

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

На правах рукописи

Баранников Сергей Викторович

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

14.01.17 – Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

ВОРОНЕЖ – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Современное состояние проблемы.....	11
1.2. Способы эндоскопического гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях.....	15
1.3. Гранулированные сорбенты, их свойства и применение в хирургической практике.....	22
1.4. Обогащенная тромбоцитами плазма: биологические свойства и клиническое применение.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	40
3.1. Экспериментальное обоснование применения плазмы обогащенной тромбоцитами и гранулированного сорбента асептисорб-А в лечение моделированных кровоточащих язв желудка.....	40
3.2. Эндоскопические пневмоинсуффляции асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в комплексном лечении больных с продолжающимся кровотечением из гастродуоденальных язв.....	49
3.3. Применение асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении больных с нестабильно остановившимся кровотечением.....	56
3.4. Использование гранулированного сорбента асептисорб-А в комбинации с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами в лечении больных с состоявшимся (FПС) кровотечением из гастродуоденальных язв.....	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
ВЫВОДЫ	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	82

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление;

АПК – аргано-плазменная коагуляция;

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

ВГКБСМП №1 – Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1;

ВГМУ – Воронежский государственный медицинский университет;

ГДК – гастродуоденальные кровотечения;

ДПК – двенадцатиперстная кишка;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

НГП – нейтральные гликопротеиды;

ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма;

ПТИ – протромбиновый индекс;

РОХ – Российское общество хирургов;

РОЭХ – Российское общество эндоскопических хирургов;

РССО – риск сердечно-сосудистых осложнений;

Ув. – увеличение;

ЭФГДС – эзофагогастродуоденоскопия;

FIA – тип кровотечения Forrest IA;

FIB – тип кровотечения Forrest IB;

FIIA – тип кровотечения Forrest IIA;

FIIВ – тип кровотечения Forrest IIB;

FIIС – тип кровотечения Forrest IIC;

Hb – гемоглобин;

Ht – гематокрит;

KJ – коэффициент ассоциации Юла;

Me – медиана;

PS – пульс;

Qв – верхний квартиль;

Qн – нижний квартиль;

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одной из наиболее сложных проблем экстренной абдоминальной хирургии является проблема лечения гастродуоденальных кровотечений. Число больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии, несмотря на все достижения клинической практики, не снижается и даже имеет тенденцию к росту [64, 105, 125, 154, 155].

Летальность при кровоточащих гастродуоденальных язвах находится на крайне высоком уровне, составляя 5-15%, а при развитии рецидива кровотечения возрастает до 30-40% [43, 53, 103, 138, 157].

Одним из наиболее сложных и нерешенных до настоящего времени вопросов в лечении больных с осложненным кровотечением гастродуоденальными язвами остается проблема эндоскопического гемостаза, что подтверждается высокой частотой рецидивов геморрагии 10-46%, даже при использовании комбинированных способов остановки гастродуоденального кровотечения [116, 78, 90, 152, 153].

Более 25 лет для эндоскопического лечения кровоточащих гастродуоденальных язв успешно применяются гранулированные сорбенты, которые наделены цитопротективными, гемостатическими, антибактериальными, и др. свойствами [4, 98]. Но ряд авторов отмечают, что выраженной гемостатической активностью сорбенты не обладают, поэтому использование при эндоскопическом лечении только одного сорбента без комбинации с другими эндоскопическими методами у больных с гастродуоденальными кровотечениями нередко сопровождается рецидивом геморрагии [23, 121]. Появились единичные публикации о комбинированном применении гранулированными сорбентов с гемостатическими препаратами [58, 125].

Одним из высокоэффективных гемостатических средств является обогащенная тромбоцитами плазма. По данным литературы в качестве гемостатического и репаративного препарата она успешно применяется в различных областях клинической медицины: сердечно-сосудистой хирургии,

торакальной хирургии, травматологии, гнойной хирургии и др. [63, 87, 124,196]. Однако, сведений о применении плазмы обогащенной тромбоцитами для эндоскопического лечения гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии в доступной литературе не обнаружено.

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

Степень разработанности темы исследования

Одним из наиболее сложных и не решенных до настоящего времени вопросов в лечении больных с осложненным кровотечением гастродуоденальными язвами остается проблема эндоскопического гемостаза. Разработаны и применяются в клинической практике множество способов эндоскопического гемостаза, однако высокая частота рецидивов, даже при использовании комбинированных способов остановки гастродуоденального кровотечения, показывает необходимость в совершенствовании уже используемых и разработке новых способов гемостаза гастродуоденальных кровотечений.

В лечении больных с гастродуоденальными кровотечениями успешно применяются гранулированные сорбенты, наделенные цитопротективными, гемостатическими, антибактериальными, и др. свойствами. Однако, они не обладают выраженной гемостатической активностью и использование одного сорбента у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями может сопровождаться рецидивом геморрагии. Перспективным многие авторы считают комбинированное использование гранулированных сорбентов с гемостатическими препаратами. Одним из высокоэффективных гемостатических средств, успешно применяемых в различных областях медицины, является обогащенная тромбоцитами плазма. Комбинацию таких препаратов - обогащенной тромбоцитами плазмы и гранулированного сорбента в новом направлении - для эндоскопической остановки желудочно-кишечного кровотечения ранее не применяли

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Исследовать гемостатическую активность гранулированного сорбента асептисорб-А и обогащенной тромбоцитами плазмы при кровотечениях из язв желудка в эксперименте.
2. Разработать способ эндоскопического гемостаза путем пневмоинсуффляции гранулированного сорбента асептисорб-А с последующим нанесением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, и оценить его эффективность для местного лечения кровоточащих язв желудка у собак.
3. Дать клиническую оценку разработанному способу эндоскопического гемостаза у больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии.
4. Оценить непосредственные результаты применения разработанного способа эндоскопического гемостаза у больных по показателям уменьшения экстренных операций, сокращению сроков пребывания в стационаре, снижению летальности.

Новизна научных исследований

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

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

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

условия для ускорения заживления язв.

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

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

Положения, выносимые на защиту

1. Обогащенная тромбоцитами плазма в комбинации с гранулированным сорбентом асептисорб-А позволяет обеспечить в моделированных кровоточащих язвах желудка надежный гемостаз и сокращение времени остановки кровотечения с 29,0(27,5;30,5) до 3,0(2,5;4,0) сек при $p < 0,01$ (в 9,7 раза).
2. Комбинированное использование пневмоаппликации асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в лечении кровоточащих язв желудка у собак приводит не только к гемостатическому эффекту, но и к быстрому стиханию воспалительных явлений, качественно ускоряя при этом процессы заживления экспериментальных язв с 15,0 (15,0;16,0) до 8,0 (8,0;8,5) сут при $p < 0,01$ (в 1,9 раза).
3. Разработанный метод эндоскопической остановки кровотечения с применением гранулированного сорбента асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в комплексном лечении больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами дает возможность обеспечить надежный гемостаз в 96,5 % ($p=0,04$) и снизить частоту рецидива геморрагии с 10,9% до 3,5% ($p=0,04$).
4. Использование новых эндоскопических и технологических приемов в лечении больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии позволяет уменьшить число неотложных операций в 2,6 раза, сократить длительность пребывания в стационаре с 9,0(8,0;10,0) до 6,0(5,0;7,0) при $p < 0,01$ (в 1,5 раза) и снизить летальность в 2,6 раза.

Степень достоверности и апробация результатов

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

Результаты диссертационной работы доложены на: конференции с

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

Личный вклад

Автором изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная современным аспектам лечения больных с гастродуоденальными кровотечениями. Автор лично участвовал в разработке дизайна и концепции исследования, в проведении экспериментального исследования, в разработке способа эндоскопического гемостаза, в проведении клинических исследований. Самостоятельно проводил статистическую обработку результатов исследований, принимал участие в написании заявки на изобретение и статей, отражающих основные результаты клинико-экспериментального исследования; выступал с результатами исследования на всероссийских и межрегиональных конференциях.

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

Публикации

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

Структура и объем диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Современное состояние проблемы

Проблема лечения гастродуоденальных кровотечений является одной из наиболее сложных в практике хирургов. По данным РОХ, ежегодно в Российской Федерации регистрируется от 90 до 160 случаев желудочно-кишечных кровотечений на 100 000 населения [33, 36, 103, 115, 146,183].

Проблема гастродуоденальных кровотечений актуальна не только в Российской Федерации, но и во всем мире. К примеру, только в США ежегодно более 300 000 больных госпитализируются в стационары в связи с развитием острого гастродуоденального кровотечения. С экономической точки зрения эта проблема так же стоит очень остро, что связано с колоссальными расходами экономик стран мира на лечение больных с этим недугом [64, 118,155, 167, 192, 198].

В структуре гастродуоденальных кровотечений на долю кровотечений язвенной этиологии приходится от 50 до 70% [15, 34, 154, 187].

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – это хроническое рецидивирующее заболевание, с различными вариантами течения, характеризующееся формированием язвенного дефекта слизистой оболочки и подслизистого слоя, вследствие локального воспалительно-некротического процесса при нарушении равновесия интрагастральных факторов агрессии и защиты [5, 13, 202].

Язвенная болезнь носит хронический, часто рецидивирующий характер, поражая молодой трудоспособный возраст. Даже при применении современных методов терапии у 2-20 % больных клинико-эндоскопической ремиссии язвенной болезни достичь не удастся, а прогрессирование язвенной болезни неизбежно сочетается с развитием ее осложнений, в структуре которых первое место занимают гастродуоденальные кровотечения (40-51%), развивающиеся у каждого 10 больного с язвенной болезнью [21, 14, 17, 35, 79, 162].

Во всем мире распространенность язвенной болезни составляет от 5 до 25%. Только в Российской Федерации на диспансерном учете состоит более 3 миллионов больных с язвенной болезнью желудка и ДПК. Смертность от язвенной болезни колеблется в разных странах от 6,0 до 7,1 на 100 000 населения, причем большая часть летальных исходов связана именно с осложнениями гастродуоденальных язв [20, 28, 77, 129, 187].

Ежегодно около 70-80 тысяч больных, страдающих язвенной болезнью, подвергаются оперативному лечению. При этом операции выполняются, в основном, в экстренном порядке в связи с развитием осложнений. Доля плановых операций при данной патологии в последние годы значительно снизилась, что связано с изменением концепции лечения язвенной болезни, а также в связи с появлением в клинической практике эффективных противоязвенных препаратов [42, 69, 72, 73].

Большая часть оперативных вмешательств приходится именно на кровоточащие гастродуоденальные язвы. Следует отметить, что выполнение экстренных операций при развитии кровотечения из гастродуоденальной язвы значительно ухудшает результаты лечения больных. Это подтверждается высокой послеоперационной летальностью, которая в Российской Федерации колеблется в пределах 20-25%, а у больных пожилого и старческого возраста послеоперационная летальность достигает 50% [53, 70, 88, 92].

Патогенез язвенных гастродуоденальных кровотечений тесно связан с патогенезом язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В настоящее время наиболее признанной теорией язвообразования считается кислотно-пептическая теория, согласно которой возникновение язвенного дефекта происходит в результате дисбаланса между факторами агрессии желудочного и дуоденального содержимого и факторами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. К факторам агрессии относят повышение выработки соляной кислоты и пепсиногена обкладочными клетками желудка, в результате увеличения их количества, гиперпродукции гастрина, а также нарушения нейрогуморальной регуляции процессов секреции желудочного

сока. К факторам защиты относят желудочную слизь, секрецию слизистой желудка щелочного бикарбоната, неизмененное микроциркуляторное русло стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также способность к регенерации клеток слизисто - подслизистого слоя стенки органа. У здоровых лиц защитные факторы, всегда преобладают над факторами агрессии. При развитии дисбаланса между этими факторами с преобладанием факторов агрессии, развивается патологический процесс, характеризующийся воспалительной альтерацией слизисто-подслизистого слоя, морфологическим субстратом которого и выступает гастродуоденальная язва. При прогрессировании воспалительного процесса в области язвенного дефекта происходит повреждение сосудистой стенки, что приводит к развитию язвенного кровотечения [24, 67, 68].

Существенным фактором в изучении этиологии и патогенеза язвенной болезни сыграло открытие в 1983 г. учеными В. Marshall и J. Warren инфекционного возбудителя язвенной болезни *Helicobacter pylori*. Вырабатывая ряд ферментов (уреаза, протеазы, фосфолипазы и др.) *Helicobacter pylori* оказывает повреждающее действие на защитный барьер слизистой оболочки желудка, что, в конечном итоге, приводит к формированию язвенного дефекта [26].

Гастродуоденальные язвы также могут формироваться в связи с факторами, не связанными с патогенезом язвенной болезни. Данные поражения желудочно-кишечного тракта в литературе принято обозначать как "симптоматические" или острые язвы, при которых имеется четкая связь с провоцирующими факторами при коротком анамнезе развития заболевания [16, 43, 98, 110].

По данным Воронежского городского центра по лечению больных с желудочно-кишечными кровотечениями более половины язвенных гастродуоденальных кровотечений развивается в результате острых, а не хронических язв, причем в структуре гастродуоденальных кровотечений доля кровотечений из острых гастродуоденальных язв увеличивается из года в год [25, 115, 121, 125].

Кровотечения из острых стресс-язв наиболее часто встречаются в пожилом и старческом возрасте, у больных с ожогами, после тяжелых оперативных вмешательств, при остром инфаркте миокарда, сердечно-сосудистой недостаточности, уремии, сепсисе и других неотложных состояниях. Возникновение этого грозного осложнения у таких категории больных значительно ухудшает результаты лечения и часто приводит к летальным исходам [18, 49, 50, 55, 189].

Одним из видов острых язв являются лекарственные изъязвления желудка и ДПК, так называемые, медикаментозные язвы или гастропатии. Наиболее часто они формируются при длительном неконтролируемом приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), широко распространенных в медицинской практике. Большое количество клинических случаев образования язв после приема НПВП привело к выделению НПВП-индуцированных язв в отдельную нозологию. Механизм ulcerогенного действия нестероидных противовоспалительных препаратов сложен, однако четко установлено, что производные салициловой кислоты блокируют выработку простагландинов и активность циклооксигеназы - эндопероксигеназы. Следствием данного патологического процесса является уменьшение гастропротективной функции слизи и бикарбонатов, снижение пролиферативной активности эпителия слизистой оболочки, а также ухудшение микроциркуляции стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, в результате чего происходит снижение защитных свойств слизистой оболочки желудка и развитие язвенных дефектов [26, 130, 149].

Специфическими особенностями НПВП-гастропатий авторы считают появление острых множественных гастродуоденальных эрозий и язв с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка, отсутствие локального воспаления и гистологических признаков гастрита, асимптомное течение, частая манифестация развитием осложнений, склонность язв к заживлению при отмене НПВП [30, 147, 182, 190].

Успех в лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями, по мнению множества авторов, возможен лишь при

использовании комплексного подхода. Основными факторами, определяющими успешное лечение больных с язвенными кровотечениями, являются: адекватный эндоскопический, медикаментозный, эндоваскулярный и хирургический гемостаз. При этом решающее значение в лечении таких больных занимают именно консервативные способы остановки язвенного гастродуоденального кровотечения, ведущее значение в которых занимает эндоскопический гемостаз, а оперативное лечение должно производиться лишь в тех случаях, когда все возможности консервативного лечения исчерпаны [46, 78, 80, 105, 138, 161].

В связи с этим особую актуальность приобретает изучение современных способов эндоскопической остановки гастродуоденальных кровотечений.

1.2.Способы эндоскопического гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях

Безусловным является положение, что решающая роль при оказании высококвалифицированной помощи больным с гастродуоденальными кровотечениями принадлежит эндоскопическому гемостазу. Применение лечебной эндоскопии у больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии, особенно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, тяжелой кровопотерей позволяет избежать оперативного лечения и снизить общую летальность [151, 153, 160, 169, 180, 193].

Современная эндоскопия обладает широким арсеналом средств, позволяющих осуществить надежную остановку кровотечения. Все они отличаются по природе воздействия, эффективности, доступности, безопасности и стоимости [104, 131, 152, 158, 186, 194].

По мнению В.Е. Баева, идеальное средство для эндоскопического гемостаза при гастродуоденальном кровотечении должно соответствовать следующим требованиям: надежное механическое сдавление кровоточащего сосуда; защита язвы от агрессивного воздействия желудочного содержимого; возможность его нанесения через эндоскоп; высокие гемостатические свойства, сохраняющиеся на фоне различных коагулопатий; большая площадь контакта с

кровью и кровоточащей поверхностью; наличие сорбционных, адгезивных и пластических свойства; длительное сохранение на поверхности источника кровотечения; положительное влияние на трофические и регенераторные процессы; антимикробное действие; отсутствие антигенных и токсических свойств; безопасность при нанесении; дешевизна и простота в производстве и применении [6, 27].

К основным методам эндоскопического гемостаза относят инъекционное введение лекарственных препаратов, физические методы, аппликационный и инсуффляционный методы, эндоскопическое клипирование кровоточащего сосуда, комбинированные методы. При этом решающим при проведении эндоскопического лечения гастродуоденальных кровотечений является не только осуществление первичного гемостаза, но и, что особенно важно, предотвращение рецидива язвенного кровотечения [31, 115, 159].

Одним из наиболее часто используемых в клинической практике, является инъекционный способ эндоскопического гемостаза, заключающийся в обкалывании и инфильтративной компрессии источника кровотечения лекарственными препаратами. Преимуществами данного метода является простота, доступность, дешевизна. Наименее успешен инъекционный метод при кровотечениях из хронических каллезных язв, а также при диаметре кровоточащего сосуда более 1 мм [11, 44, 122, 170, 171].

Наиболее часто в качестве гемостатического средства при инъекционном эндоскопическом гемостазе используют 5% раствор аминокaproновой кислоты, раствор адреналина в разведении 1:10000, растворы склерозантов, и др. Механизм действия инъекционного гемостаза заключается в сдавлении источника кровотечения инфильтратом, создаваемым при паравазальном введении лекарственного раствора, а также фармакологическими механизмами действия вводимых препаратов [51, 66, 119, 143, 197].

При применении лекарственных препаратов с целью инъекционного гемостаза необходимо, чтобы препарат отвечал определенным требованиям: низкая скорость всасывания, отсутствие местно повреждающего действия на

ткани, доступность и невысокая стоимость препарата. В последние годы для гемостаза активно применяют растворы склерозантов: 96% раствор этилового спирта, этоксисклерол и др. Механизм действия при введении этилового спирта заключается в дегидратации и фиксации стенки поврежденного сосуда к окружающим тканям, что приводит к деструкции клеток эндотелия сосуда и образованию плотного тромба, но при этом, применение абсолютного этанола имеет ряд существенных недостатков: во-первых, введение препарата в малых дозах является зачастую недостаточным, во-вторых, гемостаз при введении абсолютного этанола достигается за счет тромбоза сосудов, некроза тканей и воспаления в месте инъекции, что может привести к перфорации стенки органа в 1-3% случаев [65, 135, 145].

Широкое распространение в клинической практике получили физические способы эндоскопического гемостаза, одним из которых является лазерная фотокоагуляция. Как метод эндоскопического гемостаза применение лазерной фотокоагуляция основано на использование лазерного излучения с целью создания коагуляционного некроза в области кровоточащей язвы. Применяются лазеры высокой мощности более 10 Вт. Эффективность лазерной фотокоагуляции при язвенных гастродуоденальных кровотечениях наблюдается в 80-90% случаев, частота рецидивов после успешно проведенной коагуляцией находится на высоком уровне, достигая 28%. Преимуществом лазерной коагуляции является бесконтактность, но при этом данный метод имеет технические ограничения. При продолжающемся струйном кровотечении, поступающая из аррозированного сосуда кровь рассеивает лазерный пучок, тем самым, ослабляя коагулирующее действие. При наличии сгустка на поверхности язвенного дефекта так же невозможно обеспечить лазерный гемостаз. Для остановки кровотечения при продолжающемся кровотечении необходимо увеличить мощность излучения и длительность экспозиции, что, в свою очередь, повышает риск перфорации. Выходом из данной проблемы явилось использование контактной лазерной коагуляции, но при этом утрачивается главное преимущество данного метода его бесконтактность. Высокая стоимость применения лазерной фотокоагуляции, при

наличии других недостатков данного способа, ограничивают возможность его применения в клинической практике [76, 83, 112].

Наиболее распространенным методом эндоскопического гемостаза является диатермокоагуляция. Выделяют несколько способов ее использования: монополярная, биполярная, мультиполярная диатермокоагуляции, а также с использованием жидкости - жидкостная диатермокоагуляция. При биполярной диатермокоагуляции гемостаз достигается за счет образования коагуляционного некроза между двумя расположенными электродами при замыкании электрической цепи. При коагуляции сосуда тромб образуется в сосуде, как непосредственно на месте коагуляции, так и на протяжении, вследствие распространения зоны коагуляционного некроза. При использовании монополярной коагуляции повреждение тканей более обширное и глубокое, чем при использовании биполярного метода. В связи с этим целесообразно использовать биполярную диатермокоагуляцию при кровотечении из мелких сосудов, а при кровотечении из более крупных предпочтение отдается монополярному способу. Несмотря на множество преимуществ диатермокоагуляции, данный метод не лишен недостатков. Одним из наиболее грозных осложнений при его применении является глубокий некроз стенки органа, что может приводить к перфорации. Метод диатермокоагуляции является контактным и при отведении диатермозонда возможно возобновление кровотечения за счет отрыва образовавшегося тромба [90, 134, 141, 172].

Решением основного недостатка способа электрокоагуляции в виде прилипания электрода к источнику кровотечения явилась разработка способа «жидкостной» диатермокоагуляции, разработанного сотрудниками кафедры факультетской хирургии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко совместно с врачами-эндоскопистами больницы скорой медицинской помощи №1 г. Воронежа Е.А. Смольяниновым и А.А. Бондаренко. Коагуляция источника кровотечения при применении "жидкостной" диатермокоагуляции происходит через электролит, что дает возможность коагулировать непосредственно кровоточащий сосуд без последующего отрыва электрода от коагуляционного струпа. Кроме того, данный

метод является более щадящим, и в меньшей степени вызывает повреждение окружающих тканей, чем традиционная электрокоагуляция [10, 60].

Альтернативой методу электрокоагуляции является метод термокаутеризации, заключающийся в прижигании источника кровотечения разогретым алюминиевым цилиндром-зондом, покрытым тефлоновым напылением. Замыкание электрической цепи приводит к разогреванию алюминиевого цилиндра до 150 градусов. С помощью раскаленного наконечника прижигают источник кровотечения, в результате чего наступает коагуляционный гемостаз. Использование тефлона в качестве напылителя, снижает возможность пригорания тканей к зонду и повышает эффективность данного метода. Однако, данный метод также является контактным и возможность отрыва коагуляционного струпа при его применении сохраняется. Кроме того, локальное воздействие высокой температуры приводит к формированию глубоких деструктивных процессов в области окружающих источник кровотечения тканей, что ухудшает репаративные процессы в области язвенного дефекта и является предпосылкой к развитию повторных кровотечений [156, 163, 188].

Эффективным бесконтактным способом эндоскопического гемостаза является аргоно-плазменная коагуляция. Аргоно-плазменная коагуляция - метод гемостаза, основанный на применении воздействия высокочастотного электрического тока в потоке ионизированного аргона. Безусловным преимуществом данного метода является его бесконтактность, так как воздействие производится на расстоянии от 2 до 10 мм от источника геморрагии, и при удалении электрода нет угрозы отрыва сгустка. Кроме того, глубина коагуляции не превышает 3 мм, что позволяет избежать возможности перфорации стенки органа. Недостатком аргоно-плазменной коагуляции является высокая стоимость аппаратуры, что ограничивает возможности ее применения. Эффективность первичного эндоскопического гемостаза при использовании аргоно-плазменной коагуляции достигает 95-98%, но возникновение рецидивов геморрагии, даже после успешно проведенной первичной остановки кровотечения, достигает 12,5-15% случаев, что, возможно, связано с

«минимально-агрессивным» воздействием коагуляции на источник кровотечения, а также с отсутствием защиты коагуляционного струпа от воздействия агрессивной среды желудочного сока [108, 113, 184, 191, 199].

Распространение получил метод радиоволновой коагуляции, основанный на воздействии радиоволн. При применении радиоволновой коагуляции происходит радиочастотное выпаривание тканей с образование поверхностного слоя некроза. Электрод при использовании данного метода все время остается холодным и не вызывает ожога окружающих тканей. Эффект коагуляции также связывается с вазоконстрикцией и выпариванием межклеточной жидкости, что приводит к дополнительному спазмированию аррозированных сосудов. Преимуществом радиочастотной коагуляции является его безопасность и низкий риск перфорации стенки органа. Радиочастотная коагуляция позволяет обеспечить первичный эндоскопический гемостаз в 95-97% случаев, но частота рецидивов остается высокой (10-13% случаев), что объясняется схожими с аргоно-плазменной коагуляцией недостатками [59, 91].

Одним из эффективных способов эндоскопического гемостаза при язвенном гастродуоденальном кровотечении является клипирование, заключающееся в сдавлении источника кровотечения танталовой клипсой. Клипса проводится через инструментальный канал эндоскопа и фиксируется клипатором на основание сосуда, при этом достигается надежная остановка кровотечения. Различают прямое клипирование - когда клипсу накладывают непосредственно на основание кровоточащего сосуда и непрямое - захват сосуда вместе с краями язвы и окружающими источник кровотечения тканями. Преимуществом клипирования считается его эффективность при кровотечениях из крупных аррозированных сосудов (более 2 мм в диаметре). К недостаткам данного способа эндоскопического гемостаза относят его техническую сложность, что требует высокой подготовки врачей-эндоскопистов. Ограниченная возможность клипирования наблюдается при остановке гастродуоденального кровотечения из хронических каллезных язв, края которых, как правило, плотные, ригидные и при наложении клипс не удается сдавить источник кровотечения. Следует отметить,

что даже после удачно проведенного эндоклипирования рецидивы кровотечения возникают в 1,8-37% случаев [54, 142, 157, 181, 201].

Аппликационный метод эндоскопического гемостаза является одним из первых в лечебной эндоскопии. Для аппликации на поверхность кровоточащей язвы используют сосудосуживающие и гемостатические препараты: тромбин, фирроген, капрофер, амифер, ферракрил, фибриновый и медицинский клеи и др. Способ аппликационного эндоскопического гемостаза путем нанесения на источник кровотечения клеевых композиций и пленкообразующих веществ, однако, клеевые композиции обладают водоотталкивающими свойствами, отторжение полимерной пленки от кровоточащего дефекта происходит в течении от нескольких часов до одних суток, поэтому время ее лечебного действия резко ограничено. При этом следует отметить, что пленкообразующие полимеры не обладают местными гемостатическими свойствами, а выполнение самой лечебной процедуры имеет определенные сложности. Преимуществом аппликационного метода является его простота, однако, эффективность применения данного метода для эндоскопической остановки продолжающегося язвенного кровотечения считается низкой. Однако, возможность защиты язвенного дефекта от агрессивных факторов желудочного и дуоденального содержимого при его применении, позволяет широко использовать данный метод с целью профилактики рецидива кровотечения [8,109 , 116].

В последние годы в литературе появились сведения о применении для эндоскопического гемостаза язвенных гастродуоденальных кровотечений порошкообразных гемостатических систем EndoClot и Hemospray. Нанесение данных препаратов на источник гастродуоденального кровотечения приводят к образованию плотного сгустка. Однако, еще не накоплен достаточный опыт их применения, кроме того, данные препараты имеют высокую стоимость, что ограничивает возможности их широкого использования в клинической практике [105, 106].

С целью повышения надежности эндоскопического гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях используется сочетание нескольких

методов остановки кровотечения, которые дополняют друг друга. Данный способ получил название комбинированного эндоскопического гемостаза. Наиболее часто используют инъекционное обкалывание источника кровотечения в комбинации с физическими способами эндогемостаза – аргоно-плазменной коагуляцией или диатермокоагуляцией, или лазерной фотокоагуляцией и др. Эффективный первичный эндоскопический гемостаз при использовании комбинированных способов остановки язвенного кровотечения достигается в 95-98% случаев. Однако, рецидивы даже при комбинированном способе эндогемостаза встречаются у 20-25% больных [32, 45, 52, 111, 139, 164].

Таким образом, на сегодняшний день нет единого универсального способа эндоскопической остановки язвенного гастродуоденального кровотечения. В связи с этим разработка новых и совершенствование уже используемых способов эндоскопического гемостаза является актуальной проблемой в современной неотложной гастрохирургии [37, 71, 107].

1.3. Гранулированные сорбенты, их свойства и применение в хирургической практике

Гранулированные сорбенты или биологически активные дренирующие сорбенты или - синтетические полимерные лекарственные вещества, способные набухать в водной среде с образованием мягко-эластичных гелей. Способом получения данных препаратов является синтетическое сшивание путем полимеризации поливинилового спирта, декстрана. Реже встречаются гранулированные сорбенты - производные акриламида, метакрилата и этиленгликоля. К биологически активным дренирующим сорбентам - производным поливинилового спирта - относят асептисорб (гелевин) и его производные, на основе декстрана получены сефадекс, цитодекс [2, 22, 47].

Основными направлениями использования гранулированных сорбентов считаются лабораторная и медицинская практика. В лабораторной практике гранулированные сорбенты используются в хроматографии и гель-фильтрация. В клинической практике биологически активные дренирующие сорбенты получили

широкое распространение в лечении гнойных ран, трофических язв различной этиологии, при лечении синдрома диабетической стопы, пролежней и др. Гранулированные сорбенты также используются и в фармакологической промышленности в качестве носителя лекарственных средств [3, 9].

Механизм действия биологически активных дренирующих сорбентов-многофакторный, и заключается в мощном гидрофильном дренирующем эффекте. Нанесение гранулированного сорбента на раневую поверхность приводит к очищению ран, стиханию воспаления, а также к быстрой смене фаз течения раневого процесса. Кроме того, гранулированные сорбенты обладают антибактериальными свойствами, что позволяет широко применять их в гнойной хирургии. Биологически активные дренирующие сорбенты не вызывают аллергических реакций, безопасны в использовании и разрешены к применению даже у детей и беременных [22].

В Институте хирургии имени А.В. Вишневского разработаны биологически активные дренирующие сорбенты нового поколения, являющиеся производными гелевина: асептисорб-А (аниловин) - имеет дополнительно обезболивающий эффект, благодаря местному анестетику анилокаину. Его применении обеспечивает пролонгированное обезболивающее действие в течение 24 часов; асептисорб-Д (диовин) - наделен антисептическими свойствами в связи с введением в его состав диоксидина; асептисорб-ДТ (диотевин) - помимо антисептических свойств обладает также и протеолитической активностью, благодаря включенному в его состав ферменту террилитин; асептисорб-ДК - в своем составе содержит диоксидин и протеолитический фермент коллагеназу, что позволяет эффективно лизировать некротизированные ткани [2, 3, 48].

Уже в первые минуты после нанесения сорбентов на гнойную рану осуществляется десорбция лекарственных средств в рану. Полная десорбция происходит в течение 24 часов, при этом в течении первого часа более 60% от введенного количества лекарственного вещества десорбируется в рану. Антимикробные композиции сорбентов обеспечивают подавление в ране как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры. Кроме того, все они

обладают неспецифическими гемостатическими свойствами, что связано уникальной способностью адсорбировать на поверхности гранул плазменные факторы коагуляционного каскада при их контакте с кровоточащей поверхностью [3, 9, 18, 101].

Новое направление клинического использования биологически активных дренирующих сорбентов связано с именем профессора Е.Ф. Чередникова. Им разработана и научно обоснована концепция применения гранулированных сорбентов в неотложной хирургической гастроэнтерологии, а именно, в эндоскопическом лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта [1, 86, 94].

Механизм действия гранулированных сорбентов при эндоскопическом лечении объясняется их биологическими свойствами. Гранулированные сорбенты при их пневмоинсуффляции на дефект набухают и превращаются в мягкоэластичный гидрогель, надежно фиксирующийся и удерживающийся на гастродуоденальных язвах в течение 5-7 дней. Гидрогель не растворяется в желудочном соке и защищает язвенный дефект от агрессивного воздействия желудочного и дуоденального содержимого, создавая условия для быстрой и качественной регенерации гастродуоденальных эрозий и язв. При этом происходит блокирование местных рецепторов, улучшение микроциркуляции в области язвенного дефекта и снижения отека и воспалительных явлений в язве; после стихания воспалительных явлений наступает процесс регенерации. В этом случае гранулированный сорбент в виде гидрогеля выполняет функцию эндопротектора, стимулируя регенераторные процессы, что способствует качественному заживлению гастродуоденальных язв без выраженной рубцовой деформации [58, 96, 97, 99].

Разработанный способ эндоскопических пневмоинсуффляций гранулированными сорбентами показал свою эффективность и при лечении гастродуоденальных кровотечений. Механизм действия гранулированного сорбента при гастродуоденальном кровотечении автор объясняет следующим образом: на поверхности гранул сорбентов происходит адсорбция и абсорбция

факторов коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза, при этом, сорбент выступает в роли «матрицы», на которой происходит формирование плотного тромба, защищенного гранулированным сорбентом от агрессивного воздействия соляной кислоты и пепсина [61, 62, 84, 85, 100].

Развитием научного направления явились работы учеников профессора Е.Ф. Чередникова. А.Р. Баткаев впервые применил биологически активный дренирующий сорбент гелевин в эндоскопическом гемостазе неязвенных гастродуоденальных кровотечений. Е.Е. Чередников изучил возможность применения традиционных способов эндоскопического гемостаза в комбинации с пневмоинсуффляциями гранулированного сорбента диовина у больных с синдромом Меллори-Вейсса, что позволило обеспечить надежный гемостаз, снизить количество повторных геморрагий и отказаться от оперативного лечения у больных с пищеводно-желудочным кровотечением при разрывно-геморрагическом синдроме [7, 93, 195].

А.В. Попов показал эффективность комбинированных эндоскопических пневмоинсуффляции диовина и диотевина у больных с неосложненными и длительно не рубцующимися язвами. О.Г. Деряева применила комбинированные пневмоинсуффляции биологически активными дренирующими сорбентами анилодиовина, диовина и диотевина в комплексном эндоскопическом лечении гастродуоденальных кровотечений у больных многопрофильного стационара с различной тяжелой сопутствующей патологией, что позволило снизить частоту рецидивов кровотечения у этой группы больных в 3,7 раза и уменьшить необходимость проведения экстренных хирургических вмешательств на 11,8 %, при сокращении общей летальности в 3,1 раза [23, 41, 74].

В.В. Адианов показал эффективность комплексного применения биологически активного дренирующего сорбента асептисорб-А в эндоскопическом и хирургическом гемостазе гастродуоденальных кровотечений у больных повышенного операционного риска [4].

Таким образом, применение гранулированных сорбентов в лечении гастродуоденальных кровотечений является высокоэффективным методом,

позволяющим улучшить результаты лечения больных с желудочно-кишечными кровотечениями. Однако, авторы отмечают, что использование одного сорбента в эндоскопическом гемостазе язвенных гастродуоденальных кровотечений может сопровождаться повторными геморрагиями, что связывается с их недостаточной гемостатической активностью [23, 50].

С целью повышения эффективности применения гранулированных сорбентов в комплексном эндоскопическом лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений перспективным, на наш взгляд, может быть использование гранулированных сорбентов в комбинации с гемостатическими средствами, в частности, с обогащенной тромбоцитами плазмой.

1.4. Обогащенная тромбоцитами плазма: биологические свойства и клиническое применение

Обогащенная тромбоцитами плазма - это плазма крови, концентрация тромбоцитов в которой превышает нормальную в 3-4 раза. В норме концентрация тромбоцитов в крови здорового человека составляет 220 000 клеток в 1 мкл. Клинически эффективной считают концентрацию тромбоцитов 800 тысяч - 1 млн. тромбоцитов в 1 мкл крови [40, 177].

Основными биологическими свойствами обогащенной тромбоцитами плазмы являются высокая гемостатическая активность и способность инициировать и ускорять процессы регенерации тканей [65, 165].

Обогащенная тромбоцитами плазма является высокоэффективным биологически активным гемостатическим средством. Тромбоциты обеспечивают первичную остановку кровотечения путем образования тромбоцитарной пробки за счет адгезии и агрегации тромбоцитов в месте повреждения сосудистой стенки. Ключевым медиатором в процессе тромбоцитарного гемостаза выступает GPIIb/IIIa – фактор, способствующий присоединению активированных тромбоцитов к белкам плазмы, прежде всего к фибриногену/фибрину с формированием фибринового сгустка, представляющего собой плотную фибриновую сеть, обогащенную тромбоцитами. Наряду с этим тромбоциты

содержат значительное количество тромбоцитарных и плазменных факторов свертывания (фактор V, фактор IX, S-протеин, антитромбин), которые принимают участие во всех этапах коагуляционного каскада. В процессе активации тромбоцитов происходит высвобождение депонированных факторов свертывания, наиболее важным из которых является тромбоцитарный тромбопластин, активирующий факторы свертывания и защищающий их от действия антитромбина III. Тромбоцитарный тромбопластин служит матрицей для взаимодействия плазменных факторов гемокоагуляции и образования их активных комплексов [39, 126, 174].

Наряду с гемостатическими свойствами обогащенная тромбоцитами плазма имеет уникальную биологически детерминированную способность инициировать и ускорять регенерацию поврежденных тканей. Процесс регенерации является комплексом сложных процессов, регулируемых сигнальными протеинами. Этот процесс является еще до конца не изучен, но бесспорным является факт, что тромбоциты играют в нем ключевую роль, за счет способности выделять из своих α -гранул факторы роста [144, 175, 178].

A-гранулы тромбоцитов содержат множество протеинов, оказывающих ключевое влияние на процесс репарации. Среди них наиболее важное значение имеют тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста ($TGF-\beta$), эпидермальный фактор роста (PDEGF), сосудистый фактор эндотелиального роста (VEGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF), фактор роста фибробластов (β FGF), фактор роста эпителия (EGF) и др. Следует отметить, что факторы роста в α -гранулах тромбоцитов содержатся в определенном, генетически детерминированном соотношении, что позволяет использовать данные биологически активные пептиды в клинической практике [166, 176].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF A+B) способствует активации и пролиферации фибробластов, стимулирует синтеза коллагена и глюкозаминов, ускоряет образования грануляционной ткани, а так же стимулирует ангиогенез. Трансформирующий фактор роста ($TGF-\beta_1$ и β_2) участвует в регуляции метаболизма тканей, процессах апоптоза клеток, ускоряет синтез белков

межклеточного матрикса. Эпидермальный фактор роста (PDEGF) активирует пролиферацию эпителиальных клеток, способствует закрытию дефектов слизистых оболочек, кожных ран. Сосудистый фактор эндотелиального роста (VEGF) стимулирует рост новых кровеносных сосудов в месте повреждения, IGF - инсулиноподобные факторы роста стимулируют процессы пролиферации клеток, активируют неоангиогенез, а так же способствуют заживлению мышечной ткани. Фактор роста фибробластов (β FGF) - стимулирует пролиферацию клеток соединительной ткани, улучшает качество заживления мышечной ткани. При активации тромбоцитов содержимое α -гранул секретируется через клеточную мембрану, при этом биологически активные белки переходят в активное состояние и начинают взаимодействовать с рецепторами фибробластов, мезенхимальных клеток, клеток эндотелия сосудов, эпителиальных клеток, что способствует переходу данных клеток в биологически активное состояние. Факторы роста не воздействуют на ядро и хромосомный аппарат клеток, а непосредственным местом их применения является рецепторы цитоплазматической мембраны. Данное обстоятельство определяет отсутствие мутагенного эффекта при клиническом применении обогащенной тромбоцитами плазмы [128, 178, 179].

В качестве монокомпонента, а также в комбинации с другими гемостатическими агентами: гемостатической губкой, марлей, пропитанной транексамовой кислотой и др., обогащенную тромбоцитами плазму широко используют в клинической практике. Она успешно применяется в кардиохирургии для обеспечения местного гемостаза при проведении стернотомии, в торакальной хирургии для эндоскопического гемостаза легочных кровотечений. С целью профилактики повторных кровотечений в оториноларингологии во время проведения тонзилэктомии. В челюстно-лицевой хирургии при остановке кровотечений при экстракции зубов и др. [82, 120, 124, 132, 140, 196].

В качестве средства, способствующего ускорению процессов регенерации, обогащенная тромбоцитами плазма применяется в травматологии при

оперативном лечении сложных, длительно не срастающихся переломов, при лечении деформирующего артроза и повреждений капсульно-связочного аппарата [12, 63, 81, 114, 185, 200].

Обогащенная тромбоцитами плазма активно применяется в хирургии при лечении трофических язв, синдрома диабетической стопы, гнойно-септических ран, хронического остеомиелита, ожогов и др. [38, 127, 133, 136, 137].

А.А. Глухов, А.П. Остроушко, Е.В. Микулич показали положительные результаты применения обогащенной тромбоцитами плазмы в комплексе с гидроимпульсной санацией в лечении экспериментальных гнойных ран и экспериментального остеомиелита [87, 150].

John L. Wallace в эксперименте на крысах показал возможность применения обогащенной тромбоцитами плазмы на модели острой язвы желудка. Однако, дальнейших исследований о клиническом применении данного метода в доступной литературе не обнаружено [173].

Таким образом, обогащенная тромбоцитами плазма является лекарственным препаратом, сочетающим в себе способность обеспечивать надежный гемостаз, одновременно ускоряя процессы регенерации поврежденных тканей организма, не вызывая при этом злокачественного перерождения. Перспективным видится возможность использования обогащенной тромбоцитами плазмы в эндоскопическом лечении осложненных кровотечением гастродуоденальных язв. Однако, следует отметить, что эндоскопический гемостаз гастродуоденальных кровотечений происходит в условиях воздействия агрессивных факторов желудочного и дуоденального содержимого. Использование одной обогащенной тромбоцитами плазмы в этих условиях считаем малоэффективным, что связано с воздействием соляной кислоты, пепсина и др. факторов на белковые компоненты обогащенной тромбоцитами плазмы. Функцию эндопротектора в этом случае может выполнить один из гранулированных сорбентов, которые также обладают гемостатическими свойствами и успешно применяются в эндоскопическом лечении кровоточащих гастродуоденальных язв. Комбинацию таких препаратов - обогащенной

тромбоцитами плазмы и биологически активного гранулированного сорбента в новом направлении - для эндоскопической остановки желудочно-кишечного кровотечения ранее не применяли.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Экспериментальный раздел диссертационного исследования выполнен на 12 лабораторных животных (беспородные собаки) массой от 10 до 15 кг. За основу в серии наших опытов взята модель язвы желудка, ранее описанная профессором Е.Ф. Чередниковым [57,95,102]. Модель язвы воспроизводилась следующим образом: животным под внутривенным наркозом (золетил 100 - 7,5 мг/кг) во время выполнения гастроскопии пункционной иглой производили инъекцию 96% этилового спирта в количестве 3,0 мл в подслизистую основу антрального отдела стенки желудка (рисунок 1А). После этого внутривенно вводили винкристин с расчетом 0,01 мг/кг массы животного. На 3-4 день после инъекции этилового спирта у животных наблюдалось развитие типичной язвы желудка. Она была около 1,0 см в диаметре, округлой формы, края отечные, инфильтрированные, дно покрыто фибринозным налетом. Каждой собаке воспроизводили сразу по две язвы: одна была контрольной, другая – опытной (рисунок 1Б). Таким образом, на 24 язвах желудка были выполнены все экспериментальные исследования.

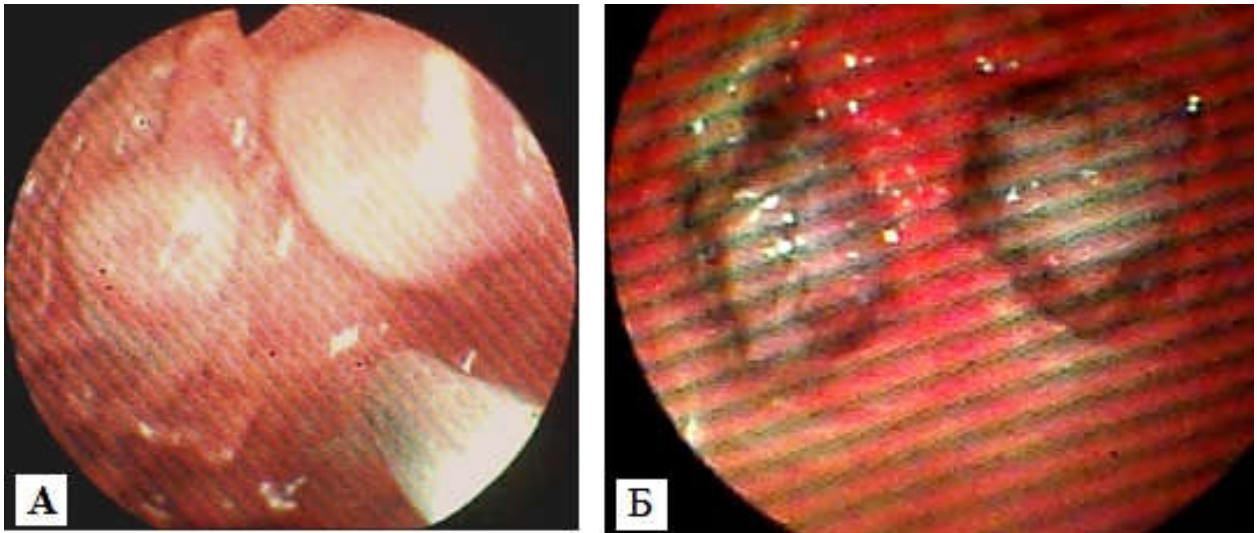


Рисунок 1 - Опыт 8. Воспроизведение язвы желудка. Введение 96% этилового спирта в подслизистый слой стенки желудка (А). Контрольная и опытные язвы до начала лечения (Б)

Травматизация биопсийными щипцами краев и дна язвенного дефекта давала возможность вызывать умеренное кровотечение. Для усиления кровотечения лабораторному животному внутривенно вводили гепарин 100 ЕД/кг массы тела собаки (рисунок 2А,Б).

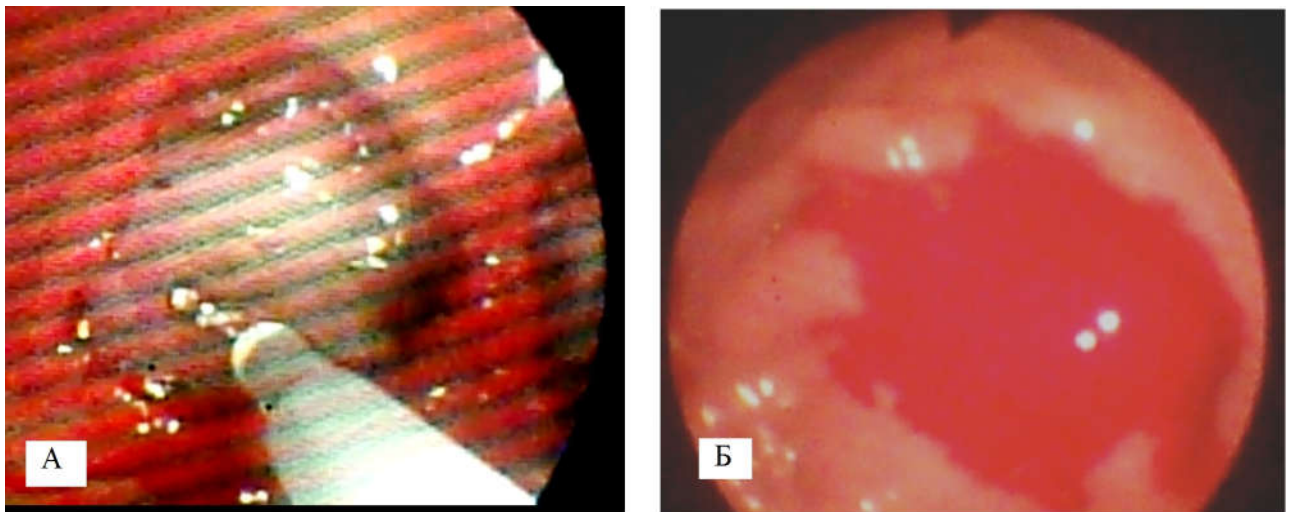


Рисунок 2 - Опыт 8. Воспроизведение кровотечения. Травматизация дна язвы биопсийными щипцами (А). Активное кровотечение из язвы желудка (Б)

В опытных язвах остановку кровотечения производили путем эндоскопической инсуффляции порошкообразного асептисорб-А с последующей

аппликацией аутоплазмы животного, обогащенной тромбоцитами (рисунок 3).

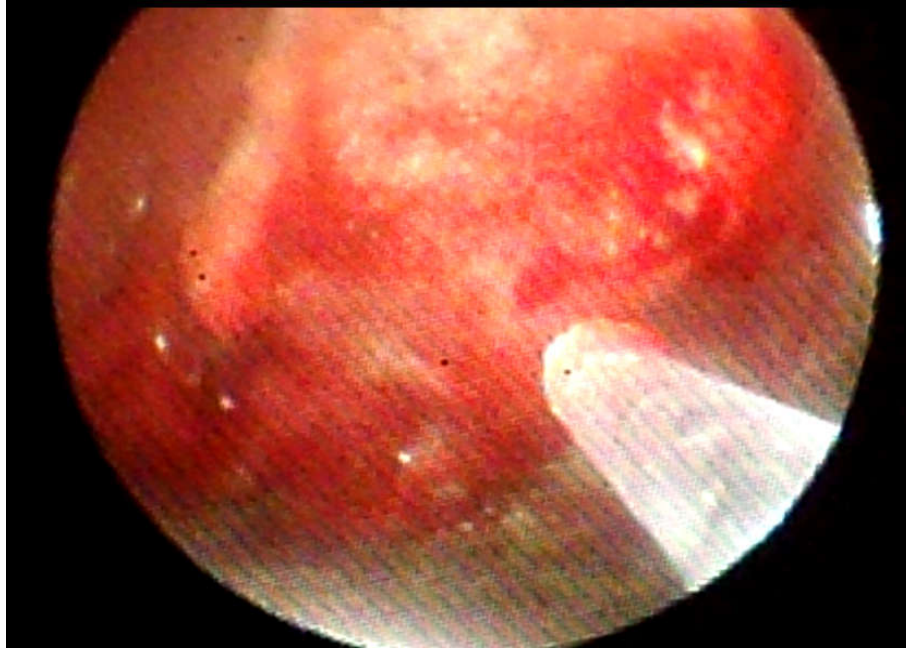


Рисунок 3 - Опыт 8. Эндоскопический гемостаз опытной язвы: на область кровоточащего дефекта нанесен порошкообразный асептисорб-А и плазма, обогащенная тромбоцитами

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

Динамическое эндоскопическое исследование у животных производилось через день с обязательным взятием гастробиопсий. При этом производили лечение опытных язв асептисорбом-А и аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами согласно разработанной методике. Оценку результатов исследования производили по следующим показателям: время гемостаза, наличие повторных кровотечений, сроки и качество заживления язвенных дефектов.

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

консультированы профессором В.И. Даниленко.

Клинические исследования проведены на базе хирургических и эндоскопического отделений БУЗ ВО "ВГКБСМП №1". В исследование были включены 112 больных проходивших лечение по поводу кровоточащих гастродуоденальных язв.

Мужчин среди всех больных с гастродуоденальными кровотечениями было 79 (71%), женщин - 33 (29%) (рисунок 4).

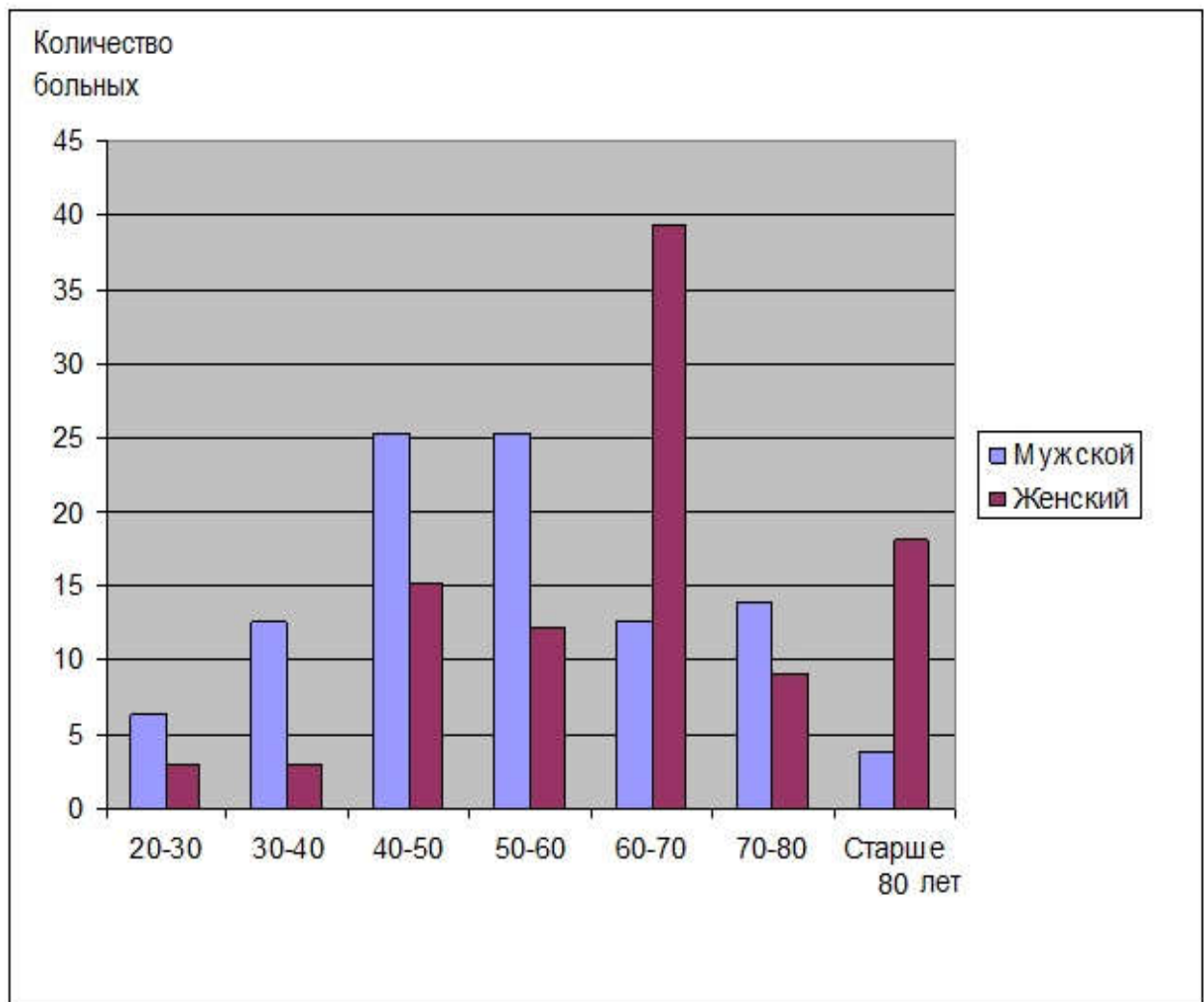


Рисунок 4 - Гистограмма распределения больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами в зависимости от пола и возраста

Средний возраст больных составил 57,5(44,5;67,5). У мужчин язвенные кровотечения наблюдались преимущественно в возрасте от 40 до 60 лет, у женщин наибольшее количество язвенных кровотечений приходилось на пожилой

и старческий возраст.

При поступлении всем больным производилась неотложная эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС). В зависимости от источника кровотечения больные распределялись следующим образом: симптоматические гастродуоденальные язвы – 78 (69,6%) чел., язвенная болезнь желудка и ДПК – 34 (30,4%) чел (рисунок 5).

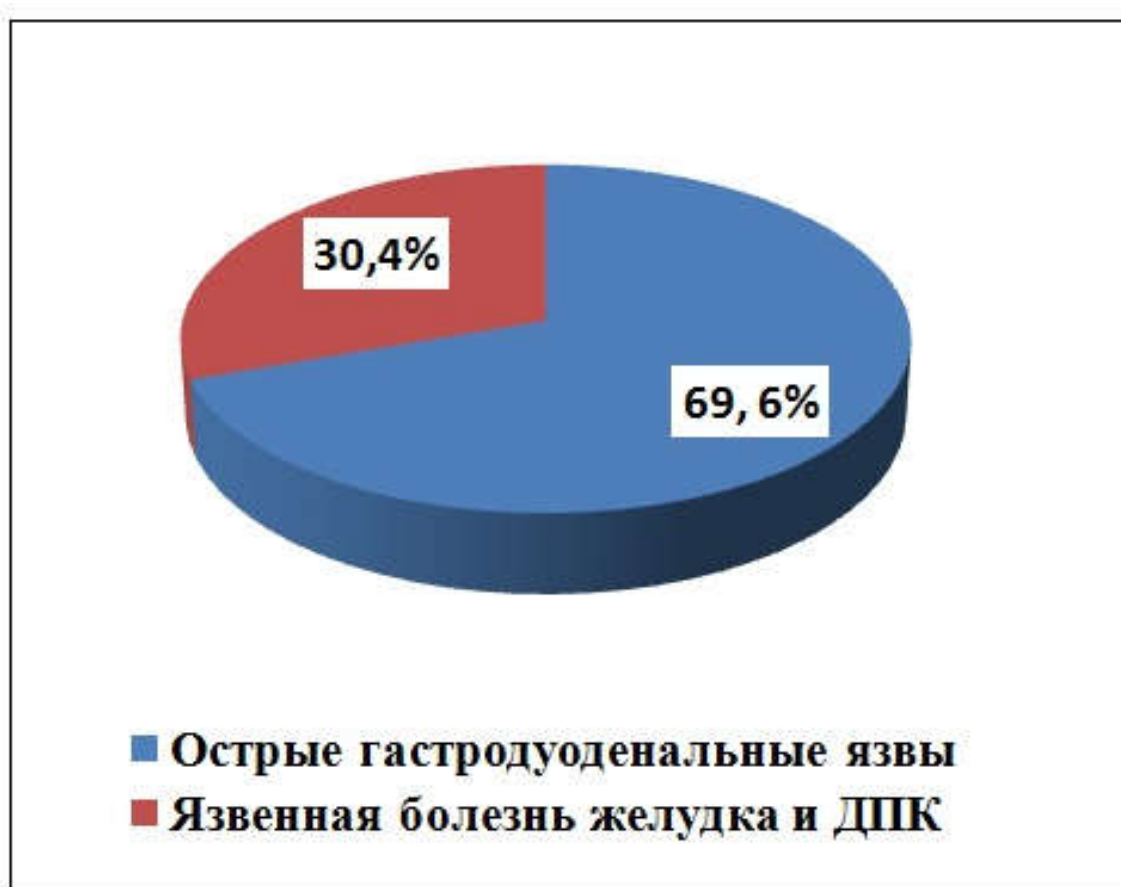


Рисунок 5 - Диаграмма распределения больных зависимости от источника кровотечения

Согласно эндоскопической классификации J. Forrest (1974) [148], больные распределились так: продолжающееся кровотечение (FIA-IB) было отмечено у 20 (17,9%) больных; угроза возобновления кровотечения (FIIA-IIВ) - у 64 (57,1%) больных; признаки состоявшегося кровотечения (FIIC) - у 28 (25,0%) больных (таблица 1).

Таблица 1 - Структура кровоточащих гастродуоденальных язв согласно классификации J. Forrest (1974)

	Основная группа абс/%	Группа сравнения абс/%	Значимость различий (p-level)	Всего абс/%
Forrest IA-B	10/17,5	10/18,2	p>0,05	20/17,9
Forrest IIА-B	34/59,6	30/54,5	p>0,05	64/57,1
Forrest IIC	13/22,0	15/27,3	p>0,05	28/25,0
Всего	57	55	-	112

Степень тяжести кровопотери оценивали по классификации А.И. Горбашко [19]. Легкая степень тяжести кровопотери отмечена у 41 (36,6%) больного, средняя - у 61 (54,5%) и тяжелая степень - у 10 (8,9%) больных (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение больных по степени тяжести кровопотери (по А.И. Горбашко 1982)

	Основная группа абс/%	Группа сравнения абс/%	Значимость различий (p-level)	Всего абс/%
Легкая	18/31,6	23/41,8	p>0,05	41/36,6
Средняя	32/56,1	29/52,7	p>0,05	61/54,5
Тяжелая	5/12,3	5/5,5	p>0,05	10/8,9
Всего	57	55	-	112

В структуре сопутствующей патологии у больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами ведущее место занимала гипертоническая болезнь 59,8% и ишемическая болезнь сердца 46,4%. Реже наблюдалась хроническая обструктивная болезнь легких 15,1%, сахарный диабет 10,7%, фибрилляция предсердий 7,1% и др. (таблица 3).

Таблица 3 - Структура сопутствующей патологии

	Основная группа (абс./%)	Группа сравнения (абс./%)	Значимость различий (p-level)	Всего (абс./%)
Гипертоническая болезнь	35/61,4	32/58,2	p>0,05	67/59,8
Ишемическая болезнь сердца	27/47,4	25/45,5	p>0,05	52/46,4
Хроническая обструктивная болезнь легких	9/15,8	8/14,5	p>0,05	17/15,1
Сахарный диабет	7/12,3	5/9,1	p>0,05	12/10,7
Фибрилляция предсердий	4/7,01	4/7,2	p>0,05	8/7,1
Хронический пиелонефрит	4/7,1	3/5,5	p>0,05	7/6,25
ВСД	1/1,8	1/1,8	p>0,05	2/1,8
Прием НПВС	28/49,1	30/54,5	p>0,05	58/51,8
Прием антикоагулянтов	26/45,6	20/36,4	p>0,05	46/41,1

При анализе причин язвенных кровотечений установлено, что 51,8% больных по поводу сопутствующей патологии неконтролируемо принимали нестероидные противовоспалительные препараты, что явилось причиной развития у них кровотечения из острых язв желудка и ДПК, 41,1% принимали антикоагулянты и дезагреганты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Все больные были разделены на две группы: группу наблюдения (n=57 чел) и группу сравнения (n=55 чел). Распределение больных в группах производили методом случайной выборки [89]. Больные были сопоставимы по этиологии язвенных кровотечений, возрасту, полу, размерам кровоточащего

дефекта, степени тяжести кровотечения, характеру кровотечения согласно эндоскопической классификации (J. Forrest), продолжительности наблюдений.

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

В группе сравнения (55 чел) использовались традиционные методы эндоскопического гемостаза (инъекционный метод, диатермокоагуляция, аргоно-плазменная коагуляция и др.) без применения плазмы обогащенной тромбоцитами и гранулированных сорбентов. В дальнейшем комплексное лечение больных группы наблюдения и группы сравнения не отличалось и проводилось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Российского общества хирургов по лечению больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями [34, 117].

Основными критериями в оценке результатов лечения были показатели как

клинические, так и эндоскопические: сроки окончательного гемостаза, частота рецидива кровотечения, динамическое наблюдение за размерами язвенных дефектов, качеством заживления язв, наличие неотложных операций, показатели летальности.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программном пакете MSExcel. Рассчитывали показатели описательной статистики: медиану (Me), максимальное и минимальное значения, нижний (Qн) и верхний (Qв) и квартили. Статистическую значимость различий в исследуемых группах проводили с использованием непараметрических статистических критериев Манна-Уитни, Вилкоксона, рангового дисперсионного анализа Фридмана. Оценку различий между группами по качественным признакам производили с использованием точного критерия Фишера, Z-критерия с поправкой Йетса. Анализ зависимостей между качественными признаками в группе наблюдения и группе сравнения производили с использованием коэффициента ассоциации Юла (KJ). Для оценки силы связи качественных признаков руководствовались шкалой Чеддока [56,89].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Экспериментальное обоснование применения плазмы обогащенной тромбоцитами и гранулированного сорбента асептисорб-А в лечение моделированных кровоточащих язв желудка

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

При динамическом эндоскопическом мониторинге было отмечено, что в опытных язвах каких-либо осложнений или повторных возобновившихся кровотечений не наблюдалось, т.е. гемостаз в них был надежным и окончательным (рисунок 6).

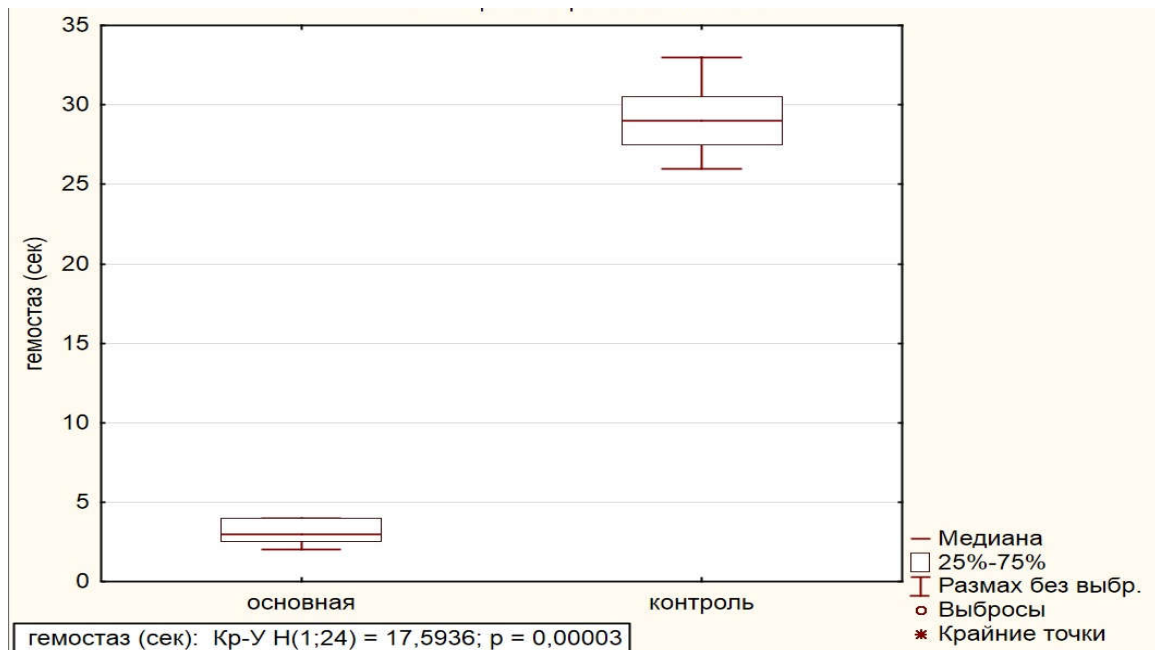


Рисунок 6 - Диаграмма размаха. Время остановки кровотечения в опытной и контрольных язвах желудка

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

В первые сутки исследования морфологическая картина в опытной и контрольной группах была сходной и соответствовала острой язве желудка (рисунок 7, А,Б).

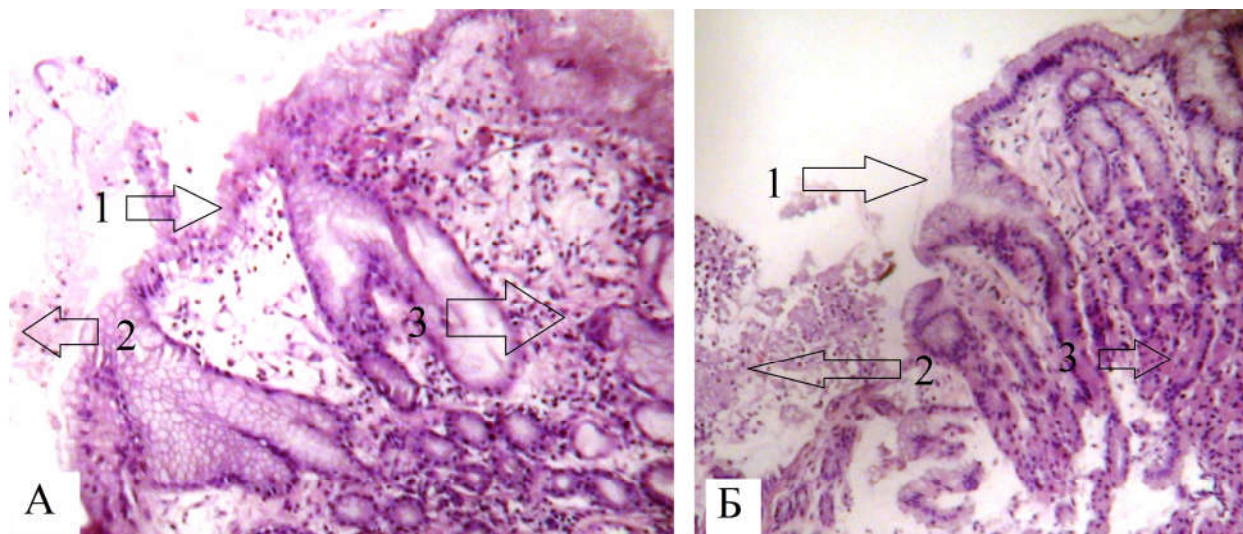


Рисунок 7 - Опыт 8. Морфологическая картина опытной (А) и контрольной (Б) язв желудка. 1 сутки. Стрелки: 1- очаги десквамации покровного эпителия; 2- напластования фибрина с примесью эритроцитов и нейтрофилов; 3- отек и смешанно-клеточная инфильтрация стромы. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x100

Как видно из рисунка 7, в микропрепаратах опытных и контрольных язв покровный эпителий на большем протяжении с очажками десквамации и изъязвления, в строме в области изъязвлений определяется очаговая смешанно-клеточная инфильтрация. На поверхности дефектов видны наложения фибрина с примесью лейкоцитов и эритроцитов. Слизистая по периферии изъязвления с очаговым отёком, полнокровными сосудами и мелкоочаговыми кровоизлияниями.

В клеточном компоненте соединительно-тканной стромы преобладают нейтрофилы.

Исследование процессов репаративной регенерации в опытных язвах подтвердили выраженные протекционные свойства асептисорб-А и аутоплазмы обогащенной тромбоцитами, проявившиеся в сокращение сроков и качества заживления опытных язв (таблица 4).

Таблица 4 - Эффективность применения асептисорб-А и аутоплазмы обогащенной тромбоцитами при лечении экспериментальных кровоточащих язв

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

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

В микропрепаратах опытных язв на 3-4 сутки лечения применяемым комплексом в кистозно-расширенных железах отмечались признаки сосочковой пролиферации с эпителиальной выстилкой, в подслизистом слое появлялись тонкостенные сосуды с очаговым скоплением лимфоцитов и нейтрофилов (рисунок 8А).

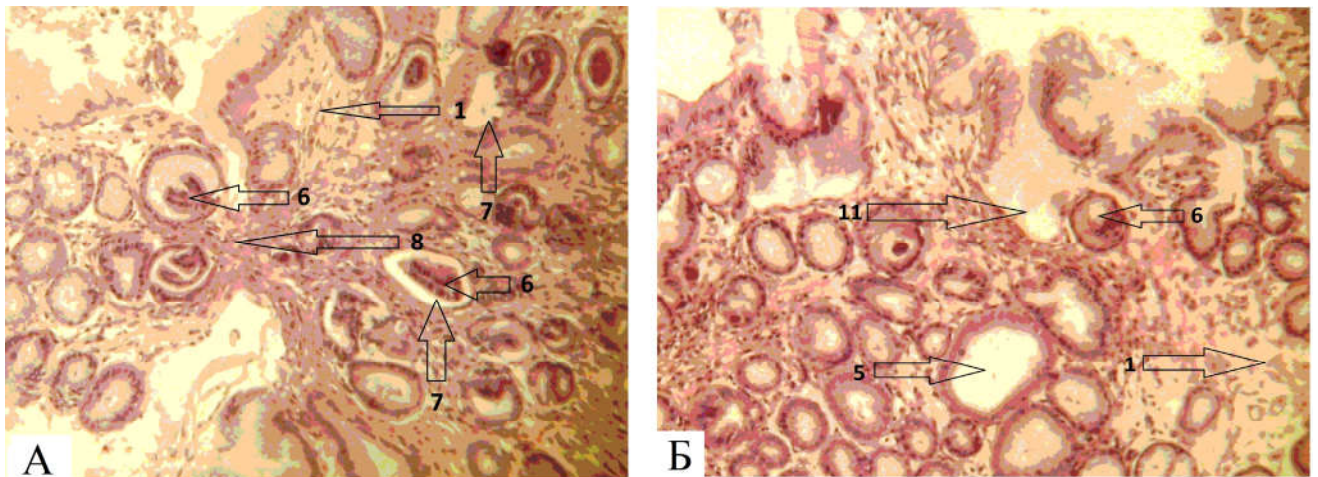


Рисунок 8 - Опыт 8. Морфологическая картина опытной (А) и контрольной (Б) язв желудка. 4 сутки. Стрелки: 1-отек; 5- железы кистозно-расширенные; 6- признаки пролиферации эпителия; 7- железы, заполненные рыхлыми розовыми массами; 11 – участки десквамации. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x100

В контрольных язвах в этот период в микропрепаратах выявлялись участки десквамации и изъязвления, на поверхности оставались участки фибрина с примесью гемолизированных эритроцитов и лейкоцитов, в соединительно-тканной строме было увеличенное количества нейтрофилов (рисунок 8Б).

Динамика морфометрических показателей изменения размеров в опытных и контрольных язв желудка представлена в таблице 5.

**Таблица 5 - Динамика изменения размеров язвенных дефектов
в опытных и контрольных язвах**

Дни наблюдения	Опытные язвы (мм) Me (Qв;Qн)	Контрольные язвы (мм) Me (Qв;Qн)	Значимость различий p-level
Исходный размер	10,0(10,0;10,0)	10,0(9,0;10,0)	p>0,05
3 Сутки	7,0(6,0;8,0)	9,5(9,0;10,5)	p=0,009
5 Сутки	4,0(3,0;4,5)	8,5(8,0;9,5)	p=0,001
8 Сутки	1,0(1,0;2,0)	7,0(6,0;7,0)	p=0,001
10 Сутки	-	4,0(3,5;5,0)	-
12 Сутки	-	2,5(2,0;3,0)	-
15 Сутки	-	1,5(1,0;2,0)	-
p-level	p<0,001	p<0,001	
p (исходное-3 сутки)	p=0,002	p>0,05	
p (исходное-5 сутки)	p=0,002	p>0,05	
p (исходное-8 сутки)	p=0,002	p=0,002	
p (исходное-10 сутки)	-	p=0,002	
p (исходное-12 сутки)	-	p=0,002	
p (исходное-15 сутки)	-	p=0,002	

Из таблицы 5 видно, что исходные размеры язвенных дефектов в опытных и контрольных язвах были одинаковыми 10,0(10,0;10,0) мм и 10,0(9,0;10,0) мм соответственно p>0,05. На 3 сутки эксперимента диаметр опытных язв уменьшался до 7,0(6,0;8,0) мм при p=0,002, при этом диаметр контрольных язв в эти сроки наблюдения был практически равен исходному 9,5(9,0;10,5) мм при p>0,05. Значимость различий размеров опытных и контрольных язв на 3 сутки составила p=0,009, что объясняется более ранним стиханием процессов воспаления в опытных язвах по сравнению с контролем. На 5 сутки лечения размер опытных язв уменьшался в 2,5 раза по сравнению с исходным и составил 4,0(3,0;4,5) мм при p=0,002, контрольные язвы уменьшались до 8,5(8,0;9,5) при

$p > 0,05$. Значимость различий в исследуемых группах на 5 сутки наблюдения составила $p = 0,001$.

Опытные язвы заживали на 8,0(8,0;8,5) сутки ($p < 0,01$) нежным рубцом, без деформации стенки желудка ($p = 0,001$) (рисунок 9А). При этом морфологическая картина на 8 сутки местного лечения была представлена слизистой обычного строения, покровный эпителий был высоким, цилиндрическим. Отмечалось увеличение количества фибробластов и появление нежных ретикулярных волокон преимущественно в подэпителиальном слое. Клетки, с нейтральными гликопротеидами, располагались как в поверхностных, так и в глубоких слоях слизистой оболочки (рисунок 9, Б, В).

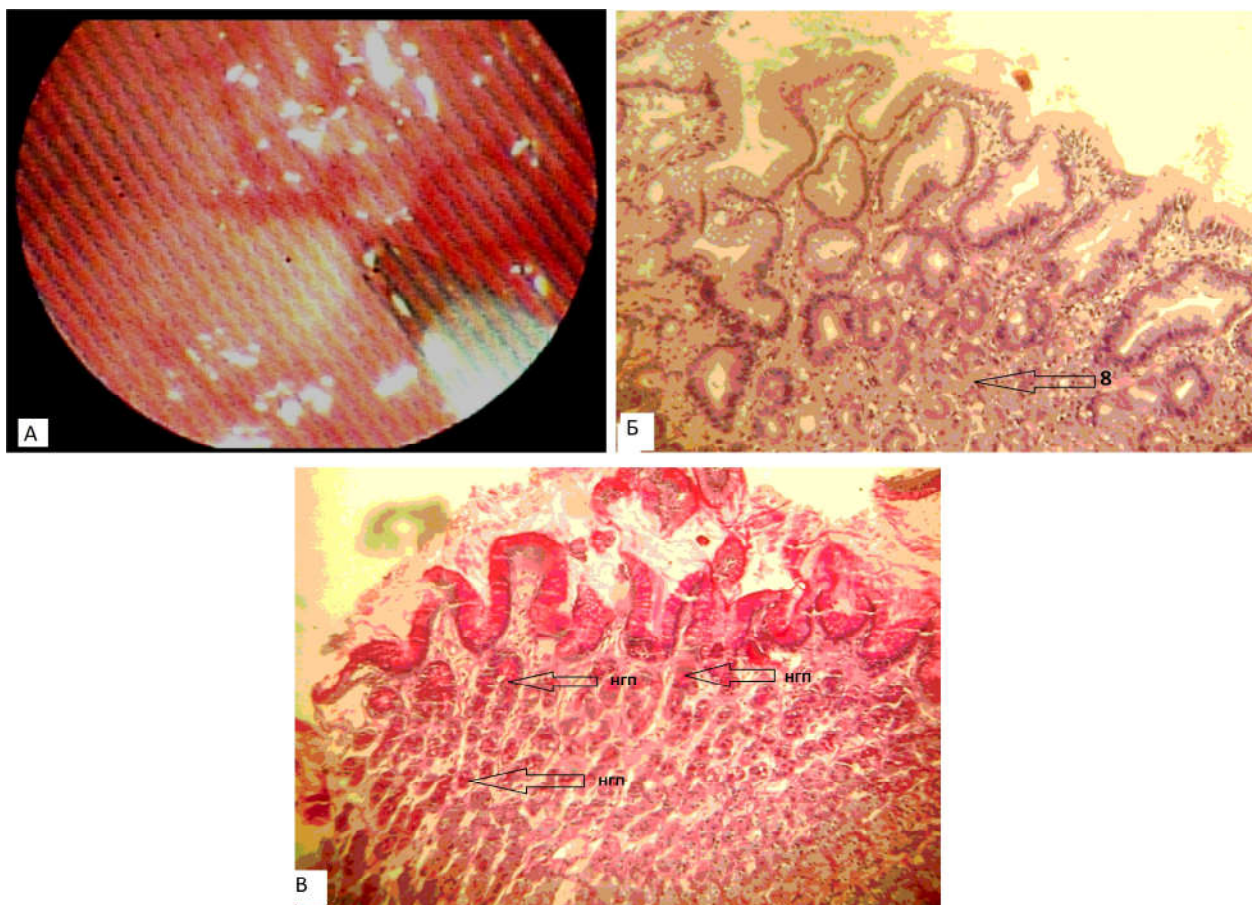


Рисунок 9 - Опыт 8. Макроскопическая (А), микроскопическая картина (Б, В) опытных язв. 8-е сутки наблюдения. Стрелки (Б): 8- разрастание «нежных» соединительно-тканых волокон в межжелезистой строме. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. $\times 100$. В) НГП: ШИК – позитивные клетки в виде тонких цепочек в глубоких слоях слизистой опытной язвы. Ув. $\times 100$

Воспалительные явления в контрольных дефектах стихали на 9,0 (9,0; 10,0) сутки ($p < 0,01$), язвы полностью очищались от фибрина и гематина на 6,0 (6,0; 6,0) сутки ($p < 0,01$), появление грануляций происходило на 6,0 (6,0; 7,0) сутки ($p < 0,01$). В микропрепаратах контрольных язв в эти сроки в толще слизистой оболочки выявлялись кистозно-расширенные желёзы, эпителий при этом был частично десквамирован, в просвете их отмечались розоватые массы, сходные по морфологии со слизью. В подслизистом слое определялось разрастание соединительно-тканых волокон.

Контрольные язвы желудка полностью заживали у собак на 15,0 (15,0; 16,0) сутки ($p < 0,01$), причем заживление контрольных язв происходило с формированием рубца, грубо деформирующего стенку желудка ($p = 0,001$) (рисунок 10А).

На 15-17 сутки наблюдения в микропрепаратах контрольных язв слизистая оболочка оставалась сохранного вида с явлениями фиброза в подслизистом слое, что говорит о формировании грубого рубца на месте дефекта (рисунок 10Б).

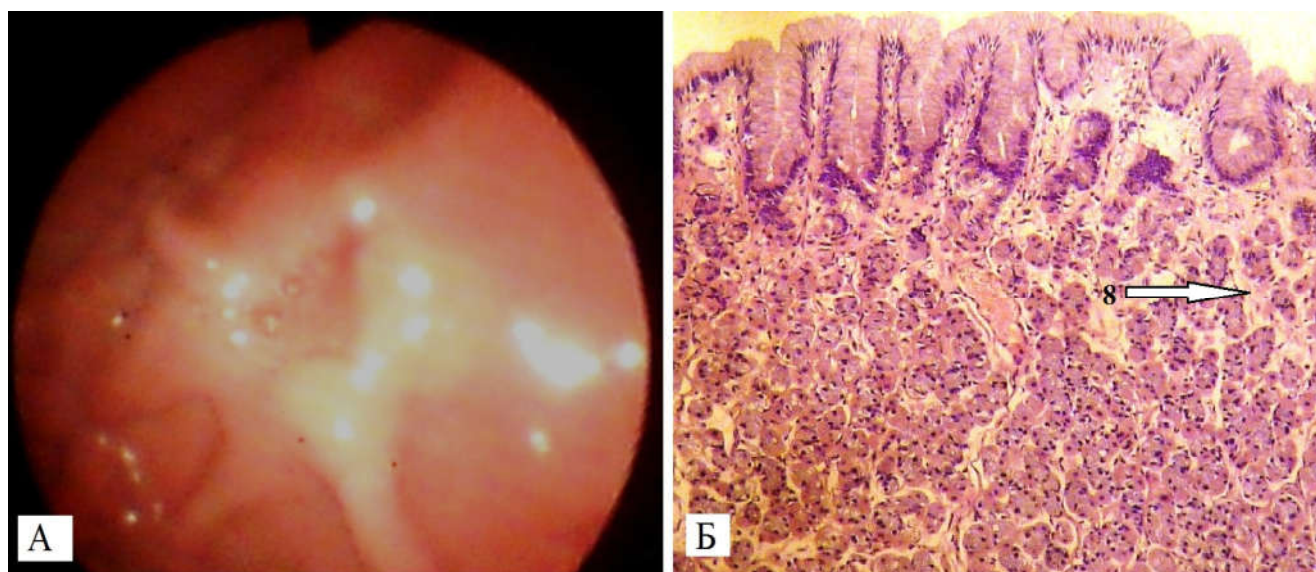


Рисунок 10 - Опыт 8. Макроскопическая (А) и микроскопическая картина (Б) контрольной язвы на 15 сутки наблюдения. Стрелки: 8-очаги фиброза. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. $\times 100$

Для полной оценки морфологических особенностей заживления экспериментальных язв исследовался, в том числе, и клеточный компонент, как в

опытных, так и в контрольных язвах желудка. Количественную оценку клеточных элементов производили по отношению к «интактной слизи». Результаты исследования клеточных элементов соединительно-тканного компонента стромы представлены на рисунке 11 и в таблице 6.

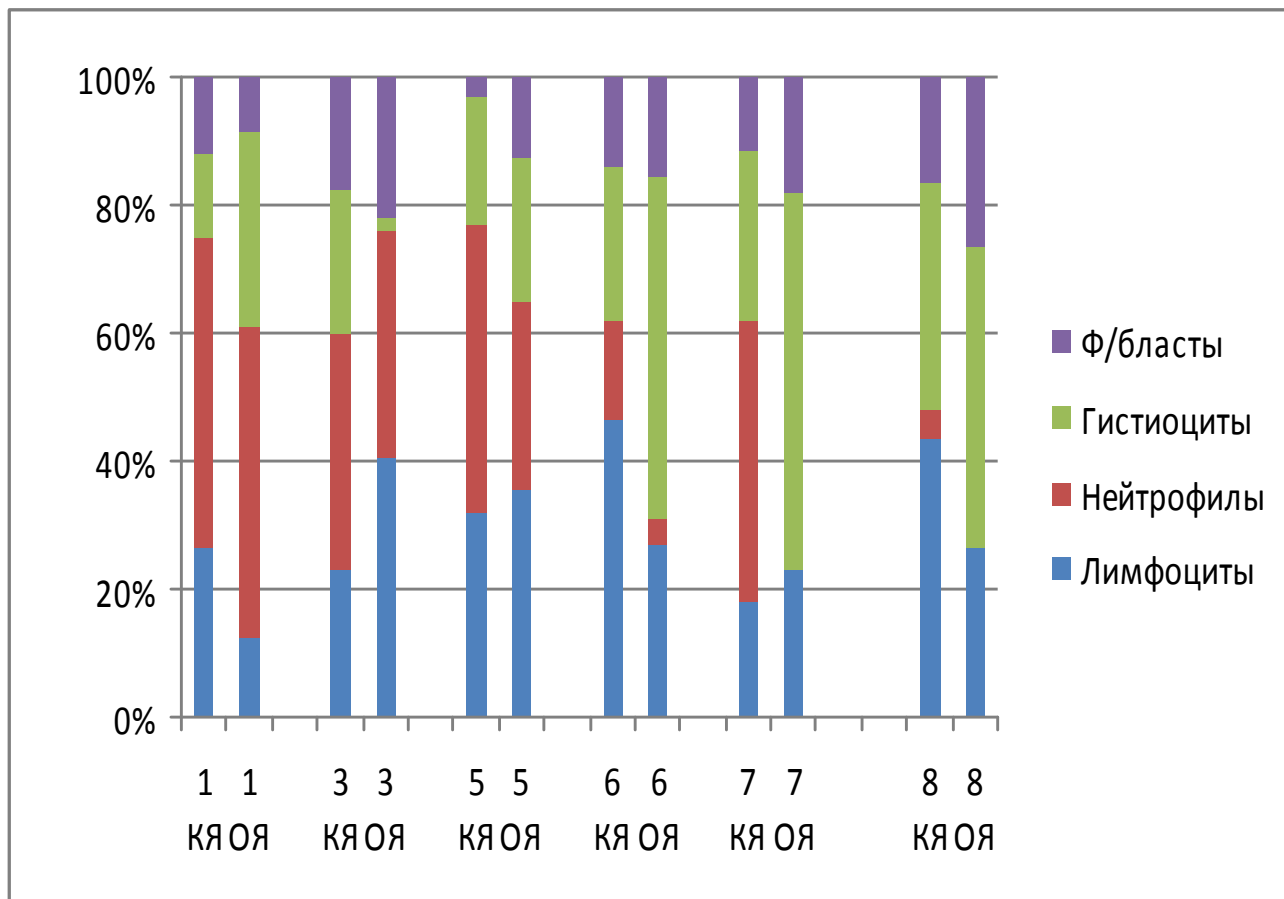


Рисунок 11 - Относительное количество клеток соединительно-тканной стромы в опытных (ОЯ) и контрольных язвах (КЯ) за 8 дней наблюдения

Как видно на рисунке 11 и в таблице 5, в день воспроизведения острой язвы желудка (1 сутки) как в опытных (до начала их лечения), так и контрольных язвах из клеточных популяций соединительно-тканной стромы преобладали нейтрофилы, что указывает на острый воспалительный процесс в язвах. К 3-му дню лечения в опытных язвах на фоне уменьшения количества нейтрофилов увеличивалось число лимфоцитов, при этом в контрольных язвах число нейтрофилов оставалось достаточно высоким.

**Таблица 6 - Сводные данные, отражающие количественную оценку
клеточного состава соединительно-тканной стромы желудка в опытных и
контрольных язвах желудка**

Дни наблюдения	Лимфоциты			Нейтрофилы		
	опытные язвы (Ме)	контрольные язвы (Ме)	p-level	опытные язвы (Ме)	контрольные язвы (Ме)	p-level
1 Сутки	0,0	1,0	p>0,05	2,0	2,0	p>0,05
3 Сутки	1,0	0,0	p=0,003	1,0	2,0	p=0,001
5 Сутки	2,0	2,0	p>0,05	2,0	2,0	p>0,05
6 Сутки	1,0	2,0	p=0,001	0,0	1,0	p=0,006
7 Сутки	2,0	1,0	p>0,05	0,0	2,0	p<0,001
8 Сутки	2,0	2,0	p=0,001	0,0	0,0	p>0,05
10 Сутки	-	1,0		-	1,0	
12 Сутки	-	1,0		-	0,0	
15 Сутки	-	2,0		-	0,0	
p-level	p<0,001	p<0,001		p<0,001	p<0,001	
p(1-3)	p=0,002	p>0,05		p<0,001	p>0,05	
p(1-5)	p<0,001	p=0,01		p>0,05	p>0,05	
p(1-6)	p=0,002	p=0,007		p<0,001	p=0,002	
p(1-7)	p=0,002	p>0,05		p<0,001	p>0,05	
p (1-8)	p=0,002	p<0,001		p<0,001	p<0,001	
p (1-10)	-	p=0,06		-	p=0,003	
p (1-12)	-	p>0,05		-	p<0,001	
p (1-15)	-	p=0,02		-	p<0,001	
	Моноциты			Фибробласты		
1 Сутки	0,0	0,0	p>0,05	0,0	0,0	p>0,05
3 Сутки	0,0	0,0	p>0,05	0,0	0,0	p>0,05
5 Сутки	1,0	1,0	p>0,05	1,0	0,0	p=0,003
6 Сутки	3,0	1,0	p<0,001	0,0	0,0	p>0,05
7 Сутки	3,0	2,0	p<0,001	1,0	0,0	p=0,016
8 Сутки	2,0	2,0	p>0,05	1,0	1,0	p>0,05
10 Сутки	-	2,0		-	2,0	
12 Сутки	-	1,0		-	2,0	
15 Сутки	-	2,0		-	1,0	
p-level	p<0,001	p<0,001		p<0,001	p<0,001	
p(1-3)	p<0,001	p=0,02		p>0,05	p>0,05	
p(1-5)	p>0,05	p=0,007		p=0,03	p>0,05	
p(1-6)	p<0,001	p=0,02		p>0,05	p>0,05	
p(1-7)	p<0,001	p<0,001		p<0,001	p>0,05	
p (1-8)	p<0,001	p<0,001		p<0,001	p=0,03	
p (1-10)	-	p<0,001		-	p<0,001	
p (1-12)	-	p=0,006		-	p=0,003	
p (1-15)	-	p<0,001		-	p=0,001	

Примечание: Количество клеток указано в одном поле зрения

На 5-й и 7-й дни наблюдения в контрольных язвах было отмечено увеличение числа нейтрофилов (свидетельствовало об остром воспалении), в то время как в опытных язвах происходило их достоверное уменьшение за счет появления уже с 5-х суток остальных клеток: лимфоцитов, моноцитов, фибробластов, что свидетельствует о запуске репаративных процессов.

При этом, в контрольных язвах процесс стихания воспалительных явлений начинался лишь с 8 суток, а увеличение фибробластов происходило с 12 суток и заканчивалось грубым рубцеванием.

Обобщая результаты проведенных экспериментальных исследований, можно сделать заключение, что асептисорб-А и плазма обогащенная тромбоцитами являются эффективными средствами, способными ускорять сроки снятия воспалительных явлений и очищения экспериментальных язв, создают более совершенную регенерацию клеток и эпителизацию зажившей язвы при одновременном отсутствии повреждающего влияния на ткани желудка, достоверно ускоряют процессы репарации, сохраняют в присутствии желудочного сока свои гемостатические свойства и их кровоостанавливающее действие эффективно при кровотечениях из моделированных язв желудка. Это открывает перспективы их комбинированного применения в клинической практике, в частности, при лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений.

3.2. Эндоскопические пневмоинсуффляции асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в комплексном лечении больных с продолжающимся кровотечением из гастродуоденальных язв

В группе больных с продолжающимся кровотечением (FIA-FIB) из гастродуоденальных язв было 20 (17,9%) пациентов. У больных группы наблюдения (n=10) комбинированный эндоскопический гемостаз активного кровотечения производили обкалыванием источника кровотечения аминокaproновой кислотой, сосудосуживающими препаратами и аргоноплазменной коагуляцией, а затем на область дефекта производили пневмоинсуффляцию асептисорб-А с последующей аппликацией аутоплазмы

больного обогащенной тромбоцитами. В группе сравнения (n=10) также использовались традиционные методы эндоскопического гемостаза (аргоно-плазменная коагуляция, инъекционный метод), но без применения плазмы обогащенной тромбоцитами и гранулированных сорбентов.

При оценке результатов лечения больных группы наблюдения с продолжающимся кровотечением (FIA-FIB) было отмечено, что первичный гемостаз был достигнут у всех 10 больных. При этом было отмечено, что после пневмоинсуффляций на кровоточащий язвенный дефект асептисорб-А с последующим нанесением аутоплазмы обогащенной тромбоцитами гранулированный сорбент набухал, превращаясь в гидрогелевый лекарственный гемостатический состав, плотно фиксирующийся в области источника кровотечения, защищая его от воздействия агрессивных факторов желудочного и дуоденального содержимого. При повторных эзофагогастродуоденоскопиях установлено, что лекарственный гидрогель удерживался на язвенном дефекте до 4 дней, рецидивов кровотечения и неотложных операций в этой группе больных выявлено не было.

В группе сравнения первичный гемостаз удалось также достичь у всех 10 больных, но у 1 больного на 3 сутки лечения появилась клиника рецидива язвенного кровотечения, который был экстренно оперирован "на высоте" кровотечения. Послеоперационный период осложнился пневмонией и на 6 сутки после операции больной умер.

Динамика изменения размеров язвенных дефектов у больных с продолжающимся кровотечением представлена в таблице 7.

Как видно из таблицы 7, исходный размер язвенных дефектов в группе наблюдения были больше, чем группе сравнения 1,0(0,8;1,2) и 0,6(0,5;0,8) см соответственно при $p=0,018$.

Таблица 7 - Динамика заживления язвенных дефектов у больных с продолжающимся кровотечением в группах наблюдения и сравнения до и после лечения

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППЫ БОЛЬНЫХ	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ			ГРУППА СРАВНЕНИЯ			p-level
		Me	ниж. кв.	верх. кв.	Me	ниж. кв.	верх. кв.	
Диаметр язвенного дефекта (см)	До лечения	1,0	0,8	1,2	0,6	0,5	0,8	p=0,018
	После лечения	0,35	0,2	0,4	0,5	0,3	0,6	p>0,05
	p-level	p=0,005			p>0,05			
Глубина язвенного дефекта (см)	До лечения	0,2	0,1	0,3	0,16	0,1	0,2	p>0,05
	После лечения	0,075	0,01	0,1	0,1	0,08	0,1	p>0,05
	p-level	p=0,007			p=0,092			

Использование пневмоинсуффляций гранулированного сорбента асептисорб-А и аутоплазмы обогащенной тромбоцитами в комплексном лечении кровоточащих гастродуоденальных язв у больных группы наблюдения приводило к уменьшению размеров язвенных дефектов с 1,0(0,8;1,2) до 0,35(0,2;0,4) см при p=0,005, в то время как размер язвенных дефектов в группе сравнения изменялся незначительно с 0,6(0,5;0,8) до 0,5(0,3;0,6) см при p>0,05.

Динамика гематологических показателей в сравниваемых группах до и после лечения представлена в таблице 8.

Как видно из таблицы 8, исходный уровень гемоглобина и эритроцитов в сравниваемых группах был сопоставим.

Таблица 8 - Динамика гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов крови у больных с продолжающимся типом кровотечения в группах наблюдения и сравнения до и после лечения

	Гемоглобин (г/л)			Эритроциты (10*12/л)			Лейкоциты (10*9/л)		
	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ (МЕ)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (МЕ)	P-level	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ (МЕ)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (МЕ)	P-level	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ (МЕ)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (МЕ)	P-level
ИСХОДНОЕ	116	119	p>0,05	3,64	3,75	p>0,05	6,4	5,9	p>0,05
2-3 СУТКИ	105	95,5	p=0,012	3,12	2,95	p=0,011	7,9	8,3	p>0,05
5 СУТКИ	110	100	p=0,02	3,24	3,12	p=0,022	7,2	6,5	p>0,05
ВЫПИСКА	115	104	p=0,018	4,2	3,23	p=0,006	6,5	6,3	p>0,05

В результате развивающейся гемодилуции на 2-3 сутки происходило снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, как в группе наблюдения, так и в группе сравнения, но выраженность снижения уровня гемоглобина в группе сравнения была выше, что объясняется рецидивом кровотечения и экстренной операцией «на высоте кровотечения» в этой группе больных.

Показатели свертывающей системы крови в сравниваемых группах на этапах исследования представлены в таблице 9.

Из таблицы 9 видно, что нормализация показателей коагулограммы: протромбинового индекса и гематокрита в группе наблюдения происходила в более ранние сроки, что объясняется надежным гемостазом и отсутствием рецидивов кровотечения в этой группе больных.

Таблица 9 - Динамика показателей коагулограммы у больных с продолжающимся типом кровотечения в группе наблюдения и сравнения до и после лечения

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППЫ БОЛЬНЫХ	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ Me (Qв;Qн)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ Me (Qв;Qн)	P-level
Протромбиновый индекс (%)	До лечения	87(85;91)	88(86;92)	p>0,05
	После лечения	93(88;98)	86(82;89)	p=0,014
	p-level	p=0,01	p>0,05	
АЧТВ (сек)	До лечения	35(32;39)	35(30;41)	p>0,05
	После лечения	32,5(32;34)	33,5(31,5;35,5)	p>0,05
	p-level	p>0,05	p>0,05	
Тромбиновое время (сек)	До лечения	15,0(15,0;16,0)	15,0(15,0;16,0)	p>0,05
	После лечения	15,0(15,0;16,0)	15,0(15,0;16,0)	p>0,05
	p-level	p>0,05	p>0,05	
Фибриноген (г/л)	До лечения	2,4(2,2;2,9)	2,5(2,1;3,4)	p>0,05
	После лечения	2,55(2,2;3,3)	2,2(2,2;2,4)	p>0,05
	p-level	p>0,05	p>0,05	
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	До лечения	268(263;277)	257(225;252)	p>0,05
	После лечения	270(261;284)	257(253;277)	p>0,05
	p-level	p>0,05	p>0,05	
Гематокрит (%)	До лечения	34(32;35)	36(34;38)	p>0,05
	После лечения	35(32;38)	31(28;33)	p=0,01
	p-level	p=0,008	p>0,05	

Для подтверждения сказанного приводим клинический пример №1.

Больной Г., 54 лет, поступил в хирургическое отделение №1 БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» 01.08.2016 г. с диагнозом: Язвенная болезнь. Язва антрального отдела по малой кривизне желудка, осложненная кровотечением F1A.

Больной с 1990 года страдает язвенной болезнью желудка. В 2010 г. отмечался эпизод кровотечения из язвы желудка. Сопутствующие заболевания:

ИБС, кардиосклероз атеросклеротический. Гипертоническая болезнь 2 ст. РССО 3. ХСН 1. 01.08.2016 около 10 часов почувствовал слабость, головокружение, появилась рвота кровью со сгустками, в связи с чем обратился в приемное отделение БУЗ ВО «ВГКБСМП №1».

На экстренной ЭФГДС 01.08.2016: Пищевод проходим, розетка кардии смыкается. Желудок содержит большое количество темной измененной крови со сгустками и гематином, алую кровь. Слизистая гиперемирована, замазана содержимым. В антральном отделе по малой кривизне кпереди язва 1,2x0,7x0,1 см, в дне сосуд 0,01 см, из которого видна пульсирующая струя алой крови. Произведена аргоно-плазменная коагуляция кровоточащего сосуда. На язвенный дефект нанесены гелевый сорбент асептисорб-А и обогащенная тромбоцитами аутоплазма по разработанной методике. Гемостаз достигнут. Привратник округлый, спазмирует. Луковица ДПК обычной формы, слизистая ее и постбульбарных отделов гиперемирована. Замазана кровью.

Заключение: Поверхностный гастродуоденит. Язва антрального отдела с признаками продолжающегося кровотечения. Forrest IA. Эндоскопическая остановка кровотечения. Неполный осмотр.

Анализ крови от 1.08.2016 г: гемоглобин - 141 г\л, эритроциты – $4,11 \times 10^{12}$ \л, лейкоциты – $10,7 \times 10^9$ \л., АЧТВ – 30 сек., фибриноген – 3,7 г\л, гематокрит – 48%, тромбиновое время – 15 сек., протромбиновый индекс – 90%.

Больной госпитализирован в палату интенсивной терапии хирургического отделения №1, где проводились гемостатическая, инфузионная, противоязвенная (нексиум, альмагель) терапии и симптоматическое лечение.

02.08.2016 г Состояние больного тяжелое, стабильное. Жалобы на головокружение, слабость. Тошноты, рвоты нет. Стула не было. Мочится обычно. Объективно: в сознании, кожные покровы обычной окраски. PS-84 уд. в мин, АД- 115/70 мм. рт. ст. Живот не вздут, мягкий, безболезнен во всех отделах. Перитонеальных симптомов нет. Перистальтика выслушивается.

Анализ крови от 2.08.2016 г: гемоглобин - 128 г\л, эритроциты – $4,23 \times 10^{12}$ \л, лейкоциты – $8,0 \times 10^9$ \л. тромбоциты 275×10^9 \л., АЧТВ – 39 сек,

фибриноген – 2,2 г/л, гематокрит – 40%, тромбиновое время – 15 сек, протромбиновый индекс – 83%.

Произведена контрольная ЭФГДС №1825 от 02.04.2016: В желудке крови, гематина нет (прозрачная светлая жидкость в небольшом количестве). В антральном отделе кпереди язва прежних размеров, прикрыта некротическими массами (сосудов в дне не визуализируется). На язву инсуффлирован порошкообразный асептисорб-А с последующим нанесением на него обогащенной тромбоцитами аутоплазмы по разработанной методике. Заключение: Данных за рецидив кровотечения нет.

03.08.2016 г. Состояние больного стабильное, без ухудшения. Жалобы прежние. Тошноты, рвоты нет. Стул был после очистительной клизмы. Мочеиспускание не нарушено. Объективно: PS - 72 уд. в мин, АД - 120/70 мм. рт. ст. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Перистальтика выслушивается. Произведена контрольная ЭФГДС №1830 от 03.08.2016: В желудке крови, гематина нет. Язва антрума уменьшилась в размерах до 1,0x0,7x0,1 см, прикрыта фибрином с вкраплениями гематина и элементами краевой эпителизации. На язву нанесен порошкообразный асептисорб-А и обогащенная тромбоцитами аутоплазма по разработанной методике. Тест на *Helicobacter pylori* положительный. Заключение: Данных за рецидив кровотечения нет. Умеренная положительная динамика.

04.08.2016 г. Состояние больного средней тяжести. Тошноты, рвоты нет. Стула не было. Диурез не нарушен. Объективно: PS-72 уд. в мин, АД -120/70 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Произведена контрольная ЭФГДС №1843 от 04.08.2016: В желудке мутноватая желчь. Язва антрума уменьшилась в размерах, прикрыта фибрином с элементами краевой эпителизации. В дне единичная точка гематина. Биопсия. На язву инсуффлирован асептисорб-А с последующим нанесением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы по разработанной методике. Больному дополнительно назначена в комплексном лечении стандартная эрадикационная терапия: омепразол 20 мг x 2 раза в день +

кларитромицин по 500 мг x 2 раза в день + амоксициллин 1 г (1000 мг) x 2 раза в день.

Больной переведен в общую палату.

Через 1 день, 06.08.16. Состояние больного средней тяжести, стабильное. Жалоб не предъявляет. Стул оформленный, коричневого цвета. Кожные покровы обычной окраски. Живот не вздут, мягкий, безболезненный во всех отделах.

Через 1 день, 08.08.2016 г Состояние больного удовлетворительное. Жалоб нет. Стул регулярный, обычной окраски. Объективно: PS - 68 уд. в мин, АД - 130/75 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Перистальтика выслушивается. Анализ крови от 8.08.2016 г: гемоглобин - 126 г\л, эритроциты - $4,23 \times 10^{12}$ \л, лейкоциты - $5,6 \times 10^9$ \л., АЧТВ - 34 сек, фибриноген 2,2 г\л, гематокрит - 40, тромбиновое время - 15 сек, протромбиновый индекс - 83%.

Произведена контрольная ЭФГДС №1877 от 08.08.2016: Язва размером 0,4x0,3 см, поверхностная с выраженной эпителизацией с краев и ото дна. На язву нанесены асептисорб-А и обогащенная тромбоцитами аутоплазма в количестве по разработанной методике.

10.08.16 (на 9 день лечения по предполагаемой методике), больной выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение у хирурга по месту жительства с рекомендациями оперативного лечения через 3- 4 недели.

3.3. Применение асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении больных с нестабильно остановившимся кровотечением

В группе больных с неустойчивым гемостазом тип FIIA-FIIB под нашим наблюдением находилось 64 (57,1%) больных. В зависимости от применяемого лечебного комплекса они были разделены также на две равнозначные группы: группу наблюдения (n=34) и группу сравнения (n=30).

В комплексном лечении обеих групп у больных с угрозой возобновления кровотечения (FIIA-FIIB) эндоскопический гемостаз проводили вначале аргоноплазменной коагуляцией тромбированного сосуда при типе FIIA. У больных с

типом кровотечения FIIВ вначале осуществляли удаление сгустка с язвенного дефекта путем его отмывания, затем производили аргоно-плазменную коагуляцию источника кровотечения.

В группе наблюдения дополнительно с целью обеспечения надежного гемостаза и ускорения процессов регенерации, после проведения аргоно-плазменной коагуляции с помощью инсуффлятора на область язвенного дефекта наносили порошкообразный асептисорб-А с последующей аппликацией аутоплазмы больного обогащенной тромбоцитами по разработанной методике.

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

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

Динамика изменения размеров язвенных дефектов у больных с типом кровотечения FIIА-FIIВ представлена в таблице 10.

Как видно из таблицы 10, исходные размеры язвенных дефектов в двух сравниваемых группах был сопоставимы $p > 0,05$. На фоне лечения размер язв уменьшился в группе наблюдения с 0,8(0,7;1,2) до 0,4(0,3;0,8) см в 2 раза при $p < 0,001$, а в группе сравнения с 0,8(0,7;1,2) до 0,6(0,5;0,9) см в 1,5 раза $p = 0,01$.

Таблица 10 - Динамика заживления язвенных дефектов у больных с типом кровотечения FIIA-FIIB в группе наблюдения и сравнения до и после лечения

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППЫ БОЛЬНЫХ	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ			ГРУППА СРАВНЕНИЯ			p-level
		Me	ниж. кв.	верх. кв.	Me	ниж. кв.	верх. кв.	
Диаметр язвенного дефекта (см)	До лечения	0,8	0,7	1,2	0,8	0,6	1,1	p>0,05
	После лечения	0,4	0,3	0,8	0,6	0,5	0,9	p=0,017
	p-level	p<0,001			p=0,01			
Глубина язвенного дефекта (см)	До лечения	0,125	0,1	0,2	0,11	0,1	0,2	p>0,05
	После лечения	0,1	0,05	0,1	0,1	0,09	0,2	p>0,05
	p-level	p<0,001			p>0,05			

Степень выраженности процессов регенерации в группе наблюдения была более выражена, что подтверждается статистической значимостью различий диаметров язвенных дефектов при выписке больных p=0,017.

Динамика гематологических показателей у больных с нестабильной остановившимся типом кровотечения (FIIA-FIIB) в сравниваемых группах представлена в таблице 11.

Как видно из таблицы 11, исходные показатели красной крови в двух сравниваемых группах были сопоставимы (p>0,05). На 2-3 сутки происходило снижение гемоглобина и эритроцитов, как в группе наблюдения, так и в группе сравнения, но в результате большего количества рецидивов в группе сравнения в этой группе снижение происходило более выражено p=0,012.

Таблица 11 - Динамика гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов крови у больных с типом кровотечения FIIA-FIIB в группе наблюдения и сравнения до и после лечения

	Гемоглобин (г/л)			Эритроциты (10*12/л)			Лейкоциты (10*9/л)		
	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ (Me)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (Me)	P-level	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ (Me)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (Me)	P-level	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ (Me)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (Me)	P-level
ИСХОДНОЕ	109	110	p>0,05	3,3	3,39	p>0,05	10,15	7,45	p=0,02
2-3 СУТКИ	100	91	p=0,012	3,12	3,0	p=0,012	8,7	9,05	p>0,05
5 СУТКИ	105	94	p<0,001	3,28	3,0	p=0,005	7,5	7,2	p>0,05
ВЫПИСКА	108	97	p<0,001	3,3	3,11	p=0,002	7,15	7,2	p>0,05

Начиная с 5 суток, в обеих сравниваемых группах происходил рост гемоглобина и эритроцитов, динамика роста была примерно одинаковой, но итоговые показатели в группе наблюдения были выше, чем в группе сравнения $p<0,001$, что объясняется более надежным гемостазом в группе наблюдения.

Динамика изменения показателей коагулограммы у больных с нестабильно остановившимся кровотечением представлена в таблице 12.

Из таблицы 12 видно, что исходные показатели коагулограммы в двух сравниваемых группах были сопоставимы. Статистическая значимость различий наблюдалась при изучении показателя протромбинового индекса. Протромбиновый индекс в группе наблюдения увеличивался, а в группе сравнения снижался, данное обстоятельство подтверждает меньшую напряженность процессов адаптации коагуляционного гемостаза к острой кровопотере в группе наблюдения по сравнению с группой сравнения.

Таблица 12 - Динамика показателей коагулограммы у больных с типом кровотечения FIIA-FIIB в группах наблюдения и сравнения до и после лечения

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППЫ БОЛЬНЫХ	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ Me (Qв;Qн)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ Me (Qв;Qн)	P-level
Протромбиновый индекс (%)	До лечения	89(83;97)	90(84;98)	p>0,05
	После лечения	92(88;96)	89,0(84;90)	p=0,012
	p-level	p=0,019	p>0,05	
АЧТВ (сек)	До лечения	35(31;38)	34(32;38)	p>0,05
	После лечения	32,5(32;36)	32(31;34)	p>0,05
	p-level	p>0,05	p>0,05	
Тромбиновое время (сек)	До лечения	15,0(15,0;15,0)	15,0(15,0;15,0)	p>0,05
	После лечения	15,0(15,0;16,0)	15,0(15,0;15,0)	p>0,05
	p-level	p>0,05	p>0,05	
Фибриноген (г/л)	До лечения	2,5(2,2;3,0)	2,6(2,4;3,1)	p>0,05
	После лечения	2,4(2,2;3,1)	2,2(2,2;2,8)	p>0,05
	p-level	p>0,05	p>0,05	
Тромбоциты (10*9/л)	До лечения	228(222;261)	246(220;268)	p>0,05
	После лечения	242(230;263)	256(238;370)	p>0,05
	p-level	p>0,05	p>0,05	
Гематокрит (%)	До лечения	33(29;35)	34(30;36)	p>0,05
	После лечения	32(30;36)	29(28;31)	p=0,01
	p-level	p>0,05	p<0,01	

Динамика изменения гематокрита так же имела особенности. Его исходные показатели в сравниваемых группах были сопоставимы. У больных группы наблюдения гематокрит в динамике снижался незначительно (p>0,05), в то время как в группе сравнения происходило его статистически значимое уменьшение с 34(30;36) до 29(28;31)% (p<0,01), что связано с большим количеством рецидивов и экстренных операций.

При анализе гемотрансфузионной терапии больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами установлено, что наибольшее количество случаев гемотрансфузий эритроцитарной массы (70%) и свежзамороженной плазмы

(73,7%) приходилось именно на больных с нестабильно остановившемся кровотечением тип FIIA-FIIB, что связано с наибольшим количеством рецидивов кровотечения и неотложных оперативных вмешательств именно в этой группе больных (таблица 13).

Таблица 13 - Анализ гемотрансфузий в группах наблюдения и сравнения

		Эритроцитарная масса		Свежезамороженная плазма	
		Группа наблюдения (57 чел)	Группа сравнения (55 чел)	Группа наблюдения (57 чел)	Группа сравнения (55 чел)
Forrest IA-B	N-набл. (абс/%)	0/0	1/10	0/0	0/0
	Суммарный объем гемотрансфузии (мл)	0	300	0	0
Forrest IIA-B	N- набл. (абс/%)	4/11,8*	10/33,3*	3/8,8*	11/36,7*
	Суммарный объем гемотрансфузии (мл)	2500	6270	1200	8620
Forrest IIC	N- набл. (абс/%)	2/15,4	3/20	2/15,4	3/20
	Суммарный объем гемотрансфузии (мл)	600	1500	630	1860
Всего	N- набл. (абс/%)	6/10,5*	14/25,5*	5/8,7*	14/25,5*
	Суммарный объем гемотрансфузии (мл)	3100	8070	1830	10480

* - статистически значимое различие показателей в группах наблюдения и сравнения ($p < 0,05$);

Как видно из таблицы 13, применение гранулированного сорбента асептисорб-А и аутоплазмы больного обогащенной тромбоцитами в комплексном лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений позволяет обеспечить надежный эндоскопический гемостаз и статистически значимо снижает необходимость в проведении гемотрансфузии эритроцитарной массы в 2,5 раза (при $p=0,037$), и свежезамороженной плазмы в 3,67 раза (при $p=0,007$).

При анализе сроков стационарного лечения у больных с типом кровотечения FIIA-FIIB у больных в группе наблюдения они были ниже по отношению к с группе сравнения 6,0(5,0;7,0) и 9,0(7,0;10,0) к/дня соответственно при $p<0,001$.

Таким образом, применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, и сорбента асептисорб-А в лечении больных с нестабильно остановившимся кровотечением из гастродуоденальных язв позволяет повысить надежность эндоскопического гемостаза, снизить число рецидивов кровотечения и оперативных вмешательств, одновременно ускоряя репаративную регенерацию язвенных дефектов и сроки восстановления больных. Для подтверждения вышеизложенного приводим клинический пример № 2.

Больной С., 72 лет, поступил в хирургическое отделение №1 БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» 30.01.2016 г. с диагнозом: Острая язва желудка. Нестабильно остановившееся кровотечение. Язвенного анамнеза нет. Сопутствующие заболевания: ИБС, кардиосклероз атеросклеротический. Гипертоническая болезнь 2 ст. РССО 3. На экстренной ЭФГДС №166 30.01.2016: пищевод проходим, слизистая его в нижней трети с признаками воспаления, в области розетки кардии с налетом фибрина, розетка кардии смыкается неплотно, расположена немного выше пищеводного сужения диафрагмы. Желудок содержит небольшое количество прозрачной светлой жидкости, пенистую слизь. Складки продольно направлены, извитые. Слизистая немного утолщена с истончением в антруме, поверхностно гиперемирована; в антруме расположены хронические эрозии с острыми на вершинах. В препилорическом отделе по малой кривизне язвенный дефект 0,5x0,4x0,1 см, в дне тромбированный сосуд не менее

0,02 см в диаметре, гематин. Произведена аргоно-плазменная коагуляция тромбированного сосуда. На язвенный дефект инсуффлирован асептисорб-А с последующим нанесением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы по разработанной методике. Привратник округлый нешироко зияет. Луковица ДПК деформирована, слизистая ее и постбульбарных отделов гиперемирована, нерезко отечна.

Заключение: Дистальный эрозивный эзофагит. Недостаточность кардии и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Поверхностный гастродуоденит. Эрозивный антральный гастрит. Хронические эрозии антрума. Язва пилорического отдела с признаками состоявшегося кровотечения Forrest II A. Рубцовая деформация луковицы ДПК.

Анализ крови от 30.01.2016 г: гемоглобин - 110 г\л, эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$ \л, лейкоциты – $14,3 \times 10^9$ \л., АЧТВ – 21 сек., фибриноген – 3,8 г\л, гематокрит – 31%, тромбиновое время – 14 сек., протромбиновый индекс – 105%.

Больной госпитализирован в палату интенсивной терапии хирургического отделения №1, где проводились гемостатическая, инфузионная, противоязвенная (нексиум, альмагель) и симптоматическая терапия.

31.01.2016 г Состояние больного тяжелое, стабильное. Жалобы на головокружение, слабость. Тошноты и рвоты нет. Стула не было. Мочевыделение не нарушено. Объективно: PS-88 уд. в мин, АД- 125/90 мм. рт. ст. Кожные покровы бледные. Язык влажный, живот мягкий, безболезненный. Перистальтика выслушивается. Произведена контрольная ЭФГДС №265 от 31.01.2016: В желудке крови, гематина нет. Язва в препилорическом отделе по малой кривизне 0,4x0,4x0,1 см в дне фибрин с точкой гематина, слизистая перифокально с воспалительной инфильтрацией, гиперемирована. На язвенный дефект нанесены асептисорб-А с последующим нанесением на него обогащенной тромбоцитами аутоплазмы по разработанной методике. *Заключение:* Данных за рецидив кровотечения нет.

1.02.2016 г Состояние больного средней тяжести, с положительной динамикой. Жалобы на общую слабость. Тошноты, рвоты нет. Стул был после

очистительной клизмы. Объективно: кожные покровы бледно-розовые. PS-78 уд. в мин, АД- 130/90 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Произведена контрольная ЭФГДС №268 от 1.02.2016: В желудке крови, гематина нет. Язва в препилорическом отделе уменьшается в размерах, в дне фибрин и мелкая точка гематина, отмечается краевая эпителизация. На язвенный дефект инсуффлирован асептисорб-А с последующим нанесением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы по разработанной методике. Тест на *Helicobacter pylori* отрицательный.

Анализ крови от 1.02.2016 г: гемоглобин - 106 г\л, эритроциты – $3,53 \times 10^{12}$ \л, лейкоциты – $8,0 \times 10^9$ \л., АЧТВ – 36 сек., фибриноген - 2,6 г\л, гематокрит – 32%, тромбиновое время – 15 сек., протромбиновый индекс – 88%.

2.02.2016 г Состояние больного удовлетворительное. Жалоб нет. Стула не было. Объективно: кожные покровы обычного цвета. PS-74 уд. в мин, АД- 125/80 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Произведена контрольная ЭФГДС №272 от 2.02.2016: В желудке крови, гематина нет. Язва препилорического отдела 0,4x0,2x0,1 см, прикрыта фибрином с эпителизацией с краев и ото дна. Биопсия. На язву нанесен гранулированный сорбент асептисорб-А и обогащенная тромбоцитами аутоплазма по разработанной методике.

4.02.2016 (на 5 день лечения по предлагаемой методике) больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.

3.4. Использование гранулированного сорбента асептисорб-А в комбинации с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами в лечении больных с состоявшимся (ФПС) кровотечением из гастродуоденальных язв

В группе больных с состоявшимся кровотечением (ФПС) было 28 (25%) больных. Все они были разделены на две равнозначные группы: группу наблюдения (n=13) и группу сравнения (n=15). В комплексном лечении больных группы наблюдения применялся индивидуальный подход, включающий пневмоинсуффляцию на кровоточащий язвенный дефект гранулированного сорбента асептисорб-А с последующей аппликацией аутоплазмы обогащенной

тромбоцитами с целью профилактики повторных геморрагий. В группе сравнения эндоскопическая профилактика рецидивов кровотечения не проводилась. В остальном лечение больных двух сравниваемых групп с типом кровотечения ГПС не отличалось.

При анализе результатов лечения у всех 13 больных основной группы с состоявшимся кровотечением рецидивов геморрагии, оперативных вмешательств и летальных исходов отмечено не было. В группе сравнения (n=15) у 1 больного Б. на 2 сутки стационарного лечения был отмечен рецидив кровотечения, который был остановлен эндоскопически. Однако, в связи с высокой угрозой рецидива кровотечения, этот пациент был прооперирован в срочном порядке и выписан после операции на амбулаторное лечение.

Динамика изменения размеров язвенных дефектов в двух сравниваемых группах представлена в таблице 14.

Таблица 14 -Динамика заживления язвенных дефектов у больных с типом кровотечения ГПС в группах наблюдения и сравнения до и после лечения

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППЫ БОЛЬНЫХ	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ			ГРУППА СРАВНЕНИЯ			p-level
		Me	ниж. кв.	верх. кв.	Me	ниж. кв.	верх. кв.	
Диаметр язвенного дефекта (см)	До лечения	0,7	0,5	1,0	0,7	0,5	1,0	p>0,05
	После лечения	0,3	0,2	0,6	0,5	0,4	0,8	p<0,01
	p-level	p<0,001			p=0,03			
Глубина язвенного дефекта (см)	До лечения	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,3	p>0,05
	После лечения	0,1	0,05	0,1	0,1	0,1	0,15	p=0,041
	p-level	p=0,003			p=0,011			

Из таблицы 14 видно, что исходные размеры гастродуоденальных язв в двух сравниваемых группах были сопоставимы p>0,05. На фоне лечения у

больных группы наблюдения язвенные дефекты уменьшались в размерах с 0,7 (0,5;1,0) до 0,3(0,2;0,6) см (в 2,3 раза при $p<0,001$). В группе сравнения динамика регенерации была менее выражена, язвы уменьшились в размерах с 0,7(0,5;1,0) до 0,5(0,4;0,8) см (в 1,4 раза при $p=0,03$).

Динамика показателей общего анализа крови у больных с состоявшимся кровотечением (ФИС) в сравниваемых группах представлена в таблице 15.

Таблица 15 - Динамика гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов крови у больных с состоявшимся кровотечением (ФИС) в группах наблюдения и сравнения до и после лечения

	Гемоглобин (г/л)			Эритроциты ($10^*12/л$)			Лейкоциты ($10^*9/л$)		
	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ (МЕ)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (Ме)	P-level	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ (МЕ)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (Ме)	P-level	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ (МЕ)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ (Ме)	P-level
ИСХОДНОЕ	100	112	$p>0,05$	3,52	3,6	$p>0,05$	9,2	6,4	$p>0,05$
2-3 СУТКИ	95	90	$p=0,01$	3,2	3,0	$p=0,012$	8,4	6,8	$p>0,05$
5 СУТКИ	100	95	$p<0,01$	3,51	3,2	$p=0,005$	6,4	6,4	$p>0,05$
ВЫПИСКА	102	96	$p<0,01$	3,54	3,3	$p=0,004$	6,0	6,0	$p>0,05$

Как видно из таблицы 15, при поступлении показатели «красной» крови у больных сравниваемых групп были сопоставимы $p>0,05$. В результате развивающейся гемодилуции на 2-3 сутки в группе наблюдения и в группе сравнения происходило снижение гемоглобина и эритроцитов, но у больных группы сравнения снижение было более значительно $p=0,01$, что обусловлено рецидивом кровотечения и последующей операцией у больного группы сравнения. С 5 суток в обеих сравниваемых группах происходил рост этих

показателей, динамика роста была примерно одинаковой, но итоговые цифры в группе наблюдения были выше, чем в группе сравнения 102 и 96 соответственно при $p < 0,01$.

Динамика показателей коагулограммы у больных с типом кровотечения ФПС представлена в таблице 16.

Таблица 16 - Динамика показателей коагулограммы у больных с типом кровотечения ФПС в группах наблюдения и сравнения до и после лечения

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППЫ БОЛЬНЫХ	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЯ Me (Q _в ;Q _н)	ГРУППА СРАВНЕНИЯ Me (Q _в ;Q _н)	P-level
Протромбиновый индекс (%)	До лечения	95(86;97)	94(86;97)	$p > 0,05$
	После лечения	93(89;98)	92(89;94)	$p > 0,05$
	p-level	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
АЧТВ (сек)	До лечения	35(33;38)	34(32;37)	$p > 0,05$
	После лечения	33(33;37)	34(32;36)	$p > 0,05$
	p-level	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
Тромбиновое время (сек)	До лечения	15(15;15)	15(15;15)	$p > 0,05$
	После лечения	15(15;15)	15(15;16)	$p > 0,05$
	p-level	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
Фибриноген (г/л)	До лечения	2,5(2,5;2,6)	2,6(2,2;2,9)	$p > 0,05$
	После лечения	2,6(2,4;2,6)	2,2(2,2;2,6)	$p = 0,001$
	p-level	$p > 0,05$	$p = 0,002$	
Тромбоциты ($10^9/л$)	До лечения	240(222;290)	265(235;286)	$p > 0,05$
	После лечения	250(230;292)	267(240;276)	$p > 0,05$
	p-level	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
Гематокрит (%)	До лечения	34(32;36)	36(32;38)	$p > 0,05$
	После лечения	38(36;42)	35(30;36)	$p = 0,015$
	p-level	$p = 0,002$	$p > 0,05$	

Как видно из таблицы 16, при анализе коагулограммы исходные показатели в сравниваемых группах были сопоставимы значимость различий $p > 0,05$. У больных группы наблюдения уровень фибриногена в динамике сохранялся на исходном уровне $p > 0,05$, а в группе сравнения он снижался с 2,6(2,2;2,9) до

2,2(2,2;2,6) $p=0,002$, что объясняется большим напряжением процессов коагуляционного гемостаза в группе сравнения. Гематокрит в группе наблюдения при выписке увеличивался с 34(32;36) до 38(36;42) при $p=0,002$. В группе сравнения гематокрит при выписке был примерно равен исходному уровню 36(32;38) и 35(30;36) соответственно при $p>0,05$.

При анализе сроков стационарного лечения у больных с типом кровотечения ФПС в группе наблюдения они были ниже по сравнению с группой сравнения 5,0(5,0;6,0) и 9,0(8,0;10,0) к/дня соответственно при $p<0,001$.

Таким образом, в лечении больных с состоявшимся кровотечением (ФПС) применение гранулированного сорбента асептисорб-А и плазмы обогащенной тромбоцитами позволяет повысить надежность эндоскопического гемостаза и снизить количество рецидивов, при этом, обеспечивая улучшение процессов репаративной регенерации гастродуоденальных язв.

Клинический пример №3:

Больной П., 56 лет госпитализирован 14.12.2015 г. в порядке срочной помощи в хирургическое отделение БУЗ ВО «ВГКБСМП №1».с диагнозом: Язвы препилорического отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Состоявшееся кровотечение. Язвенного анамнеза нет. Больной страдает ишемической болезнью сердца, по поводу чего вынужден принимать аспирин.

Неотложная ЭФГДС №3183 от 14.12.2015: пищевод проходим, розетка кардии смыкается. Желудок содержит небольшое количество светлой жидкости и пенистой слизи. Крови, гематина нет. Желудок с явлениями очагового поверхностного гастрита. В препилорическом отделе по малой кривизне язва 0,6x0,5x0,1 см, в дне фибрин, гематин, слизистая перифокально с умеренной воспалительной инфильтрацией, гиперимирована. Слизистая ДПК ярко гиперимирована, по задней стенке луковицы ДПК расположена язва 1,0x0,9x0,15 см в дне фибрин, гематин. Постъбульбарные отделы с нежным белесоватым налетом. Зона большого дуоденального соска без особенностей. На язвы нанесены асептисорб-А и обогащенная тромбоцитами аутоплазма по разработанной методике. Заключение: Очаговый поверхностный гастрит. Язвы

препилорического отдела желудка и луковицы ДПК с признаками состоявшегося кровотечения. Forrest IIС. Бульбит. Вторичный дуоденит.

Анализ крови от 14.12.2015 г: гемоглобин - 100 г\л, эритроциты – $3,3 \times 10^{12}$ \л, лейкоциты – $10,0 \times 10^9$ \л., фибриноген - 3,9 г\л, гематокрит – 38%, тромбиновое время – 16 сек., протромбиновый индекс – 70%.

Больной госпитализирован в общехирургическое отделение №1 БСМП №1, где больному проводилась гемостатическая, противоязвенная (альмагель, некسيوم) и симптоматическая терапии.

*15.12.2015 г. Состояние больного средней тяжести, стабильное. Жалобы на слабость. Тошноты, рвоты, стула не было. Гемодинамика стабильная. На контрольной ЭФГДС №3191 от 15.12.2015: в желудке крови и гематина нет. Язвы препилорического отдела желудка и луковицы ДПК прежних размеров, прикрыты фибрином. Из язвы антрума взята биопсия. На язвы нанесен асептисорб-А и обогащенная тромбоцитами аутоплазма по разработанной методике. Проведен тест на *Helicobacter pylori* – отрицательный. Заключение: Данных за рецидив кровотечения нет. Небольшая положительная динамика.*

18.12.2015 г. Состояние больного удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. PS=76 уд\мин. АД=125\70 мм рт ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Стул был после клизмы, обычного цвета, мочеиспускание не нарушено. Анализ крови от 18.12.2015 г: гемоглобин - 98 г\л, эритроциты – $3,3 \times 10^{12}$ \л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9$ \л., фибриноген - 2,2 г\л, гематокрит – 34%, тромбиновое время – 15 сек., протромбиновый индекс – 80%.

Произведена контрольная ЭФГДС №3215 от 18.12.2015: в желудке крови, гематина нет. Язва препилорического отдела 0,4х0,2 см, неглубокая, в дне фибрин, краевая эпителизация. Язва луковицы ДПК уменьшается в размерах 0,8х0,7 см, неглубокая, в дне фибрин. На язвы инсуффлирован асептисорб-А, нанесена обогащенная тромбоцитами аутоплазма по разработанной методике. Заключение: положительная динамика.

19.12.2015. Больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями.

Итоговые результаты лечения больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Сравнительная эффективность лечения больных в группах наблюдения и группе сравнения

Показатель эффективности лечения	Окончательный гемостаз		Рецидив кровотечения		Экстренная операция		Летальность		Сроки пребывания в стационаре (койко-день)
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%	абс.	%	
Группа наблюдения (n=57)	55	96,5	2	3,5	2	3,5	1	1,75	6,0 (5,0;7,0)
Группа сравнения (n=55)	49	89,1	6	10,9	5	9,1	3	5,45	9,0 (8,0;10,0)
p-level	p=0,04		p=0,04		p>0,05		p>0,05		p<0,01
Коэффициент ассоциации Юла (KJ)	0,54		0,54		0,47		0,53		-
Характеристика зависимостей	Заметная		Заметная		Умеренная		Заметная		-

Как видно из таблицы 17, применение асептисорба-А в комбинации с плазмой обогащенной тромбоцитами в комплексном эндоскопическом лечении гастродуоденальных кровотечений является эффективным у больных с язвенными геморрагиями и позволяет повысить надежность эндоскопического гемостаза с 89,1% до 96,5% случаев при $p=0,04$, снизить число рецидивов кровотечения с 10,9% до 3,5 % при $p=0,04$.

Обобщая проведенные клинические исследования можно заключить что, разработанная и внедренная в клиническую практику методика лечения гастродуоденальных кровотечений с комбинированным применением гранулированного сорбента асептисорб-А и плазмы обогащенной тромбоцитами

позволяет добиться окончательного гемостаза до 96,5% ($p=0,04$), сокращает частоту рецидивов геморрагии до 3,5% ($p=0,04$), уменьшает число экстренных операций до 3,5% (в 2,6 раза) и снижает летальность до 1,75% (в 3,1 раза).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения осложненных кровотечением гастродуоденальных язв - одна из наиболее сложных в экстренной абдоминальной хирургии [64, 105, 125, 154, 155]. При лечении больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами ведущее значение занимает эндоскопический гемостаз. Результаты использования уже имеющихся способов эндоскопического гемостаза не полностью удовлетворяют хирургов из-за не снижающегося роста числа рецидивов геморрагий [116, 78, 90, 152, 153]. Разработка новых способов эндоскопического гемостаза является актуальной проблемой современной клинической практики [37, 71, 107].

В Воронежском городском специализированном центре по лечению больных с гастродуоденальными кровотечениями 25 лет успешно применяются способы эндоскопического гемостаза пневмоинсуффляциями гранулированных сорбентов, которые обладают выраженными гидрофильными, цитопротективными, гемостатическими, противовоспалительными и антибактериальными свойствами. Однако, было отмечено, что гранулированные сорбенты не наделены выраженными гемостатическими свойствами, поэтому применение только одного сорбента без комбинации их с другими эндоскопическими методами нередко сопровождается рецидивом геморрагии [4, 23, 98, 121].

Ряд авторов отмечают, что важно не только остановить язвенное кровотечение, но и создать условия для быстрого и качественного заживления гастродуоденальных язв [5, 98, 125].

Известно, что в физиологических условиях слизистую оболочку желудка предохраняет бикарбонатно-слизистый барьер, структурной особенностью которого является слой прикрепленного слизистого геля. Последний, как компонент цитопroteкции, предохраняет в норме слизистую основу желудка от воздействующих агрессивных факторов среды. В патологических условиях при появлении острой или пептической язвы дно образовавшегося дефекта лишается слизисто-бикарбонатного барьера, на его месте образуется «неприкрепленный»

слой из фибрина и слизи. Появившийся язвенный дефект, как возможный источник кровотечения, необходимо закрыть неким подобием прикрепленного слизистого слоя [47,123].

С этой целью используют цитопротективные средства, чаще всего при этом применяют сукральфат и де-нол. Но эти цитопротекторы имеют недостатки: требуют длительного приема, дорогие в цене, нередко вызывают аллергические реакции. Поэтому совершенствование патогенетически обоснованных методов цитопротективного лечения, поиск медикаментозных средств с цитопротективным действием является задачей актуальной.

В этой связи можно предположить, что гранулированные сорбенты с их цитопротективным механизмом действия могут стать универсальным цитопротектором по защите язвенного дефекта от агрессивного желудочного сока, создавая при этом условия для его заживления. А гемостатический эффект гранулированных сорбентов при лечении ими кровоточащих гастродуоденальных язв может быть усилен каким-либо местным гемостатическим средством. При разработке нового метода эндоскопического лечения язвенного гастродуоденального кровотечения наш выбор остановился на аутоплазме обогащенной тромбоцитами: она прошла проверку временем в клинической практике, используется как гемостатическое средство, содержит семь основных факторов роста, способствует заживлению ран [63, 87, 124, 166, 176, 196]. Данное исследование является продолжением поиска более эффективных методов эндоскопического гемостаза при лечении кровоточащих гастродуоденальных язв.

Целью исследования явилось повышение качества и результатов комплексного лечения больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами путем применения эндоскопических пневмоаппликаций аутоплазмы обогащенной тромбоцитами и гранулированного сорбента асептисорб-А.

При этом в исследовании были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать гемостатическую активность гранулированного сорбента асептисорб-А и обогащенной тромбоцитами плазмы при кровотечениях из язв желудка в эксперименте.

2. Разработать способ эндоскопического гемостаза путем пневмоинсуффляции гранулированного сорбента асептисорб-А с последующим нанесением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, и оценить его эффективность для местного лечения кровоточащих язв желудка у собак.

3. Дать клиническую оценку разработанному способу эндоскопического гемостаза у больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии.

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

Поставленная цель была достигнута разработкой способа эндоскопической остановки желудочно-кишечного кровотечения путем применения гранулированного сорбента асептисорб-А и аутоплазмы больного, обогащенной тромбоцитами (патент на изобретение РФ №263277).

Учитывая, что в доступной литературе не было обнаружено сведений об использовании плазмы, обогащенной тромбоцитами для местного гемостаза при желудочно-кишечных кровотечениях, было решено провести исследования по оценке гемостатических и репаративной эффективности плазмы, обогащенной тромбоцитами, в сочетании с гранулированным сорбентом при кровотечениях из язвы желудка в эксперименте. За основу была взята модель острой язвы желудка, описанная Е.Ф. Чередниковым [57,95,102].

В клиническое исследование были включены 112 пациентов с кровотечениями из гастродуоденальных язв, находящихся на стационарном лечении в БУЗ ВО "ВГКБСМП №1" г. Воронежа.

Все больные были разделены на две группы: группу наблюдения (57 чел) и группу сравнения (55 чел). Распределение больных по группам производили методом случайной выборки [89].

В экспериментальной части работы в опытных язвах остановку кровотечения производили сухим порошкообразным асептисорб-А и аутоплазмой животного, обогащенной тромбоцитами.

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

В группе сравнения (55 чел) использовались традиционные методы эндоскопического гемостаза (инъекционный метод, диатермокоагуляция, аргоно-плазменная коагуляция и др.) без применения плазмы обогащенной тромбоцитами и гранулированных сорбентов. В дальнейшем комплексное лечение больных группы наблюдения и группы сравнения не отличалось и проводилось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Российского общества хирургов по лечению больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями [34, 117].

Основными критериями в оценке результатов лечения были показатели как клинические, так и эндоскопические: сроки окончательного гемостаза, частота рецидива кровотечения, динамическое наблюдение за размерами язвенных

дефектов, качеством заживления язв, наличие неотложных операций, летальность.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программном пакете MSExcel. Рассчитывали показатели описательной статистики: медиану (Me), максимальное и минимальное значения, нижний (Qн) и верхний (Qв) и квантили. Статистическую значимость различий в исследуемых группах проводили с использованием непараметрических статистических критериев Манна-Уитни, Вилкоксона, рангового дисперсионного анализа Фридмана. Оценку различий между группами по качественным признакам производили с использованием точного критерия Фишера, Z-критерия с поправкой Йетса. Анализ зависимостей между качественными признаками в группе наблюдения и группе сравнения производили с использованием коэффициента ассоциации Юла. Для оценки силы связи качественных признаков руководствовались шкалой Чеддока [56,89].

Проведенные экспериментальные при кровотечениях из экспериментальных острых язв желудка у собак показали, что после нанесения асептисорб-А и плазмы обогащенной тромбоцитами время достижения гемостаза в опытных язвах составило 3,0(2,5;4,0) сек при $p < 0,01$. Было отмечено, что сразу после пневмоапликации сорбент превращался в гидрогелевый гемостатический лекарственный состав, который плотно фиксировался в области дефекта и предохранял его от воздействия желудочного сока.

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

Остановка кровотечения в контрольных язвах составила 29,0(27,5;30,5) сек при $p < 0,01$. При этом в контрольных язвах было отмечено 2 эпизода повторных кровотечений в виде сгустков на язве, а затем гематина на дне дефекта. Эпизоды возобновления кровотечения в контроле прекратились самостоятельно и не потребовали дополнительного вмешательства.

Исследование процессов репаративной регенерации показали, что в опытных язвах при лечении аспетисорб-А и ОТП воспалительные явления в

области язвенного дефекта язв были менее выражены по сравнению с контролем и стихали на 3,5 (3,0;4,0) сутки ($p<0,01$), очищение язв от фибрина и гематина происходило уже на 3,0(3,0;4,0) сутки ($p<0,01$), появление грануляций отмечалось на 3,2 (3,0;4,0) сутки ($p<0,01$), краевая эпителизация наблюдалась 4,0 (3,5;5,0) сутки ($p<0,01$).

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

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

Опытные язвы заживали на 8,0(8,0;8,5) сутки ($p<0,01$) нежным рубцом, без деформации стенки желудка. При этом морфологическая картина на 8 сутки местного лечения была представлена слизистой обычного строения, покровный эпителий был высоким, цилиндрическим. Отмечалось увеличение количества фибробластов и появление нежных ретикулярных волокон преимущественно в подэпителиальном слое. Клетки, с нейтральными гликопротеидами, располагались как в поверхностных, так и в глубоких слоях слизистой оболочки.

Воспалительные явления в контрольных дефектах стихали на 9,0 (9,0; 10,0) сутки ($p<0,01$), язвы полностью очищались от фибрина и гематина на 6,0 (6,0; 6,0) сутки ($p<0,01$), появление грануляций происходило на 6,0 (6,0; 7,0) сутки ($p<0,01$). В микропрепаратах контрольных язв в эти сроки в толще слизистой оболочки выявлялись кистозно-расширенные железы, эпителий при этом был частично десквамирован, в просвете их отмечались розоватые массы, сходные по морфологии со слизью. В подслизистом слое определялось разрастание соединительно-тканых волокон.

Контрольные язвы желудка полностью заживали у собак на 15,0 (15,0; 16,0) сутки ($p<0,01$), причем заживление контрольных язв происходило с

формированием рубца, грубо деформирующего стенку желудка.

Обобщая результаты экспериментальных исследований можно заключить, что плазма обогащенная тромбоцитами в сочетании с асептисорб-А обладают как гемостатической активностью, так и способностью ускорять сроки заживления моделированных кровоточащих язв желудка у собак при одновременном отсутствии повреждающего влияния на живые ткани и организм животного.

Продолжением исследования явилась разработка способа эндоскопического гемостаза, позволяющего улучшить результаты лечения больных с кровотечениями из гастродуоденальных язв.

У 57 больных группы наблюдения во время проведения эзофагогастродуоденоскопии с помощью инсуффлятора на кровоточащий дефект вначале инсуффлировали асептисорб-А в дозе 0,3-0,5 г с расстояния 1,5-2 см от дефекта, а затем производили аппликацию аутоплазмы обогащенной тромбоцитами в количестве 0,7-1,0 мл с расстояния 1,0-1,5 от дефекта.

При оценке результатов лечения больных группы наблюдения с продолжающимся кровотечением (FIA-FIB) было отмечено что, первичный эндоскопический гемостаз был достигнут у всех 10 больных. Клинические наблюдения показали, что у больных, получавших эндоскопическое лечение по разработанной методике, после пневмоинсуффляций на кровоточащий язвенный дефект асептисорб-А с последующим нанесением аутоплазмы обогащенной тромбоцитами сорбент набухал, превращаясь в гидрогелевый лекарственный гемостатический состав, плотно фиксирующийся в области источника кровотечения, защищая его от воздействия агрессивных факторов желудочного и дуоденального содержимого. При повторных эзофагогастродуоденоскопиях установлено, что лекарственный гидрогель удерживался на язвенном дефекте до 4 дней, при этом рецидивов кровотечения и неотложных операций в этой группе больных выявлено не было.

Эндоскопический первичный гемостаз в группе сравнения удалось также достичь у всех 10 больных, однако, у 1 больного на 3 сутки лечения появилась клиника рецидива язвенного кровотечения, который был экстренно оперирован

"на высоте кровотечения". Послеоперационный период осложнился пневмонией и на 6 сутки после операции больной умер.

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

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

У 13 больных группы наблюдения с состоявшимся кровотечением (FIIC) рецидивов геморрагии не отмечалось, операций и летальных исходов также не было. Из 15 больных группы сравнения у 1 больного на 2 сутки стационарного лечения выявлен рецидив кровотечения, который был остановлен эндоскопически. Однако, в связи с высокой угрозой возобновления кровотечения, больной был прооперирован в срочном порядке и выписан после операции на амбулаторное лечение.

Таким образом, разработанная и внедренная в клиническую практику методика лечения гастродуоденальных кровотечений с комбинированным применением гранулированного сорбента и плазмы обогащенной тромбоцитами повышает надежность эндоскопического гемостаза до 96,5% ($p=0,04$), уменьшает число рецидивов кровотечения с 10,9% до 3,5% ($p=0,04$), снижает послеоперационную летальность до 1,75% (в 3,1 раза).

ВЫВОДЫ

1. Изучена гемостатическая активность гранулированного сорбента асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в эндоскопическом гемостазе моделированных кровоточащих язв. Показана, что такая лекарственная комбинация позволила осуществить надежный гемостаз, уменьшив время остановки кровотечения с 29,0(27,5;30,5) до 3,0(2,5;4,0) сек при $p < 0,01$ (в 9,7 раза) и предотвратив рецидивные кровотечения.
2. Проведенные исследования с использованием асептисорб-А в комбинации с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, для эндоскопического лечения кровоточащих моделированных язв желудка у собак позволили заключить, что разработанная лекарственная комбинация обладает гемостатическим, противовоспалительным и стимулирующим процессы регенерации действием, ускоряя при этом заживление экспериментальных язв с 15,0 (15,0;16,0) до 8,0 (8,0;8,5) сут при $p < 0,01$ (в 1,9 раза).
3. Применение гранулированного сорбента асептисорб-А и аутоплазмы обогащенной тромбоцитами в комплексном лечении больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами позволяет обеспечить надежный эндоскопический гемостаз в 96,5% ($p=0,04$) наблюдений. Защищая источник кровотечения от агрессивных факторов желудочного и дуоденального содержимого, гемостатический лекарственный состав способствует снижению частоты рецидивов язвенного кровотечения с 10,9% до 3,5% ($p=0,04$) и может стать альтернативой экстренной операции у больных пожилого и старческого возраста.
4. Разработанный способ эндоскопической остановки кровотечения, включающий применение асептисорб-А и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексном лечении гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии дал возможность уменьшить необходимость в проведении «операций отчаяния» с 9,1% до 3,5%, сократить время пребывания в стационаре с 9,0(8,0;10,0) до 6,0(5,0;7,0) при $p < 0,01$ (в 1,5 раза) и снизить летальность с 5,45% до 1,75%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном эндоскопическом лечении больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами необходимо использовать комбинированные способы эндогемостаза.
2. Выбор способа эндоскопического гемостаза должен соответствовать типу язвенного кровотечения (по Forrest J., 1974). У больных с продолжающимся типом кровотечения FIA-B целесообразно использовать аргоно-плазменную коагуляцию, инъекционное введение сосудосуживающих препаратов, аминокaproновой кислоты с последующей пневмоинсуффляцией гранулированного сорбента асептисорб-А 0,3-0,5 г и нанесением активированной обогащенной тромбоцитами аутоплазмы больного 0,7-1,0 мл.
3. У больных с нестабильно остановившимся кровотечением тип FIIA-B, с целью профилактики рецидива кровотечения необходимо производить аргоноплазменную коагуляцию тромбированного сосуда при типе кровотечения FIIA. При типе кровотечения FIIВ необходимо удалять сгусток с язвенного дефекта путем его отмывания, затем производить аргоноплазменную коагуляцию источника кровотечения. После формирования зоны коагуляционного некроза с помощью инсуффлятора на кровоточащий дефект необходимо производить пневмоинсуффляцию асептисорб-А с последующей аппликацией обогащенной тромбоцитами аутоплазмы больного.
4. У больных с состоявшимся кровотечением FIIC на область источника кровотечения, с целью профилактики рецидива и ускорения репаративных процессов, необходимо производить пневмоинсуффляцию 0,3-0,5 г асептисорб-А с последующим нанесением 0,7-1,0 мл активированной обогащенной тромбоцитами аутоплазмы больного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авторское свидетельство № 1805918 СССР, МКИ А61 3 17/00. Способ лечения язвенной болезни [Текст] /Е.Ф. Чередников [и др.]; заявл. 02.04.91; опубл. 30.03.93, Бюл.№12. – 2 с.
2. Адамян, А.А. Использование полимерного дренирующего сорбента «Гелевин» в лечении гнойных ран: методические рекомендации [Текст] /А.А. Адамян, С.В. Добыщ, А.А. Сопуев. – Москва, 1989. – 16 с.
3. Адамян, А.А. Сорбенты в хирургических перевязочных материалах [Текст] / А.А. Адамян // Синтетические полимеры медицинского назначения: тез. докл. 7 Всесоюз. симпозиума. – Минск, 1985. – С. 26.
4. Адианов, В.В. Оптимизация лечения гастродуоденальных кровотечений у больных повышенного операционного риска [Текст] / В.В. Адианов, Е.Ф. Чередников // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. –2014. –Т.13, №4. –С. 841-846.
5. Аруин, Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии [Текст] /Л.И. Аруин // Сучасна гастроентерологія. –2013. –№5 (73). – С. 92-103.
6. Баев, В.Е. Экспериментальное обоснование применения гидрогелей для лечения кровоточащих язв желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / В.Е. Баев; Воронеж. гос. мед. академия. – Воронеж, 1997. – 24 с.
7. Баткаев, А.Р. Комплексное лечение неязвенных гастродуоденальных кровотечений с использованием внутриспросветной эндоскопии: экспериментально-клиническое исследование: дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / А.Р. Баткаев; Воронеж. гос. мед. академия. – Воронеж, 2010. – 220 с.
8. Бебушвили, А.Г. Методы эндоскопического гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях [Текст] /А.Г. Бебушвили, В.В. Мандриков, А.Н. Акинчиц // Сборник тезисов IX Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М.,2015. – С. 35-37.

9. Биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении гнойно-некротических ран: метод. рекомендации [Текст] / А.А. Адамян [и др.]. – Москва, 2000. – 39с.
10. Бондаренко, А.А. Жидкостная диатермокоагуляция при эндоскопической остановке профузных язвенных гастродуоденальных кровотечений: экспериментально клиническое исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] /А.А. Бондаренко; Воронеж. гос. мед. академия. – Воронеж, 2003. – 22 с.
11. Бука, Г.Ю. Эндоскопический гемостаз в комплексе лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений [Текст] / Г.Ю. Бука // Харківська хірургічна школа. –2011. –№1(46). – С. 116-119.
12. Буллаников, А.С.Повышение эффективности костной пластики при использовании богатой тромбоцитами плазмы для восполнения дефектов костной ткани человека [Текст] / А.С. Буллаников, В.П. Семенов // Медицинская помощь. – 2007. – №1. – С. 22-25.
13. Бутов, М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни [Текст] / М.А. Бутов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2003. –№5. –С. 5-9.
14. Бутов, М.А. Язвенная болезнь и трофологический статус пациентов [Текст] /М.А. Бутов, Т.В. Жесткова, О.А. Маслова// Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. –2015. – №1. –С. 84-89.
15. Вербицкий, В.Г. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии: патогенез, диагностика, лечение: руководство для врачей [Текст] / В.Г. Вербицкий, С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин.– Санкт-Петербург: Политехника, 2004. – 242 с.
16. Вовк, Е.И. Гастродуоденальные кровотечения в пожилом возрасте: стратегия и тактика лечения в практике терапевта [Текст] / Е.И. Вовк //Медицинский совет. –2012. –№9. –С.21-26.

17. Возрастные аспекты лечения больных язвенной болезнью гастродуоденальной зоны [Текст] / М.А. Бутов [и др.]// Успехи геронтологии.–2014. – Т.14, №14. – С. 96-100.
18. Гельфанд, Б.Р. Профилактика стресс повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях [Текст] / Б.Р. Гельфанд [и др.] //Consilium medicum. –2003. – Прил.2. –С. 16-20.
19. Горбашко, А.И. Диагностика и лечение кровопотери [Текст] / А.И. Горбашко. –Москва: Медицина,1982. – 224 с.
20. Гостищев, В.К. Значение антисекреторной терапии в лечении острых гастродуоденальных язвенных кровотечений [Текст] / В.К. Гостищев, М.А.Евсеев // Русский медицинский журнал. –2004.– Т.12, №24. – С. 1419-1423.
21. Гостищев, В.К. Острые гастродуоденальные кровотечения: концепция хирургической тактики [Текст] / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев, Г.Б. Ивахов // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации: сб. тез. –Москва, 2011. – С. 659-660.
22. Деряева, О.Г. Комплексное лечение эрозивно-язвенных кровотечений у больных многопрофильного стационара: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / О.Г. Деряева; Воронеж. гос. мед. академия.–Воронеж, 2014. –23 с.
23. Деряева, О.Г. Комплексное лечение эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных многопрофильного стационара [Текст] / О.Г. Деряева, Е.Ф. Чередников // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. –Т.13, №3. – С. 725-730.
24. Джулай, Г.С. Дуоденогастральный рефлюкс и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: удалось ли расставить все точки над «I» [Текст] /Г.С. Джулай// Верхневолжский медицинский журнал.–2010.– Т.8, №1.–С. 48-49.
25. Диагностика и лечение больных с гастродуоденальными кровотечениями в специализированном центре: методические рекомендации [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.].- Воронеж, 2014. – 35 с.
26. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*, современные представления (Доклад второй конференции по принятию консенсуса в

Маастрихе) [Текст] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.–2000.–№6.–С. 7-9.

27. Диагностика язвенных форм рака желудка [Текст] /В.Е. Баев [и др.]. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 2003. – 112с.

28. Дифференцированное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений [Текст] /Ю.Л. Шевченко [и др.]// Хирургия. –2006. –№11.–С.18-23.

29. Евсеев, М.А. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением [Текст] /М.А. Евсеев // Русский медицинский журнал. –2005. –Т. 14, №15. – С. 1099-1106.

30. Евсеев, М.А. Профилактика стрессового эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у пациентов в критических состояниях [Текст] /М.А. Евсеев// Русский Медицинский Журнал. – 2008. – Т.16, № 29. – С. 2012-2019.

31. Ермолов, А.С. Выбор метода гемостаза при желудочно-кишечном кровотечении [Текст] / А.С. Ермолов, Т.П. Пинчук, Ю.С. Тетерин // Эндоскопическая хирургия. –2012. –№3. – С. 3-8.

32. Ермолов, А.С. Комбинированный эндоскопический гемостаз при язвенном гастродуоденальном кровотечении [Текст] / А.С. Ермолов, Ю.С. Тетерин, Т.П. Пинчук // Хирургия. – 2014. – № 2. – С. 4-7.

33. Жданов, А.И. Опыт оказания скорой специализированной помощи при желудочно-кишечных кровотечениях в условиях трехуровневой системы оказания медицинской помощи [Текст] / А.И. Жданов// Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т.1. – С.36.

34. Желудочно-кишечные кровотечения: сб. метод. материалов «Школы хирургии РОХ» [Текст]. – Москва, 2015. – 360 с.

35. Зайцев, О.В. Современные тенденции заболеваемости осложненной язвенной болезнью [Текст] /О.В. Зайцев, А.А. Натальский// Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9(3). – С. 400-403.

36. Затевахин, И.И. Язвенные гастродуоденальные кровотечения в начале XXI века: традиции и новации [Текст] / И.И. Затевахин, А.А. Щеголев, Б.Е.

Титков// Сборник тезисов Первого конгресса московских хирургов. – Москва, 2005. – С.14-15.

37. Затевахин, И.И. Новые технологии в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений [Текст] / И.И. Затевахин, А.А. Щеголев, Б.Е. Титков. – Москва: Курсив, 2002. –166 с.

38. Значение тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) в сочетании с губчатым коллагеновым матриксом в лечении ожогов II-IIIa степени [Текст] / М.Ш. Хубутия [и др.]// Клеточные технологии и регенеративная медицина в хирургии и трансплантологии: материалы гор. науч.-практ. конф. – Москва: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2009. – Т.207. – С.7-10.

39. Зорина, А.И. PRP в косметологии. Что нового? [Текст] / А.И.Зорина, В.Л. Зорин // Эстетическая медицина. –2014. – Т.13, №3. – С. 373-381.

40. Использование обогащенной тромбоцитами факторами роста аутоплазмы в хирургии и травматологии [Текст] / Е.Е. Ачкасов [и др.]// Хирургия. – 2014. – № 9. – С. 48-53.

41. Исследование комбинированного применения диотевина и диовина при местном лечении моделированных пептических язв [Текст] / А.В. Попов [и др.]// Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, №2. – С. 315-316.

42. Качество жизни пациентов, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни [Текст] /С.В. Тарасенко [и др.]// Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2011. – №4. – С. 120-124.

43. Клиническое течение, прогнозирование и профилактика острых послеоперационных эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных старших возрастных групп [Текст] / М.А. Евсеев [и др.]// Бюллетень медицинских интернет-конференций. –2011. –Т.1,№5. – С. 17-23.

44. Клинический протокол диагностики и лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений в Самарской области [Текст] / Е.А. Корымасов [и др.]. – Самара: СамГМ, 2013. – 20 с.

45. Комбинированный эндоскопический гемостаз при язвенных гастродуоденальных кровотечениях [Текст] / В.П. Сажин [и др.]// Российский медицинский журнал. –2012. –№5. – С. 15-17.

46. Комплексное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений [Текст] / И.В. Сажин [и др.]// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. –2013. –№3 (47). – С. 88-91.

47. Кононов, А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы [Текст] /А.А. Кононов // РЖГГК. –2006. –№3. – С. 12-16.

48. Корейба, К.А. Сорбенты "Асептисорб" в лечении больных синдромом диабетической стопы [Текст] /К.А. Корейба, М.А. Усманов, А.Р. Минабутдинов // Практическая медицина. –2014. – №5(81). – С. 3-9.

49. Котаев, А.Ю. Острые эрозии и язвы верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, осложненные кровотечением [Текст] / А.Ю. Катаев//Русский медицинский журнал. –2006. –Т.14. – С. 501-504.

50. Кубышкин, В.А. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде [Текст]/В.А. Кубышкин, К.В. Шишин // Consiliummedicum. – 2004. – №1. – С. 29-32.

51. Лебедев, Н.В. Анализ эффективности различных способов эндоскопического гемостаза при язвенном гастродуоденальном кровотечении [Текст] / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, А.А. Бархударов // Хирургия в гастроэнтерологии. – 2014. – №6 (10). – С. 15-17.

52. Лебедев, Н.В. Прогноз рецидива кровотечения из гастродуоденальных язв [Текст] / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, П.Ю. Соколова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – №12. – С. 77-80.

53. Луцевич, Э.В. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. От хирургии к терапии [Текст] /Э.В. Луцевич, И.Н. Белов // Хирургия.–2008.– №1.–С.4-7.

54. Маады, А.С. Опыт эндоклипирования при желудочно-кишечных кровотечениях [Текст] / А.С. Маады // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – №4. – С. 91-92.

55. Мартынов, А.Н. Профилактика стресс повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях [Текст] / А.Н. Мартынов, В.А. Гурьянов, Б.Р. Гельфанд // Инфекции в хирургии. – 2004. – Т.2, №1. – С. 28-30.

56. Медик, В.А. Математическая статистика в медицине [Текст] / В.А. Медик, М.С. Токмачев. – Москва: Финансы и статистика, 2007. – 800 с.

57. Моделирование кровоточащей язвы желудка [Текст] / Е.Ф.Чередников [и др.] // Проблемы судебной медицины и клинической практики. – Воронеж, 1994. – С. 17-18.

58. Морфологическая характеристика процессов репарации моделированных кровоточащих дефектов желудка при лечении желпластаном и диовином [Текст] / М.Н. Романцов [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6, №1. – С. 81-86.

59. Наседкин, Г.К. Радиоволновой эндоскопический гемостаз у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки пожилого и старческого возраста [Текст] / Г.К. Наседкин // Клиническая геронтология. – 2004. – №2. – С. 45-49.

60. Новые эндоскопические технологии при осложненных язвах [Текст] / Е.А. Смольянинов [и др.] // Материалы Всероссийской конференции хирургов: сб. тезисов. – Саратов, 2003. – С. 270.

61. Опыт инновационного подхода к решению проблемы острых желудочно-кишечных кровотечений [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т.3, №4. – С. 429-430.

62. Опыт лечения больных с гастродуоденальными кровотечениями по материалам специализированного центра [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.] // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. – 2011. – С. 707-708.

63. Опыт применения БоТП как индуцирующего фактора репаративного остеогенеза [Текст] /В.Г. Самодай [и др.]// Вестник экспериментальной и клинической хирургии. –2010. –Т.3, №1. –С. 66-67.

64. Организация и результаты хирургической помощи при язвенном гастродуоденальном кровотечении в стационарах Центрального федерального округа [Текст] /В.А. Кубышкин [и др.]// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.– 2017.–№2.–С. 4-9.

65. Осложнения эндоскопического инъекционного метода остановки язвенных гастродуоденальных кровотечений [Текст] / В.П.Сажин [и др.]// Сборник тезисов VII Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии.– М.,2003.–С. 349-350.

66. Особенности консервативной терапии пациентов с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст] / В.А. Ступин [и др.] // Фарматека.–2011.–№2.–С. 58-63.

67. Особенности терапии при желудочно-кишечных кровотечениях по этиологическому признаку [Текст] / В.Ф. Чикаев [и др.]// Вестник современной клинической медицины.–2014.– Т.7, Прил. 2.– С. 198-201.

68. Острые гастродуоденальные кровотечения на фоне сахарного диабета [Текст] / М.П. Королев [и др.]// Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – Т.170, №2. – С. 21-24.

69. Отдаленные результаты резекции желудка по поводу язвенной болезни [Текст] / С.В. Тарасенко [и др.]// Вестник экспериментальной и клинической хирургии.–2011.–Т. 4, №3.– С. 436-439.

70. Оценка динамики показателей хирургического лечения острых желудочно-кишечных кровотечений [Текст] / В.Н. Эктов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. –Т.1.– С. 89-90.

71. Оценка и прогноз эффективности методов гемостаза при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [Текст] / В.М. Тимербулатов [и др.]// Медицинский вестник Башкортостана.–2010.– №6.– С.47-50.

72. Пархисенко, Ю.А. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений с учетом особенностей постгеморрагического состояния: дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / Ю.А. Пархисенко; Воронеж. гос. мед. академия. – Воронеж, 1997. – 290 с.

73. Плановая хирургия язвенной болезни сегодня (Сборник тезисов Первого съезда хирургов Центрального федерального округа Российской Федерации)[Текст] /В.А. Марийко [и др.] //Альманах хирургии им. А.В. Вишневского.–2017.–№2.–С. 193-194.

74. Попов, А.В. Применение эндоскопической комбинированной сорбционной терапии диотевином и диовином в комплексном лечении гастродуоденальных язв (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... канд. мед. наук [Текст] / А.В. Попов; Воронеж. гос. мед. академия. – Воронеж, 2013. – 110 с.

75. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике [Текст] / Е.Е. Ачкасов [и др.]// Биомедицина.–2013.– № 4.–С. 46-59.

76. Применение лазеров в абдоминальной хирургии [Текст] / Ю.Г. Шапкин [и др.]// Бюллетень медицинских интернет конференций.–2013.–Т.3,№8.–С. 1054.

77. Прогнозирование острых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [Текст] / М.В. Тимербулатов [и др.] //Вестник экспериментальной и клинической хирургии.–2011.–№2.–С. 259-263.

78. Профилактика и лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений [Текст] / В.П. Сажин [и др.]// Хирургия.–2011.–№11.–С. 20-25.

79. Распространенность осложнений язвенной болезни [Текст] / О.В. Зайцев [и др.]// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.–2011.–№8.–С. 27-33.

80. Савельев, В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости [Текст] /В.С. Савельев.– Москва: Триада-Х, 2004.–640 с.

81. Самодай, В.Г. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы для улучшения результатов оперативного лечения переломов костей нижней

конечности [Текст] / В.Г. Самодай, М.Г. Полеский, М.И. Рыльков // Травматология и ортопедии России.–2013.–№ 2(68).–С. 161-162.

82. Семенов, Ф.В. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы для профилактики кровотечений и ускорения регенерации послеоперационной раны при тонзилэктомии [Текст] /Ф.В. Семенов, И.Ю. Якобашвили// Российская оториноларингология.–2008.–Прил.3.–С. 36-30.

83. Семионкин, Е.И. Использование низкоинтенсивного лазерного излучения в хирургии и онкологии. Обзор литературы [Текст] /Е.И. Семионкин, Е.П. Куликов, С.Н. Трушин // Паллиативная медицина и реабилитация.–2011.–№4.–С. 56-58.

84. Современные взгляды на диагностику, лечение и профилактику разрывно-геморрагического синдрома (синдрома Меллори-Вейсса) [Текст] /Е.Ф.Чередников [и др.] // Вестник новых медицинских технологий.–2016.–Т. 23, №4.–С. 161-172.

85. Современные взгляды на этиологию и патогенез разрывно-геморрагического синдрома (синдрома Меллори-Вейсса) [Текст] /Е.Ф.Чередников [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии.–2016.–Т. 5, № 1(17).–С. 86-98.

86. Современные направления профилактики и лечения больных с желудочно-кишечными кровотечениями в условиях центра [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.]// Системный анализ и управление в биомедицинских системах.–2014.–Т.3, №2.–С. 426-430.

87. Структурно-функциональные особенности заживления асептических ран мягких тканей при использовании обогащенной тромбоцитами плазмы [Текст] /А.А. Глухов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии.–2010.–Т.3, №3.–С. 210-213.

88. Федосеев, А.В. Качество жизни больных с осложненным течением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки после резекции желудка [Текст] /А.В. Федосеев, Д.А. Лузгин // Паллиативная медицина и реабилитация.–2005.–№2.–С. 28.

89. Филлипенко, Н.Г. Методические основы проведения клинических исследований и статистической обработки полученных данных: методические рекомендации [Текст] / Н.Г. Филлипенко, С.В. Поветкин. –Курск: Курск. гос. мед. университет, 2010.–26 с.

90. Характеристика и эффективность различных методов эндоскопического гемостаза при язвенных кровотечениях [Текст] / Ю.Г. Старков [и др.] //Хирургия в гастроэнтерологии.–2014.–№6.–С. 34-37.

91. Харченко, В.П. Эндоскопический радиоволновой гемостаз в комплексном лечении гастродуоденальных язв, осложненных кровотечением [Текст] / В.П. Харченко, Ю.В. Синеев, Г.К. Наседкин // Хирургия.–2003.–№10.–С. 33-35.

92. Хирургия осложненной язвенной болезни [Текст] /С.В. Тарасенко [и др.].– Москва: Проспект, 2015.– 104 с.

93. Чередников, Е.Е. Лечение больных с разрывно-геморрагическим синдромом (Меллори-Вейсса) в специализированном Центре: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] /Е.Е. Чередников; Воронеж. гос. мед. академия.–Воронеж, 2011.–24 с.

94. Чередников, Е.Ф. Использование сорбентов в экспериментальной и клинической хирургии [Текст] / Е.Ф. Чередников, В.Н. Грязнов, А.В. Черных.– Воронеж, 1990.–86 с.

95. Чередников, Е.Ф. Комплексное лечение гастродуоденальных язв с применением гелевых сорбентов (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / Е.Ф. Чередников; Воронеж. гос. мед. академия.– Воронеж, 1998.–210 с.

96. Чередников, Е.Ф. Комплексное лечение неязвенных гастродуоденальных кровотечений с использованием внутрипросветных эндоскопических технологий [Текст] /Е.Ф. Чередников, А.Р. Баткаев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии.–2009.–Т.2, №4.–С. 291-304.

97. Чередников, Е.Ф. Морфологические особенности моделирования язв желудка при лечении гидрогелями [Текст] / Е.Ф. Чередников, Н.А. Степанян, Е.Н. Любых // Новости клинической цитологии России.–1988.–№2.– С.66.

98. Чередников, Е.Ф. 15-летний опыт лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями [Текст] /Е.Ф. Чередников// Журнал теоретической и практической медицины.–2008.–Т.5, №4.–С. 372.

99. Чередников, Е.Ф. Репаративная регенерация эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК при местном лечении гидрофильными гранулированными сорбентами [Текст] / Е.Ф. Чередников, А.Р. Баткаев, В.Е. Баев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.–2005.– Т.4, №4.– С. 224-225.

100. Чередников, Е.Ф. Современные взгляды на этиологию и патогенез разрывно-геморрагического синдрома (синдрома Меллори-Вейсса) [Текст]/Е.Ф. Чередников// Морфология.–2016.–Т.5, №1.–С. 86.

101. Черных, А.В. Экспериментально-клиническое обоснование местного применения гидрофильных гранулированных сорбентов с гемостатической и репаративной целью: дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / А.В.Черных; Воронеж. гос. мед. академия. – Воронеж, 1999. – 288 с.

102. Шалимов, С.А. Руководство по экспериментальной хирургии [Текст] / С.А. Шалимов, А.П. Радзиховский, Л.В. Кейсевич.– Москва: Медицина, 1989.–С. 175-176.

103. Шапкин, Ю.Г. Динамика показателей лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений: анализ многолетних наблюдений [Текст]/Ю.Г. Шапкин, С.Н. Потахин // Саратовский научно-медицинский журнал.–2014.–Т.10, №3.–С. 456-460.

104. Шапкин, Ю.Г. Современные положения эндохирургии кровоточащей гастродуоденальной язвы [Текст] / Ю.Г. Шапкин С.В. Капралов, В.А. Гришаев// Фундаментальные исследования.–2009.–№7.–С. 62.

105. Щеголев, А.А. Национальные клинические рекомендации по язвенным гастродуоденальным кровотечениям: результаты внедрения и дальнейшие

перспективы [Текст] / А.А. Щеголев, А.В. Павлычев, А.В. Вербовский // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского.–2017.–№1.–С. 860.

106. Щеголев, А.А. Первый опыт применения EndoClot в лечении кровотечений из верхнего отдела пищеварительного тракта [Текст] / А.А.Щеголев, О.С. Матушкова, А.Н. Вербовский // Актуальные вопросы эндоскопии 2016 : материалы VII Всерос. науч.-практ. конф.– Москва, 2016.– С. 143-144.

107. Эндоскопический гемостаз при гастродуоденальных кровотечениях: проблемы, поиски, решения [Текст] / И.С. Малков [и др.] // Практическая медицина.–2011.–№2(49).–С. 88-91.

108. Эндоскопический гемостаз с использованием аргоноплазменной коагуляции при острых желудочно-кишечных кровотечениях язвенной этиологии [Текст] / Ю.М. Панцырев [и др.]// Сборник тезисов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии.– Москва, 2005.–С.250-252.

109. Эндоскопический гемостаз эрозивно-язвенного кровотечения с использованием фибринового клея у больных в критических состояниях [Текст] /А.Ф. Черноусов [и др.]//Хирургия.–2006.–№8.–С. 17-20.

110. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у терапевтических больных: профилактика кровотечений [Текст] /А.В. Будневский [и др.] //Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.–2016.–№ 65.–С. 64-71.

111. Эффективность комбинированного гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях [Текст] /А.В. Сажин [и др.]// Российский медицинский журнал.–2012.–№2.–С. 48-51.

112. Эффективность лазерфотокоагуляции стенки желудка: экспериментальное исследование [Текст] / Ю.Г. Шапкин [и др.]// Бюллетень медицинских интернет конференций.–2011.–Т.1, №1.–С. 28-42.

113. Эффективность применения аргоноплазменной коагуляции в сравнении с биполярной диатермокоагуляцией при язвенных гастродуоденальных

кровотечениях [Текст] / Е.Д. Федоров [и др.]// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.–2008.–№6.–С. 33-37.

114. Эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении травматических дефектов хряща суставных поверхностей [Текст] / А.Н. Мастыков [и др.] // Новости хирургии.–2013.–Т. 21, №4.–С. 3-9.

115. Эффективность современного подхода к лечению больных с гастродуоденальными кровотечениями в условиях многопрофильного стационара [Текст] / Е.Ф. Чередников [и др.]// Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.–2016.–№ 65.–С. 20-26.

116. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Аспекты эндоскопического гемостаза [Текст] /Е.Ю. Стручкова [и др.]//Актуальные вопросы эндоскопии: сб. тез. VII Всерос. науч.-практ. конф.– Санкт-Петербург, 2016.–С. 128-129.

117. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Национальные клинические рекомендации [Текст] //Хирургическая практика.–2015.–№2.–С. 62-64.

118. Aabakken, L. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding [Text] / L. Aabakken // Endoscopy.–2005.–Vol. 37, № 3.–P. 195-200.

119. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers [Text] / X. Calvet [et al.]// Gastroenterology.–2004.– Vol.126,№ 2.–P. 441-450.

120. A comparative study of the effect of autologous platelet-rich plasma and fresh autologous whole blood on haemostasis after cardiac surgery [Text] / K. Yamamoto [et al.] //Cardiovasc. Surg.–1996.–№ 4(1).–P. 9-14.

121. A complex multidisciplinary approach to prevention gastro-duodenal bleeding in patients of general hospital [Text] / A.V. Budnevsky [et al.] // International Journal of Biomedicine.–2017.–Vol. 7, №3.–P. 204-207.

122. Adrenaline injection plus argon plasma coagulation versus adrenaline injection plus hemoclips for treating high-risk bleeding peptic ulcers: a prospective,

randomized trial [Text] / S.A. Taghavi [et al.] // *Canad. J. of Gastroenterology*.–2009.– № 23(10).–P. 699-704.

123. Allen, A. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier protection against acid and pepsin [Text] / A. Allen, I. Flenstrum // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*– 2005.–Vol. 288.–P. 1-19.

124. Andreassen, J.B. Changes in thrombin generation in children after cardiac surgery and ex-vivo response to blood products and haemostatic agents [Text] / J.B. Andreassen, H.B. Ravn, A.M. Hvas// *Blood Coagulation and Fibrinolysis*.–2016.–Vol. 27, №1.–P. 24-30.

125. A new opinion on gastroduodenal bleeding prevention in patients with somatic pathology [Text] / E.F. Cherednikov[et al.] // *The EPMA Journal*. –2017. – Vol. 8, №S1.–C. 46.

126. Autologous Platelet Concentrate Enriched with Growth Factors (APC+): A More Bioactive Hemostatic Agent than Fibrin Glue [Text] / S. Kevy [et al.] // *Medco Forum*, 2002.

127. Autologous platelet gel in coronary artery bypass grafting: effects on surgical wound healing [Text] / S. Vang [et al.] // *J. Extra Corpor. Technol.*–2007. – № 39 (1).–P. 31-38.

128. Blair, P. Platelet alpha-granules: Basic biology and clinical correlates [Text] / P. Blair, R. Flaumenhaft // *Blood Rev.*–2009.–Vol. 23.–P. 177-189.

129. Blatchford, O. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal hemorrhage [Text] / O. Blatchford, W.R. Murray, M. Blatchford // *Lancet*.–2000.–№ 356.–P. 1318-1321.

130. Deny, S. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin [Text] / S. Deny, YK Loke // *British Medical J.*–2000.–№ 321.–P.1183-1186.

131. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials [Text] / R. Marmo [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.*–2007.–Vol. 102.–P. 279-289.

132. Caputo, G. Platelet-rich plasma treatment and hemostasis in patients with hemorrhagic risk [Text] / G. Caputo, S. Misso, F. Peluso//Minerva Stomatologica.–2006.–Vol. 55(11-12).–P. 599-609.

133. Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: A prospective case series [Text] /R.G. Frykberg [et al.] // Ostomy Wound Manage.–2010.–№ 56.–P. 36-44.

134. Combined epinephrine and bipolar probe coagulation vs. bipolar probe coagulation alone for bleeding peptic ulcer: a randomized, controlled trial [Text] / M. Bianco [et al.] // Gastrointest Endosc.–2004.–№ 60.–P. 910-915.

135. Complications of upper GI endoscopy [Text] / G.M. Eisen [et al.] // Gastrointest Endosc.–2002.–№ 55.–P.784-793.

136. Concentrated Thrombocyte Derived Growth Factors Application as a Modality for Healing Chronic Lower Extremity Wounds [Text] /J.P. McAleer[et al.] // Advances in Skin & Wound.–2006.–P. 357-362.

137. Current Knowledge and Perspectives for the Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF) in Oral and Maxillofacial Surgery. Part 2: Bone Graft, Implant andReconstructive Surgery [Text] / A. Simonpieri [et al.] // Curr. Pharm.Biotechnol.–2012.–№ 13.–P. 1231-1256.

138. Diagnosis and management of upper gastrointestinal bleeding [Text] /T. Wilkins [et al.] //Am. Fam. Physician.–2012.–Vol. 85, № 5.–P. 469-476.

139. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials [Text] /R. Marmo[et al.] // Am. J. Gastroenterol.–2007.–Vol. 102, № 2.–P. 279-289.

140. Efficacy of autologous platelet-rich plasma in thoracic aortic aneurysm surgery [Text] / I. Kashima [et al.] // Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.–2000.–№ 48 (11).–P. 708-712.

141. Endoscopic injection therapy vs. multipolar electrocoagulation vs. laser vs. injection + octreotide vs. injection + omeprazole in the treatment of bleeding peptic ulcers. A prospective randomized study [Text] / C. Sofia [et al.] // Hepatogastroenterology.–2000.–№ 47.–P.1332-1336.

142. Endoclips vs large or small-volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding [Text] / N. Ljubicic [et al.] // World J.Gastroenterol.–2012.–Vol. 18, №18.–P. 2219-2224.

143. Epinephrine versus epinephrine plus fibrin glue injection in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized trial [Text] / P. Pescatore [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy.–2002.–№ 55(3).–P. 348-353.

144. Eppley. Platelet-Rich Plasma: A Review of Biology and Applications in Plastic Surgery [Text] / Eppley // Plastic Reconstructive Surgery.–2006.–Vol. 118, № 6.–P. 147-150.

145. Factors associated with failure of endoscopic therapy in gastric ulcer bleeding [Text] / García Sánchez [et al.] // Gastroenterol. Hepatol.–2003.–Vol.26, №4.–P. 227-233.

146. Fallah, M.A. Acute gastrointestinal bleeding [Text] / M.A. Fallah, C. Prakash, S. Edmundowicz // Med. Clin. North. Am.–2000.–№ 84(5).–P. 1183-1208.

147. Fitzgerald, G.A. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 [Text] / G.A. Fitzgerald., C. Patrono // New Engl. J. Med.–2001.–№ 345.–P. 433-442.

148. Forrest, J. Endoscopy in gastrointestinal bleeding [Text] / J. Forrest, N. D. Finlayson, D. J. Shearman // Lancet.–1974.–Vol. 304, № 7877.–P. 394-397.

149. Fries, J.F. NSAID-gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal [Text] / J.F. Fries // J. Rheumatol.–2000.– № 58, Suppl. 28.–P. 6-10.

150. Glukhov, A.A. Assessment of efficiency of stream sanitation and platelet enriched plasma use in the treatment of chronic experimental osteomyelitis [Text] / A.A. Glukhov, N.T. Alekseeva, E.V. Mikulich // Prospects for science.– 2012.–№ 5(32).–P. 368-371.

151. Gralnek, I.M. Management of Acute Bleeding from a Peptic Ulcer [Text] / I.M. Gralnek, A.N. Barkun, M. Bardou // New Engl. J. Med.–2008.–№ 359.–P. 928-937.

152. Endoscopic hemostatic devices [Text] / J.D. Conway [et al.] // GastrointestEndosc.–2009.–№ 69.–P. 987-996.

153. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses [Text] / A.N. Barkun [et al.] // *Gastrointest. Endosc.*—2009.—Vol. 69, № 4.—P. 786-799.

154. Holster, I.L. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Current policies and future perspectives [Text] / I.L. Holster, E. Kuipers // *World J. Gastroenterol.*—2012.—Vol. 18, № 11.—P. 1202-1207.

155. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding [Text] / A.N. Barkun [et al.] // *Ann. Intern. Med.*—2010.—Vol.152, № 2.—P. 101-113.

156. Jensen, D.M. Endoscopic hemostasis of ulcer hemorrhage with injection, thermal, or combination methods [Text] / D.M. Jensen, G.A. Machicado // *Tech. Gastrointest. Endosc.*—2005.—№7.—P. 124-131.

157. Jensen, D.M. Hemoclippping of chronic ulcers; a randomized prospective study of initial deployment success, clip retention rates, and ulcer healing [Text] / D.M. Jensen, G.A. Machicado// *Gastrointest. Endosc.*—2009.—№ 70.—P. 969-975.

158. Jensen, D.M. Treatment of patient at high risk for recurrent bleeding from a peptic ulcer [Text] / D.M. Jensen // *Ann. Int. Med.*—2003.—Vol. 139, № 4.— P. 294-295.

159. Kovacs, T.O. Endoscopic treatment of ulcer bleeding [Text] / T.O. Kovacs, D.M. Jensen // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*—2007.—№ 10.—P. 143-148.

160. Laine, L. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials [Text] / L. Laine, K.R. McQuaid // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*—2009.—№7.—P. 33-47.

161. Laine, L. Management of patients with ulcer bleeding [Text] / L. Laine, D.V. Jensen // *Am. J. Gastroenterol.*—2012.—Vol. 107, № 3.—P. 345-360.

162. Lassen, A. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study [Text] / A. Lassen // *Am. J. Gastroenterol.*—2006.—№ 101.—P. 945-953.

163. Lau, J.Y.W. Hemostasis: injection sclerotherapy, banding, mechanical methods, heater probe and other methods [Text] / J.Y.W. Lau, S.C.S. Chung // New York Thime.–2002.–P. 262-273.

164. Marmo, R. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: A meta-analysis of controlled trials [Text] / R. Marmo // Amer. J. of Gastroenterology.–2007.–№ 102(2).–P. 279-289.

165. Marx, R.E. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use [Text] /R.E. Marx // J. Oral. Maxillofac. Surg.–2004.–№ 62.–P. 489-496.

166. Maynard, D.M. Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry [Text] / D.M. Maynard // J.Thromb. Haemost.–2007.–№ 5.–P. 1945-1955.

167. McCarthy, D. Management of bleeding peptic ulcer: current status of intravenous proton pump inhibitors [Text] / D. McCarthy // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.–2004.–Vol. 18.–P. 67-72.

168. Minimizing recurrent peptic ulcer hemorrhage after endoscopic hemostasis: the cost-effectiveness of competing strategies [Text] / B.M.R. Spiegel [et al.] // Amer. J. of Gastroenterology.–2003.–№ 98(1).–P. 86-97.

169. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding [Text] / Y. Lu [et al.] //Br. J. Surg.–2014.–Vol.101, №1.– P. 34-50.

170. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer [Text] / G. Javid [et al.] // Amer. J. of Medicine.–2001.–№ 111(4).–P. 280-284.

171. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding [Text] / C. Park [et al.] // Gastrointest/ Endosc.–2004.–№ 60.–P. 875-880.

172. Optimizing bipolar electrocoagulation for endoscopic hemostasis: assessment of factors influencing energy delivery and coagulation [Text] / L. Laine[et al.] // Gastrointest. Endosc.–2008.–№ 67.–P. 502-508.

173. Platelets accelerate gastric ulcer healing through presentation of endothelial growth factor [Text] / J.L. Wallace [et al.] // *Brit. J. of pharmacology.*—2016.—Vol. 148(3).—P. 274-278.

174. Platelets and Platelet Adhesion Support Angiogenesis while Preventing Excessive Hemorrhage [Text] / J. Kisucka [et al.]// *Proceedings of the National Academy of Sciences.*—2006.—№ 103.—P. 855-860.

175. Platelet-Rich-Fibrin (PRF); A Second-Generation Platelet Concentrate. Part IV: Clinical Effects on Tissue Healing [Text] / J.Choukroun [et al.]//*Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*—2006.—№ 101.—P. 56-60.

176. Platelet-Rich Plasma: a Milieu of Bioactive Factors [Text] /G. Stacie [et al.]// *Arthroscopy: the Journal of Arthroscopic and Related Surgery.*—2012.— Vol. 28, № 3.—P. 429-439.

177. Platelet Rich Plasma: Biology and New Technology [Text] / W.S. Pietrzak [et al.] // *J.Craniofac. Surg.*—2005.— № 16(6).—P.1043-1054.

178. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts [Text] / R.E. Marx [et al.]// *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*— 1998.—Vol. 85.—P. 638.

179. Potential roles of growth factor PDGF-BB in the bony repair of injured growth plate [Text] / R. Chung [et al.] // *Bone.*—2009.—Vol. 44.—P. 878-885.

180. Practice guidelines. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding [Text] / J.H. Hwang [et al.]// *Gastrointestinal Endoscopy.*—2012.—Vol. 75, № 6.—P. 1132-1138.

181. Raju, G.S. Endoclips for GI endoscopy [Text] / G.S. Raju, L. Gajula // *Gastrointest. Endosc.*—2004.—№ 59.—P. 267-269.

182. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor [Text] / J.L. Goldstein [et al.]//*Am. J. Gastroenterol.*—2000.—Vol. 95.—P. 1681-1690.

183. Risk Assessment and Prediction of Rebleeding in Bleeding Gastroduodenal Ulcer [Text] / A. Guglielmi [et al.] // *Endoscopy.*—2002.—Vol. 34, № 10.—P. 778-786.

184. Robotis, J. Argon plasma coagulation: Clinical applications in Gastroenterology [Text] / J. Robotis, P. Sechopoulos, Th. Rokkas // Ann.Gastroenterol.–2003.–Vol. 16, № 2.–P. 131-137.

185. Sampson, S. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries [Text] / S. Sampson, M. Gerhardt, B. Mandelbaum // Curr. Rev. Musculoskelet. Med.–2008.–№ 1.–P. 165-174.

186. Savides, T.J. Therapeutic endoscopy for nonvariceal gastrointestinal bleeding [Text] / T.J. Savides, D.M. Jensen // Gastroenterol.Clin. N. Am.–2000.–№ 29.–P. 465-487.

187. Schoenberg, M.H. Surgical therapy for peptic ulcer and nonvariceal bleeding [Text] / M.H. Schoenberg // Langenbecks. Arch. Surg.–2001.–Vol. 386.– P. 98-103.

188. Second-look endoscopy with thermal coagulation or injections for peptic ulcer bleeding: a meta-analysis [Text] / K.K. Tsoi [et al.] //J. of Gastroenterology and Hepatology.–2010.–№ 25(1).–P. 8-13.

189. Siller-Matula, I. Impact of clopidogrel loading dose of clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systemic review and meta-analysis [Text] / I. Siller-Matula, K. Huber, V. Crist //Heart.–2011.–№ 97.– P. 98-105.

190. Singh, G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs: a view from the ARAMIS database [Text] / G. Singh// Am. J. Ther.–2000.– № 7.–P. 121-148.

191. Skok, P. Argon plasma coagulation versus injection sclerotherapy in peptic ulcer hemorrhage – a prospective, controlled study [Text] / P. Skok, I. Krizman, M. Skok //Hepatogastroenterology.–2004.–Vol. 51(55).–P. 165-170.

192. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting [Text] / A.N. Barkun [et al.]//Am. J. Gastroenterol.–2004.–Vol. 99, №9.–P. 1238-1246.

193. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study [Text] / C.H.Lim [et al.] // Endoscopy.–2006.–№ 38.–P. 581-585.

194. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease [Text] / S. Banerjee [et al.] // *Gastrointest. Endosc.*–2010.–№ 71.–P. 663-668.

195. The role of etiopathogenetic aspects in prediction and prevention of discontinuous-hemorrhagic (Mallory-Weiss) syndrome [Text] / E.F. Cherednikov [et al.] // *The EPMA J.*–2016.–Vol. 7, № 1.–P. 7.

196. Use of autologous platelet rich plasma (PRP) in stopping massive hemoptysis at the Lung Center of the Philippines: a pilot study [Text] /A.G. Sarmiento [et al.] // *J. of Visualized Surgery.*–2017.–№ 3.–P. 111.

197. Vergara, M.Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers [Text] / M. Vergara, X. Calvet, J.P. Gisbert// *Cochrane Database of Systematic Reviews.*–2007.–№2.–P. 55-84.

198. Viviane, A. Estimates of costs of hospital stay for variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United States [Text] / A. Viviane, B.N.Alan // *Value Health.*–2008.–№ 11.–P. 1-3.

199. Watson, J.P. The tissue effect of argon plasma coagulation on esophageal and gastric mucosae [Text] / J.P. Watson, M.K. Bennet, S.M. Griffi // *Gastrointest. Endosc.*–2000.–Vol. 52.–P. 342-345.

200. Wrotniak, M. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery [Text] / M. Wrotniak, T. Bielecki, T.S.Gaździk // *Ortop.Traumatol.Rehabil.*–2007.–№ 9.–P. 227-238.

201. Yuan, K. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials [Text] / K. Yuan, C. Wang., R.H. Hunt // *Gastrointest. Endosc.*–2008.–Vol. 68, №2.–P. 339-351.

202. Yuan, K. Peptic Ulcer Disease Today [Text] / K. Yuan, I.T. Padol, R.H. Hunt// *Nat.Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*–2006.– № 3(2).–P. 80-89.