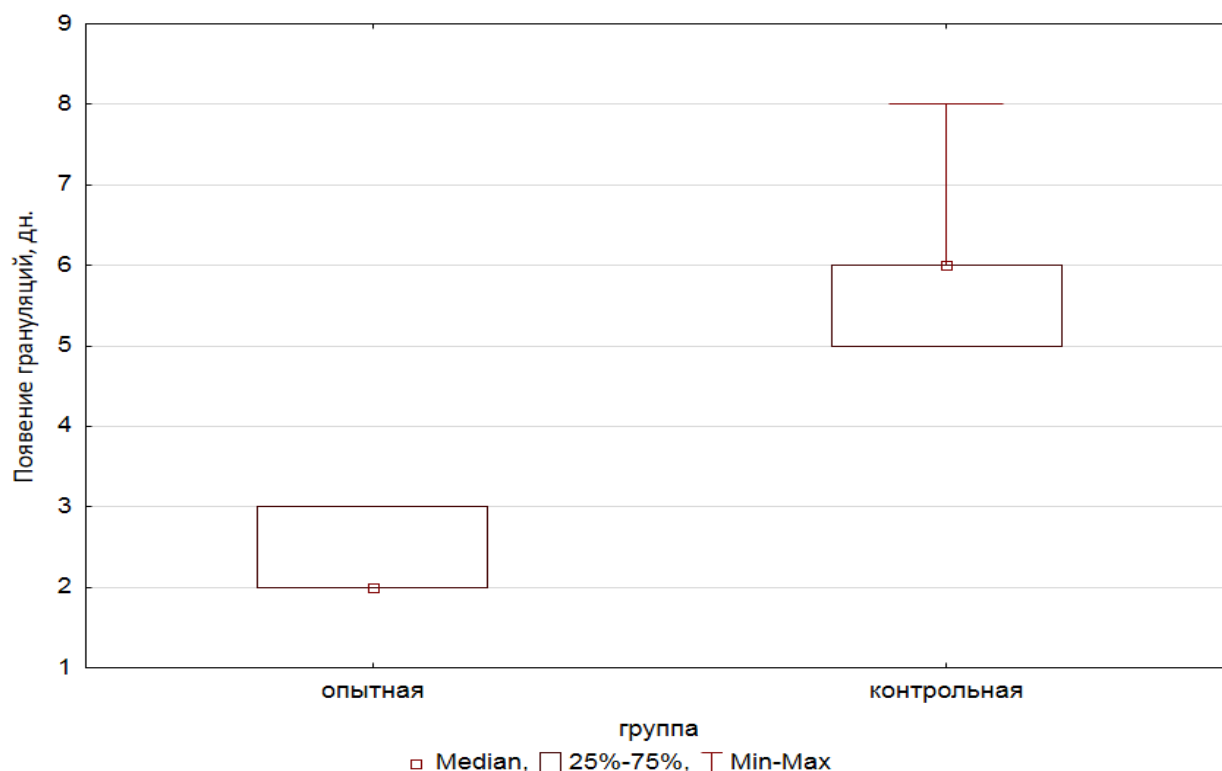


Рис. 8. Диаграмма размаха сроков появления грануляций

Из диаграммы видно, что в опытной группе время появления грануляций меньше, чем в контрольной.

Как показали экспериментальные исследования, уже на 3-4 сутки лечения по окружности язвенных дефектов отмечались островки краевой эпителизации (табл. 6, рис. 9). В контрольных язвах в эти сроки воспалительные явления оставались выраженными, дно язвенных дефектов было покрыто некротическим налётом.

Таблица 6

Результаты различий в опытных и контрольных язвах времени начало эпителизации с помощью критерия Колмогорова-Смирнова ( $p < 0,05$ )

	MaxNeg - Differnc	MaxPos - Differnc	p-value	Mean - опыт-я	Mean - контр-я	Std.Dev. - опыт-я	Std.Dev. - контр-я	Valid N - опыт-я	Valid N - контр-я
Начало эпителизации, дн.	-1,0	0,00	$p < 0,001$	3,2	8,067	0,86	1,27988	15	15

Как видно из представленных результатов таблицы 6, средние сроки начала эпителизации в опытной группе составили 3,2 дн., а в контрольной – 8,067 дн. Уровень значимости различия распределения двух сравниваемых выборок  $p < 0,001$ , а достоверность различия показателя более 99,9 %. Следовательно, с надежностью 99,9 % можно утверждать, что использование лиофилизата новосэвен и желпластана в сочетании с диовином для остановки язвенного кровотечения способствует сокращению времени начала эпителизации.

На диаграмме размаха времени начала эпителизации (рис. 9) для каждой переменной показаны: медиана, квартильный размах (25%, 75%), размах (минимум, максимум).



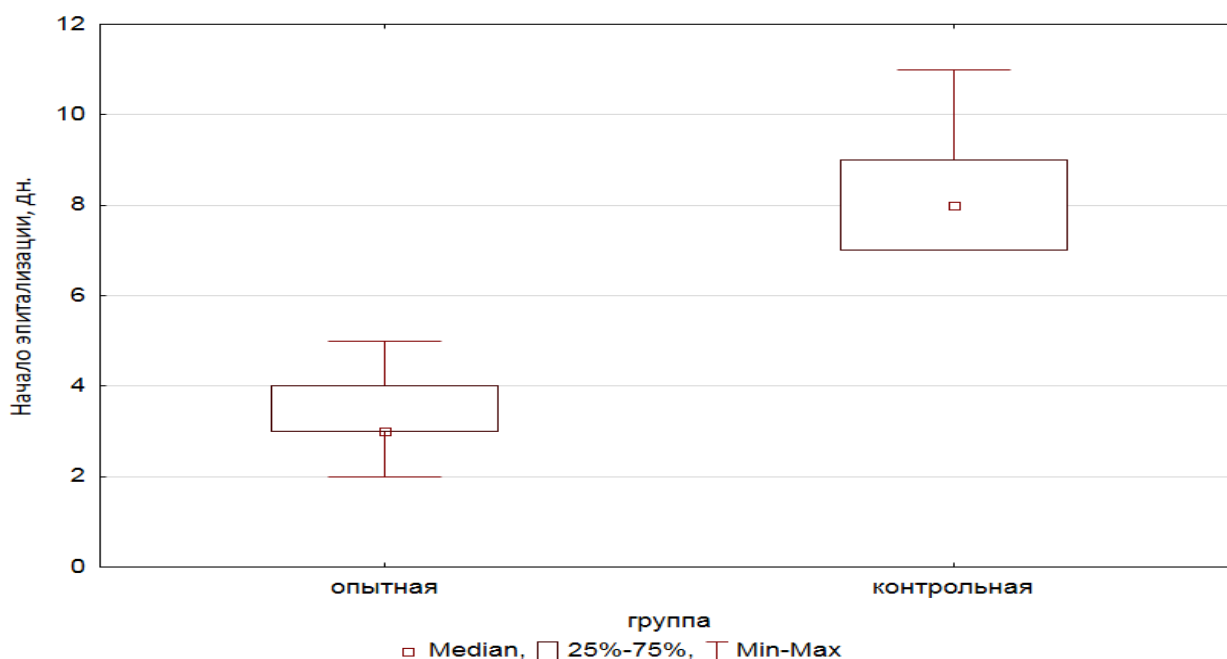


Рис. 6. Диаграмма размаха сроков начала эпителизации

Из графика видно, что в опытной группе время начала эпителизации меньше, чем в контрольной.

К 8-9 суткам у собак опытной группы наступало полное заживление язвенных дефектов в виде нежного рубчика, не деформирующего стенку органа. В контрольных язвах в эти сроки наблюдалось лишь очищение язв, появление вялых грануляций при сохранении воспалительных явлений в окружающих тканях. В контрольных наблюдениях заживление язвенных дефектов заканчивалось к 15-16 дням формированием грубого деформирующего стенку желудка рубца ( табл. 7, рис. 10).

Таблица 7

Результаты различий в опытных и контрольных язвах по времени заживления с помощью критерия Колмогорова—Смирнова ( $p < 0,05$ )

	MaxNeg - Differnc	MaxPos - Differnc	p-value	Mean - опыт-я	Mean - контр-я	Std.Dev. - опыт-я	Std.Dev. - контр-я	Valid N - опытная	Valid N - контр-я
Время заживления язвы, дн.	-1,0	0,00	$p < 0,001$	8,6	15,67	0,74	2,32	15	15

Как видно из представленных результатов таблицы 7, среднее время заживления язвы в опытной группе составило 8,6 дн., а в контрольной –

15,667 дн. Уровень значимости различия распределения двух сравниваемых выборок  $p < 0,001$ , а достоверность различия показателя более 99,9 %. Следовательно, с надежностью 99,9 % можно утверждать, что использование желпластана и новосэвен в сочетании с гранулированным диовином для остановки язвенного кровотечения способствует сокращению времени заживления язвы в 1,82 раза.

На диаграмме размаха времени заживления язвы (рис. 10) для каждой переменной показаны: медиана, квартильный размах (25%, 75%), размах (минимум, максимум).

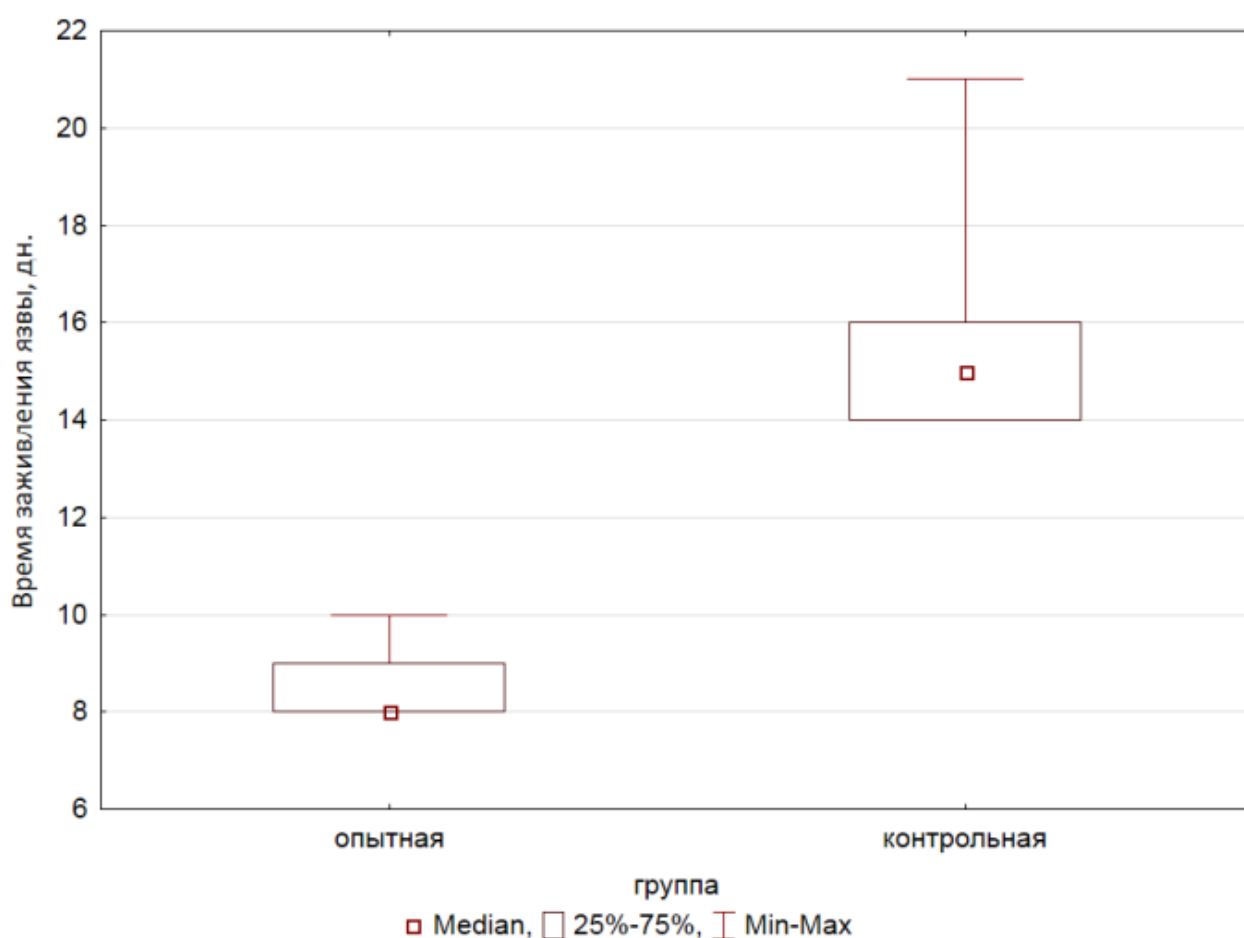


Рис. 10. Диаграмма размаха сроков заживления язвенных дефектов.

Из графика видно, что в опытной группе время заживления язвы меньше, чем в контрольной.

Сравнительная эффективность лечения экспериментальных язв желудка разработанным лечебным комплексом после статистической

обработки материала методом двувывборочного критерия Колмогорова-Смирнова и оценки различий между группами по качественным признакам с использованием точного критерия Фишера представлена в таблице 8.

Таблица 8

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

<b>Показатели эффективности</b>	<b>Опытные экспериментальные язвы (лечение гемостатиками и гранулированным сорбентом)</b>	<b>Контрольные экспериментальные язвы</b>	<b>p-value</b>
<b>Показатели эффективности гемостаза</b>			
Время гемостаза (сек)	3,9(3,5;4,9)	27,5(24,0;31,0)	p<0,001
Количество рецидивов	0	5	P=0,02
Окончательный гемостаза	15	10	P=0,02
<b>Сравнительная динамика репаративных процессов</b>			
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

Уровень значимости различия распределения в каждой из двух сравниваемых выборок p<0,001, а достоверность различия обоих показателей более 99,9%. Следовательно, с надёжностью 99,9% можно утверждать, что использование гемостатических средств в комбинации с диовином для останки язвенного 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 при  $p<0,001$  (в 7,1 раза) с одновременным уменьшением сроков заживления язв с  $15,66\pm 2,328$  дня до  $8,6\pm 0,74$  дня (в 1,8 раза).

### **3.2. Морфологическая оценка лечения моделированных кровоточащих язв желудка у собак комбинированным применением желпластана, лиофилизата новосэвен и диовина**

На основе морфологического гастробиопсии, полученных при фиброгастроскопии из 30 экспериментальных язв желудка, представлена динамика заживления экспериментальных кровоточащих язв в условиях их комбинированного лечения порошкообразными гемостатиками и диовином.

При проведении морфологических исследований качественную оценку состояния слизистой опытных и контрольных экспериментальных язв желудка проводили по отношению к временному контролю (1,3,5,8 и т.д. сутки).

В биоптатах всех воспроизведённых язв как в опытных, так и в контрольных, в 1-е сутки до начала лечения отмечались признаки острой язвы желудка в большинстве кусочков: видны фрагменты слизистой желудка с отёком, фибрин виде слоёв с участками примесью частично гемолизированных эритроцитов и густой лейкоцитарной инфильтрацией. Покровно-ямочный эпителий представлен высокими призматическими эпителиоцитами, слизистая с отёком и полнокровными сосудами капиллярного типа. Железы прямые, глубокие с сохранной эпителиальной выстилкой. Межжелезистая строма с отёком, неравномерным полнокровием капилляров и рассеянной смешанноклеточной инфильтрацией. Подслизистый слой с отёком и скудной смешанно-клеточной инфильтрацией (рис. 11).

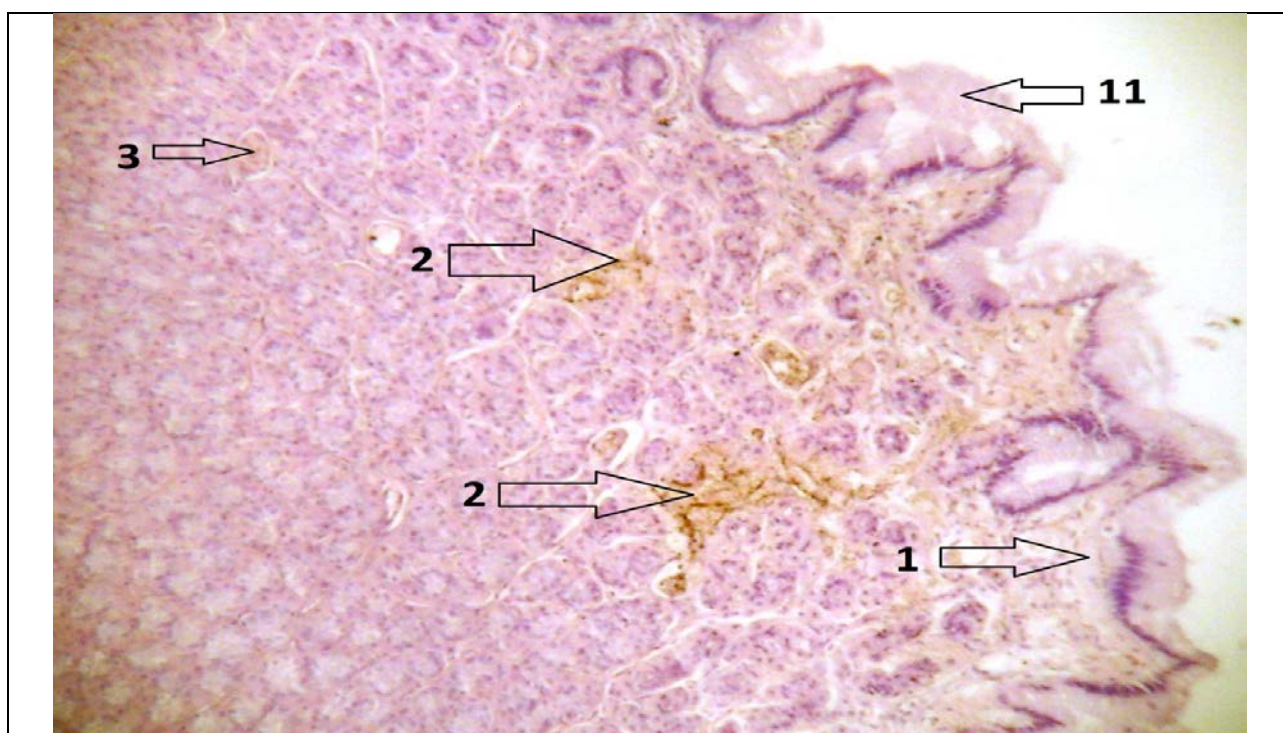


Рис. 11. Экспериментальная язва желудка до начала лечения. Видны очаговые «напластывания» по поверхности покровного эпителия (стрелка №11), крупноочаговые кровоизлияния (стрелка №2), а также выраженное полнокровие сосудов (стрелка №3). Помимо этого виден очаговый отёк в области ямок (стрелка №1). Окраска гематоксилин эозин, увеличение x100.

Результаты морфологических исследований позволили констатировать различия не только в скорости, но и в 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, лиофилизатом новосэвен 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 уплощённым покровно-ямочным эпителием, и лейкоцитами. В некоторых кусочках видна очаговая смешано-клеточная инфильтрация, состоящая из большого количества нейтрофилов и единичных лимфоцитов. Железы прямые, длинные, с сохранной эпителиальной выстилкой. Межжелезистая строма с выраженным

отёком и рассеянной инфильтрацией из лимфоцитов. Подслизистый слой с отёком и полнокровными сосудами (рис.12).

На 3-й день наблюдения в контрольных язвах покровный эпителий в большинстве полей был с участками десквамации. Слизистая в поверхностных отделах с отёком и мелкоочаговыми кровоизлияниями. Железы прямые. Межжелезистая строма с неравномерным полнокровием сосудов, часть сосудов запустевшие, помимо этого в строме видна густая смешанно-клеточная инфильтрация, состоящая из гистиоцитов и нейтрофилов. Подслизистый слой с отёком и выраженным полнокровием сосудов (рис.13).

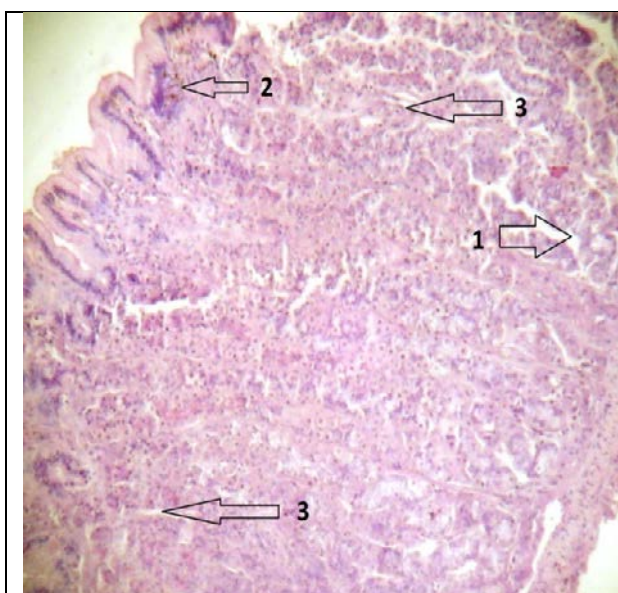


Рис. 12. Морфологическая картина опытной язвы желудка у собаки на 3-й день лечения. Строма с густой смешанно-клеточной инфильтрацией (стрелка №4), кистозно-расширенными и гипертрофированными железами по типу «фовеолярной гипертрофии» (стрелка №5). В части желёз видно скопление нейтрофилов. Также видны единичные мелкоочаговые кровоизлияния в подслизистом слое (стрелка №2). Окраска гематоксилин эозин. Ув. x100.

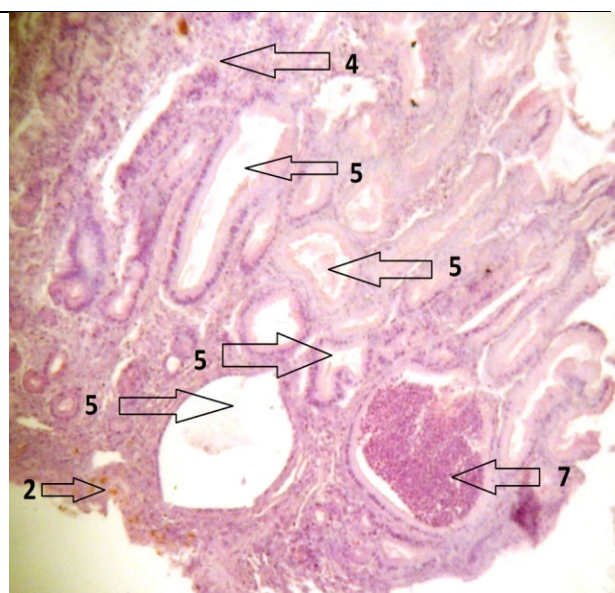


Рис. 13. Опыт №5. Микропрепарат контрольной язвы желудка у собаки на 3-й день наблюдения. Отёк стромы (стрелка №1), очаговые кровоизлияния в поверхностных отделах слизистого слоя (стрелка №2), а также полнокровные сосуды (стрелка №3). Окраска гематоксилин эозин. Ув. x100.

На 5-6 день лечения в опытных язвах покровный эпителий был сохранного вида во всех исследуемых кусочках. Строма с умеренно выраженным отёком, определялась большей частью в области ямок. Сосуды большей частью расширены и полнокровные. Железы большей частью прямые, умеренно извитые, с сохранной эпителиальной выстилкой, в некоторых участках с признаками фовеолярной гиперплазии. В части желёз эпителиальная выстилка представлена несколько уплощёнными эпителиоцитами. В единичных полях зрения видно очаговое скопление лейкоцитов. Сосуды стромы большей частью расширены и запустевшие (рис.14).

На 5-6 день наблюдения в контрольных язвах покровный эпителий с частично десквалифицированными участками. Слизистый слой представлен прямыми железами. Межжелезистая строма с отёком, неравномерным полнокровием капиллярной сети и мелкоочаговыми кровоизлияниями в поверхностных отделах слизистой. Также практически во всю толщу слизистого слоя видна рассеянная смешанно-клеточная инфильтрация, состоящая из гистиоцитов и нейтрофилов, с большей выраженностью в поверхностных отделах. Подслизистый слой с отёком и рассеянной смешанно-клеточной инфильтрацией, по составу аналогична той, что описана выше. В части полей зрения видны расширенные и полнокровные сосуды с эритро- и лейкостазами и признаками сладжирования эритроцитов в просвете. Также в микропрепаратах видны фрагменты фибрина с примесью частично гемолизированных эритроцитов и густой смешанно-клеточной инфильтрацией (рис.15).

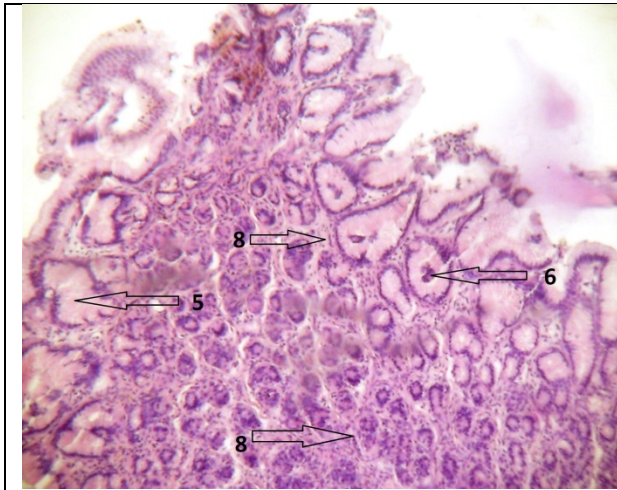


Рис. 14. Морфологическая картина опытной язвы желудка. 5 день лечения. Видны участки очагового фиброза стромы (стрелка №8), участки фовеолярной гиперплазии (стрелка №5) и очажки пролиферации эпителия (стрелка №6). Окраска гематоксилин эозин. Ув. x100.

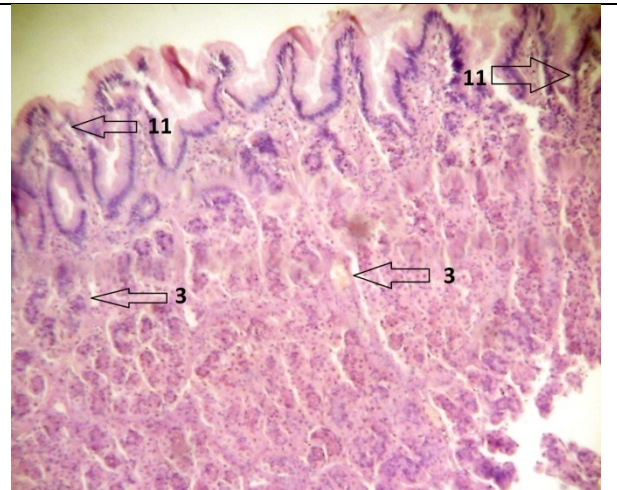


Рис. 15. Опыт №5. Микропрепарат контрольной язвы желудка. 5 день. Видны участки десквамации покровно-ямочного эпителия (стрелка №11), а также полнокровные сосуды стромы слизистой оболочки желудка (стрелка №3). Окраска гематоксилин эозин. Ув. x 100.

На 8 день лечения гемостатиком в сочетании с гранулированным сорбентом в опытных язвах покровно-ямочный эпителий представлен высоким кубическим эпителием. Слизистая с очаговым полнокровием сосудов в области дна ямок и скудной инфильтрацией из мононуклеарных лейкоцитов. Железы прямые, глубокие. В межжелезистой строме видны очаговое скопление лейкоцитов, формирующих фолликулоподобные структуры и очаговый фиброз. Подслизистый слой с отёком, очаговым фиброзом и рассеянной смешанно-клеточной инфильтрацией (рис.16).

В контрольных язвах на 8 день наблюдений слизистая была с отёком и мелкоочаговыми кровоизлияниями в области дна некоторых ямок. Строма представлена умеренно полнокровными сосудами и тонкими слоями соединительной ткани. В поверхностных слоях видна скудная рассеянная инфильтрация, состоящая из лимфоцитов, единичных гистиоцитов и нейтрофилов, в некоторых полях зрения с признаками миграции лимфоцитов в эпителиальный пласт. Железы прямые, с эпителиальной выстилкой. Подслизистый слой с отёком и очаговым полнокровием сосудов (рис.17).



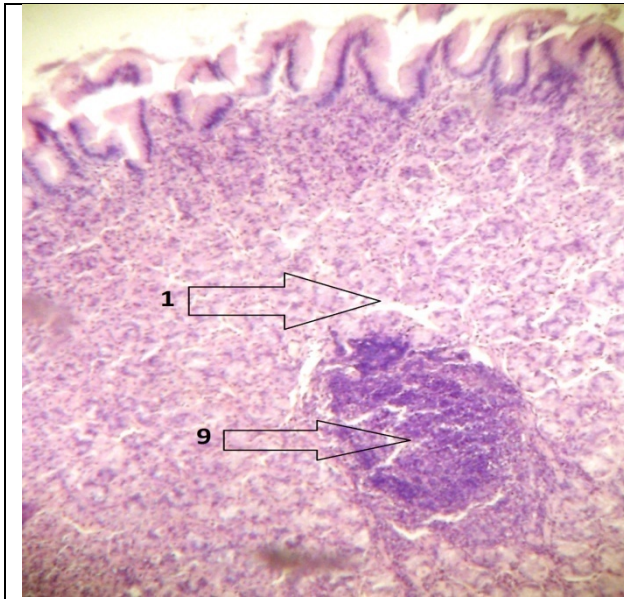


Рис. 16. Морфологическая картина опытной язвы желудка у собаки. 8 день лечения. Слизистая с отёком стромы (стрелка №1), также видны крупные фолликулоподобные структуры со слабо различимым светлым центром и широкой мантийной зоной, направленной в сторону подслизистого слоя (стрелка №9). Окраска гематоксилин эозин. Ув. x100.

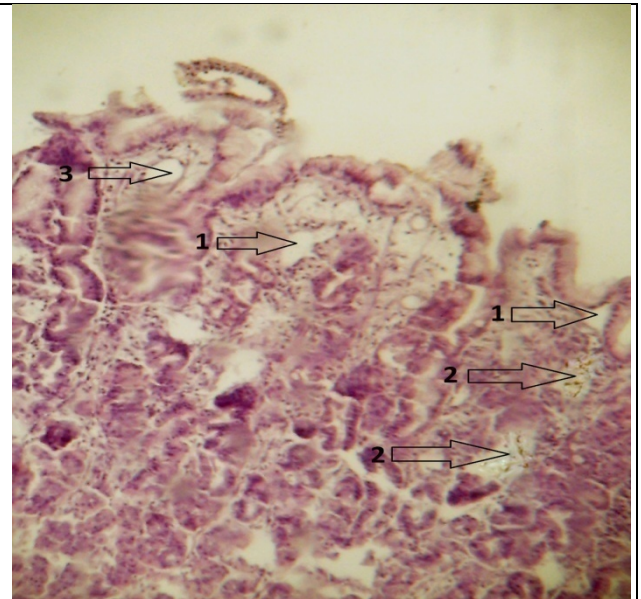


Рис. 17. Слизистая дна/тела желудка у «нелеченных» животных через 8 суток наблюдения. Слизистая с выраженным отёком стромы (стрелка №1), полнокровием сосудов (стрелка №3) и очаговыми периваскулярными кровоизлияниями (стрелка №2). Окраска гематоксилин эозин, увеличение x400.

На 15-16 день наблюдения в контрольных язвах слизистая с отёком и рассеянной смешанно-клеточной инфильтрацией, в части кусочков на поверхности видны фрагменты фибрина с частично гемолизированными эритроцитами и лейкоцитарной инфильтрацией. В большинстве кусочков покровно-ямочный эпителий сохранного вида, представлен высокими призматическими эпителиоцитами, однако есть участки частичной десквамации эпителиального пласта. Слизистый слой с выраженным отёком и рассеянной смешанно-клеточной инфильтрацией, состоящей из лимфоцитов и лимфоцитов. В некоторых кусочках видны очаговые скопления лимфоидных клеток, формирующих фолликулоподобные структуры. Эпителий ямок с признаками регенерации в виде сосочковой пролиферации эпителиального пласта. Железы прямые, глубокие.

Межжелезистая строма с отёком и рассеянной смешанно-клеточной инфильтрацией, в некоторых кусочках видны очажки фибриноидного некроза с густой лейкоцитарной инфильтрацией прилежащих тканей. Подслизистый слой с отёком, полнокровными сосудами, очаговым фиброзом и смешанно-клеточной лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 18).

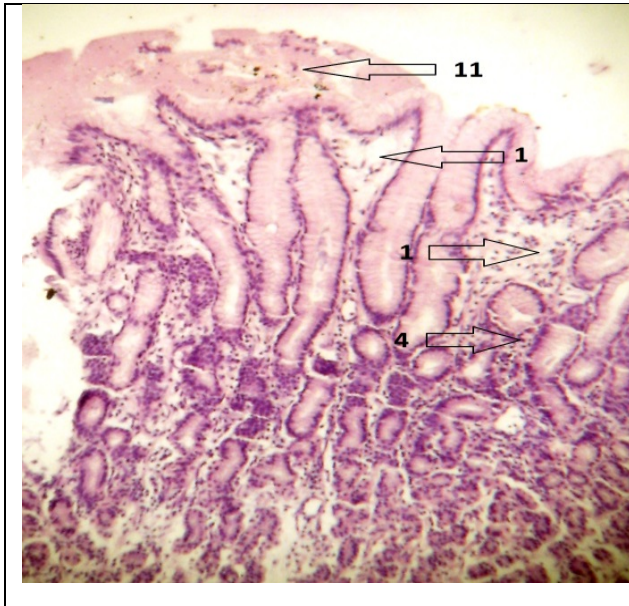


Рис. 18. Опыт №5. Микропрепарат контрольной язвы желудка. 15 день. Слизистая с отёком (стрелка №1) и смешанно-клеточной инфильтрацией, состоящей преимущественно из мононуклеарных лейкоцитов (стрелка №4), на поверхности видны напластывания фибрина с примесью частично гемолизированных эритроцитов и незначительным количеством лейкоцитов (стрелка №11). Окраска гематоксилин эозин. Ув. х400.

На 20-21 день эксперимента в контрольных язвах на фоне покровного эпителия, слизистая оставалась с отёком, признаками очаговой фовеолярной гиперплазии и с регенеративными изменениями в виде большого количества пролиферативных сосочков, расположенных внутри полостей ямок. Железы относительно коротких размеров сохранного вида. Межжелезистая строма с умеренно выраженным полнокровием, признаками очагового отёка и фиброза. Подслизистый слой с полнокровными сосудами и скудной смешанно-клеточной инфильтрацией (рис. 19).

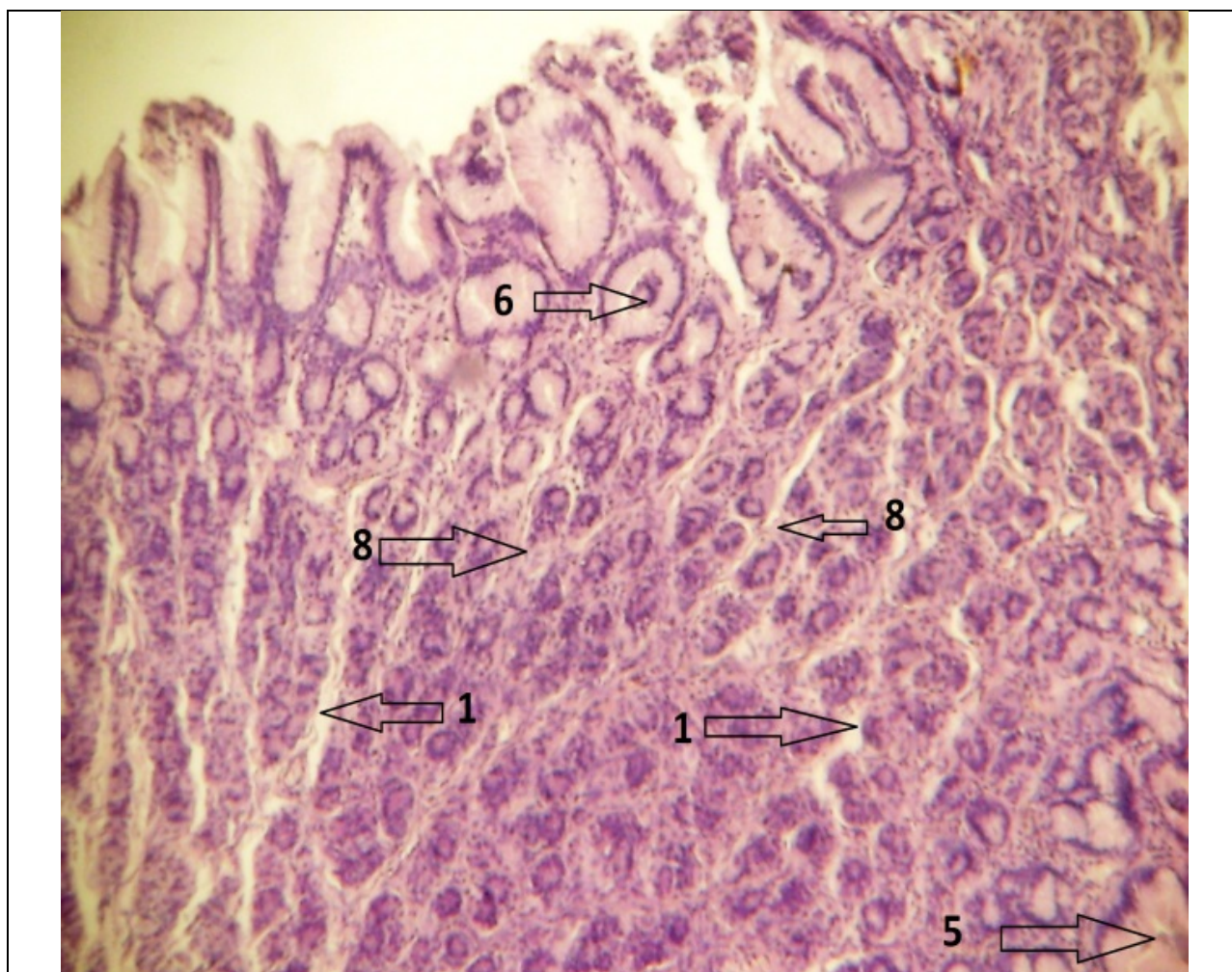


Рис. 19. Опыт №5. Микропрепарат контрольной язвы желудка, 21 день. Строма с отёком (стрелка №1), фиброзом (стрелка №8), участками «сосочковой» пролиферации эпителия желёз (стрелка №6), а также очаговое расширение желёз по типу «фовеолярной гиперплазии» (стрелка №5). Окраска гематоксилин эозин. Ув. x100.

При изучении морфологических срезов так же был исследован клеточный компонент, как в опытных, так и в контрольных язвах. Количественную оценку состава клеточного компонента соединительно-тканной стромы производили по отношению к «интактной слизистой». Результаты исследования клеточных элементов соединительно-тканного компонента стромы представлены в таблицах 9,10 и рис. 20-23.

Таблица 9

Соотношение клеточных элементов соединительно-тканного компонента стромы слизистой оболочки желудка в контрольных язвах за время наблюдения

	Инт.	1сутки	3сутки	5сутки	8сутки	10сутки	15сутки	21сутки
Лимф	51	66*	90*	81*	80*	90*	117*	87*
Мон	55	25	69	73	64	64	85*	40
Нейтр	9	4*	90*	37*	34	14	23	18
Эоз	0	0	0	0	0	0	0	0
Базоф	0	0	0	0	0	0	0	0
Ф/бласты	10	13	6	6	10	8	39*	59*
ОПЗ	125	108*	255*	197*	188*	174*	264*	204*

Примечание: \*различие достоверно  $p < 0,05$

Таблица 10

Соотношение клеточных элементов соединительно-тканного компонента стромы слизистой оболочки желудка в опытных язвах за время наблюдения

	Инт.	1сутки	3сутки	5сутки	8сутки
Лимф	51	69	43	89	127
Мон	55	27*	93*	87*	60*
Нейтр	9	5	13	8	7
Эоз	0	0	0	0	0
Базоф	0	0	0	0	0
Ф/бласты	10	15	5	31	41*
ОПЗ	125	116	154	215	235*

Примечание: \*различие достоверно  $p < 0,05$

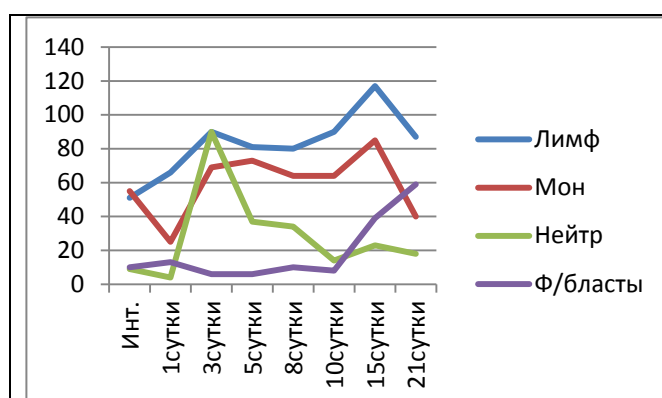


Рис. 20. Общее количество клеток стромы слизистой оболочки желудка в контрольных язвах

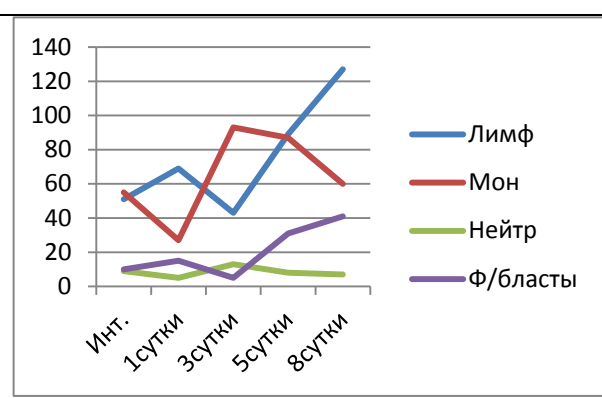
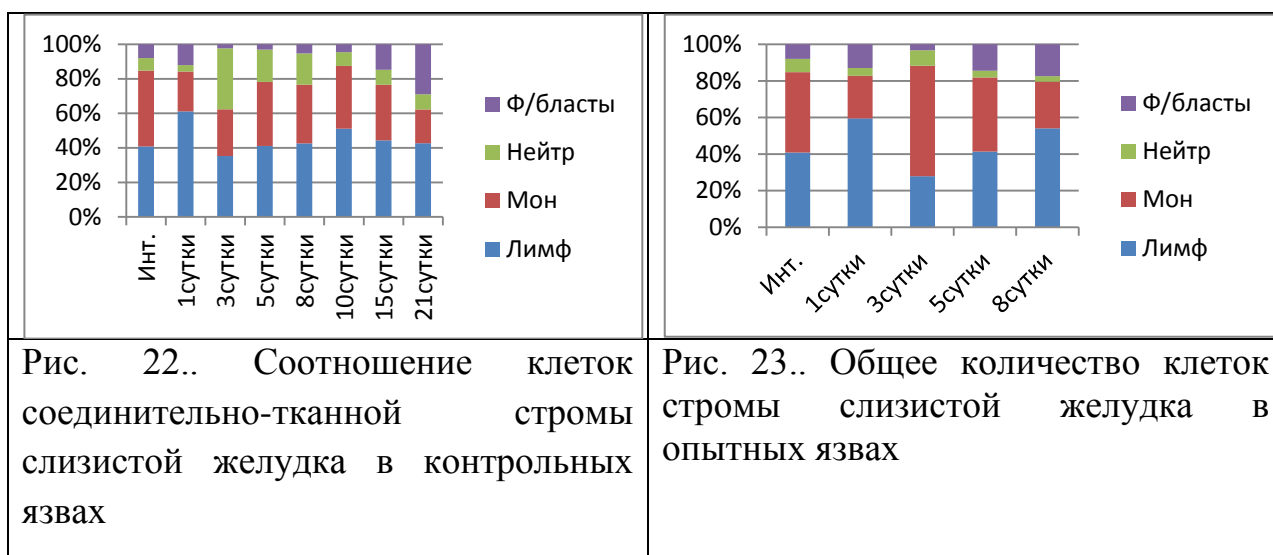


Рис. 21. Общее количество клеток стромы слизистой оболочки желудка в опытных язвах



Как видно из таблиц 9,10 и рис. 20-23, что общее количество клеток стромального компонента слизистой было достоверно выше значений «интактной» слизистой. Среди различий в клеточном составе в экспериментальных язвах число лимфоцитов и моноцитов во всех сроках наблюдений было высоким. При этом в контрольных язвах с 3-х по 8-е сутки наблюдения отмечалось увеличение количества нейтрофилов, а с 15 суток в популяции клеток имело место достоверное увеличение относительного и абсолютного количества фибробластов. В опытных язвах при лечении желпластаном и лиофилизатом новосэвен в сочетании с диовином число нейтрофилов не имело достоверного увеличения, а в стромальном компоненте слизистой преобладали лимфоциты и моноциты, причём, динамика их появления носила волнообразный характер. Кроме того, уже на 5-е сутки лечения в опытных язвах появляются фибробласты.

Таким образом, полученные морфологические данные свидетельствуют, что лечение желпластаном и лиофилизатом новосэвен в сочетании с 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-е сутки эксперимента расширенных и

заполненных лейкоцитами желёз можно расценивать как положительную реакцию слизистой на применение местного гемостатика 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. Это даёт нам основание полагать, что желпластан и лиофилизат новосэвен в сочетании с диовином могут найти широкое применение в хирургической практике при лечении гастродуоденальных кровотечений.

## **ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ГИДРОГЕЛЯ**

**Клиническим разделом** второго направления явилась разработка простого и эффективного способа эндоскопического гемостаза и профилактики рецидива кровотечений, который позволил бы улучшить результаты лечения больных с кровотечениями из гастродуоденальных язв.

Из общего числа пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, 59 больных (основная группа) с кровотечениями из гастродуоденальных язв 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).

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

### **4.1. Использование желпластана и лиофилизата новосэвен в сочетании с диовином для комбинированного эндоскопического гемостаза у больных с продолжающимся кровотечением (FIA-FIB)**

В группе больных с продолжающимся кровотечением (тип FIA-FIB) было 24 пациента. В основной группе больных кровотечение было остановлено разработанным методом у всех 12 пациентов. При этом отмечено, что первичный гемостаз у них был надёжным и окончательным,

признаков возобновления кровотечения ни одного больного выявлено не было. Операций и летальных исходов в основной группе с типом FIA-FIB отмечено не было.

У больных группы сравнения с типом FIA-FIB первичный гемостаз был достигнут также 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 прооперирован в экстренном порядке. Летальных исходов также не отмечалось.

Для иллюстрации сказанного приводим клинический пример.

Больной Е., 72 лет, в хирургическое отделение БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» поступил 13.01.2014 г. в порядке срочной помощи с диагнозом: Язвы желудка и луковицы ДПК, осложненные кровотечением.

Язвенный анамнез отрицает. Больной страдает ишемической болезнью сердца, ХСН ПА, ФКИ, ГБШ, по поводу чего принимает лекарства - какие не помнит. При поступлении: состояние больного тяжелое. Кожа и видимые слизистые бледные. PS=90 уд\мин, аритмичный. АД=120\70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. При исследовании прямой кишки - кал черного цвета. В анализах крови от 13.01.14 г. отмечалось: эритроциты -  $2,3 \times 10^{12}$ \л, гемоглобин - 71 г\л, лейкоциты  $6,0 \times 10^9$ \л, АЧТВ - 30 сек, фибриноген - 2,2 г\л, геатокрит - 24, тромбиновое время - 15 сек, протромбиновый индекс - 80%. На экстренной ЭФГДС от 13.01.2014: в антруме по большой кривизне расположена язва размером 0,6×0,4×0,1 см, в дне фибрин. Луковица ДПК деформирована, с мазками гематина, по верхней стенке кпереди располагается язва размером 1,0×0,5×0,2 см, дно прикрыто фиксированным сгустком, из под которого подтекает кровь. Кровотечение остановлено комбинированным способом: обкалыванием аминокaproновой кислотой и АПК. После этого на язвенный дефект нанесены гемостатики лиофилизат новосэвен с желпластаном и диовин по разработанной методике.



14.01.2014 г.: Состояние больного стабильное. Беспокоит общая слабость. Рвоты и стула не было. АД=140/80 мм рт. ст. PS=82 уд/мин. Проводиться общая гемостатическая терапия.

15.01.2014 г. Состояние больного с улучшением, средней тяжести. PS=80 уд/мин. АД=140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Стул был после клизмы, мочеиспускание не нарушено. На контрольной ЭФГС от 15.01.2014 г.: Язва антрума прежних размеров, неглубокая, в дне фибрин. Взята биопсия. Язва луковицы ДПК прежних размеров, в дне фибрин и тромбированный сосуд в проксимальном крае в виде красного бугорка. На дно язвы ДПК и тромбированный сосуд инсуффлированы лиофилизат новосэвен и желпластан в комбинации с диовином по разработанной методике.

16.01.2014 г. Состояние больного с положительной динамикой. Жалоб не предъявляет. Гемодинамика стабильная. На контрольной ЭФГДС от 16.01.2014: Язва антрума уменьшается в размерах, неглубокая, в дне фибрин. Язва луковицы ДПК также уменьшается в размерах, в дне фибрин и тромбированный сосуд в виде красного пятна. На язву ЛДПК инсуффлированы лиофилизат новосэвен и желпластан по 0,1 г каждый и нанесен диовин 0,3 г (по предложенной методике).

17.01.2014 г. Не предъявляет жалоб. Стул обычной окраски, мочеиспускание не нарушено. Состояние больного удовлетворительное. АД-140/80 мм рт. ст., пульс - 82 уд/мин. Общий анализ крови от 17.01.14 г.: лейкоциты  $5,8 \times 10^9$ /л, гемоглобин - 80 г/л, эритроциты -  $2,5 \times 10^{12}$ /л. Произведена контрольная ЭФГДС №175 от 21.01.2014: Язва антрума уменьшилась в размерах до 0,4 см в диаметре, поверхностная, в дне грануляции. Язва луковицы ДПК уменьшилась в размерах до 0,8×0,4 см, глубиной около 0,15 см, в дне фибрин, отмечается краевая эпителизация.

Через 4 дня, 21.01.2014 г.: Состояние больного с улучшением. Жалоб нет. Кожа и видимые слизистые обычной окраски. Живот мягкий, безболезненный. Стул регулярный, обычной окраски. В анализах от

21.01.14 г.: эритроциты -  $3,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 117 г/л, лейкоциты  $8,0 \times 10^9$ /л. Гистологическое исследование от 21.01.14: кусочки слизистой желудка с умеренным отеком стромы, рассеянной лимфоцитарной инфильтрацией.

23.01.2014 г. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан домой.

#### **4.2. Эффективность разработанного способа эндоскопического лечения язвенного гастродуоденального кровотечения у больных с нестабильно остановившимся кровотечением (FIIA-FIIB)**

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 комплекса лечебных мероприятий с использованием разработанных методов эндоскопического гемостаза, 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. Послеоперационный период протекал гладко и больная была выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение у хирурга.

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 они скончались.

Для иллюстрации сказанного приводим клинические случаи.

Больной В., 50 лет, 25.12.2013 г. поступил в БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» в порядке срочной помощи с диагнозом: Язвенная болезнь. Язва луковицы двенадцатиперстной кишки, верхняя стенка, размеры  $1,3 \times 0,9 \times 0,2$  см, осложненная нестабильно остановившимся кровотечением.

Язвенной болезнью страдает в течение 10 лет, обострения нечастые. Настоящее ухудшение связывает со стрессом.

При поступлении клинический анализ крови (от 25.12.2013 г.): лейкоциты -  $12,2 \times 10^9$ /л, эритроциты -  $2,13 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 64 г/л, АЧТВ - 32 сек, фибриноген 2,2 г/л, гематокрит - 26, тромбиновое время - 15 сек, протромбиновый индекс - 85%.

На экстренной ЭФГДС от 25.12.2013: Луковица ДПК нерезко деформирована, слизистая ее отечна, на выходе по верхней стенке в складках слизистой имеется язва размером  $1,3 \times 0,9 \times 0,2$  см, в дне фибрин и фиксированный темный тромб. На тромб инсуффлирован лиофилизат новосэвен и желпластан по 0,1 г каждый, а затем на весь язвенный дефект нанесен диовин в количестве 0,3 г по предложенной методике.

26.12.2013 г. Состояние больного улучшилось, стабильное. Беспокоит слабость. Рвоты и стула не было. PS=80 уд/мин., удовлетворительных качеств, ритмичный. АД=130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Произведена контрольная ЭФГДС от 26.12.13: Язва луковицы ДПК прежних размеров, в дне фибрин, тромбированный сосуд до 0,02 см в диаметре, невозвышающийся над слизистой. На тромбированный сосуд произведена пневмоинсуффляция лиофилизата новосэвен и желпластана в комбинации с диовином по разработанной методике.

Через 1 день, 28.12.2013 г. Состояние больного средней тяжести. Жалоб не предъявляет. Стул был после клизмы. Гемодинамика стабильная. Живот мягкий, безболезненный. На контрольной ЭФГДС от 28.12.2013: Язва луковицы ДПК уменьшается в размерах, отмечается

появление грануляций, краевая эпителизация, на дне фибрин. На язву произведена комбинированная инсуффляция лиофилизата новосэвен, желпластана и диовина по разработанной методике. Анализ крови от 28.12.13 г.: лейкоциты -  $6,4 \times 10^9$ /л, гемоглобин - 78 г/л, эритроциты -  $2,4 \times 10^{12}$  /л.

Через 5 дней, 02.01.2014 г. Состояние больного с улучшением, удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. На контрольной ЭФГДС от 02.01.2014 г: Язва луковицы ДПК размером  $0,9 \times 0,7$  см, поверхностная, в дне фибрин, выраженная эпителизация с краев и ото дна.

03.01.2014 г. Больной выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями оперативного лечения в плановом порядке через 3-4 недели.

Больная Б., 63 лет, поступила 24.05.2013 г. в дежурное хирургическое отделение БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» в порядке срочной помощи с диагнозом: Язва желудка. Нестабильно остановившееся кровотечение. Язвенный анамнез отрицает. Заболевание связывает с приемом НПВС.

На экстренной ЭФГДС от 24.05.2013: По малой кривизне желудка в препилорическом отделе расположен плотно фиксированный сгусток, из-под которого подтекания крови нет. На сгусток инсуффлирована комбинация двух порошкообразных гемостатиков: лиофилизат новосэвен и желпластан по 0,1 г каждый. После этого на область язвенного дефекта нанесен диовин 0,3 г по разработанной методике. Гематологические показатели от 24.05.2013 г: эритроциты -  $3,1 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 99 г/л, лейкоциты -  $6,6 \times 10^9$ /л, гематокрит - 36, АЧТВ - 28 сек, фибриноген - 1,8 г/л, тромбиновое время - 15 сек, протромбиновый индекс - 91%.

25.05.2013 г. Состояние больной средней тяжести. Жалобы на слабость. Рвоты и стула не было. PS=88 уд/мин., удовлетворительных качеств, ритмичный. АД=130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. На контрольной ЭФГДС от 25.05.2013: в

препилорическом отделе по малой кривизне язва размером 1,3×0,5×0,1 см, в дне фибрин и тромбированный сосуд 0,03 см в диаметре. На тромбированный сосуд произведена АПК и на язву нанесена комбинация порошкообразных лиофилизат новосэвен и желпластан по 0,1 г каждый в сочетании с инсуффляцией диовина 0,3 г по разработанной методике.

Через 1 день, 27.05.2013 г. Общее состояние пациентки с улучшением. Жалоб не предъявляет. Стул был после клизмы, мочеиспускание не нарушено. Гемодинамика стабильная. На контрольной ЭФГДС от 27.05.13 г.: Язва желудка прежних размеров, в дне фибрин, точки гематина. Произведена пневмоинсуффляция лиофилизата новосэвен, желпластана и диовина по разработанной методике.

28.05.2013 г. Жалоб не предъявляет. Стул самостоятельный, обычной окраски, мочеиспускание не нарушено. Состояние больной удовлетворительное. Гемодинамика стабильная. Анализ крови от 28.05.2013 г: гемоглобин - 110 г\л, эритроциты -  $3,4 \times 10^{12}$ \л, лейкоциты -  $9,2 \times 10^9$ \л, гематокрит - 38, АЧТВ - 32 сек, фибриноген - 3,3 г\л, протромбиновый индекс - 94%.

31.05.2013 г. Состояние удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. Произведена контрольная ЭФГДС от 31.05.2013: Язва в препилорическом отделе желудка уменьшилась в размерах до 1,2×0,4 см, неглубокая с краевой эпителизацией.

03.06.2013 г. Больная выписан на амбулаторное лечение.

#### **4.3. Превентивное эндоскопическое лечение больных с состоявшимся язвенным кровотечением (ФПС) путём комбинированного применения желпластана и диовина**

Как показали клинические наблюдения, в основной группе с типом кровотечения ФПС ни у одного из 17 больных рецидива кровотечения

отмечено не было. Операции и летальные исходы в этой группе также отсутствовали.

Приводим клинический пример превентивного эндоскопического лечения больных с состоявшимся язвенным кровотечением (ФИС) путём комбинированного применения желпластана и диовина.

Больная П., 38 лет, (история болезни №30873) поступила в ОХО-1 БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» 04.09.2015 г. в порядке срочной помощи с диагнозом язвенная болезнь. Язва гастроэнтероанастомоза, осложненная состоявшимся кровотечением.

Язвенный анамнез с 2010 г., в 2014 г. произведена резекция 2/3 желудка по поводу стеноза привратника. Из анамнеза выяснено, что 03.09.2015 г. почувствовала головокружение, общую слабость, появился чёрный стул. Вызвала «скорую помощь», которая привезла пациентку в дежурную больницу ГКБСМП №1.

Эзофагогасродуоденоскопия от 04.09.2015 г.: пищевод проходим, слизистая его не изменена, розетка кардии сомкнута. Желудок резецирован по Б-2, культия его небольшая, содержит умеренное количество мутноватой жидкости, окрашенной гематином и желчью. Складки невысокие, продольно извитые. Слизистая истончена, нерезко гиперемирована, замазана содержимым. Анастамоз нерезко зияет. Слизистая гиперемирована, отёчна, с фибриновыми эрозиями. В области ГЭА язва 0,6x0,4 см, прикрыта гематином. Приводящая и отводящая петли кишечника с анемичной слизистой, замазаны гематином. На язву инсуффлирован желпластан и диовин в равных количествах по 0,2 г каждый по разработанной методике.

Заключение: Резецированный желудок. Поверхностный гастрит культи. Язва ГЭА, признаки состоявшегося кровотечения. Профилактика рецидива кровотечения.

Показатели крови от 04.09.2015 г.: лейкоциты –  $15,3 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 56 г/л, эритроциты –  $1,81 \times 10^{12}$ /л.

05.09.2015г. Состояние больного стабильное, средней тяжести. Гемодинамика стабильная. Тошноты и рвоты нет, стула не было. Живот мягкий, безболезненный.

Эзофагогастродуоденоскопия от 05.09.2015г.: в желудке крови, гематина нет. Язва анастомоза 0,6x0,4 см, в дне фибрин, точка гематина. На язву инсуффлированы желпластан и диовин по методике.

07.09.2015г. Пациентка чувствует себя лучше, состояние её удовлетворительное. Рвоты нет. Стул был самостоятельный, обычный. АД=120 мм рт.ст. PS=76 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный.

Анализ крови от 07.09.2015г.: лейкоциты –  $4,6 \times 10^9$  /л, эритроциты –  $3,93 \times 10^{12}$  /л, гемоглобин – 118 г/л. Коагулограмма от 07.09.2015г.: АЧТВ – 25, фибриноген – 3,7, протромбиновый индекс – 100, тромбиновое время – 14, гематокрит – 36.

09.09.2015 г. Состояние больной удовлетворительное. Эзофагогастродуоденоскопия от 09.09.2015 г.: Язва области ГЭА уменьшилась в размерах до 0,3 см в Д, в дне сочные грануляции, выраженная эпителизация. На язву нанесены желпластан и диовин по разработанной методике.

10.09.2015 г. Больная в удовлетворительном состоянии выписана домой.

В группе сравнения со стабильно остановившимся кровотечением (ФПС) рецидив кровотечения был отмечен у 2 из 18 больных. Кровотечение у них было остановлено эндоскопически, оперативного лечения не потребовалось. В группе сравнения никто не умер.

У больных обеих групп проводились исследования динамики показателей крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и показателей свёртывающей системы крови (протромбиновый индекс, АЧТВ, фибриноген, тромбиновое время, гематокрит) на этапах исследования (табл. №11,12).

Таблица 11

Динамика показателей крови в основной группе и группе сравнения на этапах исследования

	Гемоглобин (г/л)			Эритроциты (10*12/л)			Лейкоциты (10*9/л)		
	ОСНОВНАЯ ГРУППА (Ме)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (Ме)	P-level	ОСНОВНАЯ ГРУППА (Ме)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (Ме)	P-level	ОСНОВНАЯ ГРУППА (Ме)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (Ме)	P-level
ИСХОДНОЕ	111,6	112,3	p>0,05	3,6	3,7	p>0,05	8,6	8,4	p>0,01
2-3 СУТКИ	96,7	95,7	p>0,05	3,06	3,15	p>0,05	7,2	7,6	p>0,05
4-5 СУТКИ	102,4	89,8	p<0,005	3,25	2,96	p=0,005	6,8	7,1	p>0,05
ВЫПИСКА	109,2	99,2	p<0,025	3,44	3,22	p<0,025	6,9	7	p>0,1
p-level	p<0,001	p<0,001	-	p<0,001	p<0,001	-	p<0,001	p<0,001	-
p (исходное - 2-3 сут)	p<0,001	p<0,001	-	p<0,001	p<0,001	-	p<0,05	p>0,05	-
p (исходное - 4-5 сут)	p<0,001	p0,001	-	p>0,001	p<0,001	-	p<0,001	p<0,01	-
p (исходное - выписка)	p<0,13	p<0,001	-	p<0,04	p<0,001	-	p<0,001	p<0,01	-

Как видно из таблицы 11, в обеих группах больных при поступлении гематологические показатели имели сопоставимые параметры ( $p>0,1$ ). На 2-3 сутки лечения в обеих группах одинаково отмечалось снижение показателей красной крови – гемоглобина и эритроцитов, что объясняется развившейся гемоделицией. На 5-6 сутки наблюдения в основной группе больных отмечалась динамика роста этих показателей, а в группе сравнения наблюдалась большее снижение. Это связано с большим числом рецидивов кровотечения и проведением экстренных операций в группе сравнения. При выписке в обеих группах также происходил рост показателей гемоглобина и эритроцитов, но в основной группе эти показатели были более выражены.



Динамика показателей коагулограммы в сравниваемых  
группах до и после лечения

Показатели	Группы больных	Основная группа	Группа сравнения	P-level
Протромбиновый индекс (%)	До лечения	92,8	94,0	p<0,05
	После лечения	99,7	92,16	p<0,05
	p-level	p<0,05	p<0,05	
АЧТВ (сек)	До лечения	31,6	33,5	p<0,05
	После лечения	28,8	30,9	p<0,01
	p-level	p<0,05	p<0,05	
Тромбиновое время (сек)	До лечения	15,9	15,5	p<0,05
	После лечения	14,7	15,05	p<0,05
	p-level	p<0,05	p>0,1	
Фибриноген (г/л)	До лечения	2,7	2,69	p>0,1
	После лечения	3,05	2,69	p<0,005
	p-level	p<0,05	p<0,05	
Тромбоциты (10*9/л)	До лечения	234,3	251,66	p<0,05
	После лечения	271,7	251,28	p<0,005
	p-level	p<0,05	p>0,1	
Гематокрит (%)	До лечения	33,3	36,9	p<0,05
	После лечения	40,9	33,8	p<0,001
	p-level	p<0,05	p<0,05	

Как видно из таблицы 12, разработанная технология лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений в основной группе больных способствует нормализации (приближение к норме) показателей коагулограммы до и после лечения, а также между группами в более ранние сроки, чем в группе сравнения.

Итоговые результаты лечения 2-х групп больных представлены в таблице 13.

Как видно из итоговой таблицы 13, окончательный гемостаз в основной группе был достигнут у 56 из 59 (94,9%) больных. Рецидив кровотечения в основной группе наблюдался у 3 (5,1%) больных. Отсроченная операция была произведена 1 (1,7%) больному. Умерла в основной группе одна больная (1,7%) от основного заболевания, не

связанного с гастродуоденальным кровотечением. Сроки госпитализации в основной группе составили  $7,4 \pm 1,9$  койко/дня ( $p < 0,05$ ).

Таблица 13

**Сравнительная эффективность лечения больных  
в основной группе и группе сравнения**

Показатели эффективности	Окончательный гемостаз		Рецидив кровотечения		Оперативное вмешательство				Летальность		Сроки пребывания в стационаре (койко-день)
					Отсроченная операция		Экстренная операция				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
<b>Основная группа (n=59)</b>	56	94,9	3	5,1	1	1,7	-	-	1	1,7	$7,4 \pm 1,9^*$
<b>Группа сравнения (n=56)</b>	49	87,5	7	12,5	-	-	3	5,4	2	3,6	$10,2 \pm 3,4^*$

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

В группе сравнения окончательный гемостаз был отмечен у 49 из 56 (87,5%) больных. Рецидив геморрагии наблюдался у 7 из 56 (12,5%) больных. 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 кровотечениями из гастродуоденальных язв с применением гемостатических средств в комбинации с гранулированным сорбентом диовином для эндоскопического гемостаза, позволяет улучшить результаты лечения благодаря сокращению частоты рецидивов кровотечения, уменьшению числа экстренных операций и снижению летальности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа посвящена одной из сложных проблем неотложной хирургии – лечению больных с гастродуоденальными кровотечениями [4,15].

Помимо язвенной болезни гастродуоденальные кровотечения стали появляться из острых симптоматических язв, число которых в последние годы прогрессивно увеличиваются. Это связано в том числе и с приёмом медикаментозных средств: антиагрегантов, антикоагулянтов, гормонов, нестероидных противовоспалительных препаратов и др. [47,20,66,68,96,139]..

Рецидивы гастродуоденальных кровотечений, составляющие 10-35% , также представляют актуальную проблему [71,85,95,104]. До настоящего времени летальность при язвенных гастродуоденальных кровотечениях составляет 5-16,7 %, а при рецидиве кровотечения возрастает до 30-40% [16,82].

Особую значимость у этих больных приобретает использование эндоскопических методов гемостаза. Арсенал средств и способов эндоскопического воздействия на кровоточащий дефект многообразен, но не всегда бывает эффективным . Главным в исходе заболевания является то, на сколько удаётся остановить кровотечение и предотвратить его возобновление, достигнув максимально стойкого гемостаза, что позволяет в ряде случаев отказаться от экстренных операций [6,30,52,97].

Целью настоящего исследования явилась разработка нового, простого и эффективного способа эндоскопической остановки кровотечений из гастродуоденальных язв, который позволил бы повысить надёжность гемостаза, снизить риск возобновления кровотечений и сократить сроки лечения.

При планировании в работе были поставлены следующие задачи:

1. Изучить возможность применения порошкообразных гемостатических средств и гидрогеля на моделях кровоточащих язв у собак.

2. Оценить целесообразность и эффективность использования желпластана илиофилизата 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.
4. Провести сопоставление эффективности лечения больных с язвенными гастродуоденальными гемorragиями в сравниваемых группах по числу экстренных операций, динамике показателей летальности, срокам пребывания в стационаре.

Указанная цель была достигнута разработкой нового способа лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений, предусматривающего комбинированную инфузию порошкообразных гемостатических средств и гранулированного сорбента диовина на кровоточащий дефект (Патент на изобретение РФ №2633588).

Для ответа на основную задачу по изучению возможности применения порошкообразных гемостатических средств для остановки кровотечения – в эксперименте была применена методика моделирования кровоточащих язв у собак: модель острой язвы желудка, описанная Е.Ф. Чередниковым [77].

Клинический материал составил 115 больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями, находящихся на стационарном лечении в БУЗ ВО «ВГКБСМП №1».

В соответствии с задачами клинического исследования все пациенты были разделены случайной выборкой на две равнозначных группы: основную и группу сравнения. При проведении работы нами использовался рандомизированный метод случайной выборки [72].

Лечение кровоточащих язв желудка в экспериментальной части работы в опытных группах проводили порошкообразными желпластаном и лиофилизатом новосэвен в комбинации с диовином.

В лечении больных основной группы при кровотечении типа FIA-FIB применяли 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 и гранулированный сорбент диовин по разработанной методике.

У больных с типом кровотечения FIIA вначале производили аргоно-плазменную коагуляцию тромбированного сосуда, а затем на эту область инсуффлировали желпластан с лиофилизатом новосэвен и последующим нанесением диовина по разработанной методике. У больных основной группы с типом кровотечения FIIB 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.

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

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

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.

Комплексное лечение при этом у всех пациентов обеих группах было одинаковым и включало общую гемостатическую, инфузионную, патогенетическую, симптоматическую и противоязвенную терапии. Из противоязвенного лечения все больные получали ингибиторы протонной помпы (нексиум, омез, омепразол) в виде инфузома или в/в инфузий с последующим переходом на пероральный приём препаратов.

Основными критериями в оценке результатов лечения в эксперименте были: время остановки кровотечения в опытных и контрольных язвах, появление признаков возобновления кровотечения, оценка влияния желпластана, лиофилизата новосэвен и диовина на процессы и скорость заживления моделированных язвенных дефектов.

Динамика морфологических изменений процесса заживления в контрольных и опытных язвах явилась хорошим информационным материалом смены фаз язвенного процесса из воспалительно-дегенеративной в регенеративную.

При проведении клинических исследований эффективность лечения с язвенными гастродуоденальными кровотечениями оценивали по следующим критериям: надежность гемостаза, частота возобновления кровотечения при повторных ФГДС, динамика репаративных процессов в язвенных дефектах, частота рецидивов кровотечения на фоне проводимого лечения, предотвращение экстренных операций, показатели летальности, сроки пребывания в стационаре.

Данные, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях подвергнуты статистической обработке.

Эксперимент *in vivo* показал высокие гемостатические свойства желпластана с лиофилизата новосэвен и устойчивость гидрогелевого слоя диовина к действию желудочного сока. При этом удалось установить оптимальные условия инфузии гемостатических средств желпластана и лиофилизата новосэвен в равных количествах по 0,1 г каждый с расстояния

1,0 см от кровоточащего дефекта и гранулированного сорбента диовина 0,3 г с расстояния 1,5 см от язвенной поверхности.

Клиническая картина, наблюдаемая в процессе остановки кровотечения и заживления экспериментальных язв была одинакова для всех животных как в опыте, так и в контроле. Экспериментальные исследования показали, что сразу после нанесения желпластана и лиофилизата новосэвен на опытную кровоточащую язвенную поверхность проявлялись их кровоостанавливающие свойства. Последующая инсуффляция гранулированного сорбента диовина способствовала образованию в области язвы защитного эластичного слоя из окрашенного слоя гидрогеля, предохраняющего гемостатические средства и язвенный дефект от воздействия желудочного сока и удерживающегося на поверхности 3-4 дня. Под этим гидрогелевым слоем в опытных язвах происходили снятие воспалительных явлений, появление грануляций, краевая эпителизация, т.е. заживление дефекта. Таких двух пневмоинсуффляций было достаточно для полноценного заживления язвенных дефектов и восстановления эпителиального слоя.

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 -  $15,667 \pm 2,328$  дней. Уровень значимости различия распределения в каждой из двух сравниваемых выборок  $p < 0,001$ , а достоверность различия обоих показателей более 99,9%. Следовательно, с надежностью 99,9% можно утверждать, что использование желпластана и лиофилизата новосэвен в сочетании с диовином для остановки кровотечения способствует сокращению времени остановки кровотечения в 7,1 раза с одновременным уменьшением сроков заживления язв в 1,8 раза.

Проведённые морфологические исследования показали различия в течении репаративного процесса в контрольных и опытных язвенных дефектах. Так, в опытных язвах о быстром стихании воспалительных явлений

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 местного гемостатика 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 комбинации с гидрогелем обладают выраженной гемостатической активностью и способностью ускорять процессы репарации в стенке желудка у собак при одновременном отсутствии повреждающего действия на ткани.

Клиническая апробация была проведена в хирургических отделениях ГКБСМП №1. Из общего числа 115 больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями 59 больных (основная группа) были пролечены по разработанной методике с применением в том числе и эндоскопических инфузий желпластана и лиофилизата новосэвен в сочетании с диовином.

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).

Окончательный гемостаз в основной группе был достигнут у 56 из 59 (94,9%) больных. Рецидив кровотечения в основной группе наблюдался у 3



(5,1%) больных. Отсроченная операция была произведена 1 (1,7%) больному. Умерла в основной группе одна больная (1,7%) от основного заболевания, не связанного с гастродуоденальным кровотечением. Сроки госпитализации в основной группе составили  $7,4 \pm 1,9$  койко/дня ( $p < 0,05$ ).

В группе сравнения окончательный гемостаз был отмечен у 49 из 56 (87,5%) больных. Рецидив геморрагии наблюдался у 7 из 56 (12,5%) больных. 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 кровотечениями из гастродуоденальных язв с применением гемостатических средств в комбинации с гранулированным сорбентом диовином для эндоскопического гемостаза, позволяет улучшить результаты лечения благодаря сокращению частоты рецидивов кровотечения, уменьшению числа экстренных операций и снижению летальности.

Всё это позволяет рекомендовать разработанный способ эндоскопического гемостаза к широкому внедрению в хирургическую практику в условиях любого лечебного учреждения.

## 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 при  $p=0,02$ ), сокращению времени остановки кровотечения с  $27,455\pm 4,5$  сек до  $3,915\pm 1,28$  сек при  $p<0,001$  (в 7,1 раза) 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 при  $p<0,001$  (в 1,8 раза).
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 (FIIA-FIIB), добившись окончательной остановки кровотечения в 94,9% случаев и снижения частоты рецидива геморрагий с 12,3% 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 5,4% до 1,7% и сократить сроки пребывания в стационаре с  $10,2\pm 3,4$  до  $7,4\pm 1,9$  койко/дня при  $p<0,05$  (в 1,4 раза).

## 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 FIIC 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 ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамян А.А. Биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении гнойно-некротических ран: методические рекомендации/ А.А. Адамян [и др.]. – Москва, 2000. – 39с.
2. Адамян А.А. Использование полимерного дренирующего сорбента «Гелевин» в лечении гнойных ран: методические рекомендации / А.А. Адамян, С.В. Добыш, А.А. Сопуев. – Москва, 1989. – 16с.
3. Адамян А.А. Сорбенты в хирургических перевязочных материалах / А.А. Адамян// Синтетические полимеры медицинского назначения: тез. докл. 7 Всерос. симпозиума. – Минск, 1985. – С.26.
4. Адианов В.В. Оптимизация лечения гастродуоденальных кровотечений у больных повышенного операционного риска / В.В. Адианов, Е.Ф. Чередников // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014 – Т. 13, № 4. – С. 841-846.
5. Анализ результатов лечения желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии / И.В. Суздальцев [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии : материалы конф. хирургов Юга России. – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 64-65.
6. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальные язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии / Л.И. Аруин // Сучаснагастроентерология. – 2013. – № 5(73). – С. 92-103.
7. Баев В.Е. Язвенные формы рака желудка: диагностика и результаты лечения / В.Е. Баев, Б.Б. Кравец, Е.Ф. Чередников. – Воронеж, 2003. – 112 с.
8. Баткаев А.Р. Комплексное лечение неязвенных гастродуоденальных кровотечений с использованием внутрипросветной эндоскопии: экспериментально-клиническое исследование: дис. ... д-ра мед.наук / А.Р.Баткаев. – Воронеж, 2010. – 210 с.

9. Баткаев А.Р. Применение эндоскопической сорбционной терапии у больных с синдромом Меллори-Вейсса: экспериментально-клиническое исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Р. Баткаев. – Воронеж, 2002. – 25 с.
10. Бондаренко А.А. Жидкостная диатермокоагуляция при эндоскопической остановке профузных язвенных гастродуоденальных кровотечений: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Бондаренко. – Воронеж, 2003. – 22с.
11. Брегель А.И. Острые гастродуоденальные язвы, осложнённые кровотечения / А.И. Брегель, В.В. Евтушенко, А.М. Хантаков // Современные достижения эндоскопии : сб. материалов V Всерос. науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 65-66.
12. Буклов Т.Б. Гемостатическая терапия наружных кровотечений на догоспитальном этапе / Т.Б. Буклов [и др.] // Неотложная терапия. - 2005. - №1-2. - С. 84-89.
13. Возможности эндоскопического гемостаза и значение эндоскопии в выборе тактики при лечении гастродуоденальных кровотечений / Л.Я. Тимен [и др.] // Актуальные вопросы эндоскопии 2016. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 216-218.
14. Будневский А.В. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у терапевтических больных: профилактика кровотечений / А.В. Будневский, Арт.В. Попов, Е.Ф. Чередников [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. - №65. – С.64 71.
15. Гемостатические средства местного действия (обзор) / Г.Г. Белозёрская [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 2006. - Т.40,№7.- С.9-15.
16. Гостищев В.К. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии : рук-во для врачей / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев. Москва, 2008. – 380 с.

17. Грязнов В.Н. Использование гелевых сорбентов в экспериментальной и клинической хирургии/ В.Н. Грязнов, Е.Ф. Чередников, А.В. Черных. – Воронеж, 1990. – 86с.
18. Грязнов В.Н. Метод лечения гнойных ран дренажем с сефадексом / В.Н. Грязнов, Е.Ф. Чередников// Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции по ранам и раневой инфекции. – Москва, 1986. – С.163.
19. Грязнов В.Н. Применение гелевых сорбентов для местного гемостаза при операциях на паренхиматозных органов в эксперименте /В.Н. Грязнов, А.В. Черных// Ученые-медики –практическому здравоохранению. – Воронеж, 1989. – С.158-159.
20. Деговцов Е.Н. Результаты применения аргоно-плазменной коагуляции в эндоскопическом лечении желудочно-кишечных кровотечений / Е.Н. Деговцов, Л.И. Теляшникова, А.В. Волосюкова // Современные достижения эндоскопии : сб. материалов V Всерос. науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 69-70.
21. Деряева О.Г. Комплексное лечение эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных многопрофильного стационара / О.Г. Деряева, Е.Ф. Чередников // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 725-730.
22. Детерман Г. Гель-хроматография/ Г. Детерман. – Москва, 1970. – 252с.
23. Диагностика и лечение больных с гастродуоденальными кровотечениями в специализированном центре : метод. рекомендации / Е.Ф. Чередников [и др.]. – Воронеж, 2014. – 35 с.
24. Диагностика язвенных форм рака желудка / В.Е. Баев[и др.]. – Воронеж, 2003. – 89 с.
25. Евсеев М.А. Нестероидные противовоспалительные препараты и пищеварительный тракт / М.А. Евсеев. Москва, 2008. – 194 с.
26. Евсеев М.А. Профилактика стрессового эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у пациентов в критических состояниях:

- клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей/ М.А. Евсеев. – Москва, 2012. – 23 с.
27. Заратьянц О.В. Острые эрозивно-язвенные кровотечения у больных терапевтического и неврологического профиля / О.В. Заратьянц[и др.]// Здоровье Столицы : сб. тез. докл. VIII Московской Ассамблеи. – Москва, 2009. – С. 256-257.
28. Новбак В.М. Клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению больных с гастродуоденальными кровотечениями в Республике Крым / В.М. Новбак, Е.Ф. Чередников [и др.]: методические рекомендации. - Симферополь, 2017. - 35с.
29. Использование Асептисорб-А и обогащённой тромбоцитами плазмы в комплексном эндоскопическом лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Е.Ф.Чередников[и др.] //Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т.10, №2 (35). – С. 116-122.
30. Исследование комбинированного применения диотевина и диовина при местном лечении моделированных пептических язв / А.В. Попов,[и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 426-430.
31. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы / А.В. Калинин, А.Ф. Логинов // Гастроэнтерология, гепатология. – 2010. – № 2(196). – С. 38-45.
32. Капралов С.В. Новые технологии в эндоскопической хирургии кровоточащей язвы / С.В. Капралов, Ю.Г. Шапкин // Сборник тезисов 11 Московского междуна. конгресса по эндоскопической хирургии. - Москва, 2007. - С. 179-181.
33. Колобов С.В. Морфологические особенности острых эрозий и язв желудка у больных инфарктом миокарда при лечении препаратом «Лосек» / С.В. Колобов, О.В. Заратьянц, Е.А. Попутчикова // Морфологические ведомости. – 2002. – № 3-4. – С. 800-882.

34. Коваленко Р.А. Разработка и оценка эффективности местного гемостатического средства на основе синтетического цеолита для остановки массивных наружных кровотечений: автореф. дис... канд.мед. наук / Р.А. Коваленко. - С-Петербург, 2010. - 23с.
35. Коренева О.Н. Ингибиторы протонной помпы: целесообразность применения с профилактической целью у кардиологических пациентов / О.Н. Коренева, О.М. Данкина, Б.Т. Иванкин // Российские Медицинские Вести. – 2013. – Т. XVIII, № 4. – С. 1-5.
36. Короткевич А.Г. Сравнительная эффективность эндоскопического гемостаза в лечении хронических язв верхних отделов ЖКТ, осложнённых кровотечением / А.Г. Короткевич, В.В. Кузнецов, И.С. Шестак // Актуальные вопросы эндоскопии 2016 : сб. материалов VII Всерос. науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 37-38.
37. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии / Г.А. Кочетов. – Москва, 1971. – С.36-46.
38. Лечение больных с неязвенными гастродуоденальными кровотечениями с использованием новых технологий / А.Р. Баткаев[и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2009. – № 2. – С. 27-32.
39. Лечение больных с пищеводно-желудочными кровотечениями в условиях работы специализированного центра / Е.Ф. Чередников [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 699-704.
40. Лурье А.А. Хроматографические материалы / А.А. Лурье. – Москва, 1978. – 240с.
41. Местное применение химиопрепаратов и эмболизация кровеносных сосудов в комплексном лечении опухолей / Д.В. Мясоедов, С.А. Шалимов [и др.] // Клиническая хирургия. - 1987. - №5. - С.79.
42. Мечева Л.В. Профилактический эндогемостаз при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта перед оперативным лечением пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой



- системы / Л.В. Мечева [и др.] // Сб. материалов V всеросс. научно-практ. конф. "Современные достижения эндоскопии." - С-Петербург, 2014. - С. 84-85.
43. Опыт инновационного подхода к решению проблемы острых желудочно-кишечных кровотечений / Е.Ф. Чередников [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3, № 4. – С. 436-437.
44. Опыт использования дренажа с сефадексом в лечении хронических пиококковых язв / Ю.В. Лоншаков[и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 1987. – №3. – С. 39-41.
45. Опыт лечения больных с гастродуоденальными кровотечениями по материалам специализированного центра / Е.Ф. Чередников [и др.] // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. – Волгоград, 2011. – С. 707-708.
46. Органический гемостатический порошок местного действия / Г.А. Асоян [и др.] // экспериментальная хирургия. - 1973. - №2. - С. 40-45.
47. Особенности терапии при желудочно-кишечных кровотечениях в неотложной хирургии по этиологическому признаку / В.Ф. Чикаев [и др.] // вестник современной клинической медицины. - 2013. - №5. - С.198-201.
48. Остерман Л.А. Хроматография белков и нуклеиновых кислот/ Л.А. Остерман. – Москва, 1985. – 586 с.
49. Острые эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения у больных ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными болезнями и хроническими обструктивными болезнями лёгких / И.В. Ярема [и др.]// Хирург. – 2009. – № 12. – С. 5-13.
50. Первый опыт применения EndoClot в лечении кровотечения из верхнего отдела пищеварительного тракта / А.А. Щеголев [и др.] // Сб. материалов VII эндоскопии 2016." - Санкт-Петербург, 2016. - С. 143-144.

51. Платэ Н.Е. Гидрогелевые синтетические биоспецифические сорбенты для медицинского назначения / Н.Е. Платэ, Л.И. Валуев // Синтетические полимеры медицинского назначения: тез. докл. 7 Всерос. симпозиума. – Минск, 1985. – С.3.
52. Получение и некоторые свойства пролонгированной стрептокиназы / В.П. Торчилин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1976. – Т. 10, №3. – С.10-13.
53. Попов А.В. Применение эндоскопической комбинированной сорбционной терапии диотевина и диовином в комплексном лечении гастродуоденальных язв (экспериментально-клиническое исследование): дис... канд. мед. наук / А.В. Попов. - Воронеж, 2013. - 110с.
54. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях / Б.Р. Гельфанд [и др.] // Интенсивная терапия. – 2009. – С. 464-467.
55. Пудиков М.Н. Применение эндоскопических сорбционных инфузии в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложнённых кровотечением: дис... канд. мед. наук / М.Н. Пудиков. – Воронеж, 2007. – 110 с.
56. Реализация аргоно-плазменной коагуляции в лечении пациентов с желудочно-кишечным кровотечением / Е.Н. Деговцов [и др.] // Тезисы XII Съезда хирургов России. – Ростов, 2015. – С. 836-837.
57. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA/ О.Ю. Реброва. – Москва : Медиа-сфера, 2002. – 312 с.
58. Петлах В.И., Результаты применения местных гемостатиков в медицине катастроф / В.И. Петлах // Медицина катастроф.-2014.-№4.-С.27-31.

59. Результаты лечения желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии / И.В. Суздальцев [и др.] // Тезисы XII Съезда хирургов России. – Ростов, 2015. – С. 846-847.
60. Репин И.Г. Острые неварикозные гастродуоденальные кровотечения / И.Г. Репин И.Е. Брехов, С.П. Мизин, Д.И. Репин // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. - 2017. - №1. - С. 1060.
61. Ситникова О.Ю. Первый опыт использования препарата гемоблок в эндоскопии желудочно-кишечных кровотечений / О.Ю. Ситникова, Е.А. Трясеногова, В.Ю. Подшивалов // Современные достижения эндоскопии : сб. материалов VВсерос. науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 103-104.
62. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В.С. савельев // . - Москва, 2006. - С. 525-556.
63. Сахно И.И. История и перспективы применения "желпластана"/ И.И. Сахно // Медицина катастроф. - 2013. - №2. - С. 62-64.
64. Современные взгляды на этиологию и патогенез разрывно-геморрагического синдрома (синдрома Меллори-Вейсса) / Е.Ф.Чередников [и др.]/Журнал анатомии и гистопатологии. – 2016. – Т. 5, № 1(17). – С. 86-98.
65. Современные взгляды на диагностику, лечение и профилактику разрывно-геморагического синдрома (синдрома Меллори-Вейсса) // Е.Ф Чередников [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т.23, №4. – С. 161 -172.
66. Современные направления профилактики и лечения больных с желудочно-кишечными в условиях центра / Е.Ф. Чередников[и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 426-430.
67. Струкова Е.Ю. Язвенные гастродуоденальные кровотечения, аспекты эндоскопического гемостаза / Е.Ю. Струкова [и др.] // Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции

- «Актуальные вопросы эндоскопии 2016». – Санкт-Петербург, 2016. – С.128-129.
68. Тактические подходы к лечению больных с постгастрорезекционными язвами осложнёнными кровотечениями / А.И. Чернооков [и др.]//Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского, 2017. - №1. - С.1494-1495.
69. Терещенко С.Г. Возможности эндоскопического применения гемостатического препарата «Гемоблок» в комплексном лечении осложнённого течения эрозивно-язвенных патологий верхнего отдела пищеварительного отдела пищеварительного тракта / С.Г. Терещенко, Л.В. Мечева // Актуальные вопросы эндоскопии 2016 : сб. материалов VII Всерос. науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 130-131.
70. Фармакология местных гемостатических средств / Ю.Ф. Крылов [и др.] // Международный сборник научных трудов V научнопрактической конференции по созданию и апробации новых лекарственных средств "Лекарства человеку." - Каунас. - 1997. - С. 87-94.
71. Факторы риска язвенных желудочно-кишечных кровотечений / Ю.П. Петров [и др.] // Материалы конференции хирургов Юга России "Актуальные вопросы современной хирургии. - Ростов-На-Дону, 2016. - С. 62-63.
72. Филиппенко Н.Г. Методические основы проведения клинических исследований и статистической обработки полученных данных методические рекомендации / Н.Г. Филиппенко, С.В. Поветкин. – Курск, 2010. – 26с.
73. Чазов Е.И. Эндоваскулярное депонирование иммобилизованного тромба с целью остановки кровотечения / Е.И. Чазов // Научные труды Иркутского медицинского института. –Иркутск, 1981. –Вып. 152. – С. 45-47.
74. Ченчерук Г.С. Иммобилизованные ферменты в хирургической клинике / Г.С. Ченчерук// Вестник хирургии. – 1986. – Т.138,№8. – С.126-130.

75. Чередников Е.Ф. Топографо-анатомические предпосылки развития синдрома Меллори\_Вейсса / Е.Ф. Чередников // Вестник Российской военной академии. – 2015. - №52. – С.153.
76. Чередников Е.Ф. Экспериментальное изучение новых средств местного гемостаза в лечении язвенных кровотечений / Е.Ф. Чередников [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. - №65. – С. 27-33.
77. Чередников Е.Ф. Морфологические особенности моделирования язв желудка при лечении гидрогелями / Е.Ф. Чередников, Н.А. Степанян, Е.Н. Любых // Новости клинической цитологии России. – 1988. – № 2. – С. 66.
78. Чередников Е.Ф. Репаративная регенерация эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК при местном лечении гидрофильными гранулированными сорбентами / Е.Ф. Чередников, А.Р. Баткаев, В.Е. Баев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 224-225.
79. Чередников Е.Е. Лечение больных с разрывно-геморрагическим синдромом (Меллори-Вейса) в специализированном центре: дис... канд. мед. наук / Е.Е. Чередников. - Воронеж, 2011. - 104 с.
80. Чередников Е.Ф. Эффективность современного подхода к лечению больных с гастродуоденальными кровотечениями в условиях многопрофильного стационара / Е.Ф. Чередников и др. // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. - №65. – С. 20—26.
81. Шуркалин Б.К. О локальных гемостатических препаратах, предлагаемых для использования в хирургической практике / Б.К. Шуркалин, В.А. Горский // Хирургия. - 2015. - №8. - С. 94-96.
82. Шапкин Ю.Г. Состояние системы гемостаза у больных с варикозным и неварикозным гастродуоденальным кровотечением / Ю.Г. Шапкин, В.Э.

- Фёдоров, С.Н. Шмелёв // Вестник Экспериментальной и клинической хирургии. - 2014. Приложение 1. - С. 84-86.
83. Шапкин Ю.Г. Эффективность лазерфотокоагуляции стенки желудка: экспериментальное исследование / Ю.Г. Шапкин [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2011. – Т.1, №2. – С.28-42.
84. Эндоскопические технологии в коррекции гастродуоденальных геморрагий: технологии выбора и выбор технологии / А.Н. Акинчиц, А.Г. Бебушвили [и др.] // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации.– Волгоград, 2011. – С.644-645.
85. Эндоскопический гемостаз в профилактике и остановке рецидивного язвенного гастродуоденального кровотечения/ Н.В. Лебедев [и др.]// Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2017. – №1. – С.873.
86. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у терапевтических больных: профилактика кровотечений /А.В. Будневский [и др.]// Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – № 65. – С. 64-71.
87. Яицкий Н.А. Язвы желудка и ДПК / Н.А. Яицкий, В.М. Седов, В.П. Морозов. - Москва, 2002.- 376 с.
88. Юзефович И.С. Комплексное лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки с применением гелевина у пациентов пожилого и старческого возраста: автореф. дис... канд. ме. наук / И.С. Юзефович. - Воронеж, 2000. - 25с.
89. Язвенные гастродуоденальные кровотечения / С.Н. Хунафин [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии : материалы конф. хирургов Юга России. – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 68-69.
90. Aberg M. Fibrinolytic activity in wound secretion / M. Aberg [et al.] // Scand J. Plast/ And Reconst. Surg/ - 1976. - Vol. 10. - P. 103-105.

91. A new-principle for the cleansing of infected wounds / Jacobson S., Rothnian U., Arturson Y., et al. // *Scand. J. Plast and Reconst. Surg.* - 1976. - Vol. 10. - H. 63-72.
92. Barkun A.N. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of metaanalyses / A.N. Barkun, M. Martel, Y. Toubouti// *Gastrointest.Endosc.* – 2009. – Vol. 69. – P. 786-799.
93. Bianco M. Combined epinephrine and bipolar probe coagulation vs. bipolar probe coagulation alone for bleeding peptic ulcer: a randomized, controlled trial / M. Bianco, G. Rotondano, R. Marmo// *Gastrointest.Endosc.* – 2004. – Vol. 60. – P. 910-915.
94. Biondi-Zoccai G.G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease / G.G. Biondi-Zoccai, M. Lotrionte, P. Agostoni// *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2667-2674.
95. Bleau B. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy / B. Bleau, C. Gostout, K. Sherman // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 56. – P. 1-6.
96. Boonpongmanee S. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated / S. Boonpongmanee, D.E. Fleischer, J.C. Pezzullo// *Gastrointest.Endosc.* – 2004. – Vol. 59. – P. 788-794.
97. Budnevsky A.V. A complex multidisciplinary approach to prevention gastroduodenal bleeding in patients of general hospital/ A.V. Budnevsky, E.F. Cherednikov, A.V. Popov// *Intern. J. of Biomedicine.* – 2017. – Vol. 7, №3. – P. 204-207.
98. Burger W. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risks after its perioperative withdrawal vs. bleeding risks with its continuation-review and metaanalysis/ W. Burger, J.M. Chemnitz, G.D. Kneissl// *J. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 257. – P. 399-414.

99. Cherednikov E.F. A new opinion on gastroduodenal bleeding prevention in patients with somatic pathology/ E.F. Cherednikov, A.V. Budnevsky, A.V. Popov // The EPMA J. –2017. – Vol. 8, №S1. – P. 46.
100. Cherednikov E.F. New aspects of preventive endoscopic hemostasis in the treatment of peptic ulcer bleeding in the experimental condition/ E.F. Cherednikov, S.V. Barannikov, M.N. Romantsov// The EPMA J. –2017. – Vol. 8, №S1. – P. 45.
101. Cherednikov E.F. The role of etiopathogenetic aspects in prediction and prevention of discontinuous-hemorrhagic (Mallory-Weiss) syndrome / E.F. Cherednikov, A.A. Kunin, E.E. Cherednikov// The EPMA J. – 2016. – Vol. 7. – P. 7.
102. Chey W.D. American College of Gastroenterology guideline on the Management of Helicobacter pylori infection / W.D. Chey, B.C.Y. Wong // Am. J.Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 1808-1825.
103. Church N.I. A randomized trial comparing heater probe plus thrombin with heater probe plus placebo for bleeding peptic ulcer / N.I. Church, H.J. Dallal, J. Masson // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125. – P. 396-403.
104. Elmunzer B.J. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers / B.J. Elmunzer, S.D. Young, J.M. Inadomi// Am. J.Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103. – P. 2625-2632.
105. Forrest Y.A. Endoscopy in gastrointestinal bleeding / Y.A. Forrest, N.D. Finlayson, D.Y. Shearman // Lancet. – 1974. – Vol. 2. – P. 394-397.
106. Yranville-Chapman J. Pre-hospital haemostatic dressings^ a systematic review / J. Yranville-Chapman, N. Jacobs, M.J. Midwinter // Injury. - 2011. - Vol. 42, №5. - P. 447-459.
107. Halm U. Helicobacter pylori infection: a risk factor for upper gastrointestinal bleeding after cardiac surgery?/ U. Halm, F. Halm, D. Thein // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28, №1. – P. 110-113.



108. Herlitz I. Effect of fixed lowdose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction: the Lowasa Study / I. Herlit, J. Holm, M. Peterson // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25, №3. – P. 232-239.
109. Hung W.K. Randomized trial comparing pantoprazole infusion, bolus and no treatment on gastric pH and recurrent bleeding in peptic ulcers / W.K. Hung, V.K. Li, C.K. Chung // *J. Surg.* – 2007. – Vol. 77. – P. 677-681.
110. Jensen D. Continuous infusion of pantoprazole vs. ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: a U.S. multicenter randomized, double-blind study / D. Jensen, S. Pace, E. Soffer // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1991-1999.
111. Jensen D.M. Endoscopic hemostasis of ulcer hemorrhage with injection, thermal, or combination methods / D.M. Jensen, G.A. Machicado // *Tech. Gastrointest. Endosc.* – 2005. – №7. – P. 124-131.
112. Jensen D.M. Rebleeding risk for oozing peptic ulcer bleeding (PUB) in a large international study – a reassessment based upon a multivariate analysis / D.M. Jensen, H. Ahlbom, S. Eklund // *Gastrointest. Endosc.* – 2010. – Vol. 71. – P. AB117.
113. Kantorova I. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A randomized controlled trial / I. Kantorova, P. Svoboda, P. Scheer // *Hepato-Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 51(57). – P. 757-761.
114. Kellici I. Role of intravenous omeprazole on non-variceal upper gastrointestinal bleeding after endoscopic treatment: a comparative study / I. Kellici, B. Kraja, I. Mone // *Medicinski Arhiv.* – 2010. – Vol. 64, №6. – P. 324-327.
115. Lai K.C. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use / K.C. Lai, S.K. Lam, K.M. Chu // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 2033-2038.
116. Laine L. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials / L. Laine, K.R. McQuaid // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – №7. – P. 33-47.

117. Laine L. Multipolar electrocoagulation vs. injection therapy in the treatment of bleeding peptic ulcers: A prospective, randomized trial / L. Laine // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 99. – P. 1303-1306.
118. Laine L. Optimizing bipolar electrocoagulation forendoscopic hemostasis: assessment of factors influencing energy delivery and coagulation / L. Laine, G.L. Long, G.J. Bakos // *Gastrointest.Endosc.* – 2008. – Vol. 67. – P. 502-508.
119. Lau J.Y. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding / J.Y. Lau, W.K. Leung, J.C.Y. Wu // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 1631-1640.
120. Laroton Y. Novel haemostatic dressings / Y. Laroton, J. Yranvill-Chapman, P.J. Parker // *J.R. Army Med. Corps.* - 2009. - Vol.155, №4. - P. 309-314.
121. Leontiadis G.I. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials / G.I. Leontiadis, V.K. Sharma, C.W. Howden // *Clinic Proceedings*. – 2007. – Vol. 82, № 3. – P. 286-296.
122. Lin H. Comparison of adrenaline injection and bipolar electrocoagulation for the arrest of peptic ulcer bleeding / H. Lin, G. Tseng, C. Perng // *Gut*. – 1999. – Vol. 44. – P. 715-719.
123. Lin H.J. A prospective, randomized trial of large-versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding / H.J. Lin, Y.H. Hsieh, G.Y. Tseng // *Gastrointest.Endosc.* – 2002. – Vol. 55. – P. 615-619.
124. Lin H.J. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. A prospective randomized study / H.J. Lin, K. Wang, C.L. Perng // *J. of Clinical Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 22, №4. – P. 267-271.
125. Mummery R.V. Clinical Trial of Debrisan in superficial Ulceration / R.V. Mummery // *The Journal of international Medical Research*. - 1979. - Vol. 7, №4. - P. 263-270.
126. Mostaghni A.A. Comparison of oral and intravenous proton pump inhibitor on patients with high risk bleeding peptic ulcers: A prospective, randomized,

- controlled clinical trial / A.A. Mostaghni, S.T. Hashemi, S.T. Heydari // Iranian Red. Crescent Medical J. – 2011. – Vol. 13, №7. – P. 458-463.
127. Palamidessi N. Nasogastric aspiration and lavage in emergency department patients with hematochezia or melena without hematemesis / N. Palamidessi, R. Sinert, L. Falzon // Acad. Emerg. Med. – 2010. – Vol. 17. – P. 126-132.
128. Park C.H. A prospective, randomized trial comparing mechanical methods of hemostasis plus epinephrine injection to epinephrine injection alone for bleeding peptic ulcer / C.H. Park, Y.E. Joo, H.S. Kim // Gastrointestinal Endoscopy. – 2004. – Vol. 60, № 2. – P. 173-179.
129. Patchett S.E. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study / S.E. Patchett, H. Enright, N. Afdhal // Gut. – 1989. – Vol. 30, №12. – P. 1704-1707.
130. Pescatore P. Epinephrine versus epinephrine plus fibrin glue injection in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized trial / P. Pescatore, P. Jornod, J. Borovicka // Gastrointestinal Endoscopy. – 2002. – Vol. 55, №3. – P. 348-353.
131. Poxxa M. Celox (chitosan) for haemostasis in massive traumatic bleeding: experience in Afghanistan / M. Poxxa, R.W.J. Millner // Eur. J. Emerg. med. - 2011. Vol. 18, №1. - P. 31-33.
132. Scheiman J.M. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomized, controlled trial (OBERON) / J.M. Scheiman, P.J. Devereaux, J. Herlitz // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P. 797-802.
133. Sheu B.S. Impact of intravenous omeprazole on Helicobacter pylori eradication by triple therapy in patients with peptic ulcer bleeding / B.S. Sheu, C.H. Chi, C.C. Huang // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2002. – Vol. 16, №1. – P. 137-143.
134. Siller-Matula I. Impact of clopidogrel loading dose of clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systemic review and meta-analysis / I. Siller-Matula, K. Huber, Y. Christ // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P. 98-105.

135. Schonauer C. The use of local agents: bone war, gelatin, collagen, oxidired cellulose / C. Schonauer [et al.] // Eur. Spine J. - 2004. - №6. - P. 36-40.
136. Spirt M.I. Stress-related mucosal disease: risk factor and prophylactic therapy / M.I. Spirt // Cein. Ther. – 2004. – Vol. 26, №2. – P. 197-213.
137. Sreedharan A. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding / A. Sreedharan, J. Martin, G.I. Leontiadis // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2006. – №4. – CD005415.
138. Steinberg K.P. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit / K.P. Steinberg // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30, №6, Suppl. 362-364.
139. Sung J.J. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial / J.J. Sung // Ann. Intern. Med. – 2010. – Vol. 152, №1. – P. 1-20.
140. Sung J.J. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial / J.J. Sung, A. Barkun, E.J. Kuipers // Annals of Internal Medicine. – 2009. – Vol. 150, №7. – P. 455-464.
141. Taghavi S.A. Adrenaline injection plus argon plasma coagulation versus adrenaline injection plus hemoclip for treating high-risk bleeding peptic ulcers: a prospective, randomized trial / S.A. Taghavi, S.M. Soleimani, S.M. Hosseini-Asl // Canad. J. of Gastroenterology. – 2009. – Vol. 23, №10. – P. 699-704.
142. Tsoi K.K. Second-look endoscopy with thermal coagulation or injections for peptic ulcer bleeding: a meta-analysis / K.K. Tsoi, H.C. Chan, P.W. Chiu // J. of Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – Vol. 25, №1. – P. 8-13.
143. Van Rensburg C. Clinical trial: Intravenous pantoprazole vs. ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: A multicentre, multinational, randomized trial / C. Van Rensburg, A.N. Barkun, I. Racz // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2009. – Vol. 29, №5. – P. 497-507.

144. Venerito M. Interaction of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastric and duodenal ulcers / M. Venerito, P. Malfertheiner, M. Venerito // *Helicobacter*. – 2010. – Vol. 15(4). – P. 239-250.
145. Wong G.L.H. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers / G.L.H. Wong // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 137. – P. 525-531.
146. Yeomans N. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin / N. Yeomans, A. Lanas, J. Labenz // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 2465-2473.