

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.149-008.341.1-005.1:616-072.1

ЖАВОРОНОК
Ирина Сергеевна

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ОСТАНОВКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ГАМАСТАТ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.17 – хирургия

Минск 2017

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» и республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр ЛОТИОС»

Научные руководители: **Кондратенко Геннадий Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1-й кафедрой хирургических болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Гапанович Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, директор республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр ЛОТИОС»

Официальные оппоненты: **Богдан Василий Генрихович**, доктор медицинских наук, профессор, начальник военно-медицинского факультета в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Гарелик Петр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 6 июня 2017 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: bsmu@bsmu.by, тел. (017) 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, доцент

 Н. В. Шаковец

ВВЕДЕНИЕ

Массивное кровотечение во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде является одним из самых опасных осложнений, которое в короткие сроки может привести к летальному исходу. С особой остротой проблема гемостаза стоит в хирургии паренхиматозных органов – печени, селезенки, почек, что связано с особенностями их анатомического строения, кровообращения, увеличением частоты повреждений и количества оперативных вмешательств на этих органах [В. В. Маслаков, 2012]. С серьезными трудностями сталкиваются хирурги при повышенной диффузной кровоточивости тканей, когда вмешательство приходится выполнять в условиях нарушенной свертываемости крови. В последние годы все чаще системная гипокоагуляция сопровождает экстренные оперативные вмешательства у больных с желтухой. Растет число хирургических пациентов с медикаментозно обусловленными коагулопатиями вследствие длительного приема антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных и других лекарственных средств. Высокие цифры неудовлетворительных результатов оперативного лечения у них в первую очередь предопределены отсутствием щадящих и надежных способов гемостаза [Ю. М. Гаин, 2010; В. В. Маховский, 2014]. В настоящее время наиболее часто применяемыми в клинической практике являются коагуляционные методики, в частности, электрокоагуляция. Однако эта методика имеет серьезные недостатки, основной из которых – образование обширной зоны некроза [Н. В. Завада, 2011].

Современный лечебный комплекс при кровотечениях из верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) в большинстве случаев предусматривает проведение местного эндоскопического гемостаза, который включает различного рода воздействия на источник геморрагии. Однако подробные клинические данные об эффективности используемых средств и методов эндоскопической остановки кровотечения за последние годы отсутствуют. Между тем после применения эндоскопического гемостаза с различной частотой возникают рецидивы кровотечения и даже осложнения. Детальные исследования в этом направлении могут позволить определить потребность и вектор целенаправленного совершенствования гемостаза при кровотечениях из ВОПТ [С. И. Третьяк, 2000; Г. Г. Кондратенко, 2004; В. Н. Шиленок, 2002; V. Adam, 2008]. Для решения этой задачи все больший интерес вызывает возможность применения новых гемостатических средств на основе неорганических солей, локальное действие которых основано на неспецифической денатурации белков плазмы крови и форменных элементов. В последние годы белорусскими учеными разработано новое гемостатическое лекарственное средство Гамастат, имеющее качественное отличие от аналогов [В. Н. Гапанович, 2014].

Таким образом, при оказании хирургической помощи пациентам с паренхиматозными и диффузными кровотечениями существует необходимость повышения эффективности и надежности местного гемостаза. Исследование и внедрение в практику новых более совершенных средств для этой цели до сих пор является важной и нерешенной задачей.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы 1-й кафедры хирургических болезней УО «БГМУ» по теме «Разработка новых методов диагностики и лечения торакальной, абдоминальной, эндокринной и сосудистой патологии», № гос. регистрации в ГУ «БелИСА» 20140451, сроки выполнения – 2014–2018 гг. и республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр ЛОТИОС» по научно-техническому заданию «Разработать гемостатическое средство для проведения кровосберегающих органосохраняющих оперативных вмешательств на паренхиматозных органах брюшной полости и освоить его промышленный выпуск на РУП «Белмедпрепараты», № гос. регистрации в ГУ «БелИСА» 20091619, сроки выполнения – 2009–2013 гг. (инновационный проект).

Цель исследования: повысить эффективность местного интраоперационного и эндоскопического гемостаза при паренхиматозных и диффузных кровотечениях путем экспериментального и клинического обоснования использования нового гемостатического лекарственного средства на основе неорганических солей Гамастат.

Задачи исследования:

1. Выявить и в сравнительном плане оценить местную реакцию паренхимы печени и брюшины при нанесении лекарственного средства Гамастат на печень, а также установить системное влияние на цитологические, биохимические показатели крови и параметры сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза в эксперименте.

2. Определить и дать сравнительную оценку гемостатической эффективности лекарственного средства Гамастат при экспериментальном кровотечении из печени в условиях нормо- и гипокоагуляции.

3. Разработать и внедрить в клиническую практику тканесберегающий способ гемостаза с использованием лекарственного средства Гамастат при остановке кровотечений из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии, эффективность которого сохраняется в условиях гипокоагуляции.

4. Выявить эффективность эндоскопической остановки кровотечений неязвенной этиологии из верхних отделов пищеварительного тракта и с учетом полученных сведений клинически обосновать целесообразность использования гемостатического средства Гамастат для обеспечения стойкого гемостаза.

Объект исследования: результаты экспериментального применения гемостатического средства Гамастат при нанесении на печень и при остановке кровотечения из печени (163 крысы линии Вистар), в клинической части – результаты применяемого в настоящее время эндоскопического гемостаза при кровотечениях из ВОПТ (n=539 наблюдений), сведения, полученные в процессе диагностики и лечения пациентов, которым была выполнена холецистэктомия (n=77), и пациентов с кровотечениями из ВОПТ, которым выполнялся гемостаз с использованием лекарственного средства Гамастат (n=35).

Предмет исследования: длительность кровотечения, эффективность гемостаза, величина кровопотери, сравнительная характеристика патоморфологических изменений в области использования изучаемых гемостатических средств; динамика цитологических, биохимических показателей крови, параметров сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза.

Научная новизна. В результате экспериментальных исследований получены новые научные сведения о местных эффектах применения Гамастата, установлены высокие гемостатические свойства, обеспечивающие сокращение времени достижения гемостаза и уменьшение величины интраоперационной кровопотери. Впервые в эксперименте на основании динамики цитологических и биохимических показателей крови, а также основных параметров сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза доказано отсутствие негативных эффектов применения Гамастата при паренхиматозном кровотечении из печени.

Впервые экспериментально и клинически доказано, что гемостатическая активность Гамастата в условиях системной гипокоагуляции остается высокой и не отличается от таковой при нормокоагуляции. Новыми являются сведения о том, что Гамастат обладает выраженной гемостатической активностью при остановке диффузных кровотечений из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии, а также эндоскопической остановке продолжающихся диффузных пищеводных кровотечений. Впервые клинически установлено, что применение Гамастата в сочетании с избирательной электрокоагуляцией кровоточащих сосудов в области ложа желчного пузыря обеспечивает меньшее коагуляционное повреждение печеночной паренхимы, чем при использовании сплошной электрокоагуляции. Получены новые данные о том, что рецидивы кровотечений при синдроме Меллори–Вейса и эрозивно-язвенном эзофагите после эндоскопического гемостаза наблюдаются в 14,5% случаев от всех рецидивов кровотечений, что указало на необходимость совершенствования средств гемостаза при данной патологии.

Разработан и внедрен в клиническую практику новый, надежный и тканесберегающий способ местного гемостаза при кровотечении из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии, эффективность которого

не снижается в условиях системной гипокоагуляции (положительное решение предварительной экспертизы на выдачу патента на изобретение № а 20160167 от 05.05.2016 г.). Практическое применение предложенного способа предоставляет новую возможность обеспечить надежный гемостаз, уменьшить интраоперационную кровопотерю и снизить повреждающее действие электрокоагуляции.

Положения, выносимые на защиту:

1. Нанесение гемостатического средства Гамастат на поверхность печени в эксперименте не вызывает выраженной морфологической реакции со стороны ее паренхимы и брюшины, а также не оказывает негативного системного влияния на клеточный, биохимический состав крови и параметры сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза.

2. Лекарственное средство Гамастат обладает высокой гемостатической эффективностью и превосходит таковую у импортного гемостатического средства Вискостат при экспериментальном кровотечении из раны печени в условиях системной нормо- и гипокоагуляции.

3. Клиническое применение разработанного способа гемостаза с использованием Гамастата обеспечивает надежную и тканесберегающую остановку кровотечений из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии, эффективность которой не снижается в условиях системной гипокоагуляции.

4. Кровотечения при синдроме Меллори–Вейса и эрозивно-язвенном эзофагите после применяемого в настоящее время эндоскопического гемостаза часто рецидивируют (14,5% случаев от всех рецидивов), использование Гамастата повышает надежность эндоскопической остановки таких геморрагий.

Личный вклад соискателя. Соискателем самостоятельно выполнен патентно-информационный поиск, анализ отечественной и зарубежной литературы с оценкой актуальности выбранной темы, проблемных вопросов и путей их решения. Совместно с научными руководителями определены цель и задачи диссертации. Автором лично проведен сбор первичных материалов, сформированы базы данных, выполнена статистическая обработка и анализ всех результатов исследования. Экспериментальная часть (изучение патоморфологических изменений у животных, динамики цитологических, биохимических показателей, показателей плазменного гемостаза и агрегационных характеристик форменных элементов крови при нанесении на печень изучаемых гемостатических средств и при остановке паренхиматозных кровотечений из печени) выполнена совместно с кандидатом биологических наук, доцентом Мельновой Н. И., кандидатом биологических наук Андреевым С. В., кандидатом медицинских наук Клецким С.К. Соискатель лично изучил результаты обследования и лечения пациентов с кровотечениями из ВОПТ. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов, данные

о которых внесены в диссертационную работу. Написание всех разделов диссертации, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций осуществлялись соискателем самостоятельно.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, автором опубликованы в научных работах: результаты клинических исследований с анализом и обобщением данных представлены в материалах конференций и тезисах докладов [7, 8, 9, 12, 13]; вклад диссертанта – 80%. Экспериментальные данные опубликованы в статьях [1, 2, 3]; вклад диссертанта – 70%. Анализ результатов остановки кровотечений из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии отражен в статьях [4, 5], в материалах конференций и тезисах докладов [10], в инструкциях по клиническому применению метода [14, 15]; вклад диссертанта – 85%. Анализ результатов эндоскопической остановки кровотечений из ВОПТ неязвенной этиологии отражен в статье [6], в материалах конференций и тезисах докладов [11]; вклад диссертанта – 80%. В работах, написанных с соавторами, соискателю принадлежат анализ результатов обследования и лечения, трактовка выводов.

Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов. Материалы результатов исследования доложены и обсуждены на: XXVI пленуме хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гнойно-септической хирургии» (Бобруйск, 2012); научных сессиях БГМУ (Минск, 2013, 2014, 2016); XV съезде хирургов Республики Беларусь «Актуальные вопросы хирургии» (Брест, 2014), научно-практической конференции, посвященной 30-летию УЗ «10-я городская клиническая больница», 2015.

Основные научные результаты диссертации внедрены в клиническую практику УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «Витебская областная клиническая больница», в учебный процесс 1-й кафедры хирургических болезней УО «БГМУ».

Опубликование результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ (всего 3,68 авторских листа). Из них: 6 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» (2,59 авторского листа), 2 тезисов докладов, 5 статей в сборниках материалов конференций, 2 инструкции по применению метода. Среди опубликованных работ 2 статьи опубликованы единолично (0,35 авторских листа).

Структура и объем диссертации. Диссертационное исследование написано на русском языке и состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, библиографического списка, приложений. Объем диссертации – 189 страниц текста. Диссертационная работа иллюстрирована 26 рисунками на 6 страницах, содержит 27 таблиц на 58 страницах.

Библиографический список (30 страниц) включает 207 работ русскоязычных авторов, 100 зарубежных и 15 авторских научных работ. Приложение занимает 11 страниц и включает 2 инструкции по применению, 8 актов внедрения результатов исследования в практику здравоохранения и учебный процесс, 1 уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Экспериментальный раздел. В ходе опытов на 163 животных исследована гемостатическая эффективность нового отечественного лекарственного средства Гамастат, разработанного на основе неорганических солей (FeCl_3 , AlCl_3) и поливинилового спирта. Качественное отличие нового средства от подобных других заключается в том, что впервые в его состав включен поливиниловый спирт для лучшей адгезии на раневой поверхности. В нем также снижена концентрация солей железа и алюминия, что должно уменьшить прижигающее действие на ткани в зоне применения без снижения гемокоагуляционных свойств. Исследование целевых свойств разработанного гемостатического средства выполнено в отделе экспериментальной медицины и фармации республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр ЛОТИОС».

Для сравнительного изучения местной реакции тканей при нанесении на поверхность печени и выявления возможных отрицательных системных эффектов Гамастата выполнен эксперимент на 45 самцах крыс линии Вистар, разделенных на две серии: первая – животные с нанесением на поверхность печени гемостатического средства Вискостат (США) ($n=24$, серия сравнения) и вторая – животные, у которых применен Гамастат ($n=21$, опытная серия). Методика заключалась в следующем: после верхнесрединной лапаротомии в рану выводили правую долю печени, Гамастат или препарат сравнения в объеме 0,2 мл наносили и равномерно распределяли по диафрагмальной поверхности правой доли печени, выдерживали 2 мин, затем ушивали наглухо операционную рану. На 3, 7, 14, 30 сутки животных выключали из эксперимента, визуально изучали изменения в брюшной полости, образцы крови из аксиллярного сплетения и тканей в зоне применения гемостатических средств забирались для исследований. Исследовали динамику цитологических и биохимических показателей крови, параметров сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза. Для гистологического исследования препараты участков ткани печени в области нанесения средств окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Массона для выявления коллагеновых волокон и по Перлсу для выявления железа.

Местная гемостатическая активность при кровотечениях из раневой поверхности печени и системные эффекты Гамастата изучены в опытах на

72 крысах обоего пола линии Вистар. Выполняли краевую (атипичную) резекцию печени размером 1,5–2×0,5 см, в результате чего возникала рана с обильным паренхиматозным кровотечением. После просушивания раны марлевым тампоном наносили гемостатические средства в объеме от 0,1 мл до 0,5 мл. Фиксировали время остановки кровотечения и величину кровопотери. Животные были разделены на три серии: первая – травма печени без применения гемостатических средств (n=24, контрольная серия), вторая – с применением Вискостата (n=24, серия сравнения), третья – с применением Гамастата (n=24, опытная серия). Выключение животных из эксперимента проводилось на 3, 7, 14 сутки, изучалось состояние брюшной полости в области применения гемостатических средств, образцы крови и ткани печени забирались для исследований. Изучали динамику изменений цитологических и биохимических показателей крови, параметров сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза, проводили гистологические исследования.

Для определения гемостатических свойств Гамастата при кровотечении из раны печени на фоне повышенной кровоточивости выполнен эксперимент на 30 крысах обоего пола линии Вистар. Для моделирования гипокоагуляции за 30 мин до оперативного вмешательства животным внутримышечно вводили гепарин в дозе 2000 Ед/кг. В первой серии (n=10, контрольная) гемостатические средства не применялись, во второй серии (n=10, сравнения) остановка кровотечения осуществлялась с применением Вискостата и в третьей серии (n=10, опытная) применяли Гамастат. Интраоперационно определяли длительность кровотечения и величину кровопотери. На 3 и 7 сутки животных выключали из эксперимента, образцы крови забирались для исследования. Еще одну серию, общую для всех экспериментальных исследований, составили интактные животные (n=16).

Клинический раздел. В клинических условиях применен разработанный метод интраоперационного гемостаза, который заключался в следующем: во время открытой холецистэктомии для остановки кровотечения вначале к ложу желчного пузыря подводилась и прижималась печеночным зеркалом салфетка, смоченная раствором Гамастата, после чего применяли избирательную электрокоагуляцию только отдельных кровоточащих сосудов (инструкция по применению № 030-0515 от 07.05.2015 г.). Регистрировали факт остановки кровотечения через 1 мин с последующим контролем полноты гемостаза в течение 10 мин. Проведено сравнительное изучение эффективности остановки кровотечения из ложа желчного пузыря у 77 пациентов. У 45 пациентов (основная группа) для остановки кровотечения применяли новый метод. Исследование было проспективным, использовали метод сплошной выборки. Основная группа состояла из 26 женщин (57,8%) и 19 мужчин (42,2%) в возрасте (Me 68,0 [58,0; 77,0] лет). У 32 пациентов (контрольная группа) для остановки кровотечения применяли наиболее часто используемый в клинической

практике метод – сплошную электрокоагуляцию ложа желчного пузыря. В группе сравнения было 18 женщин (56,3%) и 14 мужчин (43,7%) в возрасте (Me 66,5 [55,0; 75,0] лет). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и виду выполненных оперативных вмешательств ($p > 0,05$). В обеих группах стандартными методами исследовали динамику изменений цитологических и биохимических показателей крови, параметров плазменного гемостаза. Забор крови осуществляли до операции и на 3 сутки после операции.

Для оценки эффективности методики остановки кровотечения из ложа желчного пузыря в условиях системной гипокоагуляции пациенты, которым во время холецистэктомии был применен Гамастат, разделены на две группы. Основную группу составили 18 пациентов, у которых протромбиновое время превышало нормальный показатель ($>15-17$ секунд). Также в этой группе была снижена активность протромбинового комплекса по Квику (Me 60,0 [41,3; 63,5]%), повышено международное нормализованное отношение (МНО) (Me 1,44 [1,27; 1,71]). Группу сравнения составили 27 пациентов, у которых явлений системной гипокоагуляции не наблюдалось. Различия по вышеуказанным показателям между пациентами основной и контрольной групп до операции были статистически достоверными (Mann–Whitney U-test, $p < 0,00001$). В обеих группах применяли идентичные мероприятия для остановки кровотечений (инструкция по применению № 023-0516 от 20.05.16). Регистрировали факт остановки кровотечения после применения методики через 1 мин, с последующим контролем полноты гемостаза в течение 10 мин. Исследовали динамику изменений цитологических и биохимических показателей крови, параметров плазменного гемостаза. Забор крови осуществляли до операции и на 3 сутки после оперативного вмешательства.

Для оценки эффективности и выявления недостатков применяемых на текущий момент методов эндоскопического гемостаза было проанализировано 539 эндоскопий пациентов с кровотечениями из ВОПТ (исключая кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода). Выборка проводилась сплошным методом за период с 1 января по 31 декабря 2011 г. на базе УЗ «10-я ГКБ» г. Минска. Мужчин было 393 (72,9%), женщин – 146 (27,1%). Оценивалась эффективность первичного и профилактического гемостаза в зависимости от состояния гемостаза и применяемого метода, частота рецидивов кровотечений. После определения целевой потребности в совершенствовании эндоскопического гемостаза и с учетом механизма действия нового лекарственного средства, Гамастат применен при диффузных кровотечениях из ВОПТ неязвенной этиологии у 35 пациентов, в основном при синдроме Меллори–Вейса и эрозивно-язвенном эзофагите ($n=28$). Группа состояла из 10 (28,6%) женщин (Me 73,0 (59,0;81,0) лет) и 25 (71,4%) мужчин (Me 58,0 (39,0;66,0) лет). Через канал эндоскопа на источник кровотечения наносили Гамастат, регистрировали

время остановки кровотечения, с последующим контролем полноты гемостаза в течение 3 мин и изучением частоты рецидивов в течение последующих 3 суток. До эндоскопического гемостаза и на 3 сутки после его применения исследовали динамику клеточного состава крови, биохимических показателей и параметров плазменного гемостаза.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась посредством статистических пакетов Statistica 6.0 (серийный номер 31415926535897). Значения показателей приводили в виде медианы (нижний квартиль – верхний квартиль) (Me (25%–75%)). Оценку статистической значимости различий между группами выполняли при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test), для зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Для сравнения двух групп по качественному бинарному признаку использовали χ^2 Пирсона. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза 95% ($p < 0,05$).

Результаты собственных исследований

Экспериментальное исследование местного действия гемостатического средства Гамастат. Макроскопическое исследование брюшной полости показало, что после нанесения Гамастата на поверхность печени крыс выявлялся менее выраженный спаечный процесс между печенью, желудком и кишечником, чем после нанесения Вискостата. Особенно заметно это определялось на 30 сутки. Входящее в их состав железо выявлялось с помощью реакции Перлса во все сроки исследования. Спустя 30 суток ткань печени животных в месте нанесения Гамастата гистологически не отличалась от других участков органа, тогда как после аппликации Вискостата продолжали сохраняться тканевые изменения, включая эпителиоидноклеточные гранулемы под капсулой печени (рисунок 1).

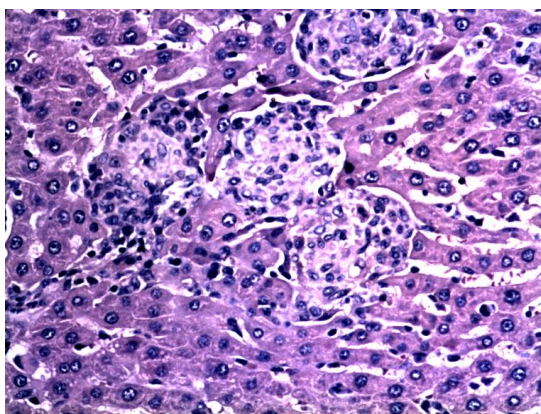


Рисунок 1. – 7 сутки после нанесения Вискостата. Эпителиоидноклеточная гранулёма в печени. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 125

Динамика основных цитологических показателей крови, агрегационных характеристик эритроцитов и тромбоцитов, параметров плазменного гемостаза

в обеих сериях соответствовала изменениям при обычном течении раннего послеоперационного периода ($p < 0,05$).

Уровень аминотрансферазной (АСТ, АЛТ) активности плазмы крови крыс сравниваемых серий в целом не был высоким относительно условной нормы для данного вида животных, что свидетельствовало об отсутствии активизации процессов цитолиза. Так, активность АЛТ в опытной серии весь период наблюдений была ниже, чем у интактных животных: на 7 сутки – на 42,8% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$), на 14 сутки – на 34,8% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$), через 30 суток после нанесения – на 30,0% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$). При этом в серии сравнения на 30 сутки уровень гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) был выше на 80,0%, чем в опытной серии (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$), что свидетельствует о меньшем гепатотоксическом действии Гамастата по сравнению с Вискостатом. После аппликации гемостатических средств, содержащих соли железа, не выявлено значительного роста концентрации данного элемента в плазме крови экспериментальных животных.

Экспериментальное исследование гемостатических свойств и системного действия лекарственного средства Гамастат при паренхиматозном кровотечении. В контрольной серии, где для остановки кровотечения из раны печени гемостатические средства не применялись, кровотечение останавливалось за (Me 1614,0 [763,0; 2262,0] с), величина кровопотери составляла (Me 4,03 [2,76; 4,82] г). При нанесении на рану печени Гамастата кровотечение останавливалась в среднем за (Me 212,0 [120,5; 319,0] с), что в 7,5 раз быстрее, чем в контрольной серии (Mann-Whitney U-test, $p < 0,01$), а величина кровопотери составляла (Me 1,885 [0,92; 2,885] г), что 2,1 раза меньше, чем в контрольной серии (Mann–Whitney U-test, $p < 0,01$). После применения Вискостата в среднем время остановки кровотечения было в 1,5 раза дольше, чем при использовании Гамастата (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$), и составило (Me 324,0 [247,0; 438,0] с), величина кровопотери была в 1,4 раза больше, чем у крыс опытной серии (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$) и составляла (Me 2,685 [2,25; 4,01] г). Через 7 суток в зоне применения Гамастата между долями печени наблюдался рыхлый адгезивный процесс, который полностью исчезал к 14-м суткам. После нанесения на рану печени Вискостата уже на 3 сутки между долями печени и желудком отмечался выраженный спаечный процесс, достигавший максимума к 7 суткам; раневая поверхность была инфильтрирована, у части животных в области раны печени наблюдался некротический струп. Уровень ферментемии АСТ и АЛТ в обеих сериях в целом не превышал условной нормы для данного вида животных. После применения Гамастата не происходило значимого изменения уровня ГГТ, а в серии с использованием Вискостата данный показатель был достоверно повышен на 3 и 7 сутки относительно такового у интактных крыс – на 50% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$) и 75% (Mann–Whitney

U-test, $p < 0,05$) соответственно. Кровотечение из раны печени приводило к заметному (на 37%, $P < 0,05$) снижению концентрации железа в плазме крови животных контрольной серии. Установлены незначительные разнонаправленные колебания клеточного состава крови, однако, в серии с применением Гамастата эти изменения были менее выраженными. На 7 сутки в опытной серии выявлено снижение скорости агрегации тромбоцитов на 60,6% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$), а в серии сравнения, напротив, зарегистрировано увеличение на 17,8% данного показателя по сравнению с условной нормой (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$). Учитывая прямую зависимость увеличения агрегационной активности тромбоцитов от величины кровопотери в раннем послеоперационном периоде, отмеченные изменения очевидно были обусловлены меньшей интраоперационной кровопотерей у животных опытной серии. Исследование параметров системы плазменного гемостаза показало, что во всех сериях концентрация фибриногена оставалась повышенной (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$) на протяжении всего послеоперационного периода, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на кровотечение. Применение Гамастата для остановки кровотечения из печени в целом не оказывало влияния на агрегационную способность эритроцитов.

Экспериментальное исследование влияния лекарственного средства Гамастат при кровотечении из раны печени в условиях системной гипокоагуляции. В условиях системной гипокоагуляции у животных с кровотечением из раны печени без применения гемостатических средств гемостаз либо вовсе не наступал ($n=2$), что приводило к летальному исходу непосредственно на операционном столе, либо был неполноценным, достигался за (Me 4520,0 [4400,0; 4620,0] с), что в 16 раз медленнее, чем при использовании Гамастата (Mann–Whitney U-test, $p < 0,01$), сопровождаясь гибелью животных ($n=3$) в течение первых 8 часов эксперимента (на вскрытии у всех крыс выявлен выраженный гемоперитонеум, величина кровопотери была почти в 5 раз выше, чем в опытной серии и составляла (Me 9,79 [9,2; 10,5] г)) (Mann–Whitney U-test, $p < 0,01$). В течение 1 суток в данной серии эксперимента отмечалась 100% летальность. В результате применения Вискостата время остановки кровотечения составило (Me 502,5 [244,0; 619,0] с), величина кровопотери – (Me 2,45 [1,98; 4,25] г). В большинстве случаев остановка кровотечения была неполной, и Вискостат наносили повторно. При этом окончательный гемостаз наступал через 12–15 минут. Летальность в серии составила 30% и отмечалась во временном интервале 3,5–24 часа после нанесения травмы. При использовании Гамастата остановка кровотечения наступала в 1,8 раза быстрее, чем при использовании Вискостата и достигалась за (Me 280,0 [145,0; 380,0] с) (Mann–Whitney U-test, $p > 0,05$), а величина кровопотери составила (Me 2,01 [1,26; 3,14] г), что в 1,2 раза меньше, чем в серии сравнения (Mann–Whitney U-test, $p > 0,05$). Окончательный гемостаз

наступал через 8–10 минут. Гибели животных в опытной серии в течение 7 суток послеоперационного периода не отмечено.

При исследовании клеточного состава крови у животных опытной серии и серии сравнения на 3 сутки наблюдали статистически достоверное снижение количества эритроцитов по сравнению с интактными крысами на 13,2% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$) и 22,3% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$), содержания гемоглобина на – на 9,9% (Mann-Whitney U-test, $p < 0,05$) и 18,3% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$), уровня гематокрита на – на 16,2% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$) и 21,7% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$) соответственно. На 3 сутки в крови животных достоверно увеличивалось количество фибриногена: в опытной серии – на 91,3% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$), в серии сравнения – на 95,7% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$), а также растворимого фибрин мономерного комплекса – на 22,9% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$) и 14,3% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$) соответственно. В этот же временной период зарегистрировано увеличение тромбинового времени относительно уровня, принимаемого за условную норму (в опытной серии – на 15,8% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$), а в серии сравнения – на 24,9% (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$). Данные изменения связаны с реакцией свертывающей системы крови на кровопотерю и носят компенсаторный характер.

Таким образом, в ходе эксперимента установлено, что нанесение Гамастата на поверхность печени не вызывает отрицательной реакции со стороны брюшной полости и печеночной паренхимы, а также не задерживает в области применения репаративные процессы. Гамастат обладает более выраженной гемостатической активностью, чем Вискостат (США) при кровотечениях из раны печени в условиях системной нормо- и гипокоагуляции. Не отмечено негативных системных эффектов Гамастата в отношении клеточного состава и биохимических показателей крови, а также основных параметров сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза.

Экспериментальные данные легли в основу принятия Минздравом Республики Беларусь положительного решения о клинических испытаниях нового средства. После разрешения на применение новые возможности использования Гамастата были детально изучены в клинических условиях.

Изучение возможностей и результатов применения Гамастата в комбинации с избирательной электрокоагуляцией отдельных кровоточащих сосудов ложа желчного пузыря во время холецистэктомии проведено в ходе оказания помощи 77 пациентам (контрольная группа – 32, сравнения – 45). После применения Гамастата в области ложа желчного пузыря образовывалась тонкая пленка темно-коричневого цвета, диффузное кровотечение из раневой поверхности прекращалось. Отдельные кровоточащие сосуды подвергались избирательной точечной электрокоагуляции, благодаря чему обеспечивался эффективный

и стойкий гемостаз. Дополнительные гемостатические мероприятия в этой группе потребовались в 5 случаях (11,1%). После применения сплошной электрокоагуляции ложа желчного пузыря дополнительный гемостаз потребовался в 8 случаях (25,0%). Таким образом, окончательный гемостаз при использовании Гамастата и избирательной коагуляции кровоточащих сосудов достигнут в 88,9% случаев, а при применении сплошной электрокоагуляции ложа желчного пузыря – в 75,0% случаев (χ^2 Пирсона с учетом поправки Йетса, $p > 0,05$).

При изучении биохимических показателей плазмы крови на 3 сутки после операции по сравнению с исходными выявлено снижение концентрации общего белка: в основной группе с эффективным гемостазом – на 6,7% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$), в группе сравнения с эффективным гемостазом – на 7,4% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$). Активность АСТ и АЛТ в плазме крови всех пациентов в послеоперационном периоде имела тенденцию к повышению, однако после применения сплошной электрокоагуляции она была значительно более выраженной. Так, в основной группе на 3 сутки после эффективного гемостаза показатель АЛТ возрос на 4,5% (Wilcoxon matched pairs test, $p > 0,05$), АСТ – на 15,5% (Wilcoxon matched pairs test, $p > 0,05$), а у пациентов группы сравнения с эффективным гемостазом после сплошной коагуляции ложа желчного пузыря активность АЛТ увеличилась на 58,3% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$), АСТ – на 51,9% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$). Приведенные данные свидетельствуют о минимизации травмирования печеночной паренхимы и меньшей степени цитолиза гепатоцитов после применения Гамастата и точечной коагуляции для остановки кровотечения из ложа желчного пузыря по сравнению с использованием сплошной монополярной электрокоагуляции. Изменения остальных биохимических показателей крови были статистически не достоверны. Выявлено, что в сравниваемых группах на 3 сутки после операции отмечалось достоверное повышение концентрации фибриногена (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$), что является физиологической реакцией организма на оперативное вмешательство. Изменения других показателей плазменного гемостаза были статистически не достоверны. При исследовании динамики цитологических показателей крови в обеих группах было отмечено снижение количества эритроцитов, содержания гемоглобина, гематокрита, однако в основной группе эти сдвиги были менее выраженными.

Применение Гамастата в комбинации с избирательной электрокоагуляцией при кровотечении из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии в условиях системной гипокоагуляции проведено в ходе оказания помощи 45 пациентам (группа сравнения – 27, основная – 18). Во всех наблюдениях применена предложенная нами методика, окончательный гемостаз через 1 минуту у пациентов с гипокоагуляцией и у пациентов с нормальными

показателями коагулограммы достигнут в 88,9% случаев (χ^2 Пирсона с учетом поправки Йетса, $p > 0,05$). Через 10 минут при контрольном осмотре гемостаз был стойким. Динамика изменения цитологических показателей крови была схожей в обеих группах (Mann-Whitney U-test, $p > 0,05$). Таким образом, гемостатическая активность Гамастата в условиях системной гипокоагуляции при паренхиматозном кровотечении из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии остается высокой и не отличается от таковой у пациентов с нормокоагуляцией.

Для оценки эффективности применяемых в настоящее время методов эндоскопического гемостаза было проанализировано 539 эндоскопий пациентов с кровотечениями из ВОПТ. Неязвенная этиология кровотечений наблюдалась в 155 случаях (28,8%). При неязвенных кровотечениях синдром Меллори–Вейса был выявлен у 119 пациентов (76,8%), эрозивно-язвенный эзофагит – 25 (16,1%). Среди этих геморрагий не было струйных пульсирующих (артериальных) кровотечений, отмечалось диффузное подтекание крови. Продолжающееся кровотечение зафиксировано у 82 пациентов (52,9%), а нестабильно остановившееся – у 73 (47,1%). Первичный гемостаз независимо от вида эндоскопической остановки кровотечений и источника кровотечения достигнут в 99,8% случаев, однако в различные промежутки времени наблюдались рецидивы кровотечений, всего их было 76 (14,1%). Из них рецидивы кровотечений при синдроме Меллори–Вейса и эрозивно-язвенном эзофагите после эндоскопического гемостаза возникали довольно часто (14,5%), что указывало на необходимость совершенствования гемостаза при данной патологии.

Исследование возможностей использования Гамастата для остановки кровотечений при синдроме Меллори–Вейса и эрозивно-язвенном эзофагите проведены в ходе оказания помощи 35 пациентам. У пациентов с продолжающимся кровотечением после эндоскопического применения Гамастата в 100% случаев был достигнут окончательный гемостаз. У 6 человек аппликационный гемостаз новым лекарственным средством применен в сочетании с другими методами эндоскопического гемостаза. В течение 3 суток рецидивов не отмечено. После проведения профилактического гемостаза с использованием Гамастата ранние рецидивы кровотечения (в течение первых 3 суток) также отсутствовали. Статистически достоверных изменений биохимических показателей ($p > 0,05$) в плазме пациентов до и на 3 сутки после эндоскопического гемостаза с применением Гамастата не возникало. На 3 сутки после эндоскопического гемостаза с применением данного средства отмечалось статистически достоверное, однако не выходящее за пределы нормальных показателей повышение ширины распределения эритроцитов на 16,1% (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$). Исследование динамики параметров плазменного гемостаза до и на 3 сутки также не выявило статистически значимых изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Лекарственное средство на основе неорганических солей Гамастат обладает выраженной гемостатической активностью, в том числе в условиях системной гипокоагуляции, что проявляется в сокращении в 7,5 раз времени достижения гемостаза при паренхиматозном кровотечении из раны печени в эксперименте по сравнению с контрольной серией (Mann–Whitney U-test, $p < 0,01$), а относительно серии сравнения – в 1,5 раза (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$) и уменьшении величины интраоперационной кровопотери в 2,1 (Mann–Whitney U-test, $p < 0,01$) и 1,4 раза (Mann–Whitney U-test, $p < 0,05$), соответственно. Динамика изменения цитологических и биохимических показателей крови свидетельствует об отсутствии негативных эффектов применения Гамастата при экспериментальной модели паренхиматозного кровотечения из раны печени. Не выявлено отрицательных сдвигов в показателях, характеризующих белоксинтезирующую функцию печени (концентрации общего белка и альбумина); не регистрировалась гиперферментемия (АЛТ и АСТ), не происходило существенного повышения содержания сывороточного железа. При использовании Гамастата не выявлено патологического системного воздействия на показатели плазменного гемостаза и агрегационные характеристики тромбоцитов и эритроцитов крови животных. Нанесение гемостатического средства на печень крыс вызывало транзиторное развитие спаечного процесса, степень выраженности которого и продолжительность во времени значительно уступали таковым в серии сравнения, и нивелировалось в течение 1 месяца [1, 2, 3, 8].

2. Разработанный метод гемостаза с использованием нового средства Гамастат обладает высокой эффективностью при остановке кровотечений из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии. Окончательный гемостаз при применении Гамастата и избирательной коагуляции отдельных кровоточащих сосудов достигается в 88,9% случаев, а при использовании сплошной электрокоагуляции ложа желчного пузыря – в 75,0% случаев (χ^2 Пирсона с учетом поправки Йетса, $p > 0,05$). Кроме того, применение нового метода обеспечивает меньшее коагуляционное повреждение печеночной паренхимы, чем при использовании сплошной электрокоагуляции, о чем свидетельствует меньшая степень проявлений цитолиза гепатоцитов. Так, в основной группе на 3 сутки после эффективного гемостаза в результате применения Гамастата и точечной электрокоагуляции показатель АЛТ возрос на 4,5%, АСТ – на 15,5%, а у пациентов контрольной группы с эффективным гемостазом после сплошной электрокоагуляции АЛТ увеличился на 58,3%, АСТ – на 51,9%, (Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$). Динамика цитологических и биохимических показателей крови, показателей плазменного

гемостаза свидетельствует об отсутствии негативных эффектов применения Гамастата с целью остановки кровотечения [5, 10, 14].

3. Гемостатическая эффективность метода с применением Гамастата в условиях системной гипокоагуляции при паренхиматозном кровотечении из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии остается высокой и не отличается от таковой у пациентов с нормокоагуляцией. Окончательный гемостаз в обоих случаях достигается в 88,9% (χ^2 Пирсона с учетом поправки Йетса, $p > 0,05$). Динамика цитологических показателей крови в послеоперационном периоде у пациентов с гипо- и нормокоагуляцией после применения Гамастата достоверно не отличается [4, 9, 12, 15].

4. Кровотечения неязвенной этиологии в настоящее время составляют почти третью часть (28,8%) от всех кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта. Основными этиологическими источниками таких геморрагий (исключая кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода) являются синдром Меллори–Вейса и эрозивно-язвенный эзофагит (86,4%). Рецидивы кровотечений после эндоскопического гемостаза при данной патологии наблюдаются часто, составляя 14,5% в структуре всех рецидивов [7, 8]. Гамастат обладает выраженной гемостатической активностью при эндоскопической остановке продолжающихся диффузных кровотечений неязвенной этиологии, включая пищеводные геморрагии при синдроме Меллори-Вейса и эрозивно-язвенном эзофагите [13]. При продолжающемся кровотечении у пациентов с данной патологией в 100% случаев достигается окончательный гемостаз, в течение трех суток рецидивов геморрагий не наблюдается [6, 11, 12].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При холецистэктомии рекомендуется использовать комбинированный метод остановки кровотечений с применением местного гемостатического средства Гамастат и избирательной коагуляции только отдельных кровоточащих сосудов с целью уменьшения зоны коагуляционного некроза и минимизации травмирования печеночной паренхимы (инструкция по применению № 030-0515 от 07.05.2015 г.) [14].

2. У пациентов с системной гипокоагуляцией при холецистэктомии рекомендуется использовать метод остановки кровотечений из ложа желчного пузыря с применением Гамастата, алгоритм проведения которого подробно изложен в инструкции по применению (№ 023-0516 от 20.05.16 г.) [15].

3. Рекомендуется применять Гамастат для эндоскопической остановки диффузных пищеводных кровотечений при синдроме Меллори–Вейса и эрозивно-язвенном эзофагите. Гамастат может быть использован в комбинации с другими методами эндоскопического гемостаза для снижения интенсивности диффузных кровотечений и достижения окончательного гемостаза.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах

1. Применение нового гемостатического средства «ГАМАСТАТ» при паренхиматозном кровотечении в эксперименте / Н. И. Мельнова, И. С. Жаворонок, И. Н. Жук, Е. Л. Бердина, Н. М. Ермалюк, О. К. Куцук, Л. Л. Логинова, С. В. Андреев, Г. Г. Кондратенко, В. Н. Гапанович // Воен. медицина. – 2013. – № 2. – С. 62–66.

2. Фармакотерапевтические свойства гемостатического средства Гамастат при экспериментальном паренхиматозном кровотечении из печени в условиях системной гипокоагуляции / Н. И. Мельнова, И. С. Жаворонок, И. Н. Жук, Е. Л. Бердина, Н. М. Ермалюк, О. К. Куцук, Л. Л. Логинова, С. В. Андреев, Г. Г. Кондратенко, В. Н. Гапанович // Мед. журн. – 2014. – № 3. – С. 81–86.

3. Изучение безопасности (переносимости) нового гемостатического средства Гамастат при аппликации на печень крыс линии Вистар / В. Н. Гапанович, И. С. Жаворонок, Н. И. Мельнова, С. В. Андреев, И. Н. Жук, Г. Г. Кондратенко, Е. Л. Бердина, О. К. Куцук // Мед. журн. – 2015. – № 2. – С. 129–135.

4. Жаворонок, И. С. Гемостатическая активность Гамастата при паренхиматозном кровотечении из печени в условиях системной гипокоагуляции / И. С. Жаворонок // Воен. медицина. – 2016. – № 3. – С. 141–143.

5. Остановка паренхиматозного кровотечения из печени с помощью гемостатического средства на основе неорганических солей / И. С. Жаворонок, Г. Г. Кондратенко, В. Н. Гапанович, А. В. Есепкин, А. Д. Карман // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 361–368.

6. Применение нового гемостатического средства на основе неорганических солей при кровотечениях из верхних отделов пищеварительного тракта / И. С. Жаворонок, Г. Г. Кондратенко, В. Н. Гапанович, В. А. Стахиевич, Д. Д. Можак, Д. В. Хваленов // Воен. медицина. – 2016. – № 3. – С. 101–105.

Статьи в сборниках научных работ и материалах конференций

7. Жаворонок, И. С. Местный гемостаз при гастродуоденальных кровотечениях / И. С. Жаворонок, Г. Г. Кондратенко, В. А. Стахиевич // Актуальные вопросы гнойно-септической хирургии : материалы конф., Бобруйск, 27–28 сент. 2012 г. / Ассоц. белорус. хирургов. – (Опубл. в журн.) Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – № 3. – С. 336–337.

8. Местный эндоскопический гемостаз и применение нового гемостатического средства «ГАМАСТАТ» в эксперименте / И. С. Жаворонок, В. А. Стахиевич, Г. Г. Кондратенко, В. Н. Гапанович // Функциональные и органические стенозы пилородуоденального канала : сб. науч. тр. Респ.

науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию проф. И. Н. Гришина, Минск, апр. 2013 г. – Минск, 2013. – С. 136–140.

9. ГАМАСТАТ – новое отечественное гемостатическое средство местного действия для проведения кровосберегающих органосохраняющих оперативных вмешательств / В. Н. Гапанович, С. В. Андреев, Н. И. Мельнова, И. П. Реутский, И. С. Жаворонок, В. Н. Бордаков, Г. Г. Кондратенко, М. П. Лапковский, И. Н. Жук, Е. Л. Бердина, О. А. Потапова, Ю. Г. Чернецкая // Белорусские лекарства : материалы Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 27–28 нояб. 2014 г. / Нац. акад. наук Беларуси. – Минск, 2014. – С. 42–45.

10. Жаворонок, И. С. Первый опыт применения гемостатического средства Гамастат при кровотечении из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии / И. С. Жаворонок, А. В. Есепкин, А. Д. Карман // Организация работы многопрофильной клинической больницы на современном этапе : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию УЗ «10-я многопрофильная клиническая больница», Минск, 28 мая 2015 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; БелМАПО ; ред. В. П. Исачкин. – Минск, 2015. – С. 59–65.

11. Результаты применения гемостатического средства Гамастат при гастродуоденальных кровотечениях неязвенной этиологии / И. С. Жаворонок, В. А. Стахивич, Д. Д. Можак, Д. В. Хваленов // Организация работы многопрофильной клинической больницы на современном этапе : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию УЗ «10-я многопрофильная клиническая больница», Минск, 28 мая 2015 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; БелМАПО ; ред. В. П. Исачкин. – Минск, 2015. – С. 65–69.

Тезисы научных докладов

12. Жаворонок, И. С. Гемостаз с помощью средств местного действия / И. С. Жаворонок // Актуальные вопросы хирургии : материалы XV съезда хирургов Респ. Беларусь, Брест, 16–17 окт. 2014 г. / Белорус. Ассоц. хирургов ; под ред. проф. А. С. Карпицкого. – Брест, 2014. – С. 125.

13. Основные разделы инструкции по клиническому применению нового гемостатического средства местного действия Гамастат / В. Н. Гапанович, В. Н. Бордаков, Г. Г. Кондратенко, И. П. Реуцкий, И. С. Жаворонок, Н. И. Мельнова, С. В. Андреев, И. Н. Жук, И. Н. Ефремова, М. П. Лапковский // Человек и лекарство : тез. докл. Рос. нац. конгр., Москва, 2014 г. / ред.: А. Г. Чучалин (отв. ред.) [и др.]. – М., 2014. – С. 221.

Инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь

14. Метод местного гемостаза при кровотечении из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии : инструкция по применению № 030-0515 : утв.

М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 07.05.2015 г. (Электронный ресурс) / Белорус. гос. мед. ун-т ; УЗ «10-я гор. клин. больница» ; сост. : И. С. Жаворонок, Г. Г. Кондратенко, А. В. Есепкин, А. Д. Карман. – Минск, 2015. – 3 с. – Режим доступа: <http://med.by>.

15. Метод местного гемостаза во время холецистэктомии у пациентов с системной гипокоагуляцией: инструкция по применению № 023-0516 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 20.05.2016 г. (Электронный ресурс) / Белорус. гос. мед. ун-т ; УЗ «10-я гор. клин. больница» ; сост. : И. С. Жаворонок, Г. Г. Кондратенко, А. В. Есепкин, А. Д. Карман. – Минск, 2016. – 3 с. – Режим доступа: <http://med.by>.

РЭЗІЮМЭ**Жаваранак Ірына Сяргееўна****Эксперыментальна-клінічнае абгрунтаванне спынення крывацёкаў
з дапамогай лекавага сродку Гамастат****Ключавыя словы:** парэнхіматозныя і дыфузныя крывацёкі, гемастаз.**Мэта даследавання:** павысіць эфектыўнасць інтраоперацыйнага мясцовага і эндаскапічнага гемастазу пры парэнхіматозных і дыфузных крывацёках шляхам эксперыментальнага і клінічнага абгрунтавання выкарыстання новага сродку на аснове неарганічных соляў.**Аб'ект даследавання:** эксперыментальныя вынікі прымянення новага сродку Гамастат (163 доследы на жывёлах), клінічныя звесткі аб пацыентах, якім выканана халецыстэктамія ($n=77$), даныя эндаскапічнай дапамогі пацыентам з крывацёкамі з верхніх аддзелаў стрававальнага тракту ($n=539$), эндаскапічнага гемастазу з выкарыстаннем Гамастата ($n=35$).**Метады даследавання:** эксперыментальны, клінічны, гісталагічны, інструментальны, лабараторны, статыстычны.**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Эксперыментальна атрыманы навуковыя звесткі аб мясцовых і сістэмных эфектах прымянення новага сродку Гамастат, устаноўлены высокія гемастатычныя ўласцівасці, якія забяспечваюць скарачэнне часу дасягнення гемастазу і памяншэнне велічыні інтраоперацыйнай страты крыві. Даказана, што гемастатычная актыўнасць Гамастата ва ўмовах сістэмнай гіпакаагуляцыі застаецца высокай. Усталявана высокая гемастатычная актыўнасць Гамастата пры дыфузных крывацёках з ложа жоўцевага пузыра і пры эндаскапічным спыненні працяглых дыфузных страваводных крывацёкаў. Клінічна выяўлена, што прымяненне Гамастата ў спалучэнні з выбарчай электракаагуляцыяй кроватачывых сасудаў у вобласці ложа жоўцевага пузыра забяспечвае меншае каагуляцыйнае пашкоджанне пячоначнай парэнхімы, чым пры выкарыстанні суцэльнай электракаагуляцыі. Распрацаваны і ўкаранёны ў клінічную практыку новы надзейны і тканезахавальны метады мясцовага гемастазу пры крывацёку з ложа жоўцевага пузыра падчас халецыстэктаміі, эфектыўнасць якога не зніжаецца ва ўмовах сістэмнай гіпакаагуляцыі. Практычнае прымяненне прапанаванага спосабу прадастаўляе новую магчымасць забяспечыць надзейны гемастаз, паменшыць інтраоперацыйную страту крыві і знізіць пашкоджваючае дзеянне электракаагуляцыі.**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі рэкамендуецца выкарыстоўваць у працы хірургічных, эндаскапічных аддзяленняў і аддзяленняў інтэнсіўнай тэрапіі лячэбных устаноў.**Галіна прымянення:** практычная хірургія, навукова-адукацыйная медыцына.

РЕЗЮМЕ

Жаворонок Ирина Сергеевна

Экспериментально-клиническое обоснование остановки кровотечений с помощью лекарственного средства Гамастат

Ключевые слова: паренхиматозные и диффузные кровотечения, гемостаз.

Цель исследования: повысить эффективность интраоперационного местного и эндоскопического гемостаза при паренхиматозных и диффузных кровотечениях путем экспериментального и клинического обоснования использования нового средства на основе неорганических солей.

Объект исследования: экспериментальные результаты применения нового средства Гамастат (163 опыта на животных), клинические сведения о пациентах, которым выполнена холецистэктомия (n=77), данные эндоскопического пособия пациентам с кровотечениями из верхних отделов пищеварительного тракта (n=539), эндоскопического гемостаза с использованием Гамастата (n=35).

Методы исследования: экспериментальный, клинический, гистологический, инструментальный, лабораторный, статистический.

Полученные результаты и их новизна. Экспериментально получены научные сведения о местных и системных эффектах применения нового средства Гамастат, установлены высокие гемостатические свойства, обеспечивающие сокращение времени достижения гемостаза и уменьшение величины интраоперационной кровопотери. Доказано, что гемостатическая активность Гамастата в условиях системной гипокоагуляции остается высокой. Установлена выраженная гемостатическая активность Гамастата при диффузных кровотечениях из ложа желчного пузыря и при эндоскопической остановке продолжающихся диффузных пищеводных кровотечений. Клинически выявлено, что применение Гамастата в сочетании с избирательной электрокоагуляцией кровоточащих сосудов в области ложа желчного пузыря обеспечивает меньшее коагуляционное повреждение печеночной паренхимы, чем при использовании сплошной электрокоагуляции. Разработан и внедрен в клиническую практику новый надежный и тканесберегающий метод местного гемостаза при кровотечении из ложа желчного пузыря во время холецистэктомии, эффективность которого не снижается в условиях системной гипокоагуляции. Практическое применение предложенного способа предоставляет новую возможность обеспечить надежный гемостаз, уменьшить интраоперационную кровопотерю и снизить повреждающее действие электрокоагуляции.

Рекомендации по использованию: полученные результаты рекомендуется использовать в работе хирургических, эндоскопических отделений и отделений интенсивной терапии лечебных учреждений.

Область применения: практическая хирургия, научно-образовательная медицина.

SUMMARY

Zhavoronok Irina Sergeevna

**Experimental-clinical substantiation of hemorrhage stopping
with the help of a medicine Gamastat**

Key words: parenchymal and diffuse bleeding, hemostasis.

Aim or research: is to increase the effectiveness of intraoperative local and endoscopic hemostasis in parenchymal and diffuse bleeding by experimental and clinical substantiation of the use of a new agent based on inorganic salts.

Subject of study: experimental results of new medicine Gamastat use (163 experiments on animals), clinical data of patients who underwent cholecystectomy (n=77), endoscopic data for patients with upper gastrointestinal bleeding (n=539), endoscopic hemostasis using Gamastat (n=35).

Methods of research and equipment: experimental, clinical, histological, instrumental, laboratory, statistical.

Results and their novelty. The scientific information about local and systemic effects of the new medicine Gamastat was experimentally received, the high hemostatic properties were established, which ensure a shorter time to achieve hemostasis and decrease the amount of intraoperative blood loss. It is proved that the haemostatic activity of Gamastat under conditions of systemic hypocoagulation remains high. The expressed hemostatic activity of Gamastat with diffuse bleeding from the bed of the gallbladder and endoscopic arrest of continuing diffuse esophageal bleeding was established. Clinically it was found that the use of Gamastat in combination with selective electrocoagulation of bleeding vessels in the area of the gallbladder bed provides less coagulation damage to the hepatic parenchyma than with continuous electrocoagulation. A new, reliable and tissue-preserving method of local hemostasis of bleeding from the bed of the gallbladder during cholecystectomy was developed and introduced into clinical practice. The efficacy of this method does not decrease under conditions of systemic hypocoagulation. Practical application of the proposed method provides a new opportunity to ensure reliable hemostasis, reduce intraoperative blood loss and reduce the damaging effect of electrocoagulation.

Recommendation for use: the results should be used in surgical, endoscopic and intensive care units of medical institutions.

Area of use: practical surgery, scientific and educational medicine.

Подписано в печать 28.04.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,46. Тираж 60 экз. Заказ 247.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.