

НОВЫЙ МЕТОД ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ГЕМОСТАЗА: АППЛИКАЦИЯ БИОПОЛИМЕРА НА КРОВОТОЧАЩУЮ ЯЗВУ ЖЕЛУДКА

Ф.А. ХАДЖИБАЕВ¹, А.Б. ЕШМУРАТОВ¹, А.Г. МИРЗАКУЛОВ¹,
А.Х. АЛИМОВ¹, Г.К. БОТИРАЛИЕВА², Х.Э. ЮНУСОВ³

¹Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

²Патоморфологическая лаборатория «Ipsum Pathology»

³Институт химии и физики полимеров АН РУз

NEW METHOD FOR ENDOSCOPIC HEMOSTASIS: APPLICATION OF BIOPOLYMERS ON THE GASTRIC ULCER BLEEDING

F.A. KHADJIBAYEV¹, A.B. ESHMURATOV¹, A.G. MIRZAKULOV¹,
A.KH. ALIMOV¹, G.K. BOTIRALIEVA², KH.E. YUNUSOV³

¹Republican research Centre of the emergency medicine

²Pathological laboratory «Ipsum Pathology»

³Institute of Chemistry and Physics of Polymers Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan

Цель. Обосновать эффективность использования порошкообразного полимерного гемостатического средства с наночастицами серебра отечественного производства для остановки кровотечения и профилактики рецидива из экспериментальных язв желудка у собак.

Материал и методы. Эксперименты *in vivo* были проведены на базе экспериментальной лаборатории РНЦЭМП. Объектом исследования служила собака (самец, массой 10 кг). Фиброгастроскопия выполнялась под внутривенной анестезией аппаратом GIF-E3 фирмы Olympus с адаптированной видеосистемой. В качестве гемостатического средства использован биоразлагаемый биополимер с наночастицами серебра. Материалом для морфологического исследования служили биоптаты слизистой оболочки из краёв и дна язвы желудка при каждой эндоскопии.

Результаты. На 4 сутки от начала эксперимента получена острая язва желудка. Полученные визуальные и морфологические данные показывают, что применение биополимерного порошка с наночастицами серебра эффективно в лечении экспериментальных язв желудка, отмечается ускорение смены фаз язвенного процесса. Появление фибробластов в грануляционной ткани язвы при отсутствии их активной реакции с 4 суток лечения свидетельствовало о раннем начале процесса заживления, которое завершалось нежным рубцом (стадия «красного рубца»).

Ключевые слова: гастродуоденальное кровотечение, фиброгастроскопия, эксперимент, эндоскопический гемостаз, биополимер, морфология.

Purpose: To substantiate the effectiveness of using domestic production a powdered polymeric hemostatic agent with silver nanoparticles to control bleeding and prevent recurrence of bleeding from experimental gastric ulcers in dogs.

Methods: In vivo experiments were carried out on the basis of the experimental laboratory of the RRCEM. The object of the study was a dog (male, weighing 10 kg). EGD was performed under intravenous anesthesia using an Olympus GIF-E3 with an adapted video system. A biodegradable biopolymer with silver nanoparticles was used as a hemostatic agent. Biopsy specimens of the mucous membrane from the edges and bottom of the gastric ulcer at each endoscopy served as the material for the morphological study.

Results: On the 4th day from the beginning of the experiment, an acute gastric ulcer was obtained. The obtained visual and morphological data show that the use of biopolymer powder with silver nanoparticles is effective in the treatment of experimental gastric ulcers, acceleration of the phase change of the ulcerative process is noted. The appearance of fibroblasts in the granulation tissue of the ulcer in the absence of their active reaction from the 4th day of treatment indicated an early onset of the healing process, which ended with a delicate scar (the stage of red scar).

Keywords: *gastroduodenal bleeding, EGD, experiment, endoscopic hemostasis, biopolymer, morphology.*

https://doi.org/10.54185/TBEM/vol14_iss5/a8

Введение

Для гастродуоденальных кровотечений (ГДК) язвенной этиологии характерна высокая частота встречаемости, причём в последние годы наметилась чёткая тенденция к росту ГДК [1, 2]. Летальность при ГДК по данным различных авто-

ров колеблется в пределах 10–20%, а в случае оперативного лечения может достигать до 35%, что более свойственно для рецидивных кровотечений [3]. Высокие показатели летальности характерны для больных пожилого и старческого возраста, а также при наличии тяжелых сопутствующих за-

болеваний, для которых развитие ГДК в довольно краткие сроки приводит к декомпенсации с развитием фатального исхода [4]. Методы эндоскопического гемостаза в целом решают вопросы временного и окончательного гемостаза для широкого круга больных, однако в случаях неэффективного гемостаза вынужденно прибегают к хирургическому лечению [5].

Выбор метода эндоскопического гемостаза в каждом конкретном случае подбирается в зависимости от клинической ситуации, возможностей и инструментальной обеспеченности клиники, наличия подготовленного специалиста [6, 7]. В последние годы появляются публикации, посвященные аппликационным методам эндоскопического гемостаза с использованием различных гемостатических порошков. Главными достоинствами таких порошков являются атравматичность, возможность применения при сложных анатомо-топографических вариантах расположения язвы с источником кровотечения, возможность «обрабатывать» большие по площади, кровоточащие язвенные поверхности [8, 9].

Средством, сочетающим в себе эффективность и безопасность при применении, возможно являются отечественные биоразлагаемые порошковые полимеры, изучение эффективности которой в эксперименте положено в основу настоящего исследования.

Цель. Обосновать эффективность использования порошкообразного полимерного гемостатического средства с

наночастицами серебра отечественного производства для остановки кровотечения и профилактики рецидива из экспериментальных язв желудка у собак.

Материал и методы

Эксперименты *in vivo* были проведены на базе экспериментальной лаборатории РНЦЭМП. Объектом исследования служила собака (самец, массой 10 кг). Для выполнения экспериментальной работы на животных получено разрешение этического комитета от 20 мая 2021 г, протокол №3/2-1518, а также соблюдалась Европейская Конвенция по защите животных, используемая для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986). Животное содержалось в стационарных условиях вивария. Собаке воспроизвели язву желудка путем введения препараторов инъекционным способом через фиброгастроскоп (метод, описанный Е.Ф.Чередниковым, 1984 г). Животному предварительно внутримышечно введен ксилазин (Xyla, Interchemie, Нидерланды) из расчета 2 мг/кг, с дальнейшей установкой внутривенного катетера размером 26 G на правую переднюю лапу (рис. 1.). Для анестезии внутривенно введен 1% раствор пропофола (Nirfol, Aculife Healthcare Private Limited, Индия) из расчета 2 мг/кг и при необходимости повторно по 1 мг/кг. Далее пасть собаки фиксировали роторасширителем, на язык установлен пульсоксиметр. Фиброгастроскопия выполнялась аппаратом GIF-E3 фирмы Olympus с адаптированной видеосистемой.



а



б

Рис. 1: а – общий вид экспериментального животного (собака) под в/в наркозом;
б – выполнение фиброгастроскопии

В качестве гемостатического средства использован биоразлагаемый биополимер с наночастицами серебра. Синтезированные наночастицы серебра стабилизированы в растворе натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) со степенью замещения – 0,85 и степенью полимеризации – 600.

Биопсию из экспериментальной язвы производили во время каждой эндоскопии. Материалом для морфологического исследования служили биоптаты слизистой оболочки из краев и дна язвы желудка. Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, после стандартной процедуры проводки заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 3-5 мкм депарафинировали, готовились гистологические срезы и окрашивали гематоксилином и эозином. Окрашенные срезы осматривали через микроскоп при увеличении $\times 100$ р и $\times 400$ р. Методом световой микроскопии оценивали язвенное поражение, грануляционную реакцию, репарацию и регенерационный фиброз.

Результаты и обсуждение

Во время проведения фиброгастроскопии введен 96% этиловый спирт в количестве 3,0 мл путем инъекции в подслизистый слой стенки желудка в области антравального отдела по малой кривизне (рис. 2). После этого внутривенно введен раствор винクリстина из расчета 0,01 мг/кг массы животного, а также внутривенно введен раствор гепарина из расчета 100 ЕД/кг массы животного.

При контрольной фиброгастроскопии на 4 сутки воспроизведена типичная язва желудка: при визуальном осмотре по малой кривизне антравального отдела желудка имеется язвенный дефект диаметром 12-13 мм с умеренно выраженным перифокальным валом и относительно глубоким дном. Края язвы гладкие, ровные, границы четкие. Дно язвенного дефекта покрыто налетом фибрином. Травмирование слизистой оболочки краев и дна язвы биопсийными щипцами способствовало развитию из язвы умеренного кровотечения с подтеканием крови (рис. 3).



а



б

Рис. 2: а – моделирование экспериментальной язвы путём инъекции;
б – образование инфильтрационного вала после инъекции



а



б

Рис. 3: а – экспериментальная язва желудка (4 сутки); б – воспроизведение кровотечения

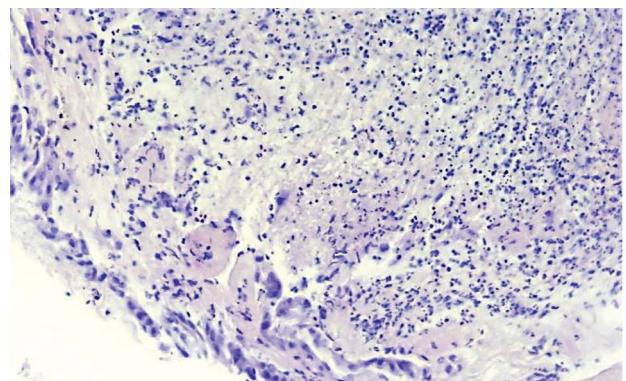
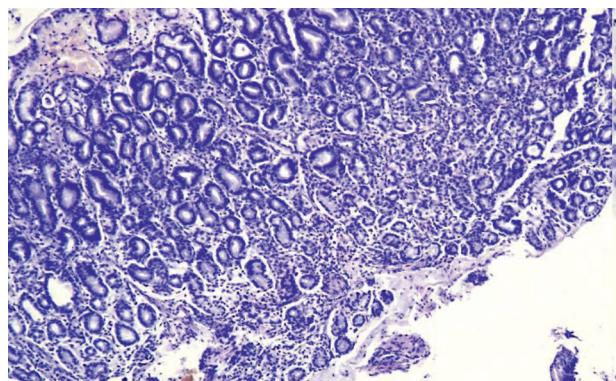


Рис. 4. Ткань слизистой оболочки желудка с атрофией желез, желудочные ямки укороченные.
Отмечается отек слизистой и обширные очаги некроза острой язвы с полиморфоклеточным
воспалительным инфильтратом. Ок.ГЭ. Ув. x100

Взята биопсия из краёв и дна язвы желудка для морфологического исследования (рис. 4).

После развития кровотечения выполнено распыление биополимерного порошка с помощью пневмоинсуфлято-

ра, соединенного со специальным двухпортным катетером, который введен через инструментальный канал эндоскопа (рис. 5).

При наблюдении в динамике животное активное, принимает пищу. При акте дефекации стул окрашен, признаков продолжающегося кровотечения не выявлено. Динамическая гастроскопия выполнена на 7 сутки от начала эксперимента: язвенный дефект размерами 6 мм в диаметре с конвергенцией складок вокруг, что является характерной эндоскопической картиной для хронизации

воспалительного процесса. Дно язвы чистое и покрыто налетом фибринна, тромбов не отмечается. Перифильтрозная зона без наличия гиперемии и инфильтрации (рис. 6).

На 7 сутки от начала эксперимента взята биопсия из краёв язвы желудка для морфологического исследования (рис. 7).



а



б

Рис. 5: а – распыление биополимерного порошка на экспериментальную язву;
б – общий вид экспериментальной язвы после распыления биополимерного порошка

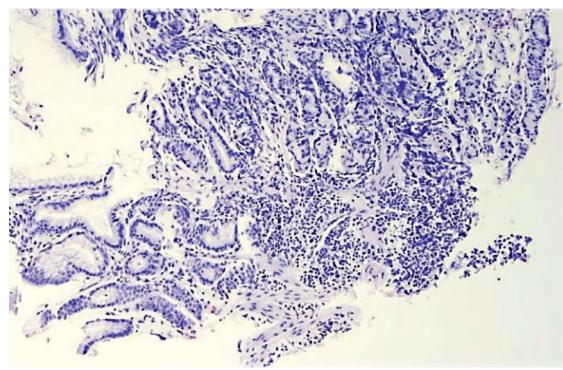


а

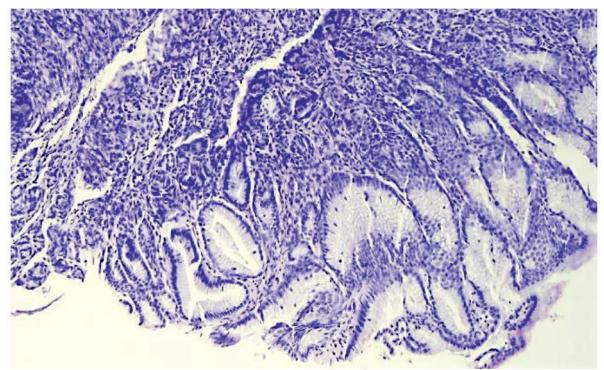


б

Рис. 6: а – экспериментальная язва желудка (7 сутки); б – взятие биопсии



а



б

Рис. 7: а – ткань желудка с десквамацией и деструкцией покровного эпителия с очагами изъявлений, в слизистой лимфоцитарная инфильтрация с reparatивным фиброзом, что характерно для хронического воспаления. Ок.ГЭ. Ув. x100; б – слизистая оболочка желудка с увеличенными, хорошо выраженными поверхностными складками и железами, признаками реактивного характера гиперплазией. Строма с отеком и лимфоцитарной инфильтрацией, местами грануляционной реакцией. Ок.ГЭ. Ув. X200

В динамике при наблюдении животное активное, принимает пищу. Клинических признаков рецидива кровотечения не отмечается.

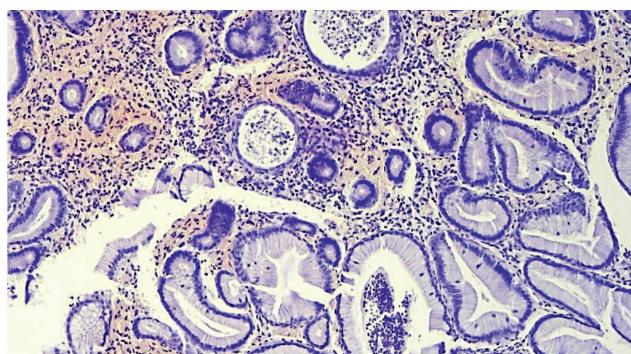
На 14 сутки выполнена контрольная гастроскопия, на которой язвенный дефект отсутствует с образованием мало выраженного белесоватого тяжистого разрастания

соединительной ткани по типу стадии «красного рубца», вокруг которой отмечается конвергенция складок без наличия визуальной картины воспаления слизистой (рис. 8).

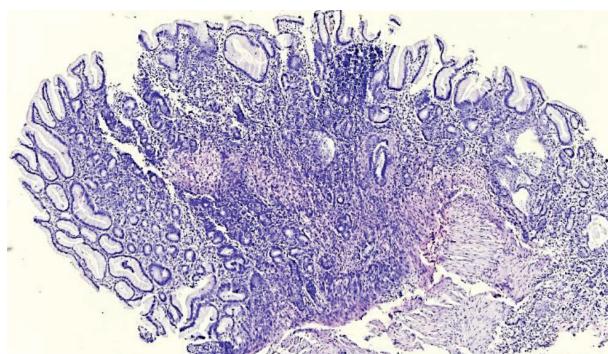
На 14 сутки от начала эксперимента взята биопсия из краёв и дна язвы желудка для морфологического исследования (рис. 9).



Рис. 8. Экспериментальная язва желудка (14 сутки)



а



б

Рис. 9: а – железы желудка с пролиферацией и гиперплазией тубулярных структур с секреторной активностью. В строме отечность и лимфоцитарная инфильтрация в небольшом количестве. Ок.Г.Э. Ув. x100; б – поверхностные слои слизистой желудка с увеличенными, хорошо выраженными поверхностными складками, под ними имеются участки пролиферации соединительной ткани, мононуклеарной инфильтрацией. Прилежащие железы многочисленные, разнокалиберные, с дистрофией или более выраженными reparативными и пролиферативными изменениями. Ок.Г.Э. Ув. x100

Заключение

Полученные визуальные и морфологические данные свидетельствуют, что лечение экспериментальных язв желудка с использованием биополимерного порошка способствовало синхронизации взаимодействия клеточных структур и ускорению смены фаз язвенного процесса. О быстром стихании воспалительных явлений в язве свидетельствовало малое содержание в клеточной популяции нейтрофилов, а обнаружение на 4-е сутки эксперимента расширенных и заполненных лейкоцитами желёз можно расценивать как положительную реакцию слизистой на применение биополимера. При этом следует отметить, что в процессе лечения язв явлений деструкции или прогрессирования воспаления в последующих сроках наблюдений не выявлено. Появление фибробластов в грануляционной ткани язвы при отсутствии их активной реакции с 4 суток лечения свидетельствовало о раннем начале процесса заживления, которое завершалось нежным рубцом (стадия «красного рубца»).

На основании результатов проведенного экспериментального исследования можно заключить, что биополимер с наночастицами серебра является эффективным и перспективным препаратом с хорошим гемостатическим эффектом, который способствует раннему заживлению экспериментальной язвы. Следовательно, порошкообразный биополимер с наночастицами серебра после проведения доклинических испытаний может найти широкое применение в хирургической практике при лечении гастродуоденальных кровотечений.

Литература

1. Давыдкин В.И., Кияйкина О.М., Медвежонкова А.Ю. Консервативная терапия гастродуоденальных кровотечений при острых повреждениях слизистой желудка. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017;(6):19-23. [Davydkin V.I., Kiyaykina O.M., Medvezhonkova A.Yu. Conservative therapy of gastroduodenal bleeding in acute injuries of the gastric mucosa. Scien-

- tific Review. Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. 2017;(6):19-23. (in Russ)].
2. Chiu P.W. Endoscopic Management of Peptic Ulcer Bleeding: Recent Advances. ClinEndosc.2019;52(5): 416-418.doi:10.5946/ce.2018.182.Epub2019Aug13. PMID:31405266;PMCID: PMC6785411.
3. Mönkemüller K., Soehendra N. Endoscopic treatment of gastrointestinal bleeding: a story of cleverness and success. Endoscopy. 2019;51(1):5-6.doi: 10.1055/a-0790-8509.Epub2018Dec20. PMID: 30572358.
4. Cañamares-Orbés P., Chan F.K.L. Endoscopic management of non variceal upper gastrointestinal bleeding. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2019;42:43-101608. doi:10.1016/j.bpg.2019.04.001.Epub 2019 Apr 17. PMID: 31785733.
5. Wilkins T., Wheeler B., Carpenter M. Upper Gastrointestinal Bleeding in Adults: Evaluation and Management. Am Fam Physician. 2020;101(5):294-300. Erratum: Am Fam Physician. 2021;103(2):70. PMID: 32109037.
6. Ермолов А.С., Тверитнева Л.Ф., Тетерин Ю.С. Современные методы эндоскопического гемостаза в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2017;3.29(326):41-46 [Ermolov A.S., Tveritneva L.F., Teterin Yu.S. Modern methods of endoscopic hemostasis in the treatment of gastroduodenal ulcer bleeding / (literature review). Medicinskiy alfavit. 2017; 3.29(326):41-46. (in Russ)].
7. Романцов М.Н., Чередников Е.Ф., Глухов А.А., Фурсов К.О. Новые технологии эндоскопического гемостаза в протоколе лечения пациентов с гастродуоденальными кровотечениями. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2018;1(1):53-55 [Romantsov M.N., Cherednikov E.F., Glukhov A.A., Fursov K.O. New technologies of endoscopic hemostasis in the protocol for the treatment of patients with gastroduodenal bleeding. Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy hirurgii. 2018;1(1):53-55. (in Russ)].
8. Баранников С.В., Литовкина Т.Е., Фурсов К.О., Кузьменок В.А. Экспериментальное изучение возможности применения биологически активного дренирующего сорбента и обогащенной тромбоцитами плазмы в эндоскопическом лечении моделированных кровоточащих язв желудка. Врач-аспирант. 2017; 81(2.1):170-176. [Barannikov S.V., Litovkina T.E., Fursov K.O., Kuz'menok V.A. Experimental study of the possibility of using a biologically active draining sorbent and platelet-rich plasma in the endoscopic treatment of simulated gastric ulcer bleeding. Vrach-aspirant. 2017; 81(2.1):170-176. (in Russ)].
9. Макшиев А.Э. Применение Endo Clot в составе комбинированного эндоскопического гемостаза язвенных кровотечений. VIII Конференция молодых ученых Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования с международным участием «Горизонты медицинской науки»: сборник материалов конференции. «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». М. 2017;2:29-31. [Makshiev A.E. Application of Endo Clot as part of combined endoscopic hemostasis of ulcer bleeding. VIII Conference of Young Scientists of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education with International Participation «Horizons of Medical Science» collection of conference materials. «Rossiyskaya meditsinskaya akademiya nепрерывного профессионального образования». Moscow. 2017;2:29-31. (in Russ)].

ЭНДОСКОПИК ГЕМОСТАЗНИНГ ЯНГИ УСУЛИ: ОШҚОЗОН ЯРАСИДАН ҚОН КЕТИШИДА БИОПОЛИМЕР АППЛИКАЦИЯСИ

Ф.А. ХАДЖИБАЕВ¹, А.Б. ЕШМУРАТОВ¹, А.Г. МИРЗАКУЛОВ¹,
А.Х. АЛИМОВ¹, Г.К. БОТИАЛИЕВА², Х.Э. ЮНУСОВ³

¹Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент, Ўзбекистон

²«Ipsum Pathology» патоморфологик лабораторияси

³Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг Полимерлар кимёси ва физикаси институти

Мақсад. Итларда экспериментал ошқозон яралардан қон кетишини тұхтатиши ва қайта қонашининг олдини олишни маҳаллий ишлаб чықарылған күмуш нанозарралари тутган куқунли гемостатик полимер воситасини құллаш орқали самарадорлығини исботлаш.

Материал ва услублар. *In vivo* тажрибалар РШТЁИМ тажриба лабораторияси базасыда үтказилди. Тадқиқот объекті 10 кг вазнили әрқак ит эди. Фиброгастроскопия мослаштирилған видео тизимли Olympus GIF-EZ аппарати ёрдамида вена ичига седация остида үтказилди. Гемостатик восита сифатыда күмуш нанозаррачали тутган биологик парчаланадиган биополимер ишлатылған. Ҳар бир эндоскопия вақытда ошқозон ярасынинг четидан ва тубидан биопсия намуналари морфологик тадқиқот учун материал бўлиб хизмат қилган.

Натижалар. Тажриба бошланишининг 4-куннан үткір ошқозон яраси аниқланды. Олинган визуал ва морфологик маълумотлар шуни күрсатады, күмуш нанозарралар тутган биополимер куқунидан фойдаланиш экспериментал ошқозон ярасын даволашда самарали бўлади, ошқозон яраси жарайнининг фазавий ўзгаришини тезлашиши қайд этилган. Яранинг грануляция тұқымасыда фаол реакцияси бўлмаган фибробластларнинг пайдо бўлиши даволашнинг 4-кунидан бошлаб, шифо жарайнининг эрта бошланишидан далолат берган бўлиб, у нозик чандиқ билан якунланган («қизил чандиқ» босқичи).

Калим сўзлар: гастродуоденал қон кетиши, фиброгастроскопия, тажриба, эндоскопик гемостаз, биополимер, морфология.

Сведения об авторах:

Хаджибаев Фарход Абдухакимович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела экстренной хирургии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Ешмуратов Алишер Балтабаевич – ассистент кафедры экстренной медицинской помощи Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, врач-эндоскопист Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.
Тел.: +998909315783, E-mail: alisher1203@gmail.com.

Мирзакулов Акмал Гафуржанович – PhD, врач-хирург и врач-эндоскопист Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.
Тел.: +998936398024, E-mail:akmalka84@mail.ru.

Алимов Азамат Хасанович – врач-анестезиолог, младший научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии РНЦЭМП, +998919815776, E-mail:azamat.kh.alimov@gmail.com.

Ботиралиева Гулрух Камилжановна – врач-патоморфолог, главный врач клиники «Ipsumpathology». Тел.: +998909330609, E-mail:gulrukhhbotiraleva@gmail.com.

Юнусов Хайдар Эргашович – доктор технических наук, ведущий научный сотрудник Института химии и физики полимеров Академии наук Республики Узбекистан. Тел.: +998903568820, E-mail:haydar-yunusov@rambler.ru.

Поступила в редакцию 06.09.2021

Information about the authors:

Khadjibaev Farkhad Abdughakimovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Emergency Surgery of the Republican Scientific Center of Emergency Medicine.

Eshmuratov Alisher Baltabaevich – Assistant of the Department of Emergency Medicine of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, endoscopist of the Republican Scientific Center of Emergency Medicine. Tel.: +998909315783, E-mail:alisher1203@gmail.com.

Mirzakulov Akmal Gafurzhanovich – PhD, surgeon and endoscopist of the Republican Scientific Center of Emergency Medicine. Tel.: +998936398024, E-mail:akmalka84@mail.ru.

Alimov Azamat Khasanovich – anesthesiologist, junior researcher of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the RNCEMP. Tel.: +998919815776, E-mail:azamat.kh.alimov@gmail.com.

Botiraleeva Gulruk Gulrukhanovna – pathologist, chief physician of «Ipsum Pathology». Tel.: +998909330609, E-mail:gulrukhhbotiraleva@gmail.com.

Yunusov Haidar Ergashovich – Doctor of Technical Sciences, Leading researcher at the Institute of Chemistry and Physics of Polymers of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. Tel.: +998903568820, E-mail:haydar-yunusov@rambler.ru.

Received 06.09.2021