

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

**На правах рукописи**

**ЛИТОВКИНА ТАТЬЯНА ЕВГЕНЬЕВНА**

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ЭНДСКОПИЧЕСКИХ  
ИНСУФФЛЯЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ РАЗРЫВНО–ГЕМОРАГИЧЕСКОГО  
СИНДРОМА (МЕЛЛОРИ–ВЕЙССА)**

14.01.17 – Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Малеев Юрий Валентинович

Воронеж – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	10
1.1. Этиопатогенетические аспекты синдрома Меллори–Вейсса. Современный взгляд на проблему.....	10
1.2. Диагностика и лечение разрывно–геморрагического синдрома (Меллори–Вейсса).....	18
1.3. Сорбционно–инсуффляционное лечение эрозивно–язвенных поражений желудочно–кишечного тракта.....	23
1.3.1. Использование гранулированных сорбентов в медицине.....	23
1.3.2. Гранулированные сорбенты в эндоскопическом лечении язв гастродуоденальной зоны и кровотечений из них.....	25
1.3.3. Применение порошкообразных гидрогелей в эндоскопическом лечении синдрома Меллори–Вейсса.....	27
1.4. Гемостатические средства и возможности их применения в эндоскопическом лечении гастродуоденальных кровотечений.....	29
1.5. Предпосылки к применению порошкообразных гемостатиков и гранулированных сорбентов в эндоскопическом лечении синдрома Меллори–Вейсса.....	31
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	33
<b>ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОРОШКООБРАЗНОГО ГЕМОСТАТИКА И ГИДРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛИРОВАННЫХ СОРБЕНТОВ НА СИСТЕМУ РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ</b> .....	44
<b>ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНДСКОПИЧЕСКОГО СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА МЕЛЛОРИ–ВЕЙССА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕСТНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА И ПОРОШКООБРАЗНОГО СОРБЕНТА</b> .....	48
4.1. Применение желпластана в сочетании с сефадексом марки G–25 у больных с продолжающимся кровотечением из разрывов пищеводно–желудочного	

перехода .....	48
4.2. Применение разработанного способа профилактики рецидива кровотечения у больных с синдромом Меллори–Вейсса, имеющих признаки неустойчивого гемостаза.....	51
4.3. Возможности превентивного (профилактического) лечения больных с состоявшимся кровотечением при синдроме Меллори–Вейсса комбинированным применением желпластана и сефадекса.....	55
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>60</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>75</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>76</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>77</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>78</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Разрывно–геморрагический синдром (синдром Меллори–Вейсса) занимает одно из первых мест среди неязвенных желудочно-кишечных кровотечений [7, 29, 39, 40, 42, 45, 101 – 104, 115, 125, 130, 200 – 222]. К увеличению численности пациентов с синдромом Меллори–Вейсса (СМВ) привело постоянное совершенствование эндоскопических методов обследования, внедренных в клиническую практику более 30 лет назад [34, 36, 85, 105 – 107, 120, 125, 127, 129, 130, 135 – 137, 143].

Значительное число рецидивов кровотечения и проводимые операции на высоте кровотечения у больных с СМВ продолжают вызывать опасения у большинства хирургов. При этом пациенты с СМВ находятся в трудоспособном возрасте, что подтверждает высокую социально–экономическую значимость данной проблемы [45, 125, 127, 130, 151, 206, 207, 217].

Значение консервативного лечения при СМВ трудно преувеличить. В лечении больных с разрывно–геморрагическим синдромом целесообразно максимально использовать возможности малоинвазивных способов достижения гемостаза [7, 112, 115, 123, 206].

Многолетний опыт лечения больных в Воронежском Центре желудочно–кишечных кровотечений (ЖКК) с использованием порошкообразных гидрогелей для эндоскопической остановки гастроуденальных кровотечений дает право на использование их и в лечении больных с СМВ [7, 20, 21, 40, 90, 125, 127, 130]. В последнее время появились публикации о применении порошкообразных гемостатических средств для остановки язвенных гастроуденальных кровотечений [6, 90, 221].

Перспективным видится разработка комбинированного применения гемостатиков и гранулированных сорбентов для остановки кровотечения и лечения пациентов с разрывно–геморрагическим синдромом (Меллори–Вейсса) [125, 129 – 131, 134, 221].

## **Степень разработанности темы исследования**

Разрывно–геморрагический синдром относится к числу сложных проблем urgentной хирургии и является ведущим среди неязвенных гастродуоденальных кровотечений.

Значимость проведения консервативного лечения при разрывно–геморрагическом синдроме трудно переоценить. Многие авторы эндоскопическому лечению СМВ придают особое значение, а применение традиционных способов зачастую не приводит к получению ожидаемых результатов. Об этом свидетельствует большое количество рецидивов кровотечений у данной категории больных.

В этой связи разработка новых способов лечения разрывно–геморрагического синдрома, поиск эффективных медикаментозных средств и их комбинаций является весьма актуальной задачей.

## **Цель исследования**

Разработать метод лечения синдрома Меллори–Вейсса, позволяющий повысить эффективность местного гемостаза, снизить риск повторного кровотечения и сократить сроки лечения пациентов.

## **Задачи исследования**

1. В эксперименте изучить влияние порошкообразных гемостатических средств и гранулированных сорбентов на систему регуляции свертывания крови и выявить наилучший вариант их оптимальной комбинации для достижения надежного гемостатического результата.
2. Разработать метод эндоскопического гемостаза путем комбинированных инсуффляций желпластана с гранулированным сорбентом и оценить его эффективность по окончательной остановке кровотечения у больных с разрывно–геморрагическим синдромом.
3. Оценить процесс репаративной регенерации желпластана в сочетании с сефадексом G–25 при местном лечении кровоточащих дефектов пищеводно–желудочного перехода при синдроме Меллори–Вейсса.

4. Изучить эффективность клинического применения разработанного способа эндоскопического лечения у больных с синдромом Меллори–Вейсса по показателям частоты рецидивов кровотечения и срокам госпитализации.

### **Новизна исследования**

Экспериментально исследована и доказана целесообразность применения новой комбинации желпластана и сефадекса G–25 для достижения наилучшего гемостатического результата.

Впервые разработан способ эндоскопического лечения разрывно–геморрагического синдрома (синдрома Меллори–Вейсса), предусматривающий последовательную инсуффляцию порошкообразного желпластана в количестве 0,2 г, а затем сефадекса марки G–25 в количестве 0,3 г (Патент на изобретение РФ № 2633925).

Изучена и клинически доказана эффективность комбинированного применения порошкообразного гемостатического средства и гранулированного сорбента для местного гемостаза кровоточащих дефектов как важного компонента комплексной терапии при синдроме Меллори–Вейсса.

В повседневной работе Воронежского городского специализированного Центра по лечению ЖКК успешно применяются методические рекомендации по использованию предложенного метода лечения.

### **Практическая и теоретическая значимость исследования**

В проведенном исследовании углубляются теоретические и практические знания по вопросам влияния различных медикаментозных средств на систему свертывания крови.

Использование желпластана в сочетании с сефадексом типа G–25 для эндоскопического гемостаза у больных с СМВ показало их высокую эффективность.

Применение разработанного способа комбинированных пневмоинсуффляций местного гемостатика и сефадекса позволило улучшить результаты лечения больных с СМВ.

Разработанная комплексная методика лечения больных с разрывно–геморрагическим синдромом повысила надежность гемостаза, сократила число рецидивных кровотечений, позволила предотвратить экстренные операции и снизить летальность.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Гранулированные сорбенты и порошкообразные гемостатические средства обладают в разной степени неспецифическими гемостатическими свойствами. Лучший гемостатический результат был получен при сочетании желпластана и сефадекса марки G–25, что делает целесообразным их комбинированное применение.
2. Цитопротективная защита кровоточащего дефекта гидрогелевым лечебным комплексом после эндоскопической пневмоапликации дает возможность надежно остановить кровотечение в 98,1% у больных с СМВ.
3. Применение разработанного способа эндоскопического лечения больных с синдромом Меллори–Вейсса позволяет обеспечить не только надежный гемостаз, но и приводит к качественному ускорению заживления кровоточащих дефектов с  $9,7 \pm 0,55$  до  $4,7 \pm 0,25$  суток ( $p < 0,05$ ).
4. Разработанная комплексная методика лечения больных с разрывно–геморрагическим синдромом (синдромом Меллори–Вейсса) с использованием цитопротективных технологий даёт возможность уменьшить частоту возобновления кровотечения с 14,0% до 1,9% ( $p < 0,05$ ) и сократить сроки пребывания в стационаре с  $8,0 \pm 1,2$  до  $5,0 \pm 0,5$  койко–дней ( $p < 0,05$ ).

### **Апробация результатов и степень достоверности**

Полученные результаты исследований подтверждены достаточным количеством клинических наблюдений, современным уровнем статистической обработки и высокой доказательностью полученных результатов.

Положения диссертационного исследования доложены на: Международной научной конференции, посвященной 70–летию Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Николая Тестемицану (Кишинев, 2015); VII

Всероссийской научно–практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт–Петербург, 2016); XII, XIII, XIV Всероссийской Бурденковской научно-практической конференции (Воронеж, 2016 – 2018); научной конференции с международным участием «Весенние анатомические чтения», посвященной памяти М.А. Колесова (Беларусь, Гродно, 2016); научно–практической конференции с международным участием, посвященной 120–летней годовщине со дня рождения Б.М. Соколова (Рязань, 2016); научно–практической конференции с международным участием «Достижения и инновации в современной морфологии», посвященной 115–летию со дня рождения академика Д.М. Голуба (Беларусь, Минск, 2016); межрегиональной научно–практической конференции «I съезд хирургов Приволжского федерального округа» (Нижний Новгород, 2016); научно–практической конференции, посвященной 250–летию со дня рождения проф. Е.О. Мухина (Москва, 2016); Республиканской научно–практической конференции «Актуальные вопросы хирургии и онкологии» (Симферополь, 2017); научно–практической конференции «Весенние анатомические чтения», посвященные памяти доцента Д.Д. Смирнова (Беларусь, Гродно, 2017), Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 160–летию ГБУЗ ЯО "Городская больница имени Н.А. Семашко" (Москва, 2018), 10–м Международном симпозиуме по клинической и прикладной анатомии (Москва, 2018); Республиканской с международным участием научно–практической конференции, посвященной 60–летию Гродненского государственного медицинского университета (Беларусь, Гродно, 2018); Всероссийской научной конференции с международным участием «Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия: итоги и перспективы» (Оренбург, 2019); научно–практической конференции с международным участием «Современная морфология: проблемы и перспективы развития», посвященной 90–летию со дня рождения заслуж. деят. науки Республики Беларусь, профессора П.И. Лобко (Минск, 2019).



### **Личный вклад**

Автором проведен патентный поиск, составлен план диссертационной работы. Автор лично участвовал в проведении экспериментального исследования, разработке способа эндоскопического лечения синдрома Меллори–Вейсса, в обследовании и лечении больных с разрывно–геморрагическим синдромом. Самостоятельно проводил обработку полученных данных. Выступал с результатами исследования на всероссийских, международных и межрегиональных конференциях.

### **Публикации**

Опубликовано по материалам диссертации 27 печатных работ, из которых 5 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и 1 – в журнале, индексируемом в базе данных Web of Science. Получен патент РФ на изобретение № 2633925 «Способ лечения разрывно–геморрагического синдрома – синдрома Меллори–Вейсса».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация напечатана на 108 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы. В диссертации 8 рисунков и 7 таблиц. Список литературы содержит 225 источников (155 – отечественных авторов и 70 – зарубежных).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Этиопатогенетические аспекты синдрома Меллори–Вейсса. Современный взгляд на проблему

Лечение острых гастродуоденальных кровотечений представляет одну из актуальных и сложных проблем хирургии. Разрывно-геморрагический синдром занимает первое место среди гастродуоденальных кровотечений неязвенного генеза и встречается в 23,0–37,0% случаев [3, 7, 22, 29, 40, 44, 45, 46, 48, 51, 180, 186, 221]. Частота его за последние годы увеличилась в 2 – 2,5 раза. Многие авторы связывают это со злоупотреблением алкоголя и улучшением эндоскопической диагностики [7, 8, 13, 42, 45, 46, 58, 61, 66, 106 – 108, 130, 142, 143, 188]. Число возобновившихся кровотечений при СМВ достигает 42%, общая летальность – 5 – 12,0%, а послеоперационная летальность – 10 – 17% [5, 7, 24, 45 – 46, 53, 58, 115, 127, 130, 179, 180, 206, 207].

Появление кровоточащих дефектов при СМВ представляет собой сложный процесс, в развитии которого участвуют несколько тесно взаимодействующих между собой пусковых факторов [7, 19, 24, 29, 39, 40, 43 – 45, 48, 51, 53, 87, 98, 101, 102, 115 – 118, 130, 150, 151, 161, 221].

Это заболевание было описано Georg H. Quinke еще в 1879 г. [156]. Спустя пятьдесят лет Soma Weiss и G. Kenneth Mallory (1929, 1932) дали описание этого заболевания, основываясь на анамнезе и типичной клинике у 11 больных и результатах вскрытия трупов 4 пациентов, умерших от желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК). Данные авторы выявили основополагающие морфологические признаки и клинику заболевания, что связано, главным образом, с разрывом слизистой оболочки в месте пищеводно-желудочного перехода ЖКТ. Заболевание получило название – синдром Меллори–Вейсса (СМВ), или разрывно-геморрагический синдром [194, 195]. Этот синдром вышеуказанные авторы объясняли повторной, форсированной рвотой после приёма большого количества алкоголя и избыточной пищи [156, 194, 195].

Сам механизм появления разрывов при СМВ Soma Weiss и G. Kenneth Mallory (1929, 1932) представляли таким образом: при появлении акта рвоты привратник спазмируется. В это же время кардиальный отдел желудка и пищевод дилатированы. Вследствие внезапного повышения давления в брюшной полости и возникшей антиперистальтической волны, желудочное содержимое устремляется к кардиальному отделу пищевода. Именно одновременное резкое повышение внутрибрюшного и внутрижелудочного давления приводит к перерастяжению кардиального отдела желудка, а противоположно направленное сокращение мышечных слоёв пищеводно-желудочного перехода приводят к разрыву его слизистой, подслизистой оболочек различной глубины проникновения – вплоть до мышечного слоя, а иногда – и включая его [7, 24, 29, 43, 44, 53, 101, 102, 194, 195]. В 1952 г. E.D. Palmer сообщил о 7 пациентах с СМВ. В 1953 году G.W. Decker et al. обнаружили одиннадцать случаев разрывно-геморрагического синдрома из 11000 патолого-анатомических секций (0,1%) [221]. К 1974 г. во всем мире было описано около 400 пациентов с СМВ [130, 156]. К началу 20 века в литературе имелись различные, а зачастую – прямо противоположные взгляды на этиологию, патогенез и механизм образования кровотокающих дефектов в месте пищеводно-желудочного перехода ЖКТ. Первооткрыватели данного нозологического заболевания – G.K. Mallory и S. Weiss – ведущее значение в развитии СМВ отдавали алкогольной интоксикации [194, 195], причем, и в настоящее время злоупотребление алкогольной продукцией отмечается в 50 – 82,5% наблюдений факта наличия разрывно-геморрагического синдрома [7, 24, 29, 37, 45, 48, 53, 66, 89, 101, 156, 180]. Алкоголь – важнейший фактор, вызывающий рвоту [7, 29, 43, 45, 48, 51, 66, 101, 102, 106, 150, 156, 167, 221], а этиловый спирт, воздействуя на слизистую оболочку пищеводно-желудочного перехода ЖКТ, снижает её защитные свойства, увеличивая ретродиффузию ионов водорода (H<sup>+</sup>). Сама алкогольная интоксикация нарушает двигательную способность пищевода и повышает давление в области нижнего пищеводного сфинктера [7, 24, 66, 102, 130, 150, 221]. Но отсутствие алкогольной интоксикации

в анамнезе заболевания СМВ не исключает возможности развития данного весьма полиэтиологического заболевания по другим причинам [7, 19, 24, 45, 48, 51, 53, 87, 88, 97, 98, 101, 102, 116, 118, 121, 130, 221].

К этиопатологическим факторам СМВ относятся патологические состояния, приводящие к резкому подъёму внутрибрюшного и внутрижелудочного давления, а именно: чрезмерная или постоянная физическая нагрузка – поднятие и ношение тяжестей (штанга, мешок, какой-то нелегкий груз), продолжительное плавание; чрезмерное постоянное переедание; роды, отрыжка, икота, регулярно возникающие запоры (резкое натуживание – при акте дефекации) [7, 24, 43, 45, 48, 102, 115, 118, 125, 130, 194, 195, 221], многократная рвота; тупая травма живота, тяжелый упорный сухой и влажный кашель, эпилептиформные приступы, а также инфаркт миокарда, уремия; проведение неотложных реанимационных мероприятий; интенсивное промывание желудка и др. [29, 33, 45, 48, 87, 102, 115, 116, 130, 221].

Предрасполагающим фоном для развития разрывов при СМВ служат: острый и хронический гастрит, эрозивный эзофагит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальный рефлюкс; сахарный диабет, а у детей – высокая кишечная непроходимость с многократной рвотой и последующим перерастяжением пищеводно–желудочного перехода ЖКТ, либо преморбидный фон в виде острого респираторного вирусного заболевания с явлениями обструктивного бронхита, сопровождающегося упорным кашлем, а в ряде случаев – и рвотой [7, 19, 24, 26, 29, 33, 43, 45, 48, 51, 53, 66, 87, 98, 115, 116, 130, 221]. Описаны даже случаи возникновения СМВ во время и после проведения курса химиотерапии при различных заболеваниях, не связанных с патологией органов ЖКТ непосредственно [7, 45, 48, 130, 221].

Другими predisposing факторами многие авторы считают недостаточность запирающего аппарата кардии; грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), которая встречается у больных с СМВ в 35 – 100% случаев [7, 24, 26, 28, 38, 43, 45, 48, 51, 87, 91, 97, 98, 102, 115, 116, 130, 143, 180, 196]. У

лиц пожилого и старческого возраста возникновение линейных разрывов связано с атрофией слизистого и подслизистого слоя пищеводно–желудочного перехода ЖКТ, тканевой гипоксией и местным метаболическим кризисом, что обусловлено сопутствующей патологией – декомпенсированной функцией сердечно–сосудистой и дыхательной системы [45, 48, 53, 102, 130, 161, 164 – 166, 169, 196].

Патогенез разрывно–геморрагического синдрома по настоящее время остается до конца не изученным. В. Bellman et al. [166] считают для возникновения разрывов слизистой оболочки на малой кривизне желудка обязательным наличием именно биофизических факторов – основная точка приложения силы из-за резко повышающегося внутрижелудочного давления при различных патологических состояниях. По мнению этих же авторов линейной форме разрывов способствует вертикально направленные расположение желудочных складок в пищеводно–желудочном переходе ЖКТ. При изучении изменений подслизистого слоя данной области ЖКТ эти и многие другие авторы обнаружили снижение прочности коллагеновых волокон по мере увеличением возраста пациентов, что приводит в свою очередь к ограничению нормальной физиологической подвижности слизистой и подслизистой оболочек относительно друг друга, а затем и к разрывам малорастяжимой слизистой при резком подъеме внутрижелудочного давления при различных патологических состояниях организма (например, рвота). Именно топографо–анатомические особенности строения нижней трети пищевода и верхней трети желудка играют ведущую роль при развитии разрывно–геморрагического синдрома [7, 19, 24, 28, 43, 44, 48, 87, 102, 115, 125, 130, 150, 182, 221].

Актуальность проведения морфологических исследований этой области ЖКТ в аспекте СМВ подтверждается работами многих морфологов и клиницистов [7, 16, 43 – 45, 48, 102, 115, 130, 221]. Однако, в самом описании особенностей вариантной, хирургической и типовой анатомии пищеводно–желудочного перехода до настоящего времени остаётся много противоречивых данных,

касающихся его формы, размеров, вариантов расположения и строения соединительнотканного комплекса данного отдела ЖКТ [7, 43, 44, 48, 51, 53, 221].

С точки зрения запросов именно практической хирургии в стенке ЖКТ условно выделяют внутренний и наружный футляры. Внутренний футляр образован слизистой и подслизистой оболочками, наружный – мышечной и серозной (на пищеводе – мышечной и адвентициальной) [7, 19, 24, 29, 44, 130].

Б.И. Мирошников и А.К. Рассказов (1994) убеждены, что в сложном многофакторном механизме процесса образования разрывов пищеводно–желудочного перехода ЖКТ главными составляющими компонентами являются:

- 1) возникновение ограничения нормально физиологической подвижности слизистого и подслизистого слоев данного отдела ЖКТ относительно друг друга;
- 2) дискоординированное и совершенно противоположно направленное сокращение различно ориентированных мышечных слоев нижней трети пищевода и верхней трети желудка;
- 3) морфологическая, а, следовательно, и функциональная недостаточность запирающего аппарата кардии;
- 4) резкое повышение внутрижелудочного и внутрибрюшного давления [48].

Авторы совершенно правомерно считают, что наличие первых трех факторов является предрасполагающим в развитии СМВ, а непосредственно пусковым механизмом разрывно-геморрагического синдрома является повышение внутрибрюшного и внутрижелудочного давления [48]. В свою очередь, наличие недостаточности кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [7, 24, 29, 43, 44, 45, 48, 51, 87, 102, 115, 130, 194, 195], эктопии слизистой желудка в пищевод, более тупого угла Гиса [44, 125, 130, 221] и «каскадного желудка» морфологически способствуют развитию СМВ.

При этом следует отметить, что многие авторы неоправданно большое, определяющее значение придают значимости фактора повышения внутрибрюшного давления в развитии разрывно-геморрагического синдрома [7, 24, 43, 48, 51, 115, 122, 125, 130, 221, 222]. В патогенезе развития СМВ Y.J. Todd, B.A. Zikria (1977) ведущую роль отводят резкому и внезапному повышению

внутрижелудочного давления, дискоординации в ходе замыкательной функции кардиального и пилорического жомов при условии недостаточности кардиального сфинкторного аппарата [222].

В 1961 г. М. Atkinson, М.В. Bottrill [164] на трупах людей в ходе моделирования механизма образования разрывов пищеводно–желудочного перехода ЖКТ в желудок вводили воздух, при этом предварительно прошив пилорический отдел желудка, а пищевод – на уровне дуги аорты. При повышении ими внутрижелудочного давления от 130 до 150 мм рт. ст. у 50% трупов отмечался разрыв слизистой желудка, а при повышении давления в желудке до 200 мм рт. ст. это происходило в 100% выполненного авторами биологического эксперимента. При этом разрывы зачастую доходили и до мышечного слоя. Затем эти же авторы определяли показатели внутрижелудочного давления у больных во время рвоты. Оно составило 120 – 150 мм рт. ст., а иногда – повышалось и до 200 мм рт. ст. Однако, данные авторы совершенно не учитывали преимущественно вертикальную ориентацию разрывов и посекторальную локализацию наиболее частой стороны возникновения дефекта [156, 164].

В эксперименте на лабораторных животных В. Bellman et al. (1974) [166] и Ш.В. Тимербулатов и др. (2013) [115] моделировали разрывно-геморрагический синдром (СМВ). Экспериментальная модель Ш.В. Тимербулатова и др. (2013) включала не только внутрижелудочное повышение давления, но и внутриполостную (внутрибрюшную) гипертензию, что, несомненно, более адекватно воспроизводит весь механизм развития СМВ у человека [115].

Нельзя упускать тот факт, что избыточное внутрибрюшное давление повышает, в свою очередь, внутрижелудочное давление, в результате чего содержимое желудка, а при пустом желудке – и его слизистая, перемещаются в зону более низкого давления – к пищеводно–желудочному переходу с последующим формированием пролапса слизистой и ее разрывом [7, 24, 29, 43, 48, 51, 102, 115, 122, 125, 130].

Ряд авторов детальнейшим образом изучили этиологию, патогенез и сложный механизм развития разрывно-геморрагического синдрома путем проведения комплексного исследования неязвенных гастро-дуоденальных кровотечений в Воронежском городском специализированном Центре лечения пациентов с ЖКК, организованного в 1993 году на базе хирургических и эндоскопического отделений БУЗ ВО ВГКБСМП № 1, клиники факультетской хирургии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (заведующий – профессор Е.Ф. Чередников) [3, 6, 7, 19 – 22, 24, 29, 39, 40, 43, 44, 53, 54, 57, 70 – 74, 79, 125 – 134, 221].

Так, Е.Ф. Чередников и др. провели комплексное интегрированное морфологическое, гистоморфологическое, биофизическое, топографо–анатомическое, экспериментальное и клиническое исследование, что позволило выявить новые, неизвестные ранее закономерности развития СМВ у человека, признанные открытием [7, 16, 19, 24, 29, 43, 44, 53, 130, 221]. Их топографо–анатомические и гистоморфометрические исследования особенностей пищеводно–желудочного перехода ЖКТ выявили закономерности: уменьшение толщины всех слоев стенки ЖКТ, происходящее в горизонтальной плоскости по часовой стрелке от передней стенки до левой; постоянство показателей толщины этих же слоев ЖКТ в вертикальной ориентации во фронтальной и сагиттальной плоскостях в каждом из секторов эзофагокардиального отдела ЖКТ [7, 24, 44, 130]. Авторы также определили, что растягивающая сила, действующая на стенки пищеводно–желудочного перехода во время внезапного повышения внутрижелудочного давления (например, акт рвоты), составляет 110,3 кДж [7, 43].

На малой кривизне находится основная точка приложения этой силы. При этом, в возникновении разрывно-геморрагического синдрома большое значение играют именно топографо–анатомические особенности структуры стенок пищеводно-желудочного перехода, определенные закономерности их гистологического строения (левая стенка ЖКТ – монофутляр тканей), кровоснабжения и связочного аппарата области, что и определяет в итоге различную величину показателей упругих свойств различных стенок (секторов)



ЖКТ [7, 19, 24, 44, 130, 221]. Передняя и левая стенки пищеводно-желудочного перехода являются свободными, так как в отличие от правой и задней стенок не имеют связочного аппарата. Поэтому, при внезапном повышении внутрибрюшного и внутрижелудочного давления с наибольшей степенью вероятности образуются дефекты тканей на правой и задней стенках пищеводно-желудочного перехода, реже – на левой (более подвижной и мобильной из-за наличия газового пузыря), а очень редко – на передней стенке, как наименее фиксированной [7, 24, 29, 43, 44, 53, 102, 130, 221].

Как видно из вышепредставленного материала, существуют довольно противоречивые сведения об этиологии и патогенезе СМВ. Большинство специалистов считают, что, если об этиологических факторах накоплено много сведений, то в вопросах патогенеза СМВ отмечается отсутствие единой концепции [4, 7, 24, 29, 45, 48, 51, 87, 102, 115, 130]. Ведь в основе этого заболевания лежит не только разрыв стенки пищевода и кардии как таковой, но и совокупность сразу нескольких факторов, которые собственно и формируют синдром заболевания [7, 16, 24, 43 – 45, 48, 130, 221].

Для развития СМВ обязательно наличие целого ряда причин, приводящих к появлению острого разрыва в стенке пищеварительного тракта: топографо-анатомическая, морфологическая предрасположенность; непосредственное повышение внутрибрюшного и внутрижелудочного давления; функциональная интервенция в виде многократной рвоты (как правило, по причине избыточного приема пищи и алкоголя), кровотечение из образовавшегося дефекта с развитием анемии впоследствии [7, 24, 29, 43 – 45, 48, 87, 88, 98, 102, 115, 130].

Кровоточащие разрывы пищеводно-желудочного перехода и кардии при СМВ имеют линейную форму, мягкие, эластичные и податливые края, что способствует механическому спадению стенок дефекта [7, 48, 125, 130, 221]. Такая склонность к спонтанному гемостазу наблюдается, в основном, у больных с поверхностными дефектами. Это дает основание большинству хирургов быть

сторонниками консервативного лечения этого синдрома [7, 8, 39, 45, 47, 48, 51, 56, 61, 70 – 74, 85, 89, 93, 95, 101, 105 – 108, 104, 115, 125, 127, 134 – 148, 221].

При глубоких же разрывах стенки пищеварительного тракта, достигающих до мышечного слоя, часто наблюдаются рецидивы кровотечения. При этом, многие хирурги направляют свои усилия на совершенствование методов эндоскопического гемостаза, разработку новых способов лечения разрывно–геморрагического синдрома [7, 8, 10, 34, 36, 42, 56, 61 – 64, 70, 71, 80, 84, 85, 93, 95, 103, 106, 108, 110, 115, 123, 125 – 134, 142, 145 – 148, 221].

## **1.2. Диагностика и лечение разрывно–гемморрагического синдрома (Меллори–Вейсса)**

I.T. Hardy в 1956 году при проведении гастроскопии у пациента впервые диагностировал разрывно–гемморрагический синдром [48, 221]. Однако, в силу ряда причин эта методика получила широкое распространение лишь в середине 70–х годов прошлого века, когда и появились первые сообщения об успешном проведении эндоскопического гемостаза в ходе выполнения ЭФГДС [7, 34, 36, 39, 40, 47, 51, 56 – 58]. По мере совершенствования и все более широкого внедрения внутрипросветной эндоскопии в широкую лечебную практику СМВ стал диагностироваться значительно чаще. Диагностика СМВ с помощью рентгенологического исследования не получила своего распространения из–за своей малой информативности [7, 45, 48, 51, 61, 95, 103, 106 – 108, 115].

Большое практическое значение в аспекте предупредительной диагностики СМВ имеют исследования, проведенные в 2000 – 2010 гг. Воронежскими учеными – профессором Е.Ф. Чередниковым, д.м.н. А.Р. Баткаевым, д.м.н. Ю.В. Малеевым. Ими установлена закономерность в анатомическом строении кардиального отдела желудка и абдоминального отдела пищевода, которая является морфологической структурой возникновения разрывов при СМВ [7, 16, 19, 24, 29, 43, 44, 101, 102, 130, 221].

Согласно практическим рекомендациям этих ученых, врач–эндоскопист при проведении диагностической эндоскопии должен обращать внимание на расположение разрывов (преимущественно вертикальное), наиболее частую их локализацию (правая и задняя стенки пищеводно–желудочного перехода), наиболее нестабильную и опасную в плане рецидива кровотечения правую стенку пищеводно–желудочного перехода (мощное кровоснабжение из бассейна а. gastrica sinistra) [7, 29, 39, 70, 92, 101, 110, 125, 131, 140, 221]. Кроме того, полученные авторами данные целесообразно использовать при прогнозировании характера кровотечения и тяжести СМВ для избежания диагностических ошибок хирурга и/или эндоскописта при проведении профилактических мероприятий по предупреждению рецидива геморрагии [7, 16, 39, 125, 221].

Известно, что специфического лечения разрывно–геморрагического синдрома не существует, но основные принципы, которые используются для остановки ЖКК, достижения стойкого гемостаза остаются незыблемыми и вполне обоснованно применимыми в ходе лечения и реабилитации пациентов с СМВ. При этом, все клиницисты единодушны в том, что лечебная эндоскопия является единственно эффективным ургентным способом лечения больных с СМВ [6 – 8, 22, 23, 27, 34, 36, 39 – 42, 50 – 52, 54 – 56, 61 – 64, 70, 85, 91, 93, 95, 96, 101, 103 – 110, 112, 117, 119 – 129, 134 – 148, 152, 153, 157, 225].

Способы эндоскопического гемостаза, которые сегодня применяются в лечении СМВ, ничем не отличаются от способов эндоскопического гемостаза при язвенных и других неязвенных ЖКК [3, 5 – 7, 14 – 18, 20 – 25, 27, 30, 36, 39 – 45, 50 – 58, 63 – 65, 69, 80 – 86, 90, 93, 95, 96, 105 – 108, 112, 115, 117, 120, 122, 123, 134, 138, 156, 159, 177, 180, 187, 221].

Основными методами эндоскопического гемостаза являются: инъекционное введение лекарственных препаратов, физические, аппликационные и инсуффляционные методы, эндоскопическое клипирование кровоточащего сосуда, высокотехнологичные комбинированные методы [1, 3, 6, 7, 14, 21, 23, 25,

27, 36, 40 – 42, 47, 50, 64, 79, 80, 101, 106, 109, 119 – 123, 126, 135 – 141, 144 – 149, 155, 220].

Наиболее часто используется в клинической практике инъекционный метод эндоскопического гемостаза, заключающийся в обкалывании и инфилтративном сдавлении источника кровотечения медикаментозными средствами [3, 23, 36, 41, 45, 67, 69, 71, 78, 109, 145, 148]. Преимуществами этого способа является простота и доступность, недостатком – кратковременность его действия [7, 22, 23, 36, 56, 95, 158, 221].

К физическим методам относят: моно– и биполярную диатермокоагуляцию, аргоно–плазменную коагуляцию (АПК), лазерную фотокоагуляцию, криокоагуляцию [9, 14, 39, 41, 50, 55, 57, 60, 63, 81 – 85, 120, 145 – 148, 152, 153, 221]. Быстрый гемостатический эффект позволяет достичь применение электрокоагуляции. Однако, использование этого метода приводит к образованию обширных ожогов и в 8 – 31,3% случаев вызывает появление рецидивных кровотечений на 3 – 5 сутки по причине отторжения коагуляционного некроза [23, 34, 36, 101, 112, 216].

А.А. Бондаренко (2003) весьма успешно осуществлял гемостаз при лечении 41 пациента с продолжающимся профузным язвенным кровотечением, применяя устройство высокочастотной коагуляции через водный раствор электролита – "жидкостную" диатермокоагуляцию. Примечательно, что надежный гемостаз был достигнут во всех случаях у пациентов в группе наблюдения, а в группе контроля при применении обычной монополярной коагуляции рецидив кровотечения отмечался в 25% случаев [14].

В отличие от монополярной коагуляции, при "жидкостной" диатермокоагуляции прилипания прокоагулированной ткани к электроду и последующего отрыва струпа после отведения инструмента от зоны коагуляции не происходит. При обычной диатермокоагуляции проведение более глубокой коагуляции и выполнение коагуляции сосуда на протяжении высоко опасны по причине развития повторного кровотечения на 3-5 сутки из-за отторжения весьма

большой зоны некроза слизистой оболочки и соответствующего обнажения сосудов главным образом подслизистого слоя и глубже лежащих слоёв стенки желудка. Проведение коагуляции кровоточащего сосуда с использованием "жидкостного" коагулятора выполняется без отрыва прилипшего струпа к электроду, она является более щадящей и эффективной [14]. Представляется перспективным использование метода "жидкостной" диатермокоагуляции и при разрывно-геморрагическом синдроме [101, 220].

Одним из эффективных физических способов эндогемостаза является лазерная фотокоагуляция. Ее применяют в двух видах: контактной и безконтактной лазерной фотокоагуляции. Главным недостатком контактной лазерофотокоагуляции является невозможность контроля за распределением мощности лазерного излучения, что может привести к перфорации язвенного дефекта. При бесконтактной лазерофотокоагуляции используют лазеры высокой мощности (до 50 Вт) и длительной (до 10 сек.) экспозиции излучения. Однако, применение высокой мощности лазерного излучения часто приводит к повреждению световода [84, 137, 138].

Ученые Саратовского государственного медицинского университета им. В.А. Разумовского (профессор Ю.Г. Шапкин и его ученики) (2011, 2014, 2016, 2018) в течение последнего десятилетия успешно разрабатывают различные методики остановки гастродуоденальных кровотечений [55, 75, 81 – 84, 100, 135 – 138, 152], в том числе, и лазерной фотокоагуляции путем применения его в сочетании с индигокармином [75]. Ими было доказано, что бесконтактная лазерная фотокоагуляция эффективна с одновременной аппликацией и инъекцией в подслизистый слой дефекта 0,4% раствора индигокармина. При этом происходит «лазерная сварка» кровоточащего сосуда, расположенного в подслизистом слое и формирование коагуляционного струпа. Разработанный авторами способ успешно апробирован и широко применяется в клинике у больных с кровоточащими эрозивно-язвенными дефектами желудка и ДПК.

Распространенным и эффективным способом считают аргоно–плазменную коагуляцию (АПК). При АПК эффект достигается без непосредственного прямого контакта с тканью. Важно отметить, что пламя самой аргоновой плазмы хорошо дозируется. Эффективность метода АПК составляет 96–100%. К недостаткам метода относят высокую стоимость медицинского оборудования [50, 153].

Эндоскопические клеевые аппликации (лифузоль, статизоль, гастрозоль, медицинские клеи МК – 6, МК – 8 и другие лекарственные средства), выполняемые с помощью шприца или баллончика также имеют место быть при остановке кровотечения из органов ЖКТ. Так, профессор Ю.А. Пархисенко (1997) при лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений с помощью безыгольного инъектора вводил медицинский клей под давлением, что приводило к достижению надёжного гемостаза путем образования гемостатического инфильтрата и создания клеевой пломбы [67]. Но, при этом, следует отметить, что клеевые композиции не имеют сорбционных свойств, а, наоборот, проявляют водоотталкивающее действие. У плёнкообразующих полимеров отсутствуют местные гемостатические свойства и, кроме того, дефекты после их лечения заживают с образованием грубых рубцов [101].

Е.А. Матвеева (2012) в своей обзорной статье по СМВ отмечает, что в настоящее время эндоскопия является главным методом лечения больных с синдромом Меллори–Вейсса [45]. Но, при этом, автор указывает, что открытое вмешательство следует выполнять у больных с тяжелой степенью кровопотери.

Е.А. Матвеева (2012) из оперативных методов лечения СМВ отдаёт предпочтение лапароскопическому ушиванию дефектов при разрывно–геморрагическом синдроме [45].

Как видно из представленного раздела, все известные способы эндоскопического гемостаза применяются как при язвенных, так и при неязвенных геморрагиях. Эти же методы используются для остановки кровотечения и у больных с разрывно–геморрагическим синдромом. При этом,

следует констатировать тот факт, что специфического или патогенетического лечения СМВ в доступной литературе не обнаружено.

### **1.3. Сорбционно–инсуффляционное лечение эрозивно–язвенных поражений желудочно–кишечного тракта**

Профессором Е.Ф. Чередниковым создано совершенно новое клиническое направление по применению биологически активных дренирующих сорбентов (БАДС) в терапевтической и хирургической гастроэнтерологии: сорбционно–инсуффляционная терапия эрозивно–язвенных поражений ЖКТ [72 – 74, 101, 102, 104, 126 – 129, 132, 133, 139 – 141, 154]. Суть этого направления состоит в том, что во время лечебной эндоскопии с помощью инсуффлятора на неосложненные или осложненные кровотечением эрозивно–язвенные гастродуоденальные поражения наносятся гранулированные сорбенты, обладающие цитопротективным и «язвоизолирующим» действием [126 – 129, 133, 134].

#### **1.3.1. Использование гранулированных сорбентов в медицине**

Гранулированные полимерные сорбенты (биологически активные дренирующие сорбенты, БАДС) – это лекарственные средства, образующие в водных растворах мягкие гидрогели [1, 2, 7, 12, 30, 35, 39, 49, 52, 59, 60, 79, 100, 101, 126, 127, 129, 133, 134, 139 – 141, 221].

Синтетически эти препараты получены полимеризацией молекул этиленгликоля, декстрана, монометакрилата, поливинилового спирта, акриламида [2, 7, 30, 35, 59, 60, 103, 126, 127, 134].

Гелевин – представитель поливинилового спирта. Биогели и акрилаксы различных типов получены из акриламида; гидрогели – представители монометакрилатных сорбентов; сефадекс, цитодекс и молселект получают из декстрановых гелей [2, 101, 126, 127, 134]. Из всех вышперечисленных гранулированных сорбентов сефадексы являются самыми всесторонне

изученными препаратами [127, 134]. Поэтому рассмотрим свойства гранулированных сорбентов на примере сефадексов.

Сефадексы состоят из поперечно–сшитых молекул декстрана. В сухом виде они представляют собой гранулированные сорбенты белого цвета. Диаметр пористых гранул сефадексов составляет от 100 до 300 мкм [7, 126, 127, 134]. Благодаря наличию большого количества гидроксильных групп, сефадексы обладают выраженными гидрофильными свойствами. В набухшем состоянии сорбенты становятся мягкими гидрогелями. Различают марки сефадексов: G – 10 и G – 15 – мелкопористые сорбенты; G–25, G–50, G–75 – среднепористые сефадексы и G–100, G–150, G–200 – крупнопористые сорбенты. Чем крупнее поры, тем больше сорбционная способность сефадекса [126, 127, 134].

Сефадексы обладают двойной сорбционной активностью: абсорбцией и адсорбцией. Если поместить сефадекс в жидкую среду, вначале происходит процесс абсорбции – в поры гранул проникают мелкие молекулы вещества, а затем имеет место быть процесс адсорбции – крупные молекулы вещества удерживаются капиллярной силой в промежутках между гранулами [6, 7, 90, 126, 127, 134]. Сефадексы являются высокоустойчивыми декстрановыми гидрогелями. Они устойчивы к щелочам, кислотам, органическим растворителям, нерастворимы в воде. Рабочая рН сефадексов находится от 2 до 10, термостойкость – равна 120° [126, 127, 134]. В медицине сефадексы широко применяют в лабораторно–биохимической практике для гель–фильтрации и гель–хроматографии [126, 134]. Лекарственную форму сефадекса – дебризан – шведские медики с 1976 года начали применять для лечения гнойных ран и ожоговых поверхностей [2, 126, 134]. Сегодня дебризан применяется для местного лечения инфицированных ран мягких тканей [10, 11], трофических язв [11, 126, 134] и других ран [59, 126, 134].

В России для лечения ожоговых и гнойных ран, трофических язв, диабетической стопы применяют гранулированный сорбент гелевин (асептисорб) и его производные – БАДС [2, 126, 134, 189].



В других областях медицины гранулированные сорбенты нашли свое применение: при окклюзии сосудов в виде эндоваскулярных эмболов [134], для лечения опухолей [126, 127, 134], для остановки кровотечения из паренхиматозных органов [134], в офтальмологии в качестве искусственного хрусталика, контактных линз, протезов глазного яблока [7, 126, 134].

Таким образом, уникальные свойства гранулированных сорбентов свидетельствуют о широких возможностях применения их в клинической практике.

### **1.3.2. Гранулированные сорбенты в эндоскопическом лечении язв гастродуоденальной зоны и кровотечений из них**

Профессор Е.Ф. Чередников (1997 – 2016) применил гранулированные сорбенты в терапевтической и хирургической гастроэнтерологии при лечении больных с различными патологиями слизистой ЖКТ [126, 127, 132, 133, 149]. Им был разработан и применяется уже более 30 лет способ лечения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ путем пневмоинсуффляции гелевина и его производных. Разработанный надежный способ эндоскопической инсуффляции гелевина весьма эффективен у больных с неосложненными язвами желудка и ДПК, с длительно незаживающими гастродуоденальными язвами, осложнёнными кровотечением, пептическими язвами желудка [7, 58, 126, 127].

Е.Ф. Чередников объясняет уникальную особенность механизма эндоскопического действия гелевина при лечении пациентов с язвенным кровотечением комплексным многонаправленным действием именно данного сорбента [126, 128, 129]. Адсорбция и абсорбция плазменных белков фибриногена, гамма-глобулина, с их последующим агрегированием происходит на поверхности пор гелевина, а сами клеточные элементы адгезируются на эти уже образовавшиеся белковые слои. Кроме того, гелевин выступает главным организующим компонентом своеобразной матрицы сгустка. В результате этого гелевин становится менее подверженным ретракции и последующему

воздействию плазменной системы [126, 127, 134]. Как утверждает автор, гелевин, поглощая белок, набухает, превращается при этом в мягкий эластичный гель, слой которого обладает высокими адгезивными свойствами. Вследствие этого срок отторжения эластичного гидрогелевого слоя от язвенной поверхности составляет 5-7 дней. При этом, эпителизация язвенной поверхности слизистой ЖКТ происходит постепенно под надежной "защитой" гелевина от действия на нее соляной кислоты и ферментов желудочного сока [126, 127], как перелом кости под гипсовой повязкой. Выполнив гемостатическую «миссию», гелевин в дальнейшем играет роль эндопротектора и своеобразного биологического стимулятора очищенной от детрита язвенной поверхности слизистой пищеварительного тракта, весьма способствуя, тем самым, росту грануляций, а в итоге – ускоренной регенерации эпителия слизистой ЖКТ [22, 40, 104, 126 – 129, 134, 154].

Ученики профессора Е.Ф. Чередникова продолжили его научное направление. И.Ф. Юзефович (2000) успешно использовал гелевин для эндоскопической терапии длительно незаживающих пептических язв у больных пожилого и старческого возраста, а также и у пациентов с высоким операционным риском [68].

А.В. Попов (2013) применил у 53 пациентов с неосложненными пептическими язвами желудка и ДПК новый способ эндоскопического лечения гастродуоденальных язв путем комбинированных пневмоинсуффляций диотевина и диовина, что позволило уменьшить сроки лечения и сократить число осложнений [32, 79, 133].

А.А. Бондаренко (2003) применил пневмоинсуффляции гелевина в сочетании с "жидкостной» электрокоагуляцией для эндоскопического гемостаза у 41 пациента при активных гастродуоденальных кровотечениях [14].

В.Е. Баев (2003) применил метод эндоскопического гемостаза гелевином для остановки кровотечения у больных с раком желудка [5].

О.Г. Деряева (2015) использовала способ лечения гастродуоденальных кровотечений эндоскопическими пневмоинсуффляциями анилодиовина у 54 пациентов, что дало возможность обеспечить надежный гемостаз у 96,3% больных и снизить частоту рецидивных геморрагий в 3,7 раза [20, 21, 22].

Как отмечают авторы научной школы проф. Е.Ф. Чередникова, гидрофильные гранулированные сорбенты наделены комплексным и многонаправленным действием, образуют на дефекте защитный гидрогелевый слой, устойчивый к действию желудочного содержимого [5, 14], обладают неспецифическими гемостатическими свойствами [20, 79, 90, 125, 221], оказывают противовоспалительное действие, создают в области дефекта идеальные условия для активного протекания репаративных процессов [5, 40].

Всё это дало основание использовать гидрофильные гранулированные сорбенты для местного лечения и профилактики разрывно–геморрагического синдрома.

### **1.3.3. Применение порошкообразных гидрогелей в эндоскопическом лечении синдрома Меллори–Вейсса**

А.Р. Баткаев и Е.Ф. Чередников первыми применили гелевин для профилактики повторных кровотечений во время лечебной эндоскопии у 68 больных с синдромом Меллори–Вейсса. Это позволило снизить количество рецидивных геморрагий в 4 раза и уменьшить число экстренных операций [7, 8].

Е.Е. Чередников провел тщательный сравнительный анализ различных способов и методик эндоскопического лечения 354 больных с разрывно-геморрагическим синдромом, находившихся на лечении в Центре по лечению больных с ЖКК [125]. У пациентов с кровотечением типа F11a автор успешно применял комбинированный способ эндоскопического гемостаза: "жидкостную" диатермокоагуляцию тромбированного сосуда с последующим нанесением гранулированного сорбента [125]. У больных с кровотечением типа F11b (сгусток) и F11c (гематин) с целью профилактики возобновления кровотечения на область

дефекта он инсуффлировал гелевин и диовин. Применение этой методики, разработанной автором, давало возможность снизить риск рецидива кровотечения при СМВ. Так, разработанная автором эндоскопическая профилактика возникновения повторного кровотечения при кровотечении типа FIIa позволила уменьшить частоту их возникновения с 22,9% до 3,4% (в 7,4 раза), при кровотечении типа FIIb - с 28,4% до 8,3% (в 3,4 раза). Дальнейшее совершенствование эндоскопического гемостаза с обязательным использованием гранулированных сорбентов в целях профилактики повторных кровотечений позволило автору предотвратить выполнение экстренных оперативных вмешательств, добиться у больных с СМВ надежного гемостаза [125].

А.Р. Баткаев (2010) применил внутрисветную лечебную эндоскопию с гелевином и диовином в лечении 155 больных с неязвенными кровотечениями различного генеза (из них – у 42 больных с синдромом Меллори–Вейсса). У пациентов с продолжающимся кровотечением использовался комбинированный метод эндогемостаза: "жидкостная" диатермокоагуляция источника кровотечения с обязательной последующей инсуффляцией на область дефекта гранулированного сорбента. Применяемая лечебная программа в 2,4 раза сокращала число повторных кровотечений, снижала экстренные операции в 4 раза и в 2 раза уменьшала летальность [7].

А.В. Будневский и др. (2016) впервые применили малоинвазивные методы местной терапии неосложненных симптоматических эрозий и язв гастродуоденальной зоны эндоскопическими инсуффляциями гранулированных сорбентов с целью предупреждения у 41 больного с терапевтической патологией возникновения гастродуоденальных кровотечений в многопрофильном стационаре. Это позволило сократить появление геморрагических осложнений с 67,9% до 29,3% [74, 149].

Таким образом, клинические направления по использованию БАДС в комплексном лечении эрозивно–язвенных гастродуоденальных поражений выдержало проверку временем, и являются перспективными. Но, как отмечают

сами авторы, идеальных способов лечения не бывает. Так и при лечении только одними сорбентами (монотерапия) были отмечены случаи повторных или рецидивных кровотечений [3, 5, 67, 125]. Поэтому, весьма актуальным является совершенствование уже известных способов и поиск новых средств и их комбинацией в лечении гастродуоденальных кровотечений и СМВ.

#### **1.4. Гемостатические средства и возможности их применения в эндоскопическом лечении гастродуоденальных кровотечений**

Аксиомой в медицине является то, что любое кровотечение обязательно должно быть остановлено [12, 17, 18, 48, 54, 57, 65, 77, 78, 82, 83, 91, 112, 122, 138, 155, 159]. Эффективная остановка кровотечения достигается как техническими средствами (лазерный эндоскопический гемостаз [55, 84, 137], аргоно–плазменная коагуляция [50, 63, 153, 160, 172], диатермокоагуляция [14], биполярный гемостаз [9, 170, 205, 221], клипирование сосуда [192, 216], эндоскопический гемостаз с использованием фибринового клея [123, 147], адреналина [109, 160] и др. [39, 180]), так и использованием медикаментозных средств, влияющих на систему гемостаза [7, 10, 12, 13, 17, 18, 20, 54, 57, 90 – 155].

Различают два вида медикаментозных препаратов, влияющих на систему свертывания крови. Первый вид – препараты, ускоряющие свертываемость крови (новосэвен – эптаког альфа–активированный и другие препараты). Механизм их действия состоит в образовании гемостатического тромба в месте повреждения сосуда [10, 11]. Они относятся к системным гемостатикам. Важно отметить, что системные гемостатики не обладают локальным действием при кровотечении.

Местные гемостатики в последнее время становятся все более актуальными, так как они оказывают, прежде всего, свое местное действие. Их используют для остановки кровотечения из печени, селезенки, почки, при трепанации черепа, при травме губчатых костей и др. [126, 127, 134].

Из местных гемостатиков широкое распространение получил тахокомб в виде коллагеновой пластинки с комбинированным покрытием фибриногеном и

тромбином [127]. Из средств, влияющих на плазменное звено гемостаза, наибольшее применение получили медицинские клеи (фибриновый клей, МК–8, МК–10, лифузоль, статизоль и др.) [67, 123]. Ю.П. Попов (2009) применил медицинский клей "Гемокомпакт" в лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями [80]. И.А. Соломянник и др. (2007) использовали клеевые аэрозольные аппликации с тромбином у больных с синдромом Меллори–Вейсса. Ни у одного из 39 больных при таком местном лечении не отмечалось рецидива кровотечений [107]. Из недостатков лечения медицинскими клеями следует отметить, что они не обладают адгезивными и сорбционными свойствами, удерживаются на кровоточащей поверхности в течение лишь 24 – 48 часов, что требует большого количества повторных лечебных манипуляций [107, 123]. Л.В. Мечева и др. (2014) применили клей "Активтекс–Гем" и гемостатическую систему "Эндоклот" у 50 больных для профилактики кровотечений из острых эрозий и язв [86].

Для эндоскопического гемостаза ряд авторов сообщают о первом опыте применения нового гемостатика "Гемоблок". Он содержит соль полиакриловой кислоты в комбинации с наночастицами серебра. После его нанесения на кровоточащий дефект гемостатическое средство взаимодействует с альбумином крови и кровотечение в течение двух минут останавливается [99, 113].

В последнее время появились сообщения о применении порошкообразных гемостатиков. В США разработан местный гемостатик QuikClot. QuikClot – это гранулированный цеолит, который обладает высокими гидрофильными свойствами, при этом, с выделением тепла. Применяют его для остановки наружных кровотечений у больных во время боевых действий. Главный его недостаток – выделение тепла разогревает окружающие ткани до 95°, что приводит к термическим ожогам [77, 78, 192]. В России разработано местное гемостатическое средство Гемостоп. Он состоит из комбинаций синтетических цеолитов. К сожалению, гемостоп способен также вызвать термические ожоги, так как механизм его действия аналогичен QuikClot [93, 99, 113]. EndoClot

представляет собой систему для нанесения с помощью инфузий гранулированного местного гемостатика, состоящего из частиц полимеров крахмала. Он был успешно апробирован А.А. Щеголевым и др. (2016) при лечении 9 пациентов с кровотечением из гастродуоденальных язв [76].

Плазма, обогащенная тромбоцитами, является высокоэффективным гемостатиком. Механизм действия обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) состоит в образовании гемостатической пробки из тромбоцитов в месте повреждения сосуда. Плазма, обогащенная тромбоцитами, кроме высокой гемостатической активности обладает способностью ускорить процессы регенерации [30, 31, 94, 96, 111]. Она применяется при стернотомии в кардиохирургии, для эндоскопической остановки легочных кровотечений в торакальной хирургии, для остановки кровотечения после экстракции зуба в стоматологии [31, 94, 96, 111].

Е.Ф. Чередников, С.В. Баранников и др. (2017) применили гранулированный сорбент асептисорб–А и обогащенную тромбоцитами плазму в комплексном лечении пациентов с кровотечениями из гастродуоденальных язв [30, 74, 141, 184]. Местное порошкообразное гемостатическое средство желпластан было разработано Г.А. Асоян (1973) [59]. Этот препарат содержит плазму крупного рогатого скота, пищевой желпластин и антибиотик канамицин. Желпластан был эффективен у 957 пациентов при кровотечении из ран селезенки, печени, почек и др. [59]. М.Н. Романцов и др. (2017) применили порошкообразный желпластан в комбинации с диовином для эндоскопического гемостаза у 59 больных с кровотечением из гастродуоденальных язв. Это позволило предотвратить экстренные операции, снизить летальность до 1,7% и уменьшить сроки госпитализации до  $7,4 \pm 1,9$  койко–дня [49, 90].

### **1.5. Предпосылки к применению порошкообразных гемостатиков и гранулированных сорбентов в эндоскопическом лечении синдрома Меллори–Вейсса**

Проблема остановки кровотечения при СМВ является высоко актуальной и до конца не решённой и в XXI веке. Для исхода заболевания важнейшими остаются следующие факторы: первый – максимально надёжный и быстрый способ остановки кровотечения и второй – быстрое заживление дефекта [30, 52].

Одной из перспективных методик является применение порошкообразных гранулированных сорбентов для эндоскопического лечения СМВ [8, 21, 100]. Гидрофильные гранулированные сорбенты обладают высокими гемостатическими свойствами, достаточно хорошей абсорбционной и адсорбционной активностями, способностью образовывать на дефектах слизистой ЖКТ высоко эластичный гидрогелевый слой с выраженной адгезивностью, под которым весьма активно проходят репаративные процессы как под «гипсовой повязкой» [8, 23, 30, 126, 127]. Но при этом сама методика применения гранулированных сорбентов не лишена недостатков. Основными из них является невысокая гемостатическая активность, и, как следствие, нередки рецидивы кровотечения при необоснованном и неоправданном использовании гранулированных сорбентов в качестве монотерапии [21, 39, 77, 78].

В поисках "золотого" стандарта лечения СМВ, новых способов лечения, медикаментозных средств и их новых комбинаций наше внимание привлекли местные гемостатические средства, в частности, желпластан [49]. Желпластан является порошкообразным гемостатиком, содержащим различные факторы свертывания крови в плазме крупного рогатого скота, обладает способностью ускорять процессы репаративной регенерации и изначально наделен антибактериальными свойствами [49].

Все это дает основание предполагать, что включение местного гемостатического средства в комбинации с гранулированным сорбентом для эндоскопического лечения СМВ может обеспечить надёжный гемостаз и улучшить результаты лечения этой категории больных [103, 125].

Все вышесказанное легло в основу разработки нового способа лечения разрывно–геморрагического синдрома.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн диссертационного исследования формировался в соответствии с поставленными задачами. Исследование проводилось в двух направлениях.

**Первое направление** включало экспериментальную оценку влияния порошкообразного гемостатического препарата и гранулированных сорбентов на систему регуляции агрегатного состояния крови и выявлению их наилучшей комбинации для достижения стойкого оптимального результата.

**Второе направление** рассматривало разработку простого эффективного метода эндоскопической остановки кровотечения у больных с разрывно–геморрагическим синдромом.

Экспериментальный раздел выполнен с кровью здоровых доноров *in vitro*. Оценка влияния порошкообразного гемостатического средства и гранулированных сорбентов на систему гемостаза производилась на электрокоагулографе Н–334. В качестве гемостатика использован порошкообразный желпластан, из гранулированных сорбентов исследовали асептисорб–Д, асептисорб–ДТ, сефадекс марки G–25.

Исследования *in vitro* проводили с кровью каждого донора в трех сериях. Каждая серия включала в себя по 17 опытов ( $n=17$ ). В первой контрольной серии опытов использовалась кювета с кровью донора без порошкообразных исследуемых препаратов. Донорскую кровь брали из кубитальной вены стерильной иглой. Пробирку с 3,8%-ым раствором цитрата натрия, после удаления первых капель крови, свободно вытекающих из иглы, заполняли кровью в соотношении 9:1. Ячейки коагулографа Н–334 прогревались до 37°C. Затем записывалась электрокоагулограмма цитратной крови. Для этого в ячейку с цитратной кровью дополнительно добавляли раствор хлорида кальция и помещали ее в термостатирующую камеру с качающимся ячейкодержателем. После закрытия камеры включали мотор, останавливая при этом секундомер.

Для определения реальных временных значений показателей электрокоагулограммы, фиксируемое секундомером, использовалось время от

начала добавления раствора кальция до момента записи электрокоагулограммы ( $t_0$ ).

Во второй серии опытов ( $n=17$ ) для оценки гемостатической активности исследуемых порошкообразных препаратов использовалась следующая методика. В прогретую ячейку коагулографа вводили 0,1 мл цитратной крови, а затем добавляли порошкообразный препарат (желпластан, асептисорб-Д, асептисорб-ДТ или сефадекс G-25) по 1,0 мг и раствор кальция хлорида – по 0,1 мл 0,025 М, включая при этом секундомер. Затем эту ячейку помещали в термостатирующую камеру качающегося ячейкодержателя, после закрытия камеры и включения мотора останавливали секундомер.

Перед выполнением третьей серии опытов было проведено исследование *in vitro* по выявлению лучшей совместимости желпластана с одним из гранулированных сорбентов. Проведенные исследования показали лучшую совместимость желпластана с сефадексом G-25. При этом использовалась следующая методика. В прогретую ячейку электрокоагулографа вводили 0,1 мл цитратной крови, затем в ячейку добавляли желпластан 0,5 мг в сочетании с 0,5 мг сефадекса G-25 и раствор кальция хлорида 0,1 мл 0,025 М, после чего включали секундомер. Ячейку, заполненную порошкообразными препаратами и цитратной кровью с раствором кальция хлорида, вставляли в термостатирующую камеру с качающимся ячейкодержателем. После закрытия камеры включался мотор и останавливался секундомер.

Для определения реальных временных значений показателей электрокоагулограммы, фиксируемое секундомером, использовалось время от начала добавления раствора кальция хлорида до момента записи электрокоагулограммы ( $t_0$ ).

В эксперименте *in vitro* определяли следующие параметры:

$t_0$  – время с момента забора крови до записи электрокоагулограммы (сек),

$t_1$  – начало свёртывания крови (сек),

$t_2$  – окончание свёртывания крови (сек),

$T$  – продолжительность свёртывания крови (сек),

$t_3$  – начало ретракции и фибринолиза (сек),

а также скорость процесса свёртывания (в относительных единицах):  $Vc1$  – в первую минуту,  $Vc2$  – во вторую минуту,  $Vc3$  – в третью минуту,

$A_0$  – минимальная амплитуда, определяющая плотность сгустка (относительные единицы),

$A_m$  – максимальная амплитуда показателя гематокрита.

**Клиническая часть** исследования была посвящена разработке способа лечения разрывно–геморрагического синдрома, который позволил бы улучшить результаты лечения больных с СМВ и повысить эффективность местного гемостаза. При разработке нового способа лечения в качестве средств воздействия на кровоточащие дефекты было предложено использовать лекарственную субстанцию на основе порошкообразного гемостатического средства желпластана и гранулированного сорбента сефадекса G–25, которые наносятся на кровоточащие дефекты при трансэндоскопической инсуффляции.

Клинический раздел **второго** направления основан на анализе результатов лечения 102 больных с синдромом Меллори–Вейсса, находившихся на лечении в БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» г. Воронежа. Из всех пациентов с СМВ мужчин было 82 чел. (80,4%), женщин – 20 чел. (19,6%). Пик заболеваемости у мужчин приходился на возраст 32 – 52 лет. У женщин пик заболеваемости был отмечен дважды: в 33 – 53 года и в 60 – 75 лет. Сведения о пациентгах с синдромом Меллори-Вейсса по возрасту и полу показаны на рисунке 1.

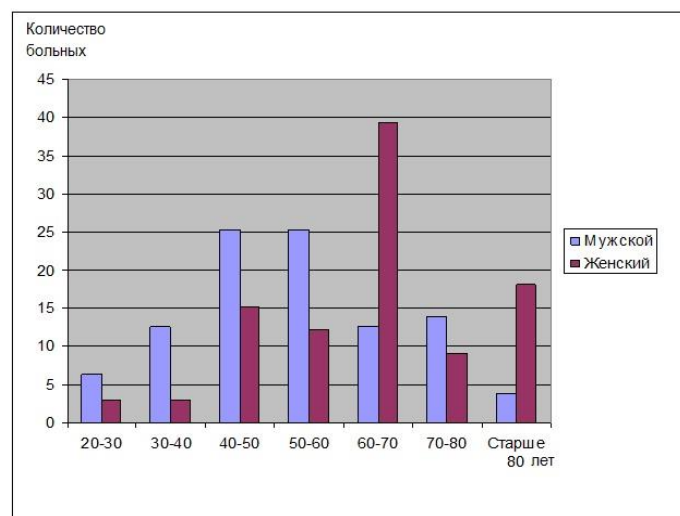


Рисунок 1 – Возраст и пол больных с синдромом Меллори–Вейсса

В полиэтиологическом механизме возникновения СМВ у лиц обоего пола в возрасте 30 – 55 лет выявлена приоритетность злоупотребления алкоголем (79/77% всех наблюдений). У женщин в возрасте 60–75 лет второй пик заболеваемости объясняется наличием возрастных гормональных изменений и сопутствующей патологией.

Синдром Меллори-Вейсса встречался у 45% мужчин, чья работа была связана с тяжелым физическим трудом, а также у пациентов с вредными привычками (злоупотребление алкоголем и курение – слесари–сантехники, монтажники, каменщики, грузчики и т.д.). У неработающих пациентов заболевание встречалось в 2 раза реже – 22%, у лиц умственного труда – в 17% и у больных пожилого и старческого возраста – в 16% всех наблюдений.

Пусковыми факторами, приведшими к развитию разрывно-геморрагического синдрома, явились: злоупотребление алкоголем (79 чел./77,5%), многократная рвота различного происхождения (9 чел./8,8%), тяжелые физические нагрузки (5 чел./4,9%), тяжелый кашель (4 чел./3,9%), хроническая почечная недостаточность (3 чел./2,9%) (таблица 1).

Таблица 1 – Факторы, способствующие образованию кровотокающих разрывов при синдроме Меллори–Вейсса

Причина заболевания	Количество пациентов	
	абс	%
злоупотребление алкоголем	79	77,5
рвота	9	8,8
подъем тяжестей	5	4,9
сухой и влажный кашель	4	3,9
почечная недостаточность	3	2,9
причины не выявлены	2	2

Проведенные нами эндоскопические исследования показали, что из 102 пациентов с СМВ скользящая грыжа диафрагмы выявлена в 7/6,9% случаях;

язвенная болезнь желудка и ДПК – у 22/21,3% пациентов; гастрит – у 87/85,5% больных; расширение вен пищевода – у 5/4,9% пациентов с циррозом печени, эзофагит и недостаточность механизма замыкателного аппарата кардии были отмечены у 12/11,8% больных (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели сопутствующей патологии у больных с СМВ

Сопутствующая патология	Количество больных	
	абс	%
скользящая грыжа эзофагального отверстия диафрагмы	7	6,9
язвенная болезнь	22	21,3
гастрит	87	85,5
варикозное расширение вен пищевода	5	4,9
недостаточность кардии	12	11,8

Межорганная локализация кровоточащих дефектов у пациентов обоего пола при разрывно-геморрагическом синдроме представлена на рисунке 2: чаще всего дефекты располагались классически – именно в месте перехода пищевода в желудок.

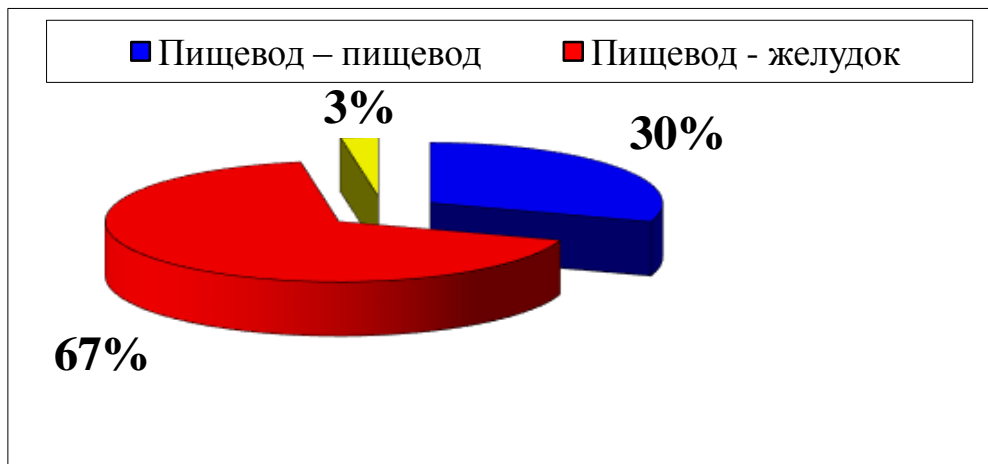


Рисунок 2 – Органная локализация кровоточащих дефектов у больных обоего пола с СМВ (в %)

В пищеводно-желудочном переходе дефекты располагались на правой стенке у 39/38,2% больных, на задней – у 35/34,3% пациентов, на передней – у 16/15,7% и на левой стенке – у 12/11,8% (рисунок 3).

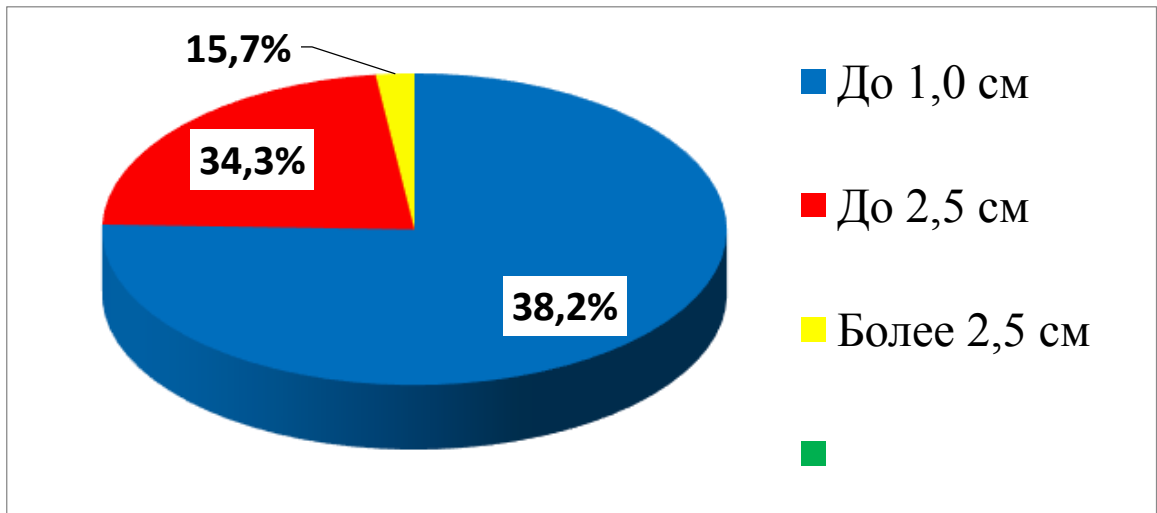


Рисунок 3 – Локализация дефектов у больных обоего пола в области пищеводно-желудочного перехода (в %)

Длина дефектов варьировала в пределах 0,4 – 2,7 см. По размерам выделяли малые дефекты (до 1,0 см), средние (1,0 – 2,5 см) и большие дефекты (от 2,5 см и больше) [7, 125].

Малые размеры дефектов в нашем исследовании встречались у 77/75,5% больных, средние – у 23/22,5% и редко наблюдались большие дефекты – всего лишь у 2/2% пациентов (рисунок 4).

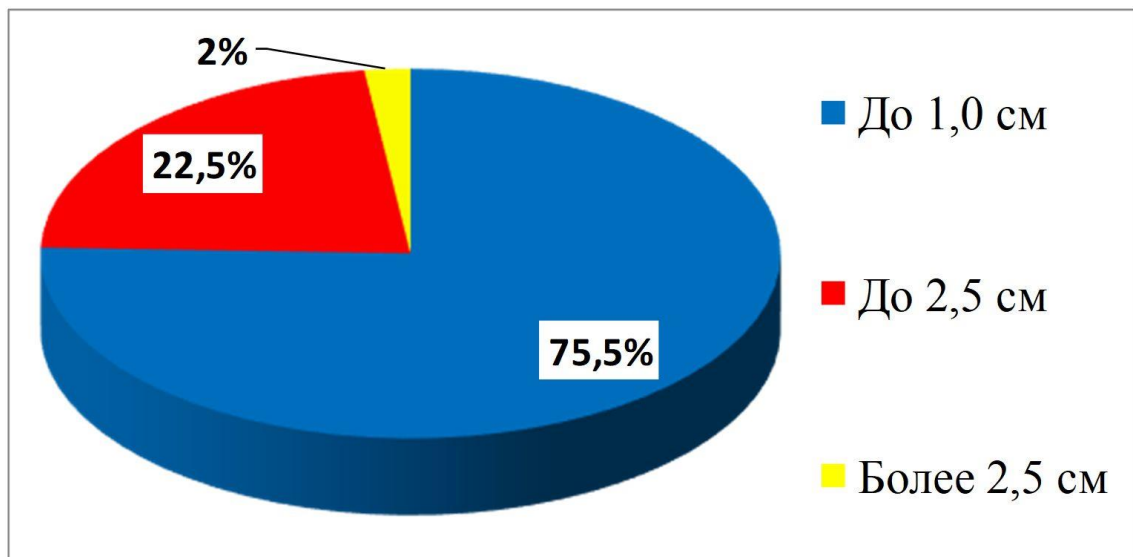


Рисунок 4 – Распределение больных по размерам дефектов при синдроме Меллори–Вейсса (в %)

Дефекты по глубине находились в пределах слизистого слоя (I стадия) – у 40/39,2% больных, слизисто–подслизистого слоя (II стадия) – у 57/55,9% и дефекты с повреждением мышечной основы (III стадия) – встречались лишь у 5/4,9% пациентов. Синдром Меллори–Вейсса IV стадии мы не наблюдали (рисунок 5).

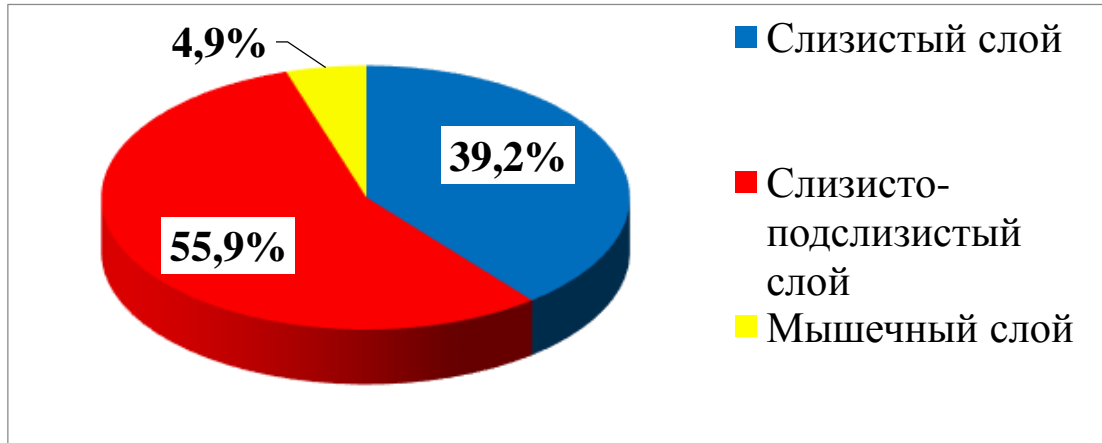


Рисунок 5 – Распределение больных с СМВ по глубине разрывов (в %)

Дефекты имели единичный характер в 72/70,6% случаях. Реже отмечались множественные дефекты – у 30/29,4% больных. У больных со скользящей грыжей пищеводного отверстия диафрагмы чаще встречались множественные разрывы. Количество разрывов и их длина на объём кровопотери не влияли (рисунок 6).

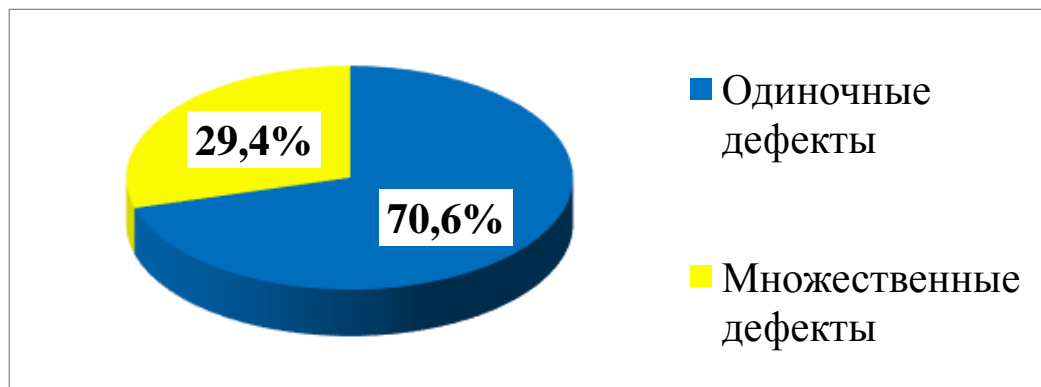


Рисунок 6 – Распределение больных по количеству разрывов у одного больного (в %)

Больные с синдромом Меллори-Вейсса по эндоскопической картине распределились таким образом: продолжающееся кровотечение было выявлено у 10/9,8% больных; тромбированный сосуд или сгусток (признаки неустойчивого гемостаза) отмечались у 57/55,9% пациентов и видимые пятна гематина (признаки состоявшегося кровотечения) наблюдались у 35/34,3% больных (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов по эндоскопической характеристике пищеводно–желудочного кровотечения

Группы пациентов	Характер кровотечения (абс/%)			Всего (%)
	продолжающееся	тромбированный сосуд или сгусток (нестабильно остановившееся)	гематин (стабильно остановившееся)	
группа наблюдения	6 (11,5%)	28 (53,9%)	18 (34,6)	52 (100%)
группа контроля	4 (8%)	29 (58%)	17 (34%)	50 (100%)
Итого	10 (9,8%)	57 (55,9%)	35 (34,3%)	102 (100%)

По степени тяжести ЖКК (А.И. Горбашко, 1985) пациенты распределились следующим образом: легкая степень отмечалась у 54/52,9% пациентов, степень средней тяжести – у 34/33,4% и тяжелая степень – у 14/13,7% больных (рисунок 7).

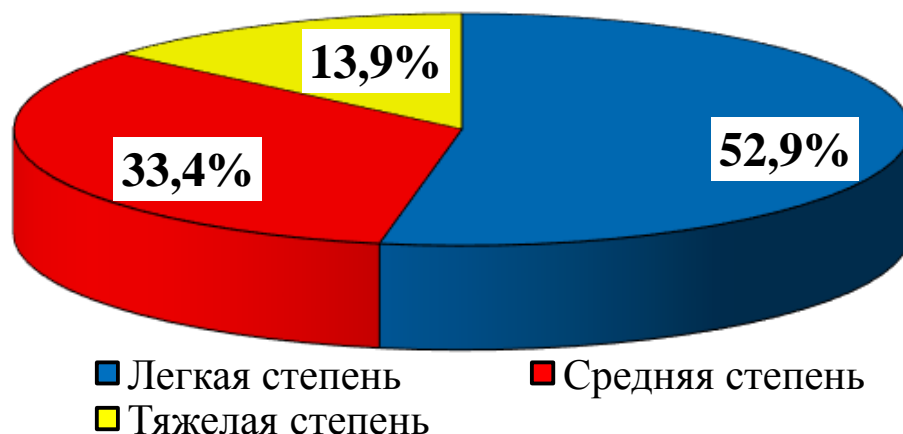


Рисунок 7 – Распределение больных с СМВ по степени тяжести кровотечения (в %)



102 больных были разделены на две группы: группу контроля и группу наблюдения. При этом использовался метод случайной выборки. В группу наблюдения вошли 52 пациента, при лечении которых использовали разработанный способ лечения разрывно–геморрагического синдрома, включающий комбинированное применение с помощью эндоскопа гемостатического средства и гранулированного сорбента. При этом, больным с продолжающимся кровотечением (6 чел) применяли комбинированный способ эндоскопического гемостаза: активное кровотечение вначале останавливали инфльтрационным или коагуляционным методом (предпочтение – аргоно–плазменная коагуляция), а затем для повышения надежности гемостаза и профилактики возобновления кровотечения на область разрыва с помощью инсуффлятора наносили порошкообразный желпластан в количестве 0,2 г с последующей инсуффляцией сефадекса марки G–25 в количестве 0,3 г (Патент на изобретение РФ № 2633925).

У больных с признаками неустойчивого гемостаза (28 чел.) использовали разработанный способ цитопротективного воздействия на сгусток и тромбированный сосуд комбинированным нанесением на область дефекта местного гемостатика желпластана 0,2 г в сочетании с гранулированным сорбентом сефадексом G–25 в количестве 0,3 г во время проведения лечебной эндоскопии с целью профилактики возобновления кровотечения. При этом, выделяли больных с локализацией разрывов по правой стенке пищеводно–желудочного перехода, которых относили к группе с высокой угрозой рецидива кровотечения [7, 125, 221]. Этим пациентам вначале производили аргоно–плазменную коагуляцию (АПК) тромбированного сосуда, а затем – пневмоинсуффляцию желпластана и сефадекса G–25 также с целью предотвращения рецидива кровотечения.

У пациентов с состоявшимся кровотечением (18 чел.) на область дефекта с помощью эндоскопа наносили гемостатический порошкообразный желпластан в сочетании с сефадексом G–25 по разработанной методике. Повторную лечебную

эндоскопию с комбинированным применением желпластана и сефадекса у больных с разрывно–геморрагическим синдромом осуществляли через 4–5 дней.

Группы контроля и группы наблюдения по этиологии кровотечений, по возрасту и полу, по сопутствующим заболеваниям, характеру кровотечения, размерам кровоточащего дефекта, продолжительности наблюдения были сопоставимы.

В группе контроля (50 чел) использовали общеизвестные методы эндоскопической остановки кровотечения (обкалывание аминокaproновой кислотой, сосудосуживающими препаратами, диатермокоагуляция, аргоно–плазменная коагуляция и др.) без применения местного гемостатического средства и гранулирогванного сорбента.

В комплексную терапию больным обеих групп включали антациды, ингибиторы протонной помпы (омепразол, омез, нексиум), инфузионно–трансфузионную, гемостатическую, симптоматическую терапии.

Все исследования проведены с учетом требований этического комитета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 1 от 26.05.2015 г.), при письменном согласии всех больных, при соблюдении соответствующего законодательства Российской Федерации и международных нормативно–правовых актов, ратифицированных Российской Федерацией в сфере научных исследований: Хельсинская Декларация Всемирной ассоциации "Этические принципы проведения научных исследований с участием человека" (1964) с поправками 2000 года; приказ Минздрава РФ № 200–Н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики" от 01.04.2016 г.

Оценка результатов лечения пациентов проводилась по клиническим и эндоскопическим критериям: сроки окончательного гемостаза, частота возобновления кровотечения, динамическое наблюдение за размерами кровоточащих дефектов, качеством их заживления, наличие неотложных оперативных вмешательств, цифры летальности и сроки лечения в стационаре.

Результаты исследования статистически обрабатывались в программе MSExcel. Рассчитывали показатели: медиана (Me), верхний (Qв) и нижний (Qн) квартили, максимальное и минимальное значения.

Статистические различия показателей в клинических группах считались достоверными при доверительной вероятности 0,95 и более ( $p \leq 0,05$ ) и проводились с использованием непараметрических статистических критериев Стьюдента, Манна–Уитни, Вилкоксона.

### ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОРОШКООБРАЗНОГО ГЕМОСТАТИКА И ГИДРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛИРОВАННЫХ СОРБЕНТОВ НА СИСТЕМУ РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ

С целью изучения особенностей поведения гидрогелевых сорбентов и порошкообразного желпластана при взаимодействии их с кровью донора и оценки их гемостатической активности был проведен эксперимент *in vitro* ( $n = 17$  – в каждой серии опытов) (таблица 4).

Исследования системы свертывания крови проводилось на электрокоагулографе Н 334, который измеряет электрическое сопротивление крови и временные интервалы процесса ее свертывания. На основании записи ленты электрокоагулографа изучались следующие показатели: начало и конец, скорость свертывания крови, максимальная амплитуда, характеризующая плотность сгустка и гематокрит, начало и скорость ретракции и фибринолиза.

Таблица 4 – Сравнительные результаты исследования гемостатической активности гидрофильных гранулированных сорбентов *in vitro* ( $p < 0,05$ )

Показатели	Кровь здорового человека ( $n = 17$ )	Асептисорб–Д ( $n = 17$ )	Асептисорб–ДТ ( $n = 17$ )	Сефадекс марки G–25 ( $n = 17$ )
$t_0$ (сек)	10	10	10	10
$t_1$ (сек)	186±9	58±2,6	64±3	42±1,87
$t_2$ (сек)	384±20	178±9,5	202±11	162±8,6
T (сек)	198±8	120±8	138±9	120±5,3
$t_3$ (сек)	456±28	430±27	442±29	360±22,5
Vc1	0,183±0,02	0,13±0,01	0,13±0,01	0,383±0,04
Vc2	0,283±0,04	0,48±0,07	0,16±0,025	0,216±0,034
Vc3	0,016±0,002	–	0,43±0,077	–
$A_m$ (см)	4,0±0,5	4,9±0,7	3,6±0,5	6,4±0,7
$A_0$ (см)	0,2±0,03	0,1±0,017	0,1±0,01	0,1±0,017

Как видно из данных таблицы 4, исследуемая кровь здорового человека начинает процесс свертывания  $t_1$  на  $186 \pm 9$  секунде. При добавлении различных гранулированных сорбентов происходит ускорение начала свертывания крови ( $t_1$ ): асептисорб–ДТ – на  $64 \pm 3$  секунде, асептисорб–Д – на  $58 \pm 2,6$  секунде, и сефадекс марки G–25 – на  $42 \pm 1,87$  секунде.

Процесс окончания свертывания крови у здорового человека ( $t_2$ ) был зафиксирован на  $384 \pm 20$  секунде. Заканчивается этот процесс в присутствии гранулированных сорбентов: асептисорб–Д – на  $178 \pm 9,5$  секунде, сефадекс марки G–25 – на  $162 \pm 8,6$  секунде, асептисорб–ДТ – на  $202 \pm 11$  секунде.

Длительность свертывания крови у здорового человека составила  $T = 198 \pm 8$  секунд. У асептисорба–Д и сефадекса G–25 время продолжительности свертывания крови ( $T$ ) составило 120 секунд, а у асептисорба–ДТ –  $138 \pm 9$  секунд (таблица 4).

Скорость свёртывания крови у здорового человека в течение первых трёх минут в итоге составила:  $V_{c1} = 0,183 \pm 0,02$ ,  $V_{c2} = 0,283 \pm 0,04$ ,  $V_{c3} = 0,016 \pm 0,002$ .

Асептисорб–ДТ отставал от базовой скорости на первых двух минутах и только на третьей минуте скорость свёртывания крови возросла у него и составила  $V_{c3} = 0,43 \pm 0,077$ ,  $V_{c2} = 0,16 \pm 0,025$ , и  $V_{c1} = 0,13 \pm 0,01$ , соответственно. Асептисорб–Д образовывал сгусток в первые две минуты. При этом, скорость свёртывания на первой минуте вначале отставала от скорости свёртывания крови здорового человека и составляла  $V_{c1} = 0,13 \pm 0,01$ , а на второй минуте у асептисорба–Д скорость свёртывания увеличилась до  $V_{c2} = 0,48 \pm 0,07$  (таблица 4).

Сефадекс G–25, как показали наши исследования, образовывал сгусток также за две минуты, но основная скорость свертывания в его присутствии приходилось на первую минуту.

Как видно из данных таблицы 1, скорость свертывания крови у сефадекса G–25 на первой минуте составила  $V_{c1} = 0,383 \pm 0,04$ , на второй минуте – она несколько уменьшилась до  $V_{c2} = 0,216 \pm 0,034$ , при этом оставаясь достаточно высокой. Плотность сгустка у исследуемых всех препаратов была примерно идентичной. У всех гранулированных сорбентов показатель фибринолиза, характеризующий устойчивость сгустка, также был примерно одинаковым.

Таким образом, асептисорб–Д, асептисорб–ДТ и сефадекс марки G–25 обладают хорошей гемостатической активностью. По времени сокращения свертывания все исследуемые сорбенты находятся примерно на одинаковом уровне, но при использовании сефадекса марки G–25 процесс свертывания крови начинается раньше всех, но важно отметить, что и скорость свертывания крови в присутствии сефадекса G–25 максимальна на первой минуте. Выявленные гемостатические преимущества позволили отдать предпочтение сефадексу марки G–25.

Другой опыт *in vitro* дал возможность оценить гемостатический эффект желпластана в комбинации с сефадексом G–25 (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели гемостатической активности желпластана и сефадекса марки G–25 (n = 17, p<0,05)

Показатели	Кровь здорового	Кровь + желпластан	Кровь + сефадекс G–25	Кровь + желпластан + сефадекс G–25
t <sub>0</sub> (сек)	10	10	10	10
t <sub>1</sub> (сек)	186±9	54±2,5	42±1,87	36±1,55
t <sub>2</sub> (сек)	384±20	144±7,6	162±8,6	150±7,93
T (сек)	198±8	90±3,88	120±5,3	114±4,92
t <sub>3</sub> (сек)	456±28	618±38,65	360±22,5	408±24,75
V <sub>c1</sub>	0,183±0,02	0,083±0,008	0,383±0,04	0,166±0,017
V <sub>c2</sub>	0,283±0,04	0,016±0,0025	0,216±0,034	0,216±0,03
V <sub>c3</sub>	0,016±0,002	–	–	–
A <sub>m</sub> (см)	4,0±0,5	2,4±0,34	6,4±0,7	3,4±0,48
A <sub>0</sub> (см)	0,2±0,03	0,1±0,016	0,1±0,017	0,1±0,01

Как видно из данных таблицы 5, лучшие итоговые результаты (быстрое начало и окончание свертывания крови, минимальная продолжительность свертывания, увеличение времени начала фибринолиза) выявлены при взаимодействии на цитратную кровь желпластана в сочетании с сефадексом марки G–25.

Обобщая проведенный эксперимент *in vitro* о влиянии порошкообразного гемостатика и гранулированных сорбентов на систему регуляции, агрегатного

состояния крови, можно заключить, что желпластан и гранулированные сорбенты являются в разной степени гемостатическими средствами, способными ускорять скорость свертывания крови и удлинять время начала фибринолиза. При этом, самый хороший результат был получен при сочетании желпластана и сефадекса марки G-25. Это дает нам основание предполагать, что их комбинированное применение может быть эффективным в клинической практике, в частности, при лечении гастродуоденальных кровотечений.

Продолжением диссертационного исследования явилась разработка способа эндоскопического гемостаза пищеводно-желудочного кровотечения, позволяющего улучшить результаты лечения больных с разрывно-геморрагическим синдромом (синдромом Меллори-Вейсса).

## **ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА МЕЛЛОРИ–ВЕЙССА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕСТНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА И ПОРОШКООБРАЗНОГО СОРБЕНТА**

Клиническая часть диссертационного исследования была посвящена разработке нового патогенетически обоснованного способа лечения пациентов с разрывно–геморрагическим синдромом с целью повышения эффективности местного гемостаза.

Из 102 больных с разрывно–геморрагическим синдромом (синдромом Меллори–Вейсса) 52 пациента (группа наблюдения) были пролечены по предлагаемой методике с применением разработанного способа, включающего нанесение с помощью эндоскопа порошкообразного желпластана и гранулированного сорбента сефадекса G–25 (Патент на изобретение РФ № 2633925).

В группу контроля вошли 50 пациентов, лечение которых проводилось в полном соответствии с клиническими национальными рекомендациями Российского общества хирургов по лечению больных с гастродуоденальными кровотечениями (2015).

### **4.1. Применение желпластана в сочетании с сефадексом марки G–25 у больных с продолжающимся кровотечением из разрывов пищеводно–желудочного перехода**

Из общего числа больных с синдромом Меллори–Вейсса продолжающееся кровотечение было отмечено у 10 пациентов. У больных группы наблюдения с продолжающимся кровотечением (6 чел.) первичная эффективность эндоскопического гемостаза была отмечена в 100%.

После непосредственной остановки кровотечения всем больным группы наблюдения проводили профилактику возникновения повторного кровотечения разработанным методом путем нанесения на область источника геморрагии



желпластана в сочетании с сефадексом марки G–25. Необходимо отметить, что ни у одного больного кровотечение не возобновилось, а первичный эндоскопический гемостаз у них был надежным и окончательным. В этой группе летальных исходов и операций отмечено не было.

В группе контроля (4 чел.) у пациентов с продолжающимся кровотечением эндоскопическими методами остановить кровотечение удалось у всех больных, однако возобновление кровотечения наблюдалось у 2 пациентов. Пациенту с кровотечением из дефекта по правой стенке пищеводно–желудочного перехода была произведена экстренная операция – прошивание кровоточащего дефекта. Больной выписан с улучшением.

Другому больному повторное кровотечение было остановлено эндоскопически. В группе контроля у больных с продолжающимся кровотечением летальных исходов также не отмечалось.

Динамика заживления дефектов у больных в группе контроля и наблюдения в процессе лечения представлена в таблице 6.

Как видно из данных таблицы 6, исходный размер дефектов в группе наблюдения был больше, чем в группе контроля 1,0 (0,8; 1,2) и 0,6 (0,5; 0,8) см соответственно ( $p=0,018$ ).

Таблица 6 – Динамика заживления в группе наблюдения и контроля до и после лечения

Показатель	Сроки наблюдения	Группа наблюдения Me(Qв;Qн)	Группа контроля Me(Qв;Qн)	p-level
длина разрыва (см)	До лечения	1,0 (0,8; 1,2)	0,6 (0,5; 0,8)	P=0,018
	После лечения	0,2 (0,1; 0,2)	0,5 (0,3; 0,7)	p>0,05
	p-level	p<0,001	p=0,005	
глубина разрыва(см)	До лечения	0,2 (0,2; 0,2)	0,15 (0,15; 0,15)	p>0,05
	После лечения	0,05 (0,05; 0,1)	0,125 (0,1; 0,15)	p<0,001
	p-level	p<0,001	p=0,005	

Для иллюстрации приводим следующий клинический пример.

Больной Л., 26 лет, поступил в дежурное хирургическое отделение 08.12.2014 г. в ОХО–I БУЗ ВО "ВГКБСМП №1" в порядке срочной помощи с диагнозом: Разрывно–геморрагический синдром (синдром Меллори–Вейсса), осложнившийся кровотечением.

Язвенный анамнез отрицает, свое заболевание связывает с приемом алкоголя. На экстренной ЭФГДС от 08.12.14: пищевод проходим, из желудка в его просвет поступает содержимое. В области пищеводно–желудочного перехода имеются несколько линейных дефектов до  $0,7 \times 0,1 \times 0,1$  см, прикрытых гематином и несколькими фиксированными алыми сгустками. Из–под сгустка по правой стенке отмечается умеренное подтекание крови. Желудок содержит большое количество промывных вод, окрашенных измененной кровью, темные сгустки. Слизистая желудка интенсивно замазана сукровицей, гематином. За счет срыгивания полноценно раздуть их просвет не представляется возможным. Грубой патологии в желудке и ДНК не выявлено.

Через сгусток, расположенный по правой стенке, проведена АПК, затем – инсуффлирован желпластан и сефадекс.

На остальные дефекты пищеводно–желудочного перехода проведена инсуффляция желпластана и сефадекса по разработанной методике.

При поступлении анализ крови (от 08.12.2014 г.): гемоглобин – 92 г/л, эритроциты –  $3,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $12,4 \times 10^9$ /л, АЧТВ – 36 с, Нt – 28, протромбиновый индекс – 95%.

09.12.2014 г. Состояние больного средней тяжести. Отмечает улучшение. Тошноты и рвоты нет. Диурез не нарушен, стула не было. АД=120/80 мм рт. ст. Пульс – 78 уд/мин, ритмичный.

10.12.14 г. Состояние больного с положительной динамикой. Жалоб нет. Тошноты и рвоты не отмечает, стул обычной окраски, мочеиспускание в норме. Пульс – 76 уд/мин, АД=120/70 мм рт. ст. На контрольной ЭФГДС от 10.12.14: над розеткой кардии по правой стенке дефект слизистой около  $0,5 \times 0,3$  см,

неглубокий, в дне фибрин и мелкий темный плоский тромб, по передней стенке дефект 0,5×0,3 см, неглубокий, в дне фибрин с вкраплениями гематина. На оба дефекта нанесены с помощью инсуффлятора желпластан в комбинации с сефадексом марки G-25.

11.12.2014 г. Жалоб не предъявляет. Больной – в удовлетворительном состоянии. Стул и мочеиспускание не нарушены. АД=120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Анализ крови от 11.12.2014 г.: эритроциты –  $3,4 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 105 г/л, лейкоциты –  $6,0 \times 10^9/л$ .

14.12.14 г. Жалоб не предъявляет. Состояние удовлетворительное. Произведена контрольная ЭФГДС от 14.12.14: Над розеткой кардии оба дефекта уменьшились в размерах, поверхностные, хорошо эпителизируют.

16.12.14 г. Больной выписан домой на дальнейшее амбулаторное лечение в условиях поликлиники по месту жительства.

#### **4.2. Применение разработанного способа профилактики рецидива кровотечения у больных с синдромом Меллори–Вейсса, имеющих признаки неустойчивого гемостаза**

У больных с разрывно–геморрагическим синдромом признаки неустойчивого гемостаза (сгусток или тромбированный сосуд в дефекте) были выявлены у 57 пациентов.

В группе наблюдения 28 пациентам проводилась превентивная эндоскопическая профилактика возобновления кровотечения путем разработанной методики. Возобновление кровотечения было отмечено у 1 больного с глубоким разрывом (III стадия), расположенным по правой стенке пищеводно–желудочного перехода. Повторный эндоскопический гемостаз у этого пациента проводили разработанным комбинированным способом: вначале проводилась аргоно–плазменная коагуляция тромбированного сосуда, а затем осуществляли нанесение желпластана и сорбента. В этой группе оперативных вмешательств не проводилось, летальных исходов не было.

При наблюдении за 29 больными группы контроля с СМВ и признаками неустойчивого гемостаза рецидив кровотечения был отмечен у 5 больных.

Кровотечение у них было остановлено традиционными методами эндоскопического гемостаза. Хирургического лечения не потребовалось.

В группе контроля умерло 2 пациента: у больного К., 51 года, страдающего хроническим алкоголизмом, смерть наступила в результате острой кровопотери на фоне алкогольной болезни. У больного Т., 85 лет, летальный исход был связан с прогрессированием основного заболевания на фоне анемии.

Для подтверждения вышесказанного приводим клинические примеры.

Больная Р., 87 лет (история болезни №63057), поступила 12.10.2013 г. в хирургическое отделение БУЗ ВО "ВГКБСМП №1" в порядке срочной помощи с диагнозом: Синдром Меллори–Вейсса. Нестабильно остановившееся кровотечение.

На экстренной ЭФГДС от 12.10.2013: Пищевод проходим, в просвете его мазки алой крови, в области розетки кардии по левой стенке кзади расположен фиксированный сгусток. На сгусток проведена пневмоинсуффляция желпластана в комбинации с сефадексом марки G-25 по разработанной методике.

При поступлении анализ крови (от 12. 10. 2013): эритроциты –  $3,07 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 93 г/л, лейкоциты  $4,2 \times 10^9/л$ , гематокрит – 36, АЧТВ – 26 сек, протромбиновый индекс – 100%, фибриноген – 3,6 г/л, тромбиновое время – 15 с.

13.10.2013 г. Состояние стабильное, больной отмечает улучшение. Рвоты и стула не отмечает. Жалуется на слабость. АД=130/70 мм рт. ст. Пульс– 86 уд./мин. Проведена контрольная ЭФГДС от 13.10.13: В просвете желудка крови нет, дефект слизистой в области розетки кардии  $0,5 \times 0,2$  см, в дне фибрин, гематин. На дефект проведена инсуффляция желпластана в сочетании с сефадексом по предлагаемому способу.

15.10.2013: Состояние удовлетворительное. Больного ничто не беспокоит. Стул – после клизмы. Отмечается стабильная гемодинамика. На ЭФГДС от 15.10.13: дефект слизистой в области розетки кардии уменьшился в размерах, с эпителизацией краев и дна дефекта. Язва луковицы ДНК прежних размеров, в дне

фибрин, гематин. На оба дефекта проведена инсуффляция желпластана и сефадекса по разработанной методике.

16.10.2013: Состояние удовлетворительное. Жалоб нет. АД=140/80 мм рт. ст. Пульс– 88 уд./мин., аритмичный. Стул обычной окраски. На ЭФГДС в динамике от 16.10.13: Дефект в области розетки, эпителизировался. Язва ДНК уменьшается в размерах, в дне фибрин, появились грануляции и краевая эпителизация. Анализ крови от 16.10.13: гемоглобин – 105 г/л, эритроциты –  $3,2 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты –  $5,8 \times 10^9/л$ .

21.10.2013 г. Больная выписана домой с рекомендациями.

Больная М., 85 лет (история болезни № 29280), поступила 28.09.2014 г. в порядке срочной помощи в ПИТ ОХО–I БУЗ ВО "ВГКБСМП №1" с диагнозом: Синдром Меллори–Вейсса. Нестабильно остановившееся кровотечение.

На экстренной ЭФГДС от 28.09.2014 г.: Пищевод проходим, над розеткой кардии фиксированный темный сгусток крови до 0,6 см в диаметре, дефект под ним не визуализируется. На сгусток нанесены желпластан в сочетании с сефадексом марки G–25 по разработанной методике. Анализ крови от 28.09.2014: гемоглобин – 124 г/л, эритроциты –  $4,31 \times 10^{12}/л$ , фибриноген – 2,2 г/л, АЧТВ – 45 сек, протромбиновый индекс – 86%, тромбиновое время – 15 с, гематокрит – 45.

29.09.2014 г. Состояние больной средней тяжести. Беспокоит слабость. Стула и рвоты не отмечает. Мочеиспускание не нарушено. АД=145/90 мм рт. ст. Пульс– 88 уд./мин., аритмичный.

30.09.2014 г. Состояние без изменений, средней тяжести. АД=140/80 мм рт. ст. Пульс – 86 уд/мин, аритмичный. Живот мягкий, безболезненный. Стул был обычной окраски, мочеиспускание в норме. На ЭФГДС от 30.09.14: Пищевод проходим, в области розетки визуализируется аррозированный сосуд не более 0,03 см в Д. На тромбированный сосуд проведена АПК и инсуффлирован желпластан в комбинации с сефадексом марки G–25.

01.10.2014 г. Состояние удовлетворительное. Жалоб нет. Рвоты и тошноты не отмечает. Мочеиспускание не нарушено, стул обычной окраски.

03.10.2014: Состояние без ухудшения. Жалоб нет. АД – 140/90 мм рт. ст. Пульс составляет 82 уд/мин. На ЭФГДС от 03.10.14: Пищевод проходим, в области розетки аррозированный сосуд не визуализируется, на месте сосуда точка гематина. Проведена пневмоинсуффляция желпластана и сефадекса по разработанной методике. Анализ крови от 03.10.14: эритроциты –  $4,3 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 128 г/л, лейкоциты –  $5,4 \times 10^9/л$ .

04.10.2014: Больная в удовлетворительном состоянии выписана домой с рекомендациями.

Больная З., 64 лет (история болезни № 70493), поступила в хирургическое отделение 30.11.2014 г. в ОХО–I БУЗ ВО "ВГКБСМП №1" в порядке срочной помощи с диагнозом: Синдром Меллори–Вейсса. Состоявшееся кровотечение.

На экстренной ЭФГДС от 30.11.2014: Пищевод проходим. В области розетки кардии по передней стенке виден плотнофиксированный темный сгусток. Слизистая вокруг гиперемирована. Оценить размеры дефекта невозможно из-за наличия умеренного количества жидкости "кофейной гущи", пенистой слизи. Складки невысокие продольно извилистые. Слизистая замазана гематином. Привратник округлый, сомкнут. Луковица ДНК деформирована на выходе. Слизистая луковицы гиперемирована. На передней стенке определяется свежий рубец длиной 0,7 см. Постбульбарные отделы без особенностей.

С целью повышения надежности гемостаза и профилактики возобновления кровотечения на область сгустка проведена пневмоинсуффляция желпластана в комбинации с сефадексом марки G–25 по разработанной методике.

При поступлении анализ крови: гемоглобин – 76 г/л, эритроциты –  $2,53 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты –  $6,0 \times 10^9/л$ .

01.12.2014 г. Состояние больной средней тяжести. Беспокоит слабость. АД=140/90 мм рт. ст. Пульс – 86 уд/мин. Мочеиспускание не нарушено. Стула отмечено не было.

02.12.2014 г. Состояние больной с положительной динамикой. Жалоб особых не предъявляет. На контрольной ЭФГДС от 02.12.2014: Дефект слизистой оболочки в области розетки размером 1,3×0,2 см, неглубокий, выполнен гематином. На область дефекта проведена инсуффляция желпластана в сочетании с сефадексом.

06.12.2014 г. Состояние удовлетворительное. Жалоб нет. Стул самостоятельный, окраска его обычная, мочеиспускание в норме. АД=130/80 мм рт. ст. Пульс – 88 уд/мин, аритмичный.

ЭФГДС от 06.12.2014 г.: Дефект слизистой области розетки уменьшается в размерах, поверхностный, линейной формы, длиной 0,8 см, прикрытый фибрином, с выраженной краевой эпителизацией. Анализ крови от 06.12.2014 г.: гемоглобин – 83 г/л, эритроциты –  $2,74 \times 10^{12}$  /л, лейкоциты –  $4,0 \times 10^9$ /л.

12.12.2014 г.: Больная выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение по месту жительства у хирурга.

#### **4.3. Возможности превентивного (профилактического) лечения больных с состоявшимся кровотечением при синдроме Меллори–Вейсса комбинированным применением желпластана и сефадекса**

В группе больных с состоявшимся кровотечением было 35 пациентов. При анализе результатов лечения 18 больных группы наблюдения ни у кого кровотечение не возобновлялось. Оперативных вмешательств и летальных исходов здесь также не отмечалось.

В группе контроля с состоявшимся кровотечением из 17 пациентов с синдромом Меллори–Вейсса повторных кровотечений выявлено не было. Летальных исходов и операций в этой группе также не отмечено.

Приводим клинический пример.

Больная И., 41 года (история болезни № 74167), поступила 16.12.2014 г. в хирургическое отделение БУЗ ВО "ВГКБСМП №1" в порядке срочной помощи с

диагнозом: Разрывно–геморрагический синдром (синдром Меллори–Вейсса). Состоявшееся кровотечение.

На экстренной ЭФГДС от 16.12.2014 г.: Пищевод проходим, слизистая его в н/3 очагово гиперемирована, над розеткой кардии по левой и задней стенкам имеются два неглубоких дефекта слизистой размером по 0,7×0,1 см каждый, прикрытых гематином. Желудок содержит мутную жидкость и пенистую слизь. Слизистая очагово гиперемирована, нерезко истончена. Привратник округлый, сомкнут. Постбульбарные отделы с несколько возвышенными и расширенными складками. На оба дефекта в области розетки кардии проведена поочередно пневмоинсуффляция желпластана в сочетании с сефадексом G–25 по предложенной методике.

Анализ крови при поступлении: гемоглобин – 120 г/л, эритроциты –  $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $6,0 \times 10^9$ /л, фибриноген – 2,6 г/л, Ht – 36, протромбиновый индекс – 97%.

Через 1 день, 18. 12. 2014 г. Состояние больной удовлетворительное. Жалоб нет. Тошноты и рвоты нет. Стул обычного окраса. АД=120/70 мм рт. ст. Пульс – 80 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный.

20.12.2014 г. Состояние больного хорошее. Жалоб нет. Стул в норме. АД=115/70 мм рт. ст. Пульс – 78 уд/мин. На контрольной ЭФГДС от 20.12.14: дефекты над розеткой кардии полностью эпителизировались.

22.12.2014 г. Больная выписана домой с рекомендациями.

Анализ причин рецидивов кровотечения у пациентов с разрывно–геморрагическим синдромом показал, что важное значение для эндоскопического гемостаза имеют глубина кровотокащего дефекта и его локализация. У всех больных рецидивы кровотечения возникали при глубоких разрывах, проникающих сквозь всю слизисто–подслизистую основу и имеющих пищеводно–желудочную локализацию с преимущественным расположением на правой стенке, где проходят крупные сосуды. Такое расположение



кровооточающих разрывов представляет во время проведения лечебной эндоскопии определенные трудности для достижения надежного гемостаза.

Подводя итог проведенным клиническим исследованиям, следует отметить, что у всех больных группы наблюдения, которым проводилось эндоскопическое лечение разработанным способом, после пневмоинсуффляции порошкообразных желпластана и сефадекса марки G-25 на поверхности кровооточающих дефектов образовывался защитный нерастворимый гидрогелевый слой, обладающий гемостатическими и цитопротективными свойствами. Этот гидрогелевый гемостатический состав, благодаря своим адгезивным свойствам, плотно лежал на кровооточающем дефекте и защищал его от воздействия соляной кислоты и пепсина и при этом создавал условия для активного протекания репаративных процессов.

При повторных осмотрах во время ЭФГДС установлено, что гидрогелевый состав удерживался на поверхности дефекта до 4–5 суток. При этом обратили внимание, что репаративный процесс в группе наблюдения при таком цитопротективном лечении протекал быстрее и качественнее по сравнению с контролем.

Так, сроки заживления дефектов в группе наблюдения составили  $4,7 \pm 0,25$  дня ( $p < 0,05$ ). В группе контроля сроки заживления дефектов соответствовали  $9,7 \pm 0,55$  дня ( $p < 0,05$ ).

Отмечено, что при разрывах в пределах слизистого и подслизистого слоя (I – II стадия синдрома) заживление разрывов при лечении желпластаном и сефадексом марки G-25 происходило путем эпителизации (рисунок 8). Это совпадает с данными других авторов [7, 21, 125, 221].

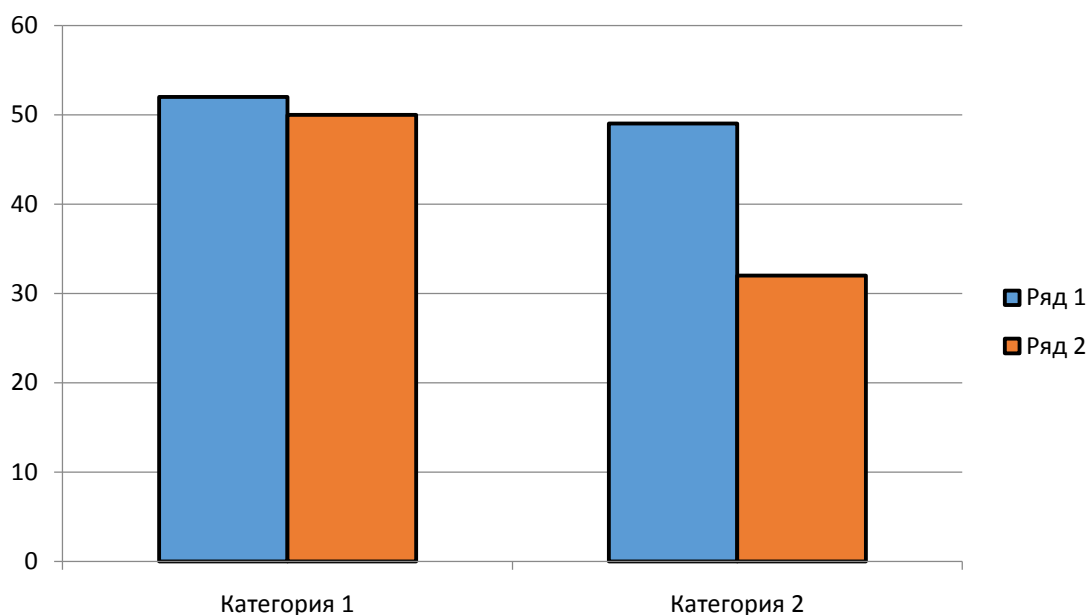


Рисунок 8 – Количество больных с синдромом Меллори–Вейсса, у которых произошла эпителизация дефектов после лечения в сравнительных группах  
Итоговые результаты лечения больных с СМВ представлены в таблице 7.  
Таблица 7 – Результаты лечения пациентов с разрывно–геморрагическим синдромом в группе наблюдения и в группе контроля (абс/%)

Показатели	Группа наблюдения (n=52)	Группа контроля (n=50)	p – уровень
окончательная остановка кровотечения, стойкий гемостаз	51/98,1%	43/86%	p<0,05
повторные кровотечения	1/1,9%	7/14%	p<0,001
неотложная операция	–	1/2%	p>0,05
летальность	–	2/4%	p>0,05
сроки заживления дефектов (дни)	4,7±0,25	9,7±0,55	p<0,05
эпителизация дефектов	49/94,2%	32/64,0%	p<0,05
сроки госпитализации (койко–дни)	5,0±0,5	8,0±1,2	p<0,05

Как видно из данных таблицы 7, применение желпластана в сочетании с сефадексом G-25 является эффективным методом остановки геморрагии и профилактики рецидивных кровотечений у больных с разрывно-геморрагическим синдромом.

Таким образом, разработанный и внедренный в клиническую практику, способ лечения разрывно-геморрагического синдрома (Меллори-Вейсса) с комбинированным применением местного гемостатического средства и гидрофильного гранулированного сорбента способствует усилению гемостатического эффекта. Предлагаемый способ обеспечивает поликомпонентное воздействие указанных порошкообразных медикаментозных средств, позволяющее надежно остановить кровотечение, уменьшить частоту рецидивов геморрагий, сократить сроки лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из всех гастродуоденальных кровотечений более 80% составляют геморрагии из верхних отделов ЖКТ. За последние два десятилетия число пациентов с синдромом Меллори–Вейсса увеличилось в 2 – 2,5 раза [7, 45, 46, 102, 115, 125, 130, 168, 175, 180, 221]. При лечении больных с разрывно–геморрагическим синдромом важное значение имеет эндоскопический гемостаз. Результаты применения уже известных методов эндоскопического гемостаза не всегда удовлетворяют практических врачей по причине не уменьшающегося роста рецидивов кровотечения. По данным разных авторов число рецидивных геморрагий при синдроме Меллори–Вейсса колеблется от 6 до 42%, а общая летальность составляет 4,7 – 12,0% [7, 37, 46, 140, 221]. Разработка совершенно новых методов эндоскопического лечения разрывно–геморрагического синдрома (Меллори–Вейсса) является актуальной задачей клинической хирургии [7, 45, 51, 114, 115, 117, 120, 121, 125, 130, 157, 168, 175, 177, 185, 191].

Пониманию этиопатогенетических основ СМВ способствовал тщательно проведенный анализ 102 клинических случаев гастродуоденальных кровотечений неязвенной этиологии в Воронежском специализированном Центре ЖКК на базе БУЗ ВО ВГКБСМП № 1 г. Воронеж и клиники факультетской хирургии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко [7, 125, 130].

Проведенное интегрированное морфологическое, гистоморфологическое, биофизическое, топографо–анатомическое, экспериментальное и клиническое исследование учеников научной школы профессора Е.Ф. Чередникова позволило выявить новые, неизвестные ранее закономерности развития СМВ у человека, признанные научным открытием [19, 24, 43, 44, 221].

Если об этиологических факторах накоплено много сведений (повышение внутрибрюшного и внутрижелудочного давления, функциональная интервенция в виде рвоты, алкоголь и другое), то в вопросах патогенеза и лечения пациентов с СМВ следует отметить отсутствие единой концепции среди хирургов,

эндоскопистов и врачей клинической практики [7, 45, 48, 125, 130]. В основе этого заболевания лежит не только разрыв стенки пищевода и кардии как таковой, но и совокупность факторов, которые формируют сам синдром заболевания. А суть этого синдрома состоит как в наличии причин, приводящих к появлению острого разрыва в стенке пищеварительного тракта, так и в самом кровотечении из этого дефекта с развитием анемии в последующем [7, 125, 224].

Кровоточащие разрывы пищеводно–желудочного перехода и кардии при СМВ имеют линейную форму, мягкие, эластичные и податливые края, что способствует механическому спадению стенок дефекта. Такая склонность к спонтанному гемостазу наблюдается, в основном, у больных с поверхностными дефектами. Это дает основание большинству хирургов быть сторонниками консервативного лечения этого синдрома [7, 22, 101, 102, 221]. При глубоких разрывах стенки пищеварительного тракта, достигающих до мышечного слоя, часто наблюдаются рецидивы кровотечения. Кроме того, многие хирурги и эндоскописты направляют свои усилия на совершенствование методов эндоскопического гемостаза, разработку новых способов лечения разрывно–геморрагического синдрома [221].

При этом все клиницисты единодушны в том, что лечебная эндоскопия является единственно ургентным способом лечения больных с СМВ [7, 8, 36, 41, 42, 45, 47, 50, 51, 56, 61, 85, 92, 95, 108, 115, 125, 132, 142, 143, 148, 157, 163, 221].

Целью исследования явилась разработка метода лечения синдрома Меллори–Вейсса, позволяющего повысить эффективность местного гемостаза, снизить риск повторного кровотечения и сократить сроки лечения пациентов.

При этом в исследовании были поставлены следующие задачи:

1. В эксперименте изучить влияние порошкообразных гемостатических средств и гранулированных сорбентов на систему агрегатного состояния крови и выявить наилучший вариант их оптимальной комбинации для достижения надежного гемостатического результата.

2. Разработать метод эндоскопического гемостаза путем комбинированных инфузий желпластана с гранулированным сорбентом и оценить его эффективность по окончательной остановке кровотечения у больных с разрывно–геморрагическим синдромом.
3. Оценить репаративную эффективность желпластана в сочетании с сефадексом G–25 при местном лечении кровоточащих дефектов пищеводно–желудочного перехода при синдроме Меллори–Вейсса.
4. Изучить эффективность клинического применения разработанного способа эндоскопического лечения у больных с синдромом Меллори–Вейсса по показателям частоты рецидивов кровотечения и срокам госпитализации.

В поисках надежного стандарта лечения больных с СМВ наше внимание привлекли местные гемостатические средства, в частности, желпластан, который является порошкообразным гемостатиком, содержащим различные факторы свертывания крови в плазме крупного рогатого скота, обладает способностью ускорять процессы репаративной регенерации и изначально наделен антибактериальными свойствами. Это дало нам основание предполагать, что включение местного гемостатического средства в комбинации с гранулированным сорбентом для эндоскопического лечения СМВ может обеспечить надежный гемостаз и улучшить результаты лечения выбранной нами нозологической группы категории больных.

Дизайн диссертационного исследования формировался в соответствии с поставленными задачами. Работа велась в двух направлениях.

**Первое направление** включало экспериментальную оценку влияния порошкообразного гемостатического препарата и гранулированных сорбентов на систему регуляции агрегатного состояния крови и выявлению их наилучшей комбинации для достижения надежного гемостаза.

**Второе направление** рассматривало разработку простого эффективного метода эндоскопической остановки кровотечения у больных с разрывно–геморрагическим синдромом.

Экспериментальный раздел выполнен с кровью здоровых доноров *in vitro*. Оценка влияния порошкообразного гемостатического средства и гранулированных сорбентов на систему гемостаза производилась на электрокоагулографе Н-334. В качестве гемостатика использован порошкообразный желпластан, из гранулированных сорбентов исследовали асептисорб-Д, асептисорб-ДТ, сефадекс марки G-25.

Исследования *in vitro* проводили с кровью каждого донора в трех сериях. Каждая серия включала в себя по 17 опытов ( $n=17$ ). В первой контрольной серии опытов использовалась кювета с кровью донора без порошкообразных исследуемых препаратов. Донорскую кровь брали из кубитальной вены стерильной иглой. Пробирку с 3,8%-ым раствором цитрата натрия, после удаления первых капель крови, свободно вытекающих из иглы, заполняли кровью в соотношении 9:1. Ячейки коагулографа Н-334 прогревались до 37°C. Затем записывалась электрокоагулограмма цитратной крови. Для этого в ячейку с цитратной кровью дополнительно добавляли раствор хлорида кальция и помещали ее в термостатирующую камеру с качающимся ячейкодержателем. После закрытия камеры включали мотор, останавливая при этом секундомер.

Для определения реальных временных значений показателей электрокоагулограммы, фиксируемое секундомером, использовалось время от начала добавления раствора кальция до момента записи электрокоагулограммы ( $t_0$ ).

Во второй серии опытов ( $n=17$ ) для оценки гемостатической активности исследуемых порошкообразных препаратов использовалась следующая методика. В прогретую ячейку коагулографа вводили 0,1 мл цитратной крови, а затем добавляли порошкообразный препарат (желпластан, асептисорб-Д, асептисорб-ДТ или сефадекс G-25) по 1,0 мг и раствор кальция хлорида – по 0,1 мл 0,025 М, включая при этом секундомер. Затем эту ячейку помещали в термостатирующую камеру качающегося ячейкодержателя, после закрытия камеры и включения мотора останавливали секундомер.

Перед выполнением третьей серии опытов было проведено исследование *in vitro* по выявлению лучшей совместимости желпластана с одним из

гранулированных сорбентов. Проведенные исследования показали лучшую совместимость желпластана с сефадексом G-25. При этом использовалась следующая методика. В прогретую ячейку электрокоагулографа вводили 0,1 мл цитратной крови, затем в ячейку добавляли желпластан 0,5 мг в сочетании с 0,5 мг сефадекса G-25 и раствор кальция хлорида 0,1 мл 0,025 М, после чего включали секундомер. Ячейку, заполненную порошкообразными препаратами и цитратной кровью с раствором кальция хлорида, вставляли в термостатирующую камеру с качающимся ячейкодержателем. После закрытия камеры включался мотор и останавливался секундомер.

Для определения реальных временных значений показателей электрокоагулограммы, фиксируемое секундомером, использовалось время от начала добавления раствора кальция хлорида до момента записи электрокоагулограммы ( $t_0$ ).

В эксперименте *in vitro* определяли следующие параметры в секундах:  $t_0$  – время с момента забора крови до записи электрокоагулограммы;  $t_1$  – начало свёртывания крови;  $t_2$  – окончание свёртывания крови;  $T$  – продолжительность свёртывания крови;  $t_3$  – начало ретракции и фибринолиза (сек). Также определялась скорость процесса свёртывания крови в относительных единицах:  $V_{c1}$  – в первую минуту;  $V_{c2}$  – во вторую минуту;  $V_{c3}$  – в третью минуту, а также  $A_0$  – минимальная амплитуда, определяющая плотность сгустка и  $A_m$  – максимальная амплитуда показателя гематокрита.

**Клиническая часть** исследования была посвящена разработке способа лечения разрывно-геморрагического синдрома, который позволил бы улучшить результаты лечения больных с СМВ и повысить эффективность местного гемостаза. При разработке нового способа лечения в качестве средств воздействия на кровоточащие дефекты было предложено использовать лекарственную субстанцию на основе порошкообразного гемостатического средства желпластана и гранулированного сорбента сефадекса G-25, которые наносятся на кровоточащие дефекты при трансэндоскопической инсуффляции.

Клинический раздел **второго** направления основан на анализе результатов лечения 102 больных с синдромом Меллори-Вейсса, находившихся на лечении в



БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» г. Воронежа. Из всех пациентов с СМВ мужчин было 82 чел. (80,4%), женщин – 20 чел. (19,6%). Пик заболеваемости у мужчин приходился на возраст 32 – 52 лет. У женщин пик заболеваемости был отмечен дважды: в 33 – 53 года и в 60 – 75 лет.

В полиэтиологическом механизме возникновения СМВ у лиц обоего пола в возрасте 30 – 55 лет выявлена приоритетность злоупотребления алкоголем (79/77% всех наблюдений). У женщин в возрасте 60–75 лет второй пик заболеваемости объясняется наличием возрастных гормональных изменений и сопутствующей патологией.

Синдром Меллори-Вейсса встречался у 45% мужчин, чья работа была связана с тяжелым физическим трудом, а также у пациентов с вредными привычками (злоупотребление алкоголем и курение – слесари–сантехники, монтажники, каменщики, грузчики и т.д.). У неработающих пациентов заболевание встречалось в 2 раза реже – 22%, у лиц умственного труда – в 17% и у больных пожилого и старческого возраста – в 16% всех наблюдений. Пусковыми факторами, приведшими к развитию разрывно-геморрагического синдрома, явились: злоупотребление алкоголем (79 чел./77,5%), многократная рвота различного происхождения (9 чел./8,8%), тяжелые физические нагрузки (5 чел./4,9%), тяжелый кашель (4 чел./3,9%), хроническая почечная недостаточность (3 чел./2,9%).

Проведенные нами эндоскопические исследования показали, что из 102 пациентов с СМВ скользящая грыжа диафрагмы выявлена в 7/6,9% случаях; язвенная болезнь желудка и ДПК – у 22/21,3% пациентов; гастрит – у 87/85,5% больных; расширение вен пищевода – у 5/4,9% пациентов с циррозом печени, эзофагит и недостаточность механизма замыкателного аппарата кардии были отмечены у 12/11,8% больных.

Кровоточащие дефекты при СМВ по своей локализации распределились следующим образом: пищеводно–желудочный переход – у 88/86,3% больных, кардиальные – у 3/2,9%, пищеводные – у 11/10,8%.

В пищеводно–желудочном переходе дефекты располагались на правой стенке у 39/38,2% больных, на задней – у 35/34,3% пациентов, на передней– у 16/15,7% и на левой стенке – у 12/11,8%.

Длина дефектов варьировала в пределах 0,4 – 2,7 см. По размерам выделяли малые дефекты (до 1,0 см), средние (1,0 – 2,5 см) и большие дефекты (от 2,5 см и больше) [7, 125]. Малые размеры дефектов в нашем исследовании встречались у 77/75,5% больных, средние – у 23/22,5% и редко наблюдались большие дефекты ] – всего лишь у 2/2% пациентов.

Дефекты по глубине находились в пределах слизистого слоя (I стадия) – у 40/39,2% больных, слизисто–подслизистого слоя (II стадия) – у 57/55,9% и дефекты с повреждением мышечной основы (III стадия) – встречались лишь у 5/4,9% пациентов. СМВ IV стадии мы не наблюдали.

Дефекты имели единичный характер в 72/70,6% случаях. Реже отмечались множественные дефекты – у 30/29,4% больных. У больных со скользящей грыжей пищеводного отверстия диафрагмы чаще встречались множественные разрывы. Количество разрывов и их длина на объём кровопотери не влияли.

Больные с синдромом Меллори-Вейсса по эндоскопической картине распределились таким образом: продолжающееся кровотечение было выявлено у 10/9,8% больных; тромбированный сосуд или сгусток (признаки неустойчивого гемостаза) отмечались у 57/55,9% пациентов и видимые пятна гематина (признаки состоявшегося кровотечения) наблюдались у 35/34,3% больных.

По степени тяжести ЖКК (А.И. Горбашко, 1985) пациенты распределились следующим образом: легкая степень отмечалась у 54/52,9% пациентов, степень средней тяжести – у 34/33,4% и тяжелая степень – у 14/13,7% больных.

102 больных были разделены на две группы: группу контроля и группу наблюдения. При этом использовался метод случайной выборки. В группу наблюдения вошли 52 пациента, при лечении которых использовали разработанный способ лечения разрывно–геморрагического синдрома, включающий комбинированное применение с помощью эндоскопа

гемостатического средства и гранулированного сорбента. При этом, больным с продолжающимся кровотечением (6 чел) применяли комбинированный способ эндоскопического гемостаза: активное кровотечение вначале останавливали инфльтрационным или коагуляционным методом (предпочтение – аргоно–плазменная коагуляция), а затем для повышения надежности гемостаза и профилактики возобновления кровотечения на область разрыва с помощью инсуффлятора наносили порошкообразный желпластан в количестве 0,2 г с последующей инсуффляцией сефадекса марки G–25 в количестве 0,3 г (Патент на изобретение РФ № 2633925).

У больных с признаками неустойчивого гемостаза (28 чел.) использовали разработанный способ цитопротективного воздействия на сгусток и тромбированный сосуд комбинированным нанесением на область дефекта местного гемостатика желпластана 0,2 г в сочетании с гранулированным сорбентом сефадексом G–25 в количестве 0,3 г во время проведения лечебной эндоскопии с целью профилактики возобновления кровотечения. При этом, выделяли больных с локализацией разрывов по правой стенке пищеводно–желудочного перехода, которых относили к группе с высокой угрозой рецидива кровотечения [7, 125, 221]. Этим пациентам вначале производили аргоно–плазменную коагуляцию (АПК) тромбированного сосуда, а затем – пневмоинсуффляцию желпластана и сефадекса G–25 также с целью предотвращения рецидива кровотечения.

У пациентов с состоявшимся кровотечением (18 чел.) на область дефекта с помощью эндоскопа наносили гемостатический порошкообразный желпластан в сочетании с сефадексом G–25 по разработанной методике. Повторную лечебную эндоскопию с комбинированным применением желпластана и сефадекса у больных с разрывно–геморрагическим синдромом осуществляли через 4–5 дней.

Группы контроля и группы наблюдения по этиологии кровотечений, по возрасту и полу, по сопутствующим заболеваниям, характеру кровотечения, размерам кровоточащего дефекта, продолжительности наблюдения были сопоставимы.

В группе контроля (50 чел) использовались общеизвестные методы эндоскопической остановки кровотечения (обкалывание аминокaproновой кислотой, сосудосуживающими препаратами, диатермокоагуляция, аргоно–плазменная коагуляция и др.) без применения местного гемостатического средства и гранулированного сорбента.

В комплексную терапию пациентам обеих групп включали антациды, ингибиторы протонной помпы (омепразол, оmez, нексиум), инфузионно–трансфузионную, гемостатическую, симптоматическую терапии.

Все исследования проведены с учетом требований этического комитета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 1 от 26.05.2015 г.), при письменном согласии всех больных, при соблюдении соответствующего законодательства Российской Федерации и международных нормативно–правовых актов, ратифицированных Российской Федерацией в сфере научных исследований: Хельсинская Декларация Всемирной ассоциации "Этические принципы проведения научных исследований с участием человека" (1964) с поправками 2000 года; приказ Минздрава РФ № 200–Н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики" от 01.04.2016 г.

Оценка результатов лечения пациентов проводилась по основным клиническим и эндоскопическим критериям: сроки достижения окончательного гемостаза, частота возобновления кровотечения, размеры кровоточащих дефектов и качество их заживления, наличие неотложных оперативных вмешательств, цифры летальности и сроки лечения в стационаре.

В экспериментальной части исследования установлено, что исследуемая кровь здорового человека начинает процесс свертывания  $t_1$  на  $186 \pm 9$  секунде. При добавлении различных гранулированных сорбентов происходит ускорение начала свертывания крови ( $t_1$ ): асептисорб–ДТ – на  $64 \pm 3$  секунде, асептисорб–Д – на  $58 \pm 2,6$  секунде, и сефадекс марки G–25 – на  $42 \pm 1,87$  секунде.

Процесс окончания свертывания крови у здорового человека ( $t_2$ ) был зафиксирован на  $384 \pm 20$  секунде. Заканчивается этот процесс в присутствии

гранулированных сорбентов: асептисорб–Д – на  $178 \pm 9,5$  секунде, сефадекс марки G–25 – на  $162 \pm 8,6$  секунде, асептисорб–ДТ – на  $202 \pm 11$  секунде.

Длительность свертывания крови у здорового человека составила  $T = 198 \pm 8$  секунд. У асептисорба–Д и сефадекса G–25 время продолжительности свертывания крови ( $T$ ) составило 120 секунд, а у асептисорба–ДТ –  $138 \pm 9$  секунд.

Скорость же свёртывания крови у здорового человека в течение первых трёх минут в итоге составила:  $V_{c1} = 0,183 \pm 0,02$ ,  $V_{c2} = 0,283 \pm 0,04$ ,  $V_{c3} = 0,016 \pm 0,002$ . Асептисорб–ДТ отставал от базовой скорости на первых двух минутах и только на третьей минуте скорость свёртывания крови у него возросла и составила  $V_{c3} = 0,43 \pm 0,077$ ,  $V_{c2} = 0,16 \pm 0,025$ , и  $V_{c1} = 0,13 \pm 0,01$ , соответственно.

Асептисорб–Д образовывал сгусток в первые две минуты. При этом, скорость свёртывания на первой минуте вначале отставала от скорости свёртывания крови здорового человека и составляла  $V_{c1} = 0,13 \pm 0,01$ , а на второй минуте у асептисорба–Д скорость свёртывания увеличилась до  $V_{c2} = 0,48 \pm 0,07$ .

Сефадекс G–25, как показали исследования, образовывал сгусток также за две минуты, но основная скорость свертывания в его присутствии приходилось на первую минуту. При этом скорость свертывания крови у сефадекса G–25 на первой минуте составила  $V_{c1} = 0,383 \pm 0,04$ , на второй минуте – она несколько уменьшилась до  $V_{c2} = 0,216 \pm 0,034$ , при этом оставаясь достаточно высокой. Плотность сгустка у исследуемых всех препаратов была примерно идентичной. У всех гранулированных сорбентов показатель фибринолиза, характеризующий устойчивость сгустка, также был примерно одинаковым.

Таким образом, удалось установить, что асептисорб–Д, асептисорб–ДТ и сефадекс марки G–25 обладают хорошей гемостатической активностью. По времени сокращения свертывания все исследуемые сорбенты находятся примерно на одинаковом уровне, но при использовании сефадекса марки G–25 процесс свертывания крови начинается раньше всех, но важно отметить, что и скорость свертывания крови в присутствии сефадекса G–25 максимальна на первой минуте. Выявленные гемостатические преимущества позволили отдать предпочтение сефадексу марки G–25.

Другой опыт *in vitro* позволил оценить гемостатический эффект желпластана в комбинации с сефадексом G-25. Лучшие итоговые результаты (быстрое начало и окончание свертывания крови, минимальная продолжительность свертывания, увеличение времени начала фибринолиза) выявлены при взаимодействии на цитратную кровь желпластана в сочетании с сефадексом марки G-25.

Обобщая проведенный эксперимент *in vitro* о влиянии порошкообразного гемостатика и гранулированных сорбентов на систему регуляции, агрегатного состояния крови, можно заключить, что желпластан и гранулированные сорбенты являются в разной степени гемостатическими средствами, способными ускорять скорость свертывания крови и удлинять время начала фибринолиза. При этом самый хороший результат был получен при сочетании желпластана и сефадекса марки G-25. Это дает нам основание предполагать, что их комбинированное применение может быть эффективным в клинической практике, в частности, при лечении гастродуоденальных кровотечений.

Дальнейшим продолжением диссертационного исследования явилась разработка способа эндоскопического гемостаза пищеводно-желудочного кровотечения, позволяющего улучшить результаты лечения больных с СМВ.

Проведенные клинические исследования показали эффективность применения желпластана в комбинации с гранулированным сорбентом для лечения больных с синдромом Меллори-Вейсса.

Из общего числа больных с синдромом Меллори-Вейсса продолжающееся кровотечение было отмечено у 10 пациентов. У больных группы наблюдения с продолжающимся кровотечением (6 человек) первичная эффективность эндоскопического гемостаза была отмечена в 100%. После непосредственной остановки кровотечения всем больным группы наблюдения проводили профилактику возникновения повторного кровотечения разработанным методом путем нанесения на область источника геморрагии желпластана в сочетании с сефадексом марки G-25. Необходимо отметить, что ни у одного больного не возобновилось кровотечение, то есть первичный эндоскопический гемостаз у них

был окончательным и надежным. Летальных исходов, оперативных вмешательств у пациентов в группе наблюдения с продолжающимся кровотечением отмечено не было. В группе же контроля у пациентов с наличием продолжающегося кровотечения (4 человека) первичный эндоскопический гемостаз констатировался у всех больных, но рецидив кровотечения случился у двух пациентов. Одному пациенту с кровотечением из разрыва на правой стенке пищеводно–желудочного перехода была проведена экстренная операция – прошивание кровоточащего дефекта. Больной выписался с улучшением. Другому больному повторное кровотечение было остановлено эндоскопически. Летальных исходов у больных с продолжающимся кровотечением в группе контроля не отмечалось.

У больных с разрывно–геморрагическим синдромом признаки неустойчивого гемостаза (сгусток или тромбированный сосуд в дефекте) были выявлены у 57 пациентов. В группе наблюдения 28 пациентам проводилась превентивная эндоскопическая профилактика возобновления кровотечения путем разработанной методики. Возобновление кровотечения было отмечено у 1 больного с глубоким разрывом (III стадия), расположенным по правой стенке пищеводно–желудочного перехода. Повторный эндоскопический гемостаз у этого пациента проводили разработанным комбинированным способом: вначале проводилась аргоно–плазменная коагуляция тромбированного сосуда, а затем осуществляли нанесение желпластана и сорбента. Экстренных операций и летальных исходов не было.

При наблюдении за 29 больными группы контроля с СМВ и признаками неустойчивого гемостаза рецидив кровотечения был отмечен у 5 больных. Кровотечение у них было остановлено традиционными методами эндоскопического гемостаза. Хирургического лечения не потребовалось. В группе контроля умерло 2 пациента: у больного К., 51 года, страдающего хроническим алкоголизмом, смерть наступила в результате острой кровопотери на фоне алкогольной болезни. У больного Т., 85 лет, летальный исход был связан с прогрессированием основного заболевания на фоне анемии.

В группе наблюдения с состоявшимся кровотечением из 18 больных с разрывно–геморрагическим синдромом ни у одного из пациентов кровотечение не возобновлялось. Летальных исходов и операций здесь также не отмечалось.

В группе контроля с состоявшимся кровотечением из 17 пациентов с синдромом Меллори–Вейсса повторных кровотечений выявлено не было. Летальных исходов и операций в этой группе не отмечено.

Анализ причин рецидивов кровотечения у пациентов с разрывно–геморрагическим синдромом показал, что важное значение для эндоскопического гемостаза имеют глубина кровотокащего дефекта и его локализация. У всех больных рецидивы кровотечения возникали при глубоких разрывах, проникающих сквозь всю слизисто–подслизистую основу и имеющих пищеводно–желудочную локализацию с преимущественным расположением на правой стенке, где проходят крупные сосуды. Подобное расположение кровотокащих разрывов представляет серьезные технические трудности в ходе выполнения лечебной эндоскопии, что непосредственно влияет на качество достигаемого гемостаза.

Подводя итог проведенным клиническим исследованиям, следует отметить, что у всех больных группы наблюдения, которым проводилось эндоскопическое лечение разработанным способом, после пневмоинсуффляции порошкообразных желпластана и сефадекса марки G–25 на поверхности кровотокащих дефектов образовывался защитный нерастворимый гидрогелевый слой, обладающий гемостатическими и цитопротективными свойствами. Этот гидрогелевый гемостатический состав, благодаря своим адгезивным свойствам, плотно лежал на кровотокащем дефекте и защищал его от агрессивного воздействия соляной кислоты и ферментов желудочного сока, создавая тем самым отличные условия для активного протекания репаративных процессов.

При повторных осмотрах во время ЭФГДС установлено, что гидрогелевый состав удерживался на поверхности дефекта до 4–5 суток. При этом, обратили внимание, что репаративный процесс в группе наблюдения при таком цитопротективном лечении протекал быстрее и качественнее по сравнению с контролем. Так, сроки заживления дефектов в группе наблюдения составили



4,7±0,25 дня ( $p<0,05$ ). В группе контроля сроки заживления дефектов соответствовали 9,7±0,55 дня ( $p<0,05$ ).

Важно отметить, что при разрывах слизистого и подслизистого слоя (I – II стадия синдрома) заживление разрывов при использовании желпластана и сефадекса марки G–25 происходило без образования рубца в 94,2% ( $p<0,05$ ). Это совпадает с данными других авторов (7, 20, 21, 125, 221).

Разработанный и апробированный метод эндоскопического гемостаза путем комбинированных инсуффляций желпластана и гранулированного сорбента сефадекса G–25 позволил добиться окончательной остановки кровотечения у больных с разрывно–геморрагическим синдромом в 98,1% случаев.

Итак, предложенная, разработанная и апробированная методика лечения пациентов с СМВ с эндоскопическим комбинированным применением сефадекса G–25 и желпластана в комплексе со средствами консервативной терапии привела к снижению частоты возобновления кровотечения с 14,0% до 1,9% ( $p<0,001$ ) и сокращению сроков госпитализации с 8,0±1,2 до 5,0±0,5 койко–дней ( $p<0,05$ ).

В заключении автор хотел бы отметить, что в поисках «золотого стандарта» лечения разрывно–геморрагического синдрома (Меллори–Вейсса) предложен способ, воздействующий на основные звенья патогенеза этого заболевания: на появившийся источник кровотечения применяется комбинированное воздействие местным гемостатиком желпластаном с одновременным прикрытием образовавшегося дефекта цитопротективным гидрогелевым слоем сефадекса – аналогом прикрепленного слоя слизистого геля, являющегося ведущим компонентом цитопротекции во всем желудочно–кишечном тракте.

При создании именно этой лекарственной композиции были учтены и другие качества ее компонентов: желпластан содержит различные факторы свертывания крови, что повышает местный гемостаз; обладает адгезивными и антибактериальными свойствами; сефадекс устойчив в кислой и щелочной среде; имеет выраженную гидрофильность и адгезивность; обладает неспецифическими гемостатическими свойствами и антибактериальным действием; способен ускорять процессы репаративной регенерации.

При этом следует отметить, что, несмотря на относительно короткий срок собственных наблюдений (в течение трех лет), и, соответственно, небольшой клинический материал, проведенное собственное исследование позволяет на данном этапе предложить разработанный и апробированный в клинике способ лечения пациентов с разрывно–геморрагическим синдромом (синдромом Меллори–Вейсса) (Патент на изобретение № 2633925, Российская Федерация) принять за "золотой стандарт" лечения именно у данного контингента больных.

В то же время, при анализе полученных данных, следует с достаточной степенью уверенности предположить, что разработанный патогенетически обоснованный способ лечения синдрома Меллори–Вейсса следует включить в единую программу лечения гастродуоденальных кровотечений как язвенной, так и неязвенной этиологии.

## ВЫВОДЫ

1. Экспериментальные исследования по оценке гемостатических свойств гранулированных сорбентов и порошкообразных гемостатических средств позволили констатировать, что все они обладают в разной степени неспецифическими гемостатическими свойствами. Лидирующими по своей гемостатической активности оказались асептисорб-Д, сефадекс G-25 и желпластан. При этом лучший гемостатический результат был получен при сочетании желпластана и сефадекса G-25, что делает целесообразным их комбинированное применение.
2. Разработанный метод эндоскопического гемостаза путем комбинированных инсуффляций желпластана и гранулированного сорбента сефадекса G-25 позволил добиться окончательной остановки кровотечения у больных с разрывно-геморрагическим синдромом в 98,1% случаев.
3. Инсуффляция желпластана в сочетании с сефадексом G-25 при синдроме Меллори-Вейсса способствует цитопротективному воздействию на кровоточащие дефекты образовавшимся крупнозернистым гидрогелем, который стимулирует репаративную регенерацию, ускоряет процессы эпителизации дефектов с 64,0% до 94,2% ( $p < 0,05$ ) и сокращает сроки их заживления с  $9,7 \pm 0,55$  до  $4,7 \pm 0,25$  дней ( $p < 0,05$ ).
4. Применение в клинической практике разработанного способа эндоскопического лечения разрывно-геморрагического синдрома (синдрома Меллори-Вейсса) в комплексе со средствами консервативной терапии привело к снижению частоты возобновления кровотечения с 14,0% до 1,9% ( $p < 0,001$ ) и сокращению сроков госпитализации с  $8,0 \pm 1,2$  до  $5,0 \pm 0,5$  койко-дней ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В программу лечения больных с разрывно–геморрагическим синдромом (синдромом Меллори–Вейсса) следует включать способ эндоскопического лечения с применением местного гемостатического средства в комбинации с гранулированным сорбентом.
2. При выборе гемостатического средства и гранулированного сорбента для проведения эндоскопического гемостаза пищеводно–желудочных кровотечений следует использовать желпластан в сочетании с сефадексом G–25.
3. При диагностике синдрома Меллори–Вейсса обращать внимание на локализацию дефекта, тип кровотечения, стадию разрыва. При продолжающемся кровотечении рекомендуется применять комбинированный эндоскопический гемостаз: в начале следует применять инфльтрационный метод путем обкалывания дефекта аминокaproновой кислотой с последующей аргоноплазменной коагуляцией (АПК), а затем на область разрыва инсуффлировать порошкообразный желпластан и сефадекс марки G–25.
4. У больных с признаками неустойчивого гемостаза следует использовать способ цитопротективного воздействия на сгусток и тромбированный сосуд комбинированным нанесением на область дефекта местного гемостатика желпластана 0,2 г в сочетании с гранулированным сорбентом сефадексом марки G–25 в количестве 0,3 г во время проведения лечебной эндоскопии с целью профилактики рецидива кровотечения.
5. У пациентов с состоявшимся кровотечением на область дефекта с помощью эндоскопа следует наносить гемостатический порошкообразный желпластан в сочетании с сефадексом G–25. Повторную лечебную эндоскопию следует осуществлять через 4 – 5 дней.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АПК – аргоно–плазменная коагуляция

БАДС – биологически активные дренирующие сорбенты

ВБГ – внутрибрюшная гипертензия

ВБД – внутрибрюшное давление

ВГКБСМП №1 – Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1 (БУЗ ВО ВГКБСМП №1)

ВГМУ им. Н.Н. Бурденко – Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

ВГСЦ – Воронежский городской специализированный Центр по лечению пациентов с желудочно–кишечными кровотечениями

ГДК – гастродуоденальные кровотечения

ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКК – желудочно–кишечное кровотечение

ЖКТ – желудочно–кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛВ – лекарственное вещество

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПБС – передняя брюшная стенка

ПИТ – палаты интенсивной терапии

РГС – разрывно–геморрагический синдром

СИАГ – синдром интраабдоминальной гипертензии

СМВ – синдром Меллори–Вейсса

ЭФГДС – эзофагогастродуоденоскопия

Нв – гемоглобин

Нт – гематокрит

PS – пульс

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авторское свидетельство № 1805918 СССР, МКИ А61 3 17/00. Способ лечения язвенной болезни / Е.Ф. Чередников [и др.]; заявл. 02.04.91; опубл. 30.03.93, Бюл. №12. – 2 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
2. Адамян, А.А. Использование полимерного дренирующего сорбента «Гелевин» в лечении гнойных ран: методические рекомендации / А.А. Адамян, С.В. Добыш, А.А. Сопуев. – Москва, 1989. – 16 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
3. Адианов, В.В. Оптимизация лечения гастродуоденальных кровотечений у больных повышенного операционного риска / В.В. Адианов, Е.Ф. Чередников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 841 – 846.
4. Атипичные варианты течения синдрома Меллори–Вейсса / Ш.В. Тимербулатов, Р.А. Ямалов, Р.Б. Сагитов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, №3. – С. 27 – 32.
5. Баев, В.Е. Диагностика язвенных форм рака желудка / В.Е. Баев, Б.Б. Кравец, Е.Ф. Чередников. – Воронеж: Изд-во Воронеж гос. ун-та, 2003. – 112 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
6. Баранников, С.В. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы и гранулированного сорбента в комплексном эндоскопическом лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений: дис. канд. мед. наук / С.В Баранников. – Рязань, 2018. – 103 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
7. Баткаев, А.Р. Комплексное лечение неязвенных гастродуоденальных кровотечений с использованием внутрипросветной эндоскопии (экспериментально–клиническое исследование): дис... д-ра мед. наук / А.Р. Баткаев. – Воронеж, 2010. – 220 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

8. Баткаев, А.Р. Применение эндоскопической сорбционной терапии у больных с синдромом Меллори–Вейсса: автореф. дис. канд. мед. наук / А.Р. Баткаев. – Воронеж, 2002. – 25 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
9. Баширов, Р.А. Рекомендуемые энергетические параметры для биполярного гемостаза / Р.А. Баширов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Прил. 1. – С. 13.
10. Белозерская, Г.Г. Гемостатические средства местного действия (обзор) / Г.Г. Белозерская [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Химико–фармацевтический журнал. – 2006. – Т. 40, №7. – С. 9 – 15.
11. Биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении гнойно–некротических ран: метод. рекомендации / А.А. Адамян, С. В. Добыш, Л. Е. Килимчук [и др.]. – Москва, 2000. – 39 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
12. Богопольский, В.Е. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Е. Богопольский, А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых. – Москва: Издательский дом "Практическая медицина", 2016. – 352 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
13. Богун, Л.В. Острые желудочно–кишечные кровотечения. Острые и неотложные состояния в практике врача / Л.В. Богун. – 2008. – Текст (электронный) : непосредственный. – URL: // [urgent.health-ua.com/article/45.html](http://urgent.health-ua.com/article/45.html).
14. Бондаренко, А.А. Жидкостная диатермокоагуляция при эндоскопической остановке профузных язвенных гастродуоденальных кровотечений: автореф... дис. канд. мед. наук / А.А. Бондаренко. Воронеж, 2003. – 22 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
15. «Ваготил» в клинической практике при остановке острых желудочно–кишечных кровотечений / М.А. Васильев, С.А. Грипась, Ю.Н. Фролович [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2012. – Т. 47 – 48, №1 – 2. – С. 30.

16. Влияние размеров и локализации разрывов при синдроме Меллори–Вейсса на клиническое течение заболевания / Е.Ф. Чередников, Ю.В. Малеев, А.Р. Баткаев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Научно–медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – № 65. – С. 34 – 41.
17. Воробей, А.В. Неязвенные гастроинтестинальные кровотечения (сообщение второе) / А.В. Воробей, В.В. Климович, Д.И. Карпович. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. – 2010. – № 11. – С. 34 – 41.
18. Воробей, А.В. Неязвенные гастроинтестинальные кровотечения. Часть 1 / А.В. Воробей, В.В. Климович, Д.И. Карпович. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. – 2009. – №10. – С. 20 – 23.
19. Гистоморфологические основы развития синдрома Меллори–Вейсса / Е.Ф. Чередников, Ю.В. Малеев, А.В. Черных [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Морфологические аспекты причинных взаимодействий в биологии и медицине: материалы науч. конф. «II Должановские морфологические чтения». – Воронеж, 2006. – С. 171 – 174.
20. Деряева, О.Г. Комплексное лечение эрозивно–язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных многопрофильного стационара / О.Г. Деряева, Е.Ф. Чередников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 725 – 730.
21. Деряева, О.Г. Комплексное лечение эрозивно–язвенных кровотечений у больных многопрофильного стационара: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Г. Деряева; Воронеж. гос. мед. академия. – Воронеж, 2014. – 23 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
22. Диагностика и лечение больных с гастродуоденальными кровотечениями в специализированном центре: методические рекомендации / А.В. Чернов, Г.В. Полубкова, Е.Е. Чередников [и др.]. – Воронеж, 2014. – 35 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.



23. Дибиров, М.Д. Анализ эффективности методов эндоскопического гемостаза при кровотечениях из верхних отделов желудочно–кишечного тракта в ГКБ №50 за 2012 – 2014 гг. / М.Д. Дибиров, Л.В. Домарев, А.Е. Русских. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Приложение 1. – С. 30 – 31.
24. Диплом РАЕН № 324 на открытие. Закономерность развития разрывно–геморрагического синдрома у человека (синдрома Меллори–Вейсса) / Е.Ф. Чередников, Ю.В. Малеев, А.Р. Баткаев [и др.]; Воронеж. гос. мед. академия им. Н.Н. Бурденко. – № А – 410; заявл. 17.07.06; опубл. 25.01.07. – Текст (визуальный) : непосредственный.
25. Ермолов, А.С. Выбор метода гемостаза при желудочно–кишечном кровотечении / А.С. Ермолов, Т.П. Пинчук, Ю.С. Тетерин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Эндоскопическая хирургия. – 2012. – №3. – С. 3 – 8.
26. Заболотских, И.Б. Послеоперационная тошнота и рвота: механизм, факторы риска, прогноз и профилактика / И.Б. Заболотских. – М.: Практическая медицина. – 2009. – 96 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
27. Загидов, М.З. Тактика лечения синдрома Маллори–Вейсса / М.З. Загидов, А.М. Загидова, Ц.К. Валиева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сборник тезисов I конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». – Москва, 2005. – С. 14.
28. Задорожний, А.М., Изменение слизистой оболочки желудка у больных с синдромом Меллори–Вейсса / А.М. Задорожний, В.И. Никишаев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии. – 2009. – Т. 13, №3. – С. 25 – 26.
29. Закономерность развития разрывно–геморрагического синдрома у человека (синдром Меллори–Вейсса) / Е.Ф. Чередников, Ю.В. Малеев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Научные открытия: сб. кратких описаний научных открытий, научных гипотез. – Москва, 2008. – С. 8 – 11.

30. Использование асептисорб–А и обогащенной тромбоцитами плазмы в комплексном эндоскопическом лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Е.Ф. Чередников, С.В. Баранников, А.А. Глухов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 10, № 2 (35). – С. 116 – 122.
31. Использование обогащенной тромбоцитами факторами роста аутоплазмы в хирургии и травматологии / Е.Е. Ачкасов, А.А. Ульянов, Э.Н. Безуглов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. – 2014. – № 9. – С. 48 – 53.
32. Исследование комбинированного применения диотевина и диовина при местном лечении моделированных пептических язв / А.В. Попов, Е.Ф. Чередников, О.Г. Деряева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 2. – С. 315 – 317.
33. Клинический случай синдрома Мэллори–Вейсса у ребенка / Е.В. Прохоров, Е.А. Вельская, М.А. Мацынина, А.С. Пошехонов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Здоровье ребенка. – 2013. – №7 (50). – С. 167 – 168.
34. Ключевский, В.В. Неотложная эндоскопия при синдроме Меллори–Вейсса в остром периоде травматической болезни / В.В. Ключевский, В.П. Введенский. – Текст (визуальный) : непосредственный // Тезисы докладов 12-го Московского Международного конгресса по эндоскопической хирургии. – Москва, 2008. – С. 206 – 208.
35. Корейба, К.А. Сорбенты "Асептисорб" в лечении больных синдромом диабетической стопы / К.А. Корейба, М.А. Усманов, А.Р. Минабутдинов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Практическая медицина. – 2014. – №5 (81). – С. 3 – 9.
36. Короткевич, А.Г. Эндоскопия при синдроме Меллори–Вейса / А.Г. Короткевич, Я.Я. Маринич, Ф.И. Лобыкин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – Т. 15, №3. – С. 20 – 26.

37. Кудайбердиев, А.Т. Особенности механизма образования разрывов при разрывно–геморрагическом синдроме (синдроме Меллори–Вейсса) / А.Т. Кудайбердиев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2013. – Т. 1, №4. – С. 55 – 58.
38. Кулагин, В.И. Острые кровотечения как осложнения грыж пищеводного отверстия диафрагмы / В.И. Кулагин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Симпозиум «Эндовидеохирургия диафрагмы»: сборник тезисов. – СПб., 2009. – С. 12 – 15.
39. Лечение больных с неязвенными гастродуоденальными кровотечениями с использованием новых технологий / А.Р. Баткаев, Ю.В. Малеев, Е.Е. Чередников [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2009. – №2. – С. 27 – 32.
40. Лечение больных с пищеводно–желудочными кровотечениями в условиях работы специализированного центра / Е.Ф. Чередников, Г.И. Зимарин, А.А. Купцов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 691 – 704.
41. Лопатников, А.В. Активная эндоскопическая тактика при кровотечениях из верхних отделов желудочно–кишечного тракта / А.В. Лопатников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сборник тезисов I конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». – Москва, 2005. – С. 22.
42. Луцевич, Э.В. Диагностика и лечение желудочно–кишечных кровотечений / Э.В. Луцевич, И.В. Ярема, Б.Р. Бахшалиев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. – 1991. – №9. – С. 55 – 60.
43. Малеев, Ю.В. Биомеханика возникновения разрывов при синдроме Меллори–Вейсса / Ю.В. Малеев, А.Р. Баткаев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 147 – 156.

44. Малеев, Ю.В. Топографо–анатомические особенности эзофагокардиального отдела пищеварительного тракта / Ю.В. Малеев, А.Р. Баткаев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т.4, № 3. – С. 133 – 146.
45. Матвеева, Е.А. Диагностика и лечение синдрома Мэллори – Вейса (обзор) / Е.А. Матвеева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, №1. – С. 105 – 114.
46. Медицинская и социальная значимость синдрома Меллори–Вейса, оценка риска развития рецидива кровотечения / П.С. Неверов, Е.С. Левша [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский журнал. – 2015. – №1 (51). – С. 102 – 104.
47. Мельник, И.В. Современные аспекты диагностики и лечения кровотечений при синдроме Меллори-Вейсса / И.В. Мельник, Ф.К. Гуломов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник экстренной медицины. – 2012. – № 4. – С. 85 – 89.
48. Мирошников, Б.И. Синдром Меллори–Вейсса / Б.И. Мирошников, А.К. Рассказов.– СПб., 1994. – 82 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
49. Морфологическая характеристика процессов репарации моделированных кровоточащих дефектов желудка при лечении желпластаном и диовином / М.Н. Романцов, Е.Ф. Чередников, В.И. Даниленко [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – № 6. – С. 81 – 86.
50. Мумладзе, Р.Б. Применение метода эндоскопической аргонно–плазменной коагуляции при пищеводно–желудочных кровотечениях у больных с синдромом Меллори–Вейсса / Р.Б. Мумладзе, Ю.М. Розиков, А.С. Соловьев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Грудная и сердечно–сосудистая хирургия. – 2006. – №6. – С. 15 – 19.
51. Назаров, Ш.К. Этиология, патогенез, диагностика и лечение синдрома Маллори–Вейсса / Ш.К. Назаров, Р. Мухаммадзода, М.М. Мавджудов. – Текст

(визуальный) : непосредственный // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны» Таджикского ГМУ им. Абуали Ибни Сино. – Душанбе, 2013. – Т. 3, № 56. – С. 95 – 100.

52. Новое использование порошкообразных гемостатических средств и гранулированных сорбентов для остановки язвенных кровотечений в эксперименте / Д.С. Мячина, М.Н.Романцов, К.О.Фурсов, В.А.Кузменок. – Текст (визуальный) : непосредственный // Молодежный инновационный вестник. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 13 – 14.

53. Новые данные по этиологии, патогенезу, клинике и лечению пациентов с синдромом Мэллори – Вейсса / М.С. Сагова, Н.А. Малюков, Н.В. Гулова, Ю.В. Малеев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Молодежный инновационный вестник. – 2018. – Т. 7, №S1. – С. 41 – 42.

54. Овчинников, И.Ф. Оптимизация эндоскопической и медикаментозной терапии у больных с желудочно–кишечными кровотечениями: дис. ... канд. мед. наук / И.Ф. Овчинников; Рязан. гос. мед. ун–т им. И.П. Павлова. – Воронеж, 2017. – 110 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

55. Оптимизация лазерного эндоскопического гемостаза при желудочно–кишечном кровотечении / В.А. Гришаев, Ю.Г. Шапкин, С.В. Капралов, В.В. Масляков. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – № 2 (32). – С. 26 – 31.

56. Оптимизация лечебной тактики при синдроме Меллори–Вейсса / Д.Ю. Семенов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Тезисы докладов 14–го Московского Международного конгресса по эндоскопической хирургии. – Москва, 2010. – С. 332 – 333.

57. Оптимизация эндоскопической и медикаментозной терапии у больных с желудочно–кишечными кровотечениями / И.Ф. Овчинников, Е.Ф. Чередников, А.А. Глухов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник

экспериментальной и клинической хирургии. – 2016. – Т. 9, № 2 (31). – С. 102 – 107.

58. Опыт использования эндоскопии в диагностике и лечении желудочных кровотечений в многопрофильном стационаре / А.Ф. Афанасьева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Тезисы докладов 12-го Московского Международного конгресса по эндоскопической хирургии. – Москва, 2008. – С. 33 – 35.

59. Органический гемостатический порошок местного действия / Г.А. Асоян, Ю.Е. Березов, И.Г. Кочергин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Экспериментальная хирургия. – 1973. – №2. – С. 40 – 45.

60. 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.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2 (62). – С. 130 – 133.

61. Особенности лечебной тактики при синдроме Маллори–Вейса / Ш.В. Тимербулатов, В.М. Тимербулатов, А.Г. Хасанов, Р.Б. Сагитов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. – 2009. – №4. – С. 33 – 36.

62. Особенности терапии при желудочно–кишечных кровотечениях в неотложной хирургии по этиологическому признаку / В.Ф. Чикаев, Р.А. Ибрагимов, Ю.В. Бондарев, [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7 (Прил. 2). – С. 198 – 201.

63. Остановка кровотечений методом эндоскопической аргоноплазменной коагуляции / С.Н. Стяжкина, Е.В. Третьяков, Л.Р. Хайбуллина, И.Б. Габдрахманова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2015. – № 9 – 2. – С. 76 – 78.

64. Оценка и прогноз эффективности методов гемостаза при кровотечениях из верхних отделов желудочно–кишечного тракта / В.М. Тимербулатов, Р.Б.

Сагитов, Ш.В. Тимербулатов, Ю.М. Исмагилова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – №6. – С. 47 – 50.

65. Оценка тяжести состояния и прогнозирование течения заболевания при язвенных гастродуоденальных кровотечениях (обзор) / С.Н. Потахин, Ю.Г. Шапкин, Ю.В. Чалык, В.А. Зевякина. – Текст (визуальный) : непосредственный // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 301 – 307.

66. Павлов, А.Л. Роль суррогатов алкогольных напитков в возникновении кровотечений при синдроме Мэллори–Вейсса / А.Л. Павлов, Д.В. Богомолов, А.А. Савин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Судебно–медицинская экспертиза. – 2015. – Т. 58, №1. – С. 22 – 25.

67. Пархисенко, Ю.А. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений с учетом особенностей постгеморрагического состояния: дис. ... д-ра мед. наук / Ю.А. Пархисенко; Воронеж. гос. мед. академия. – Воронеж, 1997. – 290 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

68. Патент № 2153304 Российская Федерация, МПК А61В 18/12. Устройство для диатермокоагуляции: № 97105540/14 : заявл. 09.04.1997 : опубл. 27.07.2000 / Чередников Е.Ф., Бондаренко А.А., Смольянинов Е.А., Юзефович И.С.; Воронеж. гос. мед. акад. им. Н.Н. Бурденко. – Текст (визуальный) : непосредственный.

69. Патент № 2217076 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61К 31/045, А61К 38/36, А61Р 1/04. Способ остановки острых гастродуоденальных кровотечений: № 2002114666/14 : заявл. 05.06.2002 : опубл. 27.11.2003 / Хоробрых Т.В., Соловьев Г.М., Луцевич О.Э. [и др.]; Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. – Текст (визуальный) : непосредственный.

70. Патент № 2256452, Российская Федерация, МПК А61К 31/495, А61К 31/765, А61Р 1/00. Способ лечения синдрома Меллори–Вейсса: № 2004120915/14 : заявл. 12.07.04 : опубл. 20.07.05 / Чередников Е.Ф., Баткаев А.Р., Малеев Ю.В. [и др.]; Воронежская гос. мед. академия им. Н.Н. Бурденко. – Текст (визуальный) : непосредственный.

71. Патент № 2260448 Российская Федерация, МПК А61М 5/00. Устройство для введения лекарственных веществ: № 2004121385/14 : заявл. 12.07.2004 : опубл. 20.09.2005 / Чередников Е.Ф., Смольянинов Е.А., Бондаренко А.А. [и др.]; Воронеж. гос. мед. акад. им. Н.Н. Бурденко. – Текст (визуальный) : непосредственный.
72. Патент № 2532492 Российская Федерация, МПК А61В 17/94, А61К 31/495, А61К 38/43, А61Р 1/04. Способ эндоскопического лечения гастродуоденальных язв: № 2013103598/14 : заявл. 28.01.2013 : опубл. 10.11.2014 / Чередников Е.Ф., Попов А.В., Кашурникова М.А. [и др.]; Воронеж. гос. мед. университет им. Н.Н. Бурденко. – Текст (визуальный) : непосредственный.
73. Патент № 2618406, Российская Федерация, МПК А61К 31/197, А61К 38/43, А61К 36/49, А61К 36/28, А61L 15/28, А61Р 7/04. Способ остановки гастродуоденального кровотечения: № 2015149841 : заявл. 20.11.2015 : опубл. 03.05.2017 / Чередников Е.Ф., Кашурникова М.А., Литовкина Т.Е. [и др.]; Воронеж. гос. мед. университет им. Н.Н. Бурденко. – Текст (визуальный) : непосредственный.
74. Патент № 2632771, Российская Федерация, МПК А61В 1/273, А61М 3/00, А61К 31/765, А61К 35/16, А61Р 1/04. Способ эндоскопической остановки желудочно–кишечного кровотечения: № 2016148270 : заявл. 09.12.2016 : опубл. 09.10.2017 / Чередников Е.Ф., Будневский А.В., Баранников С.В. [и др.]; Воронеж. гос. мед. университет им. Н.Н. Бурденко. – Текст (визуальный) : непосредственный.
75. Патент № 2684752 Российская Федерация, МПК А61В 18/22, А61К 31/185, А61Р 43/00. Способ лазерного эндоскопического гемостаза.: № 2017133871 : заявл. 29.09.2017 : опубл. 12.04.2019 / Гришаев В.А., Шапкин Ю.Г., Капралов С.В.; Саратовский гос. мед. университет им. В.И. Разумовского. – Текст (визуальный) : непосредственный.
76. Щеголев А.А. Первый опыт применения Endoclot в лечении кровотечения из верхнего отдела пищеварительного тракта / А.А. Щеголев, О.С. Матушкова,



А.Н. Вербовский [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сб. материалов VII Всерос. науч. – практ. конф. «Актуальные вопросы эндоскопии». – Санкт-Петербург, 2016. – С. 143 – 144.

77. Петлах, В.И. Результаты применения местных гемостатиков в медицине катастроф / В.И. Петлах. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицина катастроф. – 2014. – №4. – С. 27 – 31.

78. Петлах, В.И. Роль местных гемостатиков при оказании хирургической помощи больным и пораженным / В.И. Петлах. – Текст (визуальный) : непосредственный // Главный врач Юга России. – 2014. – №5. – С. 12 – 13. Отчет о проведении клинических испытаний препарата "Желпластан" кафедры хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии Ставропольского государственного медицинского университета от 18.02.2013 г.

79. Попов, А.В. Применение эндоскопической комбинированной сорбционной терапии диотевином и диовинном в комплексном лечении гастродуоденальных язв: экспериментально–клиническое исследование: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Попов; Воронеж. гос. мед. акад. им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2013. – 102 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

80. Попов, Ю.П. Применение многокомпонентного клея Гемокомпакт с целью профилактики рецидивов гастродуоденальных язвенных кровотечений / Ю.П. Попов, П.В. Ткачев, А.Б. Байбордин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. – 2009. – №1. – С. 21 – 26.

81. Потахин, С.Н. Оценка операционно–анестезиологического риска у больных гастродуоденальными кровотечениями / С.Н. Потахин, Ю.Г. Шапкин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 663 – 669.

82. Потахин, С.Н. Разработка организационно–технологической модели оказания помощи больным язвенными гастродуоденальными кровотечениями / С.Н. Потахин, Ю.Г. Шапкин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Бюллетень медицинских интернет–конференций. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 590 –

600.

83. Потахин, С.Н. Язвенные гастродуоденальные кровотечения: новые технологические подходы / С.Н. Потахин, Ю.Г. Шапкин. – Текст (визуальный) : непосредственный // 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 науч.–практ. конф. хирургов Северо–Западного федерального округа РФ. – Петрозаводск, 2016. – С. 33 – 34.
84. Применение лазеров в абдоминальной хирургии / Ю.Г. Шапкин, Ю.В. Чалык, В.Ю. Климашевич [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Бюллетень медицинских интернет конференций. – 2013. – Т.3, №8. – С. 1054.
85. Применение эндоскопических методов гемостаза при синдроме Маллори–Вейсса / А.Е. Борисов, К.Г. Кубачев, Д.М. Ризаханов, Д.С. Сагитова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник хирургии им. Грекова. – 2011. – Т. 170, №3. – С. 94 – 95.
86. Профилактический эндогемостаз при эрозивно–язвенных поражениях верхних отделов желудочно–кишечного тракта перед оперативным лечением пациентов с заболеваниями сердечно–сосудистой системы / Л.В. Мечева, С.Г. Терещенко, Е.М. Лукина, Р.Н. Ларьков. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сб. материалов V Всерос. науч.–практ. конф. «Современные достижения эндоскопии». – Санкт-Петербург, 2014. – С. 84 – 85.
87. Тимербулатов, Ш.В. Редкие причины синдрома Маллори–Вейсса / Ш.В. Тимербулатов, В.М. Тимербулатов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник хирургии им. Грекова. – 2009. – Т. 168, №2. – С. 114 – 116.
88. Репин, В.Н. Основные причины неязвенных гастродуоденальных кровотечений / В.Н. Репин, А.О. Возгомент. – Текст (визуальный) : непосредственный // Тезисы доклада Международного хирургического

конгресса по актуальным проблемам современной хирургии. – Москва, 2003. – С. 15.

89. Родионов, И.Е. Эффективность лечения кровотечений при синдроме Мэллори–Вейса при острой и хронической алкогольной интоксикации / И.Е. Родионов, В.С. Акопян, Е.В. Доронина. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирург. – 2008. – №10. – С. 20 – 22 .

90. Романцов, М.Н. Комбинированное применение гемостатических средств и гранулированного сорбента в лечении кровотечений из гастродуоденальных язв: дис. ... канд. мед. наук / М.Н. Романцов; Волгоградский госмедуниверситет. – Волгоград, 2018. – 116 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

91. Савельев, В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В.С. Савельев. – Москва: Триада–Х, 2006. – 640 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

92. Салмина, Н.Н. Состояние кровотока желудка при синдроме Мэллори–Вейсса: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Салмина; БГМУ.– Уфа, 2010. – 87 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

93. Самарцев, В.А. Современные комбинированные методы эндоскопического гемостаза при кровотечениях из верхних отделов желудочно–кишечного тракта / В.А. Самарцев, Н.В. Ложкина, В.К. Белов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Научная сессия Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2015. – С. 76 – 78.

94. Самодай, В.Г. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы для улучшения результатов оперативного лечения переломов костей нижней конечности / В.Г. Самодай, М.Г. Полеский, М.И. Рыльков. – Текст (визуальный) : непосредственный // Травматология и ортопедии России. – 2013. – № 2(68). – С. 161 – 162.

95. Семенов, Д.Ю. Оптимизация лечебной тактики при синдроме Меллори–Вейсса / Д.Ю. Семенов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Тезисы

докладов 14-го Московского Международного конгресса по эндоскопической хирургии. – Москва, 2010. – С. 332 – 333.

96. Семенов, Ф.В. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы для профилактики кровотечений и ускорения регенерации послеоперационной раны при тонзилэктомии / Ф.В. Семенов, И.Ю. Якобашвили. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российская оториноларингология. – 2008. – Прил.3. – С. 36 – 30.

97. Синдром интраабдоминальной гипертензии в практике современного врача / Т.В. Хоробрых, А. Бадаева, А. Галеева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Врач. – 2018. – Т. 29, №1. – С. 7 – 9.

98. Синдром Меллори–Вейсса и грыжа пищеварительного отверстия диафрагмы / А.Б. Тутуков [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Материалы Всероссийской конференции хирургов. – Саратов, 2003. – С. 160.

99. Ситникова, О.Ю. Первый опыт использования препарата Гемоблок в эндоскопии желудочно – кишечных кровотечений / О.Ю. Ситникова, Е.А. Трясеногова, В.Ю. Подшивалов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сб. материалов V Всерос. науч. – практ. конф. «Современные достижения эндоскопии». – Санкт-Петербург, 2014. – С. 103 – 104.

100. Современное состояние проблемы лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений (обзор) / С.Н. Потахин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, №1. – С. 132 – 138.

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

102. Современные взгляды на этиологию и патогенез разрывно–геморрагического синдрома (синдрома Меллори–Вейсса) / Е.Ф. Чередников [и др.]. – Текст

(визуальный) : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2016. – Т. 5. № 1 (17). – С. 86 – 98.

103. Современные методы диагностики и лечения острых желудочно–кишечных кровотечений различной этиологии / И.С. Малков [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, №6. – С. 832 – 837.

104. Современные направления профилактики и лечения больных с желудочно–кишечными кровотечениями в условиях центра / Е.Ф. Чередников [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 426 – 430.

105. Соловьев, А.С. Применение сочетанных эндоскопических методов гемостаза при пищеводно–желудочных кровотечениях у больных с синдромом Маллори–Вейсса / А.С. Соловьев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Анналы хирургии. – 2007. – №1. – С. 29 – 32.

106. Соловьев, А.С. Эндоскопические методы диагностики и лечения больных с синдромом Меллори–Вейса: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Соловьев; Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ. – Москва, 2008. – 24 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

107. Соломянник, И.А. Оптимизация эндоскопического гемостаза у больных синдромом Маллори-Вейсса: дис. канд. мед. наук / И.А. Соломянник. – Саратов, 2006. – 177 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

108. Сопуев, А.А. Пути оптимизации лечебно–диагностического процесса при синдроме Маллори–Вейсса / А.А. Сопуев, А.Т. Кудайбердиев, К.Е. Овчаренко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №5. – С 345.

109. Сордия, Д.Г. Эндоскопическая инфильтрация адреналина в лечении гастродуоденальных кровотечений / Д.Г. Сордия, А.А. Гуляев, В.А. Круглов.– Текст (визуальный) : непосредственный // Новые технологии в хирургии: труды Международного хирургического конгресса. – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 243.

110. Способ лечения синдрома Меллори–Вейсса / Е.Ф. Чередников [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Журнал теоретической и практической медицины. – 2005. – Т. 3, №3. – С. 375.
111. Структурно–функциональные особенности заживления асептических ран мягких тканей при использовании обогащенной тромбоцитами плазмы / А.А. Глухов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т.3, №3. – С. 210 – 213.
112. Тверитнева, Л.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гастродуоденальных кровотечений: автореф. дис... канд. мед. наук / Л.Ф. Тверитнева. – Москва, 2009. – 50 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
113. Терещенко, С.Г. Возможности эндоскопического применения гемостатического препарата Гемоблок в комплексном лечении осложненного течения эрозивно – язвенных патологий верхнего отдела пищеварительного тракта / С.Г. Терещенко, Л.В. Мечева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сб. материалов VII Всерос. науч. – практ. конф. «Актуальные вопросы эндоскопии». – Санкт-Петербург, 2016. – С. 130 – 131.
114. Тимен, Л.Я. Эндоскопический метаболический гемостаз в лечении больных с синдромом Меллори–Вейсса / Л.Я. Тимен. – Текст (электронный) : непосредственный. – URL: // [www.rusmedserv.com/misc/107/107.htm](http://www.rusmedserv.com/misc/107/107.htm).
115. Тимербулатов, Ш.В. Диагностика и лечебная тактика при синдромах внутриполостной гипертензии в абдоминальной хирургии (клинико–экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ш.В. Тимербулатов. – Уфа, 2013. – 48 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
116. Тимербулатов, Ш.В. Редкие причины синдрома Маллори–Вейсса / Ш.В. Тимербулатов, В.М. Тимербулатов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – Т. 168, №2. – С. 114 – 116.
117. Тимербулатов, Ш.В. Хирургическая тактика при синдроме Мэллори–Вейсса / Ш.В. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов, Р.А. Ямалов. – Текст (визуальный) :

- непосредственный // Вестник Национального медико–хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – №1. – С. 39 – 43.
118. Топографо–анатомические предпосылки развития синдрома Мэллори–Вейсса / Е.Ф. Чередников [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Российской военно–медицинской академии. – 2015. – № S2. – С. 153 – 154.
119. Уракова, Я.Ч. Вариант малоинвазивного лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных пожилого возраста / Я.Ч. Уракова, Т.В. Хоробрых, О.Э. Луцевич. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 5. – С. 47.
120. Уханов, А.П. Эффективность применения эндоскопических технологий при синдроме Маллори–Вейсса / А.П. Уханов, К.Г. Кубачев, С.В. Артюхов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Эндоскоп. хирургия. – 2012. – Т. 18, №4. – С. 8 – 10.
121. Хорита, В.Р. Синдром Меллори–Вейса в абдоминальной хирургии / В.Р. Хорита, Э.В. Малюнина, С.А. Вавринчук. – Текст (визуальный) : непосредственный // Тезисы доклада Международного хирургического конгресса по актуальным проблемам современной хирургии. – Москва, 2003. – С. 20.
122. Хоробрых, Т.В. Коррекция портальной гипертензии как профилактика кровотечения у больных циррозом печени / Т.В. Хоробрых, С.В. Мардарьева, Р.В. Карпова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2011. – № 2. – С. 14.
123. Хоробрых, Т.В. Фибриновый клей в неотложной абдоминальной хирургии: дис. ... д–ра мед. наук / Т.В. Хоробрых; ГОУ ВПО «Московская медицинская академия». – Москва, 2005. – 241 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

124. Чазов, Е.И. Изучение биорассасывающегося препарата иммобилизованного фибринолизина в эксперименте / Е.И. Чазов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. – 1977. – Т. 17, №11. – С. 139 – 142.
125. Чередников, Е.Е. Лечение больных с разрывно–геморрагическим синдромом Меллори–Вейсса в специализированном центре: дис. канд. мед. наук / Е.Е. Чередников. – Воронеж, 2011. – 104 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
126. Чередников, Е.Ф. Использование сорбентов в экспериментальной и клинической хирургии / Е.Ф. Чередников, В.Н. Грязнов, А.В. Черных. – Воронеж, 1990. – 86 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
127. Чередников, Е.Ф. Комплексное лечение гастродуоденальных язв с применением гелевых сорбентов (клинико–экспериментальное исследование): дис. ... д–ра мед. наук / Е.Ф. Чередников; Воронеж. гос. мед. академия. – Воронеж, 1998. – 210 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
128. Чередников, Е.Ф. Морфологические особенности моделирования язв желудка при лечении гидрогелями / Е.Ф. Чередников, Н.А. Степанян, Е.Н. Любых. – Текст (визуальный) : непосредственный // Новости клинической цитологии России. – 1988. – №2. – С. 66.
129. 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. – Текст (визуальный) : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005.– Т.4, №4. – С. 224 – 225.
130. Чередников, Е.Ф. Современные взгляды на этиологию и патогенез разрывно–геморрагического синдрома (синдрома Меллори–Вейсса) / Е.Ф. Чередников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Морфология. – 2016. – Т.5, №1. – С. 86.



131. Чередников, Е.Ф. Способ лечения синдрома Меллори–Вейсса / Е.Ф. Чередников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Журнал теоретической и практической медицины. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 375.
132. Чередников, Е.Ф. Эндоскопический метод остановки желудочно–кишечных кровотечений / Е.Ф. Чередников, М.А. Кашурникова, О.Г. Деряева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Научно–медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2014. – № 56. – С. 29 – 33.
133. Чередников, Е.Ф. Эффективность местного применения диотевина в сочетании с диовином в комплексном лечении больных с гастродуоденальными язвами / Е.Ф. Чередников, А.В. Попов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 362 – 366.
134. Черных, А.В. Экспериментально–клиническое обоснование местного применения гидрофильных гранулированных сорбентов с гемостатической и репаративной целью: дис. ... д–ра мед. наук / А.В.Черных; Воронеж. гос. мед. академия. – Воронеж, 1999. – 288 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
135. Шапкин, Ю.Г. Динамика основных показателей лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений: анализ многолетних наблюдений / Ю.Г. Шапкин, С.Н. Потахин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2014. – Т.10, № 3. – С. 456 – 460.
136. Шапкин, Ю.Г. Лечебно–диагностическая тактика при неязвенных гастродуоденальных кровотечениях / Ю.Г. Шапкин, С.Е. Урядов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Современные проблемы экстренного и планового хирургического лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: материалы Всерос. конф. – Саратов, 2003. – С. 169.
137. Шапкин, Ю.Г. Непосредственные результаты лазерного эндоскопического гемостаза с фотомодификацией источника кровотечения при кровотечении из гастродуоденальной язвы / Ю.Г. Шапкин, С.В. Капралов, В.А. Гришаев. – Текст

(визуальный) : непосредственный // Материалы X (юбилейной) Всерос. конф. общих хирургов с Междунар. участием. – Рязань, 2018. – С. 124 – 126.

138. Шапкин, Ю.Г. Современные положения эндохирургии кровоточащей гастродуоденальной язвы / Ю.Г. Шапкин С.В. Капралов, В.А. Гришаев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2009. – №7. – С. 62.

139. Экспериментальное изучение новых средств местного гемостаза в лечении язвенных кровотечений / Е.Ф. Чередников [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Научно–медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – № 65. – С. 27 – 33.

140. Экспериментальное обоснование комбинированного применения порошкообразных гемостатических средств и гранулированного сорбента для остановки моделированного желудочного кровотечения / Е.Ф. Чередников [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 287 – 294.

141. Экспериментальное обоснование применения биологически активного дренирующего сорбента и обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении кровоточащих дефектов желудка / Е.Ф. Чередников [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24, № 2. – С. 114 – 118.

142. Эндоскопическая диагностика и лечение синдромов Меллори–Вейсса и Дъелафуа / И.В. Агафонов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Тезисы доклада Международного хирургического конгресса по актуальным проблемам современной хирургии. – Москва, 2003. – С. 23.

143. Эндоскопическая тактика у больных с гастродуоденальным кровотечением язвенной этиологии, при синдроме Меллори–Вейсса и синдроме Дъелафуа / Б.В. Крапивин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Тезисы докладов 8-го Московского Международного конгресса по эндоскопической хирургии. – Москва, 2004. – С. 155 – 157.

144. Эндоскопические методы диагностики и лечения желудочно–кишечных кровотечений / С.Н. Куприянов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Материалы научно–практической конференции хирургов Центрального федерального округа Российской Федерации. – Белгород, 2010. – С. 145 – 147.
145. Эндоскопический гемостаз при гастродуоденальных кровотечениях: проблемы, поиски, решения / И.С. Малков [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Практическая медицина. – 2011. – №2(49). – С. 88 – 91.
146. Эндоскопический гемостаз с использованием аргоноплазменной коагуляции при острых желудочно–кишечных кровотечениях язвенной этиологии / Ю.М. Панцырев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сборник тезисов 9–го Московского Международного конгресса по эндоскопической хирургии. – Москва, 2005. – С. 250 – 252.
147. Эндоскопический гемостаз эрозивно–язвенного кровотечения с использованием фибринового клея у больных в критических состояниях / А.Ф. Черноусов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. – 2006. – №8. – С. 17 –20.
148. Эндоскопическое лечение кровотечений, обусловленных синдромом Меллори–Вейса / Ю.М. Панцырев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. – 2003. – №10. – С. 35 – 40.
149. Эрозивно–язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у терапевтических больных: профилактика кровотечений / А.В. Будневский [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Научно–медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – № 65. – С. 64 – 71.
150. Этиопатогенетические аспекты синдрома Меллори–Вейса / В.М. Тимербулатов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, №3. – С. 24 – 27.

151. Этиопатогенетические вопросы синдрома Меллори–Вейса / Ш.В. Тимербулатов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. – 2010. – №10. – С. 42 – 45.
152. Эффективность лазерофотокоагуляции стенки желудка: экспериментальное исследование / Ю.Г. Шапкин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Бюллетень медицинских интернет конференций. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 28 – 42.
153. Эффективность применения аргоноплазменной коагуляции в сравнении с биполярной диатермокоагуляцией при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / Е.Д. Федоров [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – №6. – С. 33 – 37.
154. Эффективность современного подхода к лечению больных с гастродуоденальными кровотечениями в условиях многопрофильного стационара / Е.Ф. Чередников [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Научно–медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – № 65. – С. 20 – 26.
155. Язвенная болезнь желудка и рак (мифы и реальность) / Т.В. Хоробрых [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2006. – № 1. – С. 1 – 10.
156. A complex multidisciplinary approach to prevention of gastro – duodenal bleeding in therapeutic patients of a general hospital / Andrey V. Budnevsky, Evgeniy F. Cherednikov, Artyom V. Popov [et al.]. – Text : visual // International Journal of Biomedicine. – 2017. – Vol.7, № 3. – P. 204 – 207.
157. A Mallory–Weiss tear treated with transarterial embolization complicated by disseminated intravascular coagulation / Y.J. Choi [et al.]. – Text : visual // Endoscopy. – 2015. – Vol. 47 (Suppl. 1). – P. 247 – 248.
158. A new opinion on gastroduodenal bleeding prevention in patients with somatic pathology / E.F. Cherednikov [et al.]. – Text : visual // The EPMA Journal. – 2017. – Vol. 8, № S1. – P. 46.

159. Aabakken, L. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / L. Aabakken. – Text : visual // *Endoscopy*. – 2005. – Vol. 37, № 3. – P. 195 – 200.
160. Adrenaline injection plus argon plasma coagulation versus adrenaline injection plus hemoclips for treating high-risk bleeding peptic ulcers: a prospective, randomized trial / S.A. Taghavi [et al.]. – Text : visual // *Canad. J. of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 23, № 10. – P. 699 – 704.
161. Akhtar, A.J. Natural history of Mallory–Weiss tear in African American and Hispanic patients / A.J. Akhtar, M.S. Padda. – Text : visual // *Journal of the National Medical Association*. – 2011. – Vol. 103, №5. – P. 412 – 415.
162. Asymmetrical circumferential distribution of esophagogastric junctional lesions: anatomical and physiological considerations / Y. Kinoshita [et al.]. – Text : visual // *J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44, № 8. – P. 812 – 818.
163. Asymptomatic Free Air Caused by Mallory–Weiss Tears during Endoscopy / T. Kono [et al.]. – Text : visual // *Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 54, №15. – P. 1865 – 1868.
164. Atkinson, M. Mucosal tears of the esophagogastric junction / M. Atkinson, M.B. Botrill, A.T. Edwards. – Text : visual // *GUT*. – 1961. – Vol. 2. – P. 1 – 11.
165. Banerjee, S. The Blatchford score is an useful index in the management of Mallory–Weiss tear and gastrointestinal bleeding: experience from an urban community hospital / S. Banerjee, S. Bellamkonda, V.V. Gumaste. – Text : visual // *Acta gastroenterologica Belgica*. – 2012. – Vol. 75, №4. – P. 432 – 437.
166. Bellmann, B. On the etiology and pathogenesis of Mallory-Weiss syndrome / B. Bellmann [et al.]. – Text : visual // *Surgery (Moscow)*. – 1974. – № 2. – P. 14 – 19.
167. Borko, Nojkov. Distinctive aspects of peptic ulcer disease, Dieulafoy's lesion, and Mallory–Weiss syndrome in patients with advanced alcoholic liver disease or cirrhosis /

Borko Nojkov, Mitchell S. Capell. – Text : visual // World Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 446–466.

168. Brown, J.D. Hiccups: An Unappreciated Cause of the Mallory–Weiss Syndrome / J.D. Brown. – Text : visual // The American journal of medicine. – 2015. – Vol. 128, №12. – P. 19 – 20.

169. Cappell, M.S. Characterization of the syndrome of UGI bleeding from a Mallory–Weiss tear associated with transesophageal echocardiography / M.S. Cappell, K. Dass, P. Manickam. – Text : visual // Digestive diseases and sciences. – 2014. – Vol. 59, №10. – P. 2381 – 2389.

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

171. Combined use of clips and nylon snare ("tulip–bundle") as a rescue endoscopic bleeding control in a Mallory–Weiss syndrome / H. Ivekovic [et al.]. – Text : visual // Case reports in gastrointestinal medicine. – 2014. – Vol. 2014.

172. Comparison of heater probe coagulation and argon plasma coagulation in the management of Mallory–Weiss tears and high–risk ulcer bleeding / M. Akin [et al.]. – Text : visual // Arab journal of gastroenterology. – 2017. – Vol. 18, №1. – P. 35 – 38.

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

174. Cremers, I. Management of variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis / I. Cremers, S. Ribeiro. – Text : visual // Therapeutic advances in gastroenterology. – 2014. – Vol. 7, №5. – P. 206 – 216.

175. Cybułka, B. Mallory–Weiss syndrome based on own experience – diagnostics and modern principles of management / B. Cybułka. – Text : visual // *Polski Przegląd Chirurgiczny*. – 2016. – Vol. 88, №2. – P. 77 – 86.
176. Diagnosis and management of upper gastrointestinal bleeding / T. Wilkins [et al.]. – Text : visual // *Am. Fam. Physician*. – 2012. – Vol. 85, № 5. – P. 469 – 476.
177. Effective endoscopic treatment of Mallory–Weiss syndrome using Glasgow–Blatchford score and Forrest classification / S. Lee [et al.]. – Text : visual // *Journal of digestive diseases*. – 2016. – Vol. 17, №10. – P. 676 – 684.
178. Endoscopic band ligation could decrease recurrent bleeding in Mallory–Weiss syndrome as compared to haemostasis by hemoclips plus epinephrine / S. Lecleire [et al.]. – Text : visual // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2009. – Vol. 30, №4. – P. 399 – 405.
179. Endoscopic hemoclippping for upper GI bleeding due to Mallory–Weiss syndrome / Y. Yamaguchi [et al.]. – Text : visual // *Gastrointest. Endosc.* – 2001. – Vol. 53. – P. 427 – 430.
180. Endoscopic injection therapy in bleeding Mallory–Weiss syndrome: a randomized controlled trial / J. Llach [et al.]. – Text : visual // *Gastrointest Endosc.* – 2001. – Vol. 54. – S. 679 – 681.
181. Erwin, Biecker. Diagnosis and therapy of non–variceal upper gastrointestinal bleeding / Erwin Biecker. – Text : visual // *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. – 2015. – № 6 (4). – P. 172 – 182.
182. Esophageal intramural pseudodiverticulosis with Mallory–Weiss syndrome: report of a case / N. Yamamoto [et al.]. – Text : visual // *Japan. Surg. Today*. – 2002. – Vol. 32, № 6. – P. 519 – 522.

183. Evaluation and management of Non-variceal upper gastrointestinal bleeding / R. Samuel [et al.]. – Text : visual // Disease-a-Month. – 2018. – Vol. 64, №7. – P. 333 – 343.
184. Experimental justification of using aseptisorb – A and platelet – rich plasma in endoscopic treatment of mold bleeding stomach defects / E.F. Cherednikov [et al.]. – Text : visual // International Journal of Biomedicine. – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. 298 – 301.
185. Elizalde, I. Mallory-Weiss syndrome. Role of endoscopic sclerotherapy / Elizalde, I. Chen. – Text : visual /// An Sist Sanit Navar – 2001 – Vol. 24, №3. – P. 301 – 306.
186. Feinman, M. Upper gastrointestinal bleeding / M. Feinman, E.R. Haut. – Text : visual // The Surgical clinics of North America. – 2014. – Vol. 94, №1. – P. 43 – 53.
187. Forrest, J. Endoscopy in gastrointestinal bleeding / J. Forrest, N. D. Finlayson, D. J. Shearman. – Text : visual // Lancet. – 1974. – Vol. 304, № 7877. – P. 394 – 397.
188. Gel immersion endoscopy: a novel method to secure the visual field during endoscopy in bleeding patients (with videos) / T. Yano [et al.]. – Text : visual // Gastrointestinal endoscopy. – 2016. – Vol. 83, №4. – P. 809 – 811.
189. Glukhov, A.A. Assessment of efficiency of stream sanitation and platelet enriched plasma use in the treatment of chronic experimental osteomyelitis / A.A. Glukhov, N.T. Alekseeva, E.V. Mikulich. – Text : visual // Prospects for science. – 2012. – № 5 (32). – P. 368 – 371.
190. Hurlstone, D.P. Successful endoscopic haemoclipping in Mallory-Weiss syndrome with concurrent closure of oesophageal perforation: Further prospective evaluation of the technique is required / D.P. Hurlstone. – Text : visual // Scand. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37. – P. 866 – 867.



191. Hyun–Soo, Kim. Endoscopic Management of Mallory–Weiss Tearing / Kim Hyun–Soo. – Text : visual // Clin Endosc. – 2015. – № 48. – P. 102 – 105.
192. Laroton, V. Novel haemostatic dressings / V. Laroton, J. Yranvill – Chaman, P.J. Parker. – Text : visual // J.R. Army Med. Corps. – 2009. – Vol. 155, №4. – P. 309 – 314.
193. Louis, Michel Wong. Mallory–Weiss Tear Overview of Mallory–Weiss Syndrome / Louis Michel Wong, Kee Song. – Text : visual // MD. – 2015.
194. Mallory, K. Hemorrhages from lacerations of the cardiac orifice of the stomach due to vomiting / K. Mallory, S. Weiss. – Text : visual // Am. J. Med. Sci. – 1929. – Vol. 178. – P. 506 – 515.
195. Mallory, K. Lesions of the cardiac orifice of the stomach produced by vomiting / K. Mallory, S. Weiss. – Text : visual // J. A. M. A. – 1932. – Vol. 98. – P. 1353 – 1355.
196. Mallory–Weiss syndrome is not associated with hiatal hernia: a matched case–control study / J.E. Corral [et al.]. – Text : visual // Scandinavian journal of gastroenterology. – 2017. – Vol. 52, № 4. – P. 462 – 464.
197. Mallory–Weiss syndrome is not associated with hiatal hernia: a matched case–control study / J.E. Corral [et al.]. – Text : visual // Scand J Gasroenterol. – 2017. – Vol. 52, № 4. – P. 462 – 464.
198. Mallory–Weiss syndrome: clinical and endoscopic characteristics / A. Yin [et al.]. – Text : visual // European journal of internal medicine. – 2012. – Vol. 23, №4. – P. 92 – 96.
199. Mallory–Weiss syndrome: Retrospective Reviera of Ten Years’ Experience / Sang – Hyur Lee [et al.]. – Text : visual // Gac – triontest. Endose. – 2006. – Vol. 63, № 5. – P. AB 132.
200. Mallory–Weiss. Tear during Esophagogastroduodenoscopy / Ji Wan Kim [et al.]. – Text : visual // Case Reports in Gastroenterology – 2015. – № 9. – P. 62 – 67.

201. Mortality from nonulcer bleeding is similar to that of ulcer bleeding in high-risk patients with nonvariceal hemorrhage: a prospective database study in Italy / R. Marmo [et al.]. – Text : visual // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2012. – Vol. 75, №2. – P. 263 – 272.
202. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory–Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study / N. Ljubičić [et al.]. – Text : visual // *Scandinavian journal of gastroenterology*. – 2014. – Vol. 49, №4. – P. 458 – 464.
203. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding / Y. Lu [et al.]. – Text : visual // *Br. J. Surg.* – 2014. – Vol. 101, №1. – P. 34 – 50.
204. New aspects of preventive endoscopic hemostasis in the treatment of peptic ulcer bleeding in the experimental condition / E.F. Cherednikov [et al.]. – Text : visual // *The EPMA Journal*. – 2017. – Vol. 8, No S1. – P. 45.
205. Optimizing bipolar electrocoagulation for endoscopic hemostasis: assessment of factors influencing energy delivery and coagulation / L. Laine [et al.]. – Text : visual // *Gastrointest. Endosc.* – 2008. – Vol. 67. – P. 502 – 508.
206. Park, H.W. Clinical Outcomes of Patients with Non-ulcer and Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Multicenter Study of Risk Prediction Using a Scoring System / H.W. Park, S.W. Jeon. – Text : visual // *Digestive diseases and sciences*. – 2018. – Vol. 63, №12. – P. 3253 – 3261.
207. Parr, J. Audit of management of upper egl bleeding due to Mallory–Weiss tears / J. Parr, D. Burke, C. Macdonald. – Text : visual // *Jut (Yut)*. – 2006. – Vol. 55 (Suppl. V). – P. A 246.
208. Potential roles of growth factor PDGF–BB in the bony repair of injured growth plate / R. Chung [et al.]. – Text : visual // *Bone*. – 2009. – Vol. 44. – P. 878 – 885.

209. Practice guidelines. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding / J.H. Hwang [et al.]. – Text : visual // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2012. – Vol. 75, № 6. – P. 1132 – 1138.
210. Preliminary results of a French prospective study including more than 3000 patients with upper gastrointestinal bleeding / H. Hagege [et al.]. – Text : visual // *Gut*. – 2006. – Vol. 55 (Suppl. V). – P. A210.
211. Rawla, P. Mallory Weiss Syndrome / P. Rawla, J. Devasahayam. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019. – Text : visual.
212. Rich, K. Overview of Mallory–Weiss syndrome / K. Rich. – Text : visual // *Journal of vascular nursing*. – 2018. – Vol. 36, №2. – P. 91 – 93.
213. Risk Factors Associated with Mortality and Increased Drug Costs in Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding / M. Lu [et al.]. – Text : visual // *Hepatogastroenterology*. – 2015. – Vol. 62, № 140. – P. 907 – 912.
214. Risk factors for mortality in patients with Mallory–Weiss syndrome / N. Fujisawa [et al.]. – Text : visual // *Hepatogastroenterology*. – 2011. – Vol. 58, №106. – P. 417 – 420.
215. Siller–Matula, I. Impact of clopidogrel loading dose of clinical outcom in patients undergouing percutaneous coronary intervention: a systemic revivo and meta–analysis / I. Siller–Matula, K. Huber, V. Crist. – Text : visual // *Heart*. –2011. – Vol. 97. – P. 98 – 105.
216. The esophagus as a working channel: successful closure of a large Mallory–Weiss tear with clips and an endoloop / H. Ivekovic [et al.]. – Text : visual // *Endoscopy*. – 2011. – Vol. 43 (Suppl. 2). – P. 170.
217. The etiology of upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients / A.A. Romcea [et al.]. – Text : visual // *Clujul medical*. – 2013. – Vol. 86, №1. – P. 21 – 23.

218. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study / C.H.Lim [et al.]. – Text : visual // Endoscopy. – 2006. – Vol. 38. – P. 581 – 585.
219. The prediction value of scoring systems in Mallory–Weiss syndrome patients / L. He [et al.]. – Text : visual // Medicine. – 2019. – Vol. 98, №22. – P. 15751.
220. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease / S. Banerjee [et al.]. – Text : visual // Gastrointest. Endosc. – 2010. – Vol. 71. – P. 663 – 668.
221. The role of etiopathogenetic aspects in prediction and prevention of discontinuous – hemorrhagic (Mallory – Weiss) syndrome / E.F. Cherednikov [et al.]. – Text : visual // The EPMA Journal. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 7.
222. Todd, G.J. Mallory–Weiss syndrome. A changing clinical picture / G.J. Todd, B.A. Zikria. – Text : visual // Ann. Surg. – 1977. – Vol. 146. – P. 146–148.
223. Transition of a Mallory–Weiss syndrome to a Boerhaave syndrome confirmed by anamnestic, necroscopic, and autopsy data: A case report / M. Cucci [et al.]. – Text : visual // Medicine. – 2018. – Vol. 97, №49. – P. 13191.
224. Tulip–bundle technique as rescue hemostatic therapy in a deep Mallory–Weiss tear / A. Ponte [et al.]. – Text : visual // Endoscopy. – 2016. – Vol. 48 (Suppl. 1). – P. 42 –43.
225. Yen, H.H. Diagnosing Mallory–Weiss in the ED / H.H. Yen, Y.Y. Chen. – Text : visual // The American journal of emergency medicine. – 2009. – Vol. 27, №8. – P. 1010.