

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

*На правах рукописи*

**БОЧКОВА Татьяна Владимировна**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ  
ОПЕРАЦИЯХ НА ЖЕЛУДКЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АУТОПЛАЗМЫ  
(экспериментально–клиническое исследование)**

14.01.17 – хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Ш.Х. Ганцев

Уфа – 2020

Оглавление	
ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1 Эндоскопическое лечение полипов и эпителиальных опухолей желудка.....	10
1.2 Осложнения после эндоскопических операций на желудке и способы их лечения .....	13
1.3 Применение аутоплазмы в медицине .....	17
1.4 Технология получения плазмы, обогащенной тромбоцитами .....	24
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 Материалы и методы экспериментального исследования.....	30
2.2 Экспериментальные исследования по получению плазмы, обогащенной тромбоцитами .....	32
2.3 Материалы и методы клинического исследования .....	37
2.4 Оборудование, применяемое при эндоскопических операциях на желудке.....	44
2.5 Методика эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка (основная группа).....	46
2.6 Методика гемостаза с применением аргоноплазменной коагуляции (группа сравнения) .....	47
2.7 Статистическая обработка клинического материала .....	48
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	51
3.1 Результаты экспериментальных исследований на животных.....	51
3.2 Результаты экспериментального получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами .....	57
3.3 Результаты клинических исследований применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в основной группе .....	64
3.4 Результаты эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка без введения аутоплазмы (группа сравнения).....	75
ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	80
ВЫВОДЫ.....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	90

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В последние годы в мировой хирургической практике сформировались тенденции широкого внедрения органосохраняющих операций на желудочно–кишечном тракте. Образовалось новое хирургическое направление – тканевая хирургия (Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., 2019). В настоящий момент, это направление широко используется при эндоскопических операциях.

Развитие эндоскопических методов оперативных вмешательств, значительно изменило представления по лечению распространенной патологии – полипов желудка. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки и эндоскопическая диссекция подслизистой оболочки желудка, являются ведущими методами лечения эпителиальных опухолей желудка (Дуванский В.А., Князев М.В., 2015; Torre L.A. et al., 2015).

Однако, даже малоинвазивные (эндоскопические) операции имеют свои осложнения. Наиболее опасным является кровотечение, возникающее у 2,8% больных, которым выполнена полипэктомия и у 11,3% у пациентов с эпителиальными опухолями желудка более 2,0 см в диаметре (Burgess N.G. et al., 2014). Число кровотечений во время эндоскопических операций резко возрастает при полипах размером более 1,0 сантиметра в диаметре и составляют от 7,0 до 24,0% (Dittmar Y. et al., 2015).

Для купирования кровотечения целесообразно максимально использовать возможности эндоскопического гемостаза. Несмотря на значительные успехи в эндоскопическом лечении гастродуоденальных кровотечений, известные традиционные способы местного гемостаза не всегда дают желаемые результаты. Решающим в исходе заболевания является то, насколько удастся достигнуть максимально стойкого гемостаза и предотвратить вероятность рецидива кровотечения (Шапкин Ю.Г. и др., 2013; Чередников Е.Ф. и др., 2017). В последние годы стало

популярным применять в сочетании гранулированные сорбенты с гемостатическими препаратами (Романцов М.Н. и др., 2017; Cherednikov E.F. et al., 2017).

Наиболее эффективным гемостатическим действием обладает плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP). PRP широко применяется в различных областях клинической медицины: сердечно–сосудистой хирургии, торакальной хирургии, травматологии, гнойной хирургии и других, обладая гемостатическими и репаративными свойствами (Глухов А.А. и др., 2010; Самодай В.Г. и др., 2010; Andreasen J.B. et al., 2016; Sarmiento A.G. et al., 2017).

Исходя из данных литературы, перспективным, на наш взгляд, является возможность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, при проведении эндоскопических операций на желудке.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время аутоплазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), является источником обширных исследований в области тканевой инженерии и регенеративной медицины. PRP используется для ускорения заживления ран и восстановления тканей в стоматологии с 1998 года, в последние годы широко применяется в кардиохирургии, офтальмологии, челюстно–лицевой хирургии, в ортопедических операциях, пластической хирургии, спортивной медицине, косметологии.

Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), все чаще используется практически во всех областях хирургии для клинического лечения различных патологий мягких и твердых тканей, в первую очередь для ускорения образования костной ткани и лечения хронических незаживающих ран. Использование PRP сочетает в себе преимущество аутологичного фибринового сгустка, который будет способствовать гемостазу, а также обеспечение факторов роста в высоких концентрациях в месте дефекта кости или мягких тканей.

Однако, до настоящего времени, аутоплазма не применялась при эндоскопических операциях на желудке с целью профилактики и лечения кровотечений. Не разработан метод эндоскопического гемостаза, не проведена оценка эффек-

тивности предложенного метода в сравнении с традиционными технологиями физического и химического гемостаза. Не определены оптимальные концентрации тромбоцитов в плазме, необходимых для локального эндоскопического гемостаза при возникших геморрагических осложнениях.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность профилактики геморрагических осложнений у больных с полипами желудка путем совершенствования эндоскопических технологий с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP).

### **Задачи исследования**

1. В лабораторном эксперименте на желудочно–кишечном тракте животных (кроликов) сравнить эффективность между традиционными методами гемостаза и с применением аутоплазмы.
2. Рассчитать *in vitro* оптимальное соотношение плазмы и тромбоцитов, необходимое для проведения местного эндоскопического гемостаза.
3. Внедрить у больных с полипами желудка разработанную технологию эндоскопической резекции слизистой, с применением аутоплазмы, при тканевых операциях на желудке и оценить эффективность данного метода по показателям окончательного гемостаза и частоте рецидивов кровотечения.
4. Провести анализ эффективности усовершенствованного метода эндоскопического гемостаза по снижению длительности операций, сроку заживления дефектов и срокам приема пищи после операции.

### **Научная новизна**

Предложена новая методика гибридного и управляемого метода локального гемостаза при тканевых операциях на желудке, позволяющая выполнять ЭРС при полипах больших размеров.

В работе показана возможность улучшения локального гемостаза за счет применения гибридной технологии (локальный биологический управляемый гемостаз – электрохирургическое иссечение тканей), которая применена впервые. Научная новизна заключается в использовании для локального гемостаза биологической среды самого человека, содержащей высокую концентрацию тканевых гемостатических факторов, тем самым, повышая кровоостанавливающий эффект. В исследовании показано, что PRP (биопрепарат) для гемостаза может содержать тромбоциты, число которых может варьировать и управляться исследователем.

Выявлено, что применяемое вещество аутоплазма (PRP), отличается высокой вязкостью по сравнению с обычными гемостатическими растворами, длительно сохраняет лифтинг–эффект в послеоперационном периоде.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведенное исследование имеет значимость, как в теоретическом, так и в прикладном плане. PRP, предназначенный для локального гемостаза показал свою высокую эффективность, предупреждая местное кровотечение при иссечении патологических образований со слизистой желудка. Это значит, что существующие механизмы местного гемостаза в состоянии обеспечить надлежащую остановку кровотечения и этим необходимо пользоваться при операциях различного масштаба, включая и эндоскопические операции. В теоретическом плане интерес вызывает и возможность дозировки тромбоцитов в плазме. От числа тромбоцитов, также зависит эффект гемостаза, что позволяет предложенную технологию считать управляемой.

Диссертационная работа имеет практическую направленность, так как ее основные результаты и предложения служат улучшению результатов хирургического лечения больных с патологией пищеварительной системы, на основе использования эндоскопических технологий. Необходимо отметить, что технология гемостаза при операциях на желудке легко воспроизводится, не требует дорогостоящего оборудования, не имеет противопоказаний и основ для биологического

конфликта в организме пациента, что очень важно. Диапазон возможного применения технологии простирается от первичного эндоскопического кабинета и далее, до самых высоких уровней и инновационных технологий, включая и роботизированные методы.

### **Методология и методы исследования**

В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения экспериментального и клинического этапов работы, выбраны адекватные объекты и подобран комплекс современных доказательных методов фундаментального и клинического исследования.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, включающее исследование общего анализа крови, мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмму крови, электрокардиографию, рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза у женщин, выполнялась видеокOLONоскопия или ирригоскопия. Больным проводилась консультация терапевта. При необходимости дополнительно проводились консультации других специалистов. Для уточнения основного заболевания и характера патологического процесса, использовали инструментальные методы исследования. Основным из них был метод рентгеноскопии желудка, гастроскопии и ультразвуковой эндоскопии. При выполнении гастроскопии особое внимание уделялось получению материала для гистологического исследования. Для этого вовремя исследования выполнялась полифокальная биопсия из полипа и фундальной его части, а при небольших размерах полипов сразу выполнялась тотальная биопсия с целью верификации заболевания.

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

1. Использование основных видов гемостаза при кровотечениях на органах желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных (кроликов) открывает возможности биологических методов.

2. Различные методы приготовления аутоплазмы позволяет получить биопрепарат с высоким содержанием тромбоцитов, на 4–5 раз выше исходных уровней.

3. Результаты клинических исследований подтверждают, что применяемая аутоплазма, с контролируемым количеством тромбоцитов, приводит к снижению средней длительности гемостаза и частоты интраоперационных кровотечений с 18,6% до 5,0% ( $p < 0,05$ ).

4. Усовершенствованный метод эндоскопического гемостаза с применением аутоплазмы с максимальной концентрацией тромбоцитов, содержащей факторы роста и цитокины, значительно улучшает сроки эпителизации язвенных дефектов, снижает длительность операции и изменяет время начала приема пищи.

### **Личный вклад автора**

Автор осуществила планирование научного исследования. Лично выполнены клинико–анатомические исследования, включающие в себя приготовление аутоплазмы для исследования, изучение особенностей состава биопрепарата, а также фотофиксация всех этапов исследования с последующей цифровой обработкой. Автор непосредственно осуществляла поэтапное рассмотрение результатов работы, анализировала и оценивала достоверность полученных результатов. Сформулировала положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации по материалам исследования. Доля личного участия автора 85–90%.

### **Внедрение результатов исследования**

Тема диссертации входила в план научных исследований Башкирского государственного медицинского университета. Материалы диссертации используются в учебной и научно–исследовательской работе на кафедре хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, госпитальной хирургии, онкологии с курсом онкологии и патологической анатомии ИДПО Федерального государственного бюджетного об-



разовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты проведенных научных исследований внедрены в клиническую практику отделений эндоскопии Больницы скорой медицинской помощи № 22 г. Уфа (БСМП № 22), Республиканского клинического онкологического диспансера (РКОД).

### **Апробация диссертации и публикации**

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на: VII Всероссийской научно–практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии 2016» (Санкт–Петербург, 2016), Республиканской научно–практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Уфа, 2018, 2019). Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании Проблемной комиссии «Хирургические болезни», кафедры госпитальной хирургии, кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии.

Опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых журналах ВАК, 1 патент (Гемостатическое средство: пат. 2019131048/04 от 31.10.2019 Рос. Федерация / Амиров Р.А., Бочкова Т.В., Ганцев Ш.Х., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р., Ямиданов Р.С. – Заявл. 30.09.2019; опубл. 23.12.2019, Бюл. № 36.).

### **Объем и структура диссертации**

Текстовый материал диссертации изложен на 116 страницах компьютерного текста, проиллюстрирован 32 рисунками и 17 таблицами. В список литературы включены 221 источник, из них 104 источника – авторы стран СНГ, 117 – иностранных. Диссертация состоит из введения, 4–х глав, в которых изложены результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эндоскопическое лечение полипов и эпителиальных опухолей желудка

Впервые эндоскопическая полипэктомия выполнена в 1970 году в Японии К. Tsuneoka и Т. Uchida. В России Балалыкин А.С. в клинике В.С. Савельева произвел первую петлевую электроэксцизию полипа в 1972 году [5, 18, 23].

В 1998 г. японскими специалистами К. Hosokawa и S. Yoshida выполнен метод эндоскопической резекции слизистой оболочки диссекцией в подслизистом слое (endoscopic submucosal dissection — ESD), позволяющий удалять эпителиальных новообразований в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной и толстой кишке размером более 2 см. Но метод ESD широкого распространения не получил из-за сложности технического выполнения и риска осложнений [18, 24, 124, 206].

В течение последних десятилетий методы эндоскопической резекции постепенно совершенствовались и приобретали все большее значение в лечении полипов и эпителиальных опухолей желудка [4, 21, 37, 71]. Эти методы эндоскопической резекции можно разделить на 3 основные группы: полипэктомия, эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРС) и эндоскопическая диссекция подслизистой оболочки (ЭДПО).

Использование инъекции в подслизистую оболочку необходимо для большинства методов и является неотъемлемой частью эндоскопической диссекции подслизистого слоя, тогда как, вовремя полипэктомии, это не имеет решающего значения в большинстве случаев, за исключением предотвращения кровотечений в крупных полипах и в качестве альтернативы механическому методу.

Инъекция препаратов в подслизистый слой, поднимает повреждение и отделяет его от мышечного слоя, тем самым уменьшая термическое повреждение и риск перфорации и кровотечения, а также облегчает резекцию [38, 75]. Еще одним важным аспектом инъекции является то, что, если в препарат включены красители, края поражения четко визуализируются.

#### Эндоскопическая полипэктомия

подавляющее большинство полипов желудка, встречающихся во время гастроскопии, предпочтительно выполнять полипэктомию [9]. Этот метод имеет высокую частоту полной резекции, адекватный отбор образцов ткани для гистологии и низкий уровень побочных эффектов. Принцип метода заключается в наложении полипэктомической петли на ножку полипа, затягивании петли до полного обхвата ножки, контроля корректности наложения петли во избежание захвата избыточной слизистой, выполнении электроэксцизии в смешанном режиме с чередованием режимов коагуляции и резания. В дальнейшем макропрепарат извлекается для гистоморфологического исследования.

#### Эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка (ЭРС)

ЭРС – это эндоскопическая методика, разработанная для удаления сидячих или плоских новообразований, ограниченных поверхностными слоями (слизистой или подслизистой оболочкой) желудка, путем иссечения через среднюю или более глубокую часть подслизистой оболочки. Различные методы ЭРС перечислены ниже и включают в себя: инъекцию и удаление; ЭРС с помощью колпачка и ЭРС с лигированием.

При эндоскопической резекции слизистой с помощью лигирования, к эндоскопу прикрепляется лигирующее устройство внутри колпачка. В этой методике, хотя некоторые эндоскописты используют инъекцию в подслизистую оболочку перед размещением лигатуры, инъекция в подслизистую оболочку не является

обязательной, поскольку резекция может быть безопасной без этой стадии [33, 75, 106].

Распространенная полипэктомия с помощью лифтинга солевого раствора. Процедура начинается с введения раствора в подслизистое пространство под поражением, создавая подушку безопасности. Подушка поднимает повреждение, облегчая захват и удаление с помощью ловушки, сводя к минимуму повреждение более глубоких слоев желудочной стенки.

ЭРС с помощью колпачка также использует подслизистую инъекцию для поднятия поражения слизистой с полипом. Были разработаны специальные устройства для мукозэктомии – одноразовый колпачок, прикрепленный к накопнику эндоскопа, оснащенный специально разработанной серповидной ловушкой для электрокоагуляции, которая должна быть открыта и расположена на внутреннем круговом выступе на кончике колпачка. Затем эндоскоп помещают поверх полипа и производят втягивание слизистой оболочки в колпачок, после чего ловушку закрывают для захвата поражения (в качестве альтернативы поражение можно захватить щипцами или эндоскопическим захватом). Затем полип резецируют с помощью стандартной техники электрокоагуляции.

Основной недостаток стандартных методов полипэктомии является то, что размер полипа может не позволять выполнить одномоментное удаление, это приводит к проблемам правильной оценке глубины инвазии опухоли и увеличивает возможность местного рецидива. Следовательно, резекция с использованием этой процедуры ограничивается поражениями размером приблизительно 15–20 мм [10, 12, 36]. Поэтому выбор метода между ЭРС и ЭДПС особенно важен, когда есть подозрение на ограниченную инвазию подслизистого слоя, и в этом случае адекватная гистологическая оценка имеет первостепенное значение.

## Эндоскопическая диссекция подслизистого слоя (ЭДПС)

ЭДПС, относительно недавняя, но широко принятая процедура эндоскопической резекции, была разработана специально для одномоментной резекции больших поражений [15, 109, 127, 145, 146, 164, 170, 179, 204, 208, 211]. Сначала выполняют циркулярный разрез непосредственно вдоль подслизистого слоя с помощью электрохирургического ножа, что приводит к резекции всего блока даже при больших поражениях. Ранее были разработаны различные растворы для инъекций через слизистую оболочку, и было показано, что они являются удовлетворительными для использования вовремя ЭДПС, но при более длительной операции, важно использовать препараты, которые длительно удерживаются в подслизистом слое и облегчают процедуру.

### **1.2 Осложнения после эндоскопических операций на желудке и способы их лечения**

Несмотря на то, что методы и инструменты для эндоскопических операций улучшились, кровотечение и перфорация по-прежнему являются наиболее распространенным осложнением [140, 166]. Частота перфорации, связанной с ЭРС, составляет от 1,2% до 6,1% [200]. Это осложнение наиболее опасно при эндоскопическом лечении.

Частота интраоперационного кровотечения варьируется от 22,6% до 90,6%. [58, 192, 202]. Это расхождение в показателях связано с различными определениями кровотечения, которые варьируют от незначительного кровотечения, которое прекращается самопроизвольно, до массивного кровотечения, которое требует переливания или прекращения эндоскопической операции.

Послеоперационные кровотечения далее классифицированы, как раннее кровотечение после эндоскопической операции, которое происходит в течение 48 часов, и позднее кровотечение, которое происходит спустя 48 часов после опера-

ции. Основным принципом предотвращения интраоперационного кровотечения является наблюдение за сосудами и их коагуляция перед и во время эндоскопической резекции [91, 115, 153, 167]. Так же используют множество препаратов для введения в слизистую оболочку, чтобы минимизировать интраоперационное кровотечение. К методам снижающих послеоперационные кровотечения включают введение ингибиторов протонной помпы или профилактическую коагуляцию после операции [39, 102]. Медицинские клеи, спреи, эндоскопические клипсы также являются опцией для предотвращения послеоперационного кровотечения. Тем не менее, гемоклипирование редко используется во время ЭРС, потому что зажимы мешают последующей резекции.

Чтобы определить, как свести к минимуму кровотечения, связанные с ЭРС, в исследованиях оценивались факторы риска кровотечений после эндохирургии. Интраоперационное кровотечение развивается чаще с поражениями в верхней трети желудка [1, 82, 192] из-за обильного расположения сосудов в подслизистой оболочке [172].

Технические трудности могут быть еще одной причиной частых кровотечений. В отличие от интраоперационных кровотечений, послеоперационные кровотечения наблюдаются чаще при поражениях в средней или нижней трети желудка [63, 87, 134, 199, 201]. Большие размеры эпителиальных образований желудка является хорошо известным фактором риска послеоперационных кровотечений. Исследования показывают, что осложнения увеличивается при удалении опухолей более ( $\geq 40$  мм) [112, 131, 194, 218, 219].

В настоящий момент ни одна из эндоскопических методик не может дать гарантии окончательного гемостаза [96, 122, 139, 141, 154, 155, 160].

В настоящее время широкое применение в эндохирургии находят физические и химические методы гемостаза, которые создают комфортные условия для выполнения операции и получения в целом положительных результатов [121, 143, 152, 171, 180].

Виды эндоскопического гемостаза:

Химический (субмукозное введение гемостатиков, склерозирование);

Физический (лазерная коагуляция, диатермокоагуляция, криовоздействие, электрокоагуляция, аргоноплазменная коагуляция);

Биологический (применение пленкообразующих препаратов и биологического клея);

Механический (клипирование, лигирование) [16].

Разбавленный адреналин является наиболее часто используемым инъекционным препаратом для эндоскопического лечения желудочно–кишечного кровотечения [30, 133, 147, 196, 203]. Инъекционная терапия адреналином способствует первичному гемостазу, но этот эффект со временем ослабевает, с последующим риском повторного кровотечения. Данный гемостаз может быть использован для первоначального контроля активного кровотечения и улучшения визуализации, его следует сочетать с другим методом для снижения риска повторного кровотечения [22, 81, 83, 86, 110, 116, 123, 213].

Осложнения инъекционной терапии обычно связаны с вводимым веществом, а не с самой иглой [119, 120]. Редкие нежелательные явления включают некроз тканей, изъязвление и перфорацию, а также гипертонию и аритмию сердца с инъекцией адреналина [128].

Многие методы требуют адекватного обзора источника кровотечения и точного позиционирования эндоскопа лицом к лицу для облегчения прямого контакта с кровоточащим источником. Во многих случаях эта задача трудно достижима. Бесконтактные гемостатические устройства, такие как аргоноплазменная коагуляция (АПК) и местные гемостатические агенты, устраняют необходимость в некоторых из этих состояний и, как правило, их проще использовать [31, 45, 92]. Физические методы требуют адекватного давления на ткани и достаточной продолжительности лечения, чтобы вызвать адекватную коагуляцию. Длительность коагуляции увеличивает риск глубокого повреждения ткани и перфорации, тогда

как недостаточное давление или длительность лечения могут усугубить кровотечение [6, 76, 77].

АПК является бесконтактной техникой, требующей оперативного расстояния от наконечника зонда до ткани в диапазоне от 2 до 8 мм. Большие расстояния препятствуют воспламенению плазмы, в то время как контакт зонда с тканью может потенциально вызвать приток газа аргона в подслизистую оболочку, что приводит к пневматозу [14, 20, 42, 43, 78, 132, 220]. Любая жидкость (например, кровь) между наконечником зонда и кровоточащей тканью может вызвать образование коагуляционной пленки, которая может помешать адекватному лечению источника кровотечения [28, 47, 68, 84].

Серьезные осложнения эндоскопического физического гемостаза включают неконтролируемое кровотечение и перфорацию [26, 35, 48, 59, 97, 101, 138, 144, 161, 176, 209].

Осложнением от АПК редки и включают растяжение желудка газообразным аргоном, эмфизему подслизистой, пневмомедиастинум, пневмоперитонеум и перфорацию [1, 125, 130]. Сообщенные побочные эффекты, связанные с местными гемостатическими агентами, носят в основном технический характер, включая окклюзию распылительного катетера или канала инструмента.

Механические методы – использование клипс может быть затруднено при размещении на кровоточащих сосудах в основании большого фиброзного язвенного дефекта, потому что может быть недостаточно ткани для закрепления зажима [29, 41]. Вращающиеся зажимы могут облегчить выравнивание открытых челюстей с кровоточащим сосудом. Недостатками эндоскопических шовных устройств являются недостаточная доступность, потребность в двухканальном эндоскопе, техническая сложность и ограниченная маневренность, затрудняющая доступ к некоторым областям желудка [4, 32].



### 1.3 Применение аутоплазмы в медицине

В настоящее время аутоплазма, обогащенная тромбоцитами активно применяется в хирургии, стоматологии, травматологии и ортопедии, спортивной медицине, косметологии и дерматологии, комбустиологии [46, 60, 79, 136]. В то же время до сих пор отмечен явный недостаток оценки эффективности применения и отдаленных результатов аутоплазмы с точки зрения доказательной медицины. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами обладает рядом полезных свойств: ускоряет процессы регенерации тканей, противовоспалительный эффект, снижение болевого синдрома, что открывает еще большие перспективы для применения в хирургии, травматологии.

Родоначальниками инъекций в организм его же собственный крови принято считать шведских врачей Grafstrom и Elfstrom. В 1898 году в США они впервые в мире произвели инъекции аутологичной крови в растворе поваренной соли при пневмонии и туберкулезе [189]. В 1905 году немецкий хирург Август Бир установил, что собственная кровь пациента, введенная ему в бедро, представляет собой нечто вроде раздражителя для организма и позволяет добиться ускорения заживления переломов. Август Бир обратил внимание на тот факт, что переломы трубчатых костей, сопровождающиеся множественными гематомами и кровоподтеками, заживает в более короткий срок. Немецкий хирург в последующем, применил инъекции аутокрови в ткани при самых различных патологических состояний. Опыт был подхвачен и в дореволюционной России. Отечественным хирургам наиболее дорог опыт В.Ф. Войно–Ясенецкого, применившего аутогемотерапию при лечении воспалительных заболеваний [61].

В 1934 году В.Ф. Войно–Ясенецкий опубликовал «Очерки гнойной хирургии», где была описана методика аутогемотерапии, в виде инфильтрации цельной аутокрови в очаг воспалительного процесса мягких тканей.

Положительные результаты и минимум побочных эффектов на долгие годы сделали аутогемотерапию и аутосеротерапию, часто применяемыми вспомогательными методами лечения, вплоть до начала эры антибиотиков. Эра антибиотиков, наступившая в 40–х годах, сместила значение аутогемотерапии в область лечения хронических заболеваний. Традиционно аутогемотерапия закрепились как вспомогательный метод лечения хронических воспалительных заболеваний в СССР и Германии.

Следующим этапом в развитии метода использующих аутокрови, стало применение плазмы – части крови, свободной от эритроцитов и богатой тромбоцитами.

Причиной применения аутоплазмы с богатым содержанием тромбоцитов явилось открытием того факта, что тромбоциты содержат белковые факторы (PRP–factors), инициализирующие клеточный регенеративный процесс [44, 80, 158].

Одним из первых в конце 80–х годов Marx R.E. с соавторами стали применять плазму в виде геля. Авторы оценили эффективность гелевой формы богатой тромбоцитами плазмы при устранении дефектов нижней челюсти протяженностью 5 см и более, после резекции опухолей [137, 197, 198, 214].

В одной группе использовали аутогенную кость, смешанную с гелем, а в контрольной – только аутогенную кость. В результате проведенного исследования ученые доказали ускоренное образование кости и лучшую ее структурную организацию при использовании богатой тромбоцитами плазмы в гелевой форме, а также наличие в аутогенной кости рецепторов к факторам роста, находящимся в тромбоцитах [61, 149, 185].

Применение аутоплазмы при лечении различных патологий опорно – двигательного аппарата значительно увеличилось за последние 10 лет. В частности, богатая тромбоцитами плазма (PRP) становится все более популярным для лечения

тендинопатии и дегенеративных клеточных заболеваний. История PRP в клинических условиях началась еще в 1980–х годах, когда было обнаружено, что он эффективен при кровопотере во время кардиохирургических вмешательств [25, 88, 117, 135, 183]. Так же проводились исследования в области стоматологии на предмет его регенеративных свойств при созревании и формировании кости [165]. Со временем применение PRP в костно–мышечной медицине возросло, и его роль в заживлении сухожилий и тканей была тщательно изучена [67, 210, 217].

### Кардиохирургия

Широкое применение PRP получило и в кардиохирургии [25, 163, 183, 195, 205]. Чтобы изучить влияние секвестрации плазмы и реинфузии богатой тромбоцитами плазмы на кровопотерю после сердечно–легочного шунтирования, пациентам, перенесших операции на сердце, использовалось приблизительно 250 мл богатой тромбоцитами плазмы до начала сердечно–легочного шунтирования. У всех пациентов была стандартизированная анестезия и искусственное кровообращение. После отмены гепарина плазма, обогащенная аутологичными тромбоцитами, была реинфузирована пациентам. Количество тромбоцитов, гемоглобин и гематокрит рассчитывали до, вовремя и после искусственного кровообращения, а также через 24 и 48 часов после операции. Кровопотеря и общее количество переливаний были зарегистрированы. Хотя 9% от общего объема тромбоцитов было удалено, не было никаких гемодинамических осложнений. У пациентов были отмечены значительные низкие уровни тромбоцитов, гемоглобина и гематокрита после искусственного кровообращения. У больных с реинфузией в плазме, богатых тромбоцитами, после реверсии гепарина количество тромбоцитов было значительно выше. У них также была значительно меньшая кровопотеря после операции, что потребовало на 65% меньше накопленных продуктов крови ( $p < 0,05$ ). Реинфузия плазмы, обогащенной аутологичными тромбоцитами, может служить эффективным и безопасным способом восстановления некоторых гематологических нарушений после сердечно–легочного шунтирования.

## Хирургия

McAleer et al. (2006) обнаружили, что использование аутологичной PRP было успешным в лечении хронических ран нижних конечностей у пациентов с диабетом 2 типа [51, 70, 189]. Лечение раны PRP последовало за неудавшейся попыткой применения трансплантата живой кожи, сопровождаемой разгрузкой и ежедневными изменениями в мокрой и сухой повязке. Аутологичный PRP был синтезирован с формированием тромбоцитарного геля. Полное закрытие язвы было достигнуто к четвертой неделе лечения PRP. Хотя это исследование ограничено в качестве конкретного исследования с участием одного пациента, оно предполагает, что PRP может быть успешным для лечения трофических язв при диабетической ангиопатии.

Salemi S. et al. (2008) проведено исследование, в котором оценивалась эффективность комбинации аутологичной жировой ткани и PRP при язве нижних конечностей у недиабетической формы. Это исследование длилось четыре недели с последующим наблюдением через один, три, шесть и 15 месяцев. В этом исследовании не было проведено статистического анализа, исследователи отметили, что трансплантат, по-видимому, хорошо себя чувствовал, и у пациента не было локальной инфекции или каких-либо других осложнений. Через 15 месяцев послеоперационная рана полностью зажила с восстановленным функционированием конечности и значительно улучшенным качеством жизни, о котором сообщил пациент. Это исследование свидетельствует о том, что PRP может быть успешным при лечении ран, которые не зажили с использованием других методов лечения. Оно отличалось от предыдущих исследований из-за использования исследователями аутологичной жировой ткани в дополнение к PRP для лечения хронической язвы нижних конечностей [11, 189].

Margolis D.J. et al. (2001) было проведено ретроспективное исследование, разработанное для оценки эффективности высвобождения тромбоцитов (PR) в лечении диабетических невропатических язв на стопах. Из 26 599 пациентов, вклю-

ченых в исследование, 21 процент лечился PR к концу 12–недельного периода до начала 20–недельного периода исследования. Исследователи использовали оценки склонности, основанные на логистической регрессии, чтобы учесть смещение выбора. Относительный риск заживления раны после лечения PR по сравнению со стандартом лечения составил от 1,14 (95% ДИ 1,03–1,27) до 1,59 (1,49–1,70). В целом, 43,1 процента пациентов излечились в течение 32 недель, в том числе 50 процентов пациентов, получавших PR, и 41 процент пациентов, не получавших PR–лечение. Исследователи пришли к выводу, что PR чаще использовался при более тяжелых ранах и был также более эффективен при лечении этих ран, чем стандартная помощь. Одним из ограничений этого исследования были различные сроки начала лечения PRP, так что пациенты не всегда получали 20 полных недель терапии PRP. Тем не менее, оно было одним из первых, которое включало наиболее тяжелые раны, которые были исключены из большинства предыдущих исследований, и предположило, что PR будет подходящим для использования в этих ранах [49, 56]. Кроме того, авторы этого исследования обнаружили, что процент исцеленных язв диабетической стопы выровнялся через 20 недель, что указывает на небольшое постепенное продолжающееся заживление после этого времени [214] и создает прецедент для использования 20–недельного периода исследования в будущем.

Crovetti et al. (2004) опубликовали исследование относительно эффективности тромбоцитарного геля (PG) при заживлении кожных хронических ран. Раны 24 пациентов, включенных в это исследование, различались по происхождению, и этиологии– включала диабет, сосудистую недостаточность, инфекционные заболевания, посттравматические, невропатические и васкулитовые. Протокол для этого исследования состоял из процедуры наложения PG либо аутологичного, либо гомологичного происхождения на раны. На момент публикации девять пациентов полностью выздоровели, двое продолжали получать кожные транспланта-

ты, четверо прекратили лечение, а девять отреагировали частично и все еще получали лечение.

O'Connell S.M. et al. (2008) представили многообещающие результаты пилотного исследования, включающего лечение хронических язв нижних конечностей с использованием аутологичной богатой тромбоцитами мембраны из фибриновой матрицы (PRFM). Это предполагаемое испытание из отвечающих критериям пациентов в возрасте от 18 до 85 лет включали 12 пациентов с язвами нижних конечностей, все из которых не смогли ответить по меньшей мере на четыре недели обычного лечения. Первичными конечными точками были частота и время до закрытия, а вторичными конечными точками были частота и время до 75-процентного закрытия. Продолжительность исследования составила 12 недель с последующим наблюдением в течение одного месяца. Полное заживление было достигнуто у 66,7% пациентов с венозными язвами нижних конечностей через 7,1 недели (в среднем шесть недель) после в среднем двух применений PRFM на пациента. Из группы пациентов с язвами нижних конечностей 44 процента пациентов, получавших PRFM, полностью зажили в течение периода исследования [64, 93, 99, 104].

Использование PRP представляет большее сходство с естественным процессом заживления, с применением нескольких факторов роста в их биологически определенных соотношениях, более тесно, чем добавление одного фактора роста, такого как rhPDGF-BB [65, 189]. Аутологичная природа PRP отличает его от рекомбинантных факторов роста человека, таких как rhPDGF-BB, которые являются чисто человеческими, но являются чужеродными факторами роста для этого индивидуума, синтезируемыми культурой клеток яичников китайского хомячка с человеческим геном, вставленным в ядро через бактериальный плазмидный вектор. Кроме того, факторы роста могут быть более эффективными при прямой доставке через «депо» тромбоцитарной пробки, что позволяет медленное высвобождение

дение этих факторов, чем при введении в болюсной дозе, как это обычно делается при лечении rhPDGF-BB.

### Дерматология

Встречаются работы по использованию обогащенной аутоплазмы в дерматологии. Проведено исследование, в котором участвовали 7 женщин, с диагнозом фотодерматоз в области латеральных углов глаз, после интенсивного облучения в солярии. Отмечен стойкий положительный клинический эффект в течение 9 месяцев. Считают, что интрадермальное введение аутогенной плазмы, богатой тромбоцитарными факторами роста является методом выбора при лечении фотодерматоза [4, 19, 136].

### Травматология

Широкое применение в оценки эффективности нескольких инъекций плазмы обогащенной тромбоцитами (PRP), для лечения хронической рефрактерной тендинопатии надколенника после того, как предыдущие классические методы лечения не дали результатов [53, 57, 62, 105, 114, 118, 169, 182, 184, 186, 187, 190, 215]. Провели сравнение между 15 пациентами, страдающими хронической перемычкой коленного сустава, с множественными инъекциями PRP и физиотерапией и группой из 16 пациентов, которых лечили преимущественно физиотерапевтическим методом. Многократные инъекции PRP были выполнены три раза с интервалом в две недели в область надколенниковой тендинопатии. Тегнер, EQ VAS и уровень боли использовались для клинической оценки до-, в конце лечения и через шесть месяцев наблюдения. Осложнения, функциональное восстановление пациентов также были зарегистрированы. Статистически значимое улучшение всех показателей наблюдалось в конце инъекций PRP у пациентов с хронической рефрактерной тендинопатией надколенника, и дальнейшее улучшение было отмечено через шесть месяцев после добавления физиотерапии. Кроме того, сопоставимые результаты были получены в отношении менее тяжелых случаев в

баллах EQ VAS и оценке уровня боли, как во времени для восстановления и удовлетворения пациента, с еще более высоким улучшением уровня спортивной активности, достигнутым в группе PRP. Клинические результаты обнадеживают, что указывает на то, что инъекции PRP могут способствовать достижению положительного клинического результата, даже в трудных случаях с хронической рефрактерной тендинопатией после неудачного предыдущего классического лечения [178, 182, 212].

Влияние плазмы, богатой тромбоцитами, на хондроциты было изучено в культуре клеток и тканей. Меньше внимания уделялось влиянию богатой тромбоцитами плазмы на нехондроцитарные клеточные линии в синовиальных суставах, такие как фибробластоподобные синовиоциты, которые продуцируют цитокины и матриксные металлопротеиназы (ММП), которые опосредуют катаболизм хряща.

#### **1.4 Технология получения плазмы, обогащенной тромбоцитами**

Термин аутоплазма, обогащенная тромбоцитами определяется как образец аутологичной крови, концентрация тромбоцитов в которой выше, чем в нормальной базовой плазме крови [6, 7]. Врачей всего мира больше привлекает использование собственной крови пациента, в отличие от более распространенных методов лечения, таких как стероиды или анестетики, существует присущая вариабельность как препарата, так и концентрации тромбоцитов [6, 52, 216]. Как правило, подготовка PRP включает в себя получение цельной крови от пациента с последующим 1–2–этапным процессом центрифугирования для отделения плазмы от эритроцитов и лейкоцитов [8]. Метод выделения включает тип собирающей пробирки и скорость центрифуги, которые оба играют роль в конечной концентрации тромбоцитов и лейкоцитов в препарате PRP [6, 40]. Существуют две разновидности в отношении концентрации лейкоцитов: бедные лейкоцитами и богатые лейкоцитами PRP [6]. Хотя лейкоциты играют важную роль в заживлении ран и облегчении восстановления тканей, существует вероятность того, что они могут вы-



зывать нежелательный воспалительный ответ в месте инъекции [6]. К сожалению, нет достаточных данных *in vivo*, чтобы предположить, какой метод приготовления является наиболее идеальным; однако, понимание того, что существует несколько методов получения и подготовки PRP, является необходимым.

Тромбоциты, один из основных компонентов PRP, помогают обеспечить высвобождение нескольких факторов роста, которые необходимы для процесса заживления.

Таблица 1 – Факторы роста тромбоцитов

<b>молекула</b>	<b>Источник</b>	<b>функция</b>
PDGF	Тромбоциты, макрофаги	Хемотаксис хондроцитов, пролиферация МСК, ангиогенез, хондрогенез
VEGF	Тромбоциты, макрофаги, нейтрофилы	Ангиогенез, эндотелиальная миграция
TGF- $\beta$	Тромбоциты, макрофаги	MSC и пролиферация фибробластов, выработка коллагена, реэпителизация
EGF	Тромбоциты, макрофаги, плазма	Реэпителизация, организация грануляционной ткани
FGF	Тромбоциты	Эндотелиальная пролиферация, ангиогенез, выработка коллагена
ИФР	Плазма	Клеточная пролиферация, производство протеогликана, коллагена
MMP	Макрофаг, Нейтрофилы	Оборот ЕСМ, ремоделирование тканей и рекрутирование пролиферативных клеток

К ним относятся тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ), фактор роста фибробластов (FGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и инсулиноподобный фактор роста (IGF) (Таблица 1).

Вышеупомянутые факторы роста необходимы для трех фаз заживления: воспаление, пролиферация и ремоделирование. Предполагаемое преимущество PRP заключается в том, что он позволяет собственной крови пациента обеспечивать высокую концентрацию факторов роста, способствующих заживлению как в не оперативных, так и в операционных зонах, которые имеют ограниченную способность к заживлению из-за кровоснабжения. Эта матрица служит каркасом для замедленного высвобождения факторов роста, которые управляют хемотаксисом и ангиогенезом [94, 95].

Одним из наиболее применяемых методов для разделения цельной крови на плазму и форменные элементы является центрифугирование. Для этого используют центробежную силу, которая сильнее чем сила тяжести. Движущей силой разделения – является разницей размеров и плотности частиц в разных фазах.

Центробежная сила и время (WB) в цельной крови определяют упаковку эритроцитов в нижнем слое, эффективность регенерации тромбоцитов и объем плазмы в верхнем слое крови. После центрифугирования WB в пробирке образуется градиент концентрации для различных компонентов крови. В результате, для обеспечения точных измерений, кровь в пробирке нужно тщательно перемешать. Во втором этапе отжима концентрационные градиенты сильнее, в результате происходит оседание тромбоцитов на поверхности эритроцитов. В процессе получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, примесь эритроцитов в объеме, неизбежно. Для получения ресуспендированных тромбоцитов перед определением объема, необходима максимальная инверсия.

Большое количество способов приготовления аутоплазмы, позволяет оптимизировать этапы центрифугирования, для получения различных концентраций тромбоцитов.

Ранее многие исследователи старались определить, какие именно лучшие объемы тромбоцитов и этапы центрифугирования. Поэтому, нет стандартных протоколов применения PRP. Существуют множество вариантов приготовления биопрепарата, который содержит различные концентрации тромбоцитов. В результате разработка аутоплазмы с контролируемым количеством тромбоцитов, а также контроль выделения биологически активного фактора является трудной задачей. Не существует определенной скорости для изготовления PRP; есть скорости центрифугирования, приводящие к разным биопрепаратам.

Тромбоциты представляют собой цитоплазматические фрагменты мегакариоцитов, образованные в костном мозге [159] и диаметром около 2 мкм. Они содержат более 30 биологически активных белков, многие из которых играют фундаментальную роль в гемостазе или заживлении тканей [27, 34, 55, 69, 97, 100, 129, 142, 173, 193].

В ходе ряда исследований было выявлено, что различные биоактивные вещества, включая тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста-бета (TGF- $\beta$ ) и эпидермальный фактор роста (EGF), выделялись из  $\alpha$ -гранул тромбоцитов в плазму, когда тромбоциты были разрушены и активированы [157, 148]. Активация заставляет гранулы, присутствующие в тромбоцитах, сливаться с клеточной мембраной (также называемой дегрануляцией), где секреторные белки (например, PDGF, TGF- $\beta$  и т. д.) [168] преобразуются в биологически активное состояние путем добавления гистонов и боковых цепей углеводов [98, 99]. Затем активные белки секретируются, связываясь с трансмембранными рецепторами клеток-мишеней, которые включают мезенхимальные стволовые клетки, остеобласты, фибробласты, эндотелиальные клетки и эпидермальные клетки. Эти агонисты связывают трансмембранные рецепторы, а затем активируют внутриклеточный сигнальный белок, который вызывает экспрессию последовательности генов, которая направляет пролиферацию клеток, образование матрикса, образование остеоидов, синтез коллагена и т. д. Активная секреция этих факторов роста тромбоцитами начинается в течение 10 минут после активации,

при этом более 95% предварительно синтезированных факторов роста секретируются в течение 1 часа. Таким образом, провоцируя восстановление тканей и регенерацию тканей [85, 174, 168, 191].

Эти факторы роста содержатся в раневом экссудате из поврежденной подкожной клетчатки и важны на ранней стадии процесса заживления раны.

В методе PRP первоначальное центрифугирование для отделения эритроцитов (RBC) сопровождается вторым центрифугированием для концентрирования тромбоцитов, которые суспендируют в наименьшем конечном объеме плазмы. Первый шаг отжима выполняется с постоянным ускорением, чтобы отделить эритроциты от оставшегося объема цельной крови (WB).

WB разделяется после этого на три слоя: верхний слой богат тромбоцитами (RLT), лейкоциты (WBC) представлен промежуточный слой, и нижний слой состоит из эритроцитов (RBC).

В пустую пробирку переносится лишь верхний слой либо верхний слой с слоистым покрытием. Далее идет второй этап вращения. В нем верхняя часть объема, состоящая из PPP (плазмы с низким содержанием тромбоцитов), удаляется для создания PRP (плазмы, обогащенной тромбоцитами). Гранулы гомогенизируют в нижней части 1/3 (5 мл плазмы) Для создания PRP (плазмы, обогащенной тромбоцитами) гранулы гомогенизируют в нижней части 1/3 (5 мл плазмы).

Большое количество методов, которые состоят из разных этапов центрифугирования, описывается в научной литературе. Все эти методы применены под различные этапы, а именно: отбор проб, количество забора крови, времени центрифугирования, диапазон ускорения в центрифуге и различные количества вращений.

## Резюме

Анализ литературных данных показал, что при эндоскопических операциях основным осложнением является кровотечение и перфорация. Применяемые для профилактики и остановки кровотечения существующие способы физического и химического гемостаза малоэффективны [72, 150, 151, 162, 175, 177, 188, 193, 208]. Известно, что аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, обладает высокими гемостатическими свойствами. Однако, до настоящего времени она не применялась при эндоскопических операциях на желудке и до сих пор отмечен явный недостаток оценки эффективности применения и отдаленных результатов с точки зрения доказательной медицины. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами обладает рядом полезных свойств: ускоряет процессы регенерации тканей, противовоспалительный эффект, снижение болевого синдрома, что открывает еще большие перспективы для предупреждения осложнений. Однако, до настоящего времени, не разработан метод эндоскопического гемостаза, не проведена оценка эффективности предложенного метода в сравнении с традиционными технологиями физического и химического гемостаза. Не определены оптимальные концентрации тромбоцитов в плазме, необходимых для локального эндоскопического гемостаза при возникших геморрагических осложнениях.

## **ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведенное исследование состоит из 3 блоков. В первом блоке проводилось экспериментальное исследование на животных, во втором блоке – экспериментальное исследование по получению плазмы, обогащенной тромбоцитами, в третьем блоке – клиническое исследование – применение разработанного способа лечения полипов желудка.

### **2.1 Материалы и методы экспериментального исследования**

Выбор животных осуществлялся по принципу адекватности операционного поля, ибо эксперимент выполнялся в режиме открытой хирургии. Принималось во внимание степень кровоснабжения слизистых, а также возможность забора достаточного объема крови для получения биопрепарата с определенным количеством тромбоцитов, для реализации управляемости гемостаза. Безусловно, этим требованиям соответствовали животные средних и больших размеров.

Мы свой выбор сделали на кроликах. Нами были отобраны 21 зверек рода Шиншилла, средняя масса которых составила  $2500 \pm 150$  гр. Все животные находились в виварии в одинаковых условиях. После того как животные проходили срок обсервации в течение 5 суток, проводились экспериментальные вмешательства. Каждое исследование проходило с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №2 от 14.02.2018 г.) в соответствии с Директивой 2010/63/ЕИ Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (Статья 27) от 22.09.2016; «Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных». Каждое хирургическое вмешательство и процедура эвтаназии проводились с соблюдени-

ем правил асептики и под общим обезболиванием. В качестве обезболивающего средства применялся Золетил, который синтезирован специально для обезболивания в ветеринарии. Вся юридическая работа с обезболивающими препаратами была согласована с зав. ЦНИЛ. Эксперименты, в которых применялись средства обезболивания проводились в строгом соответствии с правилами их использования.

Цель эксперимента: оценить сравнительные результаты методов гемостаза на моделях патологии и травмы органов пищеварительного тракта экспериментальных животных, провоцирующих кровотечение различной интенсивности и тяжести.

Животные были разделены на две группы – основную (10 кроликов) и контрольную группу (11 кроликов). В основной группе животных проводился локальный биологический управляемый гемостаз с использованием аутоплазмы (первая подгруппа 5 зверьков) и рекомбинантного человеческого белка (вторая подгруппа 5 зверьков). Перед проведением лапаротомии производился забор цельной крови из уха кролика в количестве 2–3 мл для предварительной подготовки биопрепарата–аутоплазмы. Центрифугирование проводилось при 1500 об. в течении 5 мин. Готовая аутоплазма вводилась в зону предполагаемой резекции или другой операции слизистой пищеварительного тракта кролика. Сформировывалась ко всему и гидроподушка создавая лифтинг–эффект для предупреждения кровотечения и перфорации.

Рекомбинантный человеческий белок был предоставлен компанией Dana Genetics (Дания) для проведения экспериментального исследования. Животным группы контроля в качестве гемостатического средства вводился раствор хлорида натрия 0,9 % + гемостатический препарат (первая подгруппа 5 зверьков), а у второй подгруппы (6 зверьков) использовался физический гемостаз с помощью диатермокоагуляции. Основные исследования в желудке осуществлялись в области тела и его антральном отделе, где анатомически хорошее и интенсивное кровообращение.

В желудке моделировалось состояние кровотечения. Скальпелем проводилось рассечение слизисто–подслизистого слоя стенки желудка по задней стенке, длиной 7–8 мм, глубиной 1 мм. В результате начиналось кровотечение.

Время полного гемостаза фиксировалось с помощью секундомера.

## **2.2 Экспериментальные исследования по получению плазмы, обогащенной тромбоцитами**

В исследование включены 23 пациента, которые согласились участвовать в исследовании и дали информированное согласие. Критерием исключения был анамнез соответствующих заболеваний или употребление любых препаратов, которые, как известно, влияют на функцию или концентрацию тромбоцитов в течение 21 дня до сбора крови.

При взятии крови пациент должен находиться в покое, массажирование предплечья для увеличения потока крови должно исключаться. Кровь забирают, используя специально маркированные цветные вакуумные пробирки. При сжатом кулаке пациента, выбирается вена. Далее место пункции дезинфицируется 70% раствором этилового спирта и накладывается жгут. Время наложение жгута не может быть больше 2 минут, так как при длительном наложении возможно развитие стаза крови. Прокол кожи выполняется катетером–бабочкой, который позволяет набрать кровь самотеком, не повреждая при этом форменные элементы. Место прокола обрабатывается антисептиком и фиксируется давящей повязкой. Катетер–бабочка утилизируется.

На данном примере показана наиболее оптимальная скорость и время центрифугирования.



При получении P-PRP, объем цельной крови (WB) собирали в пробирки, которые содержали 3,2% цитрата натрия и пробирки по 2 мл с антикоагулянтом (EDTA K3). Образцы крови, собранные в пробирки, следует перевернуть 5–10 раз для правильного смешивания антикоагулянта и крови. Если пробирка не смешана, могут образоваться небольшие фибриновые сгустки, что приведет к ложному снижению количества тромбоцитов.

### Первый этап:



Рисунок 1 – Цельная кровь в пробирках с различными антикоагулянтами.

Первый этап центрифугирования цельной крови в пробирке с антикоагулянтом, выполнялся в диапазоне  $100 \times g$  в течение 10 минут (Рисунок 1).



Рисунок 2 – Центрифуга Routine 320 R Hettich, Zentrifugen.

В работе использовалась центрифуга Routine 320 R Hettich, Zentrifugen (Рисунок 2).

В результате получаем три слоя: самый нижний слой, включает в себя эритроциты; верхний слой, состоит из плазмы, тромбоцитов и лейкоцитов; промежуточный слой, состоящий из лейкоцитов (Рисунок 3). Верхний слой собирали с помощью пипетки. Этот этап выполняли осторожно, чтобы не повредить нижний слой эритроцитов и слой лейкоцитов.

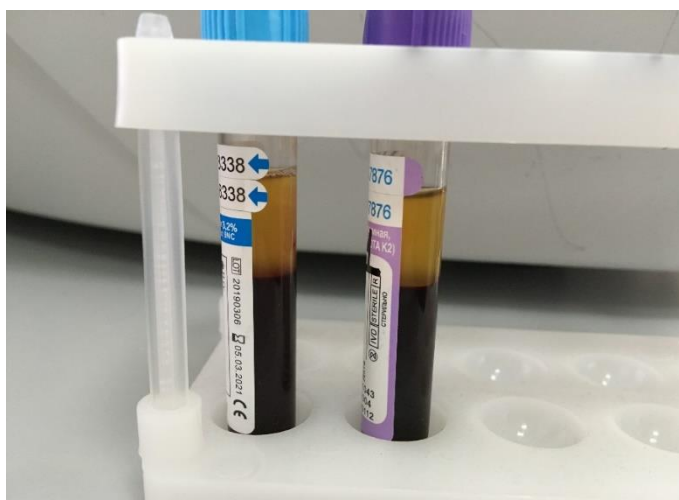


Рисунок 3 – Первый этап отжима – отделение плазмы и форменных элементов.

После первого вращения, если будет получен большой объем плазмы, потребуется более высокий «g» для концентрации тромбоцитов на дне пробирки (закон скорости).

В зависимости от центробежной силы вращения собранный объем составлял от 1 до 2 мл. Данный образец затем переносили в пустую пробирку для гомогенизации, после тщательного перемешивания (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Верхний слой плазмы с низкой концентрацией тромбоцитов.

### **Второй этап:**

Приблизительно 1–2 мл верхнего слоя образца, прошедшего первую стадию отжима, снова центрифугировали в течение 10 минут при центробежной силе:  $400 \times g$ . Далее осторожно пробирки с плазмой переносились в штативы для определения концентрации тромбоцитов. Все исследования проводились при комнатной температуре.

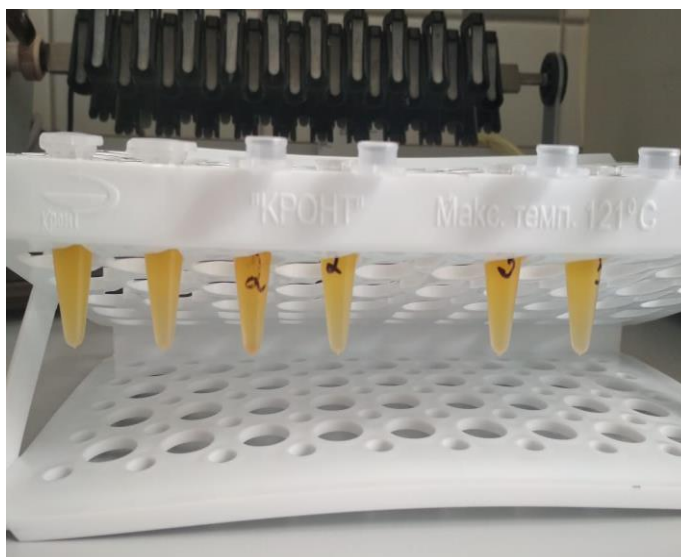


Рисунок 5 – Плазма с высокими показаниями тромбоцитов (P-PRP).

Верхняя часть объема на половину была удалена, также, как и плазма с очень низким содержанием тромбоцитов (PPP). Объем, который остался с высоким содержанием тромбоцитов (P-PRP) гомогенизировали и проводили анализ на тромбоциты и WBC (Рисунок 5).

PRP должен быть отделен от PPP вскоре после центрифугирования, поскольку концентрированные тромбоциты будут медленно диффундировать со временем в PPP и уменьшать количество тромбоцитов в препарате PRP [221].

Для подсчета тромбоцитов в конечном концентрате PRP его необходимо повторно суспендировать в течение не менее 5–10 минут, чтобы обеспечить равномерное распределение тромбоцитов перед подсчетом [118].

Перед удалением PPP, P-PRP характеризуется измерением градиента концентрации тромбоцитов; также наблюдением за составом клеток после того как удалили плазму с низкой концентрацией тромбоцитов, с последующим перемешиванием образца.

### 2.3 Материалы и методы клинического исследования

Исследование выполнено в Башкирском республиканском клиническом онкологическом диспансере и НИИ онкологии Башкирского государственного медицинского университета в период с 2013–2018 гг.

В исследование было включено 130 пациентов с полипами желудка, оперируемых с помощью эндоскопических методов по принципам тканевой хирургии. В соответствии с поставленными задачами были организованы две группы пациентов, которые соответственно разделены на одинаковые по основным медико-демографическим и клиническим показателям группы.

В основную группу входило 60 (46,2 %) пациентов с полипами желудка, которым выполнена профилактика кровотечений с применением биопрепарата (аутоплазмы с заранее известным количеством тромбоцитов – PRP).

Группа сравнения была составлена при участии 70 (53,8%) пациентов, им проводилось традиционное лечение, с использованием эндоскопических технологий.

Критериями включения в группу исследования служили: полипы желудка – все типы с размерами более 3 см; пациенты в возрасте от 18 лет и старше, наличие информированного добровольного согласия пациентов на медицинские вмешательства, возможность использования медицинских данных в научных целях.

К критериям исключения из группы исследования служили: полипы желудка с основанием менее 3 см; наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации, отсутствие информированного согласия.

## Полипы желудка 2013–2018 гг. пациентов

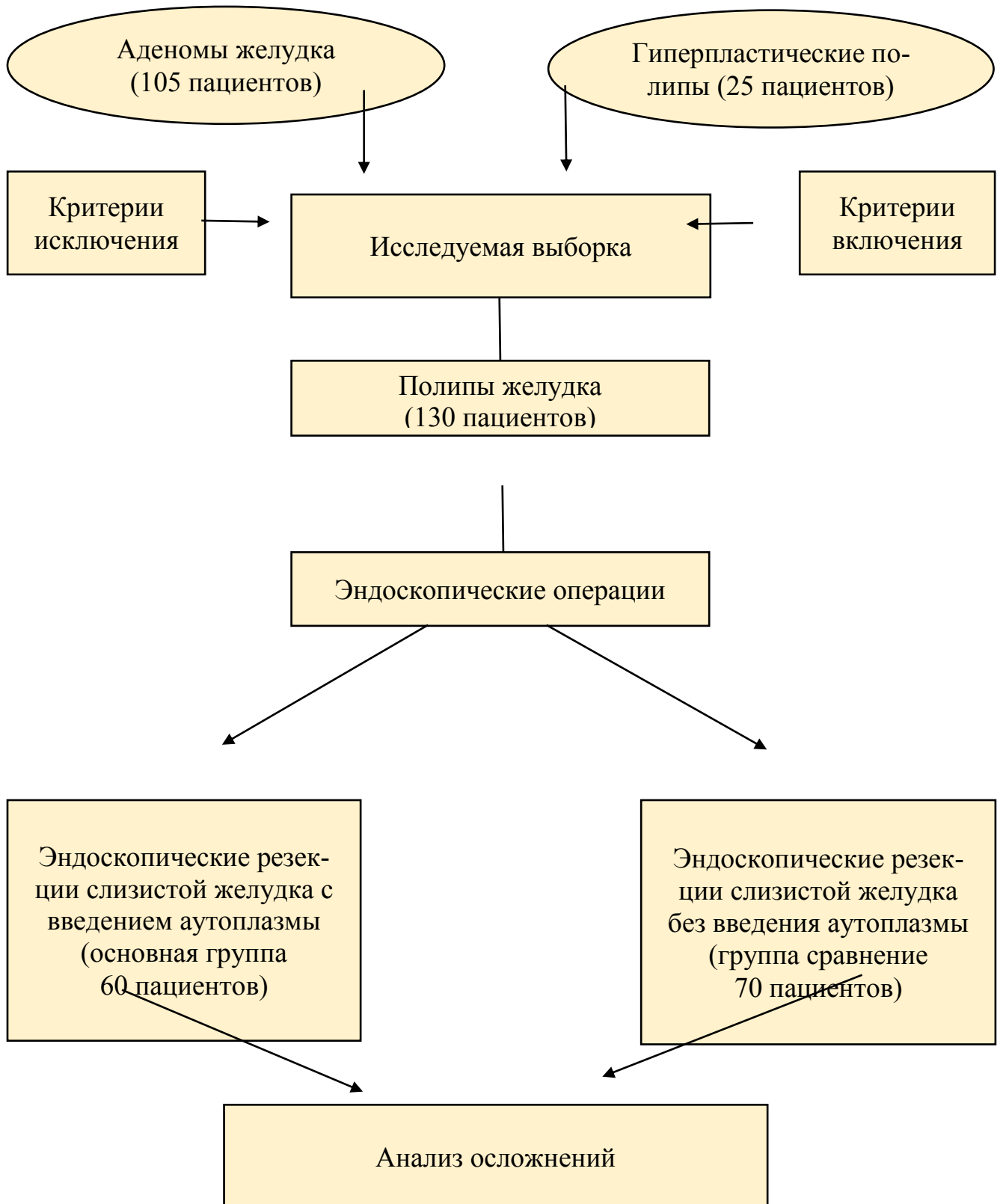


Рисунок 6 – Дизайн исследования.

Из 130 пациентов, мужчин было 49 (37,7%), женщин 81 (62,3%), средний возраст составил  $58,6 \pm 7,2$  года.

Таблица 2 – Распределение больных по полу, возрасту и патологии

Показатели	Аденомы желудка		Гиперпластические полипы		Итого	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Пол						
Мужчин	39	37,1	10	40,0	49	37,7
Женщин	66	62,9	15	60,0	81	62,3
Оба пола	105	100,0	25	100,0	130	100,0
Возраст, лет						
31–40	9	8,6	2	8,0	11	8,5
41–50	13	12,4	3	12,0	16	12,3
51–60	63	60,0	15	60,0	78	60,0
61–70	20	19,0	5	20,0	25	19,2
Всего	105	100,0	25	100,0	130	100,0

Из общего числа удаленных полипов аденомы (тубулярная, папиллярная, папиллотубулярная) выявили у 105 пациентов. Гиперпластические полипы – 25 пациентов.

Наибольшее количество полипов удаляли у больных в возрастном диапазоне 51–60 лет (Таблица 2). В данной группе пациентов выполнена эндоскопическая резекция 78 (60,0 %) доброкачественных образований желудка. После обследования всех 130 больных выявили различные варианты гастрита. Вся диагностика проводилась в соответствии с Сиднейской классификацией (Dixon M.F. et al., 1996). Атрофический гастрит был самым частым вариантом гастрита он встречался – у 77 (59,2 %) пациентов, вторым часто встречающимся гастритом был неатрофический у 24 (18,5 %), редкие варианты гастритов были найдены у 29 (22,3 %) пациентов.

При всех клинических вариантах полипов желудка, включенных в исследование, операции проводились с целью радикального лечения и остановки кровотечения. Все пациенты получили стандартные методы обследования, а именно биохимическое исследование крови, коагулограмма, ЭКГ, рентгенографию ОГК, УЗИ брюшной полости и малого таза у женщин, общие анализы крови, мочи, колоноскопия или ирригоскопия. Пациенты проконсультирована перед операцией терапевтом. Для более точной диагностической картины использовали метод рентгеноскопии желудка, гастроскопии и ультразвуковой эндоскопии. Во время гастроскопии выполнялась полифокальная биопсия из эпителиального образования.

При лечении эпителиальных образований желудка применялись различные эндоскопические способы, направленные на совершенствование гемостаза:

Эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС)– удаление электропетлей с дополнительным введением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в основание полипа.

Эндоскопическая полипэктомия (ЭПЭ) с использованием аргоноплазменной коагуляции – с целью окончательного гемостаза.

Колпачковая ЭРС – эндоскопическая резекция слизистой с введением PRP смешанного с индигокармином для создания лифтинга при плоских и выступающих типов полипов.

При эндоскопической операции оценивалась макроскопическая картина, размер, вид полипа. Оценка визуальной картины полипов проводилась с использованием классификации, предложенной в 1966 году S. Yamada, в ней выделяется 4 типа полипов:

I тип– плоский, приподнятый, с нечеткими краями

II тип–с четкими границами, полукруглый, выступающий

III тип– округлый, с втянутым основанием, четко выступает

IV тип– на ножке

В таблице 2 показано распределение полипов по локализации.



Полипы больше выявлялись в дистальном отделе – у 65 (50%) больного, большой кривизне 53(40,8%) и задней стенке 41(31,5%) желудка. Редкое расположение полипов в проксимальных отделах желудка 13(10%) (Таблица 3).

С помощью использования аутоплазмы сократилась длительность операций, снизился риск возникновения различных осложнений. В растворе с красителем, аутоплазма четко визуализирует края полипов, что позволяет радикально проводить эндоскопическую резекцию. Анализ результатов показал, что традиционные методы лечения уступают тканевой эндохирургии в различных показателях: длительности операций, в частоте возникновения осложнений.

Таблица 3 – Распределение эпителиальных образований в желудке в зависимости от анатомических зон

Отделы желудка	n	%	Проксимальный отдел		Тело		Дистальный отдел	
			n	%	n	%	n	%
Малая кривизна	8	6,2	1	0,8	3	2,3	4	3,1
Большая кривизна	53	40,8	3	2,3	28	21,5	22	16,9
Передняя стенка	28	21,5	5	3,8	14	10,8	9	6,9
Задняя стенка	41	31,5	4	3,1	7	5,4	30	23,1
Всего, %	130	100	13	10,0	52	40,0	65	50,0

Применение методов тканевой эндохирургии, это не только экономически выгодный вид лечения, но и раннее восстановление пациента в послеоперационном периоде, сокращение стоимости лечения и количества койко–дней.

Таблица 4 – Распределение больных в зависимости от методов лечения по полу, возрасту

Показатели	ЭРС (группа основная)		ЭРС (группа сравнения)		Итого	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Пол						
Мужчины	21	35,0	28	40,0	49	37,7
Женщины	39	65,0	42	60,0	81	62,3
Оба пола	60	100,0	70	100,0	130	100,0
Возраст, лет						
31–40	4	6,7	7	10,0	11	8,5
41–50	8	13,3	8	11,4	16	12,3
51–60	36	60,0	42	60,0	78	60,0
61–70	12	20,0	13	18,6	25	19,2
Всего	60	100,0	70	100,0	130	100,0

Анализируя проведенные исследования современных методов лечения, нами были определены критерии эффективности, которые включали следующие показатели: сокращение времени выполнения операции и снижение частоты послеоперационных осложнений, сокращение средних сроков нахождения в стационаре. Все эти критерии позволяют обосновать эффективность новейшей эндоскопической операций с использованием аутоплазмы, с контролируемым количеством тромбоцитов, в сравнении с известными методами электроэксцизии полипов желудка.

С целью профилактики возможных осложнений, как во время операции, так и в послеоперационном периоде нами предложен метод тканевой эндоскопической хирургии с применением PRP для локального гемостаза. Данная ЭРС значительно уменьшила развитие осложнений при лечении полипов желудка. ЭРС с

применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, должна использоваться при полипах на широком основании и больших размеров. Применение данного метода позволило избежать возникновения осложнений – в виде введения в подслизистый слой PRP с контролируемым содержанием тромбоцитов. Проведенный анализ причин возникновения кровотечений позволил создать лечебный алгоритм.

Проведенные научные исследования показывают, что при лечении полипов желудка, при прогнозе на неблагоприятный случай, применение эндоскопических методов с использованием аутоплазмы крайне необходимы.

Использование современного эндоскопического способа, с применением PRP, дало возможность выполнить резекцию слизистой в комфортных условиях, что максимально уменьшило риск послеоперационных осложнений.

Наиболее частым местом локализации эпителиальных образований в желудке оказалась область большой кривизны (40,8%) и задней стенки (31,5%). Как показал анализ, исследуемые группы были сопоставимы по локализации полипов ( $p > 0,05$ ) (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение эпителиальных образований в желудке в зависимости от анатомических зон по группам больных

Отделы желудка	основная группа		группа сравнения		итого	
	n	%	n	%	n	%
Малая кривизна	5	8,3	3	4,3	8	6,2
Большая кривизна	23	38,3	30	42,9	53	40,8
Передняя стенка	12	20,0	16	22,9	28	21,5
Задняя стенка	20	33,3	21	30,0	41	31,5
Всего, %	60	100,0	70	100,0	130	100

Проведенный анализ показал, что клинически значимые сопутствующие заболевания диагностированы у 103 (79,2%) пациентов (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота сопутствующих заболеваний в группах пациентов (абс.ч./%)

Заболевания	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=70)	Итого (n=130)	p–уровень значимости
системы кровообращения	24 (40%)	29 (41,1%)	53 (40,8%)	p>0,05
органов дыхания	6 (10%)	6 (8,6%)	12 (9,2%)	p>0,05
органов пищеварения	4 (6,7%)	6 (8,6%)	10 (7,6%)	p>0,05
мочеполовой системы	2 (3,3%)	2 (2,9%)	4 (3,1%)	p>0,05
ЦНС	5 (8,3%)	5 (8,6%)	10 (8,5%)	p>0,05
эндокринной системы	4 (6,7%)	5 (7,1%)	9 (6,9%)	p>0,05
Прочие	3 (5,0%)	2 (2,7%)	5 (3,5%)	p>0,05
Всего	48 (80,0%)	55 (78,6%)	103 (79,2%)	p>0,05

Таким образом, исследуемые группы пациентов были сопоставимы по медико–демографическим признакам – полу (p>0,05), возрасту (p>0,05), характеру и частоте сопутствующей патологии (p>0,05), по локализации патологического очага.

#### **2.4 Оборудование, применяемое при эндоскопических операциях на желудке**

Для диагностических и лечебных мероприятий, при лечении эпителиальных образований желудка использовалось эндоскопическое оборудование марки

Olympus (Япония). Видеосистема ЭКЗЕРА-3 и гастроскопы GIF-H190 (Рисунок 7).

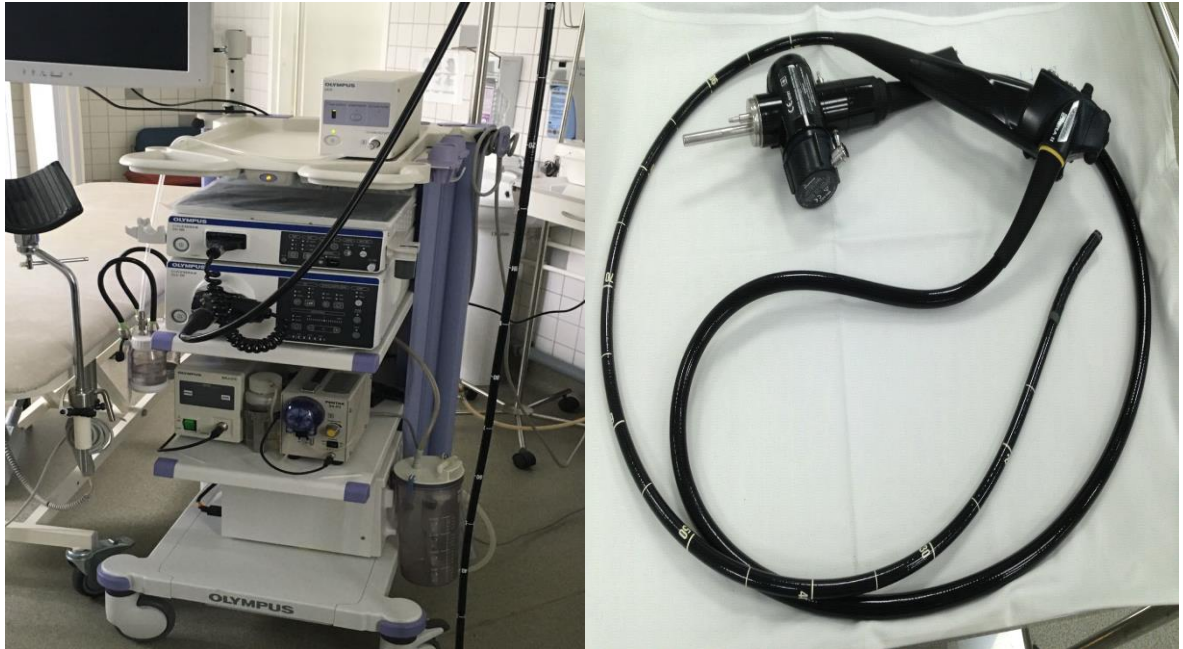


Рисунок 7 – Эндоскопическое оборудование и эндоскопические аппараты EXERA– III, G–190.

Для эндоскопического удаления полипов использовался электрохирургический генератор марки (ARCO– Soring, Германия) (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Электрохирургический генератор марки ARCO– Soring, Германия.

Эндоскопическая резекция слизистой проводилась в режимах монополярной коагуляции, резания. Эффект коагуляции и резания достигается высокой степенью локальной деструкции биологических тканей током с высокой частоты. В режиме резания предустановленная мощность электрохирургического аппарата составляет до 350 Вт, в режиме коагуляции – до 100 Вт, в смешанном режиме была на уровне – до 180 Вт.

В основной группе для ЭРС использовались эндоскопические инструменты разных производителей.

В группе сравнения применяли: эндоскопические петли, щипцы для диатермокоагуляции, лазерное оборудование.

## **2.5 Методика эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка (основная группа)**

Использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), во время эндоскопической резекции слизистой (ЭРС) полипов желудка используется в целях профилактики возможных кровотечений и перфорации органа. При иссечении слизистой с полипами желудка оценивалась макроскопическая картина с оценкой размеров и её границ, форма (тип), состояние окружающих тканей и расположение по отделам желудка. Самая удобная электроэксцизия при выступающих образованиях III и IV типа.

Для предупреждения развития кровотечения и перфорации в момент эндоскопической ЭРС использовалась PRP с введением в нескольких точках.

Показания к ЭРС полипов желудка с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами:

- эпителиальные образования более 3 см;
- высокий риск кровотечения во время проведения эндоскопической резекции и в послеоперационном периоде;

- остановка кровотечения в отсроченном периоде;
- профилактика перфорации.

Аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, позволяет быстро и эффективно удалять полипы желудка различных размеров при отсутствии осложнений в момент операции и в послеоперационном периоде. Операция проходит при отсутствии угрозы кровотечения, перфорации органа и глубокого некроза, а также аллергических и пирогенных реакций.

## **2.6 Методика гемостаза с применением аргоноплазменной коагуляции (группа сравнения)**

Гемостаз с применением аргоноплазменной коагуляции использовался после эндоскопического лечения, в тех случаях, когда возникало кровотечения в ложе удаленного полипа (Рисунок 22).

Аргоноплазменная коагуляция (АПК) – это бесконтактная электрохирургическая техника, которая широко используется в открытой хирургии в течение последних трех десятилетий. Эндоскопическое применение АПК в клинической практике доступно уже около 15 лет. Как при открытой, так и при лапароскопической хирургии брюшной полости АПК в основном используется для установления вторичного гемостаза после резекции паренхиматозных органов, преимущественно печени, селезенки и почек. Другим важным применением является эндоскопическое применение АПК для коагуляции кровотечений в желудке или кишечнике. Плазменная коагуляция является еще одной формой радиочастотной электрокоагуляции, которая доставляет электрическую энергию к ткани через струю ионизированного газа аргона и, таким образом, обеспечивает монополярный электротермический гемостаз.

Поскольку электрическая энергия доставляется через дугу ионизированного газа, это бесконтактный метод с преимуществом предотвращения прилипания коагулированной ткани к электроду. Плазменный пучок, который ионизируется в

электрическом поле между электродом и тканью, автоматически направляется в область наименьшего электрического сопротивления. Поскольку сопротивление в этой области возрастает из-за увеличения высыхания во время процесса коагуляции, луч аргона автоматически отворачивается в другие области, еще не высушенные (где электрическое сопротивление ниже), создавая равномерную ограниченную глубину коагуляции. Плазменная коагуляция в основном используется для вторичного гемостаза. Факторами, влияющими на эффект ткани, являются длительность применения, настройка мощности устройства и расстояние от зонда до ткани. В группе сравнения АПК в зоне кровотечения коагулировали с использованием газа аргона с пятью уровнями мощности восходящего устройства (10 Вт, 20 Вт, 30 Вт, 50 Вт и 100 Вт). Аргоноплазменная коагуляция проводилась до полной остановки кровотечения.

## **2.7 Статистическая обработка клинического материала**

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием текстового процессора Microsoft Word 2010, статистических программ Microsoft Excel 2010 и «Statistica 10», с полным соответствием технологии современного компьютерного анализа и применением параметрических и непараметрических методов на основе принципов доказательной медицины [66, 17].

Анализ качественных переменных описывался абсолютными числами и относительными частотами. Количественные данные анализировались на их соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро–Уилка. При нормальном распределении эти переменные представлялись в виде среднего арифметического ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ). Подлинность в различиях средних величин в двух абсолютно несвязанных группах оценивалась по  $t$ -критерию Стьюдента, в двух связанных группах оценивали по парному  $t$ -критерию Стьюдента.



При распределении отличного от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИИ), подлинность в различиях средних величин в двух абсолютно несвязанных группах оценивалась по критерию Манна–Уитни (U), для связанных групп – по критерию Вилкоксона (W). Статистически значимыми отличия считались при  $p < 0,05$ .

При сравнении категориальных переменных анализировались таблицы сопряженности и определялся критерий  $\chi^2$ . Если в одной клетке таблицы значения были  $n < 5$ , при анализе таблицы, использовался двусторонний вариант точного критерия Фишера.

Корреляционный анализ данных в выборках с распределением отличным от нормального проводили с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho$ ).

Метод сопряженных таблиц использовался для отображения результатов вмешательства и величины их эффекта [66].

При сравнительном анализе полученных данных в исследуемых группах с применением методов доказательной медицины нами были рассчитаны следующие показатели:

1. Частота исходов в группе лечения (ЧИЛ) или абсолютный риск (АР) в группе лечения (основной группе), определялась по формуле:

ЧИЛ =  $A/(A+B)$ , где А – наличие неблагоприятного исхода, В – его отсутствие (Таблица 7).

Таблица 7 – Таблица сопряженности

Группа	изучаемый эффект (неблагоприятный исход)		
	есть	нет	всего
основная группа	A	B	A+B
группа сравнения	C	D	C+D

2. Частота исходов в группе контроля (сравнения) (ЧИК) или абсолютный риск (АР) в группе сравнения:

$ЧИК = C / (C + D)$ , где С – наличие неблагоприятного исхода в этой группе, D – его отсутствие.

3. САР (снижение абсолютного риска) – арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов в изучаемых группах:

$$САР = ЧИЛ - ЧИК.$$

4. ОР (относительный риск) неблагоприятного исхода:

$$ОР = ЧИЛ / ЧИК, \text{ и его } 95\% \text{ доверительный интервал (95\% ДИ).}$$

5. СОР (снижение относительного риска) – относительное снижение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения (основной) по сравнению с группой сравнения:

$$СОР = ЧИЛ - ЧИК / ЧИК.$$

6. ЧНБЛ – число больных, которых необходимо лечить этим методом в течение времени, необходимого для того чтобы предотвратить у одного пациента неблагоприятный исход:

$$ЧНБЛ = 1 / САР.$$

ЧНБЛ – число больных, которых нужно лечить с помощью данной методики, чтобы предотвратить неблагоприятный результат у 1 больного.

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Результаты экспериментальных исследований на животных

Анализируя полученные результаты экспериментов, в первую очередь фиксировали гемостаз с использованием аутоплазмы после введения в подслизистой слой (Рисунок 9).

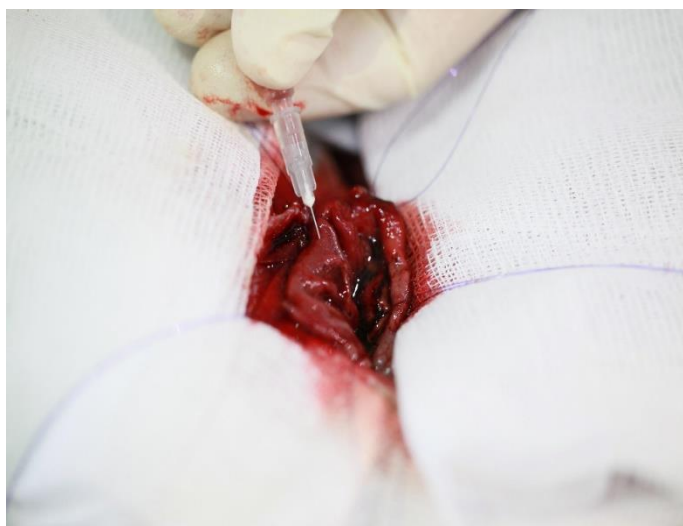


Рисунок 9 – Введение аутоплазмы в подслизистый слой желудка и создание лифтинг-эффекта.

Так же проводился анализ эффективности создания лифтинг-эффекта на слизистой оболочке органов пищеварения. Созданная инфильтрация слизистой определяет наиболее комфортные условия для проведения диссекции, учитывая длительную концентрацию плазмы в стенке желудка (Рисунок 9).



Рисунок 10 – Ранение слизистой желудка в зоне введения аутоплазмы, отсутствие кровотечения.

При формировании искусственного повреждения слизистой желудка кролика в зоне введения аутоплазмы, отмечается быстрая остановка кровотечения – в среднем на 27(22;31) секунде (Рисунок 10). При чем, стойкий гемостаз сохранялся на протяжении всей экспериментальной работы.

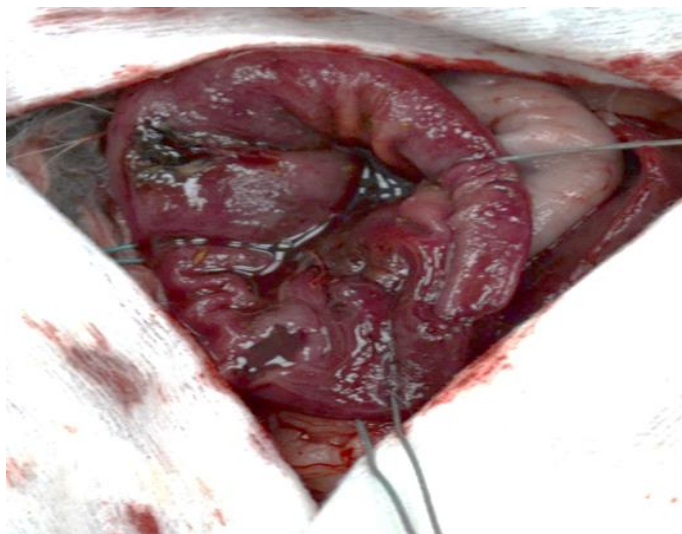


Рисунок 11 – Электрокоагуляции, неэффективна за счет быстрого заполнения патологического очага кровью. Диффузное подкравливание с зоны гемостаза в отсроченном периоде.

Эксперимент с коагуляцией зоны кровотечения показал свою низкую эффективность, постоянное диффузное подкравливание, который значительно снижал условия применяемого гемостаза, и не учитывалось при проведении сравнительного анализа (Рисунок 11, 12).

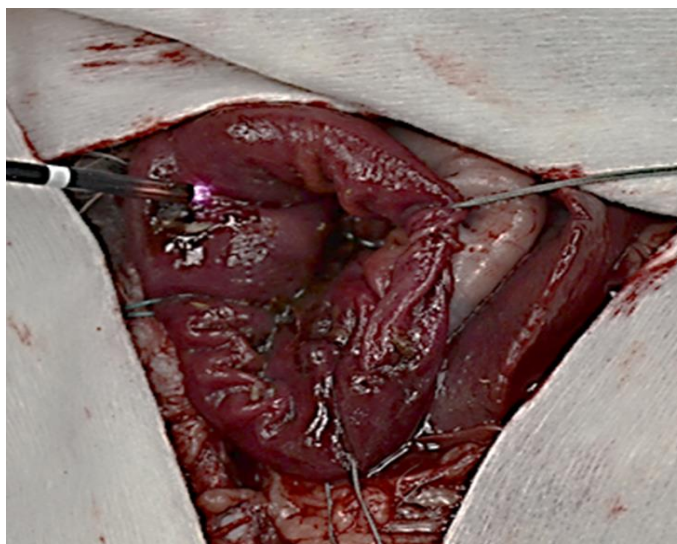


Рисунок 12 – Гемостаз диатермокоагуляцией.

Гемостаз с применением диатермокоагуляцией выполнен за 89(85;100) сек, показал свою эффективность в первые минуты остановки кровотечения. Но, из-за формирования некротической зоны, а также с последующим глубоким некрозом, произошла быстрая перфорация слизистой желудка кролика.

Проводя экспериментальный гемостаз на тонкой кишке, биопрепарат вводился в брыжейку и непосредственно в слой кишки (Рисунок 13). При пересечении в области введения кровотечения не наблюдалось даже в отсроченном периоде (Рисунок 14). Введение физиологического раствора и этамзилата в область планируемого пересечения, отмечается кровотечение в течение 120 сек и остановка с формированием фиксированного сгустка (Рисунок 15). При механическом удалении сгустка, кровотечение продолжалось.

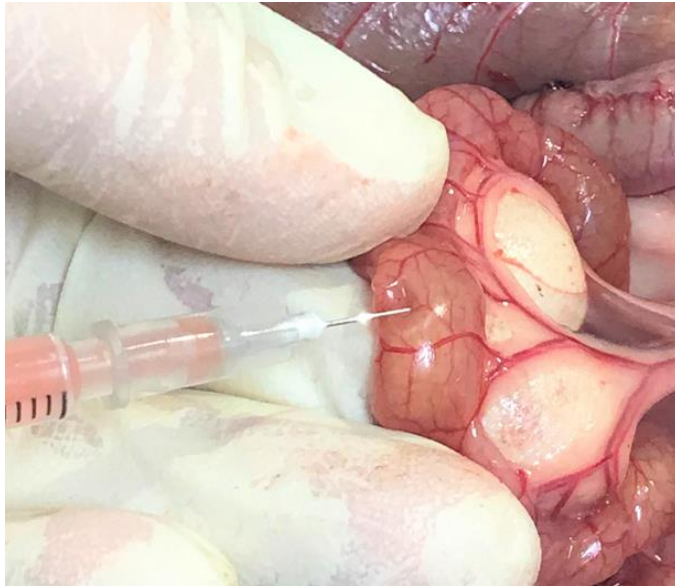


Рисунок 13 – Введение аутоплазмы в тонкую кишку, создание лифтинг-эффекта.

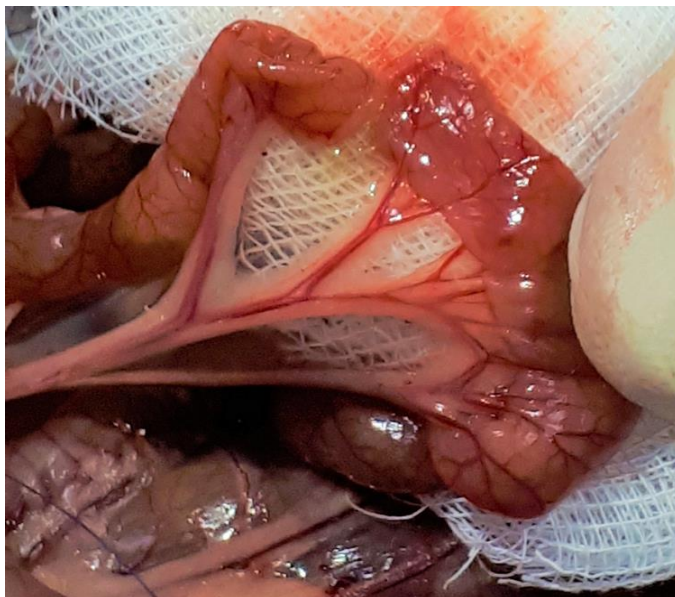


Рисунок 14 – Пересечение в месте введения аутоплазмы с отсутствием кровотечения.



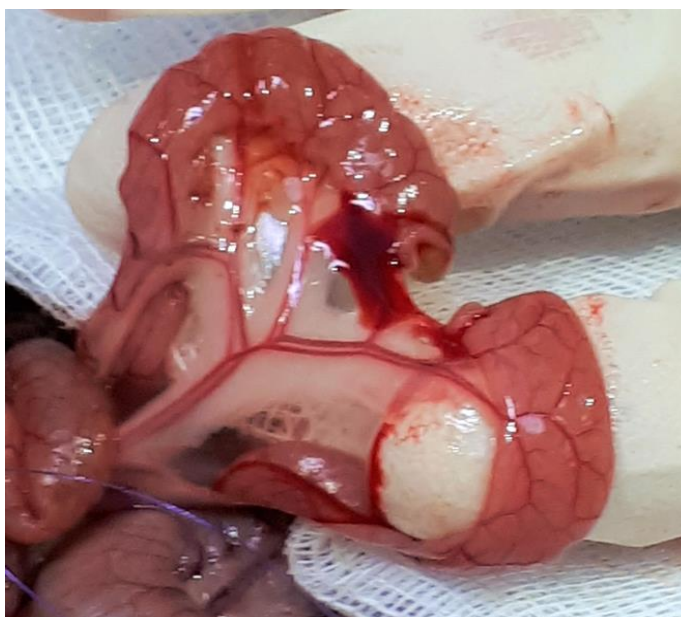


Рисунок 15 – Пересечение тонкой кишки без предварительного введения аутоплазмы, после инъекции физиологического раствора с гемостатическим препаратом.

Число исследований по оценке эффективности гемостаза, как в основной, так и в группе контроля превышает число экспериментальных животных в связи с многократным и многоочаговыми исследованиями слизистых пищеварительного тракта зверьков. Гемостаз аутоплазмой при введении в подслизистый слой желудка кролика создает лифтинг-эффект, который сохранялся на протяжении всей экспериментальной работы. При введении физиологического раствора отмечается быстрое рассасывание препарата и невозможности создать гидроподушку. В таблице 8 отражены результаты экспериментальных исследований.

Таблица 8 – Основные показатели результатов гемостаза в исследуемых группах, Ме (ИИ)

Группы и подгруппы исследования	Способ гемостаза	Время окончательной остановки кровотечения (в сек. *)	Рецидив кровотечения	р
Основная группа (n=10)				$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$ $p_{2,4} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,001$
1 подгруппа (n=5)	Аутоплазма кролика	27 (22;31)	нет	
2 подгруппа (n=5)	Рекомбинантный человеческий белок	57 (50;65)	нет	
Группа контроля (n=11)				
3 подгруппа (n=5)	Физиологический раствор+этамзилат. Остановка кровотечения сформированным сгустком	130 (120;145)	у всех животных	
4 подгруппа (n= 6)	Диатермокоагуляция	89 (85;100)	нет	
Примечание – р – статистическая значимость различий показателей с показателями соответствующих подгрупп *Время остановки кровотечения по органам объединено в один показатель				

Таким образом, суммируя данные эксперимента, можно сделать заключение, что высоким гемостатическим потенциалом у животных за счет превентивного локального введения биопрепарата, обладают аутоплазма и рекомбинантный человеческий белок. В тоже время электрокоагуляция обладает не столь высокой эффективностью за счет быстрого заполнения патологического очага кровью. Ибо процесс остановки кровотечения происходит уже на фоне кровотечения и не имеет превентивной фазы. Диффузное подкравливание в зоне гемостаза в отсроченном периоде может иметь место. Для гемостаза с диатермокоагуляцией характерно быстрое формирование некротической зоны с возможным в последующем глубоким некрозом и перфорацией.



### 3.2 Результаты экспериментального получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами

No.	3
Date	17/09/2019
Time	11:04
Mode	WB
WBC	4.0×10 <sup>9</sup> /L
RBC	4.51×10 <sup>12</sup> /L
HGB	129g/L
HCT	0.395
MCV	87.6fL
MCH	28.6Pg
MCHC	327g/L
PLT	267×10 <sup>9</sup> /L
LYM%	0.243
MXD%	0.069
NEUT%	0.688
LYM#	1.0×10 <sup>9</sup> /L
MXD#	0.3×10 <sup>9</sup> /L
NEUT#	2.7×10 <sup>9</sup> /L
RDW_SD	45.9fL
RDW_CV	0.135
PDW	10.6fL
MPV	- 8.4fL
P_LCR	0.148

Рисунок 16 – Исходные показатели ОАК пациента М. пример№1.

Всем пациентам был произведен общий анализ крови до приготовления образцов плазмы с фиксацией исходных показателей тромбоцитов. Разводя 1–2 мл для базового подсчета клеток, включая эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и гематокрит. Процент донорского гематокрита (отношение объема эритроцитов к общему объему крови) имеет отношение к оптимизации выхода плазмы. В крови с низким процентом гематокрита больше плазмы, что снижает концентрацию тромбоцитов в плазме (Рисунок 16).

No.	3	
Date		17/09/2019
Time		11:16
Mode	WB	
WBC	-	1.3×10 <sup>9</sup> /L
RBC	!	0.03×10 <sup>12</sup> /L
HGB	!	0g/L
HCT	!	0.001
MCV	----	-fL
MCH	----	-ps
MCHC	-----	-s/L
PLT	+	627×10 <sup>9</sup> /L
LYM%		+0.451
MXD% T2		-.----
NEUT% T2		-.----
LYM#	-	0.6×10 <sup>9</sup> /L
MXD# T2	----	-x10 <sup>9</sup> /L
NEUT# T2	----	-x10 <sup>9</sup> /L
RDW_SD	----	-fL
RDW_CV	----	-
PDW		9.7fL
MPV	-	8.1fL
P_LCR		-0.123

Рисунок 17 – Концентрация тромбоцитов после первого этапа отжима.

Показатели тромбоцитов после первого этапа показали почти в 1,5 раза выше исходных (Рисунок 17).

No.	3	
Date		17/09/2019
Time		11:43
Mode	WB	
WBC	WL*	2.7×10 <sup>9</sup> /L
RBC	!	0.06×10 <sup>12</sup> /L
HGB	!	0g/L
HCT	!	0.003
MCV	----	-fL
MCH	----	-ps
MCHC	-----	-s/L
PLT	AG!	1042×10 <sup>9</sup> /L
LYM%	WL*	0.505
MXD%	WL*	0.140
NEUT%	WL*	0.355
LYM#	WL*	1.4×10 <sup>9</sup> /L
MXD#	WL*	0.4×10 <sup>9</sup> /L
NEUT#	WL*	0.9×10 <sup>9</sup> /L
RDW_SD	----	-fL
RDW_CV	----	-
PDW		10.4fL
MPV	-	8.6fL
P_LCR		0.149

Рисунок 18 – Концентрация тромбоцитов после второго отжима.

Полученную P-PRP с высокой концентрацией тромбоцитов использовали сразу во время эндоскопической операции с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений (Рисунок 18).

Нами были проведены многочисленные эксперименты с различными скоростями и временем центрифугирования, в результате определены наиболее опти-

мальные варианты, позволяющие максимально сохранить концентрацию тромбоцитов для проведения тканевых операций на желудке.

В таблице 9 представлено сравнение эффективности восстановления плазмы, тромбоцитов и лейкоцитов в верхнем слое после первого шага отжима.

Таблица 9 – Сравнение эффективности восстановления плазмы, тромбоцитов, лейкоцитов в верхнем слое плазмы после первой стадии вращения  $100 \times g$  в течение 10 минут. Объем WB: 3,5 мл.  $M \pm SD$  (n=23)

Показатели	Эффективность восстановления (%), $P \pm m_p$			WBC состав ( $10^3 / \text{мм}^3$ ), $M \pm SD$		
	Плазма	Тромбоциты	WBC	Лимфоциты	Моноциты	Гранулоциты
Кровь	–	–	–	1,72 $\pm 0,64$	0,31 $\pm 0,14$	4,01 $\pm 1,71$
6 мин.	43,9 $\pm 6,2^*$	72,3 $\pm 2,9$	26,6 $\pm 3,4^*$	3,18 $\pm 0,77^{**}$	0,47 $\pm 0,24^{***}$	1,20 $\pm 0,43^{**}$
10 мин	66,6 $\pm 4,5$	79,0 $\pm 7,8$	8,7 $\pm 1,7$	0,71 $\pm 0,34$	0,062* $\pm 0,03^{**}$	0,32 $\pm 0,15^{**}$

Примечание – \* различия достоверны при  $p < 0,001$  в сравнении с предыдущим показателем; \*\* – в сравнении с исходным показателем при  $p < 0,001$  и \*\*\* – при  $p < 0,05$ .

Первый этап отжима выполняли при  $100 \times g$  в течение 10 минут. Согласно физике процесса центрифугирования, время и ускорение являются фундаментальными параметрами, которые определяют состав образца PRP после первого шага вращения. Влияние времени центрифугирования при низкой скорости вращения оценивали по отношению к концентрации WBC в верхнем слое. На осно-

вании данных, собранных после первого этапа отжима, выяснилось, что более длительные периоды времени немного увеличивали восстановление тромбоцитов и уменьшали концентрации WBC в верхнем слое. Следовательно, время может быть контрольным параметром, когда в образце PRP требуются низкие уровни WBC, такие как гранулоциты и лимфоциты.

Эффективность восстановления тромбоцитов, плазмы и лейкоцитов после первой стадии вращения WB: (а) центробежное ускорение от 50 до  $820 \times g$  в течение 10 мин; (б) центробежное ускорение  $100 \times g$  в течение 10 мин.

Как и предполагалось, в результате центробежного ускорения с 50 до  $70 \times g$  эффективность восстановления тромбоцитов увеличилась, с  $70$  до  $100 \times g$  получали максимальное качество PRP. В диапазоне от 190 до  $820 \times g$ . восстановление тромбоцитов снижалось. С увеличением скорости центрифугирования происходило максимальное восстановление плазмы.

Для получения максимально восстановленных тромбоцитов была определена скорость центрифуги  $100 \times g$  в течении 10 минут на первом этапе центрифугирования.

Второй отжим.

После того как удалили половину верхнего объема плазмы (PPP слой) в оставшемся образце P-PRP концентрация тромбоцитов была в 3 раза выше исходной. Для получения максимальной концентрации тромбоцитов необходимо убрать  $2/3$  объема плазмы на втором этапе отжима (Таблица 10). В интервале от 400 до  $1600 \times g$  в слое PPP не измеряли WBC для центробежного ускорения.

Переменная природа PRP не является препятствием для оптимизации процесса центрифугирования для получения образцов PRP с нужным составом.

Таблица 10 – Состав тромбоцитов и лейкоцитов в образцах P-PRP после второй стадии отжима ( $400 \times g$  и 10 мин),  $M \pm SD$  (n=23)

P-PRP после второго шага отжима	$Fc_{pt}$	Тромбоциты $\times 10^3 / \text{мм}^3$	$WBC \times 10^3 / \text{мм}^3$
Кровь	–	$232 \pm 28$	–
1/2 объема плазмы удалена	$3,1 \pm 0,9$	$668 \pm 34^{**}$	$2,2 \pm 0,8$
1/3 объема плазмы удалена	$5,2 \pm 0,5^*$	$1222 \pm 166^{**}$	$3,3 \pm 1,1^*$

Примечание – \* различия достоверны при  $p < 0,001$  в сравнении с предыдущим показателем; \*\* – в сравнении с исходным показателем при  $p < 0,001$

Согласно гематокриту донора, объемы после первого этапа верхней фазы колебались от 1,0 до 1,4 мл.

Различные факторы влияют на выход PRP, такие как взятие крови; скорость, время и температура центрифугирования и использования антикоагулянтов.

Важно выбрать антикоагулянт, способный сохранить наилучшую функциональность, целостность и морфологию тромбоцитов.

Что касается типа используемого антикоагулянта, большинство авторов соглашаются не использовать ЭДТА, поскольку он может повредить мембрану тромбоцитов. Поэтому рекомендуются антикоагулянты с цитратом и декстрозой цитрата натрия.

Хотя использование ЭДТА дают лучшие результаты получения PRP (Рисунок 19).

No. 2		09/09/2019	
Date		12:35	
Time		12:35	
Mode WB			
WBC	!	0.8x10 <sup>9</sup> /L	
RBC	!	0.02x10 <sup>12</sup> /L	
HGB	!	0g/L	
HCT	!	0.001	
MCV		-fL	
MCH		-p%	
MCHC		-g/L	
PLT	+	419x10 <sup>9</sup> /L	
LVM%		-fL	
MXD%		-fL	
NEUT%		-fL	
LVM#		-x10 <sup>9</sup> /L	
MXD#		-x10 <sup>9</sup> /L	
NEUT#		-x10 <sup>9</sup> /L	
RDW_SD		-fL	
RDW_CU		-fL	
PDW		11.2fL	
MPV		9.1fL	
P_LCR		0.132	

No. 1		09/09/2019	
Date		12:34	
Time		12:34	
Mode WB			
WBC	!	0.8x10 <sup>9</sup> /L	
RBC	!	0.04x10 <sup>12</sup> /L	
HGB	!	0g/L	
HCT	!	0.002	
MCV		-fL	
MCH		-p%	
MCHC		-g/L	
PLT	+	583x10 <sup>9</sup> /L	
LVM%		-fL	
MXD%		-fL	
NEUT%		-fL	
LVM#		-x10 <sup>9</sup> /L	
MXD#		-x10 <sup>9</sup> /L	
NEUT#		-x10 <sup>9</sup> /L	
RDW_SD		-fL	
RDW_CU		-fL	
PDW		11.2fL	
MPV		9.2fL	
P_LCR		0.190	

Рисунок 19 – Показатели тромбоцитов при использовании различных антикоагулянтов.

При проведении подготовки PRP, без первого этапа отжима, используя обычный механизм расслоения плазмы от форменных элементов крови, используя пробирки без антикоагулянта. В результате анализа плазмы получили следующие данные: исходные показатели тромбоцитов  $230 \times 10^9 /L$ . Через два часа произошло самостоятельное расслоение форменных элементов, аккуратно, стараясь не повредить слой из эритроцитов, была аспирирована плазма для определения состава PRP (Рисунок 20).

No. 926002861174		17/09/2019	
Date		08:51	
Time		08:51	
Mode WB			
WBC		7.6x10 <sup>9</sup> /L	
RBC		4.37x10 <sup>12</sup> /L	
HGB		114g/L	
HCT		0.355	
MCV		81.2fL	
MCH		26.1p%	
MCHC		321g/L	
PLT		230x10 <sup>9</sup> /L	
LVM%		0.239	
MXD%		0.080	
NEUT%		0.681	
LVM#		1.8x10 <sup>9</sup> /L	
MXD#		0.6x10 <sup>9</sup> /L	
NEUT#		5.2x10 <sup>9</sup> /L	
RDW_SD		46.6fL	
RDW_CU		0.152	
PDW		11.8fL	
MPV		10.2fL	
P_LCR		0.251	

No. 4		17/09/2019	
Date		10:32	
Time		10:32	
Mode WB			
WBC		8.0x10 <sup>9</sup> /L	
RBC	!	0.04x10 <sup>12</sup> /L	
HGB	!	0g/L	
HCT	!	0.002	
MCV		-fL	
MCH		-p%	
MCHC		-g/L	
PLT	+	443x10 <sup>9</sup> /L	
LVM%		0.223	
MXD%		0.132	
NEUT%		0.645	
LVM#		1.8x10 <sup>9</sup> /L	
MXD#		1.1x10 <sup>9</sup> /L	
NEUT#		5.1x10 <sup>9</sup> /L	
RDW_SD		-fL	
RDW_CU		-fL	
PDW		12.0fL	
MPV		9.9fL	
P_LCR		0.241	

*без учета отжима*

No. 4		17/09/2019	
Date		11:42	
Time		11:42	
Mode WB			
WBC	WL*	22.6x10 <sup>9</sup> /L	
RBC	!	0.16x10 <sup>12</sup> /L	
HGB	-	1g/L	
HCT		10.008	
MCV		-fL	
MCH		-p%	
MCHC		-g/L	
PLT	AG*	823x10 <sup>9</sup> /L	
LVM%	WL*	0.313	
MXD%	WL*	0.124	
NEUT%	WL*	0.563	
LVM#	WL*	7.1x10 <sup>9</sup> /L	
MXD#	WL*	2.8x10 <sup>9</sup> /L	
NEUT#	WL*	12.7x10 <sup>9</sup> /L	
RDW_SD		-fL	
RDW_CU		-fL	
PDW	*	14.3fL	
MPV	*	11.1fL	
P_LCR	*	0.333	

*400 g.*

Рисунок 20 – Приготовление PRP без первого этапа отжима.

Содержание тромбоцитов, даже без применения центрифугирования, были высокими –  $443 \times 10^9/L$ . Далее проведя этап отжима с использованием 400 g при 10 минутах вращения, показатели P-PRP высокими –  $823 \times 10^9/L$ .

Исходя из всего перечисленного, можно сделать вывод, конечные результаты PRP зависят, прежде всего, от исходных показателей крови, времени и скорости центрифугирования, а также использования антикоагулянта в пробирке для взятия крови.

Активация PRP перед инъекцией является еще одним параметром, требующим дальнейшего обсуждения. PRP может быть активирован экзогенно тромбином, хлоридом кальция или механической травмой. Коллаген является естественным активатором PRP, поэтому, когда PRP используется в мягких тканях, он не нуждается в экзогенной активации [108]. После активации PRP (фибриноген-фибрин) начинает образовываться фибриновая сеть, которая затвердевает в плазме и создает фибриновый сгусток или мембрану.

Существует множество протоколов подготовки PRP, каждый из которых имеет свои стандартизированные параметры и заявленные результаты, как указано в обзоре. Желательно стандартизировать индивидуальные протоколы подготовки, которые являются экономически эффективными и легко адаптируются в клинических условиях.

Понимание основных принципов центрифугирования имеет первостепенное значение при подготовке PRP. Повторные методологические испытания методом «проб и ошибок», строгая бдительность при поддержании стерильности и регулярная перекрестная проверка значений тромбоцитов необходимы для получения согласованных результатов.

### 3.3 Результаты клинических исследований применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в основной группе

В основной группе эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС) желудка с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами по поводу полипов выполнена у 60 (46%) больных. При эндоскопических способах выполнялось удаление эпителиальных образований всех типов с электроэксцизией слизистой у основания. В таблице 11 указано распределение пациентов по типам, макроскопическим картинам и диаметру основания удаленной опухоли согласно классификации.

Таблица 11 – Характеристика пациентов основной группы по макроскопической форме полипов и размерам (n =60)

Тип полипов	Число		Размер основания опухоли (см)		
			3,1–4,0	4,1–5,0	>5,1
	n	%			
I	3	5,0	3	–	–
II	9	15,0	4 (1 В)	5	–
III	16	26,7	3	11	2 (1В)
IV	32	53,3	9	19 (1В)	4
Всего	60	100,0	19 (31,7%)	35 (58,3%)	6 (10,0%)

Примечание: В – венозное кровотечение, в скобках показано количество кровотечений.

Наибольшее количество полипов желудка удалялись, имеющие диаметр основания в пределах 4,1–5,0 см, что наблюдалось у 35 (58,3%) больных, а наименьшее число – с размерами >5,1 см – у 6 (10,0%) пациентов.

Анализ типов эпителиальных образований показал, что у 32 (53,3 %) больных удаленные полипы относились к IV типу, несколько меньше встречались у



пациентов полипы III (26,7%) и II типов (15,0%). Из-за увеличения площади основания полипов возможно развитие кровотечения после эндоскопической операции, что является в основном сдерживающим фактором для эндоскопического удаления.

В таблице 12 показана характеристика удаленных полипов в анатомических зонах желудка.

Предлагаемым нами методом ЭРС с введением аутоплазмы выполнено по большой кривизне – 23 (38,3%) и на задней стенке желудка – 20 (33,3%). А по малой кривизне удалено реже – в 5 (8,3%) случаев (Таблица 12).

Таблица 12 – Распределение полипов в желудке в зависимости от анатомических зон в основной группе

Отделы желудка	n	%	Проксимальный отдел		Тело		Дистальный отдел	
			n	%	n	%	n	%
Малая кривизна	5	8,3	1	11,1	2	10,0	2	6,5
Большая кривизна	23	38,3	3	33,3	8	40,0	12	38,7
Передняя стенка	12	20,0	2	22,2	3(1B)	15,0	7	22,6
Задняя стенка	20	33,3	3(1B)	33,3	7	35,0	10(1B)	32,3
Всего, %	60	100,0	9	100,0	20	100,0	31	100,0

Приводим два клинических примера ЭРС по разработанной методике.

Пример 1. Больной М, 79 лет Диагноз – Полип тела желудка, гистология – железистый полип.

Видеогастроскопия – аппарат (Olympus EXZERA III CIF –H 190)– Пищевод свободно проходим, слизистая бледно–розового цвета, тусклая. Кардия смыкается полностью, эластичная. В просвете желудка жидкость, слизь. Складки средней высоты, расправились при раздувании воздухом, стенки эластичные, прослеживается перистальтика. По большой кривизне тела желудка определяется очаговое эпителиальное образование полиповидного типа на ножке, с четкими контурами, размерами 4,5x1,5 см, головка образования мелкобугристая с диффузным подкравливанием, ножка утолщенная (Рисунок 21,22). При осмотре в режиме узкого спектра рисунок слизистой точечный, у головки регулярный, капиллярный рисунок слизистой без особенностей, проведена биопсия. Эндоскопическая ультрасонография – при сканировании очагового эпителиального образования УЗИ зондом частотой 20 мГц определяется утолщение ножки образования за счет прохождения крупного сосуда. Мышечный слой на осмотренном протяжении равномерный.



Рисунок 21 – Эндофото. Аденоматозный полип тип IV желудка осмотр в белом свете.



Рисунок 22 – Эндофото. Аденоматозный полип желудка, осмотр в режиме NBI (узкий спектр света).

Планируется – Эндоскопическое электрохирургическое удаление опухоли (петлевая электроэксцизия).

Подготовка может быть выполнена в операционной во время самого хирургического вмешательства и занимает в среднем около 30 минут. Сначала производят забор необходимого количества цельной крови (WB) в пробирку с антикоагулянтом – цитрат натрия 3,2%, объемом 3,6 мл. Образец осторожно перемешивают, чтобы тщательно смешать антикоагулянт с кровью. Затем кровь центрифугируется с использованием стандартной настольной центрифуги с электронным управлением.

В зависимости от интенсивности кровотечения выполняется подготовка биопрепарата (PRP) с необходимой концентрацией тромбоцитов. Стоит заметить, что аутоплазма, приготовленная простым способом, без достижения концентрации форменных элементов, так же обладает гемостатическими свойствами.

#### Техника операции с введением аутоплазмы

Операция с введением аутоплазмы выполнялась следующим образом. Пациенту за час до операции производилась премедикация 1,0 мл 2% промедола и 1,0 мл 0,1% атропина внутримышечно. Предварительно выполняется подготовка

аутоплазмы. Производится забор крови из локтевой вены за 30–60 мин. до операции в пробирки, которые содержат антикоагулянты. Первый шаг отжима выполняется с постоянным ускорением, для того чтобы отделить оставшийся объем крови (WB) от эритроцитов. После первого этапа отжима кровь в пробирке делится на три слоя: верхний слой, содержащий тромбоциты и лейкоциты (WBC), промежуточный слой, богатый лейкоцитами, и последний слой, в котором в основном присутствуют эритроциты. В пустую пробирку переносится лишь верхний слой либо верхний слой со слоистым покрытием. Далее идет второй этап вращения. В нем верхняя часть объема, состоящая из PPP (плазмы с низким содержанием тромбоцитов), удаляется для создания PRP (плазмы, обогащенной тромбоцитами).

Пациент находится в стандартном положении – лежа на левом боку.

Следующий этап – четкая визуализация эпителиального образования желудка.

Далее эндоскопическая игла заполняется аутоплазмой смешанной с индигокармином. Выполняется введение раствора в слизистый и подслизистый слои основания эпителиального образования и по краям. Игла вводится на всю рабочую часть.

Перед операцией подготовлена аутоплазма в размере 6,0 мл.

Протокол операции: Вокруг очагового эпителиального образования произведена инъекция аутоплазмы в 3 точках по 2,0 мл раствора, суммарно 6,0 мл, учитывая прохождение в толще ножки крупного сосуда, введение произведено с целью гемостаза.

Гемостаз достигается за счет образования фибринового сгустка, который инициируется активацией и агрегацией тромбоцитов. Сгусток образуется при полимеризации фибрина из мономера фибриногена в присутствии кальция и тромбина. Агрегация тромбоцитов приводит к тому, что тромбоцитарная пробка удерживается на месте сгустком и препятствует кровотоку. Помимо поддержания гемостаза, фибриновый сгусток затем обеспечивает матрицу для миграции тканеоб-

разующих клеток и эндотелиальных клеток, участвующих в ангиогенезе и ремоделировании сгустка в репаративную ткань.

Во время введения PRP (Рисунок 24, 25) происходит расслоение и приподнятием – создается лифтинг– эффект.

Проводится захват слизистой в пределах здоровых тканей эндоскопической электропетлей. Резекция слизистой производится при мощности тока от 30 до 60 Вт в режиме резания. Во время продвижения петли необходимо переходить на коагуляцию, чередуя с этапами резания. Образовавшийся послеоперационный дефект слизистой, при осмотре имеет инфильтрацию тканей со сдавленными сосудами.

Эндоскопической петлей выполнена электроэксцизия. Зона коагуляции в виде столбика ножки с инфильтрацией аутоплазмой без признаков кровотечения.

Макропрепарат – Полиповидное образование с участком проксимальной части ножки, размером 4,5x1,5 см.

При контрольном осмотре через сутки в области удаления – язва под налетом фибрина и сохранившемся лифтинг эффектом у основания. На 5 сутки при контроле – отмечается сохраненный лифтинг на фоне введенной аутоплазмы в зоне остаточной избыточной ножки удаленной опухоли, с грануляциями по краям и уменьшением размеров диатермической язвы.

Пример 2. Больной К. 78 лет. Диагноз – Аденома антрального отдела желудка. На этапе предоперационной подготовки проводилась стандартная диагностическая гастроскопия (ГС) видеосистемой (Olympus EXZERA III CIF –H190)

Пищевод свободно проходим, слизистая сероватого цвета, тусклая, с очагами гиперкератоза в проксимальной половине. Кардия широкая, чрезмерно подвижная, зубчатая линия спрямлена. В просвете желудка жидкость, слизь. Складки средней высоты, расправились при раздувании воздухом, стенки эластичные, прослеживается перистальтика. Слизистая выходного отдела желудка с очагами атрофии и кишечной метаплазии. По задней стенке антрального отдела желудка

определяется очаговое эпителиальное образование полиповидного типа на широком основании, с четкими границами, размерами 5,0x2,0 см (Рисунок 23, 24).

При осмотре в режиме узкого спектра рисунок слизистой точечный, у дистального края регулярный, капиллярный рисунок слизистой без особенностей, проведена биопсия.

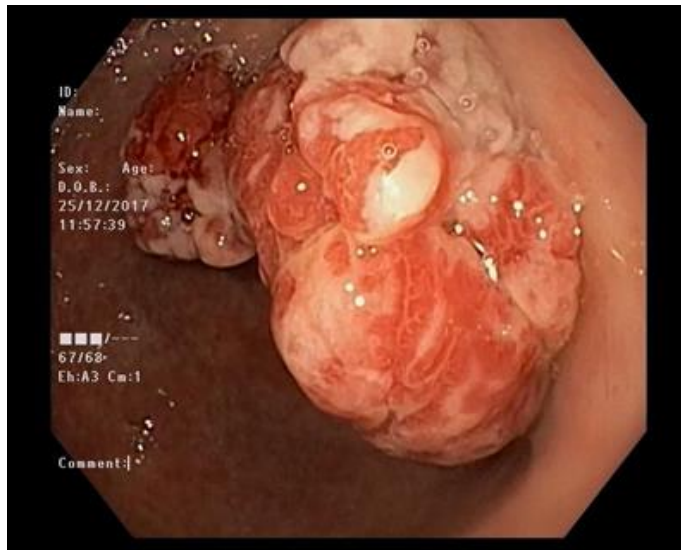


Рисунок 23 – Эндофото. Осмотр аденоматозного полипа тип III в белом свете.

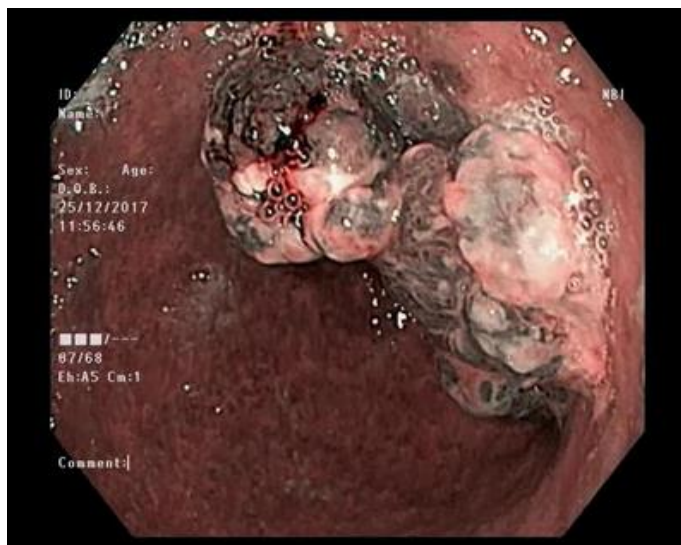


Рисунок 24 – Эндофото. Осмотр в режиме NBI.

Операция – Эндоскопическое электрохирургическое удаление опухоли с применением гибридного гемостаза.

Протокол операции: По задней стенке антрального отдела желудка определяется очаговое эпителиальное образование полиповидного типа на широком основании, с четкими границами, размерами 5,0x2,0 см. Вокруг полипа в антральном отделе произведена инъекция аутоплазмы (состав аутоплазма и гиалуроновая кислота 10% в соотношении 1:1) в количестве 8,0 мл в 4 точки по 2,0 мл (Рисунок 25). Эндоскопической петлей в режиме коагуляции выполнена электроэксцизия. Послеоперационный дефект размерами около 2,5–2,5 см (Рисунок 26, 27).

Макропрепарат: полиповидное образование 5,0x2,0 см на широком основании.

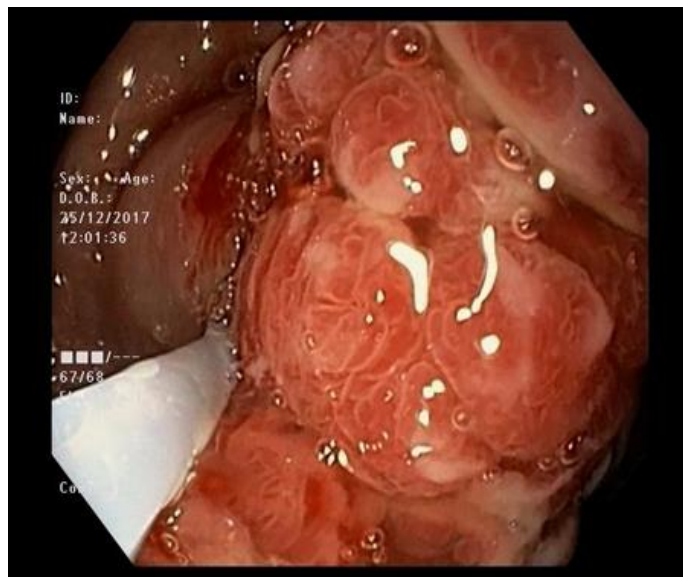


Рисунок 25 – Эндофото. Утолщение основания полипа за счет введения PRP.





Рисунок 26 – Эндофото. Момент электроэксцизии полипа.

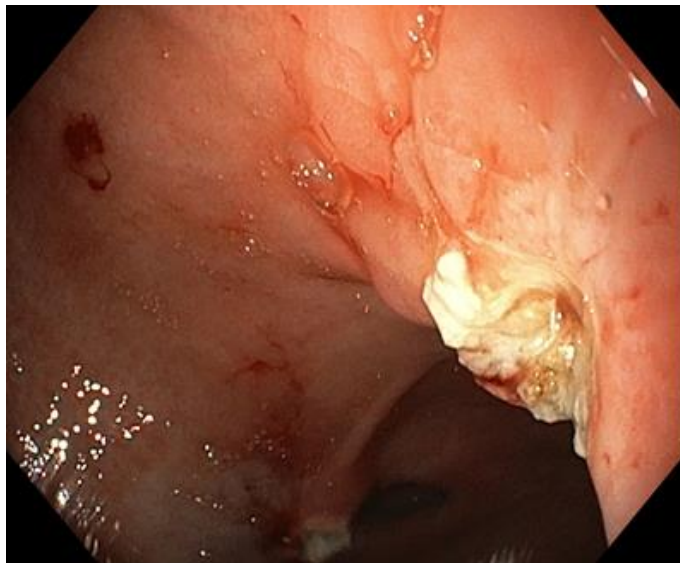


Рисунок 27 – Эндофото. Ложе удаленного полипа, с фибриновой пленкой на месте введения PRP.





Рисунок 28 – Эндофото. Лифтинг слизистой в зоне введения PRP, после ЭРС.

Аутоплазма долго удерживает объем слизистой – лифтинг эффект, создавая тем временем формированию тромбов в сосудах (Рисунок 28), а также защищает от действия пищеварительных соков в желудке.

Макропрепарат извлекается из желудка и фиксируется, далее материал исследуется морфологически по типовым методикам. При контрольном осмотре через 24 часа, лифтинг эффект сохраняется в виде «биологического замка».

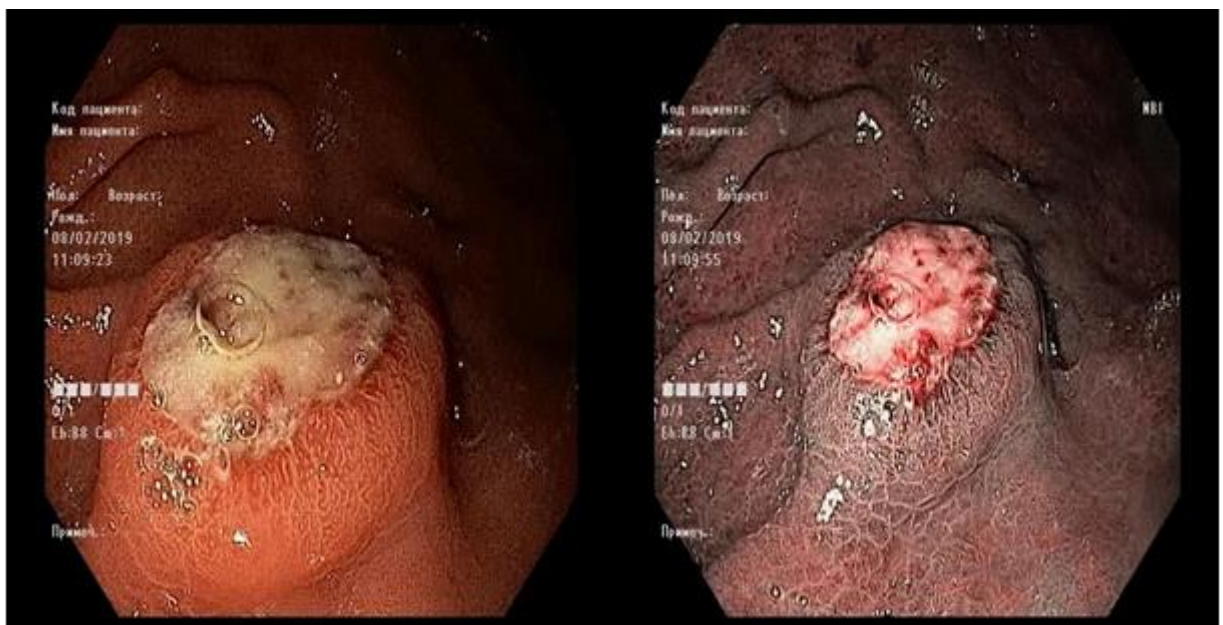


Рисунок 29 – Эндофото. Фибриновая «пломба». Осмотр в белом свете и NBI.

При осмотре через трое суток четко визуализируется фибриновая «пломба», а также сохраняется инфильтрация ткани аутоплазмой, которая предотвращает возникновение послеоперационного кровотечения и действия пищеварительных ферментов (Рисунок 29). Через 5–7 дней определяются грануляции по краям дефекта слизистой.

На 15–18 день уменьшается раневая поверхность за счет ранней эпителизации.

Задачей применения аутоплазмы – это обеспечение надежного гемостаза, высокой эффективности лечения, безопасность, отсутствие вредного влияния фармацевтических препаратов при эндохирургических операциях (эндоскопическая полипэктомия, эндоскопическая резекция слизистой, эндоскопическая диссекция подслизистого слоя) новообразований желудка.

Технический результат при использовании аутоплазмы – сокращение времени достижения гемостаза, повышение гемостатического эффекта, уменьшение риска кровотечений в послеоперационный период. Защитная функция (за счет содержания в аутоплазме белков крови) выполняют детоксикационную, транспортную функцию, обеспечивают гуморальный иммунитет, содержат плазменные факторы свертывания крови.

В сочетании с гиалуроновой кислотой оказывает сгущающее действие на кровь и пролонгирующее действие факторов гемостаза, аутоплазма пациента оказывает гемостатическое действие.

Применение аутоплазмы с целью предоперационной профилактики кровотечения позволило значительно сократить возникновение кровотечений до и после операции. Только у 3(0,5%) случаях возникло кровотечение при удалении опухоли размером более 3,0 см. Эти кровотечения остановлены после дополнительного введения аутоплазмы с высокой концентрацией тромбоцитов.

Для предоперационной профилактики необходимо использовать раствор аутоплазмы при удалении эпителиальных образований на массивном основании,

при существовании вероятности возникновения повреждения сосудов в подслизистом слое желудка.

### **3.4 Результаты эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка без введения аутоплазмы (группа сравнения)**

В группе сравнения ЭРС произведена у 70 (54%) больных, без введения аутоплазмы. При эндоскопической резекции выполнено удаление полипов всех типов. В таблице 13 показано характеристика удаленных полипов в зависимости от типа и размера полипа.

В исследование включались удаленные полипы после ЭРС с основанием более 3,1 см. Наибольшее количество (74,3 %) удаленных полипов было с основанием от 3,1–4,0 см.

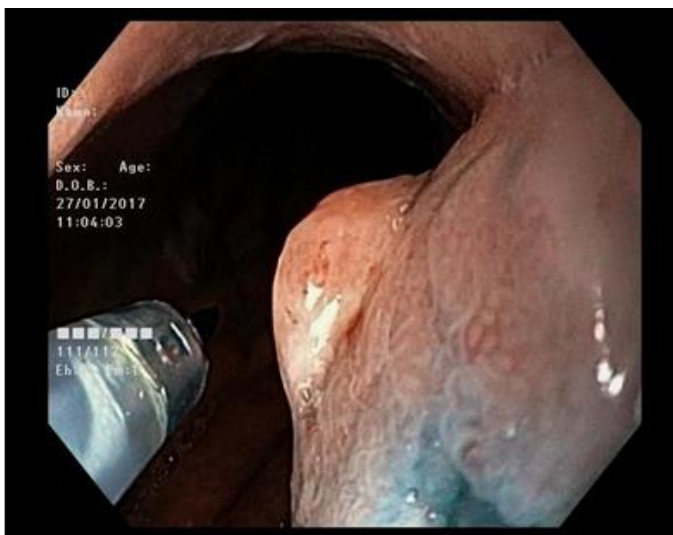


Рисунок 30 – Эндофото. Удаление полипа с применением традиционных эндоскопических методик.

Таблица 13 – Характеристика пациентов группы сравнения по макроскопической форме и размерам полипов (n=70)

Тип полипов	Число		Размер основания опухоли (см)		
			3,1–4,0	4,1–5,0	>5,0
	n	%			
I	20	28,6	15(2Д)	5(2А)*	–
II	22	31,4	17	4(2В)	1(1А)*
III	10	14,3	7	2(1В)	1(2В)
IV	18	25,7	13(2В)	4(1В)	1
Всего	70	100	52 (74,3%)	15 (21,4%)	3 (4,3%)

Примечание: А – артериальное Д – диффузное кровотечение; В – венозное кровотечение. В скобках показано количество кровотечений; \* – количество кровотечений, с применением хирургического гемостаза.

Рассматривая особенности локализации полипов, было установлено, что основное их количество располагалось в дистальном отделе желудка – у 36 (51,4 %) пациентов, в области тела – у 29 (41,4%) и у 5 (7,8%) – в проксимальном отделе (Таблица 14).

Как и в основной группе, максимальный объем полипов удален по большой кривизне (30 (42,9%)) и задней стенке (21(30,0 %)).

Таблица 14 – Характеристика полипов по анатомическим зонам желудка (группа сравнения)

Отделы желудка	n	%	Проксимальный отдел		Тело		Дистальный отдел	
			n	%	n	%	n	%
Малая кривизна	3	4,3	–	–	2	6,9	1	2,8
Большая кривизна	30	42,9	2	–	11	37,9	17	47,2
Передняя стенка	16	22,9	–	–	9	31,0	7	19,4
Задняя стенка	21	30,0	3	–	7	24,1	11	30,6
<b>Всего, %</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>	<b>5</b>	–	<b>29</b>	<b>100,0</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>

Исследование показало, что общее количество кровотечений после ЭРС возникло у 13 (18,6%) больных группы сравнения (Таблица 15). Для купирования кровотечений выполнялись все виды эндоскопического гемостаза. Так, у 2 (2,9%) больных, у которых возникли диффузные кровотечения – выполнен эндоскопический комбинированный гемостаз с применением аргоноплазменной коагуляции. У 3 (4,3%) пациентов возникло артериальное кровотечение, которое было остановлено хирургическим путем после безуспешной попытки применения эндоскопических комбинированных способов. В 8 (11,4 %) случаях осложнилось венозным кровотечением, гемостаз был достигнут эндоскопическими комбинированными способами.

Таблица 15 – Частота и вид кровотечений в зависимости от диаметра основания полипов, удаленных электроэксцизией в группе сравнения

Вид кровотечения	Итого (n=70)	Диаметр основания полипа (см)		
		3,1–4,0 (n=52)	4,1–5,0 (n=15)	> 5,0 (n=3)
Артериальное	3	–	2	1*
Венозное	6	2	4	2
Диффузное	2	2	–	–
Всего	13 (18,6%)	4 (13,3%)	6 (40,0%)	3 (100%)

Примечание: \*– Перфорация.

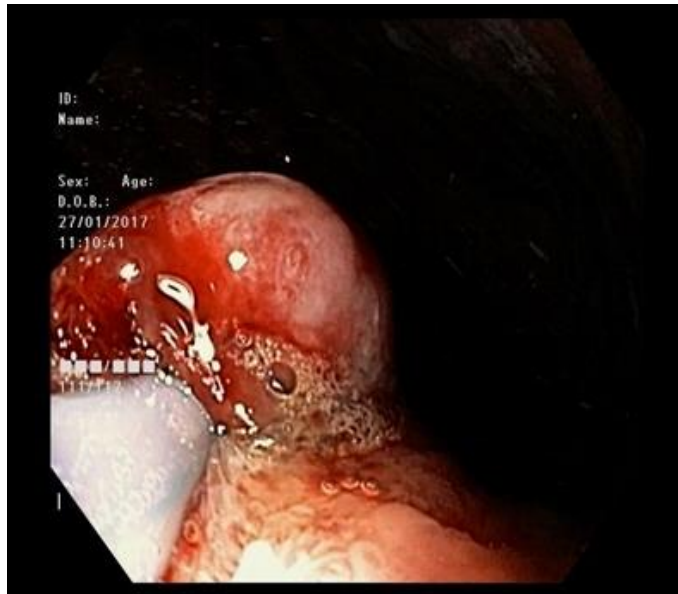


Рисунок 31 – Эндофото. Кровотечение в момент электроэксцизии полипа.

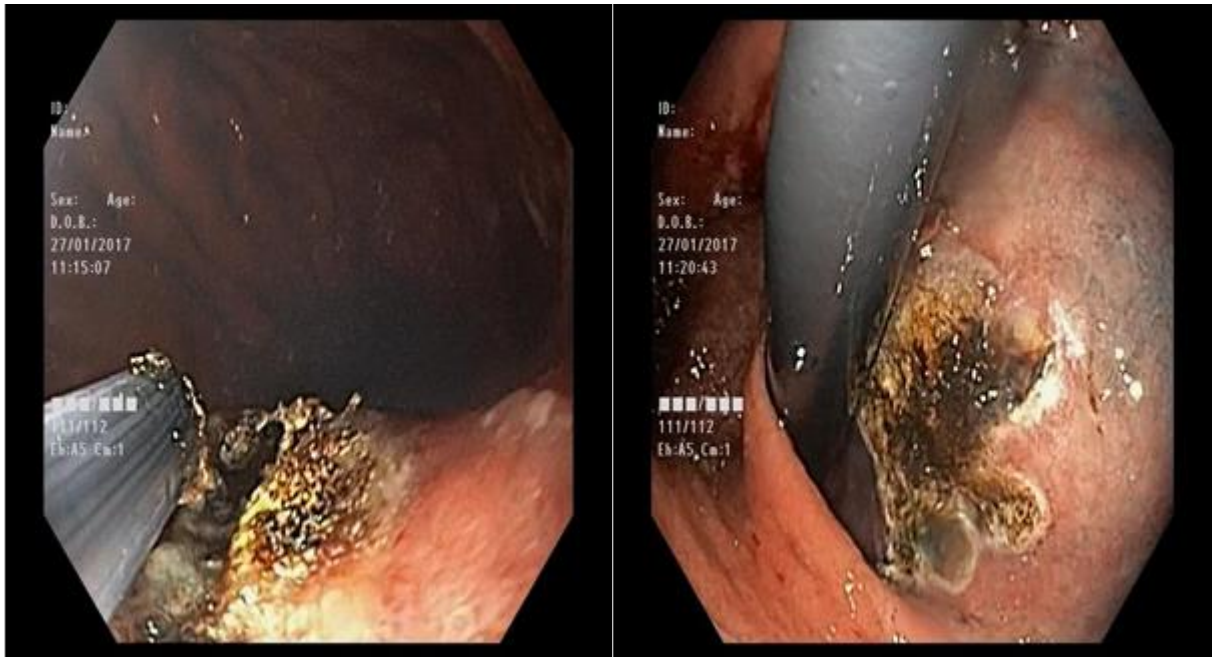


Рисунок 32 – Эндофото. Аргоноплазменная коагуляция зоны кровотечения.

Артериальные кровотечения возникли после эндоскопической электроэксцизии у пациентов с диаметром полипов более 4,1 см. Одна перфорация отмечалась у пациента с размером опухоли 5,5 см. После резекции возникло кровотечение, которое длительно и повторно подвергалось коагуляции, из-за большой площади раневой поверхности возникла перфорация. Пациенту была произведена дистальная резекция желудка. Увеличение диаметра основания полипов в группе сравнения влияло на частоту возникновения послеоперационных кровотечений. Выявлена прямая корреляционная статистически значимая взаимосвязь между диаметром основания полипа и частотой кровотечения при эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка без применения аутоплазмы ( $p=0,58$ ;  $p=0,036$ ).

## ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основу диссертации включен опыт эндохирургических операций 130 пациентов с полипами желудка. Вся совокупность была распределена на две группы. Так, 60 (46%) больных вошли в основную группу, были оперированы по принципам тканевой хирургии с применением биопрепарата – аутоплазмы обогащенной тромбоцитами. Группу сравнения вошли 70 больных (54%), пролеченных с применением стандартных эндоскопических методов.

Обследуемые группы пациентов были сопоставимы по медико-демографическим показателям, характеру, частоте сопутствующей патологии ( $p>0,05$ ), по локализации патологического очага ( $p>0,05$ ).

В основной группе мужчин было 21 (35%), женщин 39 (65%), в группе сравнения соответственно 28 (40%) и 42 (60%) ( $\chi^2=0,34$ ;  $df=1$ ;  $p>0,05$ ). Средний возраст больных в основной группе составил  $59,1\pm 7,9$  года, в группе сравнения –  $57,5\pm 7,9$  года ( $p>0,05$ ). Основная доля пациентов во всех группах приходится на возраст 51–60 лет, что подтверждает взаимосвязь между заболеваемостью опухолями желудка и возрастом.

Проведен сравнительный анализ применения данных методов лечения.

В основную группу включены пациенты с полипами желудка, которым выполнены эндоскопические операции – ЭРС ( $n=60$ ) с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами – биопрепарата (PRP).

В основной группе интраоперационные кровотечения были выявлены у 3 (5%) больных, во всех случаях кровотечения носили венозный характер. Остановка кровотечения осуществлена дополнительным введением PRP.

В группе сравнения эндоскопические операции выполнялись без предоперационной профилактики кровотечений, с введением в качестве гемостатического средства традиционных препаратов и использованием аргоноплазменной коагуляции в случае возникновения кровотечения.



В группе сравнения послеоперационные кровотечения встречались в 4,3 раза чаще и были выявлены у 13 (18,6 %) пациентов. Кроме того, по характеру они оказались более тяжелыми. У 8 (11,4 %) пациентов это были венозные кровотечения и гемостаз осуществлен аргоноплазменной коагуляцией. У 2 (8,6%) наблюдалось диффузное кровотечение, где гемостаз выполнен с помощью стандартных эндоскопических способов с введением гемостатических средств. В 3 (2,9%) случаях больные группы сравнения оперированы из-за артериального кровотечения после эндоскопической резекции слизистой желудка. Перфорация на фоне длительной аргоноплазменной коагуляции с диаметром удаляемой опухоли 5,5 см, время операции составило 6 часов 40 минут, объем кровопотери – 800 мл. В одном случае после того, как остановили кровотечение, случилась перфорация стенки желудка в месте коагуляции. Данному пациенту выполнено хирургическое лечение – атипичная клиновидная резекция желудка.

Из полученных данных было установлено, что частота кровотечений в этой группе статистически значимо коррелировала с увеличением размера резецируемой слизистой и типа полипов. Так, с увеличением размера резецируемого полипа, росла частота кровотечений ( $p=0,58$ ;  $p=0,036$ ), что мы связываем с отсутствием адекватной профилактики, примененной в основной группе.

С помощью сравнительного анализа полученных осложнений, получена статистическая значимость различий в частоте возникновения кровотечений при размере полипов более 3 см, что указывает на эффективность применения усовершенствованных методов гемостаза, направленных на профилактику осложнений.

В амбулаторных условиях получили лечение – 45 (34,6%) пациентов. В условиях стационара пролечено 85(65,4%) пациента.

Для оценки полученных результатов и эффективности эндоскопического лечения в группах наблюдения были определены следующие показатели: частота осложнений (летальных исходов, интраоперационных кровотечений, перфораций) средний объем интраоперационной кровопотери, применение наркотических

анальгетиков в послеоперационном периоде, средняя длительность операции, средние сроки пребывания в реанимации, средние сроки эпителизации дефекта слизистой, время начала кормления в послеоперационном периоде.

Как показал сравнительный анализ, что по всем изучаемым показателям результаты лечения в основной группе оказались статистически значимо лучше, чем в группе сравнения (Таблица 16). Так, частота интраоперационных кровотечений в основной группе значимо ниже, чем в группе сравнения – 3 (5,0%) против 13 (18,6%) ( $\chi^2=4,33$ ;  $p<0,05$ ).

Интраоперационная кровопотеря в группе сравнения составила  $110,7\pm 45,6$  мл, в то время как в основной группе –  $29,3\pm 11,1$  мл ( $p < 0,001$ ).

Осложнение в виде перфорации желудка в послеоперационном периоде в группе сравнения было у 1 (1,4%) пациента, в основной группе не было.

Летальных исходов в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп не выявлено.

В основной группе наркотические анальгетики не применялись. В группе сравнения они использовались в среднем до  $1,4 \pm 0,34$  суток у 50% пациентов.

Средняя длительность операции, в основной группе  $16,8 \pm 5,2$  минут, в группе сравнения  $25,0 \pm 5,4$  минут ( $p < 0,001$ ).

Прием пищи пациентов в основной группе осуществлялось раньше – на  $0,4 \pm 0,1$  суток, в группе сравнения – на  $2,0 \pm 0,2$  суток ( $p < 0,001$ ).

Применение метода тканевой эндохирургии с применением биопрепарата для локального гемостаза не требует нахождения пациента в РАО, в то же время средние сроки пребывания пациентов в реанимации составляли при осложнениях  $1,8 \pm 0,45$  койко-дня в группе сравнения.

Таблица 16 – Оценка эффективности эндоскопического лечения в клинических группах

№ п/п	Критерии эффективности	основная группа (n=60)	группа сравнения (n=70)	p
1.	Частота интраоперационных кровотечений (абс.,%)	3 (5,0%)	13 (18,6%)	p<0,05
2.	Средний объем интраоперационной кровопотери, мл (M±SD)	29,3±11,1	110,7±45,6	p <0,001
3.	Средняя длительность операции, мин (M±SD)	16,8 ± 5,2	25,0 ± 5,4	p <0,001
4.	Средняя длительность гемостаза, мин. (M±SD)	4,1±1,9	23,8± 8,7	p <0,001
5.	Средние сроки пребывания в реанимации койко–дни (M±SD)	–	1,8 ± 0,45	–
6.	Средние сроки эпителизации дефекта слизистой, сутки (M±SD)	15,3 ± 4,7	25,4 ±5,4	p <0,001
7.	Время начала приема пищи в послеоперационном периоде, сутки (M±SD)	0,4 ± 0,1	2,0 ± 0,2	p <0,001

Сроки эпителизации слизистой желудка существенно различались – в основной группе составили  $15,3 \pm 4,7$  дней, группе сравнения –  $27,4 \pm 5,4$  дней ( $p < 0,001$ ).

Для отображения результатов и величины эффекта использовался метод сопряженных таблиц. При сравнительном анализе полученных данных в исследуемых группах, по показателю частоты интраоперационных кровотечений с применением методов доказательной медицины, нами были получены следующие результаты:

Частота неблагоприятных исходов (ЧИЛ) или абсолютный риск (АР) в группе лечения (основной группе) –  $ЧИЛ = A/(A+B)$ , где А – наличие неблагопри-

ятного исхода (частота интраоперационных кровотечений), В – его отсутствие. ЧИЛ=3/60=0,050, (или 5,0%) (Таблица 17).

Таблица 17 – Таблица сопряженности для оценки изучаемого эффекта проведенного лечения в группах наблюдения

Группа	(неблагоприятный исход)		
	есть	нет	всего
Основная группа	3	57	60
Группа сравнения	13	57	70

Частота неблагоприятных исходов в группе сравнения (контроля) (ЧИК) или абсолютный риск (АР) составил  $ЧИК=A/(A+B)$ , где С – наличие неблагоприятного исхода в данной группе, D – его отсутствие.  $ЧИК=13/70=0,186$ , то есть частота рецидивов в группе сравнения составила 18,6%.

Снижение абсолютного риска (САР) в результате применения новых технологий составило  $САР=ЧИЛ-ЧИК=0,050-0,186=-0,136=-13,6\%$ .

Рассчитывался относительный риск (ОР) неблагоприятного исхода и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). Относительный риск составил  $ОР=ЧИЛ/ЧИК = 0,269$  (95% ДИ (0,062–0,943;  $p < 0,05$ ) = 26,9%, что свидетельствует о том, что риск интраоперационных кровотечений в основной группе составил 26,9% от их риска в группе сравнения, то есть оказался в почти в 4 раза ниже.

Число больных, которые должны лечиться данным методом, для предотвращения неблагоприятного исхода у одного больного, ЧНБЛ=  $1/САР = 1/0,136=7,35$ .

В результате применения предложенного нами метода произошло снижение относительного риска (СОР) неблагоприятного исхода. Расчеты показали следующее:  $СОР = ЧИЛ-ЧИК/ЧИК= 0,05-0,186/ 0,186= - 0,73= - 73,0\%$ . Полученный

результат свидетельствует о снижении риска интраоперационных кровотечений на 73%, что соответствует клинически значимому эффекту, и подтверждает преимущество применяемых нами методики.

Сокращение продолжительности операции связано с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, которая препятствует возникновению осложнений. Применение PRP, особенно в растворе с красителями позволяет четко визуализировать края опухоли и получить макропрепарат в полном объеме. Анализируя полученные результаты лечения выявлена разница в показателях длительности операции, частоте осложнений, кровопотере во время операции и после стандартных методов эндоскопического лечения в пользу тканевой эндохирургии.

В ходе анализа проведенного исследования новых способов лечения были определены критерии эффективности: сокращение сроков оперативного вмешательства, времени пребывания в стационаре за счет более ранней эпителизации язвенного дефекта, и возможности более ранней реабилитации пациентов, снижение частоты послеоперационных осложнений (кровотечений и перфораций). Все это свидетельствует об эффективности методики эндоскопических операций, связанную с применением биопрепарата, по сравнению с традиционными методами резекции слизистой желудка.

Основным методом, предложенным нами, является метод тканевой эндоскопической хирургии с применением биопрепарата PRP, для профилактики осложнения во время операции и после нее. Благодаря этому значительно уменьшилось развитие осложнений при лечении полипов желудка. Данный анализ, должен использоваться при эндоскопических операциях удаления полипов на обширном основании. Использование тканевой эндохирургии является наиболее перспективным способом лечения поверхностных эпителиальных образований желудка. Использование новейших эндоскопических методов позволяет избегать различных осложнений – таких как введения в подслизистый слой биопрепарата с

контролируемым содержанием тромбоцитов. Проведенный анализ причин возникновения кровотечений позволил создать лечебный алгоритм.

Научные исследования указывают на необходимость использования эндоскопических методов с применением аутоплазмы при лечении полипов больше 3,0 см.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить:

Применение новых эндоскопических способов, с использованием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, дало возможность выполнить резекцию слизистой желудка с размерами более 3,0 см в комфортных условиях, что максимально уменьшило риск интра- и послеоперационных осложнений.

Аутоплазма стимулирует естественные процессы, происходящие в клетках, при этом является абсолютно идентичным для организма составом и не вызывает аллергических и токсических реакций. Активность аутоплазмы определяется содержанием в ней инсулиноподобного (IGF), тромбоцитарного (PDGF), эпидермального (EGF), фибробластного (FGF), трансформирующего (TGF- $\beta$ ) и других факторов роста.

Тромбоцитарный фактор роста стимулирует образование новых кровеносных сосудов, а благодаря инсулиноподобному фактору роста активизируется синтез коллагена. На рост числа фибробластов и повышения их активности влияют факторы роста, это приводит к активации синтеза коллагена, эластина, гиалуроновой кислоты, что ведет к омоложению соединительной ткани.

## ВЫВОДЫ

1. Высоким гемостатическим потенциалом, за счет превентивного локального введения биопрепарата, обладают аутоплазма и рекомбинантный человеческий белок. Время остановки кровотечения из дефектов слизистой желудочно-кишечного тракта животных сокращается с 130 секунд до 57–27 секунд ( $p < 0,001$ ).

2. В результате подготовки аутоплазмы, с различными скоростями и временем центрифугирования, определены оптимальные концентрации тромбоцитов, которые в 4–5 раз превысили исходные показатели, для проведения гемостаза при тканевых операциях на желудке: с  $232 \pm 28$  до  $1222 \pm 166 \times 10^3 / \text{мм}^3$  ( $p < 0,001$ ).

3. При полипах желудка, с основанием более 3 см в диаметре, дополнительное введение аутоплазмы с максимальным количеством тромбоцитов приводит к снижению средней длительности гемостаза с  $23,8 \pm 8,7$  до  $4,1 \pm 1,9$  минут ( $p < 0,001$ ) и частоты интраоперационных кровотечений с 18,6% до 5,0% ( $p < 0,05$ ), что соответствует клинически значимому эффекту и свидетельствует о снижении риска интраоперационных кровотечений на 73%.

4. Предлагаемый усовершенствованный метод эндоскопического гемостаза, позволяет оптимизировать эндоскопическое лечение у пациентов с полипами желудка за счет снижения длительности операции с  $25,0 \pm 5,4$  до  $16,8 \pm 5,2$  мин. ( $p < 0,001$ ), ускорения эпителизации послеоперационной раны с  $25,4 \pm 5,4$  до  $15,3 \pm 4,7$  суток ( $p < 0,001$ ), более раннего приема пищи в послеоперационном периоде с  $2,0 \pm 0,2$  до  $0,4 \pm 0,1$  суток ( $p < 0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод гибридной технологии (локальный биологический управляемый гемостаз – электрохирургическое иссечение тканей) целесообразно применять при тканевых эндоскопических операциях с высокой опасностью осложнений (кровотечение, перфорация).

2. Целесообразно использование биопрепарата (PRP) с контролируемым содержанием тромбоцитов, число которых может варьировать и управляться в зависимости от интенсивности кровотечения возникшего во время операции, а также в послеоперационном периоде.

3. Готовить аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, необходимо за 30–60 мин до операции. Пациенту за час до операции производилась премедикация 1,0 мл 2% промедола и 1,0 мл 0,1% атропина внутримышечно. Производится забор крови из локтевой вены за 30–60 мин. до операции, в пробирки, которые содержат антикоагулянты. Первый шаг отжима выполняется с постоянным ускорением, для того чтобы отделить оставшейся объем крови (WB) от эритроцитов. После первого этапа отжима кровь в пробирке делится на три слоя: верхний слой, содержащий тромбоциты и лейкоциты (WBC), промежуточный слой, богатый лейкоцитами, и последний слой, в котором в основном присутствуют эритроциты. В пустую пробирку переносится лишь верхний слой либо верхний слой со слоистым покрытием. Далее идет второй этап вращения. В нем верхняя часть объема, состоящая из PPP (плазмы с низким содержанием тромбоцитов), удаляется для создания PRP (плазмы, обогащенной тромбоцитами).

4. Вводить аутоплазму в основание полипа необходимо в нескольких точках. Эндоскопическая игла вводится в подслизистый слой для поднятия и гидравлического отслоения слизистой с полипом от глубоких слоев стенки органа. Использовали эндоскопический инъектор с длиной иглы 3 мм, количество вводи-



мого в подслизистый слой PRP варьировало от 2 до 10 мл. Для улучшения условий осуществления контроля безопасности (предупреждение перфорации стенки органа) лучшей визуализации подслизистого пространства и краев полипов, аутоплазму подкрашивали индигокармином. При возникновении интраоперационного кровотечения дополнительно вводится в зону геморрагии.

5. Данный метод может применяться при эндоскопических операциях на желудке с высоким риском интра и послеоперационных осложнений. В качестве превентивного введения в основание полипа аутоплазмы с контролируемым количеством тромбоцитов при размерах более 3,0 см, а также при возникновении кровотечения во время эндоскопической операции и в послеоперационном периоде.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПК – аргоноплазменная коагуляция

ЭПЭ – эндоскопическая полипэктомия

ЭРС – эндоскопическая резекция слизистой

PPP– плазма с низким содержанием тромбоцитов

P-PRP – плазма с высоким содержанием тромбоцитов

PRP – аутоплазма, обогащенная тромбоцитами

RBC – эритроциты

PLT – тромбоциты

WB – цельная кровь

WBC – лейкоциты

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адианов, В.В. Оптимизация лечения гастродуоденальных кровотечений у больных повышенного операционного риска / В.В. Адианов, Е.Ф. Чередников // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 841–846.
2. Акимов, В.П. Лечение неварикозных пищеводно–желудочных кровотечений с применением малоинвазивных технологий / В.П. Акимов, К.Г. Кубачёв, Д.А. Творогов // VII съезд хирургов Сибири: сборник научно–практических работ. – Новосибирск, 2019. – С. 153–162.
3. Аутоплазма и аутоплазмозгель при лечении острой анальной трещины и длительно незаживающих ран анального канала / Л.К. Багдасарян, А.Ю. Титов, С.Л. Багдасарян, М.М. Абдулжалилов // Колопроктология. – 2016. – № S1. – С. 13.
4. Ахмеров, Р.Р. Применение обогащенной аутоплазмы для лечения фотодерматоза / Р.Р. Ахмеров, Р.Ф. Зарудий. – Уфа, 2003.
5. Баев, В.Е. Язвенные формы рака желудка: диагностика и результаты лечения / В.Е. Баев, Б.Б. Кравец, Е.Ф. Чередников. – Воронеж, 2007.
6. Бархатова, Н.А. Роль эндоскопического фотокоагуляционного гемостаза при желудочно–кишечных кровотечениях / Н.А. Бархатова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 2, № 2 (13). – С. 7–9.
7. Белодурина, А.Д. Эндоскопическая хирургия – этапы становления, проблемы и пути развития / А.Д. Белодурина // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 3, № 4 (15). – С. 121–124.
8. Богданович, А.В. Структура и тактика лечения кровотечений из верхних отделов желудочно–кишечного тракта / А.В. Богданович, В.Н. Шиленок, Э.Я.

Зельдин // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 40–46.

9. Глухов, А.А. Экспериментальное обоснование применения обогащенной тромбоцитами плазмы крови при лечении асептических ран / А.А. Глухов, А.П. Остроушко, Н.Т. Алексеева // Сборник научных тезисов и статей "Здоровье и образование в XXI веке". – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 176.

10. Давыдов М.И. Онкология / М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2019. – 920 с.

11. Диагностика и лечебная тактика при желудочно–кишечном кровотечении / Д.А. Творогов, В.П. Акимов, К.Г. Кубачев [и др.] // Диагностическая и лечебная тактика при острых хирургических заболеваниях живота и груди: руководство. – Санкт–Петербург, 2018. – С. 124–159.

12. Диагностика и лечение внутрипросветных желудочно–кишечных кровотечений с неустановленным источником / Е.В. Иванова, Е.Д. Федоров, О.И. Юдин [и др.] // Сеченовский вестник. – 2018. – № 1 (31). – С. 40–47.

13. Диагностика язвенных форм рака желудка / В.Е. Баев, Б.Б. Кравец, Е.Ф. Чередников [и др.]. – Воронеж, 2003.

14. Епифанова, М.В. Исследование механизмов действия факторов роста в аутоплазме, обогащенной тромбоцитами, применяемой для лечения эректильной дисфункции / М.В. Епифанова, М.Е. Чалый, А.О. Краснов // Урология. – 2017. – № 4. – С. 46–49.

15. Еркинулы, А. Диагностика и оперативное эндоскопическое лечение желудочно–кишечных кровотечений / А. Еркинулы // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2016. – № 2. – С. 71–76.

16. Ермолов, А.С. Современные методы эндоскопического гемостаза в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений (обзор литературы) / А.С. Ермолов, Л.Ф. Тверитнева, Ю.С. Тетерин // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 29 (326). – С. 41–46.

17. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – Санкт–Петербург: Фолиант, 2006. – 432 с.
18. Зиновьева, Ю.Т. Исторический экскурс и современные тенденции развития абдоминальной хирургии / Ю.Т. Зиновьева, Е.А. Возисова, Н.А. Бархатова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 2, № 2 (13). – С. 39–41.
19. Интенсивная терапия при желудочно–кишечных кровотечениях (обзор литературы) / В.К. Исраилова, Г.К. Айткожин, Ш.Ш. Маханбетхан, К. Русланулы // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2017. – № 9–2 (29). – С. 31–35.
20. Использование асептической и обогащенной тромбоцитами плазмы в комплексном эндоскопическом лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Е.Ф. Чередников, С.В. Баранников, А.А. Глухов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 116–122.
21. История и клиническое значение внутриспросветной эндоскопии пищеварительного тракта / А.С. Балалыкин, Х.С. Муцуров, В.В. Гвоздик, А.Н. Вербовский // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 52–56.
22. Клиническая оценка эндоскопического гемостаза в лечении больных с гастродуоденальным кровотечением язвенной этиологии / В.В. Можаровский, А.Г. Мутных, И.Н. Жуков, К.В. Можаровский // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 1. – С. 32–35.
23. Князев, М.В. Эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией подслизистого слоя – 20 лет спустя (обзор зарубежной литературы) / М.В. Князев, В.А. Дуванский // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 4 (116). – С. 53–58.
24. Козовенко, М.Н. Избранные страницы истории русской хирургии: курс лекций / М.Н. Козовенко, Д.А. Балалыкин, Ф.А. Черноусов. – Москва, 2013. – Т. 1.

25. Комбинированный (фармакологический и эндоскопический) гемостаз как возможная альтернатива оперативному лечению язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных с острым коронарным синдромом / А.К. Сухомлин, М.И. Кузьмин–Крутецкий, Н.К. Беседина, В.Е. Назаров // Скорая медицинская помощь. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 54–60.

26. Комбинированный эндоскопический гемостаз в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений / А.А. Щеголев, О.А. Аль–Сабунчи, С.А. Валетов [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2011. – № 5 (21). – С. 12–14.

27. Комбинированный эндоскопический гемостаз при гастродуоденальных язвенных кровотечениях / В.П. Сажин, В.М. Савельев, И.В. Сажин [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 15–17.

28. Комбинированный эндоскопический гемостаз с применением ENDO-CLOT® у пациентов с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии / А.В. Шабунин, А.М. Нечипай, И.Ю. Коржева, А.Э. Макшиев // Анналы хирургии. – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 396–402.

29. Конищева, О.М. Лазерный эндоскопический гемостаз: новые данные / О.М. Конищева, В.А. Никитин // Бюллетень медицинских интернет–конференций. – 2011. – Т. 1, – № 1. – С. 51.

30. Костюченко, Л.Н. Острые желудочно–кишечные кровотечения (часть 2) / Л.Н. Костюченко // Справочник поликлинического врача. – 2016. – № 4. – С. 64–66.

31. Кубачев, К.Г. Современные технологии в лечении гастродуоденальных кровотечений / К.Г. Кубачев, В.П. Акимов, Э.Ю. Качесов // Острые кровотечения желудочно–кишечного тракта. Современная лечебная тактика при остром панкреатите и билиарном сепсисе. Сочетанная черепно–мозговая травма. Вопросы специализированной медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах. Новые технологии в практической хирургии: материалы VII–ой научно–практической конференции хирургов Северо–Западного федерального округа Российской Федерации. – Санкт–Петербург, 2016. – С. 29–30.

32. Куваев, Р.О. Современное эндоскопическое исследование желудка с использованием методик узкоспектральной и увеличительной эндоскопии: техника проведения и алгоритмы диагностики / Р.О. Куваев, С.В. Кашин // Доказательная гастроэнтерология. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 3–12.

33. Кулагина, О.А. Эндоскопический анализ микроструктуры поверхности в дифференциальной диагностике эпителиальных новообразований желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Кулагина Ольга Александровна. – М., 2016. – 22 с.

34. Лебедев, Н.В. Повторный эндоскопический гемостаз как альтернатива хирургическому лечению больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, В.А. Петухов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 6. – С. 52–56.

35. Лебедев, Н.В. Эндоскопический гемостаз у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, В.А. Петухов // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 15–18.

36. Лечебно–диагностический алгоритм при явных неуточненных желудочно–кишечных кровотечениях / А.В. Кащенко, М.Г. Желнинов, А.В. Лодыгин [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 71.

37. Малоинвазивные технологии лечения гастродуоденальных кровотечений / К.Г. Кубачев, Э.Ю. Качесов, О.А. Петропавловская, О.С. Данилин // Вестник Северо–Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 20–26.

38. Малышенко, К.А. Особенности лечения больных с желудочно–кишечным кровотечением / К.А. Малышенко, В.А. Осипов // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2017. – Т. 12, № 3 (12). – С. 912–914.

39. Метод профилактики кровотечения при эндоскопической резекции слизистой желудка / А.В. Белоногов, В.Г. Лалетин, Е.С. Барышников [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 119, № 4. – С. 41–43.

40. Морфологическая характеристика процессов репарации моделированных кровотокающих дефектов желудка при лечении желпластаном и диовином / М.Н. Романцов, Е.Ф. Чередников, В.И. Даниленко [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 81–86.

41. Мусинов, И.М. Изменения в системе гемостаза при язвенных желудочно–кишечных кровотечениях / И.М. Мусинов // Вестник Российской военно–медицинской академии. – 2016. – № 2 (54). – С. 66–70.

42. Мутова, Т.В. Влияние обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на течение тканевой имплантационной реакции при суперлегком эндопротезировании брюшной стенки / Т.В. Мутова, М.А. Затолокина, Б.С. Суковатых // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 2 (66). – С. 74–80.

43. Мутова, Т.В. Результаты применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при эндопротезировании передней брюшной стенки / Т.В. Мутова, М.А. Затолокина, Б.С. Суковатых // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 62.

44. Мутова, Т.В. Экспериментально–морфологическое обоснование применения PRP–технологии при эндопротезировании передней брюшной стенки / Т.В. Мутова, М.А. Затолокина, Б.С. Суковатых // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 26–34.

45. Наш опыт диагностики неуточненных желудочно–кишечных кровотечений / Е.Г. Бескровный, А.С. Климов, А.И. Федоров [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 687–689.

46. Нигматуллаев, К.Б. Возможности применение обогащенной тромбоцитами плазмы в медицинской практике / К.Б. Нигматуллаев, Д.К. Шадиева // Вестник науки. – 2019. – Т. 1, № 5 (14). – С. 101–105.

47. Новые направления оптимизации эндогемостаза при желудочно–кишечных кровотечениях / И.С. Симутис, А.С. Мухин, Г.А. Бояринов, И.Е. Уся-

тинская // Новые технологии в скорой и неотложной медицинской помощи: материалы научно–практической конференции. – Витебск, 2016. – С. 86.

48. Новые технологии эндоскопического гемостаза в протоколе лечения пациентов с гастродуоденальными кровотечениями / М.Н. Романцов, Е.Ф. Чередников, А.А. Глухов, К.О. Фурсов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 16–23.

49. Нурашев, Е.Ш. Эндоскопический гемостаз при эрозивно–язвенных поражениях верхних отделов желудочно–кишечного тракта / Е.Ш. Нурашев // Наука и здравоохранение. – 2013. – № 6. – С. 68–69.

50. Областной центр гастродуоденальных кровотечений: особенности хирургической тактики в условиях муниципальной клиники / Ю.Г. Шапкин, С.Н. Потахин, Ю.В. Чалык [и др.] // Бюллетень медицинских интернет–конференций. – 2013. – Т. 3, № 8. – С. 1040–1042.

51. Оптимизация хирургической тактики лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений / Г.К. Карипиди, В.В. Зорик, И.В. Канксиди [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 2 (163). – С. 82–85.

52. Оптимизация эндоскопической и медикаментозной терапии у больных с желудочно–кишечными кровотечениями / И.Ф. Овчинников, Е.Ф. Чередников, А.А. Глухов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2016. – Т. 9, № 2 (31). – С. 102–107.

53. Опыт применения БОТП как индуцирующего фактора репаративного остеогенеза / В.Г. Самодай, Н.С. Сергеева, В.Л. Брехов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 66–67.

54. Особенности заживления экспериментальных кровоточащих дефектов желудка при местном лечении аниловином и обогащенной тромбоцитами плазмой / Е.Ф. Чередников, С.В. Баранников, К.О. Фурсов [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2 (62). – С. 130–133.

55. Особенности эндоскопического гемостаза у больных нефрологического профиля при желудочно–кишечном кровотечении / Е.Ю. Стручкова, Р.Р. Му-



дарисов, Н.Ф. Фролова [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 70а–71.

56. Острые желудочно–кишечные кровотечения: современное состояние проблемы (новые эндоскопические способы гемостаза) / С.К. Айсханов, С.С. Айсханов, И.У. Лечиев [и др.]. – Кисловодск, 2017.

57. Панов, А.А. Обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами аутоплазма в хирургическом лечении дегенеративно–дистрофических повреждений сухожильно–мышечного комплекса / А.А. Панов // Медицина в Кузбассе. – 2018. – № 1. – С. 25–29.

58. Переливание компонентов крови и кровезаменителей / П.П. Курлаев, В.К. Есипов, Р.Г. Гильмутдинов [и др.]. – Оренбург, 2014.

59. Попов, Ю.П. Инфильтрационный эндоскопический гемостаз коллагеновым биоматериалом в комплексном лечении гастродуоденальных кровотечений / Ю.П. Попов, В.А. Макаров, П.А. Попов // Хирург. – 2016. – № 1. – С. 36–42.

60. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике / Е.Е. Ачкасов, Э.Н. Безуглов, А.А. Ульянов [и др.] // Биомедицина. – 2013. – Т. 1, № 4. – С. 46–59.

61. Применение богатой тромбоцитами плазмы в ортопедии Технология Plasmolifting™ Процедура Orthoplasma: методическое пособие для врачей / З.М. Аминова, А.Л. Емелин, М.В. Овечкина, Е.В. Калянова. – Москва, 2012.

62. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в лечении пациентов с гнойно–воспалительными заболеваниями мягких тканей, костей и суставов / А.Г. Сонис, М.Ю. Сефединова, М.А. Безрукова [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5–6. – С. 162–167.

63. Причины кровотечений из верхних отделов желудочно–кишечного тракта / Е.В. Лузина, Н.В. Ларева, Е.И. Маякова, Е.А. Туруло // Гастроэнтерология Санкт–Петербурга. – 2016. – № 3–4. – С. М17а.

64. Программный эндоскопический гемостаз как метод окончательной остановки язвенных гастродуоденальных кровотечений / А.В. Быков, А.Ю. Ореш-

кин, Е.О. Захарова, А.Ю. Николаев // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2 (50). – С. 136–139.

65. Раджабов, Р.Д. Региональный эндоскопический гемостаз гастродуоденальных кровотечений этоксисклеролом у лиц пожилого и старческого возраста / Р.Д. Раджабов // Хирург. – 2010. – № 9. – С. 38–43.

66. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – Москва: Медицина, 2002. – 312 с.

67. Результаты физико–механического изучения формирующегося комплекса «протез–ткань» после эндопротезирования в условиях применения PRP–технологии / Т.В. Мутова, М.А. Затолокина, Б.С. Суковатых [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 4 (68). – С. 122–128.

68. Роль и место эндоваскулярного гемостаза в современной тактике лечения гастродуоденальных язвенных кровотечений / А.Е. Чикин, Э.Ю. Качесов, И.М. Мусинов [и др.] // Хирургия: вчера, сегодня, завтра: материалы Ежегодной конференции хирургов Северо–Запада. – Санкт–Петербург, 2016. – С. 11–12.

69. Самарцев, В.А., Эндоскопический гемостаз при портальных пищеводных кровотечениях у больных циррозом печени / В.А. Самарцев, В.В. Протасов // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 31, № 1. – С. 58–63.

70. Семенов, Б.С. Тромбоцитарная аутоплазма в хирургической практике / Б.С. Семенов, Т.Ш. Кузнецова, В.А. Гусева // Современные проблемы ветеринарной хирургии: материалы Международной научно–практической конференции, посвященной 90–летию кафедры общей, частной и оперативной хирургии УО ВГАВМ. – Витебск, 2016. – С. 103–105.

71. Современные методы диагностики и лечения острых желудочно–кишечных кровотечений различной этиологии / И.С. Малков, М.Н. Насруллаев, Г.Р. Закирова, И.И. Хамзин // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 6. – С. 832–837.

72. Современные направления профилактики и лечения больных с желудочно–кишечными кровотечениями в условиях центра / Е.Ф. Чередников, О.Г. Деряева, В.В. Адианов [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 426–430.

73. Способ эндоскопического лечения гастродуоденальных язв: пат. RU 2532492 С1, 10.11.2014. / Чередников Е.Ф., Попов А.В., Кашурникова М.А., Адианов В.В., Овчинников И.Ф., Деряева О.Г., Попов А.В. – Заявка № 2013103598/14 от 28.01.2013.

74. Способ эндоскопической остановки желудочно–кишечного кровотечения: пат. RU 2632771, 09.10.2017. / Чередников Е.Ф., Будневский А.В., Баранников С.В., Фурсов К.О., Бондаренко А.А., Чередников Е.Е., Волкова И.В. – Заявка № 2016148270 от 09.12.2016.

75. Сравнительная оценка эффективности эндоскопического инъекционного инфильтрационного гемостаза с применением препаратов транексамовой и аминокaproновой кислоты при кровотечениях из верхних отделов желудочно–кишечного тракта / В.Г. Гуцулюк, О.В. Осипенко, Б.Н. Гатайло, А.С. Дюжев // Хирургия Украины. – 2016. – № 3 (59). – С. 22–25.

76. Стяжкина, С.Н. Некоторые аспекты развития желудочно–кишечных кровотечений / С.Н. Стяжкина, А.В. Тарасова, Э.Ю. Тимкина // Наука и образование сегодня. – 2017. – № 4 (15). – С. 90–91.

77. Стяжкина, С.Н. Предпосылки развития желудочно–кишечных кровотечений / С.Н. Стяжкина, Э.Ю. Тимкина, А.В. Тарасова // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2017. – № 3–2. – С. 49–53.

78. Суковатых, Б.С. Влияние аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, на биомеханические свойства суперлегкого полипропиленполивинилиденфторидного эндопротеза при имплантации в брюшную стенку / Б.С. Суковатых, М.А. Затолокина, Т.В. Мутова // Харизма моей хирургии: материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященная 160–летию ГБКУЗ ЯО "Городская больница имени Н.А.Семашко". – Москва, 2018. – С. 326–328.

79. Суковатых, Б.С. Влияние аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, на прочность и эластичность брюшной стенки при наднаонефротической имплантации легкого полипропиленового эндопротеза (экспериментальное исследование) / Б.С. Суковатых, М.А. Затолокина, Т.В. Мутова // Курский научно–практический вестник Человек и его здоровье. – 2018. – № 4. – С. 66–71.

80. Суковатых, Б.С. Эффективность стимуляции репаративных процессов плазмой, обогащенной тромбоцитами при эндопротезировании брюшной стенки / Б.С. Суковатых, М.А. Затолокина, Т.В. Мутова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – Т. 11, № 4. – С. 275–284.

81. Тимербулатов, В.М. Гемостаз при острых желудочно–кишечных кровотечениях / В.М. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 3. – С. 20–26.

82. Факторы риска и лечебная тактика при рецидивных язвенных гастродуоденальных кровотечениях / К.Г. Кубачев, Э.Ю. Качесов, О.А. Петропавловская [и др.] // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2017. – № 1. – С. 32–37.

83. Характеристика и эффективность различных методов эндоскопического гемостаза при язвенных кровотечениях / Ю.Г. Старков, Л.В. Домарев, Е.А. Шитиков [и др.] // Доктор.Ру. – 2014. – № S6. – С. 34–37.

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

85. Чередников, Е.Ф. Репаративная регенерация эрозивно–язвенных поражений желудка и ДПК при местном лечении гидрофильными гранулированными сорбентами / Е.Ф. Чередников, А.Р. Баткаев, В.Е. Баев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 224–226.

86. Шестак, И.С. Ранний эндоскопический гемостаз и частота рецидивов при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / И.С.

Шестак, А.Г. Короткевич, Я.Я. Маринич // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 9 (145). – С. 78–81.

87. Шичанина, Е.К. Этиология желудочно – кишечных кровотечений / Е.К. Шичанина // Бюллетень медицинских интернет–конференций. – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 1056.

88. Экспериментальное изучение новых средств местного гемостаза в лечении язвенных кровотечений / Е.Ф. Чередников, М.А. Кашурникова, М.Н. Романцов [и др.] // Научно–медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – № 65. – С. 27–33.

89. Экспериментальное обоснование комбинированного применения порошкообразных гемостатических средств и гранулированного сорбента для остановки моделированного желудочного кровотечения / Е.Ф. Чередников, М.Н. Романцов, К.О. Фурсов, Е.И. Новикова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 287–294.

90. Экспериментальное обоснование применения биологически активного дренирующего сорбента и обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении кровоточащих дефектов желудка / Е.Ф. Чередников, С.В. Баранников, Ю.В. Малеев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24, № 2. – С. 114–118.

91. Эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция в лечении острых гастродуоденальных кровотечений с применением отечественных высокочастотных аргонусиленных аппаратов / А.В. Ефанов, Л.В. Заболовский, Ю.В. Кононов [и др.]. – Тюмень, 2015.

92. Эндоскопическая диагностика и лечение неуточненных желудочно–кишечных кровотечений / Я.А. Накатис, В.А. Кащенко, Е.А. Сишкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 10 (146). – С. 74–79.

93. Эндоскопический гемостаз в лечении синдрома Мэллори–Вейса / А.Е. Борисов, К.Г. Кубачев, Д.М. Ризаханов, Ш.А. Шарипов // Вестник Санкт–

Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – Т. 3, – № 1. – С. 25–27.

94. Эндоскопический гемостаз при гастродуоденальных кровотечениях: проблемы, поиски, решения / И.С. Малков, Г.Р. Халикова, И.И. Хамзин, Р.Ф. Губаев // Практическая медицина. – 2011. – № 2 (49). – С. 88–91.

95. Эндоскопический гемостаз при гастродуоденальных язвенных кровотечениях / Ш.А. Худайбергенов, Ш.Т. Ураков, А.А. Хайдаров [и др.] // Медицинские науки. – 2012. – № 4. – С. 11–16.

96. Эндоскопический гемостаз при гастродуоденальных язвенных кровотечениях / Ц.Д. Дашиев, А.Н. Плеханов, П.М. Киселев, А.И. Товаршинов // Вестник Бурятского государственного университета. – 2012. – № 12. – С. 43–45.

97. Эндоскопический гемостаз при желудочно–кишечных кровотечениях / Ж.Ш. Жумадилов, К.Е. Берикханова, Е.А. Тайгулов, О.Г. Цой // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2011. – № 3 (31). – С. 25.

98. Эндоскопический гемостаз при эрозивно–язвенных поражениях верхних отделов желудочно–кишечного тракта / С.Ш. Байжанов, И.Л. Меньшикова, А.С. Байжанов [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2013. – № 2. – С. 218–220.

99. Эндоскопический гемостаз с применением 3% раствора перекиси водорода при желудочно–кишечных кровотечениях / В.Н. Клименко, С.Н. Гулевский, А.Н. Шаповал [и др.] // Патологія. – 2010. – Т. 7, – № 3. – С. 91–93.

100. Эндоскопический гемостаз у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / В.А. Петухов, А.Е. Климов, Н.В. Лебедев, П.Ю. Соколова // Хирург. – 2013. – № 3. – С. 18–22.

101. Эндоскопический комбинированный гемостаз. Патогенетические механизмы лечебного воздействия при гастродуоденальных язвах, осложненных тяжелой кровопотерей и геморрагическим шоком / Л.Я. Тимен, А.Г. Шерцингер, И.Е. Трубицына, Б.З. Чикунова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 2. – С. 40–42.

102. Эрозивно–язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у терапевтических больных: профилактика кровотечений / А.В. Будневский, А.В. Попов, Е.Ф. Чередников [и др.] // Научно–медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – № 65. – С. 64–71.

103. Эффективность современного подхода к лечению больных с гастродуоденальными кровотечениями в условиях многопрофильного стационара / Е.Ф. Чередников, О.Г. Деряева, И.Ф. Овчинников [и др.] // Научно–медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – № 65. – С. 20–26.

104. Эффективность эндоскопических технологий в диагностике и лечении синдрома Маллори–Вейса / О.С. Данилин, К.Г. Кубачев, А.В. Поддымова, В.В. Хромов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2017. – № 1. – С. 17–21.

105. A double–blinded placebo randomized controlled trial evaluating short–term efficacy of platelet–rich plasma in reducing postoperative pain after arthroscopic rotator cuff repair: a pilot study / A. Hak, K. Rajaratnam, O.R. Ayeni [et al.] // Sports Health. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 58–66. doi: 10.1177/1941738114548413.

106. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer / I. Oda, D. Saito, M. Tada [et al.] // Gastric Cancer. – 2006. – N 9. – P. 262–70.

107. A new opinion on gastroduodenal bleeding prevention in patients with somatic pathology / E.F. Cherednikov, A.V. Budnevsky, A.V. Popov, K.O. Fursov // EP-MA J. – 2017. – Vol. 8, № S1. – P. 46.

108. A newsimplified technique for producing platelet–rich plasma: A short technical note / S. Marlovits, M. Mousavi, C. Gabler [et al.] // Eur. Spine J. – 2004. – Vol. 13. – P. 102–06.

109. A second–look endoscopy after endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasm may be unnecessary: a retrospective analysis of postendoscopic submucosal dissection bleeding / O. Goto, M. Fujishiro, S. Kodashima [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2010. – Vol. 71. – P. 241–8.

110. Albert, J.G. New methods for endoscopic hemostasis: focus on non-variceal gastrointestinal bleeding / J.G. Albert, K.H. Peiffer // *Zeitschr. Gastroenterol.* – 2016. – Bd. 54, № 3. – P. 250–5.

111. Andreasen, J.B. Changes in thrombin generation in children after cardiac surgery and ex-vivo response to blood products and haemostatic agents / J.B. Andreasen, H.B. Ravn, A.M. Hvas // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2016. – Vol. 27, N 1. – P. 24–30. doi: 10.1097/MBC.0000000000000379.

112. Antithrombotic drugs are risk factors for delayed postoperative bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms / R. Koh, K. Hirasawa, S. Yahara [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2013. DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.008

113. Apheresis application of predeposit autotransfusion in surgical operation / H. Li, F. Jia, H.M. Shi [et al.] // *Chinese J. Med.* – 2013. – Vol. 48. – P. 32–35. doi: 10.4236/cm.2013.41006.

114. Arthroscopic debridement versus platelet-rich plasma injection: a prospective, randomized, comparative study of chronic lateral epicondylitis with a nearly 2-year follow-up / G. Merolla, F. Dellabiancia, A. Ricci [et al.] // *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* – 2017. – Vol. 33, № 7. – P. 1320–1329. doi: 10.1016/j.arthro.2017.02.009.

115. Artifon, E.L.A. Endoscopic Ultrasonography-Guided Hemostasis Techniques / E.L.A. Artifon, F.P. Marson, M.A. Khan // *Gastroint. Endosc. Clin. N. Am.* – 2017. – Vol. 27, № 4. – P.741–747.

116. Assessment of endoscopic Doppler to guide hemostasis in high risk peptic ulcer bleeding / M. Kantowski, A.M. Schoepfer, U. Settmacher [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53, № 10–11. – P.1311–1318.

117. Autologous blood donation in cardiac surgery: reduction of allogeneic blood transfusion and cost-effectiveness / W. Dietrich, K. Thuermel, S. Heyde [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2005. – Vol. 19. – P. 589–596. doi: 10.1053/j.jvca.2005.04.017.



118. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration / A. Dugrillon, H. Eichler, S. Kern, H. Klüter // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2002. – Vol. 31. – P. 615–9.

119. Ben-Nafa, W. The effect of corticosteroid versus platelet-rich plasma injection therapies for the management of lateral epicondylitis: a systematic review / W. Ben-Nafa, W. Munro // *SICOT-J.* – 2018. – № 4. – P. 11. doi: 10.1051/sicotj/2017062.

120. A complex, multidisciplinary approach to prevention of gastro-duodenal bleeding in therapeutic patients of a general hospital / A.V. Budnevsky, E.F. Cherednikov, A.V. Popov [et al.] // *Int. J. Biomedicine.* – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 204–207.

121. Clinical evaluation of endoscopic hemostasis in patients with ulcerative gastroduodenal bleeding / V.V. Mozharovsky, A.G. Mutnyh, I.N/ Zhukov, K.V. Mozharovsky // *Khirurgiia.* – 2017. – № 1. – P. 32–35.

122. Clinical features of postoperative anastomotic bleeding after gastrectomy and efficacy of endoscopic hemostasis: a case-control study / S. Lee, J.Y. Ahn, S. Na [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2017. – Vol. 31, № 8. – P. 3210–3218.

123. Clinical Outcomes of Endoscopic Hemostasis in Marginal Ulcer Bleeding / Y. Yamasaki, R. Takenaka, K. Hori [et al.] // *Acta Med. Okayama.* – 2016. – Vol. 70, № 6. – P. 469–475.

124. Clinical outcomes of gastrectomy after incomplete EMR/ESD / H.J. Lee, Y.J. Jang, J.H. Kim [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2011. – N 11. – P. 162–6.

125. Complications related to gastric endoscopic submucosal dissection and their managements / I. Saito, Y. Tsuji, Y. Sakaguchi [et al.] // *Clin. Endosc.* – 2014. – Vol. 47. – P. 398–403.

126. Continuing use of antithrombotic medications for patients with bleeding gastroduodenal ulcer requiring endoscopic hemostasis: a case-control study / K. Kawasaki, S. Nakamura, K. Kurahara [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 52, № 9. – P. 948–953.

127. Cost comparison between surgical treatments and endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric cancer in Korea / Y. Kim, Y.W. Kim, I.J. Choi [et al.] // *Gut Liver*. – 2015. – N 9. – P. 174–80.

128. Di Matteo, B. Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and Achilles tendinopathy — a systematic review / B. Di Matteo, G.F.E. Kon // *Musculoskelet. Surg.* – 2015. – Vol. 99, № 1. – P. 1–9. doi: 10.1007/s12306-014-0340-1.

129. Direct health care costs and length of hospital stay related to health care-acquired infections in adult patients based on point prevalence measurements / M. Rahmqvist, A. Samuelsson, S. Bastami [et al.] // *Am. J. Infect. Control.* – 2016. – Vol. 44. – P. 500–6.

130. Dittmar, Y. Management of complications in endoscopic interventions of the upper gastrointestinal tract / Y. Dittmar, F. Rauchfuss, U. Settmacher // *Chirurg.* – 2015. – Vol. 86, № 11. – P. 1007–13.

131. Do antiplatelets increase the risk of bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms? / J.H. Lim, S.G. Kim, J.W. Kim [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2012. – Vol. 75. – P. 719–727.

132. Do We Perform a Perfect Endoscopic Hemostasis Prophylactically with Argon Plasma Coagulation in Colonic Endoscopic Mucosal Resection? / Y. Jung, I.K. Chung, Y.S. Cho [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2015. – Vol. 60, № 10. – P. 3100–7.

133. Doppler endoscopic probe as a guide to risk stratification and definitive hemostasis of peptic ulcer bleeding / D.M. Jensen, G.V. Ohning, T.O. Kovacs [et al.] // *Gastroint. Endosc.* – 2016. – Vol. 83, № 1. – P. 129–36.

134. Effect of clinical pathway in the treatment of inpatients with ischemic colitis / T. Ishikawa, T. Ando, T. Matsumoto [et al.] // *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* – 2007. – Vol. 104. – P. 357–63.

135. Effect of high-volume injection, platelet-rich plasma, and sham treatment in chronic midportion Achilles tendinopathy / A.P. Boesen, R. Hansen, M.I. Boesen [et al.] // *Am. J. Sports Med.* – 2017. – Vol. 45, № 9. – P. 2034–2043. doi: 10.1177/0363546517702862.

136. Effect of intraoperative platelet-rich plasma treatment on postoperative donor site knee pain in patellar tendon autograft anterior cruciate ligament reconstruction: a double-blind randomized controlled trial / B.L. Walters, D.A. Porter, S.J. Hobart [et al.] // *AJSM*. – 2018. – Vol. 46, № 8. – P. 1827–1835.

137. Effect of repeated endoscopic screening on the incidence and treatment of gastric cancer in health screenees / S.Y. Nam, I.J. Choi, K.W. Park [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 855–60.

138. Effective hemostasis with hypertonic saline–epinephrine solution for uncontrolled bleeding during endoscopic submucosal dissection of the stomach / N. Matsui, M. Sugi, X. Bai [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2012. – Vol. 24, № 6. – P. 476.

139. Effectiveness of Endoscopic Hemostasis with Soft Coagulation for Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding over a 12-Year Period / D. Yamaguchi, Y. Sakata, H. Yoshida [et al.] // *Digestion*. – 2017. – Vol. 95, № 4. – P. 319–326.

140. Endoscopic Hemostasis for a Massively Bleeding Large Gastric Ulcer with Deep Base / X. Xing, Y. Cui, J. Wang [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 112, № 2. – P. 210.

141. Endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials / F. Baracat, E. Moura, W. Bernardo [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 2155–68.

142. Endoscopic hemostasis for tumor bleeding using intraductal radiofrequency ablation / T. Ogura, W. Takagi, S. Ueno [et al.] // *Endoscopy*. – 2016. – Vol. 48, № 1. – P. e328–e329.

143. Endoscopic hemostasis of a bleeding gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST) with endoloop placement / F.A. Retes, B.C. Martins, M.P. Sorbello [et al.] // *ABCD, Arq. Brasil. Cirurg. Dig.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 89–90.

144. Endoscopic reinforcement of the anastomosis followed by targeted endoscopic hemostasis for massive upper gastrointestinal bleeding after Whipple's surgery / M.A. D'Assuncao, P.T. Kroner, U. Kumar [et al.] // *Endoscopy*. – 2016. – Vol. 48, № 1. – P. e22–3.

145. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series / I. Oda, T. Gotoda, H. Hamanaka [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2005. – Vol. 17. – P. 54–8.

146. Endoscopic submucosal dissection of gastric tumors: a systematic review and meta-analysis / E. Akintoye, I. Obaitan, A. Muthusamy [et al.] // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2016. – N 8. – P. 517–32.

147. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / C. Boustiere, A. Veitch, G. Vanbiervliet [et al.] // *Endoscopy.* – 2011. – Vol. 43. – P. 445–61.

148. Eppley, B.L. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing / B.L. Eppley, J.E. Woodell, J. Higgins // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2004. – Vol. 114. – P. 1502.

149. Experimental justification of using aseptisorb-a and platelet-rich plasma in endoscopic treatment of mold bleeding stomach defects / E.F. Cherednikov, S.V. Barannikov, Yu.V. Maleev [et al.] // *Int. J. Biomedicine.* – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. 298–301.

150. Factors that affect visibility during endoscopic hemostasis for upper GI bleeding: a prospective study / S. Jung, E.H. Kim, H.Y. Kim [et al.] // *Gastroint. Endosc.* – 2015. – Vol. 81, № 6. – P. 1392–400.

151. Freezing of apheresis platelet concentrates in 6% dimethyl sulfoxide: the first preliminary study in Turkey / S. Yilmaz, R.A. Cetinkaya, I. Eker [et al.] // *Turk. J. Haematol.* – 2016. – Vol. 33. – P. 28–33. doi: 10.4274/tjh.2014.0181.

152. Fujishiro, M. Re-bleeding After Endoscopic Hemostasis for Peptic Ulcer Bleeding: Is eNough SAID or Are Other Factors Important? / M. Fujishiro, Y. Ikeda // *Dig. Dis. Sci.* – 2016. – Vol. 61, № 6. – P. 1424–5.

153. Gel immersion endoscopy simplifies hemostasis during endoscopic submucosal dissection using the pocket-creation method / Y. Miura, T. Yano, T. Takezawa [et al.] // *Endoscopy.* – 2018. – Vol. 50, № 10. – P. e294–e295.

154. Ghassemi, K.A. Evolving techniques for gastrointestinal endoscopic hemostasis treatment / K.A. Ghassemi, D.M. Jensen // *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 10, № 5. – P. 615–23.
155. Ghassemi, K.A. The Cutting Edge: Doppler Probe in Guiding Endoscopic Hemostasis. [Review] / K.A. Ghassemi, D.M. Jensen // *Gastroint. Endosc. Clin. N. Am.* – 2018. – Vol. 28, № 3. – P. 321–330.
156. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65. – P. 87–108.
157. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count / G. Weibrich, W.K. Kleis, G. Hafner, W.E. Hitzler // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2002. – Vol. 30. – P. 97.
158. Growth factors and cytokines in wound healing / S. Barrientos, O. Stojadinovic, M.S. Golinko [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2008. – Vol. 16. – P. 585–601.
159. Harrison, P. Platelet alpha-granules / P. Harrison, E.M. Cramer // *Blood Rev.* – 1993. – № 7. – P. 52–62.
160. Hashimoto, R. Endoscopic hemostasis of diverticular bleeding by using detachable snares / R. Hashimoto, H. Hamamoto, T. Tanuma // *Gastroint. Endosc.* – 2016. – Vol. 84, № 2. – P. 379–80.
161. Hemostasis in endoscopic endonasal skull base surgery using the Aquamantys bipolar sealer: Technical note / R. Bram, S. Fiore, D. McHugh [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* – 2017. – № 41. – P. 81–85.
162. Hunter, R.J. Foundations of Colloid Science / R.J. Hunter. – New York, NY, USA: Oxford University Press; 2001.
163. Intraoperative use of platelet-plasmapheresis in vascular surgery / A.M. Safwat, R. Bush, W. Prevec, J.A. Reitan // *J. Clin. Anesth.* – 2002. – Vol. 14. – P. 10–14. doi: 10.1016/S0952-8180(01)00343-9.
164. Is a second-look endoscopy necessary after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm / E.R. Kim, J.H. Kim, K.J. Kang [et al.] // *Gut Liver.* – 2015. – N 9. – P. 52–8.

165. Is topical epinephrine safe for hemostasis in endoscopic sinus surgery? / E.C. Kuan, B.A. Tajudeen, N.D. Bhandarkar [et al.] // *Laryngoscope*. – 2019. – Vol. 129, № 1. – P. 1–3.

166. Jung, M.S. Comparison of the effect of aerosolized fibrin sealant and biodegradable synthetic polyurethane foam on hemostasis and wound healing after endoscopic sinus surgery: a prospective randomized study / M.S. Jung, C.H. Choi, M.S. Yu // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2017. – Vol. 7, № 11. – P. 1089–1094.

167. Kaehler, G. Endoscopic application of polysaccharide powder for hemostasis in anticoagulated pigs (with video) / G. Kaehler, C. Dutenhoefner, R. Magdeburg // *Gastroint. Endosc.* – 2015. – Vol. 82, № 1. – P.161–3.

168. Kevy, S.V. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel / S.V. Kevy, M.S. Jacobson // *J. Extra Corpor. Technol.* – 2004. – Vol. 36. – P. 28–35.

169. Liddle, A.D. Platelet-rich plasma in the treatment of patellar tendinopathy: a systematic review / A.D. Liddle, C. Rodríguez-Merchán // *Am. J. Sports Med.* – 2015. – Vol. 43, № 10. – P. 2583–2590. doi: 10.1177/0363546514560726.

170. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a single-center experience / M.K. Choi, G.H. Kim, D.Y. Park [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2013. – Vol. 27. – P. 4250–8.

171. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures / M.A. Anderson, T. Ben-Menachem, S.I. Gan [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 70. – P. 1060–70.

172. Management of bleeding and artificial gastric ulcers associated with endoscopic submucosal dissection / Y. Muraki, S. Enomoto, M. Iguchi [et al.] // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2012. – № 4. – P. 1–8.

173. Managing anticoagulation and antiplatelet medications in GI endoscopy: a survey comparing the East and the West / S.Y. Lee, S.J. Tang, D.C. Rockey [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2008. – Vol. 67. – P. 1076–81.

174. Marx, R.E. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use / R.E. Marx // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2004. – Vol. 62. – P. 489–96.

175. Multicenter prospective study on the safety of upper gastrointestinal endoscopic procedures in antithrombotic drug users / Y. Kono, M. Matsubara, T. Toyokawa [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2017.

176. New aspects of preventive endoscopic hemostasis in the treatment of peptic ulcer bleeding in the experimental condition / E.F. Cherednikov, S.V. Barannikov, M.N. Romantsov, A.V. Popov // *EPMA J.* – 2017. – Vol. 8, № S1. – P. 45.

177. Nonactivated versus thrombin-activated platelets on wound healing and fibroblast-myofibroblast differentiation in vivo and in vitro / S.S. Scherer, M. Tobalem, E. Vigato [et al.] // *Plas. Reconstr. Surg.* – 2012. – Vol. 129, № 1. – P. 46e–54e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182362010.

178. Nonsurgical treatments of patellar tendinopathy: multiple injections of platelet-rich plasma are a suitable option: a systematic review and meta-analysis / L. Andriolo, S.A. Altamura, D. Reale [et al.] // *Am. J. Sports Med.* – 2018. – Vol. 47, № 4. – P. 1001–1018. doi: 10.1177/0363546518759674.

179. Park, C.H. Preventing and controlling bleeding in gastric endoscopic submucosal dissection / C.H. Park, S.K. Lee // *Clin. Endosc.* – 2013. – Vol. 46. – P. 456–62.

180. Platelet rich plasma versus steroid on lateral epicondylitis: meta-analysis of randomized clinical trials / B. Mi, G. Liu, W. Zhou [et al.] // *Phys. Sports Med.* – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 97–104.

181. Platelet-rich plasma as a treatment for chronic patellar tendinopathy: comparison of a single versus two consecutive injections / R. Zayni, M. Thaunat, J.M. Fayard [et al.] // *Muscles Ligaments Tendons J.* – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 92–98.

182. Platelet-rich plasma can be used to successfully treat elbow ulnar collateral ligament insufficiency in high-level throwers / J.S. Dines, P.N. Williams, N. ElAttrache [et al.] // *Am. J. Orthop.* – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. 296–300.

183. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability / A.D. Mazzocca, M.B. McCarthy, D.M. Chowaniec [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2012. – Vol. 94. – P. 308–316. doi: 10.2106/JBJS.K.00430.

184. Platelet-rich plasma for primary treatment of partial ulnar collateral ligament tears: MRI correlation with results / J.B. Deal, E. Smith, W. Heard [et al.] // *Orthop. J. Sports Med.* – 2017. – Vol. 5, № 11. – P. 2325967117738238. doi: 10.1177/2325967117738238.

185. Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing / C.A. Carter, D.G. Jolly, C.E. Worden [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* – 2003. – Vol. 74. – P. 244–255. doi: 10.1016/S0014-4800(03)00017-0.

186. Platelet-rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a meta-analysis of randomized controlled trials / J.G. Zhao, L. Zhao, Y.X. Jiang [et al.] // *Arthroscopy.* – 2015. – Vol. 31, № 1. – P. 125–135. doi: 10.1016/j.arthro.2014.08.008.

187. Platelet-rich plasma injection with arthroscopic acromioplasty for chronic rotator cuff tendinopathy / A. Carr, R. Murphy, S. Dakin [et al.] // *Am. J. Sports Med.* – 2015. – Vol. 43, № 12. – P. 2891–2897. doi: 10.1177/0363546515608485.

188. Platelet-rich plasma use in anterior cruciate ligament surgery: systematic review of the literature / D. Figueroa, F. Figueroa, R. Calvo [et al.] // *J. Arth. Rel. Surg.* – 2015. – Vol. 31, № 5. – P. 981–988. doi: 10.1016/j.arthro.2014.11.022.

189. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors / S.G. Boswell, B.J. Cole, E.A. Sundman [et al.] // *Arthroscopy.* – 2012. – Vol. 28. – P. 429–439. doi: 10.1016/j.arthro.2011.10.018.

190. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications / T.E. Foster, B.L. Puskas, B.R. Mandelbaum [et al.] // *Am. J. Sports Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 2259–2272. doi: 10.1177/0363546509349921.

191. Platelet-rich plasma: Where are we now and where are we going? / B.J. Cole, S.T. Seroyer, G. Filardo [et al.] // *Sports Health.* – 2010. – № 2. – P. 203–10.



192. Predictors of immediate bleeding during endoscopic submucosal dissection in gastric lesions / S.W. Jeon, M.K. Jung, C.M. Cho [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1974–1979.

193. Predictors of re-bleeding after endoscopic hemostasis for delayed post-endoscopic sphincterotomy bleeding / M.H. Lee, Y.K. Tsou, C.H. Lin [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 11. – P. 3196–201.

194. Prolonged length of stay in hospitalized internal medicine patients / R. Barba, J. Marco, J. Canora [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 26. – P. 772–5.

195. Re-endoscopic mucosal resection for a residual or locally recurrent gastric lesion after endoscopic mucosal resection / J.H. Chang, I.S. Lee, C.R. You [et al.] // *Korean J. Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 35. – P. 6–13.

196. Repeated endoscopic hemostasis as an alternative to surgical treatment of patients with gastroduodenal ulcerative bleeding. [Russian] / N.V. Lebedev, A.E. Klimov, V.A. Petukhov // *Khirurgiia.* – 2016. – № 6. – P. 52–56.

197. Risk factors and correlations of immediate, early delayed, and late delayed bleeding associated with endoscopic resection for gastric neoplasms / S.E. Park, D.H. Kim, H.Y. Jung [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, № 2. – P. 625–32.

198. Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial neoplasm / M. Higashiyama, S. Oka, S. Tanaka [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2011. – Vol. 23. – P. 290–5.

199. Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric lesions / Y. Tsuji, K. Ohata, T. Ito [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 2913–2917.

200. Risk factors for complications of endoscopic submucosal dissection in gastric tumors: analysis of 478 lesions / K. Mannen, S. Tsunada, M. Hara [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45. – P. 30–36. doi: 10.1007/s00535-009-0137-4.

201. Risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm / K. Okada, Y. Yamamoto, A. Kasuga [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2011. – Vol. 25. – P. 98–107.

202. Risk factors for immediate and delayed bleeding associated with endoscopic submucosal dissection of gastric neoplastic lesions / J.S. Jang, S.R. Choi, D.Y. Graham [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44. – P. 1370–1376.

203. Risk factors of residual or recurrent tumor in patients with a tumor–positive resection margin after endoscopic resection of early gastric cancer / H. Yoon, S.G. Kim, J. Choi [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2013. – Vol. 27. – P. 1561–8.

204. Role of second–look endoscopy and prophylactic hemostasis after gastric endoscopic submucosal dissection: A systematic review and meta–analysis / E.H. Kim, S.W. Park, E. Nam [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 756–768.

205. Sasaki, T. Current trends in health insurance systems: OECD countries vs. Japan / T. Sasaki, M. Izawa, Y. Okada // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. – 2015. – Vol. 55, Suppl. 1. – P. 267–75.

206. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group / M. Kato, T. Nishida, K. Yamamoto [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – P. 1425–32.

207. Second–look endoscopy is not associated with better clinical outcomes after gastric endoscopic submucosal dissection: a prospective, randomized, clinical trial analyzed on an as–treated basis / H.Y. Ryu, J.W. Kim, H.S. Kim [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2013. – Vol. 78. – P. 285–94.

208. Second–look endoscopy with prophylactic hemostasis is still effective after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm / J.H. Jung, B.J. Kim, C.H. Choi, J.G. Kim // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 48. – P. 13518–23.

209. Successful Endoscopic Hemostasis Is a Protective Factor for Rebleeding and Mortality in Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding / Y.J. Han, J.M. Cha, J.H. Park [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2016. – Vol. 61, № 7. – P. 2011–8.

210. Sunitha Raja, V. Platelet-rich fibrin: Evolution of a second-generation platelet concentrate / V. Sunitha Raja, E. Munirathnam Naidu // *Ind. J. Dent. Res.* – 2008. – Vol. 19. – P. 42–6.

211. Surveillance strategy based on the incidence and patterns of recurrence after curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer / B.H. Min, E.R. Kim, K.M. Kim [et al.] // *Endoscopy.* – 2015. – Vol. 47. – P. 784–93.

212. Synergistic activity of platelet rich plasma and high volume image guided injection for patellar tendinopathy / M. Abate, L. Di Carlo, S. Verna [et al.] // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2018. Doi: 10.1007/s00167-018-4930-6.

213. Tanaka, H. Endoscopic hemostasis for spurting duodenal bleeding using dual red imaging / H. Tanaka, S. Oka, S. Tanaka // *Dig. Endosc.* – 2017. – Vol. 29, № 7. – P. 816–817.

214. The effects of platelet-rich plasma on tendon and ligament: basic science and clinical application / L.E. Geaney, R.A. Arciero, T.M. DeBarradino, A.D. Mazzocca // *Oper. Tech. Sports Med.* – 2011. – Vol. 19, № 3. – P. 160–164. doi: 10.1053/j.otsm.2011.04.001.

215. The efficacy of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in arthroscopic rotator cuff repair: a meta-analysis of randomized controlled trials / E.T. Hurley, D. Lim Fat, C.J. Moran, H. Mullett // *Am. J. Sports Med.* – 2018. doi: 10.1177/03635465177513997.

216. The efficacy of platelet-rich plasma on tendon and ligament healing: a systematic review and meta-analysis with bias assessment / X. Chen, I.A. Jones, C. Park, C.T. Vangsness // *Am. J. Sports Med.* – 2018. – Vol. 46, № 8. – P. 2020–2032. doi: 10.1177/0363546517743746.

217. Use of autologous platelet rich plasma (PRP) in stopping massive hemoptysis at the Lung Center of the Philippines: a pilot study / A.G. Sarmiento, J.L. Danguilan, Z.M. Mariano, M.T. Barzaga // *J. Vis. Surg.* – 2017. – № 3. – P. 111. doi: 10.21037/jovs.2017.05.09.

218. Validity of the Pre–endoscopic Scoring Systems for the Prediction of the Failure of Endoscopic Hemostasis in Bleeding Gastroduodenal Peptic Ulcers / C. Iino, T. Shimoyama, T. Igarashi [et al.] // Intern. Med. – 2018. – Vol. 57, № 10. – P. 1355–1360.

219. Weilert, F. New Endoscopic Technologies and Procedural Advances for Endoscopic Hemostasis / F. Weilert, K.F. Binmoeller // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 14, № 9. – P. 1234–44.

220. What is a clinical pathway? Development of a definition to inform the debate / L. Kinsman, T. Rotter, E. James [et al.] // BMC Medicine. – 2010. – № 8. – P. 31.

221. Zhou, Y. PRP treatment efficacy for tendinopathy: a review of basic science studies / Y. Zhou, J. Wang // Biomed. Res. Int. – 2016. – 2016. – P. 1–8. doi: 10.1155/2016/9103792.