

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Бударев Вадим Николаевич

**Лечение и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен
пищевода у больных циррозом печени**

3.1.9. Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор А.В. Федосеев

Рязань – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	21
1.1. Этиология и патогенез кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода.....	21
1.2. Клинические проявления кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода.....	26
1.3. Эндоскопическая диагностика варикозного расширения вен пищевода.....	28
1.4. Дополнительные методы исследования варикозно расширенных вен пищевода.....	35
1.5. Определение давления в воротной вене.....	36
1.6. Диагностика сопутствующих состояний.....	37
1.7. Способы остановки кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.....	44
1.7.1. Медикаментозный гемостаз.....	45
1.7.2. Компрессионный гемостаз.....	46
1.7.3. Эндоскопический гемостаз.....	49
1.7.4. Гемостаз с помощью стента Даниша.....	53
1.7.5. Эндоваскулярный гемостаз.....	55
1.8. Хирургическое лечение.....	58
1.9. Тактика ведения пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода	61
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	67
2.1. Материалы и методы клинического этапа исследования.....	67
2.1.1. Общая клиническая характеристика пациентов.....	71
2.1.2. Лабораторные исследования.....	77
2.1.3. Инструментальные исследования.....	80

2.1.4. Характеристика проведённого лечения.....	86
2.1.5. Результаты и итоги проведённого лечения.....	91
2.2. Материалы и методы экспериментального этапа исследования.....	93
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	98
3.1. Предрасполагающие факторы и предикторы возникновения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода.....	98
3.1.1. Клинико-лабораторные предикторы высокой угрозы возникновения кровотечений из вен пищевода.....	99
3.1.2. Роль внешних воздействий на организм пациента в возникновении кровотечений из вен пищевода.....	107
3.1.3. Возможные пути оптимизации первичной профилактики кровотечений из вен пищевода.....	119
3.2. Анализ обстоятельств и причин летальных исходов.....	121
3.2.1. Результаты аутопсии умерших больных.....	121
3.2.2. Сравнительный анализ групп выживших и погибших пациентов.	125
3.3. Комплексная оценка проведения компрессионного гемостаза зондом-обтуратором.....	139
3.3.1. Оценка кровоостанавливающего эффекта.....	140
3.3.2. Оценка субъективных ощущений пациента.....	145
3.4. Поиск альтернативы компрессионному гемостазу при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода.....	147
3.5. Создание и техническая реализация химико-механического гемостаза....	150
3.5.1. Выбор гемостатического препарата.....	150
3.5.2. Создание способа удержания гемостатика в пищеводе.....	152
3.5.3. Устройство и алгоритм применения зонда для химико-механического гемостаза.....	164
3.6. Создание экспериментальной модели кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.....	171
3.6.1. Выбор способа формирования порталной гипертензии.....	173

3.6.2. Обоснование величины потребного сужения воротной вены.....	179
3.6.3. Ход и техника эксперимента по формированию портальной гипертензии у лабораторного животного.....	187
3.6.4. Выбор способа провоцирования кровотечения из вен пищевода.....	203
3.6.5. Ход и техника эксперимента по провоцированию кровотечения из вен пищевода.....	208
3.7. Апробация зонда для химико-механического гемостаза на экспериментальной модели кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.....	212
3.8. Клиническая апробация зонда для химико-механического гемостаза.....	223
3.9. Сравнительная характеристика компрессионного и химико-механического гемостаза.....	228
3.9.1. Сравнение методик по критерию успешности гемостаза.....	228
3.9.2. Сравнение методик по оценке их пациентами.....	231
3.9.3. Сравнение методик по критерию выживаемости пациентов.....	233
3.10. Оригинальная схема лечения больных с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода.....	235
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	241
ВЫВОДЫ.....	249
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	251
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	253
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	254

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Среди пациентов ургентных хирургических отделений существуют определённые категории больных, поступление которых всегда держит дежурную бригаду в некотором напряжении. Причина этого, что интересно, совершенно не обязательно связана с необходимостью молниеносного принятия тактических решений или выполнения тяжёлых экстренных операций. Примером такой категории являются пациенты с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода.

Чтобы понять, почему так происходит, необходимо рассмотреть среднестатистический «портрет» пациента с упомянутой патологией и клиническую ситуацию, возникающую при его госпитализации.

Общеизвестно, что кровотечения из вен пищевода на фоне портальной гипертензии относятся к хирургическим заболеваниям, характеризующимся высокой летальностью. При первом эпизоде она составляет 20-50%, а при рецидиве, вероятность которого в первые 6 недель составляет 40%, достигает 70% [5, 27, 28]. Однако, указанные факты составляют лишь часть проблемы.

Кровотечения из вен пищевода являются прямым следствием портальной гипертензии, которая в 90% случаев обусловлена циррозом печени [55, 113]. Причиной цирроза печени, в свою очередь, в 40-50% случаев является хроническая алкогольная интоксикация, а в 30-40% случаев – вирусный гепатит В, С, D [9, 56, 111, 132]. Хронические вирусные гепатиты в России чаще всего – удел людей, употребляющих внутривенные наркотические средства [42]. В итоге, большинство поступающих с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода пациентов страдают либо алкоголизмом, либо наркоманией [43, 147, 277]. Необходимо отметить, что у 30% пациентов с циррозом печени, вызванным вирусным гепатитом, ВРВ пищевода формируются в течение 5 лет, при

алкогольном циррозе – в 50% случаев за 2 года [41]. Данный факт провоцирует целый ряд проблем.

Ургентное угрожающее жизни состояние возникает в организме с тяжёлой хронической патологией, причём речь идёт не только о поражении печени. Любая хроническая интоксикация вызывает дегенеративные изменения практически во всех системах органов [69]. В результате кардинально меняется реакция организма как на любой патологический сдвиг (например, кровопотерю), так и на проводимые лечебные мероприятия, их эффективность падает. Фактически, любой такой пациент – это полиморбидный пациент.

Определённые трудности возникают при общении с больными ввиду имеющейся у большинства из них энцефалопатии [71, 82]. На момент постановки диагноза цирроз печени явная печёночная энцефалопатия выявляется у 10-14% больных, среди пациентов с декомпенсированным циррозом печени её распространённость составляет 16-21%, а у людей, перенесших трансъюгуллярное внутрипечёночное портосистемное шунтирование, по некоторым данным она обнаруживается в 50% случаев. На том или ином этапе лечения печёночная энцефалопатия фиксируется у 30-40% больных [245, 291]. Она снижает комплаентность, уменьшает вероятность адекватного исполнения врачебных рекомендаций [2, 44, 102, 109]. Даже при отсутствии клинически выраженной энцефалопатии, сам факт принадлежности пациента к социально неблагополучной группе будет вызывать те же самые эффекты.

Значительная доля больных вирусными гепатитами (а иногда и ВИЧ-инфекцией) среди пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода вызывает большую психологическую нагрузку на медицинский персонал. Возникает необходимость тщательного соблюдения при работе всех возможных мер защиты. Проблема усугубляется тем, что сам характер заболевания (наружное кровотечение) обуславливает периодическое выделение в окружающую среду биологического материала, несущего инфекционную угрозу [37].

Перечисленные выше факты описывают трудности, которые большей частью можно отнести к категории организационных. Однако если рассмотреть чисто клинические аспекты, ситуация также будет выглядеть сложной.

Необходимо понимать, что большинство пациентов с кровотечением из ВРВ пищевода не получает лечения, способного избавить их от основного заболевания [33, 242]. Лишь малая часть из них подвергается пересадке печени. Большая часть неизбежно погибнет в течение нескольких лет после госпитализации по поводу первого эпизода кровотечения, а 20% больных – в течение 6 недель. Те, для кого возникшее кровотечение не стало фатальным в столь короткий срок, будут нуждаться в проведении периодического лечения под контролем гастроэнтеролога, а иногда и инфекциониста [148]. В данной ситуации нужно чётко определить задачи, стоящие перед хирургической службой.

Точной приложения усилий хирургов может быть как синдром порталой гипертензии, так и «осложнение осложнения» – собственно кровотечение. Необходимо отметить, что борьба с порталой гипертензией оперативными, инвазивными методами – это практически всегда работа с пациентом, находящимся в стабильном состоянии, в ремиссии, в условиях отсутствия дефицита времени. Примерно те же условия требуются для осуществления эффективных мер по профилактике возникновения кровотечения или его рецидива. Если же речь идёт о продолжающемся или недавно состоявшемся кровотечении, характеристика ситуации будет прямо противоположной. В подавляющем большинстве случаев наблюдаются непосредственная угроза жизни больного, его тяжёлое состояние, дефицит времени для решения ключевых лечебно-диагностических задач.

Важной особенностью оказания медицинской помощи пациентам с кровотечениями из ВРВ пищевода является потребность в её широкой диверсификации. Современная медицина в значительной степени идёт по пути внедрения различных высокотехнологичных методик, в том числе и в отношении рассматриваемой нами патологии. Если обратиться к клиническим рекомендациям или международным протоколам, мы увидим достаточно большое

количество соответствующих предложений. В качестве примера приведём эндоваскулярное лигирование вен пищевода на высоте кровотечения или такой, зарекомендовавший себя с положительной стороны способ инвазивного лечения синдрома портальной гипертензии, как TIPS – трансъюгуллярное внутрипечёночное портосистемное шунтирование. Однако ни одна из созданных методик не стала универсальной панацеей. У каждой из них либо имеются ограничения в применении, либо выявились те или иные недостатки. Отсюда потребность в максимальном доступном наборе различных методов решения задачи, от предельно дешёвых до дорогостоящих, от максимально простых до высокотехнологичных. Наличие такого набора позволяет уменьшить зависимость результатов лечения от конкретной складывающейся ситуации и внешних обстоятельств, лечение сможет быть достаточно эффективным и в специализированном отделении портальной гипертензии стационара крупного мегаполиса, и в хирургическом отделении общего профиля районной больницы.

Разговор о специфике рассматриваемой патологии можно дополнить ещё одним пунктом. Сам факт того, что удалось остановить кровотечение и не допустить его рецидива, не говорит об успешности лечения. Многие из пациентов, поступающих в стационар по поводу кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, погибают, но причиной смерти не является острая кровопотеря в классическом понимании. Больной умирает при явлениях печёночной или полиорганной недостаточности. Соответственно, остановить кровотечение мало, на пациентов данной категории необходим более широкий взгляд.

Подводя итог всему написанному выше, можно констатировать следующее. Пациенты, поступающие в хирургический стационар по поводу кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, в подавляющем большинстве случаев имеют острое угрожающее жизни состояние на фоне тяжёлой соматической, зачастую полиорганной патологии. Избавить их от основного заболевания может только дорогостоящая, технически сложная и оттого достаточно редко выполняемая операция – пересадка печени. Перечень применимых лечебных мер

в большинстве случаев ограничен по объективным причинам. Остановка кровотечения абсолютно не гарантирует благоприятного исхода госпитализации. Обычно это пациенты из социально неблагополучных групп, работа с которыми затруднена, а часто несёт для персонала определённую угрозу инфицирования вирусными заболеваниями.

Указанные выше факты подтверждают актуальность активной работы, направленной на совершенствование профилактических и лечебных мер в отношении пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, возникающими на фоне портальной гипертензии. В данной ситуации полезными являются даже небольшие положительные изменения, вносимые в различные компоненты процесса. Их интегральный эффект вполне может оказаться достаточным для заметного позитивного сдвига. Таким образом, очевидна необходимость комплексного подхода.

Хотелось бы отметить, что конкретно в отношении проблемы кровотечений из ВРВ пищевода нужно рассматривать не только вопросы лечения и профилактики. Необходимо создание полноценной экспериментальной базы, позволяющей без ограничения отрабатывать новые методики.

Также подчеркнём, что особое внимание должно быть уделено начальному периоду пребывания больного в стационаре. Во-первых, именно он в значительной степени определяет исход госпитализации. Во-вторых, данный период, характеризующийся нестабильностью гемодинамики и особой тяжестью состояния пациента, зачастую не позволяет применить наиболее эффективные из разработанных лечебных технологий. Соответственно, увеличивается «клиническая ценность» каждой методики, которая может быть использована в любой момент и без серьёзных ограничений по состоянию больного.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на достаточно большое количество изысканий, посвящённых кровотечениям из вен пищевода на фоне портальной гипертензии, данная научная

тематика не может считаться исчерпанной. Указанное медицинское направление характеризуется целым рядом важных нерешённых проблем как сугубо медицинского, так и парамедицинского (организационного, экономического) характера. Анализ большого количества литературных источников позволяет сформулировать следующие основные пункты:

1. Невозможность обеспечить лечение всех пациентов с кровотечениями из вен пищевода в отделениях портальной гипертензии. Поскольку такие узкоспециализированные подразделения можно организовать только в условиях крупных городов, большинство пациентов попадает при возникновении кровотечения в хирургические отделения общего профиля. По объективным причинам это приводит к снижению уровня оказываемой помощи.

2. Выраженная диспропорция в оснащении оборудованием и обеспечении специалистами стационаров в мегаполисах и небольших населённых пунктах приводит к тому, что Клинические рекомендации по лечению кровотечений из ВРВ пищевода, включающие в себя наиболее сложные и эффективные из разработанных методик, не всегда могут быть реализованы в полной мере.

3. Локализация источника кровотечения в пищеводе делает прямое воздействие на него затруднительным, а продолжающееся кровотечение затрудняет в том числе и применение эндоскопических методик. Отсюда высокая частота использования способов гемостаза с опосредованным механизмом действия, характеризующихся недостаточной эффективностью при активном истечении крови.

4. Недоступность для большинства хирургических стационаров наиболее эффективных эндоваскулярных методик портокавального шунтирования. В результате у большинства больных не удается на продолжительных срок значимо снизить портокавальный градиент давления крови.

5. Несоответствие между количеством выполняемых в стране пересадок печени и потребностью в данных операциях (в 10-15 раз) [117, 119]. Отсюда практически недостижимое излечение для подавляющего большинства пациентов с портальной гипертензией.

6. Практически полное отсутствие примеров успешного моделирования на животных кровотечений из ВРВ пищевода, позволяющего производить доклиническую апробацию новых методов гемостаза. Этот факт сказывается на скорости их разработки и внедрения.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения и профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени путём улучшения прогнозирования возникновения этих кровотечений и использования нового способа гемостаза для их остановки.

Задачи исследования

1. Изучить предикторы возникновения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и возможности использования полученной информации для оптимизации первичной профилактики этих кровотечений.
2. Провести анализ непосредственных причин летальных исходов у пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и выявить ключевые предикторы неблагоприятного исхода заболевания.
3. Оценить эффективность компрессионного гемостаза и вызванные его применением субъективные ощущения пациента при продолжающихся кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода.
4. Разработать и апробировать на лабораторных животных доступный легко воспроизводимый метод моделирования кровотечений из вен пищевода.
5. Разработать метод остановки кровотечений из вен пищевода, основанный на комбинации механического и химического гемостаза и апробировать его с использованием экспериментальной модели.
6. Оценить эффективность химико-механического гемостаза у пациентов с продолжающимся кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода.

7. Разработать оригинальную схему лечения больных с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода.

Научная новизна исследования

Произведена оценка динамики госпитализаций пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода в течение календарного года в Рязанской и Астраханской областях. Установлена зависимость инцидентности кровотечений из вен пищевода от перепадов атмосферного давления. Произведена оценка возможности прогнозирования высокой угрозы кровотечений из вен пищевода при циррозе печени на основании уровня про- и противовоспалительных цитокинов крови. Выявлены ключевые клинические, лабораторные данные, выступающие в роли предикторов неблагоприятного исхода заболевания при кровотечении из вен пищевода. Произведена оценка субъективных ощущений пациента, сопровождающих проведение компрессионного гемостаза. Разработано и реализовано устройство, позволяющее комбинировать механическое сдавление вен пищевода и воздействие на кровоточащую поверхность жидкого гемостатического препарата (патент Российской Федерации на полезную модель № 179539 от 11 января 2018 года и патент Российской Федерации на полезную модель № 210948 от 13 мая 2022 года). Разработана и апробирована методика формирования порталной гипертензии у лабораторного животного (домашней свиньи) путём дозированного пережатия печёночно-двенадцатиперстной связки (патент Российской Федерации на изобретение № 2770735 от 21 апреля 2022 года). Разработана экспериментальная модель кровотечения из вен пищевода, создаваемая в организме домашней свиньи путём повреждения вен пищевода биопсийными щипцами при фиброзоэзофагоскопии (патент Российской Федерации на полезную модель № 210947 от 01 февраля 2022 года и патент Российской Федерации на изобретение № 2778662 от 22 августа 2022 года). Произведено экспериментальное и клиническое исследование методики химико-механического гемостаза и её

сравнение с классическим компрессионным гемостазом по критериям эффективности остановки кровотечения, субъективным ощущениям больного. Разработана модифицированная схема лечения пациентов с кровотечениями из вен пищевода, включающая в себя осуществление сеанса химико-механического гемостаза при возникновении показаний к установке зонда-обтуратора.

Теоретическая значимость работы

Произведённый анализ клинических, лабораторных данных, результатов инструментального обследования пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода позволил расширить представления о динамике патологических изменений в организме пациента, непосредственных механизмах разгерметизации поражённых сосудов и гибели пациентов. Был сформирован перечень ключевых предикторов высокой угрозы возникновения кровотечения из вен пищевода при циррозе печени и неблагоприятного исхода заболевания.

Анализ данных об эффективности и воздействии на организм пациента зонда-обтуратора, применяемого для компрессионного гемостаза, позволил дать объективную оценку этой методики, определить её место в системе лечебных мероприятий, создать предпосылки для исключения ошибок, связанных с её особенностями.

Практическая значимость работы

Разработанные в ходе исследования достаточно простые и легко воспроизводимые способы моделирования в организме лабораторного животного (домашней свиньи) портальной гипертензии и кровотечений из вен пищевода позволяют эффективно проводить экспериментальную работу по апробации новых способов гемостаза без риска для жизни и здоровья больных, с получением разрешения на неё по упрощённой схеме.

Разработка и внедрение нового химико-механического способа остановки кровотечений из вен пищевода позволили в ряде случаев отказаться от проведения компрессионного гемостаза. Данное обстоятельство уменьшило количество неприятных и болезненных ощущений, сопровождающих лечение, создало предпосылки к снижению летальности и увеличению вероятности благоприятного исхода госпитализации при минимальном уровне финансовых вливаний и трудозатрат.

Методология и методы исследования

Исследование являлось экспериментально-клиническим, сочетало в себе как ретроспективный, так и проспективный компоненты. Оно состояло из нескольких этапов.

На первом этапе был произведён анализ клинической характеристики пациентов с исследуемой патологией, изучена динамика развития заболевания, непосредственные причины и механизмы смерти больных.

На втором этапе была произведена оценка по ряду параметров одного из основных способов остановки кровотечений из вен пищевода в условиях общехирургических отделений – компрессионного гемостаза. Также был произведён теоретический поиск возможных альтернатив данной методике.

На третьем этапе была осуществлена разработка и реализация экспериментальной модели кровотечений из вен пищевода на лабораторных животных.

На четвёртом этапе были проработаны технические решения, позволяющие комбинировать для остановки кровотечения из вен пищевода механическое и медикаментозное воздействие на них. Разработанная методика была апробирована сначала на экспериментальной модели в организме лабораторного животного, а затем в реальных клинических условиях.

При выполнении работы применялись следующие методы исследования: общеклиническое и биохимическое исследование крови, коагулограмма,

ультразвуковое исследование органов брюшной полости, оценка уровня болевых ощущений с помощью визуальной аналоговой шкалы, стратификация основного заболевания по классификации Child-Pugh и по индексу MELD, фиброгастроэзофагоскопия (на животных) и видеоэзофагоскопия (у людей), аутопсия умерших пациентов, гистологическое исследование тканей лабораторных животных, морфометрия при помощи программы ImageJ.

Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью современных статистических методов.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практическую работу хирургических отделений Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», гастроэнтерологических отделений Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 4», хирургического отделения Бюджетного учреждения Республики Калмыкия «Кетченеровская районная больница», хирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница № 2» г. Ставрополя. Полученные в ходе исследования результаты интегрированы в учебно-методические материалы и используются в учебном процессе кафедры общей хирургии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с циррозом печени и кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода характерно повышение коэффициента де Ритиса.

Достижение им значения равного или превышающего 1,8 является предиктором возникновения кровотечения из вен пищевода, позволяющим выявлять пациентов с циррозом печени, нуждающихся в проведении мер первичной профилактики кровотечений.

2. В 56,3% случаев непосредственной причиной смерти пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода являются массивное кровотечение и острая постгеморрагическая анемия, а в остальных 43,7% случаев – печёночная или полиорганская недостаточность. Предикторами смертельного исхода при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода являются алкогольный цирроз печени, цирроз печени класса C по Child-Pugh, коэффициент де Ритиса равный или превышающий 2,3, наличие асцита.

3. В 15,8% кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода не удаётся остановить с помощью компрессионного гемостаза даже в сочетании с медикаментозной терапией. При использовании зонда-обтуатора 86,1% пациентов испытывают боль или другие неприятные ощущения, а 8,3% категорически отказываются от повторной процедуры.

4. Дозированное сдавление пластиковым хомутом печёночно-двенадцатиперстной связки у домашней свиньи позволяет к 4 суткам послеоперационного периода вызвать полнокровие вен пищевода с достижением их диаметра, соответствующего варикозному расширению I-II степени по Шерцингеру. Повреждение полнокровных вен пищевода свиньи биопсийными щипцами при фиброзофагоскопии позволяет имитировать в эксперименте пищеводное кровотечение при портальной гипертензии.

5. Комбинированный химико-механический способ остановки кровотечений из вен пищевода, обеспечивающий одновременно сдавление вен пищевода и воздействие на них кровоостанавливающего препарата Гемоблок, в условиях пятиминутной экспозиции при апробации на экспериментальной модели демонстрирует вероятность остановки кровотечения в 2,3 раза большую, чем компрессионный гемостаз.

6. Среди больных, у которых продолжающееся кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода удалось остановить в течение суток с момента выявления, при использовании химико-механического гемостаза в 62,5% случаев данной меры оказалось достаточно для остановки кровотечения, и только в 38,5% случаев потребовалась последующая установка зонда-обтуратора.

7. При включении в комплексную схему лечения пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода химико-механического гемостаза потребность в применении зонда-обтуратора снижается на 43,2%, а летальность среди пациентов – в 1,2 раза.

Степень достоверности

Достоверность результатов работы определена достаточным объемом экспериментальных и клинических исследований.

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc). Накопление, систематизация информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа.

В качестве признаков исследования рассматривались как категориальные, так и количественные данные. Анализируемые категориальные данные представлены в виде долей и частот от общего числа исследуемых (%), а количественные – в виде групповых средних (M) и стандартного отклонения (SD).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни.

Критерий Краскела-Уоллиса (H), позволяющий выявить степень изменения признака в выборках, применялся для оценки различий по степени выраженности анализируемого признака между тремя выборками.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия Chi-square Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

В качестве критерия тесноты связи между количественными показателями x и y , имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона.

Для измерения относительной изменчивости данных использовался коэффициент вариации (CV).

Апробация работы

1. Анализ эффективности работы эндоскопической службы по выявлению источников кровотечений // 85-я Всероссийская Байкальская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (г. Иркутск, 23-25 апреля 2018 г.).

2. Зонд для остановки кровотечений из вен пищевода // Выставка изобретений, инновационных идей и разработок научных подразделений университета в рамках торжественной недели, посвящённой празднованию 75-летия РязГМУ (г. Рязань, 27 сентября 2018 г.).

3. Влияние метеорологических факторов на возникновение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода // Ежегодная научная конференция Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (г. Рязань, 20 декабря 2019 г.).

4. Зонд для остановки кровотечений из вен пищевода // XXIII Московский международный Салон изобретений и инновационных технологий «Архимед 2020» (бронзовая медаль Салона) (г. Москва, 24-27 марта 2020 г.).

5. Моделирование подпечёночной портальной гипертензии на домашней свинье // XV Всероссийский форум с международным участием «Инновационные

технологии в хирургии» XVIII Международной Бурденковской научной конференции (г. Воронеж, 15 апреля 2022 г.).

6. Зонд для химико-механического гемостаза // XXVI Московский международный Салон изобретений и инновационных технологий «Архимед 2023» (почётный диплом от «Национального исследовательского технологического университета «МИСИС») (г. Москва, 28-30 марта 2023 г.)

7. Моделирование в организме домашней свиньи аналога пищеводного кровотечения при портальной гипертензии // II международная научно-практическая конференция молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы экспериментальной медицины» (г. Волгоград, 22 ноября 2023 г.).

8. Способ снижения частоты проведения компрессионного гемостаза при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода // Ежегодная научная конференция, посвященная Десятилетию науки и технологий и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (г. Рязань, 6 декабря 2023 г.).

9. Зонд для остановки кровотечений из вен пищевода // Международная выставка-форум «Россия», день «Наука и университеты» (г. Москва, 17-18 февраля 2024 г.).

10. Моделирование кровотечений из вен пищевода как основа апробации новых способов гемостаза // II Международная научно-практическая конференция «Международные научные чтения – 2024» (г. Петрозаводск, 1 июля 2024 г.).

11. Предикторы возникновения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода // III Всероссийская научно-практическая конференция «Булынинские чтения» (г. Воронеж, 12 октября 2024 г.).

12. Погодные условия как фактор, влияющий на возникновение кровотечений из вен пищевода // X Всероссийская научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Иновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (г. Рязань, 24 октября 2024 г.).

13. Биохимические маркеры угрозы возникновения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени // Ежегодная

научная конференция сотрудников Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященная 175-летию со дня рождения академика И.П. Павлова и 120-летию со дня получения им Нобелевской премии (г. Рязань, 19 декабря 2024 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 22 научных печатных труда, из них 10 – в рецензируемых научных журналах Перечня ВАК при Минобрнауки России, рекомендованных для публикации результатов диссертационных исследований, 3 – в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus, получено 2 патента РФ на изобретение, 3 патента РФ на полезную модель.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, двух глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы (152 отечественных источника и 177 – зарубежных).

Диссертация изложена на 295 страницах машинописного текста, иллюстрирована 31 таблицей и 51 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода – это тяжёлое угрожающее жизни осложнение ряда патологических состояний, сопровождающихся синдромом портальной гипертензии. С точки зрения хирургической службы, в какой-то степени, его можно рассматривать как самостоятельное заболевание, являющееся непосредственной причиной попадания пациента в хирургический стационар. Однако, академически правильным является рассмотрение данного состояния как неотъемлемого компонента сложного многостороннего патологического процесса, захватывающего целый ряд систем организма. При этом неизбежно затрагивается область знаний, находящаяся на стыке различных медицинских дисциплин – хирургии, терапии, гастроэнтерологии, эндоскопии. Именно такой подход обеспечивает наиболее объективный взгляд на проблему.

1.1. Этиология и патогенез кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода

Для понимания этиологии и патогенеза кровотечений из ВРВ пищевода ключевое значение имеет синдром портальной гипертензии. Именно он является главным звеном сложного многоступенчатого процесса.

Портальная гипертензия – это клиническая ситуация, характеризующаяся увеличением портокавального градиента давления (разность давления в воротной и нижней полой венах). При этом начинают существенно расширяться слабо развитые в норме портокавальные анастомозы. Они обеспечивают «сброс» в обход печени крови, не подвергшейся в ней дезинтоксикации, из системы воротной вены в систему верхней и нижней полых вен [177, 258]. Нормальные значения портокавального градиента давления составляют 1-5 мм рт. ст. [18].

Различают 4 основные группы анастомозов между притоками воротной и полых вен, образующих пути коллатерального тока крови. Это

портокавальный анастомоз в передней брюшной стенке, анастомоз в стенке восходящей и нисходящей ободочных кишок (система Ретциуса), анастомоз в стенке прямой кишки, анастомоз в стенке кардиального отдела желудка и брюшной части пищевода [18, 163]. В свете изучения проблемы кровотечений из ВРВ пищевода имеет значение именно последний анастомоз.

Несущие кровь от венозного сплетения грудной части пищевода пищеводные вены впадают в непарную и полунепарную вены (система верхней полой вены), от брюшной части – в левую желудочную вену, которая является притоком воротной вены. При портальной гипертензии венозное сплетение в нижнем отделе пищевода чрезвычайно расширяется, приобретает характер узлов, легко травмирующихся при прохождении пищи и дыхательных экскурсиях диафрагмы.

О клинически значимой портальной гипертензии говорят в случае установленного увеличения диаметра воротной (более 14 мм) и селезеночной (более 7-8 мм) вен по данным УЗИ, асцита, варикозного расширения вен пищевода, желудка, прямой кишки, а также когда портокавальный градиент давления превышает пороговое значение 10 мм рт. ст. Значение портокавального градиента давления в интервале 5-9 мм рт. ст. соответствует доклинической стадии портальной гипертензии [40].

Развивающиеся на фоне портальной гипертензии изменения в пищеводе можно описать следующим образом. Венозные сплетения пищевода располагаются в 4 слоя. Обычно наиболее крупные из ВРВ относятся к глубокому подслизистому сплетению, которое соединяется с ВРВ желудка. Такие анатомические особенности, как рыхлый подслизистый слой, окружающий вены пищевода, магистральный тип строения, отсутствие клапанов приводят к неспособности противостоять постоянной внутрисосудистой гипертензии. Это обуславливает расширение сосуда с последующей варикозной трансформацией [12, 39, 200].

В венах пищевода и желудка в период варикозной трансформации наступают изменения, аналогичные таковым в крупных венах портального

бассейна, причём изменения происходят как в стенках вен, так и в покрывающей их слизистой оболочке. Микроскопические изменения вен характеризуются локальной гипертрофией мышечного слоя, активной пролиферацией соединительнотканых элементов, явлениями тромбофлебита, склерозом и воспалительными процессами параваскулярной клетчатки [39, 319].

Функциональные и морфологические изменения органов portalной системы проходят два этапа – компенсации и декомпенсации.

В стадии компенсации в ответ на повышение давления в сосудах portalной системы наступает гипертрофия мышечных волокон сосудов и гиперэластоз сосудистой стенки, развиваются новые коллатерали на основе анастомозов между системами воротной и полой вен. Тонус пищевода в этой стадии сохранён, пищевод перистальтирует, что частично обеспечивает движение крови в систему непарной вены.

Морфологические признаки стадии декомпенсации состоят в дилатации анастомозов, атрофии, склерозе их стенок и тромбообразовании в них. Развитие дистрофических изменений в стенках коллатералей сопровождается артериолизацией вен с образованием дополнительных эластических мембран и заканчивается склерозом стенки сосуда, обеспечивающим морфологический субстрат для формирования аневризм в условиях повышенной гемодинамической нагрузки. Именно эти аневризматические расширения, лишённые зачастую полноценной мышечной оболочки, становятся причиной угрожающих жизни кровотечений [88, 178, 226].

Поскольку portalная гипертензия – это вторичный синдром, закономерным является вопрос о заболеваниях, сопровождающихся его развитием. Portalная гипертензия может развиваться при различных патологических процессах, сопровождающихся нарушением кровотока в системе воротной вены. В соответствии с анатомическим расположением препятствия кровотоку, portalная гипертензия может быть классифицирована как подпеченочная (с вовлечением селезеночной, брыжеечной или воротной вен),

внутрипеченочная (заболевания печени) и надпеченочная (заболевания, приводящие к нарушению венозного оттока от печени) [18].

Наиболее распространенной причиной подпеченочной портальной гипертензии является тромбоз воротной вены [100, 124]. Наиболее частой причиной надпеченочной портальной гипертензии является болезнь Бадда-Киари (тромбоз печеночных вен). Однако, в большинстве случаев портальная гипертензия классифицируется как внутрипеченочная. Более того, по данным статистики в развитых странах около 90% случаев портальной гипертензии обусловлено циррозом печени. Нецирротическая портальная гипертензия (вследствие воздействия других патогенетических факторов) составляет от 10 до 20% из всех случаев развития данного синдрома. Её могут вызывать гранулематозные заболевания (шистосомоз, саркоидоз, туберкулез), фокальная нодулярная гиперплазия, врожденный фиброз печени и целый ряд других заболеваний [48, 111].

Внутрипеченочные причины портальной гипертензии классифицируют в соответствии с результатами определения давления, получаемого при катетеризации печеночной вены. Различают следующие её виды [40, 201, 269]:

1. Пресинусоидальная портальная гипертензия: нормальное значение заклинивающего и свободного венозного давления в печени.
2. Синусоидальная портальная гипертензия: повышенное заклинивающее венозное давление в печени и нормальное свободное венозное давление в печени.
3. Постсинусоидальная портальная гипертензия: повышенное значение заклинивающего и свободного венозного давления в печени.

Использованные выше понятия, относящиеся к сфере измерения венозного давления, нуждаются в пояснении. Если через бедренную вену в одну из ветвей печеночной вены ввести до упора катетер с надувным баллоном на конце и раздуть этот баллон, возникнет препятствие оттоку крови через катетеризированную вену. Измеренное при этом давление будет соответствовать давлению в синусоидах. Это и есть так называемое заклинивающее венозное давление. О заклинивании катетера свидетельствуют регулярные колебания

измеряемого давления, обусловленные пульсовыми волнами в печёночной артерии. После измерения давления заклинивания баллон спускают и определяют давление в венах печени. Разница между давлением заклинивания и давлением в печёночной вене равна портальному (синусоидальному) венозному давлению. В норме оно равно 5-6 мм рт. ст., варикозное расширение вен возникает при градиенте давления 12 мм рт. ст. и более [12].

Любые этиологические факторы хронических заболеваний печени, приводящие к развитию цирроза печени, за исключением хронического холестатического синдрома, вызывают синусоидальную портальную гипертензию.

Резюмируя информацию об этиологии и патогенезе кровотечений из ВРВ пищевода можно сказать следующее. В подавляющем большинстве случаев хирурги имеют дело с пациентами, прошедшими по следующей патогенетической цепочке: цирроз печени (вирусный, алкогольный, билиарный, метаболический) – синдром портальной гипертензии – варикозное расширение вен пищевода и желудка – кровотечение. Частота других вариантов развития событий крайне мала.

Для того, чтобы оценить масштаб проблемы и её потенциальную опасность, необходимо рассмотреть ряд цифр. По данным, опубликованным международной коллаборацией ученых GBD 2017 Cirrhosis, по состоянию на 2017 год в России проживало около 4 миллионов человек с компенсированным циррозом печени и около 450 тысяч с декомпенсированным [6]. При этом частота возникновения кровотечений из вен пищевода у данной категории больных составляет 4% в год [198]. Ещё страшнее то обстоятельство, что по данным статистики около 50% пациентов погибает в результате первого же эпизода кровотечения [49, 247, 252]. В течение 2-х лет после первого эпизода у 100% больных возникает повторное кровотечение. Таким образом, можно констатировать, что кровотечения из ВРВ пищевода, возникшие на фоне портальной гипертензии – достаточно распространённое патологическое состояние, сопровождающееся высокой

смертностью пациентов и являющееся важной социальной и медицинской проблемой.

1.2. Клинические проявления кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода

Кровотечение из ВРВ пищевода относится к категории наружных скрытых. В подавляющем большинстве случаев это острое кровотечение со склонностью к рецидивированию.

Типичные клинические проявления в значительной степени совпадают с симптомами различных кровотечений в просвет желудочно-кишечного тракта иной этиологии.

Общие симптомы кровотечения в рассматриваемой клинической ситуации – частое явление. Среди них общая слабость, головокружение, бледность кожных покровов, снижение артериального давления, тахикардия, тахипноэ. В то же время, необходимо отметить, что у значительной части поступающих больных общих симптомов кровотечения нет, либо они выражены незначительно. Достаточно часто объём кровопотери недостаточен для выраженного снижения объёма циркулирующей крови. ВРВ пищевода часто спадаются после состоявшегося «сброса» крови, что в данной ситуации является эффективным способом спонтанного гемостаза.

В ряде случаев общие симптомы кровотечения могут быть закамуфлированы проявлениями основного заболевания. Например, общая слабость зачастую является проявлением астенического синдрома, типичного для цирроза печени, а бледность кожных покровов является не следствием централизации кровотока, а проявлением исходной анемии смешанного генеза [47, 240].

Таким образом, можно сказать, что в клинической картине превалируют местные проявления. Наиболее типичное из них – рвота жидкой кровью тёмно-вишнёвого цвета или свежими кровяными сгустками. В ряде ситуаций имеет

место рвота содергимым коричневого цвета типа «кофейной гущи», хотя это более редкий вариант. Время, проходящее от начала кровотечения до появления рвоты обычно незначительно, солянокислый гематин просто не успевает образоваться даже если кровь попадает в желудок. Чёрная окраска кала также является частым симптомом, хотя мелены обычно не бывает [47, 235].

Как уже отмечено выше, кровотечения из ВРВ пищевода и желудка имеют склонность к рецидивированию. В частности, при циррозе печени в первый год рецидив кровотечения наблюдается у 28% пациентов со степенью A (по Child-Pugh), у 48% с B, у 68% с C [40]. Часто рецидив развивается непосредственно в стационаре. При этом отмечается повторение описанного выше симптомокомплекса. Клинические проявления, непосредственно связанные с выделением крови, на фоне рецидива могут и не быть более яркими, а вот общее состояние пациента страдает больше, чем при первичном кровотечении [204, 236].

Характерной чертой пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода и желудка является то, что клиническая ситуация разворачивается на фоне имеющейся хронической патологии. Это обстоятельство обуславливает специфический «тиpичный портрет» такого больного. В значительной степени он определяется именно характером основного заболевания, вызвавшего портальную гипертензию и кровотечение.

Заболеваний, способных вызвать кровотечение из ВРВ пищевода и желудка насчитывается несколько десятков, однако среди них есть одно, заслуживающее особого внимания. По современным данным в развитых странах 90% случаев портальной гипертензии вызывается циррозом печени [6, 134]. Именно с такими пациентами и приходится в подавляющем большинстве случаев сталкиваться сотрудникам хирургических отделений. Абсолютно понятно, что клинические проявления самого цирроза печени не имеют отношения к кровотечению. Однако, для полного описания типичного больного не упомянуть о характерных сопутствующих симптомах было бы ошибкой.

Для цирроза печени характерно большое количество разнообразных клинических проявлений. Эти признаки можно разделить на ряд синдромов –

печёночно-клеточной недостаточности, астенический, портальной гипертензии [8, 90, 150, 285].

Наиболее ярким проявлением синдрома портальной гипертензии является, безусловно, кровотечение, причём не только из вен пищевода и желудка, но и из геморроидальных вен. Помимо этого, у пациента можно отметить расширение параумбиликальных вен (симптом «головы медузы»), наличие свободной жидкости в брюшной полости (асцит), спленомегалию [133].

Астенический синдром проявляется повышенной утомляемостью, слабостью, сонливостью, снижением аппетита [6]. Как уже упоминалось выше, данные симптомы напоминают общие симптомы кровотечения и могут их имитировать или делать завуалированными. Тоже можно сказать и о характерной для больных циррозом печени гипотонии.

Для пациента с циррозом печени характерно развитие паренхиматозной желтухи. При этом отмечается пожелтение кожных покровов и склер, кожный зуд, расчёсы, потемнение мочи [6, 249].

Иногда на коже появляются телеангиоэктазии и отложения холестерина – ксантелазмы. Может наблюдаться гиперемия ладоней, иногда с желтушным оттенком. Это явление носит название печеночная ладонь. В более редких случаях визуализируются изменения ногтевых пластин в виде «часовых стекол» и утолщение дистальных фаланг пальцев кистей в виде «барабанных палочек». В редких случаях у мужчин возможно увеличение молочных желез – гинекомастия. Часто имеет место печёночная энцефалопатия, сопровождающаяся сонливостью, нарушениями ритма сна, раздражительностью, снижением внимания, забывчивостью и дезориентацией [279].

1.3. Эндоскопическая диагностика варикозного расширения вен пищевода

Основой и неотъемлемым компонентом диагностики при кровотечениях из ВРВ пищевода и желудка является эзофагогастродуоденоскопия. Это

исследование позволяет в короткие сроки ответить на целый ряд вопросов и получить информацию, необходимую для выработки дальнейшей лечебной тактики. Можно выделить следующие диагностические задачи, решаемые при эндоскопии у пациентов рассматриваемой группы [40, 106, 179, 318]:

1. Установление факта продолжающегося или состоявшегося кровотечения.
2. Установление вида источника кровотечения и его точной локализации.
3. Установление степени расширения варикозных вен.
4. Оценка состояния венозной стенки, слизистой оболочки пищевода, желудка.
5. Выявление сопутствующей патологии в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке.
6. Выявление эндоскопических признаков угрозы рецидива кровотечения.
7. Оценка технической возможности и целесообразности выполнения эндоскопического гемостаза и профилактики рецидива кровотечения.

Предварительный диагноз «Кровотечение из ВРВ пищевода» обычно устанавливается легко благодаря характерным особенностям анамнеза и клиническим проявлениям. В подавляющем большинстве случаев поступающий в стационар пациент жалуется на рвоту кровью, имеет явные признаки портальной гипертензии, а часто и установленный ранее диагноз, свидетельствующий о поражении печени (цирроз печени, вирусный гепатит и так далее). У части больных такая госпитализация не является первой [16, 104].

Подозрение на кровотечение из ВРВ пищевода, как и на любое другое кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, является показанием к выполнению экстренной эзофагогастродуоденоскопии. Исключение составляют пациенты, чьё состояние не позволяет безопасно выполнить данную манипуляцию. В первую очередь это больные в шоковом состоянии, с нестабильной гемодинамикой, выраженной гипотонией. Данная категория нуждается в немедленном помещении в реанимационное отделение для скорейшего начала внутривенных инфузий, интенсивной терапии. Выполнение эзофагогастродуоденоскопии откладывается до стабилизации состояния, причём

выполнить её желательно в условиях всё того же реанимационного отделения, ещё до перевода больного.

Эндоскопическая картина зависит от степени выраженности ВРВ и объёма подачи воздуха в пищевод. Наиболее часто ВРВ прослеживаются в виде 1-4 стволов, выбухающих в просвет пищевода. Различают стволовое (единичное или множественное) ВРВ пищевода и сетевое (большое количество коллатералей между венозными стволами) [280]. Как правило, ВРВ пищевода обнаруживаются в дистальном отделе, однако при значительной выраженности процесса они могут достигать и проксимальных отделов пищевода.

Ещё одним фактором, определяющим эндоскопическую картину, является фаза процесса. На раннем этапе определяется расширенная венозная сеть, лежащая в плоскости слизистой оболочки или выступающая над ней. Эндоскопист наблюдает идущие прямо синеватые, сероватые или белёсые тяжи. При большой подаче воздуха вены в некоторых случаях коллабируются. Затем вены становятся извитыми, по типу «жемчужной нити», неравномерного калибра, перестают спадаться при раздувании пищевода. На поздних стадиях заболевания появляются множественные узлы, заполняющие значительную часть просвета. Вены приобретают псевдоопухолевый вид.

Эндоскопическая картина при ВРВ пищевода достаточно специфична, однако в ряде случаев требуется дифференциальная диагностика со складками слизистой, гемангиомами, лейомиомами, инфильтративным раком пищевода [223].

Ключевым параметром, положенным в основу определения стадии процесса, является диаметр ВРВ. В нашей стране наиболее распространена классификация по Шерцингеру (1986 год), согласно которой принято следующее деление [18]:

I степень – диаметр вен до 3 мм

II степень – диаметр вен 3-5 мм

III степень – диаметр вен более 5 мм

По локализации выделяют изолированное ВРВ пищевода (ограниченный варикоз средней и нижней третей пищевода или тотальный варикоз) и варикозное расширение вен желудка. При варикозном расширении вен желудка, согласно классификации Sarin (1992 год), выделяют 4 типа поражения [5]:

I тип – гастроэзофагеальные ВРВ с распространением на кардиальный и субкардиальный отделы малой кривизны желудка (GOV1).

II тип – гастроэзофагеальные ВРВ от эзофагокардиального перехода по большой кривизне по направлению к дну желудка (GOV2).

III тип – изолированные ВРВ желудка без ВРВ пищевода – варикозная трансформация вен фундального отдела желудка (IGV1).

IV тип – эктопические узлы тела, антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки (IGV2).

В англоязычной литературе встречается особый термин, обозначающий эктазию вен в антральном отделе желудка при портальной гипертензии – GAVE-синдром (gastric antral venous ectasia) [278]. Также эту ситуацию образно называют «арбузный желудок» [259].

Ещё одной важной задачей при проведении эндоскопии является выявление и оценка степени выраженности васкуло- и гастропатии [39, 184, 238, 299]. Это совокупность макроскопических проявлений, наблюдаемых в слизистой оболочке пищевода и желудка при портальной гипертензии, связанных с эктазией и дилатацией сосудов слизистого и подслизистого слоев без значительных воспалительных изменений [89, 115, 266, 290, 313]. Различают несколько степеней поражения слизистой оболочки:

Легкая – небольшие участки розового цвета, окруженные белым контуром.

Средняя – плоские красные пятна в центре розовой ареолы.

Тяжелая – сочетание с точечными кровоизлияниями.

Эндоскопическое исследование у пациента с выявленными ВРВ не должно ограничиваться пищеводом, осмотр желудка и двенадцатиперстной кишки обязателен для выявления возможной сопутствующей патологии [131, 192]. Сочетание с язвенной болезнью в данной ситуации не редкость [66, 67]. Ещё

одной часто встречающейся сопутствующей патологией является рефлюкс-эзофагит [110]. Причина его возникновения кроется в нарушении эластичности пищевода, что приводит к дилатации и нарушению функции кардиального жома [179].

Интегрировать информацию, полученную при эндоскопическом обследовании пациента можно с помощью схемы, предложенной Японским научным обществом по изучению порталной гипертензии. В 1991 году оно опубликовало основные правила для описания и регистрации эндоскопических признаков ВРВ пищевода и желудка. Правила содержат 6 основных критериев, согласно которым оценивается состояние варикозно измененных вен как до, так и после лечебных воздействий. Ниже приведены эти критерии [237]:

1. Локализация – эта характеристика требует определения распространённости ВРВ вдоль пищевода, а при выявлении вен желудка, оценивается их расположение относительно кардии:

- нижняя треть пищевода –Li;
- средняя треть – Lm;
- верхняя треть – Ls;
- ВРВ желудка – Lg:
 - располагающиеся в кардии – Lg-c;
 - отдалённые от кардии – Lg-f.

2. Форма (вид и размер) – данным показателем оценивается внешний вид и размер ВРВ, при этом обнаруживают:

- отсутствие вен – F0;
- короткие, малого калибра ВРВ – F1;
- умеренно расширенные, извитые ВРВ – F2;
- значительно расширенные, узловатые ВРВ – F3.

3. Цвет – этой категорией отражается толщина стенки ВРВ. Синий цвет указывает на значительное её истончение

- белый – Cw;
- синий – Cb.

4. “Красные маркёры” стенки – среди них выделяют:

- пятна “красной вишни”- CRS;
- гематоцистные пятна – HCS;
- телеангиэктазии – TE.

5. Признаки кровотечения – при остром кровотечении требуется установить его интенсивность, а в случае гемостаза оценить характер тромба.

- в период кровотечения:

- струйное;
- в виде просачивания;

- после достижения гемостаза:

- красный тромб;
- белый тромб.

6. Изменения слизистой пищевода – они могут быть как проявлением рефлюксной болезни, нередко сочетающейся с заболеваниями, протекающими с синдромом портальной гипертензии, так и следствием лечебного эндоскопического воздействия.

- эрозия – E;
- язва – U;
- рубец – S.

В 1997 году N. Soehendra, K. Binmoeller предложили трехстепенную классификацию варикозной трансформации вен раздельно для пищевода и желудка [321].

Вариксы пищевода:

1 степень – диаметр вен не превышает 5 мм, они вытянутые, располагаются только в нижней трети пищевода.

2 степень – диаметр вен от 5 до 10 мм, вены извитые, расположены в средней трети пищевода.

3 степень – диаметр более 10 мм, напряженные, с тонкой стенкой, расположены вплотную друг к другу, на поверхности вен «красные маркеры».

Вариксы желудка:

1 степень – диаметр вен не превышает 5 мм, они плохо различимы над слизистой желудка.

2 степень – диаметр от 5 до 10 мм, вены единичные, полипоидного вида.

3 степень – диаметр более 10 мм, выглядят в виде обширных конгломератов узлов полипоидного вида с истончением слизистой.

Поскольку ВРВ пищевода очень часто (по различным данным в 20-75% случаев) сочетается с порталной гипертензивной гастропатией, возникает необходимость оценки степени её выраженности. Для этого используется классификация McCormack [149]:

Лёгкая степень – характеризуется наличием розовато-красных пятен на слизистой и/или поверхностным покраснением и/или мозаикоподобным отеком слизистой.

Тяжёлая степень – характеризуется наличием диффузных темно-красных пятен.

Гастропатия, осложнённая кровотечением – характеризуется наличием геморрагии, как при геморрагическом гастрите.

Продолжающееся кровотечение из ВРВ пищевода – достаточно редкая находка. В подавляющем большинстве случаев определяются признаки состоявшегося кровотечения – кровь, сгустки крови, солянокислый гематин в просвете пищевода, желудка. В этой ситуации, а также при случайном выявлении ВРВ, для выработки дальнейшей тактики чрезвычайно важно оценить вероятность возникновения кровотечения (повторного или первичного). Существует ряд эндоскопических признаков, совокупная оценка которых позволяет судить о высокой вероятности возникновения кровотечения [96, 154, 168, 274, 286, 289]. Чем проксимальнее начинаются ВРВ, тем выше такая опасность. Наличие ВРВ не только в пищеводе, но и в желудке также увеличивает риск [196, 312]. Небольшие прямо идущие вены кровоточат редко, в отличие от крупных узловатых извитых вен. О повышенном риске кровотечения свидетельствуют выявление диффузного покраснения, расширение субэпителиальных венул над ВРВ (определяется по наличию ярко-красных пятен,

продолговатых красных полос). Наличие сопутствующего рефлюкс-эзофагита также негативно сказывается на прогнозе.

1.4. Дополнительные методы исследования варикозно расширенных вен пищевода

При главенствующей роли эзофагогастродуоденоскопии в исследовании ВРВ пищевода, существуют и другие методы, позволяющие получить полезную информацию о состоянии интересующей зоны.

1. Контрастная эзофагография. Рентгенологические исследования пищевода с бариевой взвесью являются простым и доступным методом [115]. Характерные изменения при этом будут следующие:

- Первая степень ВРВ: изменения, как правило, не выявляются, но иногда рельеф слизистой оболочки образован утолщенными и извитыми складками, похожими на желудочные.
- Вторая степень ВРВ проявляется одиночными и групповыми дефектами накопления на рельефе или контуре пищевода окружной, овальной или извитой формы.

- Третья степень ВРВ – складки слизистой оболочки пищевода постоянно расширены, в средней и нижней третях пищевода отчетливо видны крупные узлы, грозевидные и полиповидные конгломераты, резко выбухающие и суживающие просвет пищевода.

2. Эндоскопическая ультрасонография. Данная методика позволяет с высокой точностью определить состояние подслизистых и перфорантных вен в нижней трети пищевода, а также функционирование перфорантных вен, участвующих в формировании вариксов [135, 308]. Эндосонографический мониторинг склеротерапии либо лигирования вен позволяет в ранние сроки определить до 30 % случаев обтурации вен и контролировать результаты проводимой терапии [128]. Однако данный метод исследования требует наличия

дорогостоящего оборудования, а также опытного специалиста, в связи с чем широкого применения в клинической практике не нашел.

3. Компьютерная спленопортография. Это высокоинформационный метод визуализации системы воротной вены, позволяющий выявить анатомические особенности венозного русла верхнего этажа брюшной полости и внутрипеченочной ангиоархитектоники, а также получить информацию о генезе портальной гипертензии [172, 221].

1.5. Определение давления в воротной вене

Характер патогенеза варикозного расширения вен пищевода обуславливает особое значение такого физического параметра как давление крови в воротной вене. Эта измеряемая количественно величина в значительной степени предопределяет то, как заболевание будет проявлять себя и развиваться у каждого конкретного пациента. Нельзя утверждать, что определение давления в воротной вене – процедура, без которой лечение пациента является невозможным. Однако, для получения целостной картины происходящих в организме больного процессов её знание всё-таки необходимо. Отсюда и потребность в наличии технической возможности для этого [129, 243, 254, 309]. Существует несколько методик определения давления крови в воротной вене.

1. Измерение по давлению заклинивания. Разница между давлением заклинивания и давлением в печёночной вене равна портальному венозному давлению [165, 220, 260, 271]. Этот метод исследования относительно несложен, безопасен, его можно применять неоднократно для оценки влияния лекарств на систему воротной вены. Однако, необходимо понимать, что в данной ситуации портальное венозное давление измеряется косвенно, не напрямую. В некоторых случаях, в том числе при портальной гипертензии обусловленной алкогольным циррозом, давление заклинивания вен печени оказывается ниже, чем давление в воротной вене [189]. Это может приводить к неправильному определению параметра.

2. Чреспечёночное измерение. Под ультразвуковым контролем производится пункция одной из ветвей воротной вены. Иглу заменяют на катетер, который проводят в основной ствол воротной вены и осуществляют измерение давления крови [205, 295]. Данный метод наиболее точен, достаточно безопасен, однако технически довольно сложен и инвазивен [157].

3. Интраоперационное измерение. Технически такой вариант возможен, однако не имеет практического значения [270]. Во-первых, во время оперативного вмешательства на искомый параметр оказывает влияние большое количество разнообразных факторов, в частности анестезия, кровопотеря, положение больного на операционном столе. Во-вторых, выходит на первый план вопрос целесообразности и места такого измерения в диагностической тактике. Выполнение лапаротомии только для определения давления в воротной вене неуместно, а измерение во время операции по поводу портальной гипертензии будет уже запоздалым.

4. Измерение по давлению в варикозно расширенных венах пищевода. Давление в варикозном узле можно измерить с помощью пневматического датчика, закреплённого на конце эндоскопа. Это давление коррелирует с давлением в воротной вене и, соответственно, можно получить результаты, сравнимые с результатами прямого измерения [20, 244]. Метод является малоинвазивным, однако необходимое для его использования оборудование является очень узко специализированным, и поэтому крайне редким.

1.6. Диагностика сопутствующих состояний

Эзофагогастродуоденоскопия у пациентов с ВРВ пищевода и желудка решает ряд важнейших диагностических задач. Однако одного этого исследования недостаточно. Как уже было отмечено выше, кровотечение из ВРВ пищевода и желудка это фактически «вершина айсберга» – наиболее яркое и опасное проявление длительно развивающейся хронической патологии со сложным патогенезом. Соответственно, одного визуального наблюдения этого

проявления не хватает для полноценной оценки состояния пациента и формирования лечебной тактики. Большое значение приобретает лабораторная диагностика.

Как и при любом кровотечении, важнейшим, выполняемым в первую очередь анализом является развёрнутый общий анализ крови или так называемая «красная тройка» – содержание эритроцитов крови, уровень гемоглобина, гематокрита. Все эти параметры, естественно, снижаются на фоне кровотечения. При этом, для адекватной трактовки данных анализов, необходимо помнить о двух моментах.

Во-первых, общий анализ крови как показатель объёма кровопотери становится информативным только после того, как произошла гемодиллюция. Она является либо следствием поступления жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло (аутогемодиллюция – естественная компенсаторная реакция), либо результатом проведения инфузационной терапии. В любом случае, минимальный необходимый для этого срок – около 2 часов. Соответственно, в более ранние сроки общий анализ крови не отражает объём кровопотери и при его оценке необходимо ожидать снижения показателей в ближайшие сроки.

Во-вторых, ввиду наличия хронической патологии, у большинства пациентов с кровотечением из ВРВ пищевода и желудка ещё до его начала имеется исходная анемия, вплоть до II-III степени [58, 219]. Это обстоятельство также снижает информативность общего анализа крови в плане оценки объёма кровопотери и тяжести состояния пациента.

Поскольку кровотечение из ВРВ пищевода в большей части случаев непосредственно связано с тем или иным нарушением функции печени, большое значение приобретает выполнение биохимического анализа крови и коагулограммы.

Важнейшим биохимическим параметром в данной ситуации является уровень билирубина крови. Нормальным содержанием его считаются следующие цифры: для общего – от 8,5 до 20,5 мкмоль/л, для прямого – до 4,3 мкмоль/л, для

непрямого – до 17,1 мкмоль/л. У пациентов с порталной гипертензией обычное явление – паренхиматозная желтуха, характеризующаяся повышением уровня обеих фракций билирубина. Соотношение между прямым и непрямым билирубином приближается к единице [25, 152].

При циррозе происходит повышение активности ферментов печени. Причем повышаются значения как специфических, так и неспецифических ферментов. К неспецифическим ферментам можно отнести аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, гамма-глутамилтранспептидазу, щелочную фосфатазу. К специфическим ферментам печени относятся аргиназа, фруктозо-1-фосфатальдолаза, нуклеотидаза и ряд других [25].

Большинство циркулирующих в крови белков, в том числе и альбумин, синтезируется в печени. Концентрация альбумина в плазме зависит от интенсивности его синтеза (в организме взрослого этот показатель составляет 12 г/день), скорости его элиминации из кровотока и объема плазмы. Уменьшение концентрации альбумина может отмечаться при нарушении белково-синтетической функции печени, при асците. Вследствие длительного периода полувыведения концентрация альбумина при остром поражении печени может оставаться в нормальных пределах [288].

В отличие от альбумина, факторы свертывания крови относительно быстро элиминируются из организма. Поэтому отклонения в показателях системы свертывания крови являются более ранним биохимическим маркером нарушения белково-синтетической функции печени, чем концентрация альбумина. При этом наименьшим периодом циркуляции в кровотоке (4-6 часов) обладает VII фактор свертывания крови (проконвертин). Изменения его концентрации сказываются на величине протромбинового времени (протромбинового индекса). Таким образом, увеличение протромбинового времени (уменьшение протромбинового индекса) может быть ранним признаком нарушения синтеза факторов свертывания крови в печени. В некоторых случаях до или одновременно с уменьшением активности VII фактора снижается концентрация IX фактора свертывания крови (фактор Кристмаса). Его дефицит приводит к удлинению активированного частичного

тромбопластинового времени (АЧТВ). Этим объясняется необходимость оценки у пациентов с заболеваниями печени наряду с протромбиновым временем и других показателей системы свертывания крови [25].

В печени синтезируется мочевина, поэтому при нарушении функции печени содержание мочевины в крови падает (в норме 2,5-8,3 ммоль/л). Также падает уровень холестерина (норма для женщин 1,92-4,51 ммоль/л, для мужчин – 2,25-4,82 ммоль/л).

Полученные при выполнении биохимического анализа крови и коагулограммы параметры нуждаются в интегральной оценке. У пациентов с циррозом печени (а именно он является самой частой причиной портальной гипертензии) с данной целью широко применяется классификация по Child-Pugh [2, 17, 206, 218]. Её критерии представлены ниже в Таблице 1.

Таблица 1 – Прогностическая шкала Child-Pugh

Критерии оценки	Количество баллов		
	1	2	3
Асцит	отсутствует	небольшой	большой
Степень энцефалопатии	нет	1-2	3-4
Билирубин, ммоль/л	менее 34	34-51	свыше 51
Альбумин, г/л	свыше 35	28-35	менее 28
Протромбиновый индекс, %	свыше 70	50-70	менее 50

Общее количество баллов 5-6 соответствует классу цирроза печени «А», 7-9 баллов – классу «В», 10-15 баллов – классу «С». Установленное значение класса цирроза печени в дальнейшем используется как для формулировки прогноза, так и при выработке лечебной тактики.

В качестве ещё одного параметра, характеризующего функциональное состояние печени, может использоваться шкала индекса MELD (Model of End

Stage Liver Diseases) [37, 97]. Она была разработана в 2002 г. для определения очередности трансплантации печени в листе ожидания. Данный показатель рассчитывается, исходя из уровня билирубина, креатинина сыворотки, а также уровня МНО по следующей формуле [170]:

$$\text{MELD} = 3.78[\text{Lg билирубина сыворотки (мг/дл)}] + 11.2[\text{Lg МНО}] + 9.57[\text{Lg креатинина сыворотки (мг/дл)}] + 6.43$$

Полученный с использованием указанной выше формулы параметр позволяет оценить вероятность гибели пациента от печёночно-клеточной недостаточности в течение ближайших 3-х месяцев [58, 162, 246]. Данные летальности по шкале MELD представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Данные летальности по шкале MELD

Индекс MELD	Летальность %
40 и более	71,3
30-39	52,6
20-29	19,6
10-19	6
< 9	1,9

Ещё более точным методом оценки тяжести состояния больного циррозом печени и его очередности в листе ожидания пересадки печени является модификация описанной выше шкалы – MELDNa, где помимо всего прочего учитывается сывороточный уровень натрия.

Учитывая тот факт, что пациенты с терминальной стадией хронического заболевания печени крайне нестабильны, часто характеризуются декомпенсацией основного процесса и развитием тяжелых осложнений, возникает необходимость регулярного пересчета MELD. Рекомендации по необходимому режиму пересчёта MELD представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Необходимый режим повторной оценки MELD

Индекс MELD	Необходимость пересчета	Давность лабораторных исследований
≥ 25	Каждые 7 дней	48 час
≥ 24 , но > 18	Каждый месяц	7 дней
≤ 18 , но ≥ 11	Каждые 3 месяца	14 дней
≤ 11 , но > 0	Каждые 12 месяцев	30 дней

Одним из способов количественной оценки параметров портальной гипертензии является ультразвуковое дуплексное сканирование портального кровотока. Данное исследование, как и УЗИ органов брюшной полости, показано пациентам с кровотечением из ВРВ пищевода.

В норме в воротных венах постоянный гепатопетальный (к печени) кровоток. Нормальный диаметр воротной вены $0,91+0,1$ см. Клинически значимым считается увеличение её диаметра свыше 1,4 см. Скорость потока в воротных венах всегда ниже, чем в печеночной артерии. Его средняя скорость у взрослых – $23+4$ см/сек. В воротных венах кровоток к датчику – при ЦДК красный цвет и спектр выше базовой линии [103]. Спектр плавными волнами, гребень волны – максимальная систолическая скорость, дно – конечная диастолическая скорость. При доплерографии спектр ствола воротной вены бифазный, преимущественно антеградный, пульсирующий, с 4 изгибами. При портальной гипертензии скорость кровотока в воротных венах падает, спектр становится плоским. При декомпенсации появляется реверс (смена направления) кровотока в одну из фаз дыхания, а в тяжелых случаях – постоянный гепатофугальный кровоток. У пациента с выраженной портальной гипертензией кровоток в воротной вене от датчика – синий цвет при ЦДК и спектр ниже базовой линии [29].

При УЗИ органов брюшной полости можно выявить ряд косвенных признаков портальной гипертензии. Это расширение селезёночной вены свыше

0,8 см, увеличение селезёнки (по толщине – свыше 6 см, по длине – свыше 12 см, по площади – свыше 60 см^2), наличие свободной жидкости в брюшной полости.

Для цирроза печени, являющегося самой частой причиной портальной гипертензии, также характерна достаточно типичная картина. Чаще всего печень увеличена в размерах, но в последней стадии она атрофируется и сморщивается [122, 138]. Происходит уменьшение размеров правой доли относительно левой. В норме отношение ширины правой доли к ширине левой при поперечном сечении составляет около 1,44. Цирроз печени диагностируется, если это отношение составляет менее 1,3 [17]. Чувствительность диагностики цирроза печени при этом составляет 75%, специфичность – 100%. Хвостатая доля увеличивается, толщина ее составляет больше 3,5 – 4,0 см. Нижний край печени становится тупым – более 75° у правой доли печени и 45° у левой доли. Контур печени бугристый за счет узлов регенерации. При микроузловом циррозе этот признак отсутствует. В случае расположения мелких узелков под капсулой возможен «симптом пунктирной линии», который проявляется неровным и прерывистым изображением капсулы печени. При регистрации этого симптома наличие узлов регенерации убедительно верифицируется по неровному контуру печени. Примерно у половины больных циррозом печени при УЗИ узлы регенерации не визуализируются [80]. В отличие от нормального мелкого сосудистого рисунка появляются обедненные черты, вены внутри печени имеют непостоянную ширину. Значительно изменяется эхоструктура паренхимы печени вследствие рубцового перерождения печеночной ткани и образования в ней регенераторных узлов. Их размеры варьируют от нескольких миллиметров (мелко- и среднеузловой цирроз) до нескольких сантиметров (крупноузловой цирроз) [194]. Цирроз способствует неоднородности паренхимы, плотность которой способна значительно варьировать. Эхогенность паренхимы обычно умеренно повышена, хотя может быть значительно повышена при формировании цирроза на фоне жирового гепатоза. Более специфичны для цирроза печени изменения печеночной структуры, которая становится зернистой, диффузно неоднородной [23].

1.7. Способы остановки кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

В списке угрожающих жизни состояний, требующих осуществления экстренных мер медицинской помощи, продолжающееся кровотечение занимает одну из первых позиций. Соответственно, не вызывает никакого удивления тот факт, что остановка кровотечения из ВРВ пищевода и недопущение его рецидива – одна из первоочередных задач, стоящих перед хирургами ургентного стационара при поступлении пациента с данной патологией.

Приходится признать, что идеального, универсального способа остановки кровотечения из ВРВ пищевода в настоящее время не существует. В арсенале врача-хирурга есть несколько методов, основанных на различных принципах, отличающихся своими точками приложения, показаниями, обладающих специфическим набором достоинств и недостатков. На практике, зачастую, для решения стоящей задачи приходится использовать комбинацию из нескольких методик. Конкретный набор при этом определяется, в первую очередь, техническим оснащением стационара, в который поступил пациент, и степенью подготовки его персонала.

Особенностью методов гемостаза при кровотечении из ВРВ пищевода является то, что целый ряд из них характеризуется опосредованным механизмом действия. Такие методы не воздействуют на дефект, через который из вены вытекает кровь. Они создают условия для спонтанного гемостаза, влияя на ключевой фактор, противодействующий ему – портальную гипертензию [136, 195]. Очевидно, что, если снизить давление в системе воротной вены, организму с помощью естественных механизмов будет легче справиться с истечением крови.

Поскольку у большой части пациентов к моменту госпитализации кровотечение из ВРВ пищевода самопроизвольно останавливается, методы гемостаза, зачастую, играют роль способа вторичной профилактики, то есть предотвращения рецидива [16, 87].

1.7.1. Медикаментозный гемостаз

Существует несколько групп фармакологических препаратов, способных снижать давление крови в воротной вене и, благодаря этому, находящих применение при остановке кровотечений из ВРВ пищевода [233, 255, 317].

1. Вазоконстрикторы (соматостатин, вазопрессин, глипрессин, терлипрессин). Эта группа препаратов способна уменьшать артериальный приток в портальную систему за счёт селективной вазоконстрикции внутренних органов. Результатом является снижение портального давления на 20-40 % [99, 112, 241].

2. Венозные вазодилататоры (перлинганит, изосорбид-5-мононитрат, нитропруссид натрия). В качестве монотерапии нитраты используются редко, обычно применяются в комбинации с вазоконстрикторами [183]. Из-за выраженной способности снижать артериальное давление данная группа препаратов должна с осторожностью применяться на фоне гиповолемии и нестабильной гемодинамики. Пороговый уровень артериального давления для их применения – не ниже 100 мм рт. ст. [183].

3. Неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол, надолол, карведилол). Эффект бета-адреноблокаторов заключается в снижении сердечного выброса, сужении брыжеечных артерий и уменьшении кровотока в органах брюшной полости. Отсюда снижение давления в портальной системе и венозных коллатералах [174, 186, 209, 293, 316].

В 2010 году Fadi Bdair с соавторами опубликовали данные об эффективности различных лекарственных средств при лечении кровотечений из ВРВ пищевода. Согласно их данным, основанным на анализе результатов 20 клинических исследований, из всех вазоактивных препаратов наибольшую эффективность показал терлипрессин, его назначение приводит к снижению риска смертельного исхода на 34 % [98].

В Российской Федерации в качестве медикаментозной меры борьбы с портальной гипертензией при кровотечениях из ВРВ пищевода наиболее обыденным и привычным является использование препарата соматостатин и

различных его аналогов [11]. По современным представлениям, этот препарат должен вводиться всем пациентам, госпитализированным с рассматриваемым диагнозом, причём введение должно быть как болюсным (100 мкг подкожно при поступлении), так и пролонгированным (от 3 до 7 суток в дозе 25-50 мкг/ч внутривенно с использованием инфузомата).

1.7.2. Компрессионный гемостаз

Компрессионный гемостаз – механический способ остановки кровотечения из ВРВ пищевода, основанный на временном сдавлении венозных стволов эластичной манжетой, что сопровождается прекращением тока крови по ним [92]. Для осуществления компрессионного гемостаза необходимо изделие, известное как зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора. Методика была описана и начала использоваться в начале 1950-х годов, её авторы – нейрохирург Роберт Уильям Сенгстакен-старший (1923-1978) и сосудистый хирург Артур Блэкмор (1897-1970).

Конструктивно зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора – это выполненная из полимерных материалов трубка длиной 80-100 см, диаметром 0,5-0,8 см, на которой закреплены два раздуваемые воздухом баллона – один шарообразный и один цилиндрический. Можно сказать, что это трёхпросветный зонд. Два просвета необходимы для раздувания баллонов (на свободном конце имеют клапаны), третий просвет – сквозной. При правильном размещении зонда в организме больного дистальный конец располагается в теле желудка, шарообразный баллон – в кардиальном отделе желудка, цилиндрический баллон – в пищеводе, проксимальный конец – вне тела пациента. Давление на ВРВ пищевода обеспечивается обоими баллонами, а желудочный баллон обеспечивает ещё и правильное расположение, фиксацию зонда. В настоящее время может быть использована ещё одна разновидность изделия для компрессионного гемостаза – Миннесотский зонд. Его отличие от зонда Сенгстакена-Блэкмора заключается в

наличии четвёртого канала, позволяющего аспирировать содержимое из пищевода [239]. Принципиальная схема работы изделия – та же.

Зонд, будучи смазан вазелиновым маслом, обычно проводится через носовые ходы, хотя в крайнем случае возможна установка и через рот. Перед процедурой желательно выполнение премедикации – введение наркотического анальгетика. После того, как зонд был проведён до желудка, раздувается желудочный баллон. При помощи градуированного шприца, присоединенного к соответствующему каналу, вводится воздух в количестве около 15 см³. Введение в баллон воды и других жидкостей запрещено. Зонд подтягивают до ощущения упругого сопротивления, чем и достигается сдавление вен в зоне кардии. В этот же момент в нужном положении оказывается и пищеводный баллон, его можно раздувать. Воздух вводят небольшими порциями, первоначально 60 см³, затем по 10-15 см³ с интервалом 3-5 минут. Такая схема необходима чтобы дать возможность органам средостения адаптироваться к их смещению раздутым баллоном. Общее количество нагнетаемого в пищеводный баллон воздуха составляет около 80-100 см³ и зависит от выраженности дилатации пищевода и переносимости пациентом давления баллона на средостение.

После того, как зонд установлен, возможны аспирация желудочного содержимого, промывание желудка. Наличие сквозного просвета позволяет осуществлять динамическое наблюдение за желудочным содержимым, поступление новых порций крови будет свидетельствовать о неадекватности гемостаза и невыполнении зондом своих функций (например, вследствие неправильной установки, недораздутых баллонов).

Во избежание пролежней на слизистой оболочке пищевода, через 4 часа после заполнения воздухом пищеводный баллон сдувают и, если в этот момент по зонду не начинает выделяться кровь, оставляют его в таком положении. Желудочную манжетку распускают позже, спустя 1,5-2 часа. У больных с удовлетворительной функцией печени зонд должен находиться в желудке еще в течение 12 часов для контроля за желудочным содержимым, а затем – удаляться.

В случае рецидива кровотечения зонд-обтуратор может быть введён повторно [92].

Основные достоинства метода:

1. Большая площадь и прямой механизм действия. При правильной установке зонда-обтуратора кровоточащий сосуд практически неизбежно оказывается в сфере его воздействия. Точное определение места истечения крови не требуется. Вероятность того, что правильно установленный зонд не выполнит свою главную функцию – остановку кровотечения – достаточно мала.
2. Независимость от состояния пациента и стадии патологического процесса. Зонд-обтуратор может быть установлен даже пациенту, находящемуся в тяжёлом состоянии в отделении реанимации. Продолжающееся кровотечение также не является препятствием к его установке.
3. Простота. Для установки зонда-обтуратора не требуются дополнительное оборудование и сложные специфические навыки. Процесс, по сути, мало отличается от введения обычного назогастрального зонда и поэтому доступен даже для среднего медицинского персонала.
4. Дешевизна. Стоимость зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора (даже с учётом одноразового применения) в разы ниже суммарной стоимости лекарственных препаратов, вводимых пациенту с кровотечением из ВРВ пищевода за сутки лечения в остром периоде.

Основные недостатки метода:

1. Ограничения по продолжительности использования. Из-за опасности возникновения пролежней пищевода длительность пребывания зонда-обтуратора с раздутыми баллонами и, соответственно, в рабочем положении не должна превышать 4 часа.
2. Плохая переносимость пациентами. Зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора после установки становится для больного источником интенсивных неприятных и даже болевых ощущений. Проблема усугубляется необходимостью длительного (до нескольких часов) пребывания зонда в раздутом состоянии. Даже

при сдуtyх баллонах дискомфорт остаётся, пациенты часто обращаются с просьбой удалить зонд.

3. Нельзя исключить негативного влияния установленного зонда-обтуатора на общее состояние пациента. Гемостатический эффект достигается пережатием вен пищевода, являющихся компонентом важнейшего портокавального шунта. В свою очередь, подобные шунты – это компенсаторный механизм, необходимый для функционирования организма в условиях портальной гипертензии. Выключение этого механизма нарушает сложившуюся венозную гемодинамику. Также к негативным моментам можно отнести давления раздутого пищеводного баллона на средостение, возможность развития аспирационной пневмонии.

1.7.3. Эндоскопический гемостаз

Эндоскопический гемостаз при кровотечениях из ВРВ пищевода в последние годы занял прочные позиции в схемах лечения и профилактики [7, 9, 40, 125, 143, 145, 251, 326]. Образно можно сказать, что это самый распространённый из высокотехнологичных методов и самый высокотехнологичный из распространённых.

В плане технического исполнения существует четыре основных варианта эндоскопического гемостаза при кровотечениях из ВРВ пищевода.

1. **Лигирование.** Суть метода заключается в наложении на основание варикозного узла эластичных латексных колец. При этом движение крови через узел, а, следовательно, и кровотечение, становится невозможным [7, 14, 173, 261]. Для проведения процедуры используются многозарядные эндоскопические лигаторы. Расходным материалом являются кассеты с латексными кольцами [146, 156].

Проведению лигирования должны предшествовать диагностическая эндоскопия (полноценный осмотр при надетой на эндоскоп насадке для лигирования затруднён) и премедикация. Последняя, обычно включает в себя

наркотические анальгетики, седативные препараты и орошение глотки раствором лидокаина [107, 167].

После проведения эндоскопа в дистальный отдел пищевода, приступают к лигированию. Выбранный варикозный узел аспиратором засасывают в цилиндр не менее чем на половину высоты, затем сбрасывают кольцо. Признаком удачно установленной лигатуры является посинение узла [151]. Эндоскоп немного подтягивают на себя, при этом лигированный узел удаляется из цилиндра. Для профилактики дисфагии кольца накладывают по спирали, избегая их наложения по окружности в одной плоскости. За один сеанс возможно наложение до 10 лигатур [108, 145, 287]. Если манипуляция проводится на фоне продолжающегося кровотечения, первую лигатуру необходимо накладывать на источник кровотечения, а последующие – на остальные узлы.

В сроки с 3 по 7 сутки лигированные узлы некротизируются, уменьшаются в размерах, густо покрываются фибрином. К 7-8 суткам начинается отторжение некротических тканей с лигатурами и образование обширных поверхностных изъязвлений. Язвы заживают к 14-21 дню, оставляя звездчатые рубчики. К концу 2-го месяца после процедуры подслизистый слой замещается рубцовой тканью, а мышечный слой остается интактным [106, 160].

В ряде случаев эндоскопическое лигирование вызывает осложнения местного и общего характера. К первым относятся реакция на латекс, гипертермия, аспирация желудочного содержимого. Ко вторым – боли за грудиной, транзиторная дисфагия, изъязвления слизистой оболочки и рецидивы кровотечения, перфорация и стриктура пищевода [191, 208, 227, 292, 327].

В настоящий момент именно лигирование является «золотым стандартом» эндоскопического гемостаза при кровотечении из ВРВ пищевода [257, 284, 311]. Данная методика практически вытеснила все остальные, оставив для них только узкие ниши применения.

2. Склерозирование. В основе метода – облитерация варикозных вен, происходящая после введения в просвет вены склерозанта. Возможно и паравазальное введение, при котором склерозант инъецируется рядом с веной

[146, 216, 297]. При этом индуцируется отек подслизистого слоя, сдавливающий варикозно-деформированную вену [94, 161, 256]. Таким образом, останавливается кровотечение, а в последующем на 5-7 сутки за счет активизации склеротического процесса в подслизистом слое обеспечивается создание рубцового каркаса. Наиболее распространённым препаратом для склеротерапии в нашей стране является этоксисклерол в концентрации 0,5% [143]. За один сеанс может быть произведено до 20 вколов, суммарный расход склерозанта – 24-36 мл [160, 208].

При проведении склеротерапии на фоне продолжающегося кровотечения склерозант вводится по обе стороны кровоточащей вены [143, 161]. При этом приходится вводить значительное количество склерозанта, иногда свыше 10-15 мл. Данное обстоятельство требует выполнения контрольной эндоскопии через 3-4 дня после проведения эндоскопического гемостаза, нередко к этому времени уже формируется зона некроза участка слизистой оболочки [143].

3. Применение kleевых композиций. Для остановки кровотечения из ВРВ пищевода возможно использование тканевого клея, такого как гистоакрил или букрилат [215]. При попадании в кровь эти вещества быстро полимеризуются, вызывая облитерацию сосуда, чем достигается гемостаз. Через несколько недель после инъекции kleевая пробка отторгается в просвет желудка [180, 265]. Время проведения инъекции ограничено 20 секундами из-за полимеризации клея. Несоблюдение этого условия приводит к преждевременному застыванию препарата в инъекторе, что не позволяет широко применять данный метод для лечения и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка.

4. Применение химических гемостатических средств. Через катетер, проведённый сквозь ирригационный канал эндоскопа, возможно орошение кровоточащей поверхности химическими гемостатиками, образующими при контакте с белками крови полимерные комплексы. Формирующаяся за счёт этого плёнка останавливает кровотечение. Пример конкретного препарата, с возможностью такого применения – Гемоблок – 1% водный раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты с интегрированными наночастицами серебра. Данная методика в настоящий момент не является широко

распространённой. С одной стороны, сам характер источника кровотечения в пищеводе не позволяет эффективно реализовать гемостатический потенциал препаратов: их стекание затрудняет формирование плёнки. С другой, возникают общие проблемы, типичные для эндоскопии на фоне продолжающегося кровотечения.

Как и любой другой метод, эндоскопический гемостаз имеет свои достоинства и недостатки.

Основные достоинства метода:

1. Высокая эффективность и «относительная радикальность». Врач-эндоскопист прицельно воздействует на конкретный источник кровотечения, подвергнутый лигированию варикозный узел уже никогда не будет источником проблем. Однако, поскольку образование новых вариксов – лишь вопрос времени, можно говорить только об «относительной радикальности» процедуры.

2. Относительная дешевизна расходных материалов и используемого оборудования. Стоимость эндоскопического лигатора составляет лишь несколько процентов от стоимости видеоэндоскопической стойки, а стоимость кассеты с латексными кольцами заметно ниже, чем, например, средняя стоимость расходных материалов для клипирования кровоточащей язвы желудка.

Основные недостатки метода:

1. Сложность использования для остановки продолжающегося кровотечения. В данной ситуации врач-эндоскопист сталкивается с целым рядом труднопреодолимых проблем. Поле зрения постоянно заливается кровью, из-за раздувания пищевода воздухом его содержимое (кровь!) регулярно под давлением выбрасывается наружу. В такой обстановке вероятность того, что манипуляция будет успешно выполнена резко снижается. К тому же, если лигирование вен пищевода вне кровотечения – процедура, доступная для эндоскописта со средним уровнем подготовки, остановка продолжающегося кровотечения – «высший пилотаж».

2. Зависимость от состояния пациента. Манипуляция может быть выполнена только если пациент находится в удовлетворительном состоянии или состоянии средней степени тяжести, гемодинамика должна быть стабильна [213].

3. Сложность использования при кровотечении из вен желудка. Кардиальный отдел желудка – проблемная зона даже для простого осмотра. Применение эндоскопического гемостаза в данной ситуации потенциально возможно, однако требует специального оборудования (например, особых лигаторов с нейлоновыми петлями) и персонала с высоким уровнем подготовки и нестандартными навыками [217].

1.7.4. Гемостаз с помощью стента Даниша

Стент Даниша (Danis stent) – это саморасширяющийся металлический стент для пережатия кровоточащего варикозного узла в пищеводе. Методика достаточно «молодая», первый случай её использования приходится на 2002 год [53, 248].

Изделие представляет собой полый металлический каркас из нитиноловой проволоки, покрытый силиконовой пленкой. Стент снабжён петлями с обоих концов (необходимы для его перемещения) и несколькими рентгеноконтрастными метками. Номинальный диаметр расправлённого стента – 25 мм, диаметр горловины – 30 мм, номинальная длина – 135 мм. Базовый набор помимо самого стента включает в себя доставочное устройство, проводник-направитель в виде проволочной струны длиной 260 см и шприц емкостью 50 мл для нагнетания воздуха [164, 263].

Установка изделия производится под внутривенным наркозом с участием врача-анестезиолога. Первым этапом является выполнение эзофагогастродуоденоскопии, при которой подтверждается факт локализации источника кровотечения в пищеводе, а затем через рабочий канал эндоскопа в антравальный отдел желудка устанавливается проволочный проводник-направитель. После аккуратного извлечения эндоскопа проксимальный конец

проводника-направителя вставляют в отверстие на торцевой части дистального конца доставочного устройства и последнее постепенно продвигают, заводя в организм пациента. Для обеспечения правильного расположения стента в пищеводе используется тот же принцип, что и при установке зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора. После введения доставочного устройства на достаточную глубину, снимается первый стопор и производится инсуфляция воздуха в желудочный баллон. Затем доставочное устройство подтягивают на себя до ощущения легкого сопротивления, баллон упирается в область кардиоэзофагеального перехода. При этом стент оказывается в искомом положении и может быть раскрыт. Снимают второй стопор, стягивают оболочку, покрывающую стент, тем самым высвобождая его, сдувают желудочный баллон, извлекают доставочное устройство вместе с проводником-направителем [171, 305].

Сразу после установки необходимо выполнить эндоскопический контроль положения стента. Оптимальной считается позиция, когда его дистальный конец расположен на 1-2 см ниже кардиоэзофагеального перехода, а проксимальный конец заканчивается ниже верхнего пищеводного сфинктера. В случае отклонения от оптимальной позиции есть возможность изменить положение [144, 306].

Стент оставляют в организме пациента на 7-14 суток, после чего удаляют.

Основные достоинства метода:

1. Высокая эффективность и прямой механизм действия. При правильной установке стента вероятность остановки кровотечения близка к 100%.
2. Хорошая переносимость пациентом. Уровень вызываемого установленным стентом дискомфорта минимален.

3. Сохранение проходимости пищевода. Этот факт обеспечивает физиологический дренаж слюны, возможность приема жидкости и пищи через рот, повторного эндоскопического осмотра пищевода и желудка, снижение риска аспирационной пневмонии.

4. Невозможность удаления или смещения самим пациентом.

Основные недостатки метода:

1. Необходимость анестезиологической поддержки и погружения пациента в наркоз при установке стента.

2. Зависимость от состояния пациента. Манипуляция может быть выполнена только если пациент находится в удовлетворительном состоянии или состоянии средней степени тяжести, гемодинамика должна быть стабильна.

3. Невозможность использования при кровотечении из вен желудка.

4. Возможность миграции из пищевода в просвет желудка с потерей тампонирующей функции.

5. Высокий риск повторного кровотечения после удаления стента.

6. Высокая стоимость. Цена одноразового набора расходных материалов для осуществления гемостаза данным способом составляет около 1000 \$.

Подводя итог, можно констатировать, что стент Даниша как способ остановки кровотечения из ВРВ пищевода, при всей эстетике и «красоте» метода, обладает слишком обширным набором серьёзных недостатков, чтобы стать распространённой обыденной процедурой. По самой смелой оценке, данная методика в ряде случаев может рассматриваться как разумная альтернатива баллонной тампонаде зондом-обтураптором Сенгстакена-Блэкмора.

1.7.5. Эндоваскулярный гемостаз

Существует два основных варианта эндоваскулярного лечения кровотечений из ВРВ пищевода и желудка:

1. Чреспечёночная чреспокожная облитерация внеорганных вен желудка
2. Трансъюгуларное внутрипечёночное портосистемное шунтирование (TIPS)

Методика чреспечёночной чреспокожной облитерации внеорганных вен желудка была описана в 1974 году A. Lunderquist, J. Vang [176, 228]. Смысл данного вмешательства заключается в разобщении портокавального перетока крови путем эмболизации левой желудочной и коротких вен желудка с помощью эмболизирующих материалов и металлической спирали Гиантурко [13, 211]. Это

позволяет снизить напряжение в ВРВ желудка и пищевода и тем самым уменьшить риск кровотечения. Осуществить данную манипуляцию возможно только в клиниках, имеющих дорогостоящую рентгенангиографическую аппаратуру. Через 6 месяцев после первой процедуры необходимо повторять рентгенэндоваскулярную эмболизацию в связи с быстрой реканализацией тромбированных вен и высоким риском рецидива кровотечения. Операция выполняется только у больных циррозом печени и с проходимой воротной веной [229]. При этом имеется риск фатального осложнения – продолженного тромбоза воротной вены [175, 310]. Надо признать, что данный вариант лечения не находит широкого применения в отличие от приведённого выше второго пункта. В современных условиях, когда речь заходит об эндоваскулярном гемостазе при кровотечениях из ВРВ пищевода, практически всегда подразумевается TIPS.

Трансьюгуральное внутрипечёночное портосистемное шунтирование, сокращённо TIPS (от Transjugular intrahepatic portosystemic shunt) – малоинвазивный хирургический метод лечения пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, разработанный J.Rosch с соавторами в 1969 году [75, 188, 320].

Операция включает в себя ряд последовательно проводимых эндоваскулярных процедур. После пункции яремной вены с помощью сосудистых стентов (голометаллических или стент-графтов) формируется внутрипечёночное соусьье между крупными печёночными венами и ветвями воротной вены [15, 84, 120, 142, 210, 224, 264, 322]. В результате использования TIPS сохраняется гепатопетальный кровоток и осуществляется отчетливая портальная декомпрессия [76, 187, 207, 250, 315, 323, 325]. Операция может выполняться как для остановки продолжающегося кровотечения, так и в рамках профилактики рецидива. Успешный исход TIPS и остановка кровотечения прогнозируются при снижение исходного давления в воротной вене по крайней мере на 20% [105, 245, 272, 298].

Необходимо отметить, что в последнее время акценты в использовании TIPS смещаются. Если раньше его рассматривали как способ подготовки больных с циррозом печени и портальной гипертензией к пересадке печени, то сейчас

активно пропагандируются так называемые «ранний TIPS» (операция на высоте кровотечения или в течение 72 часов после него) и «упреждающий TIPS» (операция у пациентов с высокой опасностью разрыва варикса) [304, 328].

К выполнению описанных выше операций по поводу кровотечения из ВРВ есть целый ряд чётких противопоказаний:

1. Количество баллов по шкале Child-Pugh более 11 баллов или общий билирубин более 60 мкмоль/л.
2. Печеночная энцефалопатия 3-4 степени, некорректируемая медикаментозно.
3. Ишемическая болезнь сердца или дилатационная кардиомиопатия, ассоциированные с недостаточностью кровообращения выше 1 степени.
4. Повреждения, опухоли печени, поликистозная болезнь печени, агональное состояние.

Основным ранним осложнением после выполнения TIPS является стеноз и тромбоз шунта, что приводит к рецидиву кровотечения. Данное осложнение требует повторного эндоваскулярного вмешательства. Из поздних осложнений TIPS чаще других встречается печёночная энцефалопатия (около 10% случаев).

Основное достоинство метода заключается в его относительной радикальности. Без преувеличения можно сказать, что на сегодняшний день TIPS – это лучший способ обеспечения перетока крови из системы воротной вены в нижнюю полую. Пока шунт работает, у пациента невозможна выраженная портальная гипертензия [79, 303, 324].

Основные недостатки метода:

1. Возможность тромбоза и стеноза стента, требующих выполнения повторного вмешательства.
2. Усугубление печёночной недостаточности и постшунтовая энцефалопатия [159, 291].
3. Сложность метода. Для выполнения TIPS требуется обширный набор специального высокотехнологичного оборудования и медицинский персонал,

обладающий высоким уровнем квалификации и нетривиальными компетенциями. Отсюда невысокая степень распространения метода.

4. Дороговизна. Даже если принимать в расчёт только стоимость расходных материалов, метод никак нельзя отнести к дешёвым. А если учесть ещё и амортизацию оборудования, цена одной манипуляции станет весьма высокой.

1.8. Хирургическое лечение

Для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с порталой гипертензией возможно выполнение ряда открытых операций [5, 130]. В зависимости от «точки приложения усилий» их можно разделить на две группы:

1. Портокавальное шунтирование. Это группа операций, обеспечивающих прямой сброс крови из воротной вены в нижнюю полую минуя печень [21, 46, 81]. Первые попытки выполнения относятся к концу XIX века. Технически возможно наложение анастомозов «конец в бок», «бок в бок», с помощью Н-образного шунта [78, 95, 234]. Шунт, осуществляемый по технике «бок в бок» более сложен в исполнении. Часто для сопоставления нижней полой и воротной вен необходимо проводить частичную резекцию хвоста печени. Н-образный шунт считается наиболее современным [27]. Его формируют за счёт интерпозиции сосудистого протеза между нижней полой и воротной венами [91]. Учитывая небольшой диаметр просвета шунта, он работает селективно, и сохраняет центробежный кровоток в сторону печени по воротной вене. При этом давление в порталной системе медленно снижается, что способствует предупреждению кровотечений из ВРВ пищевода.

2. Операции непосредственно на варикозно расширенных венах пищевода и желудка, направленные на разобщение порталной системы с бассейном непарной и полунепарной вен. Наиболее эффективной операцией из этой группы за рубежом считается операция M. Sugiura и S. Futagawa предложенная в 1973 году [28, 273]. Ее выполнение требует одновременно трансторакального и трансабдоминального доступа и включает обширную деваскуляризацию

пищевода с последующим его пересечением и сшиванием в нижней трети, спленэктомией и пилоропластику [262, 282, 300]. В России широкое распространение, как наиболее простая технически и непродолжительная по времени, получила модифицированная профессором М.Д. Пациорой операции Таннера [35]. Суть её заключается в прошивании варикозных вен желудка и пищевода [38].

В современных условиях открытые оперативные вмешательства по поводу кровотечений из ВРВ становятся всё более редким явлением [19]. С одной стороны, это связано с прогрессом в области создания и внедрения эндоскопического и эндоваскулярного оборудования. Эти методы позволяют решать старые задачи на порядок менее инвазивно. С другой стороны, открытым оперативным вмешательствам у пациентов с рассматриваемой патологией присущ ряд серьёзных недостатков. Главный из них – высокая травматичность. Это, в свою очередь, приводит к высокой послеоперационной летальности, достигающей по разным данным от 5 до 50% [79]. Учитывая, что на операционный стол приходится брать пациента с тяжёлой соматической патологией в стадии суб- или декомпенсации, данный факт не вызывает удивления. Шунтирующие операции, помимо всего прочего, неизбежно приводят к усугублению эндотоксикоза и развитию постшунтовой энцефалопатии.

Не вызывает удивления тот факт, что в современных условиях предпринимаются попытки заменить открытые оперативными вмешательства при портальной гипертензии на лапароскопические. Как и в случае с другими патологическими состояниями, лапароскопия как доступ обеспечивает значительное снижение травматичности операции. К настоящему моменту разработаны и находят ограниченное применение лапароскопические вмешательства, направленные на достижение той или иной степени деваскуляризации желудка и селезёнки [1, 50, 296]. К ним можно отнести изолированное клипирование венечной вены желудка, деваскуляризацию желудка как по малой, так и по большой кривизне, клипирование селезёночной артерии. Указанные манипуляции могут выполняться в комбинации друг с другом. По

сообщениям в научных изданиях упомянутые операции характеризуются малым количеством осложнений при достаточно высокой эффективности. Описывается их способность не только снижать давление крови в системе воротной вены, но и приводить к полной эрадикации варикозного расширения вен пищевода. Однако, указанные данные пока не могут рассматриваться как всеобъемлющее руководство к действию. Они нуждаются в дополнительной проверке, особенно в части отдалённых результатов.

Есть и ещё один вид оперативного вмешательства, который нельзя не упомянуть в разговоре о хирургическом лечении больных с портальной гипертензией. Это трансплантация печени. Пересадка донорской печени – единственный по-настоящему радикальный способ избавить пациента не только от портальной гипертензии со всеми её проявлениями, но и от первопричины проблем [4, 118, 119, 197]. Тем не менее, есть как минимум две причины, по которым этот вид операции подробно не рассмотрен в рамках изложенного материала.

Во-первых, никому не придёт в голову назвать трансплантацию печени способом остановки или профилактики кровотечений из ВРВ пищевода. По факту, это высокотехнологичное вмешательство, решающее задачу избавить больного от неизлечимого другими способами заболевания печени. Для пациента с кровотечением из ВРВ пищевода это апофеоз лечения, к которому его ведут через цепочку различных по сложности манипуляций, и смогут привести только если кровотечение будет надёжно и на достаточно длительный срок остановлено.

Во-вторых, в условиях Российской Федерации пересадка печени вряд ли в обозримом будущем станет распространённым способом лечения [21]. В 2015 году в нашей стране было выполнено 325 трансплантаций, то есть 2,2 на миллион человек населения (при потребности 20-40 операций на миллион человек населения) [117]. Статистики, сколько из этих пациентов перенесло эпизод кровотечения нет. Однако, учитывая, что перечень показаний к трансплантации печени включает несколько десятков заболеваний, можно уверенно предполагать, что больных с интересующей нас патологией там было меньшинство.

1.9. Тактика ведения пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Задача грамотного ведения пациентов с порталной гипертензией, к сожалению, не имеет простого решения. Утверждение о том, что необходимо лишь остановить кровотечение, является недопустимым упрощением. Дело в том, что врач в данной ситуации должен последовательно (а иногда и одновременно) решать как минимум шесть задач [70, 114, 185, 253, 302]:

1. Предотвращение возникновения кровотечения.
2. Остановка возникшего кровотечения.
3. Возмещение кровопотери.
4. Коррекция коагулопатии.
5. Предотвращение рецидивов кровотечения.
6. Борьба с печёночно-клеточной недостаточностью.

На практике разделение решения этих задач или невозможно, или нерационально. Только такое многокомпонентное и разнонаправленное лечение может быть достаточно эффективным [73, 74, 166, 267, 301]. К сказанному выше нужно добавить, что выполнение второго пункта возможно через реализацию большого количества самых разнообразных методик. В результате возникает потребность в чётком алгоритме, описывающем, какие действия, в какой последовательности и на каком этапе должен применить врач, занимающийся лечением пациента с кровотечением из ВРВ пищевода и желудка.

Хронологически первым этапом является работа с пациентом, у которого кровотечение ещё не возникло. Речь идёт о первичной профилактике. Как и во многих других случаях, фундаментальным постулатом будет утверждение о ключевой роли борьбы с основным заболеванием, вызвавшим порталную гипертензию. Однако, существует и ряд конкретных мер, направленных на предупреждение именно кровотечений из ВРВ пищевода и желудка. Это, в первую очередь, медикаментозная терапия и эндоскопическое лигирование вен пищевода [116, 281, 294]. К первому пункту относится назначение неселективных

бета-адреноблокаторов (пропранолол, надолол, карведилол) и венозных вазодилататоров (изосорбид-5-мононитрат). Ко второму – лигирование наиболее крупных вариксов в пищеводе, способных с высокой вероятностью стать источником кровотечения [47, 92, 307, 329].

Необходимо отметить, что существует ряд признаков, позволяющих выявить пациентов с высокой вероятностью кровотечения в ближайшем будущем и, соответственно, нуждающихся в проведении первичной профилактики:

1. III степень ВРВ.

2. Локализация ВРВ не только в нижней трети пищевода, но и в его проксимальной части.

3. Выраженная дилатация пищевода.

4. Напряжённые ВРВ.

5. Тяжёлые васкулопатия в пищеводе и гастропатия.

6. Портокавальный градиент более 12 мм рт. ст.

7. Цирроз печени класса C по Child-Pugh.

8. Тромбоз воротной вены у больных циррозом печени.

Если кровотечение из ВРВ пищевода и желудка всё-таки произошло, пациент должен быть немедленно госпитализирован в отделение ургентной хирургии для начала комплексного лечения. Первоочередной мерой после выполнения диагностической эндоцопии является медикаментозно-компрессионный гемостаз [16, 40, 70]. Именно он характеризуется одновременно высокой эффективностью, доступностью, простотой.

Пациенту начинают вводить соматостатин или его аналоги: болюсно при поступлении 100 мкг подкожно, а затем от 3 до 7 суток в дозе 25-50 мкг/ч внутривенно с использованием инфузомата. Суточная доза препарата может достигать 1200 мкг [230]. Это позволяет заметно снизить давление в системе воротной вены. Также в обязательном порядке назначаются ингибиторы фибринолиза и ингибиторы протоновой помпы. Для профилактики спонтанного бактериального перитонита начинается антибиотикотерапия.

Восполнение ОЦК производится с большой осторожностью, без массивных инфузий. Дело в том, что умеренные гиповолемия и гипотензия выгодны для пациента, так как «работают» на временное снижение портокавального градиента. Предпочтение при выборе инфузионной среды должно отдаваться свежезамороженной плазме. Этот препарат является поставщиком плазменных факторов свёртывания, корректируя типичную для пациентов с заболеваниями печени коагулопатию [181]. Переливание эритроцитарной массы необходимо начинать если уровень гемоглобина крови упал ниже 80 г/л, а гематокрит – ниже 0,24 [127, 231].

При продолжающемся кровотечении в пищевод заводится зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора. Максимальная длительность его пребывания в организме пациента не должна превышать 24 часа. По материалам конференции Baveno VI предлагается ограничить сферу применения зонда-обтуратора только массивными кровотечениями. Однако, данная рекомендация является достаточно спорной. Во-первых, чётко дифференцировать «массивное» и «немассивное» кровотечение из вен пищевода достаточно проблематично. А во-вторых, других быстро применимых доступных прямых способов гемостаза просто не существует. Использование при продолжающемся кровотечении эндоскопического лигирования сопровождается целым рядом технических проблем и не может быть массовым явлением.

«Звёздный час» врачей-эндоскопистов наступает на следующем этапе работы с больным – при профилактике рецидива остановившегося кровотечения у пациента, находящегося в стабильном состоянии. В данной ситуации эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода и желудка – наиболее распространённая и признанная манипуляция, сочетающая высокую эффективность с относительной простотой и дешевизной [60, 212]. За один сеанс возможно наложение до 10 лигатур [31]. Это позволяет выключить наиболее крупные вариксы из кровотока и, тем самым, значительно отсрочить возможный рецидив.

Если говорить о медикаментозной вторичной профилактике кровотечений, возможно применение трёх групп препаратов: вазоконстрикторы (соматостатин, вазопрессин, глипрессин, терлипрессин), венозные вазодилататоры (перлинганин, изосорбид-5-мононитрат, нитропруссид натрия), неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол, надолол, карведилол) [48, 51, 232, 233, 255, 291].

После стабилизации состояния пациента появляется возможность для реализации мер борьбы с печёночно-клеточной недостаточностью и её проявлениями [86]. В схему лечения включают гепатопротекторы [30, 85]. Значительное внимание уделяется борьбе с печёночной энцефалопатией [121]. Назначаются лактулоза до 20-30 мл в сутки, L-орнитин-L-аспартат до 20 г в сутки, рифаксимин 800-1600 мг в сутки, седативные препараты, транквилизаторы, снижается потребление белка, нормализуется стул [40, 41, 77].

Следующий этап лечения – хирургическая портальная декомпрессия. Это выполнение различных портосистемных шунтирующих операций, позволяющих стабильно снизить давление в системе воротной вены. В настоящее время «золотой стандарт» этого этапа – выполнение TIPS – трансъюгуллярного внутрипечёночного портосистемного шунтирования. Необходимо отметить, что успехи эндоваскулярной хирургии позволили «отодвинуть на задний план» открытые вмешательства. Тем не менее, о какой бы шунтирующей методике ни шла речь, объектом её применения в подавляющем большинстве случаев является пациент в стабильном состоянии, с компенсированной печёночной недостаточностью. Материалы конференции Baveno VI активно продвигают так называемые «ранний TIPS» (операция на высоте кровотечения или в течение 72 часов после него) и «упреждающий TIPS» (операция у пациентов с высокой опасностью разрыва варикса). Однако, по целому ряду объективных причин такой подход пока не нашёл широкое применение.

Последним этапом лечения пациента с циррозом печени, портальной гипертензией и вызванными ею кровотечениями из ВРВ пищевода и желудка является трансплантация печени. Только эта операция способна радикально решить вопрос [34, 36]. По целому ряду причин, лишь малая часть пациентов с

портальной гипертензией доходит до этого этапа. Наивно ставить перед собой цель прооперировать таким образом абсолютно всех перенесших кровотечение из ВРВ. Тем не менее, в функциональном плане все предыдущие этапы лечения в какой-то степени можно рассматривать как способ подготовить больного к пересадке печени, дать до неё дожить.

Проблема кровотечений из ВРВ без сомнения является сложной и многогранной. Информация о ней включает в себя огромный массив данных, относящихся к различным сферам медицины – терапии, гастроэнтерологии, гепатологии, хирургии, эндоскопии, трансплантологии. Для того, чтобы эта информация могла эффективно использоваться, она нуждается в систематизации и стандартизации. В идеале данные процессы должны происходить в международном масштабе. Следует признать, что усилия в этом направлении международным медицинским сообществом действительно активно прикладываются.

В Европе первая международная согласительная конференция, посвящённая проблеме кровотечений из ВРВ пищевода была организована A. Burroughs в городе Гронинген в 1986 г. За ней последовал ряд других: в 1990 г. в городе Бавено (Италия) (Baveno I), в 1995 году вновь в Бавено (Baveno II), в 1992 г. в Милане (Италия), в 1996 г. в Рестоне (США), в 2000 г. в Стрезе (Италия) (Baveno III), в 2005 г. в Бавено (Италия) (Baveno IV), в 2007 г. в Атланте, в 2010 г. в Стрезе (Италия) (Baveno V), в 2015 г. в Бавено (Италия) (Baveno VI). Главная цель встреч формулировалась как анализ доказательств по течению синдрома портальной гипертензии и разработка рекомендации по ведению данной категории пациентов [199]. Оценка уровня доказательств и рекомендации были ранжированы согласно Оксфордской системе. Результатом каждой из указанных конференций была публикация материалов, являющихся квинтэссенцией наиболее современных взглядов на проблему. Фактически, они являлись структурированным руководством к действию, хотя и не являлись юридически обязывающими.

В России документом, в наибольшей степени обобщающим информацию об обследовании и лечении пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода,

вероятно, следует считать Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Они были разработаны под эгидой Российского общества хирургов и Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, приняты на Общероссийской согласительной конференции по принятию Национальных клинических рекомендаций «Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта» (г. Воронеж, 5-6 июня 2014 г.).

Ещё одним важным документом являются утверждённые Минздравом РФ в 2021 году Клинические рекомендации «Цирроз и фиброз печени». Этот документ был разработан Российским обществом по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциацией. Как понятно из названия, данные рекомендации не посвящены конкретно проблеме кровотечений из вен пищевода при портальной гипертензии. Они представляют комплексный взгляд на цирроз печени и связанные с ним осложнения, соответственно, включают в себя большой раздел, посвящённый рассматриваемому нами патологическому состоянию.

Как и другие подобные документы, упомянутые Клинические рекомендации составлены таким образом, что оставляют практикующим врачам некоторую возможность для маневра в условиях труднопрогнозируемой и динамично меняющейся клинической ситуации. Также необходимо отметить, что значительная часть приводимых сведений лечебного плана относится к уровню убедительности С. Тем не менее, можно утверждать, что описанные выше Клинические рекомендации в обязательном порядке должны быть изучены докторами, сталкивающимися в ходе работы с пациентами, имеющими ВРВ пищевода и желудка. Это сделает принятие тактических решений более осознанным и улучшит результаты лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведённое исследование включало в себя несколько самостоятельных переходящих друг в друга этапов. При этом собирался и обрабатывался различный материал, применялись разнообразные методы. Исследование характеризовалось значительной растянутостью по времени (длилось с 2014 по 2024 год).

Принципиально в проведённом исследовании можно выделить два этапа – экспериментальный и клинический. Экспериментальный этап проводился в условиях вивария Рязанского государственного медицинского университета, его объектом являлись лабораторные животные. Клинический этап проводился в стенах двух стационаров города Рязани – Больницы скорой медицинской помощи и Областной клинической больницы, его объектом являлись пациенты, госпитализированные в хирургические отделения по поводу кровотечений из вен пищевода. Дополнительно была использована информация о лечении больных с тем же диагнозом в Городской клинической больнице №3 города Астрахань. В качестве вспомогательной группы в исследование были включены пациенты отделения неотложной терапии Больницы скорой медицинской помощи и 3 гастроэнтерологического отделения Городской клинической больницы №4 города Рязани, проходившие лечение по поводу цирроза печени.

2.1. Материалы и методы клинического этапа исследования

Как уже указывалось выше, проведённое исследование (в том числе и на клиническом этапе) включало в себя несколько самостоятельных этапов. Суммарно в работу были в разной степени вовлечены 468 пациентов. Данная цифра сложилась из следующих категорий:

1. Ретроспективный анализ историй болезни 112 пациентов, проходивших лечение в 1, 2, 3 хирургических отделениях Больницы скорой медицинской помощи города Рязани в 2016-2018 годах и в 2022-2023 годах.

2. Ретроспективный анализ историй болезни 109 пациентов, проходивших лечение в 15 отделении Областной клинической больницы города Рязани в 2020-2023 годах.

3. Ретроспективный анализ историй болезни 95 пациентов, проходивших лечение в хирургическом отделении Городской клинической больницы №3 города Астрахань в 2020-2023 годах.

4. Ретроспективный анализ историй болезни 50 пациентов, проходивших лечение в 3 гастроэнтерологическом отделении Городской клинической больницы №4 города Рязани в 2022 году.

5. Проспективное исследование 56 пациентов, проходивших лечение в хирургических отделениях Больницы скорой медицинской помощи города Рязани в 2022-2024 годах.

6. Проспективное исследование 46 пациентов, проходивших лечение в отделении неотложной терапии Больницы скорой медицинской помощи города Рязани в 2024 году.

Использованные критерии включения в исследование для пациентов разных категорий можно разделить на общие и частные.

Общий критерий включения, касающийся поголовно всех 468 пациентов – это госпитализация для прохождения лечения в стационаре с диагнозом цирроз печени, синдромом портальной гипертензии.

Частные критерии были следующими.

Для категорий 1, 2 и 3 – лечение в условиях хирургического отделения ввиду возникновения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, и наличие в истории болезни всего необходимого для проведения аналитической работы объема информации. В указанные категории попали все без исключения обнаруженные за выбранный временной промежуток в указанных стационарах случаи.

Для категории 4 – лечение в условиях гастроэнтерологического отделения, отсутствие в настоящую госпитализацию такого осложнения, как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, и наличие в истории болезни всего

необходимого для проведения аналитической работы объёма информации. Поскольку пациенты данной категории использовались для формирования лишь вспомогательной группы, её количественный состав был искусственно ограничен. В исследование были включены первые по алфавиту 50 пациентов, проходивших лечение в выбранном стационаре в 2022 году, соответствующие всем выбранным критериям включения. Поскольку для отбора пациентов был использован способ, не связанный с какими-либо клиническими характеристиками, выборку можно считать случайной и репрезентативной.

Категория 5 была весьма неоднородна. Её основу – 37 случаев – составили пациенты основной исследуемой группы. Для них количество частных критериев включения в исследование было максимальным:

1. Лечение в условиях хирургического отделения ввиду возникновения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.
2. Наличие в истории болезни всего необходимого для проведения аналитической работы объёма информации.
3. Наличие показаний и отсутствие противопоказаний к проведению компрессионного гемостаза.
4. Присутствие в отделении члена исследовательской команды, способного в момент возникновения показаний к компрессионному гемостазу провести весь необходимый набор манипуляций по применению зонда для химико-механического гемостаза.
5. Наличие письменного добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании химико-механического гемостаза.

Остальные 19 человек, вошедшие в 5 категорию – это пациенты, которые лечились в хирургических отделениях как с кровотечением из вен пищевода (13 больных), так и без него (6 больных). Для них частными критериями включения в исследование были возможность забрать образец венозной крови для проведения анализа на уровень интерлейкинов и письменное согласие на него.

Для категории 6 – лечение в условиях отделения неотложной терапии, отсутствие в настоящую госпитализацию такого осложнения, как кровотечение из

варикозно расширенных вен пищевода, возможность забрать образец венозной крови для проведения анализа на уровень интерлейкинов и письменное согласие на него.

Наиболее важной частью исследования являлась работа по оценке нового способа остановки кровотечений из вен пищевода – химико-механического гемостаза. В рамках данного этапа были сформированы исследуемая и контрольная группы. Исследуемую группу составили 37 пациентов (5 категория), проходивших лечение в отделении неотложной хирургии Больницы скорой медицинской помощи города Рязани в 2022-2024 годах. В отношении этих пациентов применялась отличная от классической лечебная тактика, включающая в себя определённые новаторские решения. Контрольная группа в количестве 40 больных была сформирована из пациентов Больницы скорой медицинской помощи, которые проходили стандартное лечение по поводу кровотечений из вен пищевода в 2022-2023 годах и в отношении которых применялся компрессионный гемостаз зондом-обтуратором Сенгстакена-Блэкмора.

Данные о лечении 366 пациентов с кровотечениями из вен пищевода использовались на разных этапах исследования в том числе и для решения ряда локальных задач:

1. Получение клинической характеристики пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода.
2. Оценка эффектов от установки зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора.
3. Оценка влияния метеорологических факторов на возникновение кровотечений из ВРВ пищевода и оценка использования модифицированного зонда-обтуратора.

Необходимо отметить, что за весь охваченный период наблюдения имело место четыре случая, когда кровотечение из вен пищевода было вызвано не циррозом печени. Одной пациентке был выставлен диагноз миелофиброз печени, у двух других имело место множественное метастатическое поражение печени вследствие запущенного онкологического заболевания (рак молочной железы и рак поджелудочной железы). У четвёртой пациентки имела место выраженная

портальная гипертензия неясного генеза при минимальных изменениях в печени (диагноз цирроз печени не подтвердился). Было принято решение этих больных не включать в исследование по двум причинам:

1. При включении в исследование только пациентов с циррозом печени создавалась однородная по этиологическому фактору группа.

2. Доля отличных от цирроза печени заболеваний среди пациентов с кровотечениями из вен пищевода крайне мала (в нашем исследовании она составила 1,1%).

Одной из особенностей стал тот факт, что количество проанализированных историй болезни и, соответственно, эпизодов кровотечений из ВРВ пищевода было больше, чем количество реальных пациентов. Дело в том, что ряд больных переживал по несколько эпизодов кровотечения за рассматриваемый период. Были выявлены случаи (2), когда в течение одного года пациент госпитализировался с эпизодом кровотечения 4 раза. Вследствие этого, пофамильное количество больных с кровотечениями, включённых в исследование, составило 338. Тем не менее, нами было принято решение рассматривать каждый эпизод кровотечения как самостоятельное явление, и каждого такого пациента – как нового больного.

2.1.1. Общая клиническая характеристика пациентов

Как было указано выше, из 468 пациентов, включенных в исследование, 96 было терапевтического профиля, данные о них носили вспомогательный характер. Ещё 6 пациентов лечились в хирургических отделениях, но не по поводу кровотечения. Остальные 366 больных относились к категории хирургических и страдали от заболевания, являющегося основной темой исследования. Именно эта профильная группа требовала подробного клинического анализа, соответственно, приводимая далее информация касается только пациентов с кровотечениями из вен пищевода.

Распределение по полу среди пациентов, включённых в исследование, было следующим: мужчины – 297 человек (81,1%), женщины – 69 человек (18,9%). Возраст пациентов, включённых в исследование, колебался от 30 до 84 лет и в среднем составлял $47,6 \pm 12,2$ лет.

Необходимо отметить существенное различие возраста пациентов в зависимости от пола. Так, у мужчин возраст колебался от 30 до 73 лет и в среднем составлял $45,5 \pm 10,2$ лет, у женщин возраст колебался от 49 до 84 лет и в среднем составлял $58,4 \pm 10,7$ лет.

Было произведено распределение больных по возрасту в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, согласно которой от 18 до 44 лет – молодой возраст, 45-59 лет – средний возраст, 60-74 года – пожилой возраст, 75-89 лет – старческий возраст, а после 90 лет – долгожители. Среди мужчин 59,9% составили пациенты молодого возраста, 32,7% – среднего возраста, 7,4% – пожилого возраста. У женщин 44,9% составили пациентки среднего возраста, 55,1% – пожилого возраста.

Половозрастная структура контрольной и исследуемой групп статистически значимых различий не имела (Mann-Whitney Uэмп=7,5, $p < 0,01$).

Этиология цирроза печени у больных, включённых в исследование, была различной. Среди использованных лечащими врачами формулировок диагноза было два часто встречающихся варианта, представленных в Лос-Анджелесской классификации 1994 года – алкогольный и вирусный цирроз печени. Включенных в исследование пациентов с такими этиологическими вариантами цирроза печени как аутоиммунный, билиарный, лекарственный, застойный, метаболический не было. В то же время, необходимо отметить ещё два варианта формулировки диагноза, широко представленных в изученных историях болезни, игнорировать которые не представляется возможным. Это цирроз печени смешанной этиологии и цирроз печени неуточнённый.

Группа пациентов с алкогольным (или в другой формулировке алиментарным) циррозом печени была самой большой. В неё вошло 159 пациентов (43,4%).

Пациентов с вирусным циррозом печени было 56 (15,3%), причём у 49 больных (13,4%) имел место вирусный гепатит С, и лишь у 7 (1,9%) – вирусный гепатит В.

Ещё одной большой группой являлись пациенты с диагнозом цирроз печени смешанного генеза. Такая формулировка подразумевает одновременное наличие у пациента вирусного гепатита и длительного алкогольного анамнеза. Необходимо понимать, что достоверность такого диагноза не слишком высока. Он ставится, в значительной степени, на основании анамнестических данных и слов пациента, чётко дифференцировать роль отдельных этиологических факторов в возникновении цирроза у таких больных вообще не представляется возможным. Тем не менее, диагноз цирроз печени смешанной этиологии широко используется в клинической практике. Среди пациентов, включённых в наше исследование, он фигурировал у 105 человек (28,7%). Из них у 85 человек (23,2%) имелся вирусный гепатит С, у 6 человек (1,6%) вирусный гепатит В, у 14 человек (3,8%) – смешанная инфекция (вирусные гепатиты В, С). В целом, необходимо отметить, что среди пациентов, включённых в исследование, у 161 человека (44,0%) вирусная инфекция внесла тот или иной вклад в развитие цирроза печени.

Последняя этиологическая группа – цирроз печени неуточнённый (или неясной этиологии). Такой диагноз фигурировал у 46 человек (12,6%). Можно предположить два основных обстоятельства, не позволивших сформулировать точную причину цирроза печени. В ряд случаев имели место достаточно редкие причины возникновения цирроза печени (например, аутоиммунный гепатит). Соответственно, проведение необходимых в данной ситуации обследований в условиях оказания ургентной помощи в хирургическом отделении было либо невозможно, либо нецелесообразно. В ряде других случаев пациент поступал в стационар в крайне тяжёлом состоянии и погибал в короткий срок. Полноценное обследование таких больных и даже просто сбор анамнеза, необходимые для точного установления диагноза, зачастую не представлялись возможными.

Графическое отражение распределения пациентов по этиологии цирроза печени представлено на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Распределение пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода по этиологии цирроза печени

Согласно классификации Child-Pugh, у 10 пациентов (2,7%) имел место цирроз печени класса А, у 165 пациентов (45,1%) – класса В, у 156 пациентов (42,6%) – класса С. У 35 пациентов (9,6%) во время пребывания в стационаре лечащими врачами не была произведена стратификация цирроза печени по Child-Pugh, осуществить её на основании данных, имеющихся в истории болезни, также не удалось. Среднее количество баллов по данной прогностической шкале составило $9,6 \pm 2,5$. Индекс MELD среди пациентов, включённых в исследование, составил в среднем $21,3 \pm 3,6$.

Среди пациентов, включённых в исследование в 234 случаях (63,9%) диагноз цирроз печени был установлен до настоящей госпитализации. Соответственно, в 132 случаях (36,1%) диагноз цирроз печени ранее пациенту не выставлялся, больной по данному поводу не обследовался и не лечился. У 306 пациентов (83,6%) кровотечение из вен пищевода возникло впервые в жизни, у 60 пациентов (16,4%) подобное кровотечение уже ранее имело место. Количество

эпизодов ранее перенесенных кровотечений колебалось от 1 до 6. Данные цифры носят сугубо анамнестический характер и не могут восприниматься как абсолютно достоверные. Интересно отметить, что в исследование было включено два пациента которые с их слов «сбились со счёта», сколько кровотечений они уже перенесли. Косвенно их слова подтверждаются тем, что только в рамках нашего исследования они попали в поле зрения по 4 раза каждый. В среднем количество перенесенных ранее кровотечений составило 1,2, то есть большая часть таких пациентов госпитализировалась с кровотечением из вен пищевода второй раз в жизни.

Анализ имевшейся у пациентов сопутствующей патологии продемонстрировал характерную закономерность. Если не учитывать хронические вирусные заболевания, количество диагнозов, вынесенных в категорию «сопутствующий» очень мало, у 201 пациента (54,9%) их просто нет. На первый взгляд это удивительно: пациенты, включенные в исследование, достаточно молоды, но у них у всех имеется опасная и, зачастую, тяжёлая хроническая патология печени, у многих в анамнезе употребление наркотиков или злоупотребление алкоголем. Было бы логичным ожидать, что здоровье этих людей подорвано и несёт на себе бремя большого количества хронических заболеваний.

Выявленная закономерность имеет два объяснения. Во-первых, значительная часть пациентов с кровотечениями из вен пищевода – представители социально неблагополучных групп (что уже упоминалось ранее). По этой причине люди просто не обращаются за медицинской помощью, не обследуются, не лечатся и, соответственно, не имеют полноценных диагнозов, отражающих состояние их здоровья. А во-вторых, лечащие доктора, работающие с подобными пациентами, волей-неволей концентрируют внимание на основной патологии и её осложнениях. Клиническая картина этих состояний обычно настолько яркая, угрожающая жизни, требующая незамедлительных действий, что все остальные, сопутствующие заболевания оказываются завуалированными.

Тем не менее, можно привести следующую статистику. Среди сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, преобладали хронические вирусные инфекции – 161 случай (44,0%). В подавляющем большинстве случаев такой инфекцией был вирусный гепатит С: 148 случаев, 40,4%. В это число включены 12 случаев (3,3%) сочетания вирусного гепатита С с ВИЧ-инфекцией и 14 случаев (3,8%) сочетания вирусных гепатитов В и С. Вирусный гепатит В имел место в 13 случаях (3,9%). У 1 пациента в анамнезе был туберкулёт лёгкого, ставший причиной инвалидизации (2 группа).

Интересно отметить, что вирусные гепатиты, попадающие по классическим канонам формулировки диагнозов в категорию «сопутствующие заболевания», по факту являются первопричиной процессов, приводящих к возникновению кровотечений из вен пищевода и, соответственно, госпитализации пациентов.

Среди неинфекционной сопутствующей патологии превалировали заболевания пищеварительной системы – 114 случаев (31,1%). Это хронический панкреатит, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчекаменная болезнь, аутоиммунный гепатит (1 случай). Заболеваний сердечно-сосудистой системы было выявлено мало – 29 случаев (7,9%). Это были гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения. Небольшое количество заболеваний сердечно-сосудистой системы объясняется, вероятно, относительной молодостью пациентов выборки (средний возраст больных – $47,6 \pm 12,2$ лет). Заболеваний эндокринной системы (сахарный диабет) было выявлено 14 случаев (3,8%). У 66 больных (18,0%) сопутствующих заболеваний отмечено не было.

Относительная частота встречаемости сопутствующих заболеваний по различным системам органов представлена на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Относительная частота встречаемости сопутствующих заболеваний по различным системам органов

2.1.2. Лабораторные исследования

Пациентам, включенным в исследование, после госпитализации выполнялся ряд общеклинических лабораторных исследований. Нами учитывались общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма.

Общий анализ крови выполнялся пациентам в 1 сутки госпитализации. Из 366 пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, включенных в исследование, лишь у 8 (2,2%) количество эритроцитов крови превышало нижнюю границу нормы, а количество гемоглобина превышало нижнюю границу нормы у 11 больных (3,0%). При использовании классификации степени выраженности анемии по Л.И. Идельсон, 1979 (согласно которой лёгкая анемия – это уровень гемоглобина 130/120-90 г/л, анемия средней степени тяжести – уровень гемоглобина 70-90 г/л; тяжёлая анемия – уровень гемоглобина <70 г/л) были получены следующие результаты. Среди пациентов, включенных в исследование, был 138 больной (37,7%) с лёгкой анемией, 75 больных (20,5%) с анемией средней степени тяжести и 142 больных (38,8%) с тяжёлой анемией. Ключевые результаты, касающиеся «красной крови», приведены в Таблице 4.

Таблица 4 – Ключевые показатели общего анализа крови пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, включенных в исследование, при поступлении

Характеристика	Параметр из общего анализа крови		
	Количество эритроцитов, ед/л	Количество гемоглобина, г/л	Гематокрит
Максимальное значение	$4,2 \times 10^{12}$	140	0,33
Минимальное значение	$0,4 \times 10^{12}$	14	0,04
Среднее значение	$(2,82 \pm 1,21) \times 10^{12}$	$77 \pm 39,2$	$0,21 \pm 0,11$

Основные параметры биохимического анализа крови пациентов, включенных в исследование, приведены в Таблице 5.

Таблица 5 – Ключевые показатели биохимического анализа крови пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, включенных в исследование

Характеристика	Параметр из биохимического анализа крови						
	Белок крови, г/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л	АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Максимальное значение	86	321,0	144,0	368	273	23,1	503
Минимальное значение	48	6,6	1,6	20	16	2,3	44
Среднее значение	$62,9 \pm 10,4$	$86,2 \pm 74,3$	$30,2 \pm 27,8$	$112,5 \pm 93,2$	$63,5 \pm 48,2$	$10,8 \pm 6,6$	$108,4 \pm 93,4$

У подавляющего большинства пациентов (340 человек, 92,9%) была отмечена гипопротеинемия. В 238 случаях (65,0%) выявлена гипербилирубинемия. Исходя из соотношения фракций билирубина, во всех случаях желтуха носила паренхиматозный характер.

Основные параметры коагулограммы пациентов, включенных в исследование, приведены в Таблице 6.

Таблица 6 – Ключевые показатели коагулограммы пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, включенных в исследование

Характеристика	Параметр коагулограммы		
	Тромбиновое время, с	АЧТВ, с	МНО
Максимальное значение	Нет коагуляции	Нет коагуляции	5,05
Минимальное значение	16,6	20,2	1,01
Среднее значение	20,7±3,1	38,9±13,7	1,96±1,3

У 161 пациента (44,0%) все параметры коагулограммы находились в пределах нормы. Соответственно, у 205 пациентов (56,0%) можно констатировать гипокоагуляцию исходя из того, что тот или иной параметр коагулограммы выходит за пределы нормы. Гиперкоагуляции зафиксировано не было.

Частота встречаемости среди включенных в исследование пациентов ключевых клинических синдромов представлена графически на Рисунке 3.

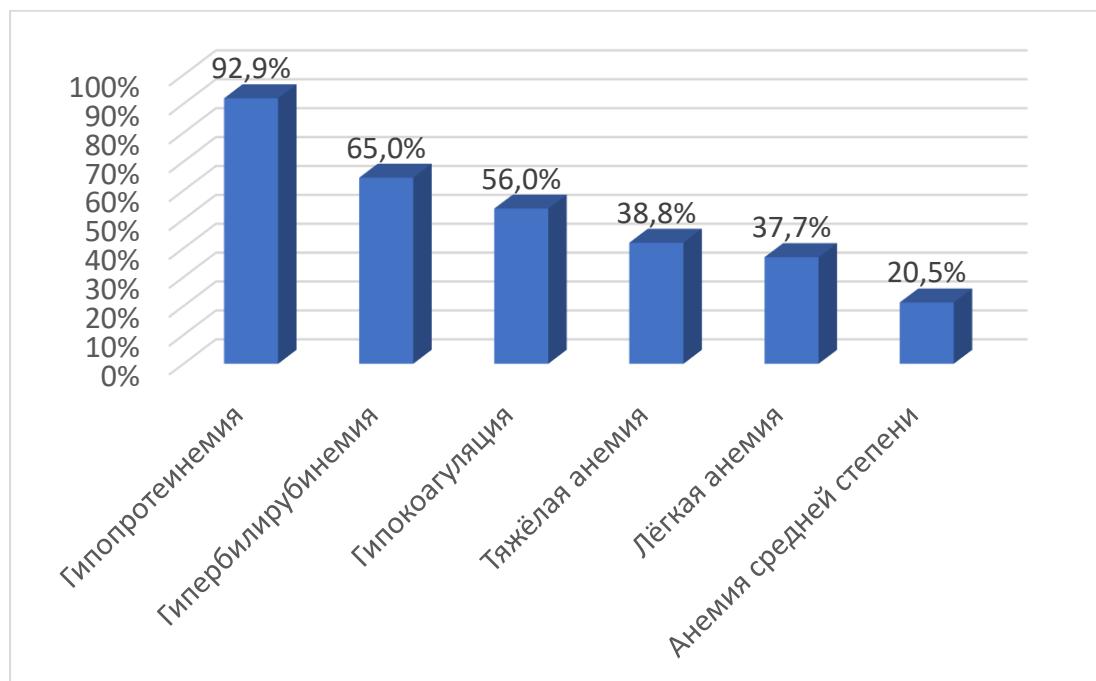


Рисунок 3 – Частота встречаемости среди пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, включенных в исследование, ключевых клинических синдромов, выявляемых с помощью лабораторных методов диагностики

2.1.3. Инструментальные исследования

Основным методом инструментального исследования для пациентов с кровотечениями из вен пищевода, безусловно является эндоскопия – фибро- или видеоэзофагогастродуоденоскопия. Данное исследование использовалось для выявления факта наличия варикозного расширения вен пищевода и желудка, факта кровотечения, его статуса, наличия вторичных изменений в пищеводе и желудке, возникающих на фоне портальной гипертензии, стратификации риска рецидива кровотечения, выявления сопутствующей патологии.

Среди пациентов, включенных в исследование, эндоскопия выполнялась подавляющему большинству (360 человек). Лишь 6 больным (1,6%) данная процедура не была проведена. Из них 3 пациента поступали, фактически, в терминальном состоянии, не позволяющем выполнить эндоскопию, их смерть наступила в срок 2-5 ч от момента госпитализации, диагноз подтверждался результатами патологоанатомического вскрытия. Другие 3 пациента категорически отказались от проведения ЭГДС, диагноз устанавливался на основании клинической картины и анамнестических данных.

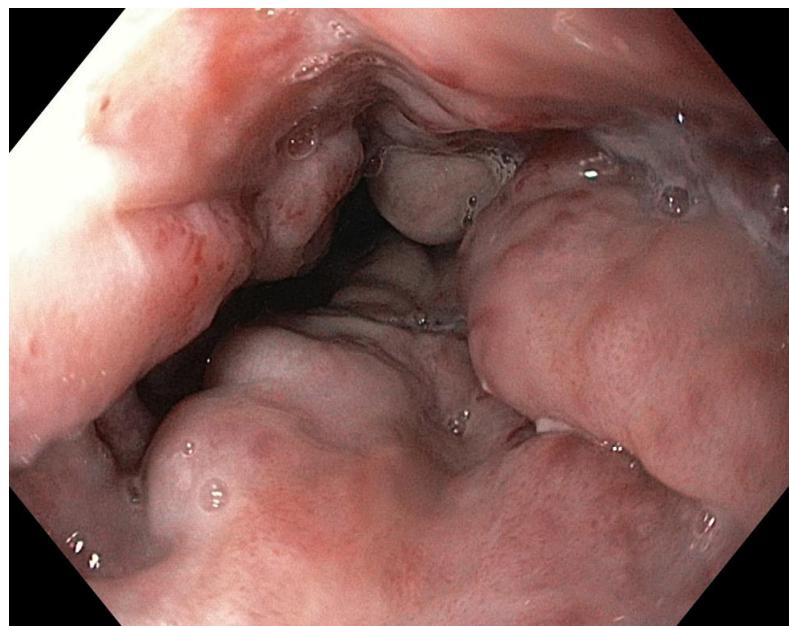


Рисунок 4 – Видеоэзофагоскопия больной Ч., 61 год, средняя треть пищевода. Варикозное расширение вен 3 степени, признаков кровотечения нет (контроль)

Всем пациентам при осмотре был поставлен диагноз варикозное расширение вен пищевода, кровотечение (тот или иной клинический вариант).

Для определения степени выраженности процесса использовалась классификация А.Г. Шерцингера (1986 г). Согласно ей 1 степень расширения вен была констатирована у 10 пациентов (2,7%), 2 степень – у 103 пациентов (28,1%), 3 степень – у 247 пациентов (67,5%). Пример эндоскопической картины, соответствующей 3 степени ВРВ пищевода, представлен на Рисунке 4. Необходимо понимать, что присвоение той или иной степени процессу производится, в первую очередь, исходя из определённого врачом-эндоскопистом на глаз диаметра венозных стволов. Соответственно, есть большая степень субъективности осуществляющей оценки.

Одним из ключевых компонентов эндоскопического заключения являлась клиническая характеристика кровотечения. На момент поступления только в 36 случаях (9,8%) кровотечение расценено как продолжающееся, а у 324 пациентов (88,5%) констатировано состоявшееся кровотечение. Пример эндоскопической картины состоявшегося кровотечения из вен пищевода представлен на Рисунке 5.

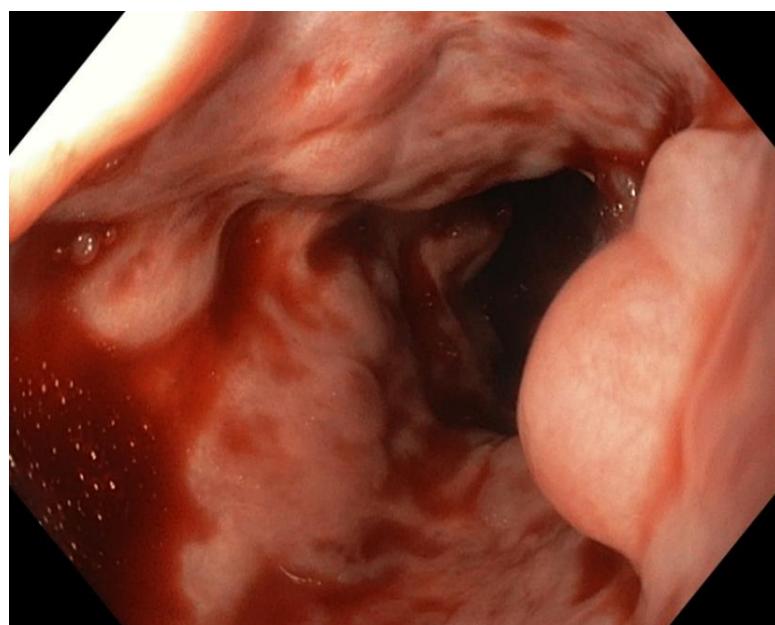


Рисунок 5 – Видеоэзофагоскопия больной С., 72 года, средняя треть пищевода, варикозное расширение вен 3 степени, состоявшееся кровотечение

Необходимо отметить, что лишь в 5 эндоскопических протоколах был описан конкретный дефект, из которого подтекает или ранее вытекала кровь. Надо понимать, что у пациента с подобным кровотечением (как состоявшимся, так и продолжающимся) информативность экстренной эзофагоскопии далека от абсолютной. В просвете пищевода в подавляющем большинстве случаев есть жидкое содержимое, на стенках пищевода – мазки крови или гематина, вариксы препятствуют полноценному расправлению пищевода, а пациент, обычно, беспокоен, что усложняет процедуру и делает её более скоротечной. В таких условиях даже обнаружение алоей несвернувшейся крови в просвете пищевода не позволяет констатировать факт продолжения кровотечения.

В случае обнаружения в пищеводе наряду с варикозно расширенными венами содержимого чёрного или бурого цвета, ситуация однозначно трактовалась как состоявшееся кровотечение. Пример такой эндоскопической картины представлен на Рисунке 6.



Рисунок 6 – Видеоэзофагоскопия больного Д., 37 лет, нижняя треть пищевода, варикозное расширение вен 3 степени, состоявшееся кровотечение

Распространённость процесса была следующей: в 72 случаях (19,7%) отмечена варикозная трансформация вен нижней трети пищевода, в 249 случаях (68,0%) – средней и нижней третей пищевода, в 39 случаях (10,7%) – поражение

на всём протяжении пищевода. У 56 пациентов (15,3%) отмечены изменения в желудке в виде варикозного расширения вен кардиального отдела или портальной гипертензивной гастропатии. Эндоскопическая картина, соответствующая портальной гипертензивной гастропатии, представлена на Рисунке 7.

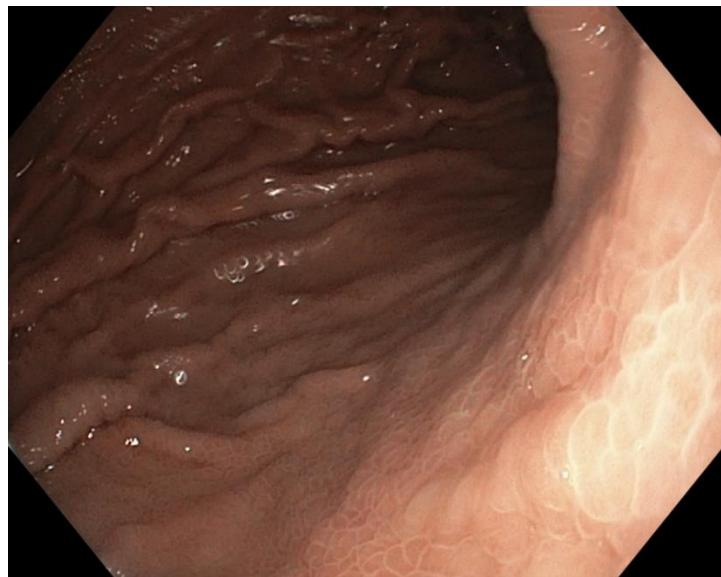


Рисунок 7 – Видеогастроэзоцопия больного Д., 61 год, субкардиальный отдел желудка. Портальная гипертензивная гастропатия

У 125 пациентов (34,2%) выявлены предикторы неблагоприятного течения процесса – эрозивное поражение пищевода или «красные маркеры».

В 32 случаях (8,7%), интегрируя визуальную информацию, полученную при осмотре, врач-эндоскопист завершал своё заключение резолюцией «угроза рецидива кровотечения».

Ещё одним общеклиническим обследованием, проводимым большинству больных, включенных в исследование, было УЗИ органов брюшной полости. Ему были подвергнуты 315 пациентов (86,1%). В контексте нашей работы нас интересовали изменения, вызванные как циррозом, так и последовавшей портальной гипертензией.

У 162 пациентов (44,3%) нижний край печени находился на уровне рёберной дуги, у 139 пациентов (38,0%) – ниже рёберной дуги, у 14 пациентов (3,8%) – выше рёберной дуги. Косовертикальный размер печени составил в

среднем 157 ± 26 мм. Наибольший размер селезёнки (её длинник) в среднем был равен 151 ± 27 мм.

Большое значение имело выявление свободной жидкости в брюшной полости. У 161 пациента (44,0%) при УЗИ был выявлен асцит, а у 154 пациентов (42,1%) – нет. Количество жидкости в брюшной полости при ультразвуковом исследовании устанавливается весьма приблизительно. По этой причине вести точный учёт данного параметра не рационально. Максимальная оценка, зафиксированная в протоколе УЗИ – 11 литров.

В 65 случаях (17,8%) с помощью ультразвукового аппарата GE Ultrasound модель VIVID 3 была произведена триплексная допплерография воротной вены. Сразу же необходимо отметить, что результаты данного обследования нельзя экстраполировать на всех пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, включенных в исследование. Дело в том, что ему подвергались только больные в стабильном состоянии, обычно накануне выписки из стационара. Очевидно, при таком подходе отсекались все наиболее сложные случаи, закончившиеся гибелью пациента. Данный факт, без сомнения, оказал влияние на полученные результаты. Тем не менее, даже в описанном усечённом формате обследование было необходимым и несло полезную информацию.

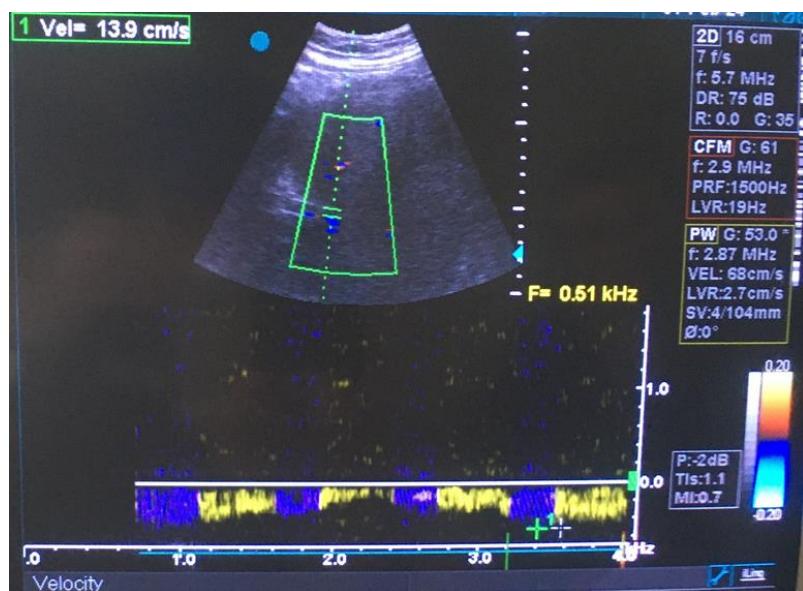


Рисунок 8 – УЗИ больного М., 41 год, спектральная допплерография воротной вены. Спектр ниже базовой линии, скорость кровотока 13,9 см/с

В целом, полученные результаты были достаточно предсказуемы. Они отражали умеренные изменения, типичные для портальной гипертензии. Абсолютно у всех пациентов было отмечено уплощение спектра, снижение скорости кровотока в воротной вене. Последняя составила в среднем $14,3 \pm 1,2$ см/с. Соответствующая картина представлена на Рисунке 8. Лишь у 2 пациентов отмечен реверс кровотока в одну из фаз дыхания, постоянный гепатофугальный кровоток не был выявлен ни разу, а в подавляющем большинстве случаев (96,9% проведённых исследований) сохранялся постоянный гепатопетальный кровоток. Пример такого варианта тока крови по воротной вене представлен на Рисунке 9.

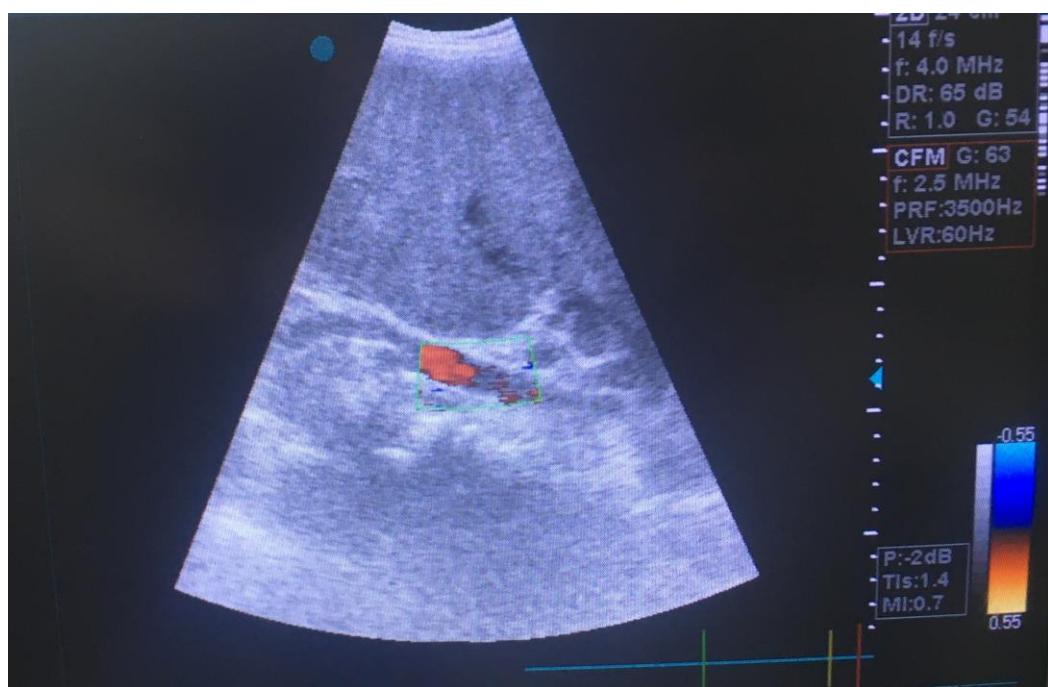


Рисунок 9 – УЗИ больного В., 43 года, воротная вена в режиме ЦДК. Диаметр воротной вены 11,9 мм, ток крови гепатопетальный

Диаметр воротной вены в среднем был равен $13,1 \pm 1,6$ мм, что по литературным данным трактуется как значение, примерно соответствующее порогу клинически значимого расширения. Также производилось измерение диаметра селезёночной вены. В среднем он был равен $9,2 \pm 1,3$ мм.

2.1.4. Характеристика проведённого лечения

Определение путей совершенствования медицинской помощи при любых заболеваниях требует чёткого понимания современного состояния проблемы. По этой причине нами была собрана подробная характеристика лечения включенных в исследование пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода. Также был произведен анализ его результатов. Полученные данные приведены ниже.

В контексте нашего исследования значительный интерес представляла информация не только о лечении, проведённом в стационаре, но и о том, какие меры борьбы с портальной гипертензией и действия по предупреждению кровотечений из ВРВ пищевода проводилась пациентам ранее.

Уже было отмечено, что в 324 случаях (88,5%) диагноз цирроз печени был установлен до настоящей госпитализации, а у 36 пациентов (9,8%) кровотечение из вен пищевода уже ранее имело место. Именно об этих больных идёт речь при оценке ранее проведённых лечения и профилактики.

Первый же анализ выявил ряд фактов, отражающих состояние проблемы в регионе. Из всех пациентов, включенных в исследование, ни у одного в анамнезе не было открытых, лапароскопических, эндоваскулярных операций, направленных на декомпрессию в системе воротной вены. У 64 пациентов (17,5%) в анамнезе был выявлен факт назначения в профилактических целях лекарственных препаратов, снижающих давление в системе воротной вены (β -блокаторы). Однако, на момент госпитализации по поводу кровотечения подобная профилактика не осуществлялась ни у одного больного. Очевидно, хирурги ургентных отделений не назначают больным медикаменты для профилактики рецидивов кровотечений в надежде на то, что этим займётся врач-гастроэнтеролог. А гастроэнтерологи, в свою очередь, акцентируют своё внимание на лечении основного заболевания – цирроза печени и его «терапевтических» осложнений.

Единственным применяемым на практике профилактическим мероприятием оказалось эндоваскулярное лигирование вен пищевода. Среди пациентов,

включенных в исследование, было 31 человек (8,5%), которым ранее выполнялось эндоваскулярное лигирование вен пищевода, причем 17 пациентам (4,6%) – неоднократно (от 2 до 4 раз).

Лечение пациентов, включенных в исследование, было комплексным и в полной мере соответствовало Клиническим рекомендациям по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (2014 г.) и Клиническим рекомендациям «Цирроз и фиброз печени» (2021 г.).

Дизайн исследования, естественно, предполагал ряд отличий в лечении пациентов основной и контрольной групп. Тем не менее, можно выделить целый комплекс мер, которые были очень сходными у всех категорий пациентов, включенных в исследование. Они приведены ниже.

1. Медикаментозное лечение. Значительная растянутость научной работы по времени и сбор материала в двух различных стационарах привели к тому, что проводимое пациентам, включенным в исследование, медикаментозное лечение не было абсолютно идентичным. Врачи в хирургических отделениях, очевидно, назначают своим пациентам лекарственные препараты, полученные стационаром в ходе централизованных закупок по итогам проведённых тендеров. Итог таких закупок предопределяется целым рядом обстоятельств, в том числе не имеющих прямого отношения к медицине (финансовых, юридических, организационных). В результате, даже в пределах одного отделения, но в разные годы могут с одной и той же целью применяться совершенно различные препараты.

Учитывая указанные выше обстоятельства, нет смысла приводить названия и дозы конкретных лекарственных средств, которые получали пациенты, включенные в исследование. Более рациональным является перечисление использованных фармакологических групп.

При таком подходе проводимое медикаментозное лечение кровотечений из вен пищевода и желудка можно представить следующим образом. Все без исключения пациенты получали соматостатин (чаще всего препараты Октреотид или Октрид) для снижения давления в системе воротной вены, ингибиторы протеолиза (Аминокапроновая или Транексамовая кислота) для предотвращения

лизиса кровяного сгустка, препараты, снижающие кислотность желудочного сока (Н2-гистаминолитики или ингибиторы протоновой помпы). В 237 случаях (64,8%) назначался препарат Викасол для улучшения свёртывания крови, в 245 случаях (66,9%) назначался препарат Этамзилат или его аналоги как кровоостанавливающее средство, в 127 случаях (34,7%) назначались гепатопротекторы (чаще всего препараты Гептрап и Гептор). Остальное полученное пациентами медикаментозное лечение носило симптоматический характер, было очень вариабельно (особенно у пациентов, проходивших лечение в условиях реанимационного отделения) и не имело прямого отношения к остановке кровотечения или ликвидации предпосылок к нему. Отдельно следует отметить, что случаев назначения пациентам β -блокаторов или нитратов не отмечено.

2. Гемотрансфузионная терапия. Во время лечения 255 пациентам (69,7%) производилось переливание препаратов крови – эритроцитарной взвеси и свежезамороженной плазмы. Эпизодов применения других препаратов крови не отмечено. Чаще всего в рамках гемотрансфузионной терапии указанные выше два препараты применялись в сочетании – 230 случаев (62,8%). При этом соотношение количества перелитых доз свежезамороженной плазмы к количеству перелитых доз эритроцитарной взвеси составило в среднем 1,75 к 1. Переливание только свежезамороженная плазма было произведено 23 пациентам (6,3%). Переливание только эритроцитарной взвеси зафиксировано лишь в 2 случаях (0,5%). Среднее количество перелитых за госпитализацию препаратов крови составило 8 ± 5 доз.

3. Эндоскопическое лечение. Эпизодов применения эндоскопических манипуляций для остановки кровотечения из вен пищевода отмечено не было. 42 пациентам (11,5%) во время госпитализации выполнялось эндоскопическое лигирование вен пищевода с наложением 3-5 латексных колец. Однако, эта манипуляция осуществлялась исключительно на фоне остановившегося кровотечения для его вторичной профилактики. По результатам проведённого эндоскопического лечения больные разделились на 4 группы:

А) После проведения лигирования кровотечение не возобновлялось, больной был успешно пролечен и выписан – 17 человек (40,5%).

Б) После проведения лигирования возник рецидив кровотечения, но, тем не менее, пациент выжил и был выписан – 13 человек (31,0%).

В) После проведения лигирования кровотечение не возобновлялось, но пациент всё равно погиб – 4 человека (9,5%).

Г). После проведения лигирования имел место рецидив кровотечения, пациент погиб – 8 человек (19,0%).

Полученные результаты позволили констатировать ряд фактов, касающихся места эндоскопического лигирования вен пищевода в работе хирургических отделений.

Во-первых, в стационарах, задействованных в исследовании, эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода не используется как способ остановки кровотечения. Среди 366 пациентов, включенных в наше исследование, не было произведено ни одной такой попытки.

Во-вторых, проведение лигирования ВРВ пищевода с наложением 3-5 латексных колец не способно гарантировать отсутствие рецидива кровотечения даже в пределах текущей госпитализации. У 50,0% больных, подвергнутых данной процедуре, кровотечение возникло в сроки от 3 до 6 суток с момента её выполнения.

4. Оперативное лечение. Операций, направленных на остановку кровотечений из вен пищевода пациентам, включенным в исследование, не проводилось. При этом было отмечено два случая, когда больной с циррозом печени и синдромом портальной гипертензии был взят в операционную по экстренным показаниям на высоте кровотечения. В обоих случаях источник кровотечения располагался в желудке и требовал выполнения гастротомии. Объём выполненной операции – прошивание вен кардиального отдела желудка, параэзофагеальных вен, у одного из больных также была выполнена спленэктомия. К сожалению, оба пациента погибли в течение первых суток послеоперационного периода. Необходимо отметить, что признаков

продолжающегося кровотечения при этом не было, непосредственная задача, ставившаяся перед началом операции – гемостаз – была решена, а вот итоговый результат лечения оказался неудовлетворительным.

Ключевое различие в лечении пациентов основной и контрольной групп касалось такого компонента как компрессионный гемостаз с помощью зонда-обтуратора. В контрольной группе и у остальных пациентов ретроспективного набора он осуществлялся по стандартной схеме. В основной группе использовался кардинально отличающийся подход к данной методике. Он будет описан подробнее в соответствующем разделе.

Применение компрессионного гемостаза среди пациентов, не вошедших в основную исследуемую группу (329 человек), характеризовалось следующими показателями. Установка зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора была произведена 205 пациентам, что составило 62,3% от численности группы. Ещё у 11 пациентов (3,3%) были выставлены показания к проведению компрессионного гемостаза, но манипуляция не выполнялась из-за отказа больного. В 9 случаях (2,7%) потребовалась повторная установка зонда-обтуратора. Средняя продолжительность пребывания зонда в теле пациента составила $2,5 \pm 1,4$ суток. Естественно, манжеты зонда не оставлялись в раздутом состоянии на такое значительное время. Приведённая цифра отражает нежелание докторов удалять зонд-обтуратор даже после выполнения им своей функции: ввиду возможности рецидива кровотечения он может ещё понадобиться, а его проведение через носовые ходы пациента – достаточно сложная и трудозатратная манипуляция. Часть пациентов перенесла несколько циклов раздувания-опорожнения манжет зонда. Интересно отметить, что у 58 человек (17,6%) при жизни удаление зонда-обтуратора вообще не было проведено, они погибли при установленном в пищеводе изделии.

2.1.5. Результаты и итоги проведённого лечения

Результаты лечения пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода можно оценить по нескольким различным параметрам. Интегральная оценка этих результатов осложняется тем, что значительная часть пациентов погибла от основного заболевания и вызванных им осложнений. Напрямую сравнивать этих больных с теми, кто был успешно пролечен и выписан не вполне корректно. Нами такое сравнение будет сделано только там, где это целесообразно. С другой стороны, гибель ряда пациентов позволяет получить кардинально другой массив информации, связанной с проведением аутопсии.

С административной точки зрения одним из важнейших показателей проведённого лечения является его длительность. Продолжительность госпитализации среди пациентов, включенных в исследование, составила в среднем $5,6 \pm 4,2$ койко-дней.

Главным медико-социальным показателем эффективности проводимого лечения является госпитальная летальность. Из 366 пациентов, включенных в исследование, осталось в живых и было выписано 202 человека (55,2%), а 164 человек (44,8%) умерло.

В случаях, связанных с лечением различных кровотечений, ключевой вопрос – эффективность проведённого гемостаза. В отношении пациентов с кровотечениями из вен пищевода и желудка необходимо рассмотреть несколько клинических ситуаций.

Ранее уже отмечалось, что на момент поступления у 324 пациентов (88,5%) было констатировано состоявшееся кровотечение и только в 36 случаях (9,8%) кровотечение было расценено как продолжающееся. Соответственно, у подавляющего большинства больных задача врачей (по крайней мере на первых этапах) сводилась не к остановке кровотечения, а к профилактике рецидива, вторичной профилактике. Именно её эффективность и следует оценивать в первую очередь. Анализ ситуации показал, что адекватно оценить эффективность вторичной профилактики можно только у выживших пациентов, благополучно

выписанных из стационара. В данной категории больных расчёт весьма прост: из 202 больных у 72 (35,6%) был клинически зафиксирован рецидив кровотечения. Соответственно, вторичная профилактика была эффективной у 64,4% из тех пациентов, кто был выписан из стационара.

С обработкой данных по умершим пациентам возникают объективные проблемы. Во-первых, 47,6% погибших больных – это досуточная летальность. Соответственно, это случаи, в которых либо не успели начать лечение, либо проведённые меры не успели дать эффекта, либо ситуации, в которых на вскрытии невозможно дифференцировать кровь, излившуюся в желудочно-кишечный тракт до и после госпитализации. Во-вторых, у пациентов, проживших в стационаре несколько суток, для утверждения об отсутствии рецидива обязательно надо иметь результаты вскрытия, так как нельзя исключать фатальный для больного рецидив кровотечения, который просто не успел себя проявить клинически. Однако, как показывает практика, часть погибших больных просто не подвергается аутопсии, в ряде ситуаций не удается получить доступ к протоколу. Описанные выше факты показывают, что попытка оценить эффективность вторичной профилактики у умерших больных приведёт к получению сильно искажённых цифр, не отражающих реальную ситуацию.

Ещё большие сложности возникают при попытке оценить эффективность проведённой остановки кровотечения из ВРВ пищевода. В данном контексте нас должна интересовать группа из 108 больных: 36 человек, у которых при поступлении было зафиксировано продолжающееся кровотечение и 72 человека, у которых возник рецидив кровотечения в условиях стационара. Пойти по пути упрощения расчётов, как в случае с вторичной профилактикой, здесь не удастся. Очевидно, что среди выписанных пациентов остановка кровотечения была успешной в 100% случаев. Таким образом, без учёта умерших не обойтись. И вот тут возникают практически непреодолимые трудности.

Сам по себе факт гибели пациента в стационаре ещё не говорит о том, что кровотечение не было остановлено. Смерть может наступать по причинам, не связанным с кровотечением, или являться следствием необратимых изменений,

связанных с массивной кровопотерей, наступивших ещё до госпитализации. Соответственно, обязательно нужна аутопсия для установления факта продолжающегося кровотечения, а вскрытие, как мы знаем, производится далеко не всегда. Но и это только часть проблемы. Дело в том, что на вскрытии у пациентов с малой продолжительностью госпитализации в желудке и начальных отделах кишечника кровь и продукты её распада обнаруживаются почти всегда. Понять, поступила ли эта кровь в просвет до или после начала мероприятий по остановке кровотечений, зачастую, не представляется возможным. Мало того, при вскрытии невозможно дифференцировать неостановленное кровотечение и его ранний рецидив. Проблема усугубляется тем, что ключевые методики, применяемые для остановки кровотечений из вен пищевода, сильно растянуты по времени (например, многочасовая экспозиция зонда-обтуратора, или время, необходимое для реализации эффекта лекарственного препарата). Исходя из приведённых фактов, мы склонны полагать, что объективно количественно оценить эффективность мероприятий по остановке кровотечений из ВРВ пищевода крайне затруднительно.

2.2. Материалы и методы экспериментального этапа исследования

Дизайн исследования предполагал проведение значительного объёма экспериментальной работы в условиях вивария Рязанского государственного медицинского университета. Объект экспериментальной деятельности – домашние свиньи породы Крупная белая. Вес тела животных 30-35 кг, все самки. Их источником являлось акционерное общество «Рязанский свинокомплекс» (Рязанская область, Рязанский район, посёлок Искра). К каждому животному прилагалось ветеринарное свидетельство, выданное ГБУ РО «Рязанская районная ветеринарная станция». В данном документе отражалось предполагаемая цель передачи животного (лабораторное исследование), факт проведения необходимой иммунизации, противопаразитарной обработки. Исследование производилось согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных

животных за № 755 от 12.08.1977 г.», а также принципам Надлежащей лабораторной практики («Principles of Good Laboratory Practice») с внесенными изменениями от 1997 г.

Местом проведения эксперимента стала ветеринарная операционная вивария Рязанского государственного медицинского университета. Оснащение операционной полностью соответствовало оснащению типовой операционной хирургического стационара и потенциально позволяло выполнять весь основной перечень оперативных вмешательств общего профиля с соблюдением всех необходимых норм асептики. Общий вид операционной РязГМУ и имеющегося в ней оборудования представлен на Рисунке 10.

Всего в исследовании было задействовано 20 животных. Манипуляции, которым подвергалось животное, различались в зависимости от фазы эксперимента:

1. Апробация и отработка метода моделирования портальной гипертензии – 5 животных.
2. Апробация и отработка метода моделирования кровотечения из вен пищевода – 3 животных.
3. Апробация в условиях *in vivo* метода химико-механического гемостаза при кровотечении из вен пищевода – 12 животных.

Вне зависимости от этапа, все манипуляции на животных производились под общим обезболиванием. Основной использованный препарат – Золетил. Это смесь Тильтамина (общий анестетик диссоциативного действия) и Золазепама (препарат с анксиолитическим, седативным, миорелаксирующим эффектом). Данный препарат вводился внутримышечно из расчёта 1 мл/кг массы тела животного один раз в 40 минут и использовался как для индукции, так и для поддержания наркоза.

Другими использованными средствами для поддержания наркоза были Севофлуран и Пропофол. Севофлуран ингалировался либо через специальную маску (первичная операция), либо через трахеостомическую трубку (повторная операция). В первом случае препарат вводился исходя из достижения

минимальной альвеолярной концентрации равной 2-3, во втором – 1-1,5. Наркозный аппарат выставлялся на подачу 90 литров газовой смеси в минуту. Пропофол вводился внутривенно капельно на физиологическом растворе в дозе 40 мл 1% раствора в час.



Рисунок 10 – Операционная вивария РязГМУ, домашняя свинья зафиксирована на операционном столе и погружена в наркоз

Местная анестезия использовалась как дополнение к общему обезболиванию. Производилась инфильтрационная анестезия 0,25% раствором Новокаина передней брюшной стенки по средней линии живота от мечевидного отростка до пупка, то есть в месте предполагаемого разреза.

Проводимое на животных исследование носило характер хронического с коротким сроком наблюдения. Всем животным предполагалось выполнение двух операций с перерывом между ними 3 суток. Данный алгоритм не был осуществлён только в 1 случае, когда лабораторное животное погибло при выполнении первичной операции.

В послеоперационном периоде животным проводилось обезболивание, антибактериальная и инфузионная терапия. Внутримышечно вводились

препараты Кеторол (1 мл 5 раз в первые сутки, 3 раза в последующие) и Цефтриаксон (1 мл 2 раза в сутки). Также в первые сутки послеоперационного периода животным производилась внутривенная инфузия в объёме 800 мл (400 мл физиологического раствора и 400 мл 5% раствора глюкозы).

После выполнения повторной операции животное выводилось из эксперимента: производилась эвтаназия подачей инертного газа (азота). Данная методика была юридически закреплена документом Стандартная операционная процедура №8 «Способы эвтаназии», утверждённым в Рязанском государственном медицинском университете 24.04.2018. Она полностью соответствовала Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

Животные с первой фазы эксперимента были использованы как источник биопсийного материала. У 3 свиней после умерщвления и вывода из эксперимента забирались фрагменты печени, селезёнки, пищевода. Полученный биопсийный материал передавался на кафедру гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики РязГМУ. Там изготовленные из него препараты окрашивались по Ван Гизону, гематоксилином и эозином, а затем исследовались при 100- и 200-кратном увеличении с помощью микроскопа «Leica DM2000» («Leica Microsystems», Германия). Также производилась морфометрия при помощи программы ImageJ (США), позволяющей автоматизировать процессы обработки изображений, выделять интересующие объекты, вычислять их площадь, статистические показатели пиксельных значений [68]. В качестве образцов для сравнения выступали препараты, изготовленные из биопсийного материала, полученного от животных, не подвергавшихся каким-либо манипуляциям в гепатопанкреатодуоденальной зоне (свиньи, использованные в параллельно проводимом в виварии РязГМУ эксперименте по совершенствованию сепарационных методов герниопластики).

На второй и третьей фазах эксперимента одной из основ проводимой работы стало выполнение лабораторным животным фиброзофагоскопии. Для этого применялся фиброзофагогастродуоденоскоп Olympus GIF type E.

На третьей фазе эксперимента для повреждения вен в пищеводе животного использовались вводимы через инструментальный канал эндоскопа биопсийные щипцы Olympus FB-25K-1 с круглыми браншами без иглы (представлены на Рисунке 11) и одноразовая инъекционная игла в пластиковом тубусе диаметром 21G (0,8 мм).



Рисунок 11 – Использованные в эксперименте биопсийные щипцы

Подробное описание выполненных лабораторным животным операций и конкретная последовательность проведённых действий описаны ниже, в соответствующих разделах.

Всё содержание экспериментального этапа исследования было обсуждено и одобрено на заседании Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Рязанском государственном медицинском университете, протокол № 36 от 07.10.2020.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Предрасполагающие факторы и предикторы возникновения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода

Как и в отношении многих других заболеваний, важным направлением работы с пациентами, страдающими от кровотечений из вен пищевода, является профилактика. Потенциальная возможность предотвратить развитие угрожающего жизни осложнения могла бы значительно улучшить прогноз. В свою очередь, для обеспечения эффективной профилактики требуется выполнения ряда условий. Одно из них – наличие максимально полного перечня предрасполагающих факторов и предикторов возникновения кровотечений из ВРВ пищевода. Безусловно, работа по формированию такого перечня была проведена уже давно. Согласно литературным данным, основные признаки высокой угрозы возникновения в ближайшее время кровотечения из вен пищевода следующие:

1. III степень ВРВ.
2. Локализация ВРВ не только в нижней трети пищевода, но и в его проксимальной части.
3. Выраженная дилатация пищевода.
4. Напряжённые ВРВ.
5. Тяжёлые васкулопатия в пищеводе и гастропатия.
6. Портокавальный градиент более 12 мм рт. ст.
7. Цирроз печени класса C по Child-Pugh.
8. Тромбоз воротной вены у больных циррозом печени.

Приведённый список достаточно обширный и разноплановый. Однако, мы поставили перед собой задачу попытаться дополнить его либо новыми пунктами, либо уточняющей информацией. С нашей точки зрения, это могло бы способствовать повышению эффективности профилактики кровотечений из ВРВ пищевода или даже привнести в неё новый, ранее не рассматривавшийся

компонент. Решение поставленной задачи мы разделили на два этапа: выявление клинико-лабораторных предикторов и анализ роли внешних воздействий на организм пациента в возникновения кровотечений из вен пищевода.

3.1.1. Клинико-лабораторные предикторы высокой угрозы возникновения кровотечений из вен пищевода

Для выявления клинико-лабораторных параметров, которые могли бы быть полезны в выявлении высокой угрозы возникновения кровотечений из вен пищевода, нами была выбрана следующая тактика. Кровотечение из вен пищевода – одно из многих, но необязательное проявление цирроза печени. Соответственно, существует возможность сравнить тех пациентов с циррозом печени, у которых это осложнение развилось и тех, у кого нет. При этом для формирования групп, сопоставимых по тяжести основного заболевания, в исследование были включены пациенты, которые, несмотря на отсутствие кровотечения, нуждались в госпитализации и проходили лечение в терапевтическом стационаре.

Как уже было указано в разделе Материалы и методы, в исследование были включены 50 пациентов, проходивших лечение по поводу цирроза печени в 3 гастроэнтерологическом отделении Городской клинической больницы №4 города Рязани в 2022 году. Сформированную из них группу можно назвать вспомогательной. По сути, эти больные не соответствовали профилю проводимого исследования. Тем не менее, именно такая группа нам и требовалась: пациенты с достаточно тяжёлым течением цирроза печени, требующим госпитализации, но не сопровождающимся кровотечением из ВРВ пищевода.

Ввиду вспомогательного характера группы, рационально не просто приводить, а сразу сопоставлять её основные характеристики с больными с кровотечениями из вен пищевода. В качестве группы сравнения были

использованы 160 пациентов хирургических стационаров города Рязани, включенных в исследование в 2016-2022 годах.

Половозрастная структура обеих групп представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – Основные половозрастные показатели групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия кровотечения из вен пищевода

Группа пациентов	Доля мужчин, %	Доля женщин, %	Средний возраст, лет	Средний возраст мужчин, лет	Средний возраст женщин, лет
Пациенты без кровотечения из ВРВ пищевода	54,0	46,0	57,6±12,9	56,1±12,8	59,4±12,6
Пациенты с кровотечением из ВРВ пищевода	81,9	18,1	48,1±12,0	45,3±10,0	58,6±10,9

Первое, что бросается в глаза при анализе представленных данных – очень большая диспропорция по половому составу. Если среди пациентов без кровотечений соотношение мужчин и женщин 1,17 : 1, то среди больных с кровотечениями – 4,53 : 1. Также очевидно, что если возраст женщин, госпитализируемых по поводу цирроза печени практически не зависит от наличия или отсутствия кровотечения, то мужчины с кровотечениями заметно моложе тех, у кого его не было. Констатировать, что мужской пол и молодой возраст являются предрасполагающими факторами к возникновению кровотечений из ВРВ пищевода только на этом основании, было бы неверно. Дело в том, что свой вклад в указанную диспропорцию могут вносить сугубо социальные факторы. Госпитализация при кровотечении для пациента всегда вынужденная, игнорировать эпизод рвоты кровью в подавляющем большинстве случаев он не может. А вот плановая госпитализация в терапевтический стационар – действие, требующее от больного определённых усилий и приверженности лечению. Соответственно, выборка пациентов с кровотечениями – полноценное отражение данной группы, выборка пациентов без кровотечений – отражение той части группы, которая активно желает лечиться. И вот как раз приверженность лечению

– параметр, который сильно зависит от возраста и пола. Соответственно, на данном этапе мы можем только констатировать, что среди пациентов, госпитализируемых по поводу кровотечения из ВРВ пищевода, по сравнению с больными циррозом печени, проходящими лечение в гастроэнтерологическом отделении, доля мужчин выше на 51,7%, а их средний возраст ниже на 16,5%.

Этиология цирроза печени у пациентов, включенных в исследование, представлена в Таблице 8. В рассматриваемых группах она оказалась практически идентичной, достоверных различий не выявлено ($t_{Ct}=1,4$; $p>0,05$). Отсюда вывод: вероятность возникновения кровотечения из ВРВ пищевода от причины возникновения цирроза печени не зависит.

Таблица 8 – Этиология цирроза печени у пациентов, включенных в исследование

Группа пациентов	Доля пациентов, %			
	алкогольный цирроз печени	вирусный цирроз печени	цирроз печени смешанной этиологии	цирроз печени неуточнённый
Пациенты без кровотечения из ВРВ пищевода	46,0	20,0	22,0	12,0
Пациенты с кровотечением из ВРВ пищевода	44,3	15,0	29,5	11,2

Структура групп по параметрам, отражающим степень тяжести цирроза печени представлена в Таблице 9.

Несмотря на то, что при рассмотрении распределения пациентов по классам шкалы Child-Pugh среди пациентов без кровотечений выявляется некоторое смещение спектра в сторону более лёгких вариантов, сопоставление среднего количества баллов по данной шкале не выявило статистически значимой разницы между двумя группами ($t_{Ct}=1,63$; $p>0,05$). Отсюда следует вывод о том, что возникновение кровотечения из вен пищевода нельзя считать отражением простого прогрессирования заболевания и увеличения степени его тяжести.

Наличие статистически значимой разницы по значению индекса MELD ситуацию не меняет.

Таблица 9 – Структура групп пациентов по параметрам, отражающим степень тяжести цирроза печени

Группа пациентов	Среднее количество баллов по шкале Child-Pugh	Среднее значение индекса MELD	Доля пациентов с определённым классом по Child-Pugh, %		
			A	B	C
Пациенты без кровотечения из ВРВ пищевода	9,6±2,1	15,1±4,9	12,0	46,0	42,0
Пациенты с кровотечением из ВРВ пищевода	9,8±2,3	20,7±4,2	3,5	50,0	46,5

Сравнивать рассматриваемые группы пациентов по показателям «красной крови» не имело никакого смысла. Очевидно, что более низкий уровень эритроцитов и гемоглобина у пациентов с кровотечением не предиктор, а следствие. Большее значение могло иметь сравнение биохимических параметров, оно представлено в Таблице 10.

Таблица 10 – Значения ключевых показателей биохимического анализа крови и коагулограммы пациентов, включенных в исследование

Группа пациентов	Средний параметр из биохимического анализа крови и коагулограммы					
	Белок крови, г/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л	АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л	МНО
Пациенты без кровотечения из ВРВ пищевода	69,7 ±8,1	50,9±21,4	18,2±9,3	115,9 ±21,1	111,8 ±13,6	1,44 ±0,43
Пациенты с кровотечением из ВРВ пищевода	63,1 ±9,2	83,2±37,4	29,4±12,7	114,6 ±18,7	64,1 ±9,8	1,94 ±0,88

Полученные данные были весьма неоднородны по своей значимости для выявления важных с практической точки зрения закономерностей. Так, по таким параметрам как уровень белка крови и уровень АСТ статистически значимой разницы между двумя группами получено не было. Различия в уровнях МНО были достоверными статистически ($t_{CT}=3,43$; $p<0,05$), но не важными клинически. В реальных условиях такая разница никак себя не проявила бы, в обеих группах уровень МНО соответствовал лёгкой гипокоагуляции.

Однако проявили себя и другие ситуации. Средний уровень билирубина крови у пациентов с кровотечениями был выше в 1,6 раз ($t_{CT}=3,56$; $p<0,05$). Эта цифра не вызывала бы особого удивления если бы не тот факт, что при стратификации по Child-Pugh разницы между группами выявлено не было. Вероятно, свою роль сыграло то, что у ряда пациентов уровень билирубина крови был крайне высок, а это, в свою очередь, влияло на среднее значение даже при небольшом числе таких случаев. С уровнем АЛТ крови ситуация ещё сложнее. Среди заведомо более тяжёлой группы пациентов с кровотечениями он был ниже в 1,7 раз. Данный факт заставил нас для проведения объективного анализа пойти по пути расчёта коэффициента де Ритиса для обеих групп. У пациентов с кровотечениями он был равен 1,8, а без кровотечений – 1,0, разница была статистически достоверной ($t_{CT}=2,6$; $p<0,05$) и вот это уже представляет интерес. С одной стороны, по литературным данным преобладание подъёма уровня АСТ над подъёмом уровня АЛТ с повышением коэффициента де Ритиса выше 1,0 считается типичным для цирроза печени, особенно алкогольного. С другой стороны, статистика показала, что среди пациентов гастроэнтерологического отделения подъём трансамина был синхронным. Соответственно, преобладание подъёма уровня АСТ может быть расценено как предиктор возникновения кровотечения из ВРВ пищевода.

Значения основных выявляемых при УЗИ признаков портальной гипертензии у включенных в исследование пациентов представлены в Таблице 11. Статистически достоверной разницы между группами по количеству выявляемой

асцитической жидкости ($t_{Cr}=2,32$; $p>0,05$), диаметру воротной вены ($t_{Cr}=1,84$; $p>0,05$), диаметру селезёночной вены ($t_{Cr}=1,57$; $p>0,05$) не было.

Таблица 11 – Значения основных выявляемых при УЗИ признаков портальной гипертензии у включенных в исследование пациентов

Группа пациентов	Доля пациентов с выявленным асцитом, %	Средний диаметр воротной вены, мм	Средний диаметр селезёночной вены, мм
Пациенты без кровотечения из ВРВ пищевода	54,0	12,8±1,9 мм	8,9±3,2 мм
Пациенты с кровотечением из ВРВ пищевода	52,3	13,1±1,6 мм	9,2±1,3 мм

Что касается эндоскопической картины, прямое сравнение рассматриваемых групп было бы некорректно, так как у пациентов с кровотечением очевидно в 100% случаев были соответствующие изменения в пищеводе. Тем не менее, данные ФГДС у больных без кровотечений тоже могут представлять интерес.

Выполнение эзофагогастродуоденоскопии входит в стандарт обследования пациента с циррозом печени, однако не является определяющим лечебную тактику. Отсюда неполный охват данной диагностической методикой больных гастроэнтерологического профиля. У 12 пациентов из группы без кровотечений (24,0%) исследование в настоящую госпитализацию не выполнялось. У оставшихся 38 больных распределение результатов ФГДС было следующим: 47,4% случаев – изменений вен пищевода не выявлено, 23,7% случаев – ВРВ 1 степени, 21,1% случаев – ВРВ 2 степени, 7,8% случаев – ВРВ 3 степени.

Помимо привычных в повседневной клинической практике лабораторных исследований в контексте проводимой работы могли быть интересны результаты расширенного обследования больных. Согласно литературным данным, развитие цирроза печени сопровождается увеличением концентрации в крови как

приводящих к воспалительным, так и противовоспалительным цитокинов [24, 31, 51, 61, 63, 94, 123, 139]. Нами было принято решение сравнить больных циррозом печени с кровотечением из ВРВ пищевода и без него по уровню ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10. Для решения данной задачи был произведен забор венозной крови у 80 пациентов, проходивших лечение в Больнице скорой медицинской помощи города Рязани в 2024 году. Из них 28 лечились в хирургических отделениях по поводу кровотечения из ВРВ пищевода, а 52 были госпитализированы с диагнозом цирроз печени в отделение неотложной терапии или в хирургическое отделение, но без кровотечения (таких было 6 человек, повод для госпитализации – напряженный асцит). Само исследование производилось в Центральной научно-исследовательской лаборатории РязГМУ методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Cloud-Clone (Китай). Полученные значения концентрации указанных цитокинов у включенных в исследование пациентов представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Концентрация цитокинов в крови у пациентов, включенных в исследование

Группа пациентов	Средняя концентрация цитокина в крови			
	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
Пациенты без кровотечения из ВРВ пищевода	6,18 \pm 3,68	15,6 \pm 27,33	5,37 \pm 6,98	13,42 \pm 8,68
Пациенты с кровотечением из ВРВ пищевода	6,26 \pm 2,7	10,73 \pm 8,69	8,01 \pm 12,68	13,89 \pm 7,73

Полученные значения средней концентрации ФНО- α в обеих группах оказались в пределах нормы (до 8,21 пг/мл), сведения о том, что содержание данного вещества в крови при циррозе печени увеличивается, подтверждения не получили. Средняя концентрация в крови интерлейкина ИЛ-1 β в обеих группах превысила норму (до 5 пг/мл). Необходимо отметить, что несмотря на наличие

статистически достоверной разницы между исследуемыми группами ($t_{\text{Ст}}=2,45$; $p<0,05$), данный параметр приходится признать малоперспективным для прогнозирования высокой угрозы кровотечения из ВРВ пищевода. Это связано с тем, что полученные значения оказались более высокими среди больных с циррозом печени без кровотечения. Средняя концентрация в крови интерлейкина ИЛ-10 также в обеих группах превысила норму (до 9,1 пг/мл), однако достоверных различий между группами не было ($t_{\text{Ст}}=1,77$; $p>0,05$). По средней концентрации в крови интерлейкина ИЛ-6 установлена статистически достоверная разница между группами ($t_{\text{Ст}}=2,72$; $p<0,05$), при этом у пациентов без кровотечения полученное значение оказалось в пределах нормы (до 7 пг/л), а у больных с кровотечением – превысило её.

Полученные сравнительные данные позволили сделать несколько промежуточных выводов, касающихся клинических предикторов высокой угрозы возникновения кровотечений из вен пищевода.

1. Достоверность такого часто упоминаемого предиктора угрозы кровотечения из ВРВ пищевода как «Цирроз печени класса С по Child-Pugh» вызывает некоторые сомнения. Структура рассмотренных нами групп пациентов по параметрам, отражающим степень тяжести цирроза печени практически не имеет различий. Среди пациентов гастроэнтерологического отделения, подвергнутых ФГДС, в 47,4% случаев вообще не выявлено изменений вен пищевода, хотя доля пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh среди них составляла 42,0%. Соответственно постулат «Чем тяжелее цирроз печени, тем больше вероятность кровотечения» при всей своей привлекательности и логичности не работает.

2. Предиктор угрозы кровотечения из ВРВ пищевода «Портокавальный градиент более 12 мм рт. ст.» не может быть использован на основании косвенных признаков высокого давления в системе воротной вены, таких как степень расширения воротной и селезёночной вен. Статистически достоверной разницы по указанным параметрам между пациентами, проходящими лечение в хирургических стационарах по поводу кровотечения из ВРВ пищевода и

больными циррозом печени, проходящими лечение в гастроэнтерологическом отделении, не определяется ($t_{Cr}=1,84$; $p>0,05$ и $t_{Cr}=1,57$; $p>0,05$ соответственно).

3.1.2. Роль внешних воздействий на организм пациента в возникновении кровотечений из вен пищевода

Заболевания, сопровождающиеся кровотечением из ВРВ, это всегда заболевания хронические, текущие месяцами и годами. Возникает логичный вопрос: почему на фоне достаточно плавного течения болезни в определённый момент возникает катастрофа, резко ухудшающая состояние пациента? Первое объяснение, которое приходит в голову – прогрессирование основного заболевания и его декомпенсация. Если принять этот постулат, последовательность событий принимает следующий вид. На определённом этапе своего развития цирроз становится самопрогрессирующим заболеванием. Очаги регенерации, возникшие из-за воздействия первичного этиологического фактора, вызывают перестройку сосудистого русла, отсюда ишемия паренхимы, появление вторичных некрозов и новых узлов регенерации. Порочный круг замыкается [6, 41]. При этом развивается портальная гипертензия, и портокавальный градиент становится всё больше. Компенсаторное раскрытие портокавальных анастомозов приводит к артериализации вен пищевода, атрофии и склерозу их стенок, формируются аневризматические расширения, лишенные полноценной мышечной оболочки, становящиеся «слабым звеном». Когда прочность истончённого участка сосудистой стенки опускается ниже предела, необходимого для сопротивления давлению крови, вена рвётся и возникает кровотечение.

Нет никаких сомнений, что разобранный выше механизм имеет место у части больных. Однако, первый же анализ ситуации показал, что он не может быть единственным. Были выявлены следующие противоречия:

1. В случае, если всё сводится к банальному прогрессированию процесса, как объяснить тот факт, что эпизод кровотечения у пациента с циррозом печени не означает гарантированного фатального исхода в течение ближайших дней?

2. Как объяснить, что у пациентов с циррозом печени возможно несколько эпизодов кровотечения в анамнезе с разницей по времени в несколько месяцев и даже лет? Ведь цирроз – процесс необратимый и невозможно себе представить, что после эпизода кровотечения состояние печени улучшилось, что позволило пациенту длительно жить без такого рода проявлений.

Ещё один повод для сомнений был получен при анализе колебаний частоты возникновения кровотечений из ВРВ пищевода в течение календарного года. В Таблице 13 приведено распределение по месяцам поступлений 241 пациента, госпитализированного в БСМП и ОКБ города Рязани в 2016-2023 годах.

Таблица 13 – Распределение по месяцам поступлений пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода в БСМП и ОКБ города Рязани в 2016-2023 годах

Информация о госпитализациях	Янв	Фев	Мар	Апр	Май	Июн	Июл	Авг	Сен	Окт	Ноя	Дек
Количество поступивших пациентов, человек	18	19	21	18	29	18	14	22	28	13	21	20
Доля поступивших пациентов от выборки, %	7,5	7,9	8,7	7,5	12,0	7,5	5,8	9,1	11,6	5,4	8,7	8,3

Коэффициент вариации CV в представленном числовом ряду равен 23,69%, что соответствует значительной величине в пределах однородной совокупности. Данный факт подтверждает непостоянство частоты возникновения кровотечений из ВРВ пищевода в течение календарного года. Количество госпитализаций в течение одного месяца конкретного года колебалось от 0 до 10. Необходимо признать, что последние цифры не вполне отражают искомые тенденции. Дело в том, что из-за эпидемии COVID-19, начавшейся в 2020 году, в Рязанской области сильно изменились специализация ряда стационаров и привычная маршрутизация пациентов. Указанный факт сильно повлиял на рассматриваемую нами патологию и сделал сравнение двух «соседних» годов не всегда правомерным. Для

исключения ошибок такого рода мы принимали в работу данные только в случае, если рассматриваемый стационар работал по своему основному, хирургическому профилю в течение всего года. Такой подход в сочетании с длительным, семилетним сроком наблюдений позволяет считать выявленные колебания инцидентности кровотечений из ВРВ пищевода достоверными. Если бы кровотечения возникали только из-за внутренних причин, связанных с прогрессированием цирроза печени, таких колебаний не возникало бы. Наиболее вероятное объяснение – непосредственной причиной кровотечений из ВРВ пищевода в ряде случаев становятся различные преходящие, внешние факторы.

Графическое отражение динамики госпитализаций представлено ниже (Рисунок 12). Оно имеет (с некоторыми отклонениями, конечно) вид синусоиды с двумя пиками, приходящимися на май и сентябрь и двумя провалами, приходящимися на июль и октябрь.



Рисунок 12 – Распределение по месяцам количества поступлений пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода в БСМП и ОКБ города Рязани в 2016-2023 годах

Проведённый анализ данных позволил приступить к следующему этапу работы – выделению конкретных внешних факторов, играющих значимую роль в возникновении кровотечений из ВРВ пищевода. Сразу оговоримся, мы не ставили

перед собой задачу учесть все возможные в данной ситуации внешние воздействия на организм больного, так как полный их перечень мог бы составить десятки пунктов. Нас интересовали те из них, которые отвечали определённому набору требований:

1. Фактор должен быть легко выявляемым и иметь максимально возможную предсказуемость.
2. Параметры, характеризующие фактор должны быть доступны для изучения в реальных условиях.
3. Факт влияния на возникновение кровотечений из ВРВ пищевода не должен вступать в противоречие с собранными нами данными.
4. Должны существовать научные данные, подтверждающие влияние фактора на развитие каких-либо других заболеваний.

По итогам проведённой работы мы пришли к выводу, что в наибольшей степени перечисленным требованиям соответствуют два фактора – употребление пациентом алкоголя и метеорологические условия. Именно на их изучении и было сконцентрировано наше внимание.

Употребление алкоголя в отношении пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода традиционно ассоциируется с хроническими процессами, приводящими к циррозу печени и портальной гипертензии. Однако, мы решили взглянуть на него как на острый фактор, приводящий за короткий срок к возникновению кровотечения, на фоне имеющихся хронических изменений. Теоретическое обоснование механизма возникновения кровотечения в данной ситуации выглядит следующим образом. Образующийся при биотрансформации этанола ацетальдегид оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты. Его результатом является нарушение внутриклеточного транспорта, ретенция воды и белков, развитие баллонной дистрофии гепатоцитов [72, 114]. Последние увеличиваются в размерах, повышается внутриклеточное давление. Это, в свою очередь, ухудшает и без того нарушенные фиброзом условия для прохождения крови через синусоидальное русло печени, оно оказывается как бы дополнительно

сжато самими гепатоцитами [83]. Давление в системе воротной вены растёт, изменённая стенка вен пищевода не выдерживает и возникает кровотечение.

Несмотря на наличие приведённого выше логичного теоретического обоснования, объективно подтвердить роль алкоголя в рассматриваемом контексте оказалось достаточно сложно. Мы пришли к выводу, что это невозможно сделать на основании биохимических параметров, они слишком сильно исходно изменены у пациента с циррозом печени. Нам пришлось опираться на анамнестические данные и особенности структуры заболеваемости. Полученная информация, к сожалению, доказывает роль этанола в возникновении эпизодов кровотечений из ВРВ пищевода лишь косвенно. Тем не менее, мы посчитали, что они достаточно интересны и заслуживают внимания.

Значительная часть пациентов с циррозом печени страдает от алкогольной зависимости, но в силу характера своего заболевания вынуждена ограничивать себя в употреблении спиртных напитков. Однако, сильная психологическая зависимость в сочетании с традициями поведения местного населения приводят к периодическим нарушениям режима [3]. В этом плане особый интерес представляет январь месяц. Привычка отмечать Новый год, всеобщая атмосфера праздника, длинные новогодние каникулы приводят к тому, что больные «ссылаются» и начинают употреблять категорически запретный для них алкоголь [57, 101].

Из пациентов, включенных в исследование, 82 при поступлении был целенаправленно задан вопрос о факте употребления алкоголя в течение 3 суток до госпитализации. 21 из них ответили утвердительно (25,6%). Из этих 82 пациентов 9 было госпитализировано в январе. Среди них доля признавших употребление алкоголя накануне госпитализации составила уже 55,6%.

Также был отмечен факт неравномерного распределения по месяцу госпитализаций в январе. Имеет место явный перевес в пользу первых дней, первой трети. Так, 33,3% госпитализаций пришлось на первые 3 дня января, а на первые 9 дней месяца пришлось 55,6% госпитализаций. Получается, что

большинство эпизодов кровотечения произошло или сразу после встречи Нового года, или в течение новогодних каникул.

При сопоставлении итогов госпитализации оказалось, что из 21 пациента, признавшего употребление алкоголя перед возникновением эпизода кровотечения, погибло 8 (38,1%), а 13 было выписано (61,9%). Из 61 больного, не признавшего употребление алкоголя, 30 погибло (49,2%), а 31 было выписано (50,8%).

Приведённые цифры кажутся на первый взгляд нелогичными, однако по факту они подтверждают различный характер непосредственного механизма возникновения кровотечения из вен пищевода. У пациентов, употреблявших алкоголь, имело место спровоцированное скоротечное повышение давления в системе воротной вены. Помещение больного в стационар и проведение лечения сопровождалось регрессом острых изменений в состоянии печёночной паренхимы. Отсюда более низкая летальность. У пациентов, не употреблявших алкоголь, кровотечение возникло в результате достижения пороговых необратимых изменений в структуре печени и строении стенок вен пищевода. Проведение лечения не могло кардинально повлиять на данный факт. Отсюда более высокая летальность. В итоге, анамнестические данные об употреблении алкоголя за 3 суток до госпитализации можно рассматривать как предиктор в 1,29 раза меньшей вероятности гибели пациента ($\text{Chi-square}=9,453$, $(df=1)$, $p=0,002<0,05$), так как они указывают на возникновение кровотечения из ВРВ пищевода за счёт острых обратимых изменений в печени.

Оценка влияния метеорологических факторов на возникновение кровотечений из ВРВ пищевода также была начата с подробного анализа имеющихся данных. Частота госпитализации таких пациентов, как было показано ранее, характеризуется двумя пиками. При этом они не являются в чистом виде весенним и осенним, что роднило бы их с другими патологическими состояниями, имеющими выраженные сезонные колебания заболеваемости: за сентябрьским подъёмом следует октябрьский спад до цифр даже ниже, чем в августе. Соответственно, в данной ситуации не применимы объяснения сезонных

колебаний инцидентности нарушениями нейрогуморальной регуляции, метаболическими расстройствами на фоне дефицита витаминов и микроэлементов, повышением уровня глюкокортикоидов в крови, изменением синтеза половых гормонов.

Сложившаяся ситуация потребовала проведения работы, направленной на конкретизацию знаний о роли различных метеорологических факторов в провоцировании кровотечений из вен пищевода. Строилась она следующим образом.

По архивным сводкам погодных данных в Рязанской области (предоставлены электронными ресурсами «Я-погода!», <https://ya-pogoda.ru>, «Погода и климат», www.pogodaiklimat.ru, и GlobalWeather, www.global-weather.ru) нами был создан метеорологический профиль каждого месяца, включающий в себя ряд ключевых параметров:

1. Средняя температура воздуха.
2. Среднее атмосферное давление.
3. Средняя скорость ветра.
4. Средний градиент температур воздуха (разница температур воздуха двух соседних дней)
5. Средний градиент атмосферного давления (разница атмосферного давления двух соседних дней).
6. Максимальный градиент температур воздуха.
7. Максимальный градиент атмосферного давления.
8. Количество осадков.

Полученные данные представлены ниже в Таблице 14.

Таблица 14 – Помесячный метеорологический профиль климата в городе Рязань

Месяц	Средняя температура воздуха, °C	Среднее атмосферное давление, мм рт. ст.	Средняя скорость ветра, м/с	Количество осадков, мм	Средний градиент температур, °C	Средний градиент атмосферного давления, мм рт. ст.	Максимальный градиент температур воздуха, °C	Максимальный градиент атмосферного давления, мм рт. ст.
Янв	-7,5	748	2,9	38	2,4	4,7	9,7	17,2
Фев	-7,9	750	2,8	34	2,9	4,9	11,3	17,7
Мар	-2,3	749	2,8	26	3,1	4,9	10,8	18,7
Апр	6,6	745	2,6	38	2,3	4,6	8,4	16,2
Май	13,6	747	2,4	34	2,5	5,8	10,7	16,8
Июн	17,2	746	2,1	64	2,4	3,2	6,6	13,4
Июл	19,2	746	1,9	80	2,7	3,4	5,8	14,4
Авг	17,3	748	2,0	57	2,7	3,2	8,6	13,9
Сен	11,6	750	2,2	51	2,6	6,6	8,4	15,3
Окт	5,4	753	2,6	64	2,6	4,1	10,7	14,3
Ноя	-1,8	751	2,8	46	3,1	4,7	9,2	14,8
Дек	-6,2	747	3,0	43	2,5	4,5	9,0	15,0

Следующая задача после формирования метеорологического профиля климата в городе Рязань – выявление того (или тех) из рассматриваемых восьми параметров, динамика изменения которого в течение года коррелирует с динамикой поступления больных. Был произведен расчёт линейного коэффициента корреляции Пирсона по каждому параметру. Полученные результаты представлены в Таблице 15.

Представленные данные позволили однозначно определить направление дальнейшей работы. Из восьми рассмотренных метеорологических параметров семь показали очень слабую или слабую корреляционную связь с инцидентностью кровотечений из вен пищевода. Зато один параметр – средний градиент атмосферного давления – продемонстрировал высокую связь. Именно ему в дальнейшем и было уделено всё внимание.

Таблица 15 – Результаты оценки корреляции между различными метеорологическими параметрами и частотой госпитализаций пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода

Подвергнутый корреляционному анализу параметр	Значение линейного коэффициента корреляции Пирсона	Интерпретация корреляционной связи по шкале Чеддока
Средняя температура воздуха	0,116	Очень слабая
Среднее атмосферное давление	-0,035	Очень слабая
Средняя скорость ветра	-0,0662	Очень слабая
Количество осадков	-0,4729	Слабая
Средний градиент температур	0,0542	Очень слабая
Средний градиент атмосферного давления	0,7083	Высокая
Максимальный градиент температур воздуха	0,239	Очень слабая
Максимальный градиент атмосферного давления	0,247	Очень слабая

В целом, сложившаяся в ходе исследования ситуация большого удивления не вызвала. Средний градиент атмосферного давления – это параметр, который, в сущности, показывает, насколько сильно колебалось давление в течение месяца, насколько велики были перепады изо дня в день. Традиционно именно перепады атмосферного давления чаще всего упоминаются в литературе как действующий фактор, определяющий метеозависимость [32].

Колебания действующих на людей в течение календарного года метеорологических факторов, очевидно, должны зависеть от географического расположения точки, в которой производятся измерения. Получив сведения по Рязани, мы решили провести аналогичные расчёты используя данные, собранные в другом, сильно удалённом регионе, резко отличающемся своим климатом. Это было важно в плане подтверждения универсальности выявленных тенденций. В качестве региона сравнения была выбрана Астраханская область, конкретно – город Астрахань.

Взаимное расположение Рязани и Астрахани таково, что климат двух этих городов сильно отличается. Расстояние между ними составляет 1090 км, Астрахань располагается более чем на 8° южнее. Рязань находится в центре Восточно-Европейской равнины на высоте 130 м над уровнем моря, климат –

умеренно континентальный. Астрахань располагается в Прикаспийской низменности, в зоне полупустынь, её центр располагается на отметке -23 м, климат резко континентальный, засушливый.

В Таблице 16 приведено распределение по месяцам поступлений 95 пациентов, госпитализированных в Городскую клиническую больницу №3 города Астрахань в 2020-2023 годах.

Таблица 16 – Распределение по месяцам поступлений пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода в Городскую клиническую больницу №3 города Астрахань в 2020-2023 годах

Информация о госпитализациях	Янв	Фев	Мар	Апр	Май	Июн	Июл	Авг	Сен	Окт	Ноя	Дек
Количество поступивших пациентов, человек	8	10	6	7	7	10	9	10	6	6	9	7
Доля поступивших пациентов от выборки, %	8,4	10,5	6,3	7,4	7,4	10,5	9,5	10,5	6,3	6,3	9,5	7,4

Коэффициент вариации CV в представленном числовом ряду равен 19,61%, что соответствует средней величине в пределах однородной совокупности. Графическое отражение динамики госпитализаций по обоим городам (Рязань и Астрахань) представлено ниже (Рисунок 13).

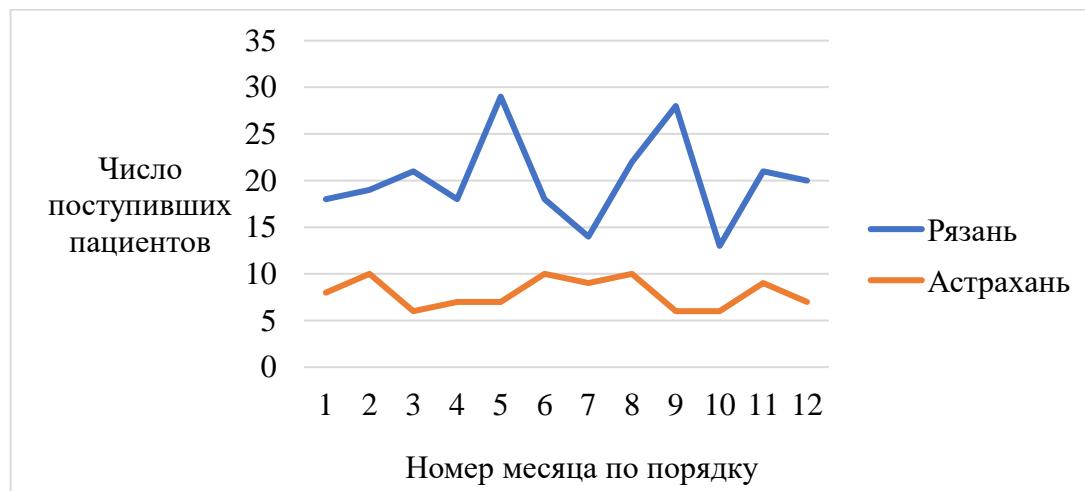


Рисунок 13 – Распределение по месяцам количества поступлений пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода в БСМП и ОКБ города Рязани в 2016-2023 годах и в ГКБ №3 города Астрахань в 2020-2023 годах

Имеющаяся разница по учтённому количеству поступивших объясняется неодинаковыми длительностью сбора материала и числом задействованных стационаров. В контексте нашего исследования данный факт не препятствует дальнейшей обработке материала. В то же время уже первичное сравнение данных по Рязани и Астрахани позволило сделать ряд промежуточных выводов.

1. Графики, отражающие динамику госпитализации пациентов с кровотечениями из вен пищевода в Рязани и Астрахани, абсолютно не совпадают, пики и провалы в ряде случаев расположены диаметрально противоположно. Это обстоятельство показывает, что колебания инцидентности рассматриваемого заболевания не являются постоянной, неизменной величиной и зависят от того, где и в каких условиях осуществляется наблюдение.

2. Динамика госпитализаций пациентов с кровотечениями из вен пищевода в Астрахани заметно более «вялая», чем в Рязани, отражающий её график заметно ближе по форме к прямой линии. По Рязани коэффициент вариации СV в числовом ряду, отражающем количество поступивших по месяцам, равен 23,69%, минимальная месячная госпитализация отличается от максимальной в 2,23 раза. Для Астрахани соответствующие цифры равны 19,61% и 1,67 раз.

Однако наибольший интерес представляет вопрос, как в Астрахани соотносятся колебания количества поступающих пациентов с кровотечениями из вен пищевода с колебаниями среднего градиента атмосферного давления – параметра, продемонстрировавшего высокую значимость на примере Рязани. Линейный коэффициент корреляции Пирсона между этими параметрами составил 0,6265, что по шкале Чеддока трактуется как заметная связь. Указанная цифра оказалась меньше той, что была получена на примере Рязани. Несмотря на это, мы считаем, что выявление в данных обстоятельствах заметной корреляционной связи подтверждает наши предположения о зависимости между инцидентностью кровотечений из ВРВ пищевода и колебаниями атмосферного давления.

Полученная информация позволила выдвинуть предположения, касающиеся непосредственного механизма нарушения целостности вены в пищеводе у больного с портальной гипертензией. Один из вариантов – резкое снижение

атмосферного давления приводит к нарастанию разницы между давлением внутри вены (давление крови) и давлением на неё снаружи (атмосферное давление в пищеводе). Когда данный градиент достигает критического значения, истончённая венозная стенка не выдерживает и рвётся. Необходимо подчеркнуть, что для срабатывания описанного механизма необходимо быстрое изменение атмосферного давления (ткани венозной стенки не успевают адаптироваться, растянуться) и именно в сторону снижения. Для того, чтобы образно представить себе происходящие процессы, можно вспомнить опыт из школьного курса физики. Надутый воздушный шарик помещается под прозрачный колпак, из-под которого начинают выкачивать воздух. При этом воздушный шарик начинает увеличиваться в объёме и в определённый момент лопается. Силой, разрывающей шарик, становится нарастающий градиент давления между просветом шарика и окружающей его средой. Косвенным подтверждением такого механизма является выявление меньшей вариабельности частоты госпитализации пациентов с кровотечениями из вен пищевода в Астрахани по сравнению с Рязанью. Давление внутри вены объективно выше, чем давление на неё со стороны атмосферы. Однако, чем выше атмосферное давление, тем меньше эта разница. Когда начинается падение атмосферного давления, итоговая разница естественным образом будет зависеть от того, с какой исходной точки это снижение началось. Если исходное атмосферное давление было высоким, то итоговый градиент давления по обе стороны венозной стенки может не достигнуть критического уровня, необходимого для её разрыва. А теперь опять обратимся к географии сравниваемых городов. Центр Рязани расположен на 153 метра выше центра Астрахани, лежащей в Прикаспийской низменности. Отсюда заметная разница по уровню среднего атмосферного давления: для Рязани это 748 мм рт.ст., а для Астрахани – 766 мм рт.ст. В целом более высокие цифры атмосферного давления, типичные для Астрахани, приводят к тому, что данный внешний фактор реже оказывается достаточным для провоцирования кровотечения из ВРВ пищевода. Отсюда более плавный график, отражающий количество госпитализаций в

течение года, приближающийся по форме к прямой, как у заболеваний, равновероятных в течение всего календарного года.

Представленные выше данные стали объективным количественным подтверждением связи внешних факторов и возникновения кровотечений из ВРВ пищевода. Полученные сведения о влиянии перепадов атмосферного давления открывают новое возможное направление исследования первичной профилактики. Серьёзно рассматривать рекомендации, касающиеся смены места проживания больного на зону с более стабильным климатом, не приходится. Более реальным выглядит изучение возможности повысить эффективность медикаментозной первичной профилактики кровотечений из ВРВ пищевода путём коррекции доз и схем назначения лекарственных препаратов исходя из выявленных тенденций колебания атмосферного давления.

3.1.3. Возможные пути оптимизации первичной профилактики кровотечений из вен пищевода

В разделе 3.1.1. были приведены данные о взаимосвязи между рядом биохимических параметров и возникновением кровотечений из ВРВ пищевода на фоне портальной гипертензии. Важной задачей является найти способ применить полученную информацию в практических целях. С нашей точки зрения, это может быть сделано следующим образом.

Среди биохимических параметров наиболее перспективными в плане прогнозирования угрозы возникновения кровотечений из вен пищевода после первичного анализа оказались уровень билирубина крови, коэффициент де Ритиса и уровень интерлейкина ИЛ-6. Как уже было указано выше, эти показатели у пациентов с кровотечением из вен пищевода достоверно отличались от таковых у больных без кровотечений, будучи выше в 1,6 раза ($t_{Ct}=3,56$; $p<0,05$), в 1,8 раза ($t_{Ct}=2,6$; $p<0,05$) и в 1,5 раза ($t_{Ct}=2,72$; $p<0,05$) соответственно. Для практического использования необходимо обозначить тот конкретный уровень биохимического параметра крови, который можно будет считать предвестником высокой

вероятности возникновения кровотечения из ВРВ пищевода. Здесь возможны различные подходы. Мы предлагаем наиболее простой, но, в то же время, достаточно логичный вариант.

Проведённое исследование показало, что если у абстрактного пациента с циррозом печени уровень билирубина повысится до величины 83,2 мкмоль/л, он перестанет отличаться по данному параметру от среднестатистического больного, госпитализированного в хирургический стационар по поводу кровотечения из вен пищевода. Соответственно, указанную цифру как раз и можно принять в качестве условного уровня, за которым возникновение кровотечения является ожидаемым событием. Исходя из ровно такой же цепочки рассуждений, пациент с коэффициентом де Ритиса равным или большим, чем 1,8 и с уровнем интерлейкина ИЛ-6 равным или большим, чем 8,0 пг/л также попадает в категорию с высокой угрозой возникновения кровотечения из вен пищевода.

При оценке показателей информативности рассматриваемых параметров были получены следующие результаты. Для уровня билирубина крови при заданном пороге 83,2 мкмоль/л чувствительность $Se=18,75\%$, специфичность $Sp=77,14\%$, точность $Ac=43,37\%$. Для коэффициента де Ритиса при заданном пороге 1,8 чувствительность $Se=60,87\%$, специфичность $Sp=93,94\%$, точность $Ac=74,68\%$. Для уровня интерлейкина ИЛ-6 в крови при заданном пороге 8,0 пг/л чувствительность $Se=17,61\%$, специфичность $Sp=68,54\%$, точность $Ac=39,42\%$.

Приведённые цифры показывают, что учёт уровней билирубина крови и интерлейкина ИЛ-6 в качестве предикторов возникновения кровотечения из вен пищевода характеризуется неприемлемо низкой чувствительностью. Причина кроется, как уже упоминалось ранее, в наличии немногочисленной группы пациентов с крайне высоким уровнем билирубина крови, сильно влияющим на усреднённые значения (в отношении интерлейкина ИЛ-6 – то же обстоятельство). При этом показатели информативности учёта коэффициента де Ритиса оказались достаточно высокими для практического применения. Соответственно, данный способ может быть рекомендован для выявления среди пациентов с циррозом печени тех, у кого вероятность возникновения кровотечения из ВРВ пищевода

наиболее высока. Достижение коэффициентом де Ритиса у больного значения равного или выше 1,8 должно рассматриваться как показание к первоочередному проведению мероприятий первичной профилактики, начиная с назначения препаратов, снижающих давление крови в системе воротной вены, и заканчивая выполнением превентивного эндоскопического лigationa вен пищевода.

3.2. Анализ обстоятельств и причин летальных исходов

Пожалуй, важнейшим параметром, характеризующим эффективность лечения большинства тяжёлых заболеваний, в том числе и кровотечений из ВРВ пищевода, является показатель смертности среди пациентов. Стремление снизить эту цифру абсолютно логично. Однако для решения такой задачи необходимо чёткое понимание непосредственных причин и механизмов гибели больных. Отсюда необходимость тщательного анализа сведений, касающихся данного аспекта процесса оказания медицинской помощи пациентам с кровотечениями из вен пищевода.

3.2.1. Результаты аутопсии умерших больных

Смерть пациента в стационаре, согласно действующим в настоящее время установкам, влечёт в большинстве случаев необходимость проведения аутопсии. Её осуществление позволяет получить достаточно большой объём информации, которая может быть использована в том числе и в рамках проводимых научных исследований.

Нами был осуществлён анализ 64 протоколов аутопсии пациентов, включённых в исследование. Во всех случаях в заключении основной диагноз был сформулирован как цирроз печени, причём в 58 случаях (90,6%) цирроз был мелкоузловой, а в 6 случаях (9,4%) – крупноузловой. Пример макроскопических изменений печени и селезёнки, обнаруживаемых при аутопсии, можно видеть на Рисунке 14 и Рисунке 15.



Рисунок 14 – Комплекс органов брюшной полости, извлечённый при аутопсии, в центре кадра печень с признаками цирроза и резко увеличенная селезёнка

Формулировка непосредственной причины смерти у всех пациентов также начиналась со слов «цирроз печени», а вот дальше отмечалось достаточно большое разнообразие, связанное со значительным числом возможных осложнений цирроза. С учётом характера нашего исследования, нас интересовал непосредственный механизм смерти. С этой точки зрения всех умерших пациентов мы разделили на две группы:

1. Умершие вследствие массивной кровопотери.
2. Умершие вследствие декомпенсации органной недостаточности.

Указанное выше деление требует пояснений. Мы отдавали себе отчёт в том, что совокупность патологических изменений в организме пациента с циррозом печени, портальной гипертензией и ВРВ пищевода очень велика и разнообразна. По этой причине достоверно верифицировать непосредственную причину смерти практически невозможно, в большинстве случаев имеет место суммарный эффект. Тем не менее, формулируемые патологоанатомами заключения всё-таки различаются ввиду вариабельного набора обнаруженных во время аутопсии находок. В итоге, исходя из конкретных фрагментов протокола вскрытия можно выделить условные группы пациентов, что и было нами сделано. Бессспорно, это деление во многом основано на некотором субъективизме, связанном с видением

ситуации конкретным патологоанатомом. Тем не менее, мы сочли его оправданным и полезным для анализа рассматриваемой проблемы.



Рисунок 15 – Поражённая мелкоузловым циррозом печень на разрезе

В категорию «умершие вследствие массивной кровопотери» были включены пациенты, в протоколе вскрытия которых имелись следующие формулировки:

1. Массивное аррозионное кровотечение из ВРВ.
2. Острая постгеморрагическая анемия.
3. Малокровие внутренних органов.
4. Наличие крови в желудочно-кишечном тракте.

Таких пациентов было 36 (56,3% случаев от всех произведённых вскрытий). Это были больные, у которых не удалось остановить имеющееся кровотечение, либо те, у кого возник фатальный рецидив кровотечения, либо те, у кого ещё до госпитализации произошедшая кровопотеря привела к возникновению необратимых изменений. Интересно отметить, что в 16 протоколах патологоанатом точно указал количество крови, обнаруженной в просвете желудка и кишечника, максимальная зафиксированная оценка составила 2200 мл.

На Рисунке 16 представлен один из случаев такой патологоанатомической находки.



Рисунок 16 – Содержимое тёмно-вишнёвого цвета (свернувшаяся кровь) в просвете терминального отдела подвздошной кишки на аутопсии больного с кровотечением из вен пищевода

В категорию «умершие вследствие декомпенсации органной недостаточности» попали те пациенты, у которых в патологоанатомическом заключении не было указанных выше формулировок. Таких было 28 (43,7%). В этих случаях всегда было упоминание кровотечения из ВРВ пищевода (чаще характеризуемое как состоявшееся) и анемии. Исходя из текста протокола вскрытия становилось понятно, что эти данные носят анамнестический характер (патологоанатом не имеет право игнорировать события, приведшие к госпитализации пациента и данные лабораторных исследований). Часто присутствовали формулировки «печёночная», «печёночноклеточная» или «полиорганная недостаточность», что также нельзя отнести к находкам во время вскрытия.

На Рисунке 17 представлена типичная картина, выявляемая при вскрытии просвета пищевода у умерших больных, проходивших лечение по поводу кровотечения из ВРВ пищевода.

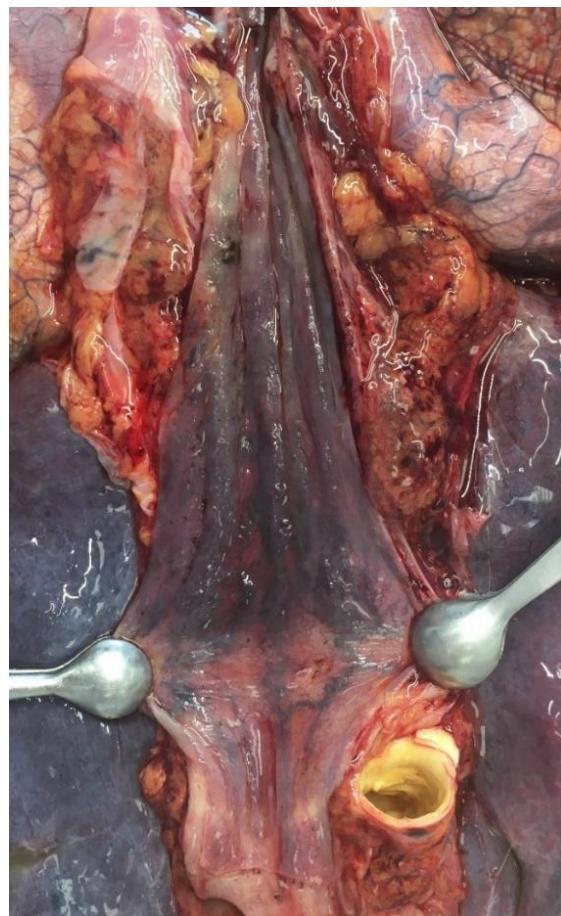


Рисунок 17 – Внутренняя поверхность пищевода больного с портальной гипертензией на аутопсии, видна варикозная трансформация вен нижней и средней третей

3.2.2. Сравнительный анализ групп выживших и погибших пациентов

Одним из выбранных нами способов решения задачи по выявлению причин смертельных исходов стало сравнение демографических, клинических параметров, результатов лабораторных и инструментальных исследований выживших и погибших пациентов. Необходимо было понять, какие объективные признаки различали между собой тех, кто умер в ходе госпитализации, и тех, кого удалось выписать.

Распределение по полу среди умерших пациентов было таким: мужчины – 139 человек (84,8%), женщины – 25 человек (15,2%). Среди выписанных больных мужчин было 153 человека (75,7%), женщин – 49 человек (24,3%).

Возраст умерших пациентов колебался от 30 до 73 лет и в среднем составлял $48,1 \pm 11,4$ лет. Возраст выписанных пациентов колебался от 32 до 84 лет и в среднем составлял $47,2 \pm 16,7$ лет.

Ниже, в Таблице 17 приведены половозрастные данные по различным категориям больных.

Таблица 17 – Половозрастная структура пациентов, включенных в исследование, с учётом исхода госпитализации

Категория пациентов	Доля мужчин, %	Доля женщин, %	Средний возраст, лет
Умершие	84,8	15,2	$48,2 \pm 11,4$
Выписанные	78,1	21,9	$47,1 \pm 16,7$
Исследуемые пациенты в целом	81,1	18,9	$47,6 \pm 12,2$

Из приведённых выше цифр следует, что вероятность гибели пациентов мужского пола выше вероятности гибели женщин. А вот возраст пациента значения не имеет. Средний возраст во всех трёх категориях пациентов не имел достоверных различий (Mann-Whitney $U_{эмп}=19,4$, $p<0,05$).

Это значит, что непосредственный механизм смерти пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода не связан с накопленной пациентом сопутствующей патологией, типичной для пожилого возраста, а компенсаторных механизмов, хорошо функционирующих в молодом возрасте, недостаточно, чтобы противостоять развивающемуся каскаду патологических реакций. Другими словами, к тому моменту, когда у пациента возникают изменения, способные привести к разгерметизации вены в пищеводе и кровотечению, порогового значения достигают и возможности организма сопротивляться основным патологическим процессам, приводящим к гибели на этом фоне.

Очень важной характеристикой погибших пациентов является информация об их основном заболевании, его этиологии, стадии. Как уже было отмечено в разделе Материалы и методы, все формулировки диагноза у пациентов,

включенных в исследование, можно разделить на 4 основные группы: алкогольный цирроз печени, вирусный цирроз печени, цирроз печени смешанной этиологии, цирроз печени неуточнённый. В контексте влияния этиологии цирроза на вероятность гибели, мы сконцентрировали внимание на первых двух категориях, так как смешанные и неустановленные варианты лишь уводят от ответа на интересующий вопрос. В Таблице 18 приведены данные по встречаемости алкогольного и вирусного циррозов у живых и умерших пациентов. Также там приведены данные стратификации по классификации Child-Pugh и индексу MELD (для больных, прошедших соответствующую стратификацию).

Данные стратификации по классификации Child-Pugh стали абсолютно ожидаемыми: чем тяжелее класс заболевания, тем больше вероятность гибели ($t_{Cr}=2,81$; $p<0,05$). Все пациенты с циррозом печени класса А остались живы, а доля больных с циррозом печени класса С среди умерших была в 3,83 раза больше, чем с классом В. Если рассматривать цирроз печени класса С как предиктор смертельного исхода, чувствительность составит $Se=78,92\%$, специфичность $Sp=88,54\%$, точность $Ac=83,17\%$.

Таблица 18 – Характеристика основного заболевания пациентов, включенных в исследование, с учётом исхода госпитализации

Категория пациентов	Доля пациентов с алкогольным циррозом печени, %	Доля пациентов с вирусным циррозом печени, %	Доля пациентов с соответствующим классом цирроза печени по Child-Pugh, %			Среднее значение индекса MELD
			A	B	C	
Умершие	64,6	7,3	0	20,7	79,3	$25,1\pm4,8$
Выписанные	26,2	21,8	12,4	73,8	13,8	$18,2\pm3,4$
Исследуемые пациенты в целом	43,4	15,3	2,7	45,1	42,6	$21,3\pm3,6$

Было установлено, что этиология цирроза печени сильно влияет на прогноз исхода госпитализации. Кровотечение из вен пищевода на фоне цирроза печени

алкогольной этиологии с достоверно большей вероятностью приводит к гибели больного, нежели при циррозе, вызванном вирусным гепатитом ($t_{Cr}=2,27$; $p<0,05$). Если среди умерших пациентов пропорция равна 8,8 : 1 в пользу алкогольного цирроза, то среди выписанных – 1,2 : 1 в пользу цирроза вирусной этиологии. Чувствительность данного предиктора $Se=90,29\%$, специфичность $Sp=54,48\%$, точность $Ac=78,13\%$.

Сравнительные данные по ключевым параметрам общего анализа крови среди пациентов различных групп приведены в Таблице 19.

Таблица 19 – Ключевые показатели общего анализа крови пациентов, включенных в исследование, при поступлении с учётом исхода госпитализации

Категория пациентов	Параметр из общего анализа крови, среднее значение		
	Количество эритроцитов, ед/л	Количество гемоглобина, г/л	Гематокрит
Умершие	$(2,63\pm0,76)\times10^{12}$	$80\pm14,5$	$0,2\pm0,07$
Выписанные	$(2,97\pm0,96)\times10^{12}$	$74,6\pm12,7$	$0,22\pm0,06$
Исследуемые пациенты в целом	$(2,82\pm1,21)\times10^{12}$	$77\pm39,2$	$0,21\pm0,11$

Полученные данные оказались неоднозначными. Можно было бы ожидать, что низкие показатели «красной крови» увеличивают вероятность гибели пациента. Отчасти, этот постулат получил подтверждение: количество эритроцитов в крови и гематокрит при поступлении у выписанных пациентов был достоверно выше, чем у умерших ($t_{Cr}=4,41$; $p<0,05$). Однако, по уровню гемоглобина крови ситуация была иной. Среднее количество гемоглобина в крови у умерших пациентов было выше, чем у выписанных, пусть даже статистический анализ не подтвердил значимость этих различий ($t_{Cr}=1,35$; $p>0,05$). Если исходя из этих данных высчитать средний показатель МСН (среднее содержание гемоглобина в одном эритроците), для умерших пациентов он окажется равным 30,4 пг, то есть в пределах нормы, а для выписанных – 25,1 пг, то есть ниже нормы. Заманчивым объяснением для такой гипохромии мог бы стать дефицит железа на фоне ранее перенесенных кровотечений из вен пищевода. Однако, надо

понимать, что изменения в эритроцитах пациента при циррозе печени – сложный многофакторный процесс, связанный с нарушением эритропоэза, аутогемолизом, повышенным потреблением железа клетками ретикулоэндотелиальной системы, изменением качественного и количественного состава белков мембран эритроцитов.

В целом, с точки зрения клинициста, выявленные различия показателей «красной крови» не являются значимыми. Все усреднённые цифры соответствуют анемии II степени и не предъявляют хоть сколько-нибудь различных требований к лечебной тактике. Вероятно, исходный уровень анемии мало влияет на результат госпитализации.

Сравнительные данные по ключевым параметрам биохимического анализа крови среди пациентов различных групп приведены в Таблице 20.

Полученные данные свидетельствуют о том, что существует целый ряд биохимических параметров, средние значения которых в разы отличаются у выживших и умерших пациентов. Это уровень билирубина крови (как общего, так и прямого) ($t_{CT}=3,25$; $p<0,05$), АСТ ($t_{CT}=4,21$; $p<0,05$), креатинина ($t_{CT}=2,7$; $p<0,05$).

Таблица 20 – Ключевые показатели биохимического анализа крови пациентов, включенных в исследование, при поступлении с учётом исхода госпитализации

Категория пациентов	Параметр из биохимического анализа крови, среднее значение						
	Белок крови, г/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л	АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Умершие	62,0 ±6,1	136,6±90,4	49,7±25,2	151,2 ±46,4	65,3 ±24,8	11,7±2,53	129,4±31,5
Выписанные	63,6 ±4,2	45,3±12,9	14,4±4,6	81,0 ±37,9	62,0 ±22,7	10,0±3,92	91,4±16,8
Исследуемые пациенты в целом	62,9 ±10,4	86,2±74,3	30,2±27,8	112,5 ±93,2	63,5 ±48,2	10,8±6,6	108,4±93,4

Полученные данные свидетельствуют о том, что существует целый ряд биохимических параметров, средние значения которых в разы отличаются у

выживших и умерших пациентов. Это уровень билирубина крови (как общего, так и прямого) ($t_{Cr}=3,25$; $p<0,05$), АСТ ($t_{Cr}=4,21$; $p<0,05$), креатинина ($t_{Cr}=2,7$; $p<0,05$).

Необходимо отметить, что для всех этих параметров была характерна очень большая дисперсия, их значения у умерших пациентов варьировали от нормы до цифр, превышающих её в десятки раз. При этом достижение абстрактным пациентом с циррозом печени уровня билирубина крови 136,6 мкмоль/л и уровня креатинина крови 129,4 мкмоль/л делает его неотличимым по данному параметру от среднестатистического больного, умирающего в хирургическом стационаре при госпитализации по поводу кровотечения из вен пищевода. Однако использованию данных параметров в качестве предикторов смертельного исхода препятствуют низкие показатели информативности, в первую очередь чувствительности. Для уровня билирубина крови при заданном пороге 136,6 мкмоль/л чувствительность $Se=24,82\%$, специфичность $Sp=94,81\%$, точность $Ac=57,43\%$. Для уровня креатинина крови при заданном пороге 129,4 мкмоль/л чувствительность $Se=40,92\%$, специфичность $Sp=95,6\%$, точность $Ac=67,78\%$.

Как и при определении значения уровня трансаминаз в качестве предиктора возникновения кровотечения, большой интерес представляет оценка не абсолютного значения уровня АСТ, а коэффициента де Ритиса. Для выписанных пациентов он был равен 1,3, для умерших – 2,3, разница статистически достоверна ($t_{Cr}=5,24$; $p<0,05$). Для коэффициента де Ритиса при заданном пороге 2,3 чувствительность в качестве предиктора смертельного исхода $Se=75,7\%$, специфичность $Sp=94,56\%$, точность $Ac=85,86\%$. При анализе данных выявляется интересная тенденция. В разделе 3.2.3. мы указывали, что увеличение коэффициента де Ритиса до значения 1,8 можно рассматривать как предиктор высокой угрозы возникновения кровотечения из вен пищевода. Получается, что если он достигает значения 2,3, то знаменует собою уже высокую угрозу смерти при госпитализации по поводу кровотечения.

По уровню белка крови ($t_{Cr}=1,68$; $p>0,05$), АЛТ ($t_{Cr}=2,12$; $p>0,05$), мочевины ($t_{Cr}=1,59$; $p>0,05$) статистически достоверных различий выявлено не было.

Сравнительные данные по ключевым параметрам коагулограммы среди пациентов различных групп приведены в Таблице 21.

Таблица 21 – Ключевые показатели коагулограммы пациентов, включенных в исследование, при поступлении с учётом исхода госпитализации

Категория пациентов	Параметр коагулограммы, среднее значение			Доля пациентов с отсутствием коагуляции, %
	Тромбиновое время, с	АЧТВ, с	МНО	
Умершие	20,8±4,8	48,7±10,4	2,37±1,32	6,7
Выписанные	20,6±3,2	30,9±7,2	1,63±0,55	0
Исследуемые пациенты в целом	20,7±3,1	38,9±13,7	1,96±1,3	4,1

Приведённые данные свидетельствуют о том, что для умерших пациентов характерна более высокая степень нарушения свёртывания крови. Сам этот факт не вызывает удивления. В основе гипокоагуляции у пациентов с циррозом печени лежит снижение белоксинтезирующей функции печени. Соответственно, мы видим всего лишь проявление более тяжёлого поражения печени у умерших пациентов.

Вызывает интерес тот факт, что при наличии статистически достоверной разницы по АЧТВ ($t_{Cr}=3,11$; $p<0,05$) и МНО ($t_{Cr}=2,94$; $p<0,05$), мы не получили достоверных различий по тромбиновому времени ($t_{Cr}=1,86$; $p>0,05$). Объяснение этого явления нам видится следующим. Тромбиновое время – достаточно узкий параметр, отражающий, фактически, только количество и функциональную полноценность фибриногена, конечный этап процесса свёртывания. А вот АЧТВ и МНО (основанное на измерении протромбинового времени) – это более комплексные показатели, отражающие как внешний, так и внутренний путь свёртывания. Они зависят от активности не только фибриногена, но и II, V, VIII, IX, X, XI и XII факторов. Видимо, их синтез страдает на фоне цирроза печени в большей степени, чем синтез фибриногена.

Сравнительные данные по эндоскопической картине среди пациентов различных групп приведены в Таблице 22.

Таблица 22 – Ключевые показатели эндоскопической картины пациентов, включенных в исследование, при поступлении с учётом исхода госпитализации

Категория пациентов	Выраженность ВРВ по Шерцингеру, доля пациентов в %			Уровень поражения пищевода, доля пациентов в %		
	1 степень	2 степень	3 степень	Нижняя треть	Нижняя и средняя треть	Всё протяжение
Умершие	5,5	41,5	51,2	33,5	64,9	0
Выписанные	0	10,4	88,1	0	75,3	23,2
Исследуемые пациенты в целом	2,7	28,1	67,5	19,7	68,0	10,7

Сведения о распространённости и степени выраженности поражения пищевода у исследуемых пациентов были неожиданными. Казалось бы, у умерших больных указанные параметры должны находиться на более высоком уровне, отражая серьёзные изменения в состоянии организма, объясняя сам факт смертельного исхода госпитализации. Однако в действительности среди умерших доля пациентов с наивысшей, третьей степенью выраженности ВРВ пищевода в 1,7 раз меньше, чем среди выписанных. Среди умерших 5,5% пациентов имело 1 степень выраженности ВРВ, в то время как среди выписанных таких пациентов не было вообще. Соотношение по суммарной доле пациентов с 1 и 2 степенями выраженности ВРВ составило 4,52 ($t_{CT}=3,74$; $p<0,05$).

Приведённые факты можно было бы списать на закрывающуюся ошибку, но по распространённости процесса картина аналогичная. Пациенты с изолированным поражением нижней трети пищевода встречались только среди умерших, а пациенты с тотальным поражением пищевода были лишь среди выписанных.

Если принять указанные выше факты, получается следующая картина. Очевидно, группа пациентов, госпитализируемых с кровотечениями из ВРВ пищевода, крайне неоднородна. Однако, если рассмотреть усреднённые варианты

развития событий, выжившие и умершие пациенты различаются принципиально. Выжившие пациенты имели высокие степени портальной гипертензии, но она не приводила к фатальным последствиям. У умерших пациентов степень выраженности изменений, обусловленных портальной гипертензией, была небольшой, однако смерть всё-таки наступила, не дав больному дожить до ярких проявлений.

Описанные выше тенденции интересны, однако вряд ли могут быть использованы на практике. При рассмотрении возникновения кровотечения на фоне 1-2 степени ВРВ пищевода в качестве предиктора смертельного исхода чувствительность $Se=46,22\%$, специфичность $Sp=87,53\%$, точность $Ac=64,54\%$.

С точки зрения проведённых пациентам УЗИ брюшной полости значимым, на наш взгляд, является сравнение данных об асците. Анализ показал, что среди умерших пациентов асцит встречался в 3,0 раза чаще, чем среди выписанных ($t_{Cr}=4,54$; $p<0,05$) и в 1,5 раза чаще, чем среди всех исследуемых больных. При рассмотрении наличия асцита в качестве предиктора смертельного исхода чувствительность параметра $Se=77,82\%$, специфичность $Sp=73,44\%$, точность $Ac=77,28\%$.

Сравнительные данные по ряду компонентов лечебной работы у пациентов различных групп приведены в Таблице 23.

Таблица 23 – Некоторые показатели лечебной работы у пациентов с учётом исхода госпитализации

Категория пациентов	Доля пациентов, которым производились гемотрансфузии, %	Доля пациентов, которым производился компрессионный гемостаз зондом-обтуратором, %	Средняя длительность пребывания зонда-обтуратора в теле пациента при его установке, суток
Умершие	69,9	62,9	$2,5\pm1,8$
Выписанные	69,5	61,8	$2,4\pm1,1$
Исследуемые пациенты в целом	69,7	62,3	$2,5\pm1,3$

Доля пациентов, которым производились гемотрансфузии, не имела

достоверных различий в рассматриваемых группах. Очевидно, использование препаратов крови является у пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, практически поголовно страдающих от анемии и коагулопатии, стандартной лечебной мерой. Необходимо отметить, что среди умерших пациентов большая часть тех, кому гемотрасфузии не производились – это больные, прожившие в стационаре меньше суток (зачастую 2-6 часов). Можно говорить, что в данной ситуации выполнить переливание просто не успели. Если исключить этих больных из расчётов, среди умерших доля пациентов с гемотрансфузиями всё-таки будет выше, чем среди выписанных.

Сходная ситуация наблюдается и в отношении компрессионного гемостаза. Значимых различий между умершими и выписанными больными выявлено не было. Однако, надо понимать, что и здесь серьёзное влияние на итоговые цифры оказывают такие обстоятельства, как крайне малый срок пребывания в стационаре части умерших пациентов или сам факт смерти, с которой, естественно, прекращалось и лечение.

Приведённые выше факты нуждаются в обобщении. Это достаточно сложная задача, так как не существует универсальных способов для интегрирования подобных массивов разнородной информации. Для достижения нашей цели – получения представления о роли различных факторов в смерти пациента с кровотечением из ВРВ пищевода – мы решили пойти следующим путём. Взяв за основу показатели, в наибольшей степени отклоняющиеся от нормы и различающиеся у выживших и погибших пациентов, мы сформировали типовые «портреты» больных каждой из рассматриваемых групп.

Итак, если начать со сходных черт, то среднестатистический пациент, госпитализированный в хирургический стационар с кровотечением из ВРВ пищевода, это мужчина 46-50 лет, страдающий циррозом печени, имеющий анемию средней степени тяжести, умеренную гипокоагуляцию и гипопротеинемию, подвергнутый в стационаре гемотрансфузионной терапии и компрессионному гемостазу с помощью зонда-обтуратора. Дальше начинаются различия.

Среднестатистический пациент с кровотечением из ВРВ пищевода, переживший госпитализацию и благополучно выписанный, страдает от вирусного цирроза печени класса В по Child-Pugh, не имеет клинически выраженной желтухи и асцита, имеет коэффициент де Ритиса равный 1,2, ВРВ пищевода 3 степени по Шерцингеру с вовлечением в процесс как минимум нижней и средней третей пищевода, а зачастую с тотальным его поражением.

Среднестатистический пациент с кровотечением из ВРВ пищевода, умерший в стационаре, страдает от алкогольного цирроза печени класса С по Child-Pugh, имеет выраженную паренхиматозную желтуху и асцит, имеет коэффициент де Ритиса равный 2,3, ВРВ пищевода как 2, так и 3 степени по Шерцингеру примерно с одинаковой частотой, иногда и 1 степени, в процесс чаще вовлекаются нижняя и средняя треть пищевода, хотя возможно и изолированное поражение нижней трети.

В ходе дальнейшей работы мы попытались объяснить выявленные различия и сделать на этом основании промежуточные выводы о причинах и обстоятельствах смерти больных с кровотечениями из ВРВ пищевода:

1. Степень выраженности portalной гипертензии не имеет прямой корреляции со степенью тяжести цирроза печени. Мы видим, что по статистике у выживших пациентов отмечаются практически исключительно тяжёлые варианты поражения пищевода с тотальным распространением и расширением вен до 3 степени по Шерцингеру. Такие изменения являются следствием длительного высокого давления крови в системе воротной вены и, соответственно, в венах пищевода. При этом в данной группе превалирует цирроз печени класса В по Child-Pugh, практически не бывает значимых асцита и паренхиматозной желтухи. Напротив, у умерших пациентов изменения в пищеводе носят умеренный характер, очевидно, портокалярный градиент не столь высок. В то же время, превалирует цирроз печени класса С по Child-Pugh, практически у всех пациентов высокий уровень билирубина в крови и большое количество жидкости в брюшной полости.

2. Степень выраженности portalной гипертензии не имеет прямой

корреляции с вероятностью возникновения кровотечения из вен пищевода. Мы видим, что среди исследуемых пациентов есть большой разброс в характере выявленных изменений в пищеводе. Да, у большинства – 3 степень ВРВ по Шерцингеру (67,5%) с поражением нижней и средней третей пищевода (68,0%). Однако, есть и пациенты с 1 степенью ВРВ (2,7%), с поражением только дистальной трети пищевода (19,7%). Очевидно, эти больные характеризуются умеренно выраженной портальной гипертензией. Почему в ряде случаев расширенная до 1 степени вена рвётся, не «дотянув» до 2 или 3 степени? Наиболее вероятное объяснение заключается в том, что внезапно возникает какой-то дополнительный фактор, заметно повышающий давление в системе воротной вены. В данной ситуации мы сталкиваемся не с хронической дегенерацией стенки вены пищевода, а с острым процессом, напоминающим гидроудар. Более того, значительная часть таких пациентов оказалась в группе умерших. Получается, внешний фактор, способный вызвать кровотечение из минимально изменённой вены, оказывает грубое воздействие и на другие органы. Отсюда итоговый результат в виде смерти больного.

Ранее мы уже рассматривали возможные механизмы возникновения кровотечений из вен пищевода и, опираясь на календарную неравномерность распределения госпитализаций, пришли к выводу, аналогичному изложенному выше. В качестве основного фактора внешнего воздействия при этом фигурировало употребление алкоголя непосредственно перед эпизодом кровотечения. В контексте гибели больных такое объяснение тоже является уместным: большая часть умерших пациентов с умеренными изменениями в пищеводе страдали алкогольным циррозом печени, то есть имели явную приверженность к употреблению этанола.

3. Высокая степень выраженности портальной гипертензии и возникшие на её фоне тяжёлые изменения в пищеводе не являются ключевыми факторами, приводящими к смерти больного. Данный постулат является продолжением двух предыдущих. Среди исследуемых пациентов больные с тяжёлой портальной гипертензией выживали чаще, чем те, у кого изменения носили умеренный

характер. При кровотечении на фоне ВРВ 1 степени вероятность гибели составила 100%, на фоне 2 степени – 81,4%, на фоне 3 степени – 52,4%. Данный факт не должен казаться парадоксальным. Необходимо понимать, что исходное давление крови в венах пищевода, вероятность развития кровотечения из вен пищевода, вероятность гибели пациента при госпитализации по поводу кровотечения из ВРВ – это параметры, имеющие очень сложную нелинейную связь, так как все они зависят от большого количества разнообразных факторов. То есть, если кровотечение случилось на фоне ВРВ 3 степени – это следствие деградации структуры стенок вен пищевода на фоне длительно существующей гипертензии. Данное явление ожидаемо, и может рассматриваться как естественный в данной ситуации изолированный процесс. А вот если кровотечение случилось на фоне ВРВ 1 степени – должна быть какая-то дополнительная внезапно возникшая причина. И причина эта с высокой степенью вероятности убьёт пациента, не дав ему дожить до ВРВ 3 степени. В этой ситуации кровотечение из ВРВ пищевода становится лишь наиболее ярким проявлением сложного патологического процесса, происходящего в организме больного. Оно предопределяет госпитализацию в хирургический стационар, но не является ответственным за гибель пациента.

Ранее мы уже указывали на тот факт, что по результатам патологоанатомического вскрытия у 43,7% пациентов в качестве основной причины смерти фигурировали не кровотечение и острая анемия, а печёночная или полиорганская недостаточность. В реальности эта цифра должна была бы быть ещё больше, она в значительной степени определялась субъективной трактовкой находок на аутопсии. Как бы то ни было, это достаточно весомый показатель, говорящий о том, что кровотечение из ВРВ пищевода у многих больных по сути – сопутствующий симптом, на котором нельзя сосредотачивать всё внимание. Особенно это справедливо в отношении пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии.

4. Возникновение у пациентов с кровотечением из ВРВ пищевода показаний к гемотрансфузионной терапии и компрессионному гемостазу, равно как и

осуществление данных лечебных мероприятий, не сказывается на вероятности смертельного исхода. При анализе у умерших и выживших пациентов были получены на удивление сходные (практически одинаковые) показатели по частоте применения гемотрансфузий, компрессионного гемостаза, длительности пребывания зонда-обтуратора в теле больного. Это значит, что указанные действия не имеют отношения к непосредственным причинам смерти. И если про переливание эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы ещё можно говорить о влиянии на общее состояние пациента (хотя и они в значительной степени переливаются с гемостатической целью), то применение зонда-обтуратора – мера направленная сугубо на остановку кровотечения. Вновь мы получаем данные, свидетельствующие о том, что наши пациенты погибли не из-за кровотечения из вен пищевода.

Резюмируя всё сказанное выше, получаем следующую картину. Пациенты с циррозом печени вирусного генеза и с выраженными изменениями в пищеводе являются прогностически более благоприятной группой. У них кровотечение из вен пищевода возникает как изолированное явление, обусловленное в первую очередь хроническими изменениями венозных стенок. Пациенты с алкогольным циррозом печени и с умеренными изменениями в пищеводе характеризуются высоким риском смертельного исхода на фоне развивающейся полиорганной недостаточности. При этом не кровотечение запускает фатальную для больного цепочку событий, оно само является лишь одним из проявлений другого, более масштабного процесса. Поскольку у пациентов с алкогольным циррозом печени практически все системы органов повреждены хронической алкогольной интоксикацией, действия, направленные только на остановку кровотечения, пациента не спасают. Требуется комплексное лечение, в значительной степени ориентированное на алкогольную болезнь. Помимо алкогольной этиологии цирроза печени к пригодным для практического использования предикторам высокой вероятности смертельного исхода заболевания можно отнести цирроз печени класса C по Child-Pugh, наличие асцита и коэффициент де Ритиса равный или превышающий 2,3.

3.3. Комплексная оценка проведения компрессионного гемостаза зондом-обтуратором

В настоящее время во всём мире утвердилась чёткая этапная система проведения лечебных мероприятий у пациентов с кровотечениями из вен пищевода. В типовом варианте она выглядит следующим образом:

1. Медикаментозный и компрессионный гемостаз (острый период).
2. Эндоскопическая вторичная профилактика рецидива кровотечения (в первую очередь эндоскопическое лигирование вен пищевода).
3. Малоинвазивная хирургическая декомпрессия системы воротной вены (TIPS).
4. Трансплантация печени как единственный возможный вариант радикального лечения пациента с портальной гипертензией.

Зоной ответственности хирургических отделений общего профиля является первый, в ряде случаев второй пункт приведённого перечня. Место эндоскопического лигирования вен пищевода в их работе обсуждалось выше, в разделе 2.1.4. А вот наибольшие вопросы вызывает первый пункт перечня проводимых мероприятий. В условиях, когда рекомендуемые к применению на высоте кровотечения из ВРВ пищевода препараты имеют опосредованный механизм действия и не относятся к категории сильнодействующих, компрессионный гемостаз становится чуть ли не основным средством. При этом эффекты, возникающие при его проведении, нуждаются в тщательной оценке. Она позволит объективно оценить место данной методики в лечебном процессе, определить необходимые изменения в тактике.

Нами была проведена оценка проведения компрессионного гемостаза при кровотечениях из вен пищевода на основе ретроспективного анализа 140 историй болезней и анкетирования 36 пациентов, проходивших лечение в Больнице скорой медицинской помощи и Областной клинической больнице города Рязани в 2016-2021 годах. Оценка производилась по нескольким направлениям с последующим комплексированием полученных результатов. Ретроспективный

анализ не давал нам возможность точно проанализировать технику использования зонда-обтуратора. В то же время, ни в одной истории болезни не было документально зафиксировано каких-либо отклонений от инструкций, изложенных в Клинических рекомендациях по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

3.3.1. Оценка кровоостанавливающего эффекта

Безусловно, главная характеристика любого способа гемостаза – его способность в реальных условиях решать основную задачу – останавливать кровотечение и предотвращать его рецидив.

Сама идея, заложенная в конструкцию зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора, является вполне логичной и работоспособной: раздуть внутри пищевода и кардиального отдела желудка по баллону, которые прижмут вены, перекрыв их просвет, и остановят тем самым кровотечение. Однако, при ближайшем рассмотрении, всё не так просто. Вена, которую необходимо пережать, подверглась артериализации, давление в ней аномально высоко для подобного сосуда. При этом вокруг пищевода и кардиального отдела желудка просто нет твёрдых анатомических образований, к которым стенки этих органов могли бы быть прижаты. Отсюда необходимость весьма интенсивного давления со стороны баллонов зонда-обтуратора, иначе не будет эффекта. Но здесь возникает другая проблема: если обеспечим интенсивное давление баллонов зонда-обтуратора на стенку пищевода и желудка, можем получить серьёзные негативные эффекты, такие как образование пролежней, давление на органы средостения, нестерпимый мучительный дискомфорт для больного. Не случайно большинство рекомендаций акцентирует внимание на необходимости крайне щадящего использования зонда-обтуратора (умеренное раздувание баллонов исключительно воздухом, максимальное время пребывания зонда в раздутом состоянии – не более 4 часов). В такой ситуации волей-неволей задумашься: а сможет ли вообще это изделие сработать в реальных условиях кровотечения из

ВРВ пищевода? Отсюда возникает необходимость корректной оценки гемостатического эффекта рассматриваемой методики.

Изначально, задача оценки эффективности компрессионного гемостаза казалась легко решаемой. Однако, первые же проведённые нами практические попытки такой оценки показали, что в современных условиях она невыполнима.

Дело в том, что ни в одном российском стационаре невозможно сформировать группу сравнения, в которой не производилась бы установка зонда-обтуратора при наличии показаний к компрессионному гемостазу. Если нет такой группы сравнения, какую бы частоту успешной остановки кровотечения мы бы ни вычислили, её не с чем будет сравнивать. По факту, если после установки зонда-обтуратора кровотечение из вен пищевода остановилось, мы не имеем права утверждать, что оно остановилось именно ввиду осуществлённой компрессии, а не за счёт естественного или медикаментозного гемостаза. Ссылки на исторические источники не могут считаться актуальными, так как сейчас компрессионный гемостаз осуществляется в условиях совершенно иных лекарственного и эндоскопического обеспечения, которые не были доступны ещё 30 лет назад.

Представим себе, что нам удалось сформировать группу сравнения, в которой компрессионный гемостаз не производился. Тут же мы сталкиваемся с целым рядом других трудноразрешимых проблем:

1. Существует большое количество чисто технических моментов, характеризующих использование зонда-обтуратора, способных повлиять на эффективность его работы. Это используемая для заполнения баллонов среда (воздух или вода), объём вводимой в баллоны среды, способ определения достаточности заполнения баллонов, отсутствие или наличие тяги за зонд-обтуратор, способ её обеспечения, длительность пребывания зонда-обтуратора в пищеводе в рабочем состоянии. В итоге, формирование однородной группы пациентов, у которых компрессионный гемостаз производится одинаковым образом, является крайне затруднительным.

2. Сам характер имеющегося у пациента заболевания делает крайне

затруднительной дифференцировку рецидива ранее остановленного кровотечения и формирование нового повреждения стенки варикозно расширенной вены. При проведении эндоскопии очень тяжело достоверно указать, истекает ли кровь из ранее обнаруженного дефекта, или из нового. Данный факт может очень сильно искажать информацию, необходимую для оценки эффективности проведённого лечения.

3. В большинстве случаев компрессионный гемостаз производится параллельно с введением лекарственных препаратов, влияющих на давление крови в системе воротной вены, свёртывающую систему крови. Соответственно, оценить изолированное влияние на процесс именно компрессионного гемостаза не удаётся. Опять же, возникает вопрос формирования однородной выборки пациентов, получающих одинаковое медикаментозное лечение.

Приведённые выше аргументы показывают, что в современных условиях кровоостанавливающий эффект зонда-обтуратора при кровотечениях из ВРВ пищевода является как минимум дискуссионным, а его оценка представляется практически неосуществимой. Вероятно, именно осознание этого факта стало причиной того, что международные рекомендации Baveno VI от 2015 года рекомендовали ограничить показания к компрессионному гемостазу применением его только при массивных кровотечениях. Особо хочется подчеркнуть, мы ни в коем случае не утверждаем, что зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора не способен останавливать кровотечения из ВРВ пищевода. Мы лишь указываем на недостаточную теоретическую обоснованность применения этой методики и на необходимость трезво оценивать её возможности.

Анализ имеющейся у нас клинической информации показал, что, как ни странно, установка зонда-обтуратора в ряде ситуаций может иметь негативные последствия. Среди умерших пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода обратила на себя внимание интересная с нашей точки зрения группа. Это больные, у которых на момент смерти был установлен зонд-обтуратор с раздутыми манжетами, длительность его нахождения в организме пациента превышала 1 сутки (то есть срок, за который ранее излившаяся кровь покинула бы

организм естественным путём), а на вскрытии в просвете желудочно-кишечного тракта было обнаружено значительное количество крови (по оценкам патологоанатомов от 500 до 2200 мл). Таких случаев было выявлено 12, что составило 13,3% от всех эпизодов применения зонда Сенгстакена-Блэкмора. Суть описанной ситуации сводилась к следующему: это были случаи массивного кровотечения, которое не было предотвращено установленным изделием для компрессионного гемостаза.

На первый взгляд, ничего необычного во вскрывшемся факте нет, лечебных методик со 100% эффективностью практически не существует. Однако, дальнейший анализ показывает следующее:

1. Утверждать, что зонд-обтулятор в условиях нашего исследования не предотвратил массивное кровотечение лишь в 13,3% случаев, нельзя.

Во-первых, у части пациентов показанием к установке зонда-обтулятора стало не кровотечение, а формулировка «угроза рецидива кровотечения» в протоколе эндоскопического исследования. Соответственно, этих пациентов не корректно учитывать при определении доли успешных или неуспешных эпизодов гемостаза. Их было 14 человек.

Во-вторых, мы заведомо исключили из расчётов тех погибших пациентов с большим количеством крови в просвете желудочно-кишечного тракта, кто умер менее, чем через 1 сутки после установки зонда-обтулятора. У этих больных нет возможности дифференцировать кровь, излившуюся до начала компрессионного гемостаза и после него. Их было 8 человек.

Если учесть первый из описанных выше факторов, доля случаев, в которых установка зонда-обтулятора достоверно не смогла предотвратить массивное кровотечение составит уже не 13,3%, а 15,8%. Если учесть второй фактор и записать его на счёт неудачных эпизодов остановки кровотечения (что делать, если честно, тоже некорректно) эта цифра могла бы возрасти до 26,3%.

Будем отталкиваться от цифры 15,8% достоверно неудачных эпизодов гемостаза при установке зонда-обтулятора. А что такое оставшиеся 84,2%? Это ситуации, в которых кровотечение из ВРВ пищевода было остановлено в

результате совокупной реализации естественных механизмов гемостаза, медикаментозного воздействия и компрессионного гемостаза. При этом дифференцировать вклад каждого конкретного компонента не представляется возможным.

Если объяснить ситуацию упрощёнными категориями получится, что у 5 из 6 пациентов возникшее кровотечение из ВРВ пищевода останавливается, но мы абсолютно не знаем, сыграла ли в этом хоть какую-то позитивную роль установка зонда-обтуратора. Зато мы можем утверждать, что у 1 из 6 пациентов кровотечение остановить не удаётся и зонд-обтуратор однозначно не срабатывает.

2. Зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора, как известно, является трёхпросветным. Его средний канал предназначен для связи просвета желудка с окружающей средой. В теории он позволяет быстро узнать о факте продолжающегося кровотечения по сбросу крови через него. Так вот, во всех 12 рассматриваемых нами случаях в историях болезней нет упоминания про выделение крови через средний канал зонда-обтуратора. Более того, указания на подобную ситуацию нет ни в одной из историй болезней пациентов, которым производился компрессионный гемостаз. В ряде дневниковых записей имелось упоминание про выделение через зонд тёмной крови или коричневого отделяемого, но ни разу этот факт не трактовался как продолжающееся кровотечение, врачи видели в этом сброс «старой» крови.

Очевидно, в ряде случаев зонд-обтуратор кровотечение не останавливает, но и не даёт крови выйти наружу в виде рвоты, перекрывая просвет пищевода. При этом врач считает, что узнает о продолжающемся кровотечении благодаря особенностям конструкции изделия, а по факту этого не происходит.

Резюмируя всё написанное выше получаем следующий тезис. Способность зонда-обтуратора останавливать кровотечения из вен пищевода не вполне доказана и недоказуема в современных условиях. Ни один случай успешной остановки кровотечения нельзя записать конкретно на счёт данной методики. При этом как минимум в 15,8% случаев компрессионный гемостаз достоверно не справляется с возлагаемой на него задачей. В ряде случаев установленный в

организм пациента зонд-обтуратор не позволяет возникнуть рвоте кровью даже на фоне продолжающегося кровотечения, в результате чего этот угрожающий жизни процесс остаётся нераспознанным. Надежда на срабатывание центрального канала зонда-обтуратора не оправдывается.

На наш взгляд главный негативный эффект от зонда-обтуратора заключается в том, что он притупляет настороженность лечащего врача. Установив изделие в пищевод пациента, хирург уверен, что если повреждённая вена попала в зону раздутой манжеты, дальнейшего кровотечения скорее всего не будет, а если уж оно и случится, об этом быстро станет известно. По факту эта уверенность иллюзорна. В итоге – упущенное время для проведения интенсивной терапии, направленной на спасение жизни пациента.

3.3.2. Оценка субъективных ощущений пациента

Безусловно, главной характеристикой любого медицинского изделия является его способность выполнять свою главную функцию. Однако, в ряде ситуаций необходимо обращать внимание и на характеристики второстепенные. Иногда они могут в значительной степени предопределять эффективность лечебной методики и саму возможность её широкого применения. Именно так обстоят дела и с зондом-обтуратором.

Ни для кого не секрет, что установка зонда-обтуратора для компрессионного гемостаза влечёт за собой целый ряд различных неприятных ощущений для больного. Не случайно, среди пациентов, включенных в исследование, оказалось 5 человек, отказавшихся от проведения предложенного им компрессионного гемостаза. На наш взгляд, это очень яркая иллюстрация негативного отношения больных к данной методике. Если в ситуации, угрожающей жизни, человек отказывается от предложенной ему лечебной меры, значит его предыдущий опыт контакта с ней был крайне негативным.

В своей работе мы попытались оценить количественно субъективные ощущения пациентов, подвергнутых компрессионному гемостазу. Объектом

данного этапа исследования стали 36 пациентов. 8 пациентов уже имели в анамнезе эпизод компрессионного гемостаза во время предыдущей госпитализации. Специальных опросников, нацеленных на оценку конкретной ситуации с установкой зонда-обтуратора, естественно, не существует. Уровень болевых ощущений у пациентов мы оценивали с использованием Визуальной аналоговой шкалы. Поскольку происходящее с человеком при компрессионном гемостазе нельзя сводить только к боли, мы сформулировали и задали исследуемым пациентам ряд конкретных вопросов, подразумевающих ответы «да» или «нет». Результаты произведённого опроса представлены ниже, в Таблице 24.

Таблица 24 – Результаты опроса пациентов об их субъективных ощущениях при установке зонда-обтуратора

Заданный вопрос	Ответ «Да»		Ответ «Нет»	
	Человек	%	Человек	%
Испытывали ли вы болевые ощущения в момент проведения зонда-обтуратора через носовые ходы?	31	86,1	5	13,9
Испытывали ли вы болевые ощущения в момент раздувания баллонов зонда-обтуратора?	12	33,3	24	66,7
Испытывали ли вы болевые ощущения в течение всего времени пребывания раздутого зонда-обтуратора в вашем теле?	7	19,4	29	80,6
Испытывали ли вы чувство дискомфорта в груди во время пребывания зонда-обтуратора в вашем теле?	31	86,1	5	13,9
Испытывали ли вы чувство нехватки воздуха во время пребывания зонда-обтуратора в вашем теле?	5	13,9	31	86,1
Испытывали ли вы дискомфорт из-за невозможности проглотить слюну во время пребывания зонда-обтуратора в вашем теле?	8	22,2	28	77,8
Хотелось ли вам ускорить момент извлечения зонда-обтуратора?	34	94,4	2	5,6
Согласитесь ли вы на повторную установку зонда-обтуратора при возникновении показаний?	33	91,7	3	8,3

Опрос производился в тот момент, когда зонд-обтуратор был уже извлечён, а состояние больного было стабильным и удовлетворительным.

Подавляющее большинство пациентов, 86,1%, испытывали при использовании зонда-обтуратора боль. Справедливости ради необходимо

отметить, что в чаще всего она была связана с процессом проведения изделия через носовые ходы, что и не удивительно. Однако, 19,4% больных испытывали боль в течение всего времени пребывания раздутого зонда в теле, а это промежуток от нескольких часов, до нескольких суток.

Интенсивность болевых ощущений была не очень высока. При использовании Визуальной аналоговой шкалы боли она составила (в среднем среди пациентов, отметивших наличие боли) 34 мм на этапе проведения зонда через носовые ходы, 29 мм в момент раздувания баллонов и 25 мм в течение всего времени пребывания раздутого зонда в теле.

Неприятные ощущения, связанные с пребыванием раздутого зонда-обтуатора в пищеводе, трактовались как боль лишь относительно небольшой частью пациентов, но вот в принципе наличие дискомфорта отметили 86,1% респондентов. Часть пациентов отметила проблемы с дыханием и истечением слюны из рта. Однако, наиболее показательные цифры, на наш взгляд, были следующие. 94,4% опрошенных больных (то есть подавляющее большинство) с нетерпением ждали момента извлечения зонда-обтуатора и желали его ускорить, что показывает явно негативное отношение к данной лечебной методике. А 8,3% опрошенных вообще заявили, что больше не согласятся на компрессионный гемостаз, даже если к нему возникнут показания.

3.4. Поиск альтернативы компрессионному гемостазу при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода

Приведённые нами ранее данные наглядно показали непростую ситуацию, складывающуюся вокруг компрессионного гемостаза. С одной стороны, в условиях продолжающегося кровотечения из ВРВ пищевода в большинстве случаев нет возможности отказаться от применения данной методики. Она, безусловно, подкупает своей простотой, универсальностью, прямым механизмом действия. С другой стороны, компрессионный гемостаз, очевидно, не лишен ряда серьёзных недостатков, в частности тяжело переносится пациентами.

Если отказаться от данной методики не представляется возможным, логичным является стремление минимизировать время нахождения раздутого зонда Сенгстакена-Блэкмора в организме пациента чтобы устраниТЬ связанные с ним негативные моменты. Однако, снижение времени работы зонда неизбежно приведёт к уменьшению эффективности гемостаза. Отсюда необходимость повысить кровоостанавливающие свойства зонда Сенгстакена-Блэкмора, что позволило бы сократить длительность его использования без ущерба результату.

Одним из возможных путей решения поставленной задачи является комбинирование различных по своему механизму способов остановки кровотечения. Компрессионный гемостаз, как известно, относится к механическим способам, а существуют ещё физические, биологические, химические. Мы провели анализ каждой из возможных комбинаций.

Физические методы остановки кровотечений подразумевают воздействие на ткани высокой или низкой температурой, лазером, электрическим током или другими физическими факторами. С учётом того, что мы рассматриваем возможность комбинации физического воздействия на вены пищевода с механическим (то есть в условиях раздутого пищеводного баллона зонда Сенгстакена-Блэкмора), ни о каком адресном воздействии на точку истечения крови речи идти не может, к ней просто не подобраться. Соответственно, возможно только «площадное» воздействие на внутреннюю поверхность пищевода в целом, а это исключает применение высокоэнергетических факторов. По большому счёту, в данном контексте возможен только один вариант воздействия – охлаждение пищевода изнутри за счёт заполнения его баллонов холодной водой. Проблема в том, что совокупный эффект двух методов в данной ситуации вряд ли превысит эффект обычного компрессионного гемостаза. К тому же, заполнение баллонов зонда-обтуратора водой в настоящее время запрещено.

Биологический гемостаз – это воздействие на природные процессы, связанные со свёртыванием крови. В контексте нашего исследования интерес могут представлять только биологические средства для местного воздействия. Примером их являются гемостатические губки, препарат Тахокомб.

Теоретически, если представить себе, что удалось бы создать прослойку из этого материала между внутренней поверхностью пищевода и раздутым пищеводным баллоном зонда, можно было бы ожидать существенной прибавки в эффективности остановки кровотечения. Баллон зонда плотно прижимал бы гемостатический препарат к кровоточащей поверхности, обеспечивая оптимальные условия для его работы. Однако, на пути реализации этой идеи встают как минимум две серьёзные проблемы. Во-первых, гемостатический препарат должен покрывать достаточно большую площадь, как минимум всю нижнюю треть пищевода. Соответственно, используемый фрагмент будет достаточно крупным, даже если его свернуть. Технически доставить этот большой «свёрток» в дистальные отделы пищевода, развернуть его там, обеспечив хорошее прилегание к стенкам практически невозможно. А во-вторых, после того как зонд будет удалён, остатки гемостатического препарата неизбежно попадут в желудок. Большинство этих препаратов не являются токсичными и, скорее всего, будет успешно переварены пациентом. Однако, они не сертифицированы для приёма внутрь и, соответственно, юридически в таком качестве применяться не могут.

Химический гемостаз подразумевает воздействие на источник кровотечения веществ, вызывающих коагуляцию белка или формирующих при контакте с кровью непроницаемую для неё плёнку. Для применения в рассматриваемой нами ситуации препарат должен обладать целым рядом важных характеристик. Во-первых, так как все остатки действующего вещества и продукты реакции будут неизбежно попадать в нижележащие отделы желудочно-кишечного тракта, он должен быть нетоксичным. Этот критерий отсекает, например, препараты на основе солей тяжёлых металлов. Во-вторых, поскольку взаимодействие происходит в замкнутом пространстве небольшого объёма (просвет пищевода), реакция не должна носить «взрывной характер» с образованием большого количества побочных продуктов. Соответственно, невозможно применение такого препарата, как перекись водорода. В-третьих, препарат должен быть разрешён для применения «reg os». Помимо указанных выше требований медицинского плана, есть ещё и технические аспекты. Единственной приемлемой для применения в

комбинации с зондом Сенгстакена-Блэкмора формой выпуска гемостатика является жидкий раствор.

Проведя анализ имеющихся на фармацевтическом рынке предложений, мы выяснили, что препараты, отвечающие всем приведённым выше требованиям, существуют. Учитывая тот факт, что все остальные варианты комбинированного гемостаза были признаны неработоспособными, именно химико-механический способ остановки кровотечений из вен пищевода был выбран нами как направление для дальнейшей работы.

3.5. Создание и техническая реализация химико-механического гемостаза

Принятое в ходе анализа объективных данных решение о применении химико-механического гемостаза для остановки кровотечений из вен пищевода ещё не означало наличие готового решения проблемы. Требовалось ответить на два ключевых вопроса:

1. Какое конкретно кровоостанавливающее вещество использовать?
2. Как доставить в пищевод и обеспечить необходимую экспозицию нужного количества кровоостанавливающего препарата?

3.5.1. Выбор гемостатического препарата

Как уже было указано ранее, препарат, подходящий для предполагаемого нами дизайна исследования, обязан обладать целым рядом важных черт. Он должен быть жидким, нетоксичным, разрешённым к введению в просвет желудочно-кишечного тракта, работать вне зависимости от свёртывающей системы крови [62]. Анализ предложений фармакологического рынка показал, что лекарственных средств, полностью удовлетворяющих нашим требованиям, очень мало. Достаточно быстро нами был сделан выбор в пользу препарата Гемоблок.

Средство гемостатическое Гемоблок зарегистрировано для применения в Российской Федерации как хирургическое инвазивное медицинское изделие

кратковременного применения (регистрационный номер ФСР 2012/13587 по ТУ 9391-002-68087337-2012). По составу – это 1% водный раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты с интегризованными наночастицами серебра. С физической точки зрения это полимерный раствор по вязкости близкий к воде, цветом от бесцветного до жёлто-коричневого. Препарат действует местно, не проникая в системный кровоток. Взаимодействуя с белками крови он формирует полимерный комплекс (полиакриловая матричная структура, связанная с молекулами альбумина). Эта структура упаковывается в несколько микрослоёв, создавая прочную полиметакрилатную плёнку, останавливающую кровотечение. В дальнейшем структура Гемоблок-белок замещается фибрином. Полиметакрилатная плёнка не видна невооружённым глазом, биодеградирует естественным путём в течение суток. За счёт наличия в составе наночастиц серебра, препарат обладает бактерицидным, противовирусным, противогрибковым действием. Гемоблок не имеет раздражающего, вяжущего, токсического, аллергенного, прижигающего, резорбтивного действия. Внешний вид флакона препарата и его упаковки представлен на Рисунке 18.



Рисунок 18 – Флакон препарата Гемоблок и его упаковка

Возможная сфера применения препарата очень широка. Это обработка раневых поверхностей, ожогов, полостная хирургия, травматология, нейрохирургия, оториноларингология, эндоскопия и ряд других направлений [52].

Препарат разрешён к введению в желудочно-кишечный тракт. Речь, правда, идёт не о применении «per os», а о проведении эндоскопических манипуляций по остановке кровотечений в пищеводе и желудке.

Приведённая выше характеристика препарата Гемоблок была расценена нами как полноценная теоретическая предпосылка к достижению цели увеличения кровоостанавливающего эффекта зонда Сенгстакена-Блэкмора. Рабочая гипотеза такова: если не просто сдавить кровоточащие вены в пищеводе, но и создать на их поверхности непроницаемую для крови полиметакрилатную плёнку, время, необходимое для надёжного гемостаза, заметно уменьшится. Именно в этом направлении и была продолжена наша работа.

3.5.2. Создание способа удержания гемостатика в пищеводе

Список показаний к применению препарата Гемоблок в его инструкции занимает половину страницы машинописного текста. При этом было бы странно, если бы никто раньше не попытался использовать это средство для остановки кровотечений в просвет желудочно-кишечного тракта. Рекомендации по применению в данной клинической ситуации действительно существуют. Однако, проведя анализ предлагаемого подхода к использованию Гемоблока, мы пришли к выводу, что он нас категорически не устраивает. Объясним почему.

Основной вариант применения Гемоблока, согласно инструкции, выглядит следующим образом. На кровоточащую поверхность укладывается и прижимается марлевый носитель (салфетка), обильно смоченный препаратом. Возможно дополнительное орошение наложенной салфетка непосредственно из флакона или с помощью шприца. После экспозиции 1-2 минуты марлевый носитель осторожно снимается, при этом остаётся гладкая эластичная поверхность, укрытая непроницаемой для крови плёнкой. При таком варианте использования, в зоне кровотечения создаётся и поддерживается высокая концентрация препарата (его эффект является дозозависимым), уложенная салфетка предотвращает скопление

большого объёма крови в той точке, где необходим гемостаз, частично останавливает кровотечение механическим путём.

Безусловно, описанный выше алгоритм подходит не для каждого кровотечения. Если речь идёт об источниках, расположенных в просвете полых органов, подвести и прижать к ним тампон привычным способом не представляется возможным. Для таких ситуаций инструкция предлагает вариант орошения нужного участка через катетер, проведённый сквозь инструментальный канал эндоскопа.

Учитывая механизм гемостатического действия Гемоблока, такой вариант использования препарата будет характеризоваться резко сниженной эффективностью. Во-первых, струйно изливаемый на источник кровотечения препарат чаще всего стекает, не обеспечивая поддержания нужного его количества. Во-вторых, остановка кровотечения с помощью Гемоблока происходит не моментально, а это значит, что мы вынуждены вводить препарат на фоне продолжающегося истечения крови. Последняя вымывает рабочий раствор, создаёт скопления («лужи»), в которые препарат может и не попасть.

Необходимо отметить, что если в отношении язв желудка описанный метод хотя бы технически достаточно просто осуществим, в отношении ВРВ пищевода возникает ещё одна важная проблема. В подавляющем большинстве случаев врач-эндоскопист не видит конкретного дефекта венозной стенки, соответственно, не понятно, в какую точку направлять струю препарата.

Описанные выше проблемы не являются секретом. Не удивительно, что в современных условиях препарат Гемоблок не нашёл широкого применения для остановки кровотечений в просвет желудочно-кишечного тракта. Однако, этот факт создаёт рабочее поле для совершенствования методов его использования. Именно по такому пути мы и пошли.

Резюмируя приведённую выше информацию, можно сделать два промежуточных вывода.

1. Оптимальные условия для работы препарата Гемоблок создаются, если к кровоточащей поверхности плотно прижать смоченную им марлевую салфетку.

2. Способа ввести в пищевод марлевую салфетку, расправить её там и прижать к внутренней поверхности в настоящее время не существует.

Если найти техническое решение для второго пункта, можно будет использовать препарат Гемоблок у пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода наиболее эффективным способом. В ходе проведённых нами исследований, сформировался облик специального устройства, позволяющего не просто решить эту задачу, а добиться высокоэффективного комбинированного химико-механического гемостаза.

Идея заключалась в следующем. Вокруг пищеводной манжеты стандартного зонда-обтуатора Сенгстакена-Блэкмора размещается свёрнутая спиралью марлевая салфетка. Непосредственно перед введением в организм пациента салфетка пропитывается препаратом Гемоблок. Возможно и введение дополнительных количеств препарата непосредственно в пищевод через специальный канал. После размещения зонда в пищеводе производится заполнение воздухом его пищеводной манжеты. Последняя, раздуваясь разворачивает размешённую вокруг неё салфетку и прижимает её к внутренней поверхности пищевода. Салфетка становится как бы прослойкой между слизистой оболочкой и материалом зонда, лекарственные вещества, впитанные марлей, начинают оказывать своё воздействие. Таким образом, с одной стороны, реализуется механическое сдавление вен пищевода, а с другой – создаются условия для формирования на кровоточащей вене полиметакрилатной плёнки, герметизирующей дефект стенки. Описанное выше устройство мы назвали зондом для химико-механического гемостаза (ХМГ).

Ключевой проблемой в данной ситуации является надёжное удержание свёрнутой салфетки на зонде с возможностью её последующего быстрого и полного освобождения уже после установки конструкции в пищевод пациента. Проведя анализ возможных технических решений, мы остановились на использовании модернизированного цепочного шва.

Цепочный шов – вариант плетения нити, позволяющий быстро распустить её после удаления запирающего фрагмента. Он достаточно широко применяется в

промышленности и быту, например при упаковке в мешки сыпучих продуктов. Наша идея состояла в том, чтобы развернуть этот плоский шов в трёхмерном пространстве, охватить с его помощью цилиндрический предмет (в нашем случае – зонд-обтуратор с марлевой салфеткой).

В ходе ряда экспериментов нам удалось создать плетение, состоящее из участков нити, кольцом охватывающих зонд, чередующихся с большим количеством рабочих узлов. Каждый из них включал в себя петлю, являющуюся частью последующего узла. Благодаря такой схеме плетения каждый последующий узел практически самопроизвольно распускался после роспуска предыдущего. Таким образом, фиксирующая нить с одной стороны обеспечивала плотное обжатие зонда вместе с размещённой вокруг неё салфеткой, а с другой легко снималась простым вытягиванием. Необходимое при этом усилие было минимальным. Вытягивание фиксирующей нити освобождало конструкцию, позволяя расправить как манжету, так и салфетку.

Применение описанного выше технического решения имело для нас ещё одно неожиданное последствие: сформировалось дополнительное ответвление от магистральной линии нашего исследования. Дело в том, что у нас возникла идея улучшить конструкцию стандартного зонда-обтуратора с помощью наложенной на него фиксирующей нити без использования каких-либо дополнительных элементов или лекарственных средств. Реализация данного направления исследования позволила бы решить две промежуточные задачи. Во-первых, была бы проверена в действии предложенная система обжатия зонда-обтуратора модернизированным цепочным швом. Во-вторых, была бы проведена сулящая улучшение характеристик модификация медицинского изделия, находящего повсеместное применение для остановки кровотечений из вен пищевода. Ниже опишем суть проведённой на данном этапе работы.

Поскольку время пребывания зонда-обтуратора в организме достаточно велико (измеряется часами), обычно его устанавливают в пищевод и желудок через нос пациента, то есть через достаточно узкий нерастяжимый канал. Общеизвестно, что ключевыми конструктивными элементами зонда-обтуратора

Сенгстакена-Блэкмора являются два раздуваемых воздухом баллона. Даже в спущенном состоянии эти баллоны имеют достаточно большие размеры, и их проведение через нос пациента превращается, зачастую, в трудноразрешимую задачу. Особенno дело осложняется при узких носовых ходах, искривлении носовой перегородки. Проведение зонда сопровождается появлением у больного выраженных неприятных ощущений и даже боли из-за тугого продвижения. Часто травмируется слизистая оболочка. Также необходимо понимать, что пациенты с порталальной гипертензией, осложнённой кровотечением, это, в подавляющем большинстве случаев, больные в тяжёлом состоянии, часто неадекватные, с выраженной энцефалопатией, не способные выполнить команды врача. В этих условиях любое дополнительное препятствие к проведению процедуры вызывает большие сложности. Очевидным является стремление придать зонду-обтуратору большую компактность по наиболее критичным для введения параметрам – площади поперечного сечения и габаритному диаметру.

Взяв за основу стандартный зонд-обтуратор ЗСКП №18-1, мы произвели следующие манипуляции. Стенки баллонов в спущенном состоянии были аккуратно обёрнуты вокруг «тела» зонда и зафиксированы в таком положении с помощью капроновой нити диаметром 0,5 мм, заплётённой по модифицированной схеме цепочного шва. В результате получилась конструкция диаметром 0,7 см, что лишь на 0,2 см больше диаметра самого зонда. Материал баллонов перестал «парусить», что создало предпосылки к более эффективному использованию изделия. Схема плетения фиксирующей нити представлена на Рисунке 19.



Рисунок 19 – Схема плетения фиксирующей нити

Для работоспособности изделия было необходимо создать удобный в эксплуатации метод снятия фиксации и распускания нити. Техническое решение выглядело следующим образом. Рядом со свободным проксимальным участком фиксирующей нити дополнительно выводится её петля, являющаяся частью первого рабочего узла. Оба указанных выше фрагмента фиксируются единым блоком с помощью клейкой ленты таким образом, чтобы между нитями и зондом оставался зазор. Дистальное места крепления на нити наносится цветная метка, указывающая участок, пересекаемый для приведения зонда в рабочее положение. На соответствующие фрагменты фиксирующей нити наклеиваются бирки с цифрами 1 и 2, указывающие последовательность их извлечения (Рисунок 20).

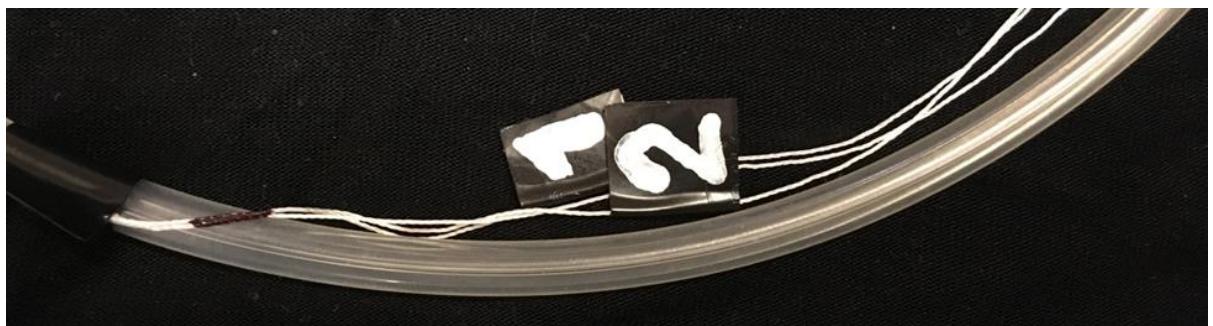


Рисунок 20 – Проксимальный конец фиксирующей нити

Технически процесс перевода зонда в рабочее положение включал в себя три последовательно выполняемых действия:

1. Одним движением пересечь ножницами в указанной точке выведенные наружу нити.
2. Вытянуть запирающий фрагмент нити (обозначен биркой с цифрой 1 на Рисунке 19).
3. Вытянуть фиксирующую нить (обозначена биркой с цифрой 2 на Рисунке 19).

Суммарное время, необходимое для проведения указанных выше манипуляций не превышало 15 секунд. Подготовленный к введению в организм пациента модифицированный зонд-обтуратор представлен на Рисунке 21.

Ожидаемые положительные эффекты от внедрения предлагаемого усовершенствования могли быть следующими:

1. Уменьшение болевых ощущений пациента при проведении зонда.
2. Увеличение вероятности успешного проведения зонда у пациентов с узкими носовыми ходами и искривлением носовой перегородки.
3. Уменьшение времени, необходимого для проведения зонда.
4. Облегчение выполнения манипуляции для медицинского персонала.



Рисунок 21 – Модифицированный зонд-обтуратор в исходном положении

После отработки техники плетения фиксирующей нити и изготовления опытных образцов модифицированного зонда-обтуратора, их работоспособность была проверена на импровизированном стенде, имитирующем верхние отделы пищеварительного тракта (Рисунок 22).

Предложенный алгоритм применения подтвердил свою простоту. К сожалению, среди первых опытных образцов отмечена значительная доля брака (40%), не позволившего в установленном порядке снять фиксирующую нить и освободить баллоны. Причина крылась в случайном «прошивании» насквозь одного фрагмента капроновой нити другим. Потребовались корректировка технологии плетения (нить проводилась через увеличенные в диаметре «окна»),

более тщательный контроль за её качеством. В результате проблема была решена, надёжность распускания зонда достигла 100%.



Рисунок 22 – Стенд, имитирующий верхние отделы пищеварительного тракта

Следующим этапом стало использование модифицированного изделия в реальных условиях. Клинической базой стало 1 хирургическое отделение Больницы скорой медицинской помощи города Рязани. 6 пациентам с признаками продолжающегося кровотечения из ВРВ пищевода и желудка был установлен модифицированный нами зонд. Специального подбора пациентов не производилось. Исследуемая группа сформировалась путём слепого включения в неё всех находящихся на лечении больных, у которых возникли показания к установке зонда Сенгстакена-Блэкмора в течение рабочего дня (8.00-14.00). Последнее условие объяснялось необходимостью присутствия в стационаре персонала, информированного о технике использования модифицированного зонда-обтуратора и способного зафиксировать результаты его применения. Показания к выполнению компрессионного гемостаза устанавливались лечащим врачом на основании данных экстренной эзофагогастроуденоскопии и клинических данных. Набор исследуемой группы продолжался в течение 6

месяцев в 2018 году. Малый размер выборки определялся тем, что данный этап исследования не являлся основным и имел целью, в первую очередь, доказать работоспособность идеи обжатия зонда-обтуратора капроновой нитью.

Отдельной и достаточно сложной задачей стала оценка положительных эффектов от внедрения предлагаемого усовершенствования. Основная проблема при этом заключалась в субъективном характере ряда из этих эффектов и в огромном количестве параметров, не позволяющих даже приблизительно стандартизировать проведение процедуры. Анализ полученных данных приведён ниже.

1. Уменьшение уровня болевых ощущений пациента при проведении зонда. Общеизвестно, что боль – субъективное явление, проявляющееся по-разному у разных людей. Пол, возраст, психический статус, национальная, расовая принадлежность и целый ряд других факторов влияют на то, как пациент ощущает и переносит боль. Очевидно, что одна и та же манипуляция будет восприниматься не одинаково разными больными. Достоверно количественно определить уровень боли не представляется возможным. Тем не менее, даже по такому субъективному параметру можно провести измерения.

Всем пациентам, которым устанавливался модернизированный зонд-обтуратор, было предложено оценить уровень болевых ощущений, возникших во время манипуляции, по Визуальной аналоговой шкале. К сожалению, сделать это сразу после манипуляции было нельзя: зонд устанавливался на высоте продолжающегося кровотечения, зачастую в условиях реанимационного отделения. Оценка производилась больными «по памяти» на 2-3 сутки после установки зонда-обтуратора. К этому моменту состояние стабилизировалось, зонд удалялся, и пациент был доступен для конструктивного контакта. В аналогичных условиях была произведена оценка испытанных болевых ощущений шестью пациентами, которым был установлен стандартный зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора. Эти больные сформировали контрольную группу. Результаты применения Визуальной аналоговой шкалы представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Значения, полученные при оценке пациентами боли при манипуляции с помощью Визуальной аналоговой шкалы

	Уровень боли по Визуальной аналоговой шкале, мм					
Пациенты исследуемой группы	32	27	45	15	17	23
Пациенты контрольной группы	21	25	12	43	23	34

В результате статистической обработки полученных данных (расчёт t -критерия Стьюдента) установлено, что достоверной разницы по исследуемому параметру между группами нет ($t_{Ст}=2,23$; $p<0,05$).

2. Увеличение вероятности успешного проведения зонда у пациентов с узкими носовыми ходами и искривлением носовой перегородки. В нашем исследовании вероятность успешного введения модифицированного зонда-обтуратора составила 100%, пациентов, которым завести его не удалось, не было. В контрольной группе результат был тот же, обычный зонд-обтуратор был успешно установлен всем больным.

Приведённые выше факты нуждаются в объяснении. С одной стороны, очевидно, что разницы по вероятности успешной установки выявлено не было. Но, с другой стороны, не факт, что этой разницы нет. Дело в том, что ни в исследуемой, ни в контрольной группах не было пациентов с особенностями, способными затруднить процесс установки зонда-обтуратора. Ни у кого из больных в анамнезе не было клинически значимого искривления носовой перегородки, патологии ЛОР-органов, неудачных попыток установки зонда через нос. Вероятность того, что у одного человека одновременно будут перечисленные выше изменения и показания к установке зонда-обтуратора, достаточно мала. Тем не менее, такое сочетание возможно, и при работе с такими больными могут проявиться положительные качества модифицированного зонда-обтуратора.

3. Уменьшение времени, необходимого для проведения зонда. Сразу необходимо отметить, что данная величина, пожалуй, хуже всего подвергается стандартизации. На неё влияют такие факторы, как особенности анатомии

пациента, его состояние, способность адекватно выполнять команды, особенности темперамента врача, устанавливающего зонд, его опыт и так далее. Тем не менее, мы попытались найти такой вариант измерения, который нивелировал бы хоть часть из этих моментов.

Каждый, кто когда-либо устанавливал зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора через нос, подтвердит, что в этом процессе есть два эпизода, вызывающих технические сложности. Первый – необходимость «погрузить» зонд вместе с «парусящими» баллонами в ноздрю пациента и протолкнуть всю конструкцию через носовые ходы. Второй – необходимость провести зонд через глотку и горло в пищевод, не допустив сворачивания зонда. Поскольку внесённые нами изменения в конструкцию изделия влияют только на осуществление первого из описанных этапов, мы приняли решение измерять не полное время установки зонда, а лишь промежуток от начала процедуры (момент, когда зонд касается ноздри пациента) до момента, когда пищеводный баллон полностью скрывается в ноздре пациента. Учитывая длину зонда, к этому моменту его кончик уже будет находиться в ротоглотке, первый технически сложный этап можно будет считать преодолённым. Таким образом, временные затраты на преодоление гортани (которые, кстати, в значительной степени зависят именно от непредсказуемого поведения пациента) не будут искажать интересующую нас картину. Условно обозначим выбранный нами временной промежуток как «время проведения зонда-обтуратора через носовые ходы». Полученные данные представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Время проведения зонда-обтуратора через носовые ходы

	Время проведения зонда-обтуратора через носовые ходы, с					
Пациенты исследуемой группы	25	27	32	31	29	25
Пациенты контрольной группы	34	32	36	38	36	30

В результате статистической обработки полученных данных (расчёт t-критерия Стьюдента) установлено, что различия между результатами групп статистически значимы ($t_{Сt}=3,17$; $p<0,01$).

Возникает логичный вопрос: так ли значимо уменьшение на несколько секунд времени введения зонда за счёт предложенных изменений конструкции? Действительно, установка зонда-обтуратора – это не спринтерский забег, здесь нет задачи произвести её как можно быстрее. Однако, снижение времени, необходимого для проведения изделия через носовые ходы пациента, является косвенным отражением упрощения техники манипуляции, что нельзя игнорировать.

4. Облегчение выполнения манипуляции для медицинского персонала. Из рассматриваемого нами перечня возможных положительных эффектов от внедрения изменений в конструкцию зонда-обтуратора, данный пункт является, пожалуй, самым субъективным. Единственным вариантом для его оценки является проведение опроса медицинских работников.

Установка зонда-обтуратора всем пациентам как контрольной, так и исследуемой группы производилась в равных пропорциях тремя врачами-хирургами. Все они имели опыт работы по специальности не менее 10 лет и неоднократно устанавливали ранее пациентам с кровотечением из ВРВ пищевода зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора. Всем трём хирургам было предложено заполнить мини-анкету, ответив на четыре вопроса:

1. Почувствовали ли вы разницу в технике проведения стандартного и модифицированного зонда-обтуратора?
2. Вызвала ли у вас какие-то технические затруднения процедура роспуска фиксирующей нити модифицированного зонда-обтуратора?
3. Было ли проведение модифицированного зонда-обтуратора менее проблематичным, чем обычно?
4. Следует ли внедрить в повседневную практику предложенные изменения в конструкции зонда-обтуратора?

Учитывая малое количество опрошенных врачей и формулировки вопросов, полученные результаты были достаточно предсказуемыми. Ответы всех трёх докторов абсолютно совпали, на 1,3 и 4 вопросы получен ответ «Да», на 2 вопрос – ответ «Нет». Безусловно, уровень доказательности полученных сведений не является высоким. Тем не менее, нет оснований полностью отбрасывать их, не принимая в расчёт.

Суммируя приведённые выше данные можно констатировать следующее. Предложенные нами изменения в конструкции зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора не позволили снизить уровень болевых ощущений, испытываемых пациентом при установке изделия. Также не удалось подтвердить преимущество модифицированного зонда в сложных ситуациях, связанных с особенностями анатомии пациента. В то же время, отмечено статистически достоверное снижение времени, необходимого для проведения зонда-обтуратора через носовые ходы пациента, что косвенно доказывает упрощение техники манипуляции. Этот вывод подтверждается также выраженными в ходе анкетирования субъективными ощущениями врачей, задействованных в исследовании.

В любом случае, даже имеющиеся данные позволяют дать положительное заключение по результатам проведённой модернизации зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора. Предложенное усовершенствование конструкции было защищено Патентом Российской Федерации на полезную модель №179539 от 11 января 2018 года. Модернизированный нами зонд был представлен на XXIII Московском международном Салоне изобретений и инновационных технологий «Архимед 2020», где решением жюри проект был награждён Бронзовой медалью.

3.5.3. Устройство и алгоритм применения зонда для химико-механического гемостаза

Описанные выше технические решения позволили нам приступить к следующему этапу работы – созданию зонда для химико-механического

гемостаза. Это устройство, предназначенное для остановки кровотечений из ВРВ пищевода как за счёт механического сдавления кровоточащей вены, так и воздействия на зону истечения крови лекарственного препарата Гемоблок.

За основу зонда для ХМГ мы взяли стандартный зонд-обтулятор Сенгстакена-Блэкмора Зо-ОЗРИ Тип 1 №23 длиной 800 мм и диаметром 6 мм. Конструкция зонда типовая, он имеет три просвета, две раздуваемые воздухом манжеты – желудочную и пищеводную.

Дистальная часть зонда и желудочная манжета в модернизации задействованы не были. Материал пищеводной манжеты в сдутом состоянии плотно обворачивался вокруг центрального канала зонда, а затем вокруг него также плотно обворачивалась марлевая салфетка. Последняя на поперечном срезе принимал при этом вид спирали. Салфетка размещалась на участке зонда, начинающемся строго от дистальной границы пищеводной манжеты.

Салфетка изготавливается из медицинской гигроскопичной марли, свёрнутой в 8 слоёв. Размеры салфетки – 100 x 90 мм. Указанные размеры были выбраны по следующим соображениям. Длина 100 мм позволяет перекрыть всю нижнюю треть пищевода и фрагмент средней трети, то есть именно те участки, где в подавляющем большинстве случаев и располагаются варикозно расширенные вены пищевода. Случаи кровотечений из средней и верхней третей пищевода крайне редки. Ширина салфетки в 90 мм соответствует длине окружности раздутой пищеводной манжеты. Большая ширина не имела смысла, так как манжета даже при максимальном заполнении воздухом не смогла бы её расправить. Меньшая ширина привела бы к тому, что при максимальном раздутии пищеводной манжеты осталась бы неприкрытая тампоном полоска слизистой. Длинные края салфетки на всём протяжении сшивались между собой капроновой нитью толщиной 0,5 мм для того, чтобы избежать утраты восьмислойной структуры изделия внутри тела больного. Салфетка при этом принимала вид цилиндра внутренним диаметром 28 мм (что соответствует диаметру раздутой манжеты). Её внешний вид представлен на Рисунке 23.

Длинный свободный конец этой нити выводился к проксимальной части зонда, которая никогда не скрывается в теле больного, и фиксировался к ней клейкой лентой. Наличие такой нити позволяло надёжно предупреждать потенциально возможные ситуации, связанные с соскальзыванием салфетки с зонда и оставлением её внутри пищевода. В случае необходимости салфетку всегда можно извлечь тягой за эту прошивающую её нить.



Рисунок 23 – Внешний вид готовой к установке на зонд салфетки

Под салфетку от дистальной границы пищеводной манжеты до проксимальной части зонда укладывалась гибкая полимерная трубка длиной 600 мм и диаметром 4 мм. В проксимальной части трубы устанавливалась канюля, позволяющая легко и быстро присоединять к ней стандартный одноразовый шприц. В 100 мм от проксимального конца трубы фиксировалась к зонду капроновой нитью.

Фиксация марлевой салфетки на зонде-обтураторе обеспечивалась капроновой нитью диаметром 0,5 мм, обвязанной вокруг всей конструкции в варианте модифицированного цепочного шва (Рисунок 24). Его подробное описание приводилось выше. Лишь напомним, что его применение позволило с одной стороны плотно фиксировать марлевую салфетку на зонде в момент его введения в пищевод, а с другой стороны – быстро устранять фиксацию в момент, предполагающий раздувание пищеводного баллона зонда и расправление

салфетки. Свободный дистальный конец фиксирующей нити через отверстие на боковой поверхности зонда погружался в его просвет. Рядом со свободным проксимальным участком фиксирующей нити дополнительно выводилась её петля, являющаяся частью первого рабочего узла. Оба указанных выше фрагмента фиксировались единым блоком с помощью клейкой ленты таким образом, чтобы между нитями и зондом оставался зазор.



Рисунок 24 – Марлевая салфетка, фиксированная вокруг пищеводной манжеты зонда-обтуратора нитью со специальной схемой плетения

Дистальнее места крепления на нити наносилась цветная метка, указывающая участок, пересекаемый для приведения зонда в рабочее положение. На соответствующие фрагменты фиксирующей нити наклеивались бирки с цифрами 1 и 2, указывающие последовательность их извлечения (Рисунок 25).

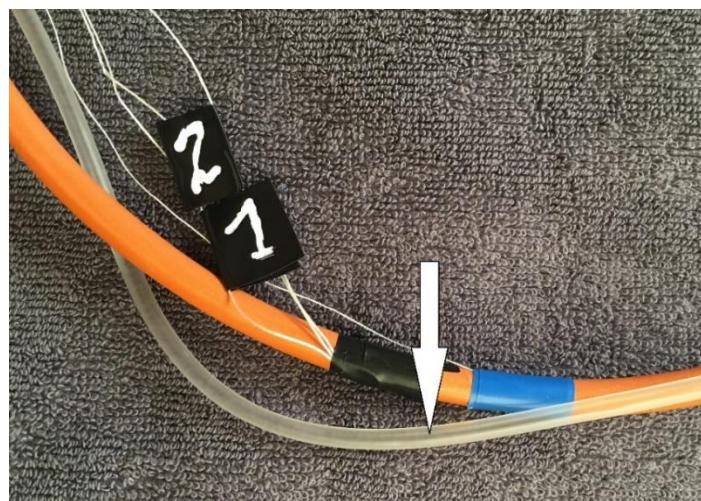


Рисунок 25 – Узел распускания фиксирующей нити. Стрелкой обозначена трубка, предназначенная для введения гемостатического препарата в пищевод

Вся конструкция в сборе имела максимальный диаметр 16 мм, что позволяло свободно устанавливать её через рот. Внешний вид готового к применению зонда для ХМГ представлен на Рисунке 26.



Рисунок 26 – Внешний вид готового к применению зонда для химико-механического гемостаза

Предполагаемый алгоритм действий по применению зонда для химико-механического гемостаза выглядел следующим образом. После установления у пациента факта продолжающегося кровотечения из ВРВ пищевода и, соответственно, показаний к ургентному гемостазу, зонд приводится в рабочее положение. Для этого он извлекается из упаковки, кончик зонда смазывается вазелиновым маслом, а марлевая салфетка равномерно орошается из шприца 15 мл гемостатического препарата. Последняя манипуляция необходима из нескольких соображений. Во-первых, увлажнённая марлевая салфетка становится более скользкой и не создаёт лишнего сопротивления при введении зонда. Во-вторых, при орошении салфетка утрачивает исходную гигроскопичность и не стремится впитать в себя жидкие секреты, имеющиеся в ротовой полости, глотке, пищеводе. Практика показала, что марлевая салфетка выбранного размера легко впитывает и удерживает 15 мл жидкости. Некоторая часть от этого объёма, безусловно, выжимается при установке зонда, однако потери невелики. Можно считать, что 15 мл препарата доставлены в зону действия.

Устройство заводится в тело пациента через рот по стандартному для зонда-обтуратора алгоритму: желудочная манжета проводится в желудок, раздувается там воздухом, зонд подтягивается, обеспечивая правильное расположение пищеводной манжеты (а в нашем случае ещё и марлевой салфетки). Далее необходимо освободить устройство от фиксирующей нити. В указанной цветной меткой точке фрагменты фиксирующей нити пересекаются ножницами. Запирающий фрагмент нити (обозначен биркой с цифрой 1) вытягивается. Следом вытягивается сама фиксирующая нить (обозначена биркой с цифрой 2). При этом происходит полное освобождение изделия. Суммарное время, необходимое для проведения указанных выше манипуляций, не превышает 15 секунд. Далее к каниюле трубки, уложенной вдоль зонда, присоединяется шприц и в нижнюю треть пищевода вводится дополнительно 15 мл гемостатического препарата. Этот объём заполняет нижнюю треть пищевода, его истечению в желудок препятствует раздутая желудочная манжета. На этом функции трубки заканчиваются, пересекается нить, фиксирующая её к зонду, и трубка извлекается. Таким образом, суммарное количество гемостатического препарата, расходуемого в рамках одной манипуляции, составляет 30 мл. При необходимости эта цифра может быть легко увеличена.

Следующий этап – заполнение пищеводной манжеты воздухом. При этом обеспечивается сдавление вен в пищеводе, расправление смоченной гемостатическим препаратом марлевой салфетки, её контакт с точкой истечения крови. Зонд для химико-механического гемостаза начинает реализовывать свой эффект. Через 5 минут он извлекается вместе с марлевой салфеткой. Указанный временной промежуток выбран исходя из двух соображений. Во-первых, при этом обеспечивается достаточная экспозиция гемостатического препарата, обеспечивающая образование кровоостанавливающей плёнки. Во-вторых, выбранный временной промежуток крайне мал для того, чтобы вызвать какие-либо достоверные отклонения в состоянии организма пациента, больной лишь в течение считанных минут испытывает неприятные ощущения, связанные с установленным зондом. Последнее обстоятельство очень ярко контрастирует с

необходимостью оставить классический зонд-обтуратор с раздутыми манжетами на несколько часов.

Для первичной оценки работоспособности зонда для ХМГ он был испытан в условиях *in vitro* на стенде, имитирующем строение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (Рисунок 27). Созданная модель позволила наглядно продемонстрировать суть технической задумки, убедиться в возможности расправления марлевой салфетки раздуванием пищеводной манжеты зонда-обтуратора, довести надёжность устройства до необходимого уровня.



Рисунок 27 – Стенд, имитирующий пищевод с установленным в рабочее положение зондом для химико-механического гемостаза

Описанная выше конструкция зонда для химико-механического гемостаза была защищена Патентом Российской Федерации на полезную модель №210948 от 13 мая 2022 года. По итогам XXVI Московского международного Салона изобретений и инновационных технологий «Архимед» (28-30 марта 2023 года) изобретение «Зонд для химико-механического гемостаза» было удостоено почётного диплома от «Национального исследовательского технологического университета «МИСИС».

3.6. Создание экспериментальной модели кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода

Наличие доступной и, в то же время, достоверной экспериментальной модели кровотечения из ВРВ пищевода, очевидно, открывает в ходе проведения научных исследований новые возможности. Проведённый нами анализ продемонстрировал целый ряд потенциальных преимуществ, которые можно получить таким образом:

1. Становится возможной апробация лечебных методик любой степени проработки с внесением в них изменений по ходу эксперимента [126].
2. Нивелируются (в гуманитарном и юридическом отношении) не предусмотренные заранее негативные последствия применения новых лечебных методик [93, 214, 314].
3. Ускоряется процесс набора репрезентативной исследуемой группы [214].
4. Упрощается получение разрешений на проведение исследования [54].

Конкретно в нашем исследовании потребность в экспериментальной модели кровотечения из ВРВ пищевода была обусловлена необходимостью безопасно апробировать новый способ остановки кровотечения до привлечения к работе реальных пациентов. Вдобавок, мы считаем, что создание доступной, легко воспроизводимой модели кровотечения из вен пищевода можно рассматривать как вклад в общее дело исследования рассматриваемой патологии. Такая модель могла бы принести пользу в будущем в ходе и других научных работ.

Сама идея создания экспериментальной модели для отработки новых лечебных методик, естественно, не нова и не оригинальна. В специализированной литературе можно найти много примеров удачного применения такого подхода. Однако, если речь идёт о кровотечениях из ВРВ пищевода, подобная информация отсутствует. Соответственно, опереться на чужой опыт не удалось.

Уже на первом этапе работы по причине наличия недопустимых недостатков нами были отвергнуты полностью искусственная и кадаверная модели. Приоритетным направлением с самого начала стало создание

экспериментальной модели на лабораторном животном. Именно этот вариант оказался наиболее реальным способом решения поставленной задачи.

При выборе конкретного вида лабораторного животного для создания на нём модели, нами был проведён анализ, позволивший сформулировать ключевые требования:

1. Должна обеспечиваться сама принципиальная возможность формирования у животного изменений аналогичных изменениям, происходящим в организме человека на фоне портальной гипертензии.
2. Анатомия и физиология животного должны в максимальной степени напоминать человеческие.
3. По размерам и пропорциям тела животное должно быть близко к человеку, позволяя использовать те же инструменты, приборы и изделия, что и при работе с реальным больным.
4. Животное должно быть доступным и относительно дешёвым.
5. Работа с животным должна быть безопасна.

Список лабораторных животных, используемых в медицинских исследованиях достаточно большой. Однако, применяя указанные выше требования, мы последовательно отказались от большинства из них. Наиболее подходящими нами были признаны домашние свиньи. В плане анатомии и физиологии эти животные ближе к человеку, чем все остальные [22, 190, 268, 275, 283]. Данный тезис легко подтвердить, вспомнив о применении свиной селезёнки для ксеносорбции, экспериментах по переливанию свиной крови, обширном опыте операций на свиньях во многих вивариях в рамках учебного процесса. Размеры тела свиньи можно подбирать в широких пределах, вплоть до полного соответствия взрослому человеку [203]. Доступность – на высоком уровне вследствие массового разведения этих животных. Отсюда же относительная дешевизна.

Выбранный нами в итоге дизайн исследования подразумевал трансформацию организма домашней свиньи в экспериментальную модель кровотечения из ВРВ пищевода путём последовательного осуществления двух

этапов. На первом этапе необходимо вызвать у животного портальную гипертензию и дождаться расширения вен в пищеводе. На втором этапе необходимо спровоцировать начало кровотечения из изменённых вен. Именно оно создаёт точку приложения для тех новых лечебных методик, которые нуждаются в апробации.

3.6.1. Выбор способа формирования портальной гипертензии

В литературе описано несколько разных способов формирования портальной гипертензии у лабораторных животных. Каждый из возможных вариантов был подвергнут критическому анализу. При этом мы постоянно учитывали тот факт, что разрабатываемая нами модель должна быть по возможности легко воспроизводимой, удобной в формировании и недорогой. Большинство пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода – больные циррозом печени разной этиологии. С этой точки зрения кажется заманчивой идея вызвать и у нашего лабораторного животного цирроз печени со всеми вытекающими последствиями. Способы формирования цирроза печени в эксперименте действительно существуют. Они основаны на использовании гепатотоксичных веществ [65, 137, 155, 158, 182, 225, 276]. Главный недостаток этого метода – его длительность [45, 222]. Так, при использовании четырёххлористого углерода или тиоацетамида цирроз печени у животных формируется к 12-й неделе эксперимента, а при использовании крайне токсичного вещества диметилнитрозамина – к 5-й неделе [26]. И если при работе с мышами и крысами такая длительность эксперимента может рассматриваться как приемлемая, для свиней это не так. Столь длительное содержание, уход, кормление крупных животных является слишком накладным и трудоёмким. Даже если мы представим себе лабораторию с неограниченными ресурсами, исследование будет слишком растянутым во времени. Да и работа с токсичными субстанциями весьма сложна, требует соблюдения особых мер безопасности. По совокупности характеристик данный способ формирования портальной гипертензии был отвергнут.

В качестве одного из способов формирования пресинусоидальной внутрипечёночной портальной гипертензии в литературе описывается вариант, основанный на заражении лабораторных животных шистосомозом [140]. Такой подход нами всерьёз не рассматривался по причине малой доступности (необходимы церкарии паразитов *Schistosoma mansoni* или *Schistosoma japonicum*) и длительности (портосистемные шунты раскрываются к 9-й неделе).

Наиболее многообещающим представлялся вариант формирования внепечёночной портальной гипертензии путём стенозирования воротной вены [7, 65, 153, 193]. В этом случае суть гемодинамических изменений несколько отличается от того, что происходит при циррозе печени. Однако, важнее другое. Данный метод по литературным данным обеспечивал надёжное раскрытие портокавальных шунтов в кратчайшие сроки (4-7 суток), не требовал применения токсичных веществ или специфических биологических материалов, имел в своей основе сугубо механические манипуляции [169]. Поскольку нам требовалась модель не цирроза печени, а локальных изменений в пищеводе, внепечёночный вариант портальной гипертензии был признан допустимым.

Особенностью рассматриваемого варианта является необходимость достаточно точного уменьшения просвета воротной вены с обязательным условием сохранения тока крови по ней. Нужно найти «золотую середину». Если уменьшение просвета будет недостаточным, давление в воротной вене не сможет повыситься настолько, чтобы раскрылись и полноценно заработали портокавальные шунты. Если просвет сузить избыточно, лабораторное животное может погибнуть вследствие некроза печени, так как воротная вена играет огромную роль в трофике этого органа. Способом решения описанной задачи является частичное лигирование воротной вены. На выделенную хирургическим путём воротную вену перед перевязкой укладывается пелот – цилиндрический предмет определённого диаметра (обычно это игла). После затягивания лигатуры пелот вытягивается из-под неё, и, таким образом, формируется небольшое свободное пространство, позволяющее вене частично расправиться и обеспечить некоторый приток крови к печени. Подбирая диаметр укладываемого поверх

воротной вены пелота можно регулировать объём остаточного кровотока. Указанная методика применяется чаще всего на крысах, реже на мышах, кроликах и собаках. Именно она была выбрана нами как исходный вариант для нашей работы. Однако, дальнейший ход событий показал, что методы, хорошо работающие на одних лабораторных животных, могут не подходить для других.

Первые же результаты работы в операционной вивария выявили ряд препятствий для реализации исходного замысла:

1. Ввиду типичной дольчатости строения печени, воротная вена у свиньи имеет очень короткий ствол, быстро распадаясь на более мелкие ветви. Чётко дифференцировать её в условиях *in vivo* крайне тяжело. Раздельное лигирование ветвей очень трудоёмко. В случае, если какие-то ветви останутся незамеченными, портальная гипертензия просто не возникнет.

2. Для свиней, даже в пределах одной линии, характерен больший разброс размеров тела, чем для крыс и мышей. Соответственно, становится невозможным использование одного пелота стандартного диаметра для получения искомого эффекта. Индивидуальный подбор для каждого конкретного животного делает эксперимент менее предсказуемым и надёжным, к тому же нарушая стандартизацию процедуры. Даже если создать набор пелотов различного диаметра, возникнет техническая проблема. При маленьком шаге изменения диаметра набор получится очень громоздким и неудобным в применении, при большом шаге – будет слишком большая ступенчатость.

Перед исследовательской командой всталась задача модифицировать исходную методику. Итогом данного этапа работы стало решение производить сужение просвета воротной вены не за счёт лигирования на пелоте, а за счёт наложения пластикового хомута с многопозиционной защёлкой.

Было предложено использовать изделие, представляющее из себя пластиковый хомут промышленного изготовления длиной 290 мм и шириной 5 мм. На одном конце хомута имеется сужение, на другом защёлка. На поверхности хомута с одной стороны имеются многочисленные борозды, расположенные с шагом 1 мм, входящие в зацепление с язычком защёлки. Такая конструкция

позволяет замыкать хомут в кольцо с варьируемым диаметром. Описанное устройство представлено на Рисунке 28.



Рисунок 28 – Внешний вид пластикового хомута. Слева – хомут разомкнут, справа – хомут замкнут в кольцо

Предполагалась следующая техника операции. После выполнения верхнесрединной лапаротомии визуализируется печёночно-двенадцатиперстная связка. После надсечения брюшины с помощью диссектора выделяется и берётся на держалку холедох (Рисунок 29). Данная манипуляция не является сложной, так как холедох расположен поверхностно, безопасно отделяется от тканей, а для его окончательной дифференцировки можно использовать пункцию.

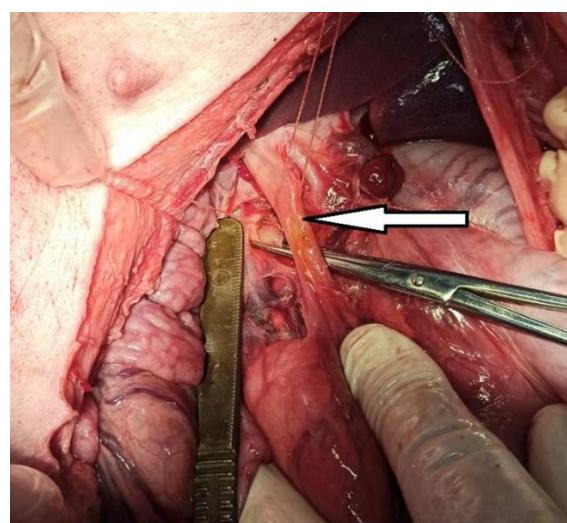


Рисунок 29 – Выделенный и взятый на держалку холедох (обозначен стрелкой)

Под печёочно-двенадцатиперстную связку в её средней части подводится зажим Фёдорова, им зажимается кончик хомута и последний протягивается. При этом хомут изгибается в форме буквы U, на «дне» которой находится связка (Рисунок 30).

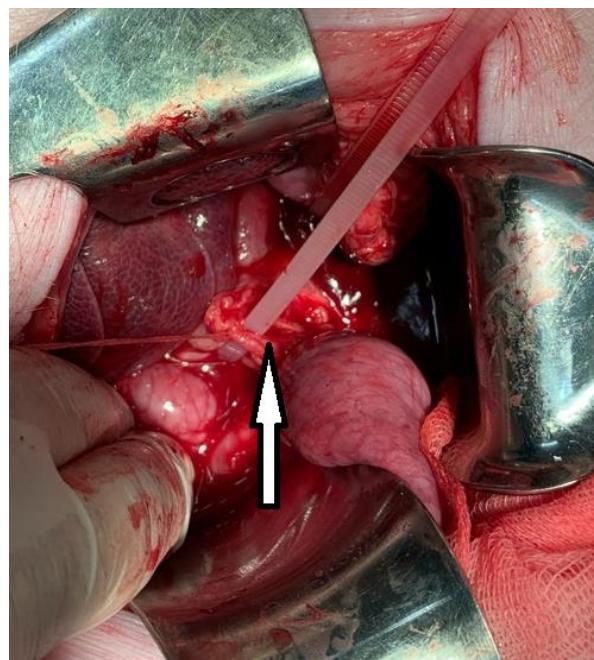


Рисунок 30 – Хомут протянут вокруг печёочно-двенадцатиперстной связки. Стрелкой обозначен лежащий поверх хомута, вне его петли холедох

Свободный кончик хомута проводится в щель, образующуюся между основным массивом связки и приподнятым на держалке холедохом, вводится в защёлку, кольцо замыкается. Внутри этого кольца оказывается вся печёочно-двенадцатиперстная связка со всеми её элементами кроме холедоха. Таким образом исключается развитие у животного механической желтухи в послеоперационном периоде.

Следующий этап операции предполагал затягивание хомута до нужного диаметра. Наличие многопозиционной защёлки позволяет зафиксировать любой выбранный размер образованного кольца (Рисунок 31).

Данная манипуляция неизбежно приводила бы к пережатию не только ветвей воротной вены, но и печёочной артерии, также проходящей в толще печёочно-двенадцатиперстной связки. Этот факт, однако, не препятствует

получению искомого эффекта и не должен приводить к гибели лабораторного животного. Лимитированное сдавление связки и большая величина давления крови в артерии по сравнению с веной обеспечивают сохранение артериального кровотока. В то же время, благодаря этому допущению, исчезает необходимость такой длительной, достаточно сложной и грозящей развитием кровотечения манипуляции как выделение печёночной артерии.



Рисунок 31 – Хомут затянут на печёночно-двенадцатиперстной связке

На заключительном этапе операции оставшийся свободным конец хомута скусывается кусачками, лапаротомная рана ушивается.

Предполагалось, что использование пластикового хомута для создания портальной гипертензии имело бы перед «лигатурным» способом следующие преимущества:

1. Становится возможным порционное одновременное пережатие нескольких ветвей воротной вены без необходимости поиска её основного ствола.
2. Эффективность метода не подвержена влиянию такого фактора, как различия в диаметре сосудов у животных с разными размерами тела.
3. Отсутствие необходимости создания набора пелотов разного диаметра.

Один размер хомута подходит для животных с разными размерами тела.

4. Благодаря тому, что хомут имеет значительную ширину (5 мм), он не прорезает ткани и делает возможным пережатие печёночно-двенадцатиперстной связки *en masse*. Указанное обстоятельство позволяет избежать необходимости в длительном, кропотливом, чреватом кровотечениями выделении из толщи связки отдельных сосудов.

Для оценки выполнимости указанного выше алгоритма было выделено пять свиней. Практически сразу была отмечена техническая простота предложенных манипуляций. Их выполнение не потребовало ни специфических навыков, ни специальных инструментов. Время, затрачиваемое на операцию от разреза до наложения последнего шва, не превышало 25 минут. Особо хотелось бы отметить практически нулевую кровопотерю. С точки зрения доступности и воспроизводимости предложенный алгоритм полностью соответствовал нашим требованиям. Результаты, касающиеся формирования портальной гипертензии у животного, заслуживают отдельного разговора и будут представлены ниже, как и подробное описание хода эксперимента. На данном этапе ограничимся констатацией факта, что сдавление элементов печёночно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутом с многопозиционной защёлкой является достаточно простой манипуляцией, лишённой недостатков «лигатурного» способа формирования портальной гипертензии при использовании в качестве лабораторного животного домашней свиньи.

3.6.2. Обоснование величины потребного сужения воротной вены

Дизайн проводимого экспериментального исследования в качестве ключевого момента предполагает уменьшение доступного для прохождения крови диаметра воротной вены, что должно приводить к увеличению давления крови в ней. В данной ситуации логичным является стремление научно обосновать величину потребного сужения. Эта задача только на первый взгляд кажется легко решаемой. По факту, попытка получить ответ на поставленный вопрос требует целого ряда теоретических допущений, ознакомления с

принципами гидравлики, и даже это не гарантирует положительного результата. Изучение нами сути вопроса привело к следующему видению складывающейся ситуацию.

Между площадью поперечного сечения воротной вены и давлением крови в ней имеется обратная связь: сдавливая воротную вену (и, соответственно, снижая площадь поперечного сечения, через которое идёт кровь) мы повышаем давление крови и наоборот. Логично, что потребная величина сужения воротной вены определяется тем значением давления крови, которое мы хотим получить. Для быстрого и полного раскрытия портокавальных анастомозов давление в системе воротной вены должно стать максимально возможным. Отсюда стремление предельно сузить русло воротной вены. С другой стороны, лабораторное животное должно оставаться живым как минимум несколько суток (очевидно, ждать более раннего расширения вен в пищеводе не приходится). Соответственно, в организме не должно возникать несовместимых с жизнью расстройств. Отсюда категорический запрет на полное перекрытие кровотока по воротной вене. Если допустить этот вариант у лабораторного животного может развиться некроз печени.

Исходя из описанных выше ограничительных рамок, ключевой вопрос логично должен формулироваться следующим образом: какое минимальное значение давления в воротной вене будет приводить к включению в работу портокавальных анастомозов? Именно при таком давлении с одной стороны будет достигнут искомый результат (раскрытие шунтов), а с другой – будет обеспечен максимально возможный поток крови, обеспечивающий трофику печени.

Для понимания проблемы представим себе суть изменений направления течения крови, происходящих в организме на фоне формируемой нами портальной гипертензии. В норме кровь сбрасывается из пищеводных вен в левую желудочную вену, а из неё в воротную. В описанном фрагменте венозной системы давление последовательно снижается. Это логично, кровь, как и любая другая жидкость в замкнутой системе трубок, течёт из области с большим давлением в область с меньшим давлением. Сдавив воротную вену дистальнее

места впадения левой желудочной вены, мы создаёт препятствие току крови. Кровь, как и другие жидкости, практически несжимаема. Поэтому при сохранённом на прежнем уровне притоке проксимальнее места сужения начинается рост давления. Какое-то время он компенсируется растяжением вены и депонированием крови в ней, но затем начинаются процессы перераспределения потоков крови. В какой-то момент давление в воротной вене сравняется с давлением в её притоках и произойдёт их «запирание», они больше не смогут нести свою кровь в воротную вену. Дальнейший рост давления в воротной вене приведёт к тому, что оно превысит давление в притоках, и возникнет обратный нормальному ток венозной крови. Нам в контексте нашего исследования интересен тот факт, что кровь потечёт из воротной вены в левую желудочную вену, далее в пищеводные вены, которые, собственно, и будут растягиваться, подвергаясь варикозной трансформации.

Теоретически, если знать исходную величину давления крови в воротной вене и давление в левой желудочной вене, можно попытаться рассчитать необходимое изменение площади поперечного сечения первой, чтобы она сравнялась с последней. С точки зрения классической гидродинамики в данной ситуации могла бы помочь формула Дарси (1), определяющая потери давления на гидравлических сопротивлениях.

$$\Delta P = \xi \cdot \frac{V^2}{2} \cdot \rho \quad (1)$$

В данной ситуации ΔP это разница между исходным значением давления в воротной вене и давлением в левой желудочной вене (оно же нами рассматривается как пороговая величина давления в воротной вене, которое необходимо превысить). Из этого равенства можно получить значение величины ξ – коэффициент потерь или коэффициент Дарси. Далее, подставив это число в формулу для расчёта коэффициента Дарси при внезапном сужении трубы (2) (а именно такой эффект даёт наложенный нами хомут), можем получить

соотношение площадей поперечного сечения исходного сосуда и сосуда после сужения.

$$\xi = \frac{1 - S_2/S_1}{2} \quad (2)$$

Казалось бы, теоретическое обоснование есть, можно приступать к расчётам. Однако, на практике сделать это оказалось невозможно. Главная тому причина – кровеносная система живого организма на порядок сложнее, чем просто совокупность собранных определённым образом трубок. Классическая гидродинамика в данной ситуации не работает. Поясним, что мы имеем ввиду.

Указанные выше расчёты будут действительны при одном важном условии – расход жидкости (объём, проходящий через сосуд за единицу времени) должен оставаться постоянным. Но именно это условие выполняться не будет.

Во-первых, в условиях повышения давления в системе воротной вены кардинально меняются условия для венозного возврата от непарных органов брюшной полости, «пропускная способность» рассматриваемого участка кровеносной системы становится меньше. Не случайно у пациентов с портальной гипертензией очень часто возникают специфические изменения в пищеварительном тракте, в частности портальная гастропатия, энтеропатия. Учитывая объём и характер той части венозного бассейна, с которой кровь должна притекать в воротную вену, спрогнозировать уровень этого снижения притока крайне затруднительно.

Во-вторых, на объём притекающей в воротную вену крови очевидно будут оказывать влияние портокавальные шунты, расположенные вне рассматриваемой зоны. Как известно, помимо анастомозов в стенке кардиального отдела желудка и брюшной части пищевода есть ещё 3 группы шунтов: портокавакавальный анастомоз в передней брюшной стенке, анастомоз в стенке восходящей и нисходящей ободочных кишок (система Ретциуса), анастомоз в стенке прямой

кишки. Соответственно, необходимо чётко учитывать работу этих шунтов и переток крови по ним.

В-третьих, самый главный в контексте нашего исследования участок – место впадения левой желудочной вены в воротную вену – работает в случае портальной гипертензии как своеобразный клапан избыточного давления. Возникающий по левой желудочной вене обратный ток крови снижает давление в воротной вене (в этом, собственно, и заключается его компенсаторная функция). При этом, направление, объём перетекающей крови, давление в воротной вене – динамично меняющиеся параметры, связь между которыми имеет очень сложный для прогнозирования характер.

К описанным выше проблемам «гидродинамического характера» можно добавить ещё несколько неприятных моментов технического и анатомического плана. Определение давления в воротной, левой желудочной венах, линейной скорости кровотока в суженом участке воротной вены – технически весьма непростые задачи. Так как основной ствол воротной вены у свиньи очень короткий, его обнаружение технически сложно, а раздельная работа со всеми ветвями воротной вены – не реалистична.

Из всего выше сказанного можно сделать только один вывод. Достоверный количественный расчёт необходимой для раскрытия портокавальных анастомозов степени сужения воротной вены требует филигранной оценки огромного количества трудно поддающихся учёту факторов. Сложность необходимой для этого работы не сопоставима с ценностью тех данных, которые могут быть получены на выходе. Выполнение такой работы – нерационально.

Полученный вывод означает, что необходимо концептуально изменить сам подход к решению поставленной задачи. Если рассчитать необходимую степень сужения воротной вены не представляется возможным, её надо подобрать эмпирическим путём в ходе эксперимента. Именно в этом направлении была продолжена наша работа.

Замысел достаточно логично вытекал из того результата, который было необходимо получить. На нескольких выделенных лабораторных животных

необходимо в разной степени, с определённым фиксированным шагом, пережать воротную вену и определить, какой из вариантов является лучшим. Лучшим признаётся тот вариант, который характеризуется максимальным стенозированием воротной вены при условии выживания лабораторного животного в сроки, необходимые для развития расширения вен пищевода. Главным недостатком описанного подхода является необходимость исключения нескольких лабораторных животных из основной части эксперимента для решения второстепенной задачи. Однако, поскольку другие варианты обладают значительно большими недостатками, мы пошли по этому пути.

Принятый нами для сужения воротной вены способ – наложение пластикового хомута с многопозиционной защёлкой – оказался достаточно удобным в плане формирования разных степеней сдавления печёочно-двенадцатиперстной связки. Хомут можно было затянуть до любого необходимого диаметра, на нём заранее можно было поставить цветную метку, соответствующую нужной длине окружности, перемещение хомута через защёлку сопровождалось характерным щелчками, каждый из которых свидетельствовал, что длина окружности уменьшилась на 1 мм (шаг борозд, входящих в зацепление с язычком защёлки).

Однако, после начала оперативной работы на животных достаточно быстро стало понятно, что ориентироваться на выраженную в мм длину окружности, образованной хомутом, нежелательно. Если пойти по такому пути, мы не сможем нивелировать один из описанных нами ранее недостатков «лигатурного» метода формирования портальной гипертензии: характерный для свиней выраженный разброс значений размера тела не позволяет для всех лабораторных животных использовать одну фиксированную цифру, описывающую замыкание хомута. Поэтому в ходе эксперимента нами был выработан особый алгоритм пережатия печёочно-двенадцатиперстной связки.

Первоначально хомут затягивается до диаметра кольца около 2 см. Эта величина не обеспечивает сдавления воротной вены и является своеобразной отправной точкой для следующего этапа. Далее хомут затягивается путём

пошагового смещения защёлки «на два щелчка» (язычок защёлки перескакивает через две борозды на поверхности хомута, что уменьшает длину окружности на 2 мм). После каждого шага выдерживается пауза длительностью 1 минута. Пошаговое сужение окружности хомута продолжалось до появления признаков достаточной для целей эксперимента степени сдавления печёочно-двенадцатиперстной связки.

Проведённая отработка методики привела нас к решению считать основным признаком того, что хомут затянут в достаточной степени, увеличение частоты сердечных сокращений животного на 30% от исходного уровня. Во время первых же операций мы заметили, что организм свиньи очень чутко реагирует на уменьшение притока крови к печени изменениями гемодинамики. Очевидно, включался принцип обратной связи, тахикардия была призвана нормализовать объём крови, проходящий через печень. Как только хомут начинал давить на печёочно-двенадцатиперстную связку, отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений. Величина тахикардии была пропорциональна степени сдавления. Указанная выше цифра необходимого увеличения частоты сердечных сокращений – 30% – была подобрана эмпирическим путём. Количественный характер параметра делал его использование удобным и достаточно точным. Необходимое техническое оснащение – соединённый с кардиомонитором пульсоксиметр, закреплённый на хвосте животного.

Помимо основного признака достаточной степени пережатия печёочно-двенадцатиперстной связки, нами было отмечено три дополнительных.

Во-первых, при достаточно сильно затянутом хомуте можно было визуально наблюдать набухание воротной вены и её ветвей в пределах печёочно-двенадцатиперстной связки (Рисунок 32). Использованию данного признака как основного препятствовала невозможность его количественной оценки.

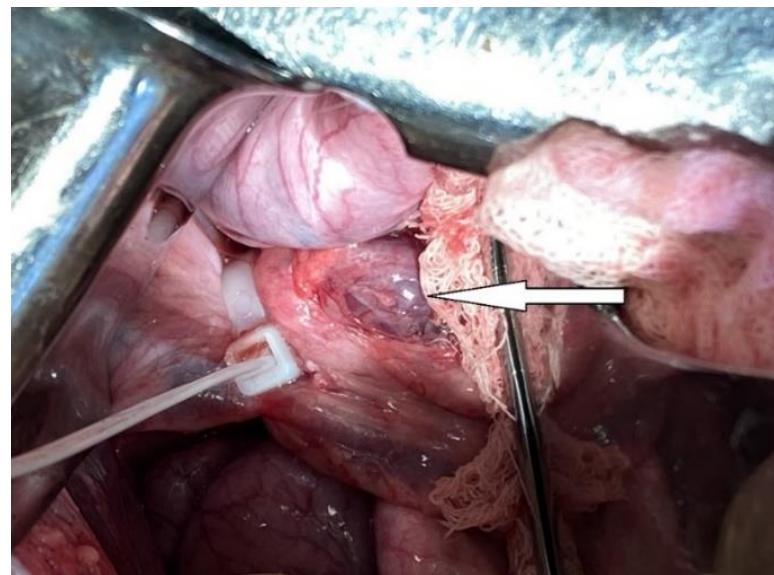


Рисунок 32 – Расширявшаяся проксимальнее наложенного хомута воротная вена (обозначена стрелкой)

Во-вторых, при затягивании хомута очень быстро менялось кровенаполнение лежащих на поверхности желудка вен. Они утолщались, становились более тёмными (Рисунок 33). Как и в случае с набухающей воротной веной, количественная оценка этого признака крайне затруднена.

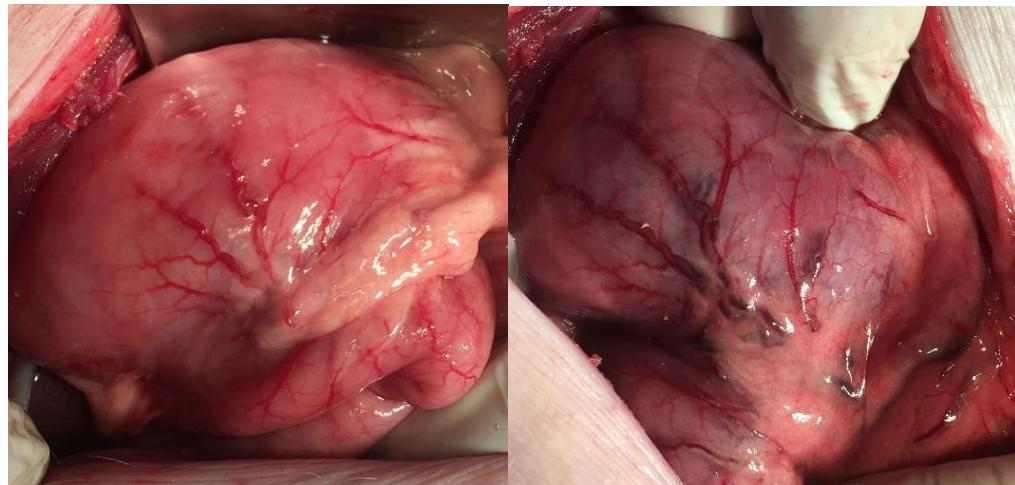


Рисунок 33 – Внешний вид желудка животного до (слева) и после (справа) затягивания хомута на печёночно-двенадцатиперстной связке

В-третьих, визуально определялось изменение кровенаполнения печени. В норме её поверхность имеет одинаковый цвет на всех участках. При ограничении притока крови, на поверхности становились видны участки, отличающиеся от

окружающих более бледной окраской. К сожалению, этот признак показал себя как нестабильный, возможность его выявления в очень большой степени зависела от характера освещения, возникающих на поверхности печени бликов.

Ранее уже указывалось, что для отработки методики пережатия элементов печёночно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутом было выделено пять свиней. Естественно, что на этих же животных после проведения хомута испытывались и варианты определения необходимой степени его затягивания. Предложенный нами алгоритм показал себя как достаточно простой в осуществлении и легко воспроизводимый. Безусловно, работа на животном требовала внимания и чёткого выдерживания методических рекомендаций. Отклонения от выработанного алгоритма могли привести к отрицательному результату.

В контексте нашего исследования наиболее важна была эффективность метода в плане формирования портальной гипертензии. Она оказалась достаточной. Подробное освещение и подтверждение этого факта будет приведено ниже, в отдельном разделе.

3.6.3. Ход и техника эксперимента по формированию портальной гипертензии у лабораторного животного

В результате анализа литературных данных и опыта исследований в сфере формирования портальной гипертензии у лабораторных животных, нами была сформирована теоретическая модель предстоящего эксперимента, вобравшая в себя целый ряд решений, признанных нами наиболее соответствующими поставленной задаче. Кратко перечислим ключевые из них:

1. Лабораторное животное – домашняя свинья.
2. Способ формирования портальной гипертензии – наложение на элементы печёночно-двенадцатиперстной связки пластикового хомута с многопозиционной защёлкой.

3. Степень сдавления элементов печёночно-двенадцатиперстной связки – до увеличения частоты сердечных сокращений животного на 30% от исходного уровня в сочетании с визуально наблюдаемым изменением кровенаполнения воротной вены и вен на поверхности желудка.

4. Каждое животное должно быть подвергнуто двум операциям. Во время первичной создаются условия для развития портальной гипертензии и раскрытия портокавальных шунтов. Во время повторной операции контролируется достижение заданных результатов эксперимента.

Местом проведения эксперимента, как уже отмечалось ранее, стала ветеринарная операционная вивария Рязанского государственного медицинского университета. Объект экспериментальной деятельности – пять лабораторных животных – домашние свиньи породы Крупная белая. Вес тела животных 30-35 кг, все самки. За сутки до запланированной операции животные доставлялись в виварий РязГМУ. С момента прибытия в виварий до операции животные не кормились, получали только воду.

Проводимое животным анестезиологическое пособие в ходе эксперимента было несколько видоизменено. Первоначально оно имело следующий вид.

Работа начиналась с проведения животному, помещённому в клетку, вводного внутримышечного наркоза препаратом Золетил. После того как животное засыпало, оно транспортировалось в операционную, фиксировалось на операционном столе, проводилась венепункция, устанавливалась следящая аппаратура. Далее, после введения дополнительной дозы Золетила, животному выполнялась верхняя трахеостомия. К трахеостомической трубке подключался наркозный аппарат и начинался поддерживающий эндотрахеальный наркоз препаратом Севофлуран в режиме спонтанного дыхания. После окончания операции трахеостомическая трубка извлекалась, трахеотомное отверстие ушивалось. Свинья, всё ещё находящаяся в наркозном сне, перемещалась в загон, где уже происходило окончательное пробуждение. При повторной операции все действия повторялись с той только разницей, что трахеостомия производилась после снятия швов через уже имеющуюся рану, а наркоз заканчивался не

пробуждением свиньи, а её умерщвлением для вывода из эксперимента. Эвтаназия животного осуществлялась подачей инертного газа (азота).

Описанный выше алгоритм был применён нами всего один раз, так как сразу проявила себя одна важная проблема. К моменту повторной операции у животного возник ярко выраженный нагноительный процесс в области трахеотомного разреза. При осмотре выявлялись гиперемия и флюктуация. Во время операции после снятия швов и разведения раны выделилось около 5 мл сливкообразного гноя с колибациллярным запахом. Все ткани в ране были отёчны, инфильтрированы. Процедура установки трахостомической трубки через уже имеющееся отверстие в стенке трахеи была проведена с огромным трудом. Отдельно необходимо отметить, что в области основного оперативного вмешательства (разрез передней брюшной стенки, брюшная полость) не было выявлено ни малейших признаков нагноительного процесса. Очевидно, что проблема заключалась не в нарушении требований асептики. Дело в том, что после извлечения трахеостомической трубки у свиньи оставался не спадающийся канал, через который содержимое трахеобронхиального дерева напрямую попадало в подкожную клетчатку.

Теоретически, выявленное обстоятельство не создавало критических препятствий для проведения эксперимента. В то же время мириться с систематическим нагноением трахеотомной раны не хотелось. Оно серьёзно затрудняло бы повторную трахеостомию, доставляло бы животному дополнительные страдания, оказывало бы влияние на его общее состояние. Было принято решение поменять характер анестезиологического пособия.

Возможным выходом из ситуации могла стать интубация трахеи, выполняемая не через трахеотомное отверстие, а через рот животного. Однако, этот вариант был нами отвергнут. Дело в том, что интубация свиньи через рот – весьма необычная манипуляция, требующая специального оснащения (длинные клинки ларингоскопов), особой техники (например, помещения свиньи в позу «сфинкса»), весьма специфических навыков анестезиолога. При неудачной попытке интубации животное может погибнуть от асфиксии ещё до начала

оперативного вмешательства. Безусловно, мы не утверждаем, что эта манипуляция не выполнима. Напротив, существует достаточное количество исследовательских центров, где она поставлена на поток. Однако, поскольку в качестве одного из ключевых требований к создаваемой нами модели являлись простота и лёгкая воспроизводимость, мы решили пойти по другому пути.

Предполагаемые нами длительность и травматичность оперативного вмешательства были невелики. Соответственно, допустимо было использование неглубокого наркоза в сочетании с дополнительными способами обезболивания. В основу такого варианта анестезиологического пособия лёг всё тот же внутримышечный наркоз препаратом Золетил. На этапе выполнения лапаротомии дополнительное обезболивание достигалось выполнением инфильтрационной местной анестезии 0,25% раствором Новокаина на всём протяжении предполагаемого разреза. На основном этапе оперативного вмешательства производилась ингаляция препарата Севофлуран в смеси с кислородом в режиме спонтанного дыхания, только не через трубку (эндотрахеальную или трахеостомическую), а через специальная маску, надетую на морду свиньи. В некотором смысле такой вариант даже лучше первой использованной нами схемы: вообще нет необходимости накладывать трахеостому, а это экономит время, силы, уменьшает операционную травму у животного. При этом, некоторое снижение эффективности наркоза и неизбежная при масочном варианте исполнения частичная потеря ингаляционного препарата, никоим образом не сказались на проводимом эксперименте.

Четыре из пяти животных на данном этапе эксперимента было прооперировано с использованием описанного выше алгоритма. Во всех этих случаях констатированы адекватный уровень обезболивания (исходя из двигательных реакций свиньи, характера гемодинамики), отсутствие помех для работы хирурга. Золетил вводился внутримышечно из расчёта 1 мл/кг массы тела животного один раз в 40 минут. Учитывая длительность проводимых нами операций, зачастую препарат вводился однократно. Севофлуран вводился исходя из достижения минимальной альвеолярной концентрации равной 2-3, наркозный

аппарат выставлялся на подачу 90 литров газовой смеси в минуту. Именно описанная выше схема анестезиологического пособия была принята в качестве основной и использовалась на протяжении всего оставшегося эксперимента.

Во всех пяти случаях эксперимент имел жёсткую привязку к дням недели. Первичная операция выполнялась во вторник, повторная – в пятницу. Такой вариант был выбран по ряду причин. С одной стороны, он позволял минимизировать общее время пребывания лабораторного животного в виварии, и, соответственно, трудозатраты на уход за ним. Животное в понедельник забиралось с животноводческого комплекса, во вторник уже оперировалось, в пятницу выводилось из эксперимента. К тому же отпадала необходимость оставлять животное в виварии на выходные дни, когда возможности для обеспечения ухода по понятным причинам уменьшались. С другой стороны, между первичной и повторной операциями проходило 3 суток. Исходя из литературных данных, этого времени было достаточно для раскрытия портокавальных анастомозов.

Во всех случаях операция выполнялась бригадой из двух человек. От ассистента не требовалось обладания какими-либо специальными навыками, при использовании ранорасширителей операция могла выполняться одним хирургом.

После погружения свиньи в наркоз и получения разрешения от врача-анестезиолога на начало работы производилась инфильтрационная анестезия 0,25% раствором Новокаина передней брюшной стенки по средней линии живота от мечевидного отростка до пупка. Затем через зону инфильтрации производилась лапаротомия. Средняя длина лапаротомного разреза составила 11,6 см. Дальнейший ход операции был подробно описан ранее, серьёзных отклонений от принятой схемы не было ни в одном случае. Лапаротомная рана ушивалась послойно отдельными узловыми швами. Повязки на раны не накладывались (с учётом типичного поведения свиньи делать это бесполезно), производилась их обработка антисептиком. Внешний вид ушитой лапаротомной раны животного представлен на Рисунке 34.



Рисунок 34 – Внешний вид ушитой лапаротомной раны животного

Среднюю длительность операций высчитывать нецелесообразно, так как работа носила экспериментальный характер и включала в себя поисковые моменты, увеличивающие продолжительность манипуляции. В то же время, можно констатировать, что последняя, пятая операция, рассматриваемая как эталонная, продлилась от разреза до наложения последнего шва 22 минуты.

Исходя из дизайна исследования, длительность наблюдения животных в послеоперационном периоде составила 3 суток. Из пяти животных четыре остались живы и могли быть подвергнуты на 4-е сутки повторному оперативному вмешательству. Погибла одна свинья – №3. Этот случай требуется описать подробнее.

К моменту начала работы на третьем животном схема проводимого вмешательства в целом была уже сформирована. Операция прошла в штатном режиме. При исходном уровне 72 уд/мин к моменту прекращения затягивания хомута частота сердечных сокращений составила 110 уд/мин, были визуализированы второстепенные признаки достаточной степени сдавления печёночно-двенадцатиперстной связки. На этапе ушивания лапаротомной раны мы обратили внимание на нестабильность гемодинамики животного. Частота сердечных сокращений продолжала прогрессивно увеличиваться. В течение 8 минут она достигла величины 206 уд/мин. Медикаментозные воздействия, проводимые врачом-анестезиологом, эффекта не имели. У животного произошла остановка дыхания и сердцебиения. Сразу же свинья была интубирована, начата

аппаратная искусственная вентиляция лёгких. Однако, реанимационные мероприятия были безуспешны, животное погибло.

Сложившаяся ситуация была тщательно проанализирована. В первую очередь, было необходимо установить причины произошедшего. Пошагово разобрав проведённое вмешательство, мы выявили две ошибки, ставшие ключевыми.

Во-первых, затягивание хомута было остановлено слишком поздно. Исходная величина частоты сердечных сокращений была превышена на 53%. Здесь сыграл свою роль тот факт, что у животного пульс изначально был ниже, чем у ранее прооперированных свиней, это не было учтено.

Во-вторых, затягивание хомута было произведено слишком быстро. Имевшая место во время операции спешка привела к тому, что не была выдержаня необходимая низкая скорость процесса (2 мм в минуту). В результате, компенсаторные реакции организма животного, которые мы использовали как маркер, просто не успели себя проявить.

Случай гибели животного на операционном столе позволил нам сделать два вывода:

1. Избыточное сдавление элементов печёночно-двенадцатиперстной связки способно привести к гибели лабораторного животного за временной промежуток, измеряемый минутами. Механизм смерти в данной ситуации никоим образом не связан с печёночной недостаточностью (она просто не успевает развиться за столь короткий срок). Судя по всему, имеет место рефлекторная остановка сердца.

2. Предложенный нами алгоритм проведения оперативного вмешательства по формированию портальной гипертензии достаточно прост, но требует чёткого соблюдения. Затягивание хомута на печёночно-двенадцатиперстной связке можно признать наиболее ответственным этапом операции. Его скорость должна быть строго лимитирована для точного определения момента остановки.

Тем не менее, четыре из пяти свиней благополучно перенесли первичную операцию, что позволило продолжить работу. Подробная оценка состояния животных между операциями исходя из дизайна нашего исследования не

требовалась. Поэтому мы ограничивались лишь наблюдением. Состояние животных можно описать как средней степени тяжести. Они были малоактивны, практически не ели, в первые сутки после операции в двух случаях из четырёх имела место рвота желудочным содержимым с примесью желчи. Признаков механической желтухи не отмечено ни у одной свиньи. К 4-м суткам послеоперационного периода в состоянии отмечалась некоторая положительная динамика.

Как уже указывалось выше, целью повторной операции являлся контроль достижения целей эксперимента, качественная и количественная оценка его результатов. На 4-е сутки послеоперационного периода всем трём животным была выполнена релапаротомия. В ходе ревизии нас интересовали три аспекта:

1. Локальные изменения в зоне наложения хомута.
2. Признаки портальной гипертензии.
3. Состояние вен пищевода.

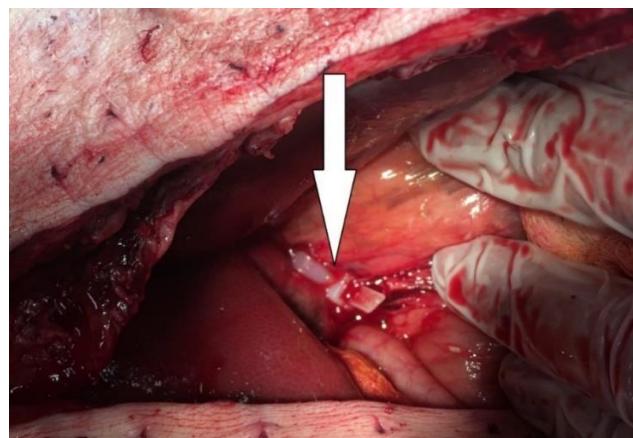


Рисунок 35 – Внешний вид хомута на печёочно-двенадцатиперстной кишке (обозначен стрелкой) во время релапаротомии

В зоне наложения хомута на элементы печёочно-двенадцатиперстной связки картина была идентичной у всех четырёх животных. Сама связка визуально была не изменена. Хомут лежал на том же участке, где и был затянут, признаков его миграции не было. Отмечалось неглубокое «врезывание» хомута в ткани связки без явного повреждения последних (Рисунок 35).

При оценке наличия признаков портальной гипертензии результаты у разных животных отличались. У свиньи, которая была прооперирована первой, признаков портальной гипертензии обнаружено не было. При ревизии органов брюшной полости картина полностью соответствовала исходной. Вероятно, это стало следствием того, что, не накопив достаточного опыта, мы во время первичной операции в недостаточной степени затянули хомут и, соответственно, не вызвали необходимых нарушений гемодинамики в системе воротной вены. Были сделаны соответствующие выводы, внесена корректировка в алгоритм затягивания хомута (он окончательно приобрёл вид, описанный ранее). В результате у второго, четвёртого и пятого животных при повторной операции были выявлены одинаковые типичные изменения со стороны органов брюшной полости.

К признакам портальной гипертензии, обнаруживаемым визуально при ревизии брюшной полости, можно отнести два пункта.

1. Появление в брюшной полости животного асцитической жидкости. Во время первичной операции в брюшной полости прозрачный светло-жёлтый выпот присутствовал, однако в ничтожных количествах (в отлогих местах можно было с трудом аспирировать не более 8 мл). При выполнении повторной операции объём жидкости, которую можно было собрать, достигал 220 мл.

2. Венозное полнокровие селезёнки. Её цвет во время повторной операции можно было описать как насыщенно-бордовый с фиолетовым оттенком, что явно контрастировало с типичной окраской этого органа.

Отдельно необходимо упомянуть об изменениях со стороны печени. Здесь наоборот, было отмечено малокровие. Окраска органа стала розовой с желтоватым оттенком и была намного менее яркой, чем типичный для свиной печени насыщенный бордовый цвет (Рисунок 36). Указанные изменения не имеют отношения к портальной гипертензии. Для нас они важны тем, что доказывают эффективность наложенного нами хомута как средства уменьшения притока крови к печени. Признаков некроза печени, явных деструктивных изменений в ней не выявлено.

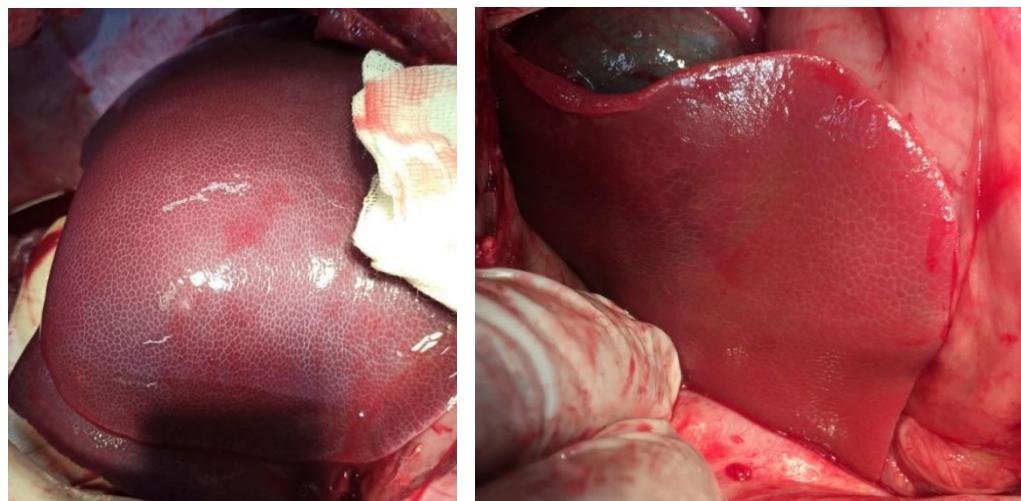


Рисунок 36 – Внешний вид печени животного на первичной (слева) и на повторной (справа) операциях

Наиболее важным для нас компонентом ревизии стала оценка состояния вен пищевода. Во-первых, эти изменения также могут рассматриваться как признак портальной гипертензии. А во-вторых, это было очень важно в контексте дальнейшего моделирования кровотечений из вен пищевода. Животным производилась гастротомия в верхней трети тела желудка, затем разрез продлевался до кардиоэзофагеального перехода с дальнейшим переходом на стенку абдоминального отдела пищевода. При этом нижняя треть пищевода раскрывалась и становилась возможной визуальная оценка состояния её слизистой оболочки и венозной системы.

Картина, обнаруженная при вскрытии нижней трети пищевода у второго, четвёртого и пятого животных, была следующая. Через слизистую оболочку розового цвета просвечивались и хорошо дифференцировались визуально 3-4 венозных стволов в виде сероватых тяжей различного диаметра – от 1,5 до 3 мм. Наиболее крупные из этих стволов выбухали в просвет пищевода на 1,5-2 мм, в их структуре начинал прослеживаться извитой характер. Признаков нарушения целостности слизистой оболочки над венозными стволами, «красных маркеров» не было. Указанные изменения в пищеводе представлены на Рисунке 37.

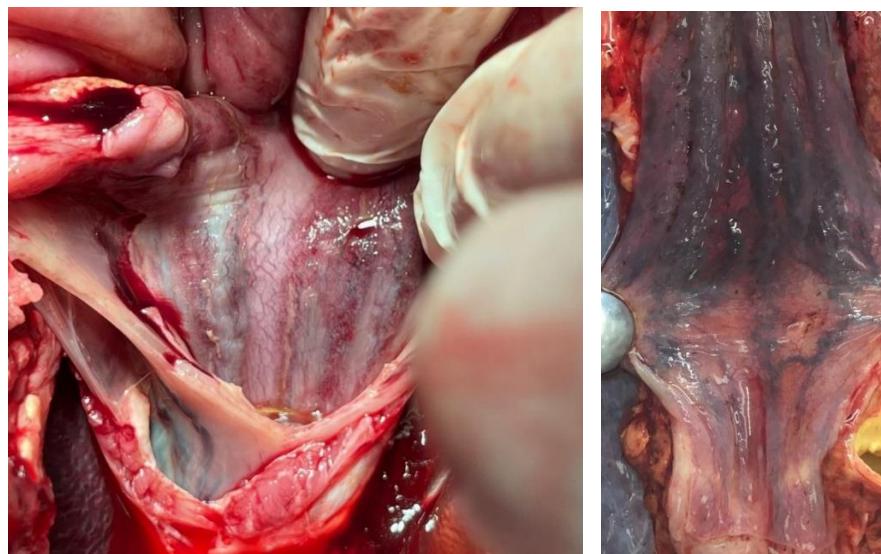


Рисунок 37 – Внутренняя поверхность нижней трети пищевода у животного во время повторной операции (слева). Справа для сравнения представлена картина внутренней поверхности пищевода на аутопсии у умершего пациента с портальной гипертензией

Описанная картина с точки зрения эндоскописта расценивается как изолированное варикозное расширение вен пищевода по стволовому типу. Если применить классификацию Шерцингера, констатируется I степень процесса. Учитывая тот факт, что упомянутая классификация всё-таки рассчитана на человека, у более мелкого животного, вероятно, степень процесса надо рассматривать как II.

Оценка состояния желудка принесла ряд неожиданных наблюдений. Отметим сразу, что интересовавшая нас варикозная трансформация вен кардиального отдела желудка обнаружена не была. Внимание привлекли два других факта.

1. При осмотре наружной поверхности желудка ещё до вскрытия его просвета в области каудоэзофагеального перехода и кардиального отдела выявлена густая сеть мелких поверхностно расположенных сосудов (Рисунок 38).
2. У двух из трёх животных в кардиальном отделе желудка при вскрытии его просвета выявлены обширные эрозированные поверхности, покрытые фибрином (Рисунок 39).



Рисунок 38 – Наружная поверхность желудка в зоне кардиоэзофагеального перехода, вид во время повторной операции

Указанные выше факты не имеют прямого отношения к моделированию портальной гипертензии и вряд ли могут найти какое-то практическое применение. Однако, с нашей точки зрения, рассмотренные находки отражают серьёзный характер изменений динамики кровотока в зоне нижней трети пищевода и кардиального отдела желудка лабораторного животного, а также вызванные ими трофические расстройства.



Рисунок 39 – Внутренняя поверхность кардиального отдела желудка животного на повторной операции. Стрелкой обозначен просвет пищевода

Для выявления изменений состояния внутренних органов у 3 животных нами был взят биологический материал для проведения гистологического

исследования. Источниками материала стали печень, селезёнка, пищевод. Забор производился после умерщвления свиньи и вывода её из эксперимента. В качестве образцов для сравнения выступали препараты, изготовленные из биопсийного материала, полученного от животных, не подвергавшихся каким-либо манипуляциям в гепатопанкреатодуodenальной зоне. Изготовленные препараты окрашивались по Ван Гизону, гематоксилином и эозином, а затем исследовались при 100- и 200-кратном увеличении с помощью микроскопа.

При исследовании препаратов печени отмечено сохранение дольчатого строения. Наблюдалось выраженное разрастание соединительнотканых септ с признаками разволокнения коллагеновых волокон. Гепатоциты были увеличены в размере, границы между клетками четко не дифференцировались. Синусоидальные гемокапилляры и центральные вены были расширены, малокровны. Отмечалось увеличение количества желчных протоков. Артерии и вены триад также были малокровны. Описанная картина представлена на Рисунке 40 и Рисунке 41.

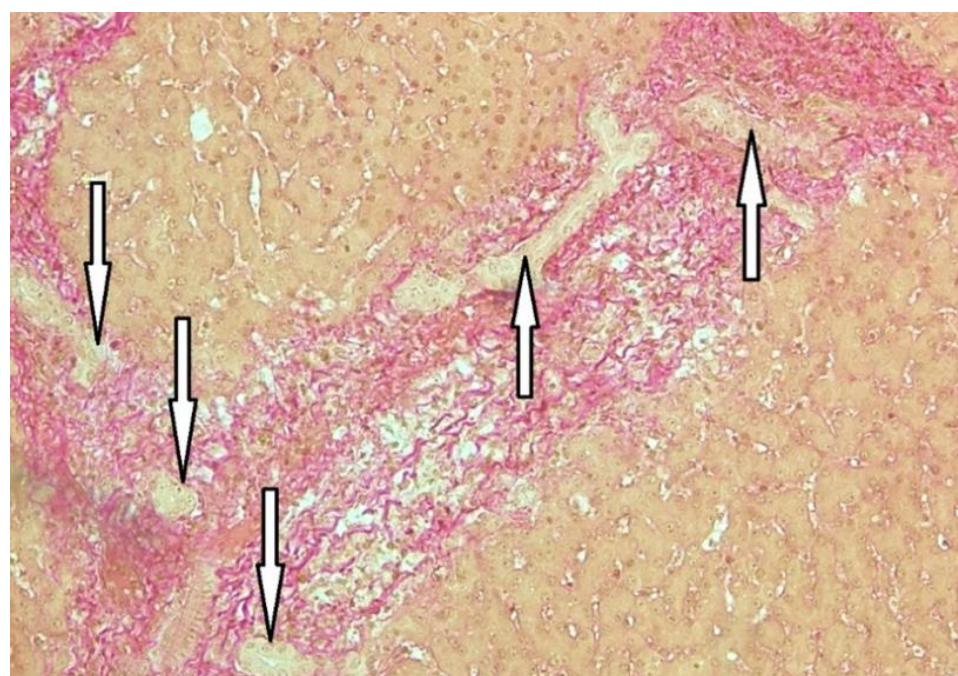


Рисунок 40 – Печень свиньи при моделировании портальной гипертензии. Разрастание и разволокнение соединительной ткани септ, холангiomатоз (желчные протоки указаны стрелками). Окраска по Ван Гизону, 200-кратное увеличение

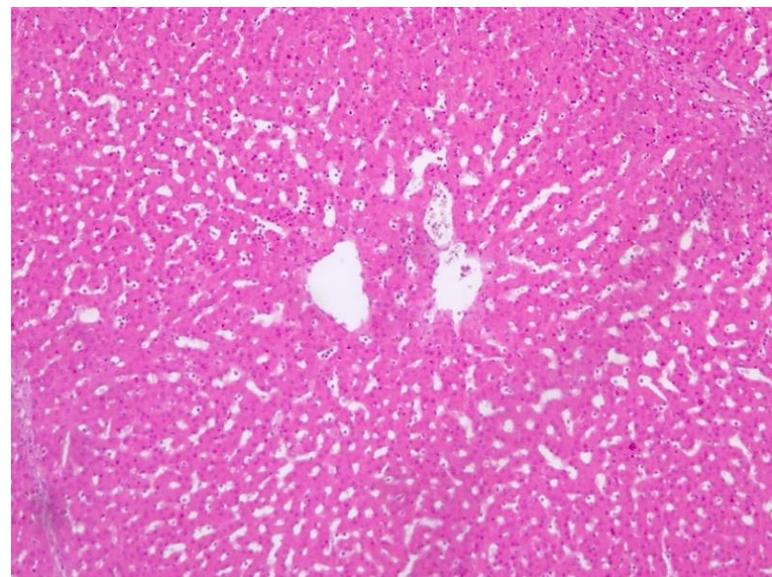


Рисунок 41 – Печень свиньи при моделировании портальной гипертензии. Центральная вена и синусоидальные капилляры малокровны, гепатоциты набухшие. Окраска гематоксилином и эозином, 100-кратное увеличение

При исследовании препаратов селезёнки фолликулы белой пульпы не определялись. Трабекулярные сосуды и синусоидальные капилляры были расширены, заполнены клетками крови (Рисунок 42).

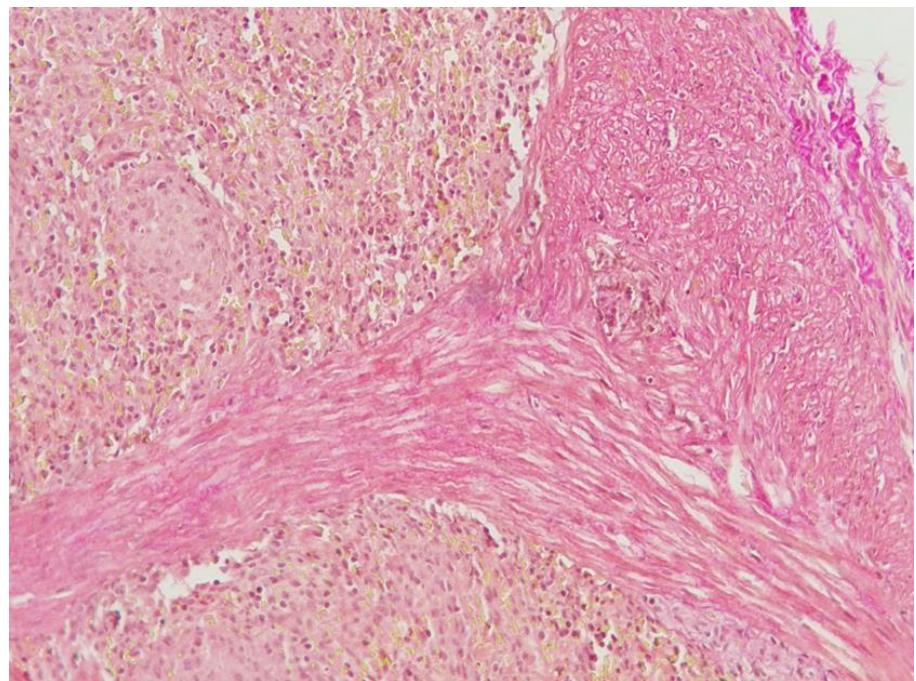


Рисунок 42 – Селезенка свиньи при моделировании портальной гипертензии. Трабекулярные сосуды и синусоидальные капилляры расширены, заполнены клетками крови. Окраска по Ван Гизону, 200-кратное увеличение

При исследовании пищевода видимых изменений слизистой оболочки, мышечного слоя, адвентиции выявлено не было. В то же время отмечено, что подслизистая оболочка утолщена, содержит большое количество полнокровных вен с деформированными стенками (Рисунок 43 и Рисунок 44).

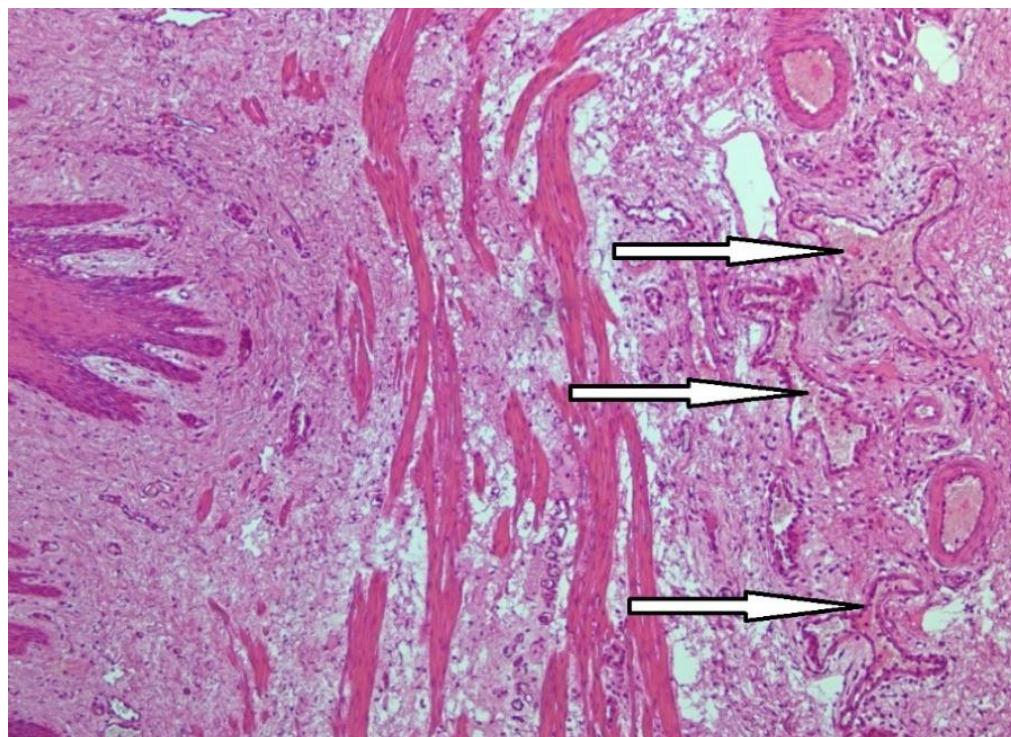


Рисунок 43 – Пищевод свиньи при моделировании портальной гипертензии. Выраженное расширение и полнокровие вен подслизистой оболочки (обозначены стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, 100-кратное увеличение

Морфометрическое исследование показало увеличение площади просвета вен подслизистой основы пищевода свиньи при моделировании портальной гипертензии в 3,59 раза по сравнению с интактным пищеводом. Средняя площадь вены в контрольных препаратах составила 7460 мкм^2 (от 9528 мкм^2 до 2102 мкм^2 , количество измерений – 7), средняя площадь просвета вены при моделировании портальной гипертензии – 26802 мкм^2 (от 45752 мкм^2 до 10382 мкм^2 , количество измерений – 7). Различия были статистически достоверны ($t_{\text{Ст}}=4,3$; $p<0,01$). Измерение производилось при 100-кратном увеличении (общая площадь одного поля зрения – 1186062 мкм^2).

Описанные гистологические изменения со стороны селезёнки соответствуют картине, обнаруживаемой у пациентов с вызванной циррозом печени портальной гипертензией. Весьма важны изменения, выявленные в пищеводе. Они являются подтверждением трансформации морфологии органа, абсолютно необходимой для успешного функционирования создаваемой модели. Изменения со стороны печени являются свидетельством вызванного в ходе эксперимента снижения притока крови и нарушения трофики тканей. Никакого сходства с тканями при циррозе печени, естественно, отмечено не было.

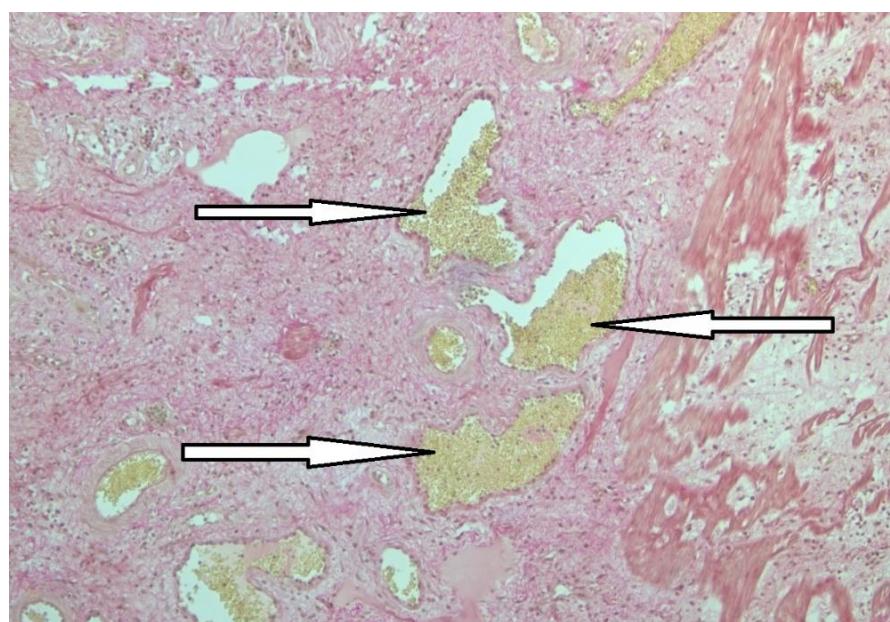


Рисунок 44 – Пищевод свиньи при моделировании портальной гипертензии. Выраженное расширение и полнокровие вен подслизистой оболочки (обозначены стрелками). Окраска по Ван Гизону, 100-кратное увеличение

Приведённые выше данные позволяют сделать ряд выводов.

1. Был теоретически проработан и апробирован в реальных условиях способ формирования портальной гипертензии у лабораторного животного – домашней свиньи.
2. Предложенная методика отличается простотой и лёгкой воспроизводимостью, не требует специального оборудования или особых навыков.

3. Методика характеризуется высокой скоростью развития изменений в организме лабораторного животного: признаки портальной гипертензии достоверно появляются к четвёртым суткам после проведения первичной операции.

4. Факт формирования у лабораторного животного портальной гипертензии подтверждается целым рядом визуальных признаков и характерными гистологическими изменениями со стороны селезёнки и пищевода.

5. К четвёртым суткам после первичной операции у лабораторного животного констатируется полнокровие вен пищевода, напоминающее их варикозное расширение I-II степени.

6. Задачи, поставленные на данном этапе эксперимента, успешно решены в полном объёме.

Решения, положенные в основу способа формирования портальной гипертензии у домашней свиньи, были защищены Патентом Российской Федерации на изобретение №2770735 от 21 апреля 2022 года.

3.6.4. Выбор способа провоцирования кровотечения из вен пищевода

Формирование у лабораторного животного портальной гипертензии – это лишь создание субстрата для достижения конечной цели – кровотечения из вен пищевода. Соответственно, когда такой субстрат создан, необходимы обоснование и апробация того или иного механизма, способного это кровотечение вызывать. Примеров работ в данном направлении нам найти не удалось. С одной стороны, это доказывает новизну нашего исследования, а с другой – «развязывает руки» в плане самостоятельного поиска решения задачи.

С первых же минут было очевидно, что ждать спонтанно возникающее кровотечение на фоне прогрессирующей портальной гипертензии – тупиковый путь. Во-первых, кровотечение должно наступать в нужный для исследователя момент, а не являться неожиданностью. Во-вторых, ожидание такого кровотечения может длиться весьма долго, всё-таки речь идёт о хроническом

процессе даже в рамках острого эксперимента. А в-третьих, учитывая выбранный нами способ формирования порталной гипертензии, высока вероятность того, что лабораторное животное погибнет от печёночной недостаточности раньше, чем случится кровотечение.

Напрашивается единственно возможный вывод: кровотечение необходимо вызывать искусственно. Единственный реальный способ для этого – механическое повреждение стенки расширенной вены. Возникшая при этом в организме животного клиническая ситуация будет по большинству параметров в максимальной степени повторять настоящее кровотечение из разорвавшегося варикса. Единственное несоответствие – меньший уровень дегенеративных изменений в стенке вены. При этом абсолютно достоверно воспроизводятся локализация источника, его гемодинамические особенности, имеет место работа в естественных условиях свёртывающей и противосвёртывающей систем. Для проведения исследований в области методов остановки кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода описанный выше расклад является вполне подходящим.

Следующий вопрос, требующий ответа – как обеспечить визуализацию интересующей нас зоны, и каким инструментом потенциально можно наносить повреждения венозной стенки. В данной ситуации логичным является использование уже имеющегося в наличии медицинского оборудования. Речь идёт об эндоскопической аппаратуре для проведения эзофагоскопии. Она, естественно, обеспечивает полноценный осмотр пищевода и позволяет заводить в его просвет через инструментальный канал изделия для осуществления различных манипуляций.

Идеальным вариантом в данной ситуации стало бы использование современного видеоэзофагогастродуоденоскопа. Такая аппаратура позволяет получить наилучшее качество изображения, обеспечивает наибольшее удобство инструментальных манипуляций, позволяет получать высококачественные стоп-кадры с последующей трансформацией их в цифровые фотографии. Однако, использование классического фиброгастродуоденоскопа тоже вполне возможно.

Описанные выше преимущества цифровых видеоэндоскопов всё-таки более важны в клинической практике, особенно при работе с мелкими, трудно выявляемыми образованиями. В нашем случае объект, подлежащий визуализации (расширенные вены пищевода), достаточно крупный и заметный, никаких проблем с использованием инструментария также не предвидится. В своём исследовании мы использовали фиброгастроскоп Olympus GIF type E.

Проблема технического оснащения, необходимого для проведения эксперимента, не ограничивается одним эндоскопом. Важный вопрос – с помощью какого эндоскопического инструмента и как именно необходимо повреждать вену. Проанализировав основной набор эндоскопического инструментария, мы пришли к выводу, что нам могут быть полезны два изделия: инъекционная игла и биопсийные щипцы.

Инъекционная игла может быть безопасно подведена к вене для нанесения единичного точечного прокола. Теоретически, учитывая повышенное давление внутри вены, образующегося дефекта может быть достаточно для возникновения кровотечения, соответствующего по интенсивности спонтанно возникающему на фоне портальной гипертензии.

Биопсийные щипцы позволяют нанести ещё большее повреждение стенке вены. Безусловно, здесь не идёт речь о манипуляции, напоминающей взятие щипковой биопсии. В таком случае размер образующегося дефекта был бы непропорционально большим относительно той клинической ситуации, которую мы моделируем. Возникающее при этом кровотечение вполне могло бы стать губительным для животного. Алгоритм применения биопсийных щипцов нам виделся следующим образом. Щипцы упираются в интересующую нас вену с раскрытыми браншами. После этого бранши закрываются, нанося повреждения вене, но перед извлечением щипцов бранши обязательно раскрываются. Таким образом ткани «прокусываются», но отрывания фрагмента венозной стенки не происходит.

До начала эксперимента определить, какой инструмент будет предпочтительней, не представлялось возможным. Дело в том, что данных о

размерах дефекта венозной стенки у пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода просто не существует. Врач-эндоскопист, выполняющий эзофагоскопию на высоте кровотечения, самого дефекта практически никогда не видит, в лучшем случае можно визуализировать конкретный варикс с подтеканием крови из него. Врач-патологоанатом работает с трупом самое раннее через несколько часов (а то и десятков часов) после начала кровотечения, к этому моменту исходный источник уже не подлежит визуализации. К тому же, можно предположить, что речь идёт о дефекте, измеряемом миллиметрами, или даже долями миллиметра. В такой ситуации мы приняли решение использовать оба инструмента и уже в ходе эксперимента определить, какой из них подходит для наших задач лучше. Нами были применены биопсийные щипцы Olympus FB-25K-1 с круглыми браншами без иглы и одноразовая инъекционная игла в пластиковом тубусе диаметром 21G (0,8 мм).

Выбранная нами инъекционная игла была максимального размера, доступного исходя из того, что наш фиброзофагогастродуоденоскоп имел инструментальный канал диаметром 2,8 мм.

Одним из обязательных условий при выполнении эзофагогастродуоденоскопии является применение загубника. Это устройство предотвращает повреждение оплётки эндоскопа и его механизмов зубами пациента. Учитывая тот факт, что мы планировали проведение эзофагоскопии свиньи, находящейся в поверхностном наркозе без использования миорелаксантов, задача защиты эндоскопа стояла и перед нами. По вполне понятным причинам, стандартный «человеческий» загубник нам не подходил. Изучив строение челюстей и расположение зубов у домашней свиньи, мы разработали специальный дизайн загубника для проводимого нами исследования. Его основой стала прямоугольная пластинка размерами 100x60x10 мм, изготовленная из берёзового шпона. Все края пластинки закруглены напильником и тщательно отполированы. В центре пластинки выполнено круглое отверстие

диаметром 35 мм. В это отверстие вставлена и жёстко закреплена конически сужающаяся (до диаметра 28 мм) пластиковая трубка длиной 70 мм (Рисунок 45).

При размещении описанной конструкции во рту свиньи основная пластинка устанавливается перпендикулярно оси черепа животного в углубления, расположенные и на верхней, и на нижней челюстях сразу за третьим резцом. При этом коническая трубка ложится вдоль языка, её свободный конец оказывается расположенным у входа в глотку.



Рисунок 45 – Внешний вид загубника для проведения фиброзофагоскопии домашней свиньи

После установки изделия вокруг морды свиньи в несколько туров накладывается и фиксируется жгут Эсмарха. Этим предотвращается даже теоретическая возможность «выплёвывания» загубника животным, загубник оказывается достаточно жёстко фиксированным. Тщательная обработка краёв и граней основной пластинки, придание ей окружной формы, выбор относительно мягкого материала предотвращают травмирование десен свиньи. При этом описанная конструкция загубника обеспечивает удобство выполнения эзофагоскопии и надёжно защищает эндоскоп от повреждений. Внешний вид домашней свиньи с установленным и зафиксированным загубником представлен на Рисунке 46.



Рисунок 46 – Домашняя свинья с установленным загубником, подготовленная к фиброзофагоскопии

Предложенная нами конструкция загубника для проведения фиброзофагоскопии у домашней свиньи была защищена Патентом Российской Федерации на полезную модель №210947 от 1 февраля 2022 года.

3.6.5. Ход и техника эксперимента по провоцированию кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода

Анализ возможных вариантов решения поставленной задачи по провоцированию кровотечения из вен пищевода у лабораторных животных с заранее вызванной портальной гипертензией, позволил нам сформировать теоретическую модель предстоящего эксперимента. Её ключевые пункты были следующими:

1. Объектом эксперимента являются домашние свиньи, у которых по оригинальной методике оперативным путём заранее вызываются портальная гипертензия и расширение вен пищевода.
2. Под наркозом с использованием специально разработанного загубника животным производится фиброзофагоскопия.

3. Обнаруженные при фиброзофагоскопии расширенные венозные стволы в нижней трети пищевода повреждаются механическим путём с помощью инъекционной иглы или биопсийных щипцов.

Объект экспериментальной деятельности – три лабораторных животных – домашние свиньи породы Крупная белая. Вес тела животных 30-35 кг, все самки. За 3 суток до начала эксперимента по провоцированию кровотечения из вен пищевода все три свиньи были подвергнуты операции по описанной выше методике с целью формирования у них портальной гипертензии. Послеоперационный период у всех животных протекал гладко, критических нарушений жизнедеятельности отмечено не было.

Основной этап эксперимента начинался с погружения свиньи в наркоз. В рот животного вставлялся загубник, вокруг морды накладывался жгут Эсмарха, фиброзофагогастродуоденоскоп вводился в пищевод животного (Рисунок 47).



Рисунок 47 – Выполнение фиброзофагоскопии домашней свиньи

Во всех трёх случаях обнаруженная картина полностью соответствовала ожиданиям (исходя из характера предварительно проведённой животным операции). В нижней трети пищевода определялись 3-4 расширенных венозных

ствола в виде сероватых тяжей. Диаметр этих тяжей был различным, во всех трёх случаях визуально легко определялся самый широкий и максимально выбухающий в просвет. Его диаметр ориентировочно составлял 2 мм, точнее в условиях эндоскопического осмотра измерить было невозможно. Именно этот, наиболее крупный венозный ствол во всех трёх случаях становился мишенью для дальнейших манипуляций.

Как уже указывалось ранее, перед нами стояла задача оценить в качестве инструмента для повреждения вены два инструмента – инъекционную иглу и биопсийные щипцы. Мы приняли решение начать работу с инъекционной иглы, так как она, очевидно, меньше разрушает венозную стенку. Соответственно, на фоне её использования можно было ожидать спонтанный гемостаз, который позволил бы провести повторную манипуляцию на том же животном, не снимая его с операционного стола.

У животного №1 после определения наиболее крупного венозного ствала, был произведён его прокол инъекционной иглой. Результатом стало появление на поверхности вены капли крови небольшого размера. Эта капля быстро перестала увеличиваться в размерах, всяческая динамика наблюдавшейся картины исчезла. Ни о каком подобии реальному кровотечению речь не шла. Отступив от предыдущего прокола около 1 см в краиальном направлении (диаметр вены здесь уже был меньше), мы повторили прокол. Результат был такой же. Стало очевидно, что даже в условиях портальной гипертензии степень повреждения инъекционной иглой венозной стенки была недостаточна для возникновения полноценного кровотечения.

Инъекционная игла была удалена из инструментального канала эндоскопа, введены биопсийные щипцы. С их помощью в зоне, расположенной между точками двух ранее выполненных пункций, произведён «укус» вены по описанному выше алгоритму. Результатом стало появление в просвете пищевода дополнительных объёмов крови, стало очевидно, что стенка вены серьёзно повреждена. На этом манипуляции с животным №1 были закончены, так как оно уже не обеспечивало чистоты эксперимента и адекватных условий для оценки

проводимой манипуляции. Главный результат работы на этой свинье – отказ от идеи дальнейшего использования инъекционной иглы для повреждения стенки вены.

У животного №2 после определения наиболее крупного венозного ствола, был произведен его «кукус» биопсийными щипцами. Результатом стало появление в просвете пищевода крови. В первые секунды было очевидным увеличение её количества, однако уже через 10 секунд после повреждения вены мы перестали визуально наблюдать динамику. Учитывая относительно невысокую скорость поступления крови это было ожидаемо. Мы начали оценивать изменение картины дискретно, с интервалами 3 минуты. Между осмотрами на 3, 6, 9 минутах эксперимента визуально выявлялись явные различия, свидетельствующие о поступлении новых порций крови в просвет пищевода. Необходимо отметить, что кровотечение не носило струйный характер. Однако, в данной ситуации это было скорее плюсом. Животное оставалось полностью гемодинамически стабильным, следящая аппаратура не отметила значимых изменений артериального давления и пульса у свиньи. Это означает, что методика сработала, вызвав кровотечение, достаточное по продолжительности для выполнения экспериментов по его остановке, но при этом не создала угрозы гибели лабораторного животного на операционном столе.

У животного №3 все манипуляции были выполнены в точном соответствии с №2, главной целью было подтверждение полученных ранее результатов. В итоге картина, возникшая после повреждения вены щипцами, полностью соответствовала описанной ранее как по качественным, так и по временным параметрам.

Приведённые выше данные позволили нам сделать вывод, что цели рассматриваемого этапа исследования были достигнуты. Экспериментальная модель кровотечения из вен пищевода была успешно получена. При этом строго выполнено требование по обеспечению её доступности и лёгкой воспроизводимости. Решения, положенные в основу способа моделирования кровотечения из вен пищевода у домашней свиньи с заранее сформированной

портальной гипертензией, были защищены Патентом Российской Федерации на изобретение №2778662 от 22 августа 2022 года.

Краткое описание итогового варианта экспериментальной модели кровотечения из ВРВ пищевода выглядит следующим образом. Основой модели является организм лабораторного животного – домашней свиньи весом 30-35 кг. На первом этапе у животного оперативным путём формируется портальная гипертензия. Под комбинированным наркозом в сочетании с местной анестезией выполняется лапаротомия, печёночно-двенадцатиперстная связка целиком (за исключением холедоха) пережимается пластиковым хомутом с многопозиционной защёлкой до тех пор, пока частота сердечных сокращений не увеличится на 30% по сравнению с исходным уровнем.

Второй этап, начинающийся на 4-е сутки после первого, подразумевает выполнение ранее прооперированному животному под комбинированным наркозом эзофагоскопии. Выявляемые при этом расширенные венозные стволы в нижней трети пищевода повреждаются механическим путём с помощью биопсийных щипцов. Возникающее при этом кровотечение из вен пищевода может использоваться как объект для проведения медицинских исследований.

3.7. Апробация зонда для химико-механического гемостаза на экспериментальной модели кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода

После технической отработки зонда для ХМГ возникла необходимость апробировать его в условиях «*in vivo*». Для этого была использована ранее созданная нами экспериментальная модель кровотечения из вен пищевода. Это позволило за счёт дополнительного этапа испытаний на лабораторных животных повысить безопасность планируемого в будущем применения разработанного изделия в отношении людей. К тому же, экспериментальный этап позволил продемонстрировать возможности нашей модели кровотечения из вен пищевода ровно в тех условиях, для которых она и создавалась.

Концепция настоящего этапа исследования была следующей. У 12 лабораторных животных с использованием запатентованной нами методики последовательно формируются портальная гипертензия и кровотечение из вен пищевода. Затем полученная линейка моделей делится на три части. Одна играет роль контрольной группы, в ней для остановки смоделированного кровотечения используется стандартный зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора. В двух других применяется зонд для ХМГ. Различие между этими двумя группами заключается в препарате, наносимом на салфетку. В одном случае это будет нейтральный препарат без кровоостанавливающих свойств (физиологический раствор), а в другом – гемостатическое средство Гемоблок. Результаты манипуляций в сформированных группах подвергаются сравнительному анализу.

Каждая модель создавалась на основе организма лабораторного животного – домашней свиньи породы Крупная белая – в точном соответствии с методикой, описанной нами в предыдущей главе. Вплоть до этапа, начинающегося после начала кровотечения и извлечения эндоскопа все проводимые с лабораторными животными манипуляции были абсолютно идентичны.

Нами было принято решение сформировать три одинаковые по размеру группы – по 4 штуки. Исходя из сути производимых манипуляций, группам были присвоены следующие названия:

1. Группа №1 – компрессионного гемостаза.
2. Группа №2 – компрессионного гемостаза зондом для ХМГ.
3. Группа №3 – химико-механического гемостаза.

Деление на исследуемую и две контрольные группы осуществлялось методом конвертов, его итог представлен в таблице 27.

Крайне важным вопросом была выработка критериев для сравнения групп между собой и выбор алгоритма, позволяющего наиболее эффективно выявлять имеющиеся различия. Количественно измерить объём крови, истекающей из вен пищевода в имеющейся ситуации, не представляется возможным. Единственный вариант – качественная оценка: кровотечение после проведённого лечения либо остановилось, либо не остановилось. Время, необходимое для остановки

кровотечения, нельзя использовать как критерий эффективности исходя из характера предложенного нами способа гемостаза. Если он не будет срабатывать за короткий лимитированный период времени (в нашей ситуации это 5 минут), пропадают его преимущества. Соответственно, в нашем эксперименте время экспозиции, независимо от применяемого способа остановки кровотечения, должно быть одним и тем же. Зато можно одинаковые по продолжительности сеансы гемостаза проводить при необходимости повторно и учитывать их кратность.

Таблица 27 – Распределение лабораторных животных по группам

Группа	Номер животного по порядку			
№1 – компрессионного гемостаза	2	3	10	12
№2 – компрессионного гемостаза зондом для ХМГ	1	6	8	9
№3 – химико-механического гемостаза	4	5	7	11

Отдельной важной проблемой стал процесс установки в пищевод свиньи зонда обтуратора или зонда для ХМГ. Первые же попытки их проведения вслепую показали, что сделать это таким образом практически невозможно. Каждый хирург, когда-либо устанавливавший зонд Сенгстакена-Блэкмора реальному пациенту, знает, что иногда эта манипуляция протекает с большими трудностями и требует применения ряда специальных технических приёмов. Больного переводят в сидячее положение, просят сделать несколько глотательных движений, дают выпить немного воды на фоне продвижения зонда и так далее. Естественно, при работе со свиньёй эти меры не представляются возможными. К тому же, оказалось, что положение «лёжа на спине» для домашней свиньи очень нефизиологичное, пищевод оказывается практически пережатым. В таких условиях протолкнуть в нужном направлении достаточно мягкий, имеющий парусящие манжеты зонд-обтуратор или имеющий значительный диаметр за счёт марлевой салфетки зонд для ХМГ просто не получалось.

Выход из положения был следующим. После погружения свиньи в наркоз ей выполнялись релапаротомия и гастротомия. Содержимое желудка, при его наличии, аспирировалось шприцом Жане. Через рот свиньи в желудок заводился обычный жёсткий однопросветный желудочный зонд (эта манипуляция в большинстве случаев выполнялась достаточно легко). Его кончик обнаруживался в просвете желудка и вытягивался наружу через гастротомное отверстие. Затем к нему фиксировалась полиамидная леска диаметром 1,0 мм. Зонд извлекался из организма свиньи, протягивая за собой леску. При этом тело животного оказывалось как бы нанизанным на неё. Один конец лески выходил изо рта свиньи, второй – из гастротомного отверстия. Выполнив указанную манипуляцию, мы получали не просто проводник. Если привязать зонд-обтуратор к фрагменту лески, выходящему изо рта и потянуть за фрагмент, выходящий из желудка, можно легко, за считанные секунды затащить устройство в пищевод. Очень важно, что описанное действие можно было осуществлять многократно. Эта возможность впоследствии была использована нами в ходе эксперимента.



Рисунок 48 – Раздутая пищеводная манжета зонда-обтуратора, упирающаяся в зону кардиоэзофагеального перехода. Стрелкой обозначена леска, использованная для затягивания устройства в пищевод

Как оказалось, некоторую пользу можно было извлечь и из самого факта вскрытия просвета желудка. Это позволяло визуально наблюдать раздутую

желудочную манжету использованных нами зондов (Рисунок 48). Таким образом можно было абсолютно достоверно судить о правильности размещения устройства в теле животного.

Таким образом, прежде чем приступать к манипуляциям в пищеводе животного, мы производили описанную выше подготовительную процедуру.

Основной целевой алгоритм действий с каждой моделью был следующим. После повреждения стенки вены пищевода и возникновения кровотечения, эндоскоп извлекается из тела животного. Затем в пищевод свиньи методом принудительного затягивания помещается в зависимости от результата рандомизации стандартный зонд-обтуратор, предложенный нами зонд для ХМГ с салфеткой, пропитанной гемостатическим препаратом либо физиологическим раствором. На Рисунке 49 представлено животное, подготовленное к описанному выше этапу исследования, на Рисунке 50 – животное с уже установленным зондом-обтуратором.



Рисунок 49 – Зонд для химико-механического гемостаза, подготовленный к установке в пищевод животного

Через 5 минут устройство извлекается и вновь проводится эзофагоскопия для выявления факта остановки кровотечения или его продолжения. Необходимо отметить, что такая оценка станет возможной только если произвести отмытие стенок пищевода струей жидкости. В противном случае, имеющиеся на слизистой

оболочке следы свежей и свернувшейся крови не позволяют понять, поступают ли новые её порции в просвет. Присоединив шприц с водой к инструментальному каналу эндоскопа, мы получали возможность отмыть стенки пищевода.

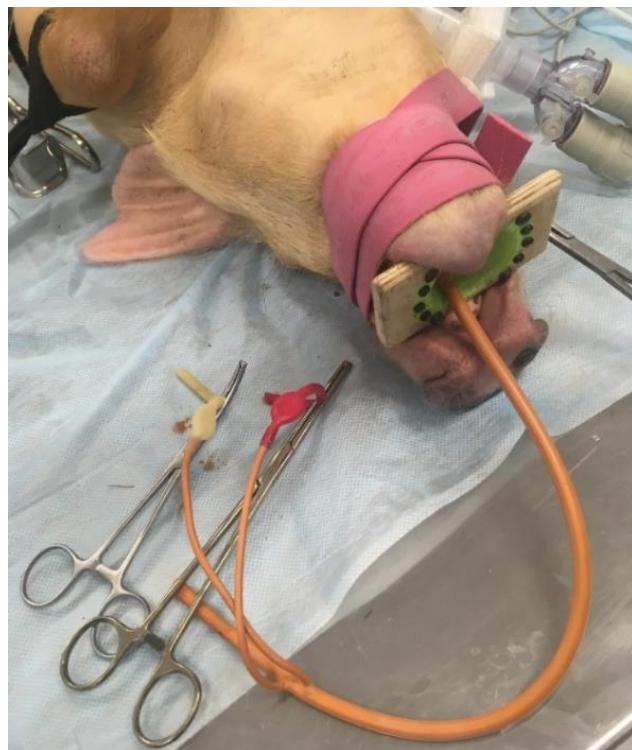


Рисунок 50 – Домашняя свинья с установленным в пищевод зондом-обтуратором

Если выявляется факт продолжающегося кровотечения, эндоскоп извлекается и производится повторный 5-тиминутный сеанс гемостаза тем же способом с последующим контролем результатов. Если во второй раз выявлено продолжающееся кровотечение, гемостаз производится ещё раз. При трёхкратном выявлении во время контрольной эзофагоскопии продолжающегося кровотечения делается вывод о неэффективности гемостаза в данной конкретной ситуации, и животное выводится из эксперимента.

Если при контрольной эзофагоскопии констатируется остановка кровотечения, производится повторное повреждение стенки вены биопсийными щипцами в точке, отстоящей от первичного очага на 2-3 мм. При этом производимый эксперимент считается новым, не связанным с предыдущим. Такой подход позволяет использовать одну модель (одно лабораторное животное)

несколько раз и, соответственно, получать больший объём исследовательской информации на имеющихся ресурсах. На одном животном можно имитировать кровотечение до трёх раз. Большее количество экспериментов затруднено. Во-первых, после повреждения стенок вен в трёх разных точках, тяжело выбрать ещё один полноценный участок для «прокусывания» щипцами. А во-вторых, после трёх экспериментов в пищеводе неизбежно накапливается слишком большое количество следов крови и промывных вод, что резко снижает информативность наблюдений. После трёх успешных эпизодов остановки кровотечения животное выводилось из эксперимента. При применении указанного алгоритма максимальное количество эпизодов гемостаза на одной модели могло достигать 9, однако вероятность такого расклада была крайне мала. Действия, проведённые нами на 12 подготовленных животных, представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Действия по гемостазу, проведённые на животных

Номер животного по порядку	Количество проведённых на модели экспериментов (эпизодов кровотечения)	Количество проведённых эпизодов гемостаза	Количество удачных эпизодов гемостаза (кровотечение остановлено)	Количество неудачных эпизодов гемостаза (кровотечение не остановлено)
1	2	6	1	5
2	3	7	3	4
3	2	5	1	4
4	3	3	3	0
5	3	5	3	2
6	3	6	3	3
7	3	5	3	2
8	2	5	1	4
9	2	6	1	5
10	1	3	0	3
11	3	7	3	4
12	2	4	1	3

Более наглядным будет представление той же информации, но с привязкой к группам, на которые были разделены лабораторные животные. Этот вариант представлен в Таблице 29.

Таблица 29 – Действия по гемостазу, проведённые в различных группах моделей

Группа	Количество проведённых на модели экспериментов (эпизодов кровотечения)	Количество проведённых эпизодов гемостаза	Количество удачных эпизодов гемостаза (кровотечение остановлено)	Количество неудачных эпизодов гемостаза (кровотечение не остановлено)
№1 – компрессионного гемостаза	8	19	5	14
№2 – компрессионного гемостаза зондом для ХМГ	9	23	6	17
№3 – химико-механического гемостаза	12	20	12	8

Отталкиваясь от абсолютных цифр, можно легко вычислить ряд важных относительных показателей. Они представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Относительные показатели по действиям, проведённым в различных группах моделей

Группа	Среднее количество проведённых на одной модели экспериментов (эпизодов кровотечения)	Среднее количество проведённых на одной модели эпизодов гемостаза	Среднее количество проведённых эпизодов гемостаза в рамках одного эксперимента	Доля удачных эпизодов гемостаза (кровотечение остановлено), %	Доля неудачных эпизодов гемостаза (кровотечение не остановлено), %
№1 – компрессионного гемостаза	2,0	4,8	2,4	26,3	73,7
№2 – компрессионного гемостаза зондом для ХМГ	2,3	5,8	2,5	26,1	73,9
№3 – химико-механического гемостаза	3,0	5,0	1,7	60,0	40,0

Полученные при анализе результатов эксперимента цифры нуждаются в трактовке.

Такой параметр, как среднее количество проведённых на одной модели экспериментов, то есть количество вызванных кровотечений, показывает, насколько быстро животное выводилось из эксперимента. Напомним, что согласно выбранному нами алгоритму действий, работа с животным прекращалась, если трижды не удавалось остановить кровотечение или если трижды в целях имитации кровотечения повреждалась вена в пищеводе. Первый вариант можно рассматривать как провал процедуры гемостаза, второй вариант соответствовал наиболее полному использованию модели. В нашем случае рассматриваемый параметр мог варьироваться в пределах от 1 до 3. Интересно отметить, что нами было зафиксировано лишь одно из крайних значений. В группе №3 среднее количество проведённых на одной модели экспериментов равнялось 3,0. Это значит, что в данной группе на каждой модели имело место как минимум 2 успешных эпизода гемостаза, а общая эффективность проводимых мероприятий была наивысшей.

Минимальное из зафиксированных значений составило 2,0 в группе №1. Это значит, что с помощью стандартного зонда-обтуратора удавалось как минимум один раз остановить кровотечение у лабораторного животного.

Такой параметр, как среднее количество проведённых на одной модели эпизодов гемостаза колебался в пределах от 4,8 до 5,8. С клинической точки зрения эти цифры не вызывают большого интереса. В то же время, они наглядно демонстрируют интенсивность использования моделей кровотечения из вен пищевода в проводимом эксперименте.

Наиболее важными параметрами являются доли удачных и неудачных эпизодов гемостаза. При сравнении результатов эксперимента в группах №1 и №2 выявляются практически одинаковые цифры. Описанные результаты не стали чем-то неожиданным. Остановка кровотечения в группе №2 основывалась на том же принципе, что и в группе №1 – механическое сдавление вен с последующим формированием кровяного сгустка естественным путём. Использованный в

группе №2 зонд для ХМГ работал, фактически, как стандартный зонд-обтуратор, поскольку его салфетка пропитывалась не гемостатиком, а физиологическим раствором, который с кровью не взаимодействует. Группа №2 была сформирована с целью доказать, что изменения, внесённые нами в конструкцию зонда-обтуратора, сами по себе не влияют на эффективность его работы. Именно такой результат и был получен. С учётом того, что группе №2 была отведена, в общем-то, вспомогательная роль, наибольшее внимание необходимо уделять сравнению групп №1 и №3. Именно в них были использованы стандартная процедура остановки кровотечения из вен пищевода (компрессионный гемостаз) и новый, разработанный нами метод. В группе №3 доля удачных эпизодов гемостаза была выше в 2,3 раза, чем в группе №1. Ввиду наличия трёх групп для оценки степени изменения признака был использован критерий Краскела-Уоллиса, $H=12,16$, $p=0,026<0,05$.

Хотелось бы отдельно отметить, что полученная в ходе исследования цифра эффективности зонда-обтуратора 26,3% абсолютно не обозначает несостоятельность данного способа остановки кровотечений из вен пищевода. Речь идёт лишь о его непригодности в конкретных условиях поставленного нами эксперимента, то есть при экспозиции зонда-обтуратора, суммарно составляющей лишь 15 минут. А вот предложенный нами зонд для ХМГ, напротив, продемонстрировал высокую эффективность именно в этих условиях.

Ещё одним параметром, отражающим эффективность сравниваемых методик, является среднее количество проведённых эпизодов гемостаза в рамках одного эксперимента. В группе с наибольшей долей удачных эпизодов гемостаза (ХМГ) этот показатель равен 1,7. Это означает, что в большинстве случаев кровотечение удавалось остановить путём однократной установки зонда для ХМГ. В аналогичных условиях при использовании зонда-обтуратора рассматриваемый параметр достоверно выше – 2,4 ($H=14,25$, $p=0,015<0,05$). Соответственно, в большинстве случаев зонд-обтуратор обеспечил остановку кровотечения только после повторного введения, а в ряде случаев необходим был и третий эпизод гемостаза.

Если говорить о показателях безопасности оцениваемой методики, то в ходе исследования не было зафиксировано ни одного случая нанесения лабораторному животному травм, ни одного эпизода отклонения ключевых параметров жизнедеятельности при использовании зонда для ХМГ. Безусловно, период наблюдения за животными и его информативность по объективным причинам были низки. Однако, факт отсутствия замечаний по работе зонда для ХМГ в плане безопасности применения в рамках конкретного выбранного дизайна исследования всё равно можно отнести к перечню положительных черт методики.

Ещё необходимо отметить, что помимо безопасности в биологическом и медицинском плане, зонд для ХМГ продемонстрировал высокую техническую надёжность. Случаев, в которых не удалось снять фиксирующую нить штатным способом, не отмечено. Очевидно, схема и технология плетения были в достаточной степени отработаны на предшествующих этапах исследовательской деятельности.

В целом, результаты проведённого исследования соответствовали ожиданиям. Заложенные в зонд для ХМГ решения полностью подтвердили свою работоспособность. Резюмируя приведённые выше данные, можно сделать ряд промежуточных выводов.

1. Предложенное нами изделие для остановки кровотечений из вен пищевода – зонд для химико-механического гемостаза – при апробации на экспериментальной модели такого кровотечения показал достоверно более высокую эффективность, чем стандартный зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора. Вероятность остановки кровотечения при его использовании была в 2,3 раза выше.

2. Разработка продемонстрировала свою техническую надёжность и не дала оснований усомниться в безопасности своего применения.

3. Методика по результатам работы признана пригодной для использования у пациентов с кровотечениями из вен пищевода.

3.8. Клиническая апробация зонда для химико-механического гемостаза

После апробации зонда для ХМГ в условиях «*in vivo*» на экспериментальной модели появилась возможность для применения изделия в клинической практике.

Основной базой для проведения исследования послужила Больница скорой медицинской помощи города Рязань. Исследуемая группа формировалась из пациентов отделения неотложной хирургии, госпитализированных в 2022-2024 годах. Она отличалась включением в схему лечения химико-механического гемостаза с помощью разработанного нами зонда. Контрольная группа была сформирована из пациентов, проходивших лечение в отделении малоинвазивной хирургии и отделении острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы в 2022-2024 годах.

Формирование контрольной группы не требовало от нас активного вмешательства в лечебный процесс, он осуществлялся дежурными и палатными докторами по стандартным канонам.

Формирование исследуемой группы шло иным образом. Поскольку исследование предполагало применение новой, незнакомой подавляющему большинству врачей методики, а также наличия подготовленных специфических расходных материалов, было невозможно включить в исследование поголовно всех поступающих больных с нужными клиническими данными. Для реализации запланированной нами работы было необходимо присутствие в отделении кого-либо из членов исследовательской команды. В этих условиях рандомизации как таковой не требовалось. Пациент включался в исследование при одновременном выполнении трёх условий:

1. У больного, поступившего в стационар с диагнозом «Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода» есть показания и нет противопоказаний к проведению компрессионного гемостаза.
2. В отделении присутствует член исследовательской команды, способный провести весь необходимый набор манипуляций по применению зонда для ХМГ.

3. Перед использование зонда для ХМГ пациент даёт письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Если конкретизировать, что рассматривалось нами как показание к проведению компрессионного гемостаза, то это были две клинические ситуации:

1. При видеоэзофагогастродуоденоскопии при поступлении в стационар врач-эндоскопист констатирует у пациента продолжающееся кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода.

2. У пациента, госпитализированного в стационар с диагнозом «Состоявшееся кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода», возникает рецидив.

Процедура получения у пациентов добровольного информированного согласия на участие в исследовании была достаточно затруднительной. Дело в том, что показания к установке зонда-обтуратора практически всегда возникают внезапно и сопровождаются ухудшением и без того плохого состояния пациента. Соответственно, подготовка к процедуре происходит в условиях дефицита времени. В принципе, времени для того, чтобы устно ознакомить пациента с характером исследования и всей сопутствующей информацией обычно бывает достаточно. Однако, по современным представлениям, информация об исследовании должна доводиться до его участника в том числе и в письменной форме, пациент должен иметь достаточно времени для спокойного ознакомления с ней, для принятия решения совместно с родственниками. Такой вариант осуществить непосредственно после возникновения показаний к установке зонда-обтуратора просто невозможно. В складывающейся ситуации было принято решение «работать на опережение». Всем пациентам, поступающим в отделение с диагнозом «Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода», предоставлялась необходимая информация о проходящем исследовании, вручалась соответствующая письменная форма. Внимание пациента концентрировалось на том факте, что с высокой степенью вероятности показаний к проведению исследуемой манипуляции в ходе настоящей госпитализации не возникнет, а согласие берётся только на случай неблагоприятного развития

клинической ситуации. При таком подходе трудозатраты увеличивались, количество пациентов, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, значительно превысило число тех, кого всё-таки в исследование включили. Однако, нам удалось успешно обойти проблемы юридического и морально-этического плана. Локальный этический комитет при РязГМУ одобрил предложенный нами алгоритм действий.

Последовательность действий, которая проводилась в отношении пациента, включённого в исследование, была сформирована в результате анализа клинической ситуации и целого ряда различных по своей природе факторов. Идеология применения зонда для ХМГ заключается в том, что он устанавливается в организм пациента при тех же клинических ситуациях, при которых сейчас используется зонд-обтуратор. Ключевая разница – это время экспозиции: 5 минут вместо нескольких часов. Именно она рассматривается как главное достоинство предлагаемой методики. Однако, надо понимать, что дизайн исследования по объективным причинам может сильно отличаться от инструкции по использованию медицинского изделия. Апробируемая нами методика показала свою эффективность на экспериментальной модели, но абсолютной уверенности в успешности её применения у реального пациента с портальной гипертензией и кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода нет. Между тем, исследователь не имеет права подвергать жизнь и здоровье пациента серьёзному риску. Соответственно, в ситуации, связанной с продолжающимся кровотечением из вен пищевода, мы не имеем права оставлять больного без эффективной помощи и сильно задерживать использование обычных для данной ситуации лечебных методик. По этой причине, использованный нами алгоритм действий являлся компромиссным, промежуточным. Мы отказались от попыток многократного использования зонда для ХМГ у одного пациента. В случае, если он с первого раза неправлялся со своей задачей, тут же лечение входило в классическое русло, пациенту устанавливался стандартный зонд-обтуратор. Участие больного в исследовании на этом заканчивалось.

Проведение задуманного нами исследования требовало решения ещё одной задачи. Дело в том, что после извлечения зонда для ХМГ, естественно, необходимо убедиться в факте остановки кровотечения, но как это сделать? Наиболее очевидным вариантом, пожалуй, является выполнение повторной видеоэзофагогастродуоденоскопии. Однако, он в определённом смысле является неудобным. Проведение эндоскопии требует перемещений по стационару либо больного (находящегося в тяжёлом состоянии), либо большого количества аппаратуры, сильно увеличивается нагрузка на эндоскопическую службу. Сами пациенты довольно тяжело переносят это исследование, к тому же у части из них оно должно будет стать вторым практически подряд. Но самый главный вопрос – информативность. Мы уже неоднократно отмечали, что врач-эндоскопист в подавляющем большинстве случаев не видит конкретную точку истечения крови. О том, остановилось кровотечение или продолжается, можно судить по количеству и внешнему виду крови, находящейся в просвете пищевода и на его стенках. Представим себе ситуацию, что зонд для ХМГ был поставлен на фоне продолжающегося кровотечения, остановил его и был удалён. Остатки ранее истекшей в просвет пищевода крови в этот момент всё ещё будут там. Однозначная трактовка картины врачом-эндоскопистом в такой ситуации маловероятна. В итоге, целесообразность такого сложного исследования становится неприемлемо низкой. Необходимо отметить, что в повседневной клинической практике и после удаления классического зонда-обтуатора обычно контрольное эндоскопическое исследование не проводится.

Контроль эффективности гемостаза исключительно по клиническим данным возможен, но его нельзя считать достаточно надёжным. Практически единственный достоверный клинический признак продолжающегося кровотечения из вен пищевода – рвота несвернувшейся кровью – бывает далеко не всегда. В складывающейся ситуации мы решили обратиться к ещё одному варианту. Если завести в желудок пациента назогастральный зонд, появляется возможность, не принося пациенту лишнего дискомфорта, в течение длительного времени контролировать ситуацию по характеру и количеству отделяемого.

На практике выбранный нами алгоритм действий выглядел следующим образом. Зонд для ХМГ устанавливался в организм пациента, переводился в рабочее положение, а через 5 минут извлекался. Пока зонд находился в пищеводе, через его сквозной канал производилась активная аспирация желудочного содержимого с помощью шприца Жане. Последнее действие было необходимо для обеспечения возможности последующего контроля эффективности гемостаза (нужно было удалить из желудка остатки ранее попавшей в него крови). Сразу после извлечения зонда для ХМГ через нос пациента в его желудок проводился тонкий (0,5 см в диаметре) зонд, начиналось динамическое наблюдение. В случае, если у пациента возникала рвота несвернувшейся кровью или по зонду сбрасывалось кровянистое отделяемое в объёме более 50 мл в течение 1 часа, ситуация трактовалась как продолжающееся кровотечение. Тогда назогастральный зонд извлекался, пациенту через нос заводился зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора, его манжеты раздувались, дальнейшее лечение проводилось по принятому в стационаре стандарту. Если признаков продолжающегося кровотечения не отмечалось, назогастральный зонд извлекался через 4 часа, гемостаз считался успешно проведённым, а эпизод кровотечения законченным. Указанный временной промежуток достаточно условный. Он был выбран исходя из того, что соответствовал максимальному рекомендованному времени непрерывного нахождения в организме пациента зонда-обтуратора в раздутом состоянии. Соответственно, кровотечения, возникшие более чем через 4 часа после осуществления гемостаза даже в случае применения стандартных лечебных методик рассматривались бы как рецидив. При этом, возникновение именно рецидива кровотечения не рассматривалось нами как пример неудачного срабатывания того или иного способа гемостаза. Необходимо помнить, что они вынуждены работать в условиях мощного противодействия целого комплекса факторов, способствующих рецидиву.

Для проведения качественного исследования было необходимо рационально выбрать критерии, по которым будет произведено сравнение исследуемой и контрольных групп.

Непосредственное сравнение эффективности компрессионного и химико-механического гемостаза в рамках выбранного дизайна исследования не вполне оправдано. Это объясняется кардинально различающейся величиной экспозиции используемых устройств. Даже если доказать, что 4-х часовой гемостаз с помощью зонда-обтуратора достоверно с большей вероятностью останавливает кровотечение по сравнению с 5-минутной установкой зонда для ХМГ, это не будет дискредитировать новую методику. Тем не менее, успешность гемостаза в обеих группах обязательно должна быть учтена, хотя бы для выявления наиболее сложных клинических ситуаций.

Безусловно, интегральным показателем успешности проведённого лечения является выживание пациента и его успешная выписка из стационара. В отношении такой сложной патологии, как портальная гипертензия, осложнённая кровотечением из вен пищевода, количество факторов, влияющих на исход, огромное количество. Тем не менее, уйти от учёта показателей летальности не представляется возможным.

В рамках клинической апробации зонда для ХМГ нами были сформированы исследуемая группа численностью 37 пациентов и контрольная численностью 40 пациентов. Схема их формирования приведена в главе «Материалы и методы». Группы были сопоставимы по половому, возрастному составу (Mann-Whitney $U_{эмп}=7,3$, $p<0,01$), сопутствующей патологии (Mann-Whitney $U_{эмп}=4,2$, $p<0,01$), количеству баллов прогностической шкалы Child-Pugh (Mann-Whitney $U_{эмп}=52,3$, $p<0,05$). Анализ результатов лечения будет приведён ниже.

3.9. Сравнительная характеристика компрессионного и химико-механического гемостаза

3.9.1. Сравнение методик по критерию успешности гемостаза

Поскольку остановка кровотечения из вен пищевода является главной задачей при использовании как зонда-обтуратора, так и зонда для ХМГ, оценка

эффективности данного действия является первоочередной. Подобная оценка требует учёта целого ряда факторов, поскольку дизайн исследования предопределил неравные условия для работы двух испытуемых изделий.

Среди пациентов исследуемой группы кровотечение посредством установки зонда для ХМГ с экспозицией 5 минут было остановлено в 16 случаях (43,2%). Кровотечение считалось остановленным, если признаков его продолжения не наблюдалось в течение 4 часов с момента извлечения изделия из организма пациента. В 21 случае (56,8%) было констатировано продолжающееся кровотечение, установлен классический зонд-обтуратор. Необходимо отметить, что из этих пациентов у 11 (29,7% от общей численности исследуемой группы) в течение следующих 24 часов несмотря на предпринятые меры так и не удалось достигнуть положительный результат.

Среди пациентов контрольной группы кровотечение посредством установки зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора с экспозицией от 4 до 24 часов было остановлено в 27 случаях (67,5%). Как и в исследуемой группе, временной интервал, позволяющий считать, что кровотечение остановилось, был принят равным 4 часам. В 13 случаях (32,5%) в течение 4 часов после окончания компрессии вен пищевода было констатировано продолжающееся кровотечение, баллоны зонда-обтуратора повторно раздуты (сам зонд-обтуратор никогда не извлекался сразу после сдувания манжет, функционируя как контрольный желудочный зонд).

От идеи фиксировать временной интервал от момента прекращения действия устройства в пищеводе пациента до возникновения рецидива кровотечения мы отказались. Это связано с тем, что кровотечение из вен пищевода относится к категории наружных скрытых и априори выявляется не сразу. Конкретное время в данной ситуации зависит от большого количества труднопрогнозируемых факторов, таких, например, как активность перистальтики, объём желудка пациента, расположение кончика зонда в желудке. Соответственно, полученные цифры не отражали бы характер работы изделия.

Приведённые выше цифры нуждаются в крайне аккуратной трактовке. На первый взгляд, зонд для ХМГ продемонстрировал меньшую гемостатическую эффективность. В 56,8% случаев после его применения возникла необходимость в продолжении компрессионного гемостаза, а при использовании зонда-обтуатора таких ситуаций было только 32,5%. У 10 пациентов (27% от исследуемой группы) установка зонда-обтуатора привела к остановке кровотечения, с которым «не справился» зонд для ХМГ. Однако, для объективной оценки необходимо взглянуть на ситуацию с учётом ряда специфических факторов.

1. У 11 пациентов исследуемой группы (29,7% от её численности) кровотечение в принципе не удалось остановить путём однократного последовательного применения двух сравниваемых методик. Очевидно, это были пациенты с наиболее тяжёлыми клиническими случаями. Если отбросить их, то окажется, что зонд для ХМГ не остановил кровотечение из вен пищевода в 38,5% случаев из тех, где гемостаза можно было потенциально добиться установкой зонда-обтуатора. Цифра эффективности 62,5% при этом будет заметно выше, чем приведённая раньше 43,2%.

2. В 10 случаях, где зонд-обтутор устанавливался после зонда для ХМГ и успешно срабатывал, его действие происходило уже не в условиях интактного источника. Точно сказать, не способствовал ли предшествующий ХМГ более эффективной работе зонда-обтуатора не представляется возможным. Обратная ситуация, с использованием зонда для ХМГ после безуспешной попытки остановить кровотечение зондом-обтуатором дизайном исследования не предусматривалась.

3. Как уже отмечалось нами ранее, прямое сравнение кровоостанавливающего эффекта двух рассматриваемых методик не вполне корректно, так как они работают в принципиально различных временных интервалах. В клинических условиях уравнять их не представляется возможным: для компрессионного гемостаза экспозиция 5 минут критически мала, для химико-механического гемостаза экспозиция 4 и более часов нивелирует его ключевые достоинства. При сравнении методик необходимо постоянно помнить

об этом неравенстве. Фактически применение зонда для ХМГ позволило в 62,5% случаев за 5 минут успешно решить ту же задачу, которую зонд-обтуратор решает за период от 4 до 24 часов. Последовательное применение двух методик в порядке, установленном нами в исследуемой группе, позволило избавить 43,2% пациентов от необходимости многочасового компрессионного гемостаза.

3.9.2. Сравнение методик по оценке их пациентами

Поскольку компрессионный гемостаз с помощью зонда-обтуратора характеризуется целым букетом неприятных для больного ощущений, было логичным оценить новую методику и по данному параметру. Мы сделали это следующим образом. Ранее в разделе 3.3.2. была приведена оценка субъективных ощущений 36 пациентов, которым производился компрессионный гемостаз с помощью зонда-обтуратора. Дизайн указанного фрагмента работы был полностью повторен в отношении 22 пациентов исследуемой группы, подвергнутых химико-механическому гемостазу. Неполный охват исследуемой группы был связан с тем, что 15 пациентов (40,5%) не удалось опросить после проведения процедуры ХМГ, причина в подавляющем большинстве случаев – смерть больного. Приведённые в разделе 3.3.2. результаты были использованы нами в качестве контрольного компонента.

Основой проведённого сравнения методик стали оценка болевых ощущений у пациентов с использованием Визуальной аналоговой шкалы и опрос с применением специального набора вопросов. Учитывая некоторые различия в устройстве и технике применения стандартного зонда-обтуратора и зонда для химико-механического гемостаза, вопросы в ряде ситуаций были несколько видоизменены, что не повлияло на их суть. Результаты произведённого в исследуемой группе опроса представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Результаты опроса пациентов исследуемой группы об их субъективных ощущениях при установке зонда для ХМГ

Заданный вопрос	Ответ «Да»		Ответ «Нет»	
	Человек	%	Человек	%
Испытывали ли вы болевые ощущения в момент проведения зонда для ХМГ через рот?	2	9,1	20	90,9
Испытывали ли вы болевые ощущения в момент раздувания баллонов зонда для ХМГ?	7	31,8	15	68,2
Испытывали ли вы болевые ощущения в течение всего времени пребывания раздутого зонда для ХМГ в вашем теле?	3	13,6	19	86,4
Испытывали ли вы чувство дискомфорта в груди во время пребывания зонда для ХМГ в вашем теле?	5	22,7	17	77,3
Испытывали ли вы чувство нехватки воздуха во время пребывания зонда для ХМГ в вашем теле?	1	4,5	21	95,5
Испытывали ли вы дискомфорт из-за невозможности проглотить слюну во время пребывания зонда для ХМГ в вашем теле?	0	0	22	100,0
Хотелось ли вам ускорить момент извлечения зонда для ХМГ?	10	45,5	12	54,5
Согласитесь ли вы на повторную установку зонда для ХМГ при возникновении показаний?	22	100,0	0	0

Интенсивность болевых ощущений, измеренная с помощью Визуальной аналоговой шкалы боли составила (в среднем среди пациентов, отметивших наличие боли) $34 \pm 4,2$ мм на этапе введения зонда, $31 \pm 3,8$ мм в момент раздувания баллонов и $23 \pm 3,5$ мм в течение всего времени пребывания раздутого зонда в теле. Достоверных различий по данному параметру отмечено не было ($t_{\text{Ст}}=2,21$; $p>0,05$).

Различия результатов опроса в исследуемой и контрольной группах, напротив, были статистически достоверны, ввиду отсутствия признаков нормального распределения результатов анкетирования для оценки был использован критерий Манна-Уитни ($U_{\text{ЭМП}}=14,2$, $p<0,05$).

В момент установки зонда в исследуемой группе боль испытали лишь 9,1% пациентов, в отличие от 86,1% в контрольной группе. Очевидно, такая большая разница связана с тем, что зонд для ХМГ, ввиду короткой предполагаемой экспозиции, ставится через рот, а не через нос. Как бы то ни было, установка

через рот у зонда для ХМГ является штатной и позволяет практически избавить пациента от болевых ощущений на этапе введения.

В момент раздувания баллонов частота возникновения болевых ощущений в исследуемой и контрольной группах были практически идентичны (31,8% и 33,3% соответственно). А вот в течение всего времени пребывания раздутого зонда в теле боль испытывали лишь 13,6% в исследуемой группе против 19,4% в контрольной. По уровню дискомфорта в груди разница ещё больше – 22,7% и 86,1%. Мы связываем это с тем, что за 5 минут экспозиции зонда для ХМГ у пациента просто не успевали накопиться неприятные ощущения, расцениваемые как боль или дискомфорт.

В исследуемой группе, в отличие от контрольной, был всего один эпизод, когда пациент пожаловался на чувство нехватки воздуха. Заметно реже (45,5% случаев против 94,4%) в исследуемой группе было желание ускорить извлечение зонда (очевидно, опять же из-за краткой экспозиции). Весьма показательно, что в исследуемой группе не было ни одного пациента, который заявил бы о категорическом нежелании повторять процедуру ХМГ в случае возникновения показаний к ней.

Подводя итог, можно констатировать следующее: ввиду того, что зонд для ХМГ устанавливается в организм пациента через рот и всего на 5 минут, его использование достоверно характеризуется для пациента на порядок меньшим уровнем неприятных субъективных ощущений. Процедура остановки кровотечения становится легче переносимой, не приносящей пациенту страдания.

3.9.3. Сравнение методик по критерию выживаемости пациентов

Для любого патологического состояния, которое с высокой степенью вероятности способно привести к гибели пациента, летальность может быть рассмотрена как интегральный показатель эффективности проводимого лечения. Кровотечение из ВРВ пищевода не является исключением.

Из 37 пациентов исследуемой группы 14 человек (37,8%) умерло во время настоящей госпитализации, 23 человека (62,2%) было успешно пролечено и выписано на амбулаторное наблюдение. Из 40 человек контрольной группы 18 человек (45,0%) умерло, а 22 человека (55,0%) выписано. Различия по рассматриваемому параметру были статистически достоверны (Chi-square =4,32, (df=1), p=0,035<0,05).

Полученный результат, а именно, снижение летальности при госпитализациях по поводу кровотечений из ВРВ пищевода в 1,2 раза, безусловно является позитивным и характеризует разработанную методику гемостаза с лучшей стороны. В то же время, приходится признать, что полученная цифра из-за особенностей дизайна исследования может быть несколько завышена. Дело в том, что по техническим причинам от включения в исследуемую группу отсекалось значительное количество пациентов, попавших в категорию «досуточная летальность». Поскольку это объективно была наиболее тяжёлая группа больных, данный факт мог исказить итоговый результат.

Определённый интерес может представлять вопрос, за счёт чего было достигнуто указанное выше снижение летальности. В рамках нашего исследования достоверный ответ получен не был, что, однако, не отменяет зафиксированные результаты. В ходе анализа ситуации было выдвинуто две рабочие гипотезы:

1. В разделах 3.3.2. и 3.9.2. мы продемонстрировали, что использование зонда для ХМГ характеризуется на порядок меньшим уровнем неприятных ощущений у пациента по сравнению со стандартным компрессионным гемостазом. Все эти ощущения носят скоротечный характер ввиду краткой экспозиции (5 минут), необходимой для работы изделия. При использовании зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора 19,4% пациентов испытывали боль, а 86,1% – дискомфорт в груди, длившиеся несколько часов (иногда более суток). Продолжительная болевая импульсация, как известно, может сопровождаться системными эффектами, например через активацию симпатоадреноаловой системы и выброс катехоламинов. Можно предположить, что, уберегая пациента от

длительных болевых ощущений, мы предотвращаем развитие дополнительного звена, способного усугубить имеющуюся органную недостаточность и вызвать её декомпенсацию с фатальными последствиями.

2. Переводя зонд-обтуратор в рабочее положение (раздувая его манжеты), мы передавливаем вены в пищеводе для остановки кровотечения из них. Однако, надо понимать, что в организме пациента с портальной гипертензией уже сформировалась отличная от нормальной система перетока крови. Вены в пищеводе играют роль шунта, позволяющего сбросить в систему нижней полой вены кровь как от полых органов желудочно-кишечного тракта, так и от самой печени (эффект артериализации вен и гепатофугального тока крови по воротной вене). Если нарушить прохождение крови по шунту, и без того высокое давление в воротной вене станет ещё больше. Можно предположить, что это ухудшает условия перфузии в печени или кишечнике, способствуя усугублению органной недостаточности.

Подводя итоги, мы можем констатировать, что нами было зафиксировано снижение летальности при применении химико-механического гемостаза в 1,2 раза по сравнению со стандартным использованием зонда-обтуратора. Есть основания не до конца доверять полученным данным, но выявленную тенденцию нельзя отрицать. Точные причины выявленного улучшения результатов лечения до конца не ясны, но, вероятно, они кроются в отказе от установки в пищевод пациента на длительный срок изделия, оказывающего интенсивное давление на окружающие органы и ткани.

3.10. Оригинальная схема лечения больных с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода

Полученные результаты исследования позволили сформулировать и предложить оригинальную схему лечения пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода в условиях хирургических отделений, включающую в себя как один из компонентов применение химико-механического гемостаза.

Как уже было отмечено ранее, зоной ответственности хирургических отделений общего профиля в большинстве случаев является первый этап сложившейся в настоящее время системы проведения лечебных мероприятий у пациентов с кровотечениями из вен пищевода, включающий в себя медикаментозный и компрессионный гемостаз. Предлагаемые нами изменения тактики касаются второго из указанных пунктов. Оригинальная схема лечения, основанная на Клинических рекомендациях по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, Клинических рекомендациях «Цирроз и фиброз печени» и дополненная собственными наработками, приобрела следующий вид.

Госпитализация в хирургическое отделение пациента с диагнозом «цирроз печени, синдром портальной гипертензии, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода» требует начала медикаментозного лечения сразу по нескольким направлениям:

- С целью снижения давления крови в системе воротной вены применяется вазоконстрикторы, чаще всего – соматостатин или его аналоги. Первое введение болюсное (100 мкг подкожно при поступлении), затем – пролонгированное (от 3 до 7 суток в дозе 25-50 мкг/ч внутривенно с использованием инфузомата).

- Переливание свежезамороженной плазмы с целью частичного восполнения ОЦК и коррекции дефицита плазменных факторов свёртывания крови

- Переливание эритроцитарной взвеси при падении уровень гемоглобина крови ниже 80 г/л, а гематокрита – ниже 0,24

- Ингибиторы фибринолиза
- Ингибиторы протоновой помпы
- Антибиотикотерапия
- Гепатопротекторы

Роль последнего пункта зачастую оказывается недооценённой. Данная группа препаратов не имеет прямого отношения к остановке кровотечения, однако чрезвычайно важна для спасения жизни больного. Поскольку именно

декомпенсация цирроза печени и печёночной недостаточности во многих случаях становится причиной как возникновения кровотечения из вен пищевода, так и гибели больного, откладывать назначение гепатопротекторов до периода стабилизации состояния пациента нерационально. Напротив, следует назначать одновременно несколько препаратов с разными механизмами действия (препараты аминокислот, урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды).

Описанного выше медикаментозного лечения может оказаться недостаточно для остановки кровотечения. У части пациентов возникает клиническая ситуация, рассматриваемая в настоящее время как показание к проведению компрессионного гемостаза:

1. Продолжающееся кровотечение из ВРВ пищевода, выявленное при ЭГДС в момент поступления.
2. Возникновение рецидива кровотечения из ВРВ пищевода в стационаре (рвота кровью или соответствующие данные повторной ЭГДС).

В указанной ситуации пациенту однократно производится сеанс химико-механического гемостаза. По методике, подробно описанной в разделе 3.5.3., в тело пациента через рот заводится и переводится в рабочее положение зонд для ХМГ. Расход препарата Гемоблок – 30 мл. Пока зонд находится в пищеводе, через его сквозной канал производится активная аспирация желудочного содержимого. Через 5 минут изделие извлекается, а через нос с контрольной целью вводится тонкий желудочный зонд.

В последующем, при возникновении у пациента рвоты кровью или сбросе по зонду более 50 мл кровянистого отделяемого за час констатируется рецидив кровотечения. В организм пациента через нос заводится зонд-обтулятор Сенгстакена-Блэкмора. Он переводится в рабочее положение и используется далее согласно традиционному алгоритму. Соответственно, время пребывания зонда-обтулятора в пищеводе с раздутыми баллонами составляет 4 часа, при возобновлении кровотечения по истечении указанного временного промежутка

возможны повторная установка изделия (если оно было удалено) или раздувание его манжет (если зонд не удалялся).

Потенциально, возможно последовательное проведение нескольких сеансов химико-механического гемостаза на фоне неостанавливающегося или рецидивирующего кровотечения. Такой вариант нами не использовался ввиду нежелания подвергать излишней опасности жизнь пациента многократным применением экспериментальной лечебной методики. Однако, по мере накопления опыта практического использования зонда для ХМГ, появление соответствующих рекомендаций возможно.

Применение эндоваскулярного лигирования вен пищевода для остановки активного кровотечения, к сожалению, крайне затруднено. Осуществление данной манипуляции требует соблюдения целого ряда условий, из которых важнейшее – чёткая визуализация источника кровотечения – выполняется очень редко. Что касается эндоваскулярного лигирования вен пищевода как способа вторичной профилактики кровотечения, мы считаем, что оно не должно осуществляться в госпитализацию, обусловленную кровотечением. Для него более подходящей является плановая госпитализация после проведения необходимой консервативной подготовки пациента, направленной на коррекцию общего состояния и, самое главное, снижение показателей портокавального градиента давления крови.

Вопрос открытого оперативного вмешательства для остановки кровотечения из ВРВ пищевода в случае неэффективности описанных выше мер достаточно сложен. С одной стороны, было бы перегибом утверждать, что такие операции не должны выполняться в принципе. С другой стороны, с нашей точки зрения, хирургическое лечение в данной ситуации скорее снижает шансы пациента на выживание. При грамотном комплексном проведении медикаментозного лечения, гемотрансфузионной терапии, компрессионного и химико-механического гемостаза, эндоваскулярного лигирования смерть пациента непосредственно от кровотечения маловероятна. При этом избегаются негативные моменты, связанные с воздействием на находящийся в тяжёлом

состоянии организма пациента факторов агрессии оперативного вмешательства. В любом случае, хирургическая остановка кровотечения из ВРВ пищевода не может рассматриваться как мера «первой линии», а решение о нём должно приниматься только на основании консилиума с участием представителей руководства хирургического стационара.

Графическое изображение предложенной схемы лечения представлено ниже, на Рисунке 51.

В условиях проведённой нами научной работы, применение описанной выше схемы лечения позволило получить в исследуемой группе следующие положительные результаты. 43,2% больных было избавлено от необходимости применения компрессионного гемостаза, методики, использование которой в 86,1% случаев сопровождалось болью, либо другими тягостными для пациента ощущениями. На фоне являющегося альтернативой компрессионному гемостазу химико-механического способа остановки кровотечения из вен пищевода, подобный показатель составил 31,8%. Период времени, за который достигался необходимый результат сократился с 4-24 часов до 5 минут. Летальности среди пациентов снизилась в 1,2 раза.

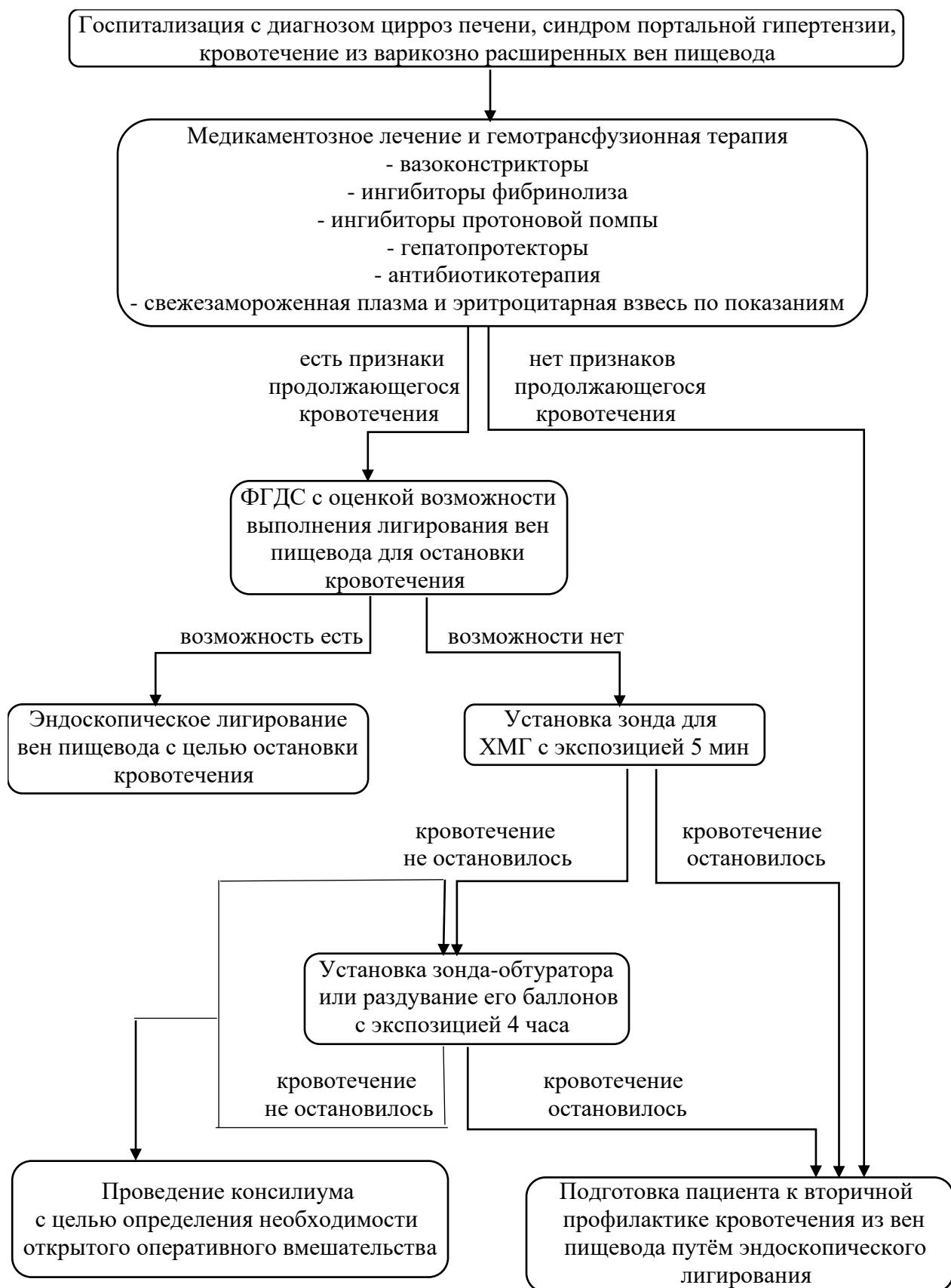


Рисунок 51 – Блок-схема модифицированной схемы лечения пациентов с кровотечениями из вен пищевода в условиях хирургических отделений

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода в настоящее время являются актуальной проблемой для хирургии. С одной стороны, цирроз печени, являющийся в большинстве случаев причиной этих кровотечений – крайне распространённое заболевание, которым страдают миллионы граждан в нашей стране. С другой стороны, у каждого созданного к настоящему моменту способа гемостаза, применимого в данной клинической ситуации, есть те или иные недостатки.

В современных условиях усилия, направленные на улучшение результатов лечения пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, целесообразно распределить на ряд направлений. Безусловно, необходимо продолжать разработки высокотехнологичных методик остановки кровотечений, максимально реализуя достижения в развитии медицины. Однако, ограничиваться только этим компонентом нельзя. Необходимо накапливать теоретические знания, касающиеся всех аспектов этиологии, патогенеза, динамики развития данного заболевания. Необходимо создавать экспериментальную базу, позволяющую эффективно и быстро проводить все необходимые исследования. Нужно разрабатывать методики остановки кровотечений из вен пищевода, которые в силу своей простоты и дешевизны могут быть широко распространены и применены в любых хирургических отделениях. Именно описанные выше тезисы можно назвать идеологией проведённого нами научного исследования. Если подвести его итоги, получится следующая картина.

Проведённое исследование включало в себя несколько самостоятельных переходящих луг в друга этапов. Принципиально их можно выделить два – экспериментальный и клинический. Экспериментальный этап проводился в условиях вивария Рязанского государственного медицинского университета, его объектом являлись лабораторные животные. Клинический этап проводился в стенах двух стационаров города Рязани – Больницы скорой медицинской помощи и Областной клинической больницы, его объектом являлись пациенты,

госпитализированные в хирургические отделения по поводу кровотечений из вен пищевода. Дополнительно была использована информация о лечении больных с тем же диагнозом в Городской клинической больнице №3 города Астрахань. В качестве вспомогательной группы в исследование были включены пациенты отделения неотложной терапии Больницы скорой медицинской помощи и 3 гастроэнтерологического отделения Городской клинической больницы №4 города Рязани, проходившие лечение по поводу цирроза печени. Суммарно в работу были в разной степени вовлечены 468 пациентов. Распределение по полу среди пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, включённых в исследование (их число составило 366 человек), было следующим: мужчины – 297 человек (81,1%), женщины – 69 человек (18,9%). Возраст пациентов, включённых в исследование, колебался от 30 до 84 лет и в среднем составлял $47,6 \pm 12,2$ лет.

Ключевым исследованием, выполняемым пациентам с кровотечениями из ВРВ пищевода, являлась эндоскопия, она была выполнена у абсолютного большинства (360 человек). Всем без исключения при осмотре был поставлен диагноз варикозное расширение вен пищевода, кровотечение (тот или иной клинический вариант). Для определения степени выраженности процесса использовалась классификация А.Г. Шерцингера (1986 г). Согласно ей 1 степень расширения вен была констатирована у 10 пациентов (2,7%), 2 степень – у 103 пациентов (28,1%), 3 степень – у 247 пациентов (67,5%). На момент поступления у 324 пациентов (88,5%) констатировано состоявшееся кровотечение и только в 36 случаях (9,8%) кровотечение расценено как продолжающееся.

Дизайн исследования предполагал проведение значительного объёма экспериментальной работы в условиях вивария Рязанского государственного медицинского университета. Объект экспериментальной деятельности – домашние свиньи породы Крупная белая. Вес тела животных 30-35 кг, все самки. Всего в исследовании было задействовано 20 животных. Часть из них была использована как источник биопсийного материала. Его исследование осуществлялось на кафедре гистологии, патологической анатомии и медицинской

генетики РязГМУ. Одной из основ проводимой работы стало выполнение лабораторным животным фиброзофагоскопии.

Лечение пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, включенных в исследование, было комплексным и в полной мере соответствовало Клиническим рекомендациям по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка и Клиническим рекомендациям «Цирроз и фиброз печени». При этом эндоскопического лigationа вен пищевода и операций, направленных на остановку кровотечений из вен пищевода пациентам, включенным в исследование, не проводилось. Из 366 пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, включенных в исследование, осталось в живых и было выписано 202 человека (55,2%), а 164 человека (44,8%) умерло.

Для оценки клинико-лабораторных предикторов высокой угрозы возникновения кровотечений из ВРВ пищевода в исследование была дополнительно включена вспомогательная группа из 102 пациентов, проходивших лечение по поводу цирроза печени, но без кровотечения. При сравнении указанной группы с больными, госпитализированными по поводу кровотечений из ВРВ пищевода, было установлено, что между степенью тяжести цирроза печени, уровнем про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10) и вероятностью возникновения кровотечения нет прямой корреляции. В то же время была выявлена возможность использования такого биохимического параметра, как коэффициент де Ритиса для установления факта высокой угрозы возникновения кровотечения из ВРВ пищевода. При заданном пороге 1,8 чувствительность параметра составила 60,87%, специфичность 93,94%, точность 74,68%.

Проведённый анализ механизма возникновения кровотечений из вен пищевода показал, что оно происходит под воздействием не только внутренних факторов, связанных с циррозом печени, но и внешних. Отсюда выраженная неравномерность частоты госпитализации пациентов в течение календарного года с коэффициентом вариации 23,69%. С практической точки зрения наиболее интересные из них – употребление пациентом алкоголя и метеорологические

условия. Среди последних наибольшее влияние оказывает градиент атмосферного давления (в городе Рязань коэффициент корреляции составил 0,7083). Данный факт обуславливает существование объяснимых прогнозируемых ежегодных максимумов и минимумов частоты возникновения кровотечений из ВРВ пищевода, определяющихся особенностями климата той или иной территории. В случае Рязанской области, максимумы приходятся на май и сентябрь, а минимумы – на июль и октябрь.

В рамках проводимой работы было проанализировано 64 протокола патологоанатомических вскрытий умерших пациентов, включенных в исследование. Исходя из содержания протоколов аутопсии и применённых в них формулировок, лишь в 56,3% случаев непосредственной причиной смерти можно считать массивное кровотечение и острую постгеморрагическую анемию, а в 43,7% случаев – печёночную или полиорганную недостаточность. Сравнение погибших и выживших пациентов показало, что больные с вирусным циррозом печени и с выраженными изменениями в пищеводе являются прогностически более благоприятной группой. У них кровотечение из вен пищевода возникает как изолированное явление, обусловленное в первую очередь хроническими изменениями венозных стенок. Пациенты с алкогольным циррозом печени и с умеренными изменениями в пищеводе характеризуются высоким риском смертельного исхода на фоне развивающейся полиорганной недостаточности. При этом не кровотечение запускает фатальную для больного цепочку событий, оно само является лишь одним из проявлений другого, более масштабного процесса. Поскольку у пациентов с алкогольным циррозом печени практически все системы органов повреждены хронической алкогольной интоксикацией, действия, направленные только на остановку кровотечения, пациента не спасают. Требуется комплексное лечение, в значительной степени ориентированное на алкогольную болезнь. Помимо алкогольной этиологии цирроза печени к пригодным для практического использования предикторам высокой вероятности смертельного исхода заболевания можно отнести цирроз печени класса С по

Child-Pugh, наличие асцита и коэффициента де Ритиса равный или превышающий 2,3 (чувствительность 75,7%, специфичность 94,56%, точность 85,86%).

Была проведена оценка по ряду критериев проведения компрессионного гемостаза при кровотечениях из вен пищевода на основе ретроспективного анализа 140 историй болезней и анкетирования 36 пациентов. Выяснилось, что в современных условиях в рамках научного исследования количественно оценить способность зонда-обтуратора останавливать кровотечения из вен пищевода по целому ряду причин не представляется возможным. Как минимум в 15,8% случаев компрессионный гемостаз достоверно не справляется с возлагаемой на него задачей. В ряде случаев установленный в организм больного зонд-обтуратор не позволяет возникнуть рвоте кровью даже на фоне продолжающегося кровотечения, в результате чего этот угрожающий жизни процесс может остаться в течение какого-то времени нераспознанным. Установлено, что неприятные ощущения, связанные с пребыванием раздутого зонда-обтуратора в пищеводе (в том числе и боль), отмечает 86,1% пациентов, подвергнутых компрессионному гемостазу. Проблемы с дыханием и истечением слюны изо рта отмечает 13,9% и 22,2% больных, соответственно. Большинство пациентов (94,4%) с нетерпением ждёт момента извлечения зонда-обтуратора и желает его ускорить, что показывает явно негативное отношение к данной лечебной методике. 8,3% опрошенных заявляет, что больше не согласятся на компрессионный гемостаз, даже если к нему возникнут показания.

Проведённый научный поиск показал, что в качестве возможной альтернативы классическому компрессионному гемостазу может рассматриваться комбинированный способ остановки кровотечений, сочетающий механический компонент (сдавление вен пищевода) и воздействие химического кровоостанавливающего средства. На роль последнего по комплексу параметров было выбрано хирургическое инвазивное медицинское изделие кратковременного применения Гемоблок – 1% водный раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты с интегрированными наночастицами серебра. Этот

препарат, взаимодействуя с белками крови, формирует полимерный комплекс, создавая прочную полиметакрилатную плёнку, останавливающую кровотечение.

С целью создания оптимальных условий для работы гемостатического препарата было создано специальное техническое изделие – зонд для химико-механического гемостаза. В основе его конструкции – стандартный зонд-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора, вокруг пищеводной манжеты которого размещается свёрнутая спиралью марлевая салфетка. Непосредственно перед введением в организм пациента салфетка пропитывается препаратом Гемоблок. Дополнительные количества препарата вводятся непосредственно в пищевод через специальный канал. После размещения зонда в пищеводе производится заполнение воздухом его пищеводной манжеты. Последняя, раздуваясь разворачивает размешённую вокруг неё салфетку и прижимает её к внутренней поверхности пищевода. Салфетка становится как бы прослойкой между слизистой оболочкой и материалом зонда, лекарственные вещества, впитанные марлей, начинают оказывать своё воздействие. Надёжное удержание свёрнутой салфетки на зонде с возможностью её последующего быстрого и полного освобождения уже после установки конструкции в пищевод обеспечивается использованием модернизированного цепочного шва. Описанная выше конструкция зонда для химико-механического гемостаза была защищена Патентом Российской Федерации на полезную модель №210948 от 13 мая 2022 года.

Для безопасной апробации предложенного нового лечебного метода была разработана и реализована экспериментальная модель кровотечения из вен пищевода в организме лабораторного животного – домашней свиньи породы Крупная белая. Данный этап работы проводился в ветеринарной операционной вивария Рязанского государственного медицинского университета. Техника формирования модели описана ниже.

На первом этапе у животного оперативным путём формируется портальная гипертензия. Под комбинированным наркозом в сочетании с местной анестезией выполняется лапаротомия, печёночно-двенадцатиперстная связка целиком (за исключением холедоха) медленно (со скоростью перемещения многопозиционной

зашёлки 2 мм в минуту) пережимается пластиковым хомутом до тех пор, пока частота сердечных сокращений не увеличится на 30% по сравнению с исходным уровнем.

Второй этап, начинающийся на 4-е сутки после первого, подразумевает выполнение ранее прооперированному животному под комбинированным наркозом эзофагоскопии. Выявляемые при этом расширенные венозные стволы в нижней трети пищевода повреждаются механическим путём с помощью биопсийных щипцов. Возникающее при этом кровотечение может использоваться как объект для проведения медицинских исследований.

Наработки описанного выше этапа исследования позволили получить два Патента Российской Федерации на изобретение: на способ формирования портальной гипертензии у домашней свиньи (№2770735 от 21 апреля 2022 года) и на способ моделирования кровотечения из вен пищевода у домашней свиньи (№2778662 от 22 августа 2022 года).

Успешный опыт воспроизведения кровотечений из вен пищевода у домашней свиньи позволил перейти к следующему этапу – использованию разработанной модели по прямому назначению. По описанной выше методике было прооперировано 12 лабораторных животных и на них произведена оценка эффективности зонда для химико-механического гемостаза. В условиях пятиминутной экспозиции он продемонстрировал в 2,3 раза большую вероятность остановки кровотечения, чем компрессионный гемостаз (Kruskal-Wallis test: $H=12,16$, $p=0,026 < 0,05$). Помимо этого, разработка показала свою техническую надёжность и не дала оснований усомниться в безопасности своего применения. Методика была признана пригодной для использования у пациентов с кровотечениями из вен пищевода.

В рамках клинической аprobации зонда для химико-механического гемостаза были сформированы исследуемая группа численностью 37 пациентов и контрольная численностью 40 пациентов. Было установлено, что в 62,5% случаев при 5-тиминутной экспозиции новая лечебная методика позволяет успешно

остановить кровотечение, которое при применении зонда-обтуратора потребовало бы от 4 до 24 часов для решения той же задачи.

Главным итогом проведённого исследования стало создание оригинальной лечебной схемы, включающей в себя описанные выше разработки. Она предписывает однократное проведение сеанса химико-механического гемостаза с экспозицией 5 минут и расходом препарата Гемоблок 30 мл при наличии признаков продолжающегося кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода с последующим применением по необходимости (при недостижении результата) классического зонда-обтуратора. Исследование показало, что реализация такого подхода позволяет избавить 43,2% больных от необходимости применения компрессионного гемостаза, а летальность среди пациентов снизить в 1,2 раза (Chi-square =4,32, (df=1), p=0,035<0,05).

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с циррозом печени и кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода характерно повышение коэффициента де Ритиса ($t_{Cr}=2,6$; $p<0,05$). Достижение им значения равного или превышающего 1,8 является предиктором возникновения кровотечения из вен пищевода, характеризующимся чувствительностью 60,87% и специфичностью 93,94%, позволяющим выявлять пациентов с циррозом печени, нуждающихся в проведении мер первичной профилактики кровотечений.

2. В 56,3% случаев непосредственной причиной смерти пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода являются массивное кровотечение и острая постгеморрагическая анемия, а в остальных 43,7% случаев – печёночная или полиорганская недостаточность. Предикторами смертельного исхода при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода являются алкогольный цирроз печени ($t_{Cr}=2,27$; $p<0,05$), цирроз печени класса C по Child-Pugh ($t_{Cr}=2,81$; $p<0,05$), коэффициент де Ритиса равный или превышающий 2,3 ($t_{Cr}=5,24$; $p<0,05$), наличие асцита ($t_{Cr}=4,54$; $p<0,05$).

3. В 15,8% кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода не удаётся остановить с помощью компрессионного гемостаза даже в сочетании с медикаментозной терапией. При использовании зонда-обтуратора 86,1% пациентов испытывают боль или другие неприятные ощущения, а 8,3% категорически отказываются от повторной процедуры.

4. Дозированное сдавление пластиковым хомутом элементов печёночно-двенадцатиперстной связки у домашней свиньи позволяет к 4 суткам послеоперационного периода вызвать полнокровие вен пищевода с достижением их диаметра, соответствующего варикозному расширению I-II степени по Шерцингеру. Повреждение полнокровных вен пищевода свиньи биопсийными щипцами при фиброзоэзофагоскопии позволяет получить в эксперименте аналог пищеводного кровотечения при портальной гипертензии.

5. Комбинированный химико-механический способ остановки кровотечений из вен пищевода, обеспечивающий одновременно сдавление вен пищевода и воздействие на них кровоостанавливающего препарата Гемоблок, в условиях пятиминутной экспозиции при апробации на экспериментальной модели демонстрирует в 2,3 раза большую вероятность остановки кровотечения, чем компрессионный гемостаз (Kruskal-Wallis test: $H=12,16$, $p=0,026<0,05$).

6. Среди больных, у которых продолжающееся кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода удалось остановить в течение суток с момента выявления, при использовании химико-механического гемостаза в 62,5% случаев данной меры оказалось достаточно для остановки кровотечения, и только в 38,5% случаев потребовалась последующая установка зонда-обтуратора.

7. При включении в комплексную схему лечения пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода химико-механического гемостаза потребность в применении зонда-обтуратора снижается на 43,2%, а летальность среди пациентов – в 1,2 раза ($\text{Chi-square}=4,32$, $(df=1)$, $p=0,035<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с циррозом печени необходимо производить расчёт коэффициента де Ритиса для выявления тех из них, у кого данный параметр равен или превышает 1,8. Этот факт должен рассматриваться как предиктор высокой вероятности возникновения кровотечения из ВРВ пищевода и показание к проведению первичной профилактики.

2. Для выявления высокой вероятности неблагоприятного исхода госпитализации при кровотечении из ВРВ пищевода на фоне цирроза печени рекомендуется анализ ряда клинических данных и расчёт коэффициента де Ритиса, при значении которого 2,3 и выше, выявлении цирроза печени алкогольного генеза, цирроза печени класса С по Child-Pugh и асцита, прогнозируется высокая вероятность смерти больного в настоящую госпитализацию.

3. При необходимости в эксперименте вызвать у лабораторного животного – домашней свиньи портальную гипертензию, это может быть сделано путём дозированного сдавления элементов печёночно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутом с многопозиционной защёлкой. При этом хомут необходимо провести так, чтобы при замыкании внутри него оказались все элементы печёночно-двенадцатиперстной связки кроме холедоха, а затягивание осуществлять со скоростью 2 мм в минуту до достижения частотой сердечных сокращений лабораторного животного величины, на 30% превышающей исходный пульс.

4. Экспериментальная модель кровотечения из вен пищевода может быть сформирована в организме лабораторного животного – домашней свиньи. Для этого необходимо предварительно вызвать у животного портальную гипертензию путём дозированного сдавления элементов печёночно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутом, а через 3 суток выполнить фиброзофагоскопию, выявить и повредить с помощью биопсийных щипцов одну из полнокровных вен пищевода.

5. При наличии у пациента с продолжающимся кровотечением из ВРВ пищевода показаний к компрессионному гемостазу необходимо сначала применить химико-механический способ остановки кровотечения путём установки специального зонда, сочетающего сдавление вен с воздействием на внутреннюю поверхность пищевода кровоостанавливающего препарата (расход средства Гемоблок 30 мл, экспозиция 5 минут), а зонд-обтуратор использовать только при недостижении необходимого гемостатического эффекта.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГМУ – Астраханский государственный медицинский университет
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВРВ – варикозно расширенные вены
- ИЛ – интерлейкин
- мм рт. ст. – миллиметр ртутного столба
- МНО – международное нормализованное отношение
- ОЦК – объём циркулирующей крови
- пг – пикограмм (одна триллионная часть грамма)
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХМГ – химико-механический гемостаз
- ЦДК – цветовое доплеровское картирование
- ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
- Lg – логарифм
- MCH – mean concentration hemoglobin
- MELD – Model for End-stage Liver Disease
- TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдыкадыров, Т. А. Хирургические и эндоскопические методы лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (обзор литературы) / Т. А. Абдыкадыров – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 3-10.
2. Алексеева, О. П. Приверженность к терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта / О. П. Алексеева, Л. Н. Касимова, Е. Е. Горячева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 20-28.
3. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы / И. В. Маев, Д. Т. Абдурахманов, Д. Н. Андреев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Терапевтический архив. – 2014. – № 4. – С. 108-116.
4. Анализ факторов, влияющих на отдаленную выживаемость после трансплантации печени / У. Р. Салимов, А. А. Ковалев, И. О. Стома [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. Восточная Европа. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 238-247.
5. Анисимов, А. Ю. К юбилею двух фундаментальных открытий в истории хирургии портальной гипертензии / А. Ю. Анисимов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2022. – №1. – С. 225-226.
6. Антикеев, А. М. Цирроз печени / А. М. Антикеев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Наука и здравоохранение. – 2010. – № 5. – С. 17-19.
7. Арефьев, Н. О. Выбор оптимальной методики частичного лигирования воротной вены при моделировании внепечёночной портальной гипертензии / Н. О. Арефьев, Д. В. Гарбузенко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 14-19.

8. Ассоциация варикозно расширенных вен пищевода и желудка с другими фенотипическими стигмами цирроза печени / Е. И. Михайлова, А. В. Сенникова, Е. Л. Красавцев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Гепатология и гастроэнтерология. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 123-127.
9. Бебезов, Б. Х. Эндоскопическая профилактика и лечение пищеводных кровотечений портального генеза / Б. Х. Бебезов, Р. А. Султангазиев, Т. А. Абдыкадыров – Текст (визуальный) : непосредственный // Креативная хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 106-111.
10. Буеверов, А. О. Естественное течение и возможности терапии алкогольной болезни печени / А. О. Буеверов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Высокотехнологичная медицина. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 18-25.
11. Вербицкий, В. Г. Ранняя вазоактивная терапия при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка – перспектива улучшения результатов лечения / В.Г. Вербицкий, А. В. Федоров – Текст (визуальный) : непосредственный // Скорая медицинская помощь. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 66-68.
12. Взгляд хирурга на ангиоархитектонику сосудов системы воротной вены при портальной гипертензии / Ю. В. Хоронько, Н. Г. Сапронова, Е. В. Косовцев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2023. – Т. 7, №2. – С. 37-45.
13. Возможности рентгенэндоваскулярной хирургии в лечении портальной гипертензии / Н. В. Закарян, А. С. Панков, А. Г. Давтян [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – №3. – С. 79-82.
14. Возможности эндоскопического комбинированного лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени / Е. Ф. Чередников, И. С. Юзефович, С. В. Баранников [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2023. – Т. 16, № 4 (61). – С. 303-309.

15. Выбор предпочтительного варианта порто-системной шунтирующей операции TIPS/ТИПС при осложненной портальной гипертензии / Ю. В. Хоронько, Е. В. Косовцев, Н. А. Криворотов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2022. – №1. – С. 545-546.
16. Гарбузенко, Д. В. Лечебная тактика при кровотечениях из варикозно расширенных вен желудка / Д. В. Гарбузенко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, №1. – С. 96-101.
17. Гарбузенко, Д. В. Неинвазивные методы оценки портальной гипертензии у больных циррозом печени / Д. В. Гарбузенко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Поликлиника. – 2015. – № 1-1. – С. 33-39.
18. Гарбузенко, Д. В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – №3. – С. 23-28.
19. Гарбузенко, Д. В. Факторы риска внепеченочных абдоминальных операций у больных циррозом печени / Д. В. Гарбузенко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. – 2013. – № 8. – С. 86-91.
20. Гарбузенко, Д. В. Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии / Д. В. Гарбузенко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 2. – С. 4-12.
21. Гастроикавальное шунтирование у больных портальной гипертензией / В. М. Лебезев, Г. В. Манукьян, Е. Е. Фандеев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 27-37.
22. Гуляев, С. А. Моделирование вирусного гепатита Е на карликовых домашних свиньях / С. А. Гуляев, И. А. Потемкин, В. С. Кичатова. – Текст

(визуальный) : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – № 4. – С. 48-54.

23. Джусангалиева, А. Ш. Допплерография при хронических гепатитах и циррозах печени / А. Ш. Джусангалиева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Онкология и радиология Казахстана. – 2010. – № 2 (15). – С. 3-4.

24. Диагностическое значение фактора некроза опухоли-альфа и полиморфизма его гена (G4682A) в прогрессировании цирроза печени / И. А. Булатова, А. П. Щекотова, О. В. Долгих [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 4. – С. 49-54.

25. Дискуссионные возможности биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени / К. А. Иконникова, Н. Н. Ерощенко, В. Н. Дроздов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 7. – С. 76-83.

26. Евсеенко, Д. А. Экспериментальная модель цирроза печени у лабораторных животных / Д. А. Евсеенко, З. А. Дундаров, Э. А. Надыров. – Текст (визуальный) : непосредственный // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 1. – С. 72-77.

27. Ерамишанцев, А. К. Прошлое и настоящее хирургии портальной гипертензии: взгляд на проблему / А. К. Ерамишанцев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – №5. – С. 20-26.

28. Ерамишанцев, А. К. Хирургическое лечение синдрома портальной гипертензии в России / А. К. Ерамишанцев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – №4. – С. 75-77.

29. Жестовская, С. И. Особенности артериальной гемодинамики при хронических гепатитах и циррозе печени / С. И. Жестовская, В. Б. Якимова. –

Текст (визуальный) : непосредственный // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 5. – С. 13-17.

30. Жуматаев, А. Е. Сравнительная эффективность различных гепатопротекторов в лечении цирроза печени / А. Е. Жуматаев, Ю. А. Хохлова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Достижения науки и образования. – 2018. – Т. 1, № 8 (30). – С. 93-94.

31. Значение Интерлейкина-6 и полиморфизма его гена (C174G) при вирусных, алкогольных и смешанных циррозах печени / И. А. Булатова, А. П. Щекотова, С. В. Падучева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 2 (62). – С. 100-103.

32. Иванова, Е. С. Проявления метеочувствительности у лиц с мягкой артериальной гипертензией / Е. С. Иванова, А. И. Уянаева, Ф. Ю. Мухарлямов – Текст (визуальный) : непосредственный // Физиотерапевт. – 2012. – № 3. – С. 9-16.

33. Имаева, А. К. Анализ летальных случаев при болезнях печени / А. К. Имаева, Г. Г. Попов, А. А. Ширяев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана.). – 2013. – Т. 8, № 6. – С. 185-187.

34. Кадиров, Р. Н. Уровень жизни больных после остановки кровотечения портального генеза в ближайшем периоде / Р. Н. Кадиров, Ф. А. Хаджибаев – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник экстренной медицины. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 13-19.

35. Калита, Н. Я. Результаты разобщающих операций при циррозе печени / Н. Я. Калита, О. Г. Котенко – Текст (визуальный) : непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2000. – Т. 5, №2. – С. 231-232.

36. Качество жизни пациентов в ближайшем периоде после купирования гастроэзофагеальных кровотечений в зависимости от применяемых методов гемостаза / Р. Н. Кадиров, Ф. А. Хаджибаев, Ю. М. Ахмедов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Скорая медицинская помощь. – 2020. – Т. 21, № 2. – С. 63-70.

37. Керефова, З. Ш. Медико-социальные аспекты циррозов печени вирусной этиологии / З. Ш. Керефова, М. Х. Пшегусова, О. З. Губжокова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Символ науки: международный научный журнал. – 2015. – № 11. – С. 187-190.
38. Киценко, Е. А. Результаты операции М.Д. Пациоры у больных циррозом печени и портальной гипертензией / Е. А. Киценко, Е. К. Заворотная, И. Ч. Абдуллаев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 80.
39. Клинико-морфофункциональные изменения слизистой оболочки желудка у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии / И. О. Сидорова, Е. В. Голованова, С. Г. Хомерики [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 9. – С. 9-16.
40. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 71-102.
41. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 20-40.
42. Кодзоева, Л. А. Особенности комплаентности больных хроническими вирусными гепатитами / Л. А. Кодзоева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Бюллетень медицинских интернетконференций. – 2016. – Т. 5, № 5. – С. 736-736.
43. Количественные и качественные характеристики популяции пациентов с циррозом печени в Москве / Е. Б. Корнилова, А. А. Завьялов, М. Э. Холовня-Волоскова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Проблемы

социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – Т. 29, № 52. – С. 1287-1291.

44. Комплаентность больных циррозом печени с угрозой кровотечения из варикозно расширенных вен пищевод / Н. В. Корочанская, В. М. Дурлештер, Е. А. Голуб [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник МУЗ ГБ. – 2011. – № 15. – С. 42-52.

45. Копоть, М. Ю. Сравнительная оценка экспериментальных моделей цирроза печени у крыс, применяемых в изучении заболеваний печени / М. Ю. Копоть, А. А. Федотова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37, № 1. – С. 337-341.

46. Коробка, В. Л. Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных из листа трансплантации печени / В. Л. Коробка, М. Ю. Кострыкин, А. М. Шаповалов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, №4. – С. 58-64.

47. Коробка, В. Л. Хирургическое лечение варикозных кровотечений у больных циррозом печени на этапе ожидания трансплантации / В. Л. Коробка, А. М. Шаповалов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2022. – №1. – С. 357-358.

48. Красавцев, Е. Л. Адренергические средства в коррекции портальной гипертензии при циррозе печени / Е. Л. Красавцев, А. В. Сенникова – Текст (визуальный) : непосредственный // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 12-14.

49. Кузьмина, Ю. С. Ретроспективный анализ летальных случаев от цироза печени в условиях многопрофильного стационара города Тюмени / Ю. С. Кузьмина. – Текст (визуальный) : непосредственный // Тюменский медицинский журнал. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 28-29.

50. Лапароскопические методики коррекции портальной гипертензии различного генеза / С. В. Михин, А. Г. Бебуришвили, В. И. Кондаков [и др.]. –

Текст (визуальный) : непосредственный // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2022. – №1. – С. 377.

51. Левитан, Б. Н. Фактор некроза опухолей и его растворимые рецепторы II типа при хронических гепатитах и циррозах печени / Б. Н. Левитан, А. В. Астахин, Г. Б. Левитан. – Текст (визуальный) : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2 (138). – С. 62-66.

52. Лесовик, В. С. Использование препарата "Гемоблок" у пациентов хирургическим сепсисом / В. С. Лесовик, А. В. Плоткин, О. В. Зайцев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2022. – №1. – С. 606.

53. Лечение кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода нитиноловым стентом у больных портальной гипертензией / С. Б. Жигалова, А. Г. Шерцингер, Г. В. Манукьян. – Текст (визуальный) : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 12. – С. 46-51.

54. Липатов, В. А. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть II / В. А. Липатов, А. А. Крюков, Д. А. Северинов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 245-257.

55. Литвинова, Е. С. Анализ частоты циррозов печени в зависимости от морфогенетических и морфологических особенностей / Е. С. Литвинова, А. В. Харченко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Региональный вестник. – 2020. – № 17 (56). – С. 4-5.

56. Литвинчук, Д. В. Прогнозирование риска портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С / Д. В. Литвинчук, Д. Е. Данилов, И. А. Карпов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Гепатология и гастроэнтерология. – 2019. – № 3(1). – С. 55-60.

57. Лоскутов, Д. В. Взаимозависимости общей и алкоголь-атрибутивной смертности с употреблением алкогольной продукции / Д. В. Лоскутов, Р. Я. Хамитова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – № 3. – С. 388-398.
58. Лурье, Ю. Э. Современные прогностические модели выживаемости пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени / Ю. Э. Лурье, А. В. Метелин, А. Е. Кузнецова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2014. – № 2. – С. 48-58.
59. Маевская, М. В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов гепатитов В и С / М. В. Маевская. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 2. – С. 25-38.
60. Мамакеев, К. М. Наш опыт лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени / К. М. Мамакеев, Т. И. Кудайбергенов, Б. С. Ниязов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т. 8, № 10. – С. 184-189.
61. Мартынова, А. Д. Прогностическое значение концентрации N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида при декомпенсированном циррозе печени / А. Д. Мартынова, Т. Р. Касьянова, Б. Н. Левитан. – Текст (визуальный) : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3.
62. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования / Е. В. Будко, Д. А. Черникова, Л. М. Ямпольский [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, №2. – С. 274-285.
63. Мироджов, Г. К. Цитокины при циррозе печени (их значение в оценке активности и декомпенсации) / Г. К. Мироджов, С. Д. Пулатова – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – № 4 (33). – С. 24-29.

64. Моделирование острого деструктивного панкреатита с поражением прилежащей жировой ткани у свиней / А. К. Имаева, Т. И. Мустафин, Г. В. Базекин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – № 13 (3). – С. 233-240.
65. Морфофункциональные изменения в слизистой оболочке тонкой кишки при экспериментальном циррозе печени / В. Н. Байматов, Н. С. Тропская, Е. А. Кислякова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Морфология. – 2019. – Т. 155, № 2. – С. 29.
66. Мунхжаргал, Б. Портальная гипертензионная гастропатия: вопросы диагностики / Б. Мунхжаргал, И. Л. Петрунько, Б.-У. Цэрэндаш. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 17-21.
67. Мунхжаргал, Б. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны у больных циррозом печени в сочетании с портальной гипертензионной гастропатией в Монголии / Б. Мунхжаргал, И. Л. Петрунько, Б.-У. Цэрэндаш. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 61-64.
68. Мыщик, А. В. Использование программы ImageJ для автоматической морфометрии в гистологических исследованиях / А. В. Мыщик. – Текст (визуальный) : непосредственный // Омский научный вестник. – 2011. – № 2. – С. 187-189.
69. Наблюдение хронического алкоголизма, сыгравшего роль фатального фактора риска при проведении операции на сердце / Д. В. Богомолов, В. А. Путинцев, М. В. Федулова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Наркология. – 2023. – Т. 22, № 8. – С. 60-63.
70. Назыров, Ф. Г. Тактика лечения кровотечения из варикозных вен гастроэзофагеального коллектора у больных с циррозом печени, осложненным портальной гипертензией / Ф. Г. Назыров, Х. А. Акилов, А. А. Мансуров. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник хирургии. – 2002. – Т. 161, №3. – С. 81-83.

71. Некоторые вопросы диагностики и классификации печеночной энцефалопатии / С. А. Аvezov, Б. И. Ганиев, Р. И. Одинаев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Проблемы гастроэнтерологии. – 2023. – № 2. – С. 15-22.
72. Немцов, А. В. Российская смертность в свете потребления алкоголя / А. В. Немцов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Демографическое обозрение. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 111-134.
73. Опыт лечения больных циррозом печени с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / С. Б. Сангаджиев, А. Ф. Якупов, Р. Р. Мустафин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 5. – С. 49-52.
74. Опыт наблюдения и ведения пациента с циррозом печени в условиях многопрофильного гепатологического центра / В. Е. Загайнов, С. А. Васенин, Е. Н. Рябова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 81.
75. Опыт трансъягулярного внутрипечёночного портосистемного шунтирования у больных циррозом печени / А. Г. Бебуришвили, С. В. Михин, П. В. Мозговой [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – № 3. – С. 48.
76. Особенности профилактики осложнений у пациентов с циррозом печени до и после операции трансъюгурального внутрипеченочного портосистемного стент-шунтирования / Н. Г. Сапронова, Ю. В. Хоронько, Е. В. Косовцев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2022. – №1. – С. 82.
77. Осипенко, М. Ф. Цирроз печени. Как продлить жизнь больному? / М. Ф. Осипенко, Е. А. Бикбулатова, С. И. Холин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский совет. – 2015. – № 13. – С. 76-79.
78. Отдаленные результаты портосистемного шунтирования при портальной гипертензии / Р. А. Султангазиев, М. А. Сагымбаев, К. Э. Абиров [и др.]. – Текст

(визуальный) : непосредственный // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т. 8, № 8. – С. 148-159.

79. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов с циррозом печени, перенесших операцию трансъюгурального внутрипеченочного портосистемного стент-шунтирования / Н. Г. Сапронова, Э. В. Светова, Р. Н. Канцурев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. – С. 110.

80. Оценка риска развития осложнений цирроза печени различной этиологии при использовании ультразвуковой эластографии печени / Н. Ю. Стукова, Ю. А. Кучерявыи, Е. А. Маевская [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – № 2. – С. 38-44.

81. Павленко, П. П. Дистальный спленоренальный анастомоз – профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени / П. П. Павленко, В. В. Семенова, С. В. Дерябин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 85.

82. Павлов, Ч. С. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия / Ч. С. Павлов, И. В. Дамулин, В. Т. Ивашкин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 44-53.

83. Патофизиологические аспекты формирования "порочного круга" при повреждении клеток печени и развитии цирроза / К. И. Грудина, И. В. Демко, И. В. Путинцева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 1 (127). – С. 13-19.

84. Первый опыт операции трансъюгурального внутрипеченочного шунтирования (ТИПС) у пациентов с осложненной формой портальной гипертензии на территории Российской Федерации за Уралом / Е. А. Цеймах, В. Н. Шиповский, Е. Ю. Губаренко [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – № 4 (28). – С. 66-76.

85. Периоперационное ведение взрослых пациентов с сопутствующими заболеваниями печени. Методические рекомендации / И. Б. Заболотских, Е. Г. Громова, А. Н. Кузовлев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Анетезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2022. – № 3. – С. 5-24.
86. Перспективы иммунотерапии в лечении цирроза печени и портальной гипертензии / С. Н. Стяжкина, М. У. Тахиров, Г. В. Иванов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Modern Science. – 2022. – № 5. – С. 142-144.
87. Полторак, А. Е. Результаты лечения пациентов с синдромом портальной гипертензии в Челябинской областной клинической больнице / А. Е. Полторак, Б. Х. Сарсенбаев – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2019. – № 2 (44). – С. 56-58.
88. Польской, В. С. Анатомическое обоснование проявления клинических симптомов при развитии портальной гипертензии / В. С. Польской, К. А. Новоселова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2022. – Т. 4. – С. 183-186.
89. Портальная гипертензионная гастропатия / Т. С. Семенова, Е. М. Пальцева, С. Б. Жигалова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Архив патологии. – 2014. – № 6. – С. 64-68.
90. Портальная гипертензия как триггер развития острой хронической печеночной недостаточности при декомпенсированном алкогольном циррозе печени / О. П. Дуданова, А. С. Родина, М. Э. Шубина [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 2 (198). – С. 48-53.
91. Портосистемное шунтирование у больных циррозом печени: интегральные системы в определении прогноза и оценке показаний к трансплантации печени / Ф. Г. Назыров, А. В. Девятов, А. Х. Бабаджанов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 66-71.
92. Практические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / А. Ю. Анисимов, А. Л. Верткин, А. В.

Девятов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Московский хирургический журнал. – 2013. – № 6 (34). – С. 41-54.

93. Применение малоинвазивных методов для коррекции синдрома портальной гипертензии при экспериментальном циррозе печени / Ш. Х. Ганцев, Б. А. Абдурахманов, О. К. Кулакеев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2009. – Т. 26, № 3. – С. 124-127.

94. Прищепенко, В. А. Уровень интерлейкина-10 у пациентов с гепатитом и циррозом печени алкогольной этиологии / В. А. Прищепенко – Текст (визуальный) : непосредственный // Доказательная гастроэнтерология. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 29-36.

95. Прогнозирование результатов портокавального шунтирования у больных циррозом печени / А. Н. Плеханов, В. М. Лебезев, Ю. Р. Камалов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Якутский медицинский журнал. – 2012. – № 4 (40). – С. 82-85.

96. Прогностические критерии кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией / С. Б. Жигалова, Г. В. Манукьян, А. Г. Шерцингер [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – № 23 (4). – С. 76-85.

97. Продолжительность жизни больных и прогностическое значение проявлений и осложнений цирроза печени / Г. К. Мироджов, С. А., Авезов, Н. С. Тухтаева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 5. – С. 27-32.

98. Профилактика и лечение кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка: тактика детского хирурга / В. В. Щарева, Н. М. Ростовцев, М. Е. Ядыкин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24, №S1. – С. 87.

99. Профилактика рецидива кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка у пациентов с декомпенсированным циррозом печени / И. Е. Онницев,

С. А. Бугаев, С. Я. Ивануса [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, №2. – С. 333-339.

100. Радикальное лечение подпеченочной портальной гипертензии при врожденной кавернозной трансформации воротной вены (клинический случай) / С. Э. Восканян, В. И. Оноприев, А. Л. Воеводин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, №3. – С. 52.

101. Разводовский, Ю. Е. Алкогольные проблемы в России и Белоруссии: сравнительный анализ трендов / Ю. Е. Разводовский. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова). – 2017. – № 2. – С. 237-246.

102. Райхельсон, К. Л. Принципы лечения различных форм алкогольной болезни печени / К. Л. Райхельсон, Э. А. Кондрашина, Е. В. Пазенко – Текст (визуальный) : непосредственный // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 2. – С. 187-192.

103. Рахимова, З. Р. Допплерографические изменения печеночного кровотока у больных циррозом печени / З. Р. Рахимова, Б. Г. Ходжакулиев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Молодой ученый. – 2014. – № 4. – С. 377-379.

104. Результаты лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени / Т. И. Кудайбергенов, Б. С. Ниязов, Р. Т. Эгенбаев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2021. – № 9. – С. 80-83.

105. Результаты операции ТИПС на высоте кровотечения у пациентов с осложнениями цирроза печени / Ш. Р. Джуракулов, М. А. Хаконов, В. Д. Аносов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2022. – №1. – С. 255.

106. Роль интервенционной эндоваскуляризации в лечении пациентов с варикозными кровотечениями / И. С. Шестак, А. Г. Короткевич, А. С. Леонтьев [и

др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Политравма. – 2018. – № 1. – С. 21-26.

107. Самарцев, В. А. Влияние эндоскопического лигирования варикозных вен пищевода на выживаемость больных циррозом печени / В. А. Самарцев, В. В. Протасов, Н. В. Ложкина – Текст (визуальный) : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 6 (214). – С. 84-88.

108. Самарцев, В. А. Результаты первичной эндоскопической профилактики пищеводного варикозного кровотечения у больных циррозом печени / В. А. Самарцев, В. В. Протасов, Н. В. Ложкина. – Текст (визуальный) : непосредственный // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2022. – №1. – С. 405-406.

109. Силивончик, Н. Н. Характеристика прогрессирования портосистемной энцефалопатии у больных циррозом печени / Н. Н. Силивончик. – Текст (визуальный) : непосредственный // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 1 (3). – С. 77-82.

110. Синдром Маллори-Вейсса у больных с циррозом печени / Х. Г. Шамиров, Х. Х. Курбонов, А. Абдуджаббаров [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Авиценны. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 38-40.

111. Ситникова, А. В. Этиологические факторы и современные представления о циррозе печени / А. В. Ситникова, М. А. Шаблатова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Научные исследования. – 2017. – Т. 2, № 6 (17). – С. 57-58.

112. Сравнительный анализ эффективности различных способов профилактики пищеводно-желудочных кровотечений у больных циррозом печени / Ф. Г. Назыров, А. В. Девятов, А. Х. Бабаджанов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 31-38.

113. Стрижаков, А. Н. Современное состояние проблемы цирроза печени / А. Н. Стрижаков, В. Н. Герадзе. – Текст (визуальный) : непосредственный //

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 87–88.

114. Стяжкина, С. Н. Ведение пациентов с синдромом портальной гипертензии при циррозе печени / С. Н. Стяжкина, А. Р. Мухамадиева, Ю. Н. Николаева – Текст (визуальный) : непосредственный // Modern Science. – 2020. – № 11-1. – С. 224-227.

115. Сущенко, М. А. Состояние эзофагогастродуоденальной зоны у лиц с алкогольной болезнью печени / М. А. Сущенко, И. В. Козлова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник НГУ. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 107-112.

116. Сытова, Е. А. Результаты лечения пациентов с варикозным расширением вен пищевода / Е. А. Сытова – Текст (визуальный) : непосредственный // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 107.

117. Трансплантация донорской печени при циррозе печени: опыт работы Федерального сибирского научно-клинического центра / М. Ф. Кучкаров, С. С. Дунаевская, Е. В. Карташков [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 4 (130). – С. 106-109.

118. Трансплантация печени как радикальный метод коррекции портальной гипертензии при циррозах печени / А. С. Ермолов, А. В. Чжао, А. О. Чугунов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 77.

119. Трансплантация печени при циррозах печени вирусной этиологии / М. Ш. Хубутия, О. И. Андрейцева, В. Е. Сюткин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 20-21.

120. Трансъюгуллярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование как миниинвазивный метод коррекции портальной гипертензии в условиях многопрофильной клиники / В. М. Дурлештер, С. А. Габриэль, Н. В. Корочанская // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т. 25, №4. – С. 95-106.

121. Трухан, Д. И. Синдром печеночной энцефалопатии. Актуальные аспекты диагностики и лечения / Д. И. Трухан. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский совет. – 2016. – № 14. – С. 80-86.
122. Турсинов, Х. Совершенствование дифференциальной диагностики заболеваний печени у больных с хроническим гепатитом и циррозом печени / Х. Турсинов, В. П. Добрица, С. Ю. Ермолов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2020. – № 1-2. – С. 59.
123. Уровень Интерлейкина-6 как показатель тяжести цирроза печени и портальной гипертензии / А. Г. Скуратов, А. Н. Лызиков, Е. В. Воропаев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 4. – С. 110-114.
124. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh / М.Ю. Надинская, Х. Б. Кодзоева, К. А. Гуляева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 45-59.
125. Хабибуллаев, Ш. Р. Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / Ш. Р. Хабибуллаев – Текст (визуальный) : непосредственный // Экономика и социум. – 2021. – № 1-2(80). – С. 578-580.
126. Хайбунасова, Л. Р. Бактериальные инфекции лёгких. Модели на животных / Л. Р. Хайбунасова, К. Е. Боровкова, Ю. В. Салмова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Лабораторные животные для научных исследований. – 2020. – № 2. – С. 51-59.
127. Хайталиев Ж. Д. Современный подход к лечению кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка / Ж. Д. Хайталиев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Молодой ученый. – 2014. – №7. – С. 223-225.
128. Хакимов, Н. С. Возможности ультразвуковой доплерографии и эластографии для оценки состояния печени у больных с циррозом печени / Н. С.

Хакимов, Р. А. Хакимова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Новый день в медицине. – 2020. – № 4 (32). – С. 251-254.

129. Халимов, Э. В. Клинико-диагностические аспекты кровотечений из варикозно расширенных вен пищеварительного тракта при цирозах печени / Э. В. Халимов, А. Ю. Михайлов, Т. С. Баранова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2018. – № 4. – С. 55-57.

130. Хирургическое лечение портальной гипертензии у детей / А. Б. Алхасов, С. П. Яцык, М. М. Лохматов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 245.

131. Холтураев, А. Т. Развитие портальной гипертензивной энтеропатии у больных с заболеваниями цирроза печени / А. Т. Холтураев, Х. Х. Гаффаров. – Текст (визуальный) : непосредственный // Экономика и социум. – 2021. – № 10 (89). – С. 1184-1188.

132. Хронический гепатит С и его исходы: цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома / В. В. Макашова, Х. Г. Омарова, Ж. Б. Понежева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 99-104.

133. Циррозы печени: этиологическая структура у госпитализированных пациентов / А. Л. Калинин, Е. И. Михайлова, Н. В. Трофимова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинские новости. – 2023. – № 11 (350). – С. 79-82.

134. Шамратова, Л. Р. Портальная гипертензия как клиническое проявление цирроза печени (клинический случай) / Л. Р. Шамратова, С. Н. Стяжкина. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопросы науки и образования. – 2017. – № 9. – С. 69-71.

135. Шаповалов, А. М. Определение объемной плотности сосудов стенки желудка методом эндосонографии у больных с портальной гипертензией / А. М.

Шаповалов, М. Ф. Черкасов, В. Л. Коробка. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – №2. – С. 63-67.

136. Шаповалов, А. М. Оригинальная методика остановки и профилактики варикозного кровотечения из вен пищевода и желудка у больных циррозом печени / А. М. Шаповалов, М. Ф. Черкасов, В. Л. Коробка. – Текст (визуальный) : непосредственный // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2015. – №2. – С. 405-406.

137. Шендер, Э. М. Закономерности регенерации гепатоцитов после трансплантации фетальных тканей печени при циррозе печени у крыс (экспериментальное исследование) / Э. М. Шендер, А. Е. Колосов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 3. – С. 25-26.

138. Шиповская А. А. Клинические особенности цирроза печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени / А. А. Шиповская, Н. А. Ларина, О. П. Дуданова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. – С. 105-105b.

139. Щёкотова, А. П. Печеночные синдромы и показатели цитокинов у больных с циррозами печени / А. П. Щёкотова, И. А. Булатова, С. В. Падучева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 5. – С. 27-34.

140. Экспериментальная модель цирроза печени / Н. С. Тропская, Е. А. Кислякова, И. Г. Вилкова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 169, № 3. – С. 391-396.

141. Экспериментальные модели острого бронхита на животных / А. Е. Кательникова, К. Л. Крышень, М. Н. Макарова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Лабораторные животные для научных исследований. – 2019. – № 1. – С. 127-151.

142. Эндоваскулярные методы лечения кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка при портальной гипертензии / А. Ю. Бухтояров, О. А.

Оганесян, К. О. Лясковский [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Эндоваскулярная хирургия. – 2020. – Т. 7, № 1. – С. 58-66.

143. Эндоскопическая склеротерапия в профилактике и лечении кровотечений из расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени / С. И. Третьяк, О. И. Рубахов, А. В. Савченко [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 91.

144. Эндоскопический гемостаз саморасширяющимися нитиноловыми стентами (обзор литературы) / А. Ю. Анисимов, А. В. Логинов, Р. А. Ибрагимов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 94-105.

145. Эндоскопическое лечение острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода / А. А. Сопуев, К. М. Мамакеев, Р. Р. Апсаматов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2023. – №1. – С. 49-55.

146. Эндоскопическое лигирование как метод первой линии в лечении кровотечений портального генеза / В. В. Можаровский, А. Г. Мутных, И. Н. Жуков [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Эндоскопическая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 5-11.

147. Эпидемиология алкогольной болезни печени / С. П. Сернов, В. Б. Лифшиц, В. Г. Субботина [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 564-568.

148. Эпидемиология заболеваний печени, типичные ошибки диспансерного наблюдения и хирургического лечения осложнений циррозов печени в Краснодарском крае / В. М. Дурлештер, Н. В. Корочанская, Д. С. Мурашко [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – № 3. – С. 53.

149. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с внутрипеченочной портальной гипертензией / М. М. Винокуров, З. А. Яковлева, Л. В. Булдакова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный //

Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Амосова. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 121-123.

150. Этиология и клинические особенности синдрома обострения хронической печеночной недостаточности у пациентов с острой декомпенсацией цирроза печени / О. П. Дуданова, И. П. Павлюкова, Н. А. Ларина [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 8 (168). – С. 41-47.

151. Эффективность эндоскопических вмешательств в профилактике кровотечений портального генеза / Ф. Г. Назыров, А. В. Девятов, А. Х. Бабаджанов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 187-194.

152. Юпатов, Г. И. Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени (хронического гепатита и цирроза печени) в трудных клинических ситуациях, основанный на определении ферментативных активностей сыворотки крови / Г. И. Юпатов, В. А. Прищепенко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – Т. 8, №4. – С. 566-573.

153. A canine portal hypertension model induced by intra-portal administration of Sephadex microsphere / W. Jin, L. Deng, Q. Zhang [et al.]. – Text : visual // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – № 25 (4). – P. 778-785.

154. A fourfold increase of oesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients with a history of oesophageal variceal bleeding / T.-H. Hung, C.-W. Tseng, C.-C. Tsai [et al.]. – Text : visual // Singapore Medical Journal. – 2015. – Vol. 1-10. – P. 511-513.

155. A modified canine model of portal hypertension with hypersplenism / Y. Chen, Q. Zhang, Y. Liao [et al.]. – Text : visual // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2009. – № 44 (4). – P. 478-485.

156. A new algorithm for predicting long-term survival in chronic hepatitis B patients with variceal bleeding after endoscopic therapy / L. He, P. Li, Y. Jiang [et al.]. – Text : visual // Digestive and liver disease. – 2019. – Vol. 14. – P. 1590.

157. A new ultrasound-guided esophageal variceal pressure measuring device / L. S. Miller, Q. Dai, A. Thomas [et al.]. – Text : visual // American Journal of Gastroenterology. – 2004. – Vol. 99. – P. 1267-1273.
158. A novel canine model of portal vein stenosis plus thioacetamide administration-induced cirrhotic portal hypertension with hypersplenism / D. Lin, X. Wu, X. Ji [et al.]. – Text : visual // Cell Biochemistry and Biophysics. – 2012. – № 62 (1). – P. 245-255.
159. A novel nomogram predicting overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in portal hypertension patients / Y. Liao, L. Zhang, Ji. T. Wang [et al.]. – Text : visual // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 15244.
160. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding / C. Villanueva, M. Piqueras, C. Aracil [et al.]. – Text : visual // Journal of Hepatology. – 2006. – Vol. 45. – P. 560-567.
161. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation / P. C. Tan, M. C. Hou, H. C. Lin [et al.]. – Text : visual // Hepatology. – 2006. – Vol. 43, №4. – P. 690-697.
162. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation / E. Cholongitas, L. Marelli, V. Shusang [et al.]. – Text : visual // Liver Transplantation. – 2006. – Vol. 12. – P. 1049-1061.
163. Acquired portosystemic collaterals: anatomy and imaging / A. F. Leite, A. Mota, F. A. Chagas-Neto [et al.]. – Text : visual // Radiologia brasileira. – 2016. – № 49 (4). – P. 251-256.
164. Acute management of refractory variceal bleeding in liver cirrhosis by self-expanding metal stents / A. Dechêne, A. H. El Fouly, L. P. Bechmann [et al.]. – Text : visual // Digestion. – 2012. – Vol. 85, № 3. – P. 185-191.

165. Acute variceal bleeding portends poor outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure: a propensity score matched study from the APASL ACLF research consortium (AARC) / S. Sharma, S. Agarwal, A. Saraya [et al.]. – Text : visual // Hepatology International. – 2022. – Vol. 16., № 5. – P. 1234-1243.
166. Alqahtani, S. A. Pathophysiology and management of variceal bleeding / S. A. Alqahtani, S. Jang. – Text : visual // Drugs. – 2021. – Vol. 81., № 6. – P. 647-667.
167. Al-obaid, L. N. Variceal bleeding: beyond banding / L. N. Al-obaid, A. N. Bazarbashi, M. Ryou. – Text : visual // Digestive Diseases and Sciences. – 2022. – Vol. 67., № 5. – P. 1442-1454.
168. An interpretable artificial intelligence system for detecting risk factors of gastroesophageal variceal bleeding / J. Wang, Zh. Wang, M. Chen [et al.]. – Text : visual // Digital Medicine. – 2022. – Vol. 5., № 1. – P. 1-9.
169. Animal models of portal hypertension / P. Königshofer, K. Brusilovskaya, P. Schwabl [et al.]. – Text : visual // Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease. – 2019. – № 1865 (5). – P.1019-1030.
170. APACHE II score is superior to SOFA, CTP and MELD in predicting the short-term mortality in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) / A. Duseja, N. S. Choudhary, S. Gupta [et al.]. – Text : visual // Journal of Digestive Diseases. – 2013. – Vol. 14, № 9. – P. 484-490.
171. Appraisal of DSRS with SPGD for esophagogastric varices: a retrospective comparative study according to the underlying liver diseases / S. Hirano, S. Kondo, Y. Ambo [et al.]. – Text : visual // Hepatogastroenterology. – 2005. – Vol. 52, №61. – P. 152-155.
172. Assessment of variceal bleeding in cirrhotic patients: accuracy of multi-detector computed tomography / M. Samy, D. Gamal, M. H. M. Othman [et al.]. – Text : visual // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. – 2022. – Vol. 53, № 1. – P. 62.
173. Author information Gastric antral vascular ectasia: a prospective study of treatment with endoscopic band ligation / S. Zepeda-Gómez, R. Sultanian, C. Teshima [et al.]. – Text : visual // Endoscopy. – 2015. – Vol. 47, № 6. – P. 538-540.

174. Baiges, A. Management of liver decompensation in advanced chronic liver disease: ascites, hyponatremia, and gastroesophageal variceal bleeding / A. Baiges, V. Hernández-gea. – Text : visual // Clinical Drug Investigation. – 2022. – Vol. 42., № 1. – P. 25-31.
175. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices bleeding: its feasibility compared with transjugular intrahepatic portosystemic shunt / Y. H. Choi, C. J. Yoon, J. H. Park [et al.]. – Text : visual // Korean Journal of Radiology. – 2003. – Vol. 4, № 2. – P. 109-116.
176. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices with gastrorenal shunt: long-term follow-up in 78 patients / T. Ninoi, N. Nishida, T. Kaminou [et al.]. – Text : visual // American Journal of Roentgenology. – 2005. – Vol. 184, №4. – P. 1340-1346.
177. Bhasin, D. K. Variceal bleeding and portal hypertension: much to lean, much to explore / D. K. Bhasin, N. J. Malhi – Text : visual // Endoscopy. – 2002. – № 34. – P. 119-128.
178. Bhasin, D. K. Variceal bleeding and portal hypertension: new lights on old horizon / D. K. Bhasin, I. Siyad. – Text : visual // Endoscopy. – 2004. – Vol. 36, № 2. – P. 120-129.
179. Biecker, E. The role of endoscopy in portal hypertension / E. Biecker, M. Schepke, T. Sauerbruch. – Text : visual // Digestive diseases. – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 11-17.
180. Bleeding gastric varices: results of endoscopic injection with cyanoacrylate at King Chulalongkorn Memorial Hospital / P. Noophun, P. Kongkam, S. Gonlachavit [et al.]. – Text : visual // World Journal of Gastroenterology. – 2005. – Vol. 11, №47. – P. 7531-7535.
181. Bosch, J. Management of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis of the liver / J. Bosch, J. G. Abraldes – Text : visual // Seminars in Hematology. – 2004. – Vol. 41, № 1 – P. 8-12.

182. Bosch, J. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models / J. Bosch, Y. Iwakiri. – Text : visual // Hepatology International. – 2018. – № 12. – P. 1-10.
183. Bosch, J. Vasoactive drugs for the treatment of bleeding esophageal varices / J. Bosch, A. Dell'era. – Text : visual // Gastroenterologie clinique et biologique. – 2004. – № 2. – P. 186-189.
184. Boyd, J. T. Portal hypertension-associated gastric polyp / J. T. Boyd, L. Lee. – Text : visual // BMJ Case Reports. – 2014. – Vol. 8. – P. 2014.
185. Cabrera, L. An update on the management of acute esophageal variceal bleeding / L. Cabrera, P. Tandon, J. G. Abraldes. – Text : visual // Gastroenterology and Hepatology. – 2017. – № 40 (1). – P. 34-40.
186. Carvedilol as primary prophylaxis for gastric variceal bleeding in portal hypertension model in rats / A. S. Bertoldi, G. A. Coltro, L. M. Vosgerau [et al.]. – Text : visual // Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva. – 2020. – Vol. 33., № 3. – P. 1-4.
187. Coil and N-butyl-2-cyanoacrylate migration into the stomach after TIPS for gastroesophageal variceal bleeding: a case report and literature review / Yu. Zhang, Ch. Nie, T. Zhou [et al.]. – Text : visual // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2022. – Vol. 17., № 1. – P. 1-6.
188. Combination of model for end-stage liver disease and lactate predicts death in patients treated with salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory variceal bleeding / A. Walter, N. Ganne-Carrié, J.-C. Nault [et al.]. – Text : visual // Hepatology. – 2021. – Vol. 74., № 4. – P. 2085-2101.
189. Comparison of hepatic venous pressure gradient and endoscopic grading of esophageal varices / J. Lee Eun, K. Yong Jae, G. Dong Erk [et al.]. – Text : visual // World Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 22, № 11. – P. 3212-3219.
190. Comparison of morphology and microstructural components of hepatic portal vein between human and pig / Y. Zhang, T. Huang, P. Wang [et al.]. – Text : visual // Journal of Huazhong University of Science and Technology-Medical Sciences. – 2005. – № 25 (4). – P. 419-422.

191. Complete esophageal obstruction after endoscopic variceal band ligation / R. L. Elizondo-Rivera, J. A. González-González, D. GarcíaCompean [et al.]. – Text : visual // Endoscopy. – 2014. – Vol. 46. – P. 457-458.
192. Complication associated with upper gastrointestinal bleeding among mexican patients with cirrhosis / F. A. Lajud-Barquin, M. F. Higuera de la Tijera, J. L. Pérez-Hernández [et al.]. – Text : visual // Annals of Hepatology. – 2022. – Vol. 27. – P. 100600.
193. Constriction rate variation produced by partial ligation of the portal vein at pre-hepatic portal hypertension induced in rats / D. A. Rodrigues, da Silva, L. C. Serigolle [et al.]. – Text : visual // Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva. – 2015. – № 28 (3). – P. 178-182.
194. Contrast-enhanced ultrasound in patients with cirrhosis / G. Ferraioli, L. Tarantino, A. Giorgio [et al.]. – Text : visual // American Journal of Gastroenterology. – 2004. – Vol. 197, № 4. – P. 217-220.
195. 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.
196. Cubillas, R. Portal hypertensive gastropathy: a review / R. Cubillas, D. Rockey. – Text : visual // Liver International. – 2010. – Vol. 30, № 8. – P. 1094-1102.
197. Cure of gastric antral vascular ectasia by liver transplantation despite persistent portal hypertension: a clue for pathogenesis / C. Vincent, G. Pomier Layrargues, M. Dagenais [et al.]. – Text : visual // Liver Transplantology. – 2002. – Vol. 8. – P. 717-720.
198. D'Amico, G. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators / G. D'Amico, R. De Franchis. – Text : visual // Hepatology. – 2003. – Vol. 38, № 3. – P. 599-612.
199. De Franchis, R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension / R. De Franchis. – Text : visual // Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 63. – P. 743-752.

200. De Franchis, R. Incidental esophageal varices / R. De Franchis // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126, №7. – P. 1860-1867.
201. De Franchis, R. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis / R. De Franchis, M. Primignani. – Text : visual // Clinical Liver Disease. – 2001. – № 5. – P. 645-663.
202. Development of a canine model with diffuse hepatic vein obstruction (Budd Chiari syndrome) via endovascular occlusion / B. Shen, Q. Zhang, X. Wang [et al.]. – Text : visual // Molecular Medicine Reports. – 2014. – № 9 (2). – P. 607-613.
203. Development of a large animal model of cirrhosis and portal hypertension using hepatic transarterial embolization: a study in swine / R. Avritscher, K. C. Wright, S. Javadi [et al.]. – Text : visual // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2011. – № 22 (9). – P. 1329-1334.
204. Diagnosis and management of gastric antral vascular ectasia / L. Fuccio, A. Mussetto, L. Laterza [et al.]. – Text : visual // World Journal of Gastrointestinal Endoscopy. – 2013. – Vol. 16, № 5 (1). – P. 6-13.
205. Diagnosis and management of regional portal hypertension / Q. D. Liu, N. X. Zhou, W. Z. Zhang [et al.]. – Text : visual // Chinese journal of digestive diseases. – 2005. – Vol. 6, №2. – P. 8792.
206. Early prediction of decompensation (EPOD) score: non-invasive determination of cirrhosis decompensation risk / A. R .P. Schneider, V. Baier, L. M. Blank [et al.]. – Text : visual // Liver International. – 2022. – Vol. 42, № 3. – P. 640-650.
207. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt for acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis / G. Zhou, Y. Jiang, L. Sun [et al.]. – Text : visual // European Radiology. – 2021. – Vol. 31., № 7. – P. 5390-5399.
208. Effect of endoscopic injection sclerotherapy and variceal ligation on development of portal hypertensive gastropathy and duodenopathy / S. S. Elnaser, S. El-Ebiary, M. B. Bastawi [et al.]. – Text : visual // Journal of the Egyptian Society of Parasitology. – 2005. – Vol. 35, № 1. – P. 253-264.

209. Efficacy of propranolol versus carvedilol in prophylaxis of variceal bleeding: randomized clinical trial / I. Zeb, F. Rabbi, M. Ali [et al.]. – Text : visual // The Professional Medical Journal. – 2023. – Vol. 30., № 11. – P. 1470-1474.
210. Elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt using viatorr stent-grafts: a single-center experience from china / Yu. H. Li, Yu. M. Wan, H. M. Wu [et al.]. – Text : visual // Journal of the Belgian Society of Radiology. – 2022. – Vol. 106, № 1. – P. 62.
211. Emergency balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices / H. Arai, T. Abe, R. Shimoda [et al.]. – Text : visual // Journal of Gastroenterology. – 2005. – Vol. 40, № 10. – P. 964-971.
212. Endoscopic argon plasma coagulation for the treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach): long-term results / S. Sebastian, R. McLoughlin, A. Qasim [et al.]. – Text : visual // Digestive and Liver Disease. – 2004. – Vol. 36. – P. 212-217.
213. Endoscopic cryotherapy for the management of gastric antral vascular ectasia / S. Cho, S. Zanati, E. Yong [et al.]. – Text : visual // Gastrointestinal Endoscopy. – 2008. – Vol. 68. – P. 895-902.
214. Endoscopic sclerotherapy in a rat model of esophageal varices / R. Nishida, R. Inoue, Y. Takimoto [et al.]. – Text : visual // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 1995. – № 30 (5). – P. 489-496.
215. Endoscopic treatment of variceal upper gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline / J. G. Karstensen, A. Ebigbo, P. Bhat [et al.]. – Text : visual // Endoscopy International Open. – 2020. – № 8 (7). – P. 990-997.
216. Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension / G. S. Dulai, D. M. Jensen, T. O. Kovacs [et al.]. – Text : visual // Endoscopy. – 2004. – Vol. 36. – P. 68-72.
217. Endoscopic variceal obturation and retrograde transvenous obliteration for acute gastric cardiofundal variceal bleeding in liver cirrhosis / H. A. Lee, Ju. Kwak, S.

B. Cho [et al.]. – Text : visual // BMC Gastroenterology. – 2022. – Vol. 22., № 1. – P. 1-9.

218. Epidemiology and Clinical Evolution of Liver Cirrhosis in Singapore / P. E. Chang, G. W. Wong, J. Li [et al.]. – Text : visual // Annals Academy of Medicine Singapore. – 2015. – Vol. 44. – P. 218-225.

219. Esophageal variceal hemorrhage: the role of mdct characteristics in predicting the presence of varices and bleeding risk / F. Salahshour, M. Mehrabinejad, M. Rashidi shahpasandi [et al.]. – Text : visual // Abdominal Radiology. – 2020. – Vol. 45., № 8. – P. 2305-2314.

220. Esophageal variceal pressure influence on the effect of Ligation / Z. H. Li, E. L. Hu, M. Hu [et al.]. – Text : visual // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 21, № 13. – P. 3888-3892.

221. Esophageal varices in cirrhotic patients: evaluation with liver CT. / Y. J. Kim, S. S. Raman, N. C. Yu [et al.]. – Text : visual // American Journal of Roentgenology. – 2007. – Vol. 188, № 1. – P. 139-144.

222. Establishment of a hepatic cirrhosis and portal hypertension model by hepatic arterial perfusion with 80% alcohol / L. Wang, F. L. He, F. Q. Liu [et al.]. – Text : visual // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – № 21 (32). – P. 9544-9553.

223. Everett, B. T. Endoscopic surveillance adherence after variceal bleeding / B. T. Everett, D. Steven, S. D. Lidofsky. – Text : visual // World Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2018. – Vol. 27, № 10 (4). – P. 40-48.

224. Expanding indications for TIPSS: portal decompression before elective oncologic gastric surgery in cirrhotic patients / G. Catalano, L. Urbani, P. De Simone [et al.]. – Text : visual // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2005. – Vol. 39, № 10. – P. 921-923.

225. Experimental models of liver fibrosis / S. C. Yanguas, B. Cogliati, J. Willebrords [et al.]. – Text : visual // Archives of Toxicology. – 2016. – № 90 (5). – P. 1025-1048.

226. Facility- and Patient-Level Factors Associated with Esophageal Variceal Screening in the USA / J. A. Flemming, V. Saxena, H. Shen [et al.]. – Text : visual // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2016. – Vol. 61, № 1. – P. 62-69.
227. Fatal bleeding from a residual vein at the esophageal ulcer base after successful endoscopic variceal ligation / H. Toyoda, Y. Fukuda, Y. Katano [et al.]. – Text : visual // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 32. – P. 158-160.
228. Foam sclerotherapy using polidocanol for balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) / S. Y. Choi, J. Y. Won, K. A. Kim [et al.]. – Text : visual // *European Radiology*. – 2011. – Vol. 1, № 121. – P. 122-129.
229. Fujii-Lau, L. L. Novel techniques for gastric variceal obliteration / L. L. FujiiLau, R. Law, L. M. Wong Kee Song. – Text : visual // *Digestive Endoscopy*. – 2014. – Vol. 27, № 2. – P. 189-196.
230. Garbuzenko, D. V. Treatment of acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients / D. V. Garbuzenko. – Text : visual // *Abdomen*. – 2015. – Vol. 2. – P. 958.
231. Garcia-Tsao, G. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program / G. Garcia-Tsao, J. Lim. – Text : visual // *American Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 104, № 7. – P. 1802-1829.
232. Garcia-Tsao, G. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis / G. Garcia-Tsao, J. Bosch. – Text : visual // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362, № 9. – P. 823-832.
233. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: complete resolution with methylprednisolone and cyclophosphamide / A. R. Lorenzi, A. H. Johnson, G. Davies [et al.]. – Text : visual // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2001. – Vol. 60. – P. 796-798.
234. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis / P. S. Kamath, M. Lacerda, D. A. Ahlquist [et al.]. – Text : visual // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118, № 5. – P. 905-911.

235. Gastrointestinal bleeding in portal hypertension in liver cirrhosis / E. Biecker, J. Heller, B. Appenrodt [et al.]. – Text : visual // Zeitschrift für Gastroenterologie. – 2005. – Vol. 43, № 1. – P. 35-46.
236. Gastrointestinal hemorrhage as an acute-on-chronic liver failure trigger in cirrhotic patients / P. Rogalski, M. Zaborowska, M. Mazur [et al.]. – Text : visual // Advances in Clinical and Experimental Medicine. – 2022. – Vol. 31, № 8. – P. 863-871.
237. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd ed.) / T. Tajiri, H. Yoshida, K. Obara [et al.]. – Text : visual // Digestive Endoscopy. – 2010. – Vol. 22, № 1. – P. 1-9.
238. Gjeorgjievski, M. Portal hypertensive gastropathy / M. Gjeorgjievski, M. S. Cappell. – Text : visual // World Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 231-262.
239. Greenwald, B. The Minnesota tube: its use and care in bleeding esophageal and gastric varices / B. Greenwald. – Text : visual // Gastroenterology Nursing. – 2004. – Vol. 27, № 5. – P. 212-217.
240. Guideline Adherence and Outcomes in Esophageal Variceal Hemorrhage / B. Schlansky, B. Lee, L. Hartwell [et al.]. – Text : visual // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2012. – Vol. 46, № 3. – P. 235-242.
241. Haq, I. Recent advances in the management of variceal bleeding / I. Haq, D. Tripathi. – Text : visual // Gastroenterology Reports. – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 113-126.
242. Helicobacter pylori, liver cirrhosis, and portal hypertension: an updated appraisal / R. Licinio, G. Losurdo, S. Carparelli [et al.]. – Text : visual // Immunopharmacology and Immunotoxicology. – 2016. – Vol. 38. – P. 408-413.
243. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy / J. Abraldes, C. Villanueva, R. Banares [et al.]. – Text : visual // Journal of Hepatology. – 2008. – Vol. 48, № 2. – P. 229-236.
244. Hepatic venous pressure gradient measurement in patients with liver cirrhosis: a correlation with disease severity and variceal bleeding / V. Šilkauskaitė, A.

Pranculis, D. Mitraitė [et al.]. – Text : visual // Medicina (Kaunas). – 2009. – Vol. 45, № 1. – P. 8-11.

245. High incidence of hepatic encephalopathy after viatorr controlled expansion transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation / M. Kloster, A. Ren, K. Y. Shah [et al.]. – Text : visual // Digestive Diseases and Sciences. – 2021. – Vol. 66., № 11. – P. 4058-4062.

246. Impact of acute kidney injury on mortality in patients with acute variceal bleeding / Ja. H. Kim, Ch. B. Im, S. S. Lee [et al.]. – Text : visual // BMC Gastroenterology. – 2021. – Vol. 21., № 1. – P. 1-9.

247. Impact of readmission for variceal upper gastrointestinal bleeding: a nationwide analysis / S. Weissman, S. Sharma, M. Aziz [et al.]. – Text : visual // Digestive Diseases and Sciences. – 2022. – Vol. 67., № 6. – P. 2087-2093.

248. Implantation of self-expanding metal stent in the treatment of severe bleeding from esophageal ulcer after endoscopic band ligation / I. Mishin, G. Ghidirim, A. Dolghii [et al.]. – Text : visual // Diseases of the Esophagus. – 2010. – Vol. 23, № 7. – P. 35-38.

249. Improved survival of cirrhotic patients with variceal bleeding over the decade 2000–2010 / D. Vuachet, J.-P. Cervoni, L. Vuitton [et al.]. – Text : visual // Clinics and research in hepatology and gastroenterology. – 2015. – Vol. 39, № 1. – P. 59-67.

250. Increase of radiologically determined muscle area in patients with liver cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt / Ch. March, M. Thormann, S. Geipel [et al.]. – Text : visual // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 17092.

251. Influencing factors for the clinical effect of emergency endoscopic therapy in treatment of acute-on-chronic liver failure with gastroesophageal variceal bleeding / L. Li, P. Ding, J. Chen [et al.]. – Text : visual // Journal of Clinical Hepatology. – 2021. – Vol. 37., № 5. – P. 1142-1146.

252. Inhospital and delayed mortality after upper gastrointestinal bleeding: an analysis of risk factors in a prospective series / R. JiménezRosales, F. Valverde-López,

F. Vadillo-Calles [et al.]. – Text : visual // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2018. – Vol. 53, № 6. – P. 714-720.

253. Insights into the management of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) / W.-H. Hsu, Y.-K. Wang, M.-S. Hsieh [et al.]. – Text : visual // Therapeutic Advances in Gastroenterology. – 2018. – Vol. 11. – P. 1-9.

254. Invasive and non-invasive techniques for detecting portal hypertension and predicting variceal bleeding in cirrhosis: A review / E. M. Zardi, F. M. Di Matteo, C. M. Pacella [et al.]. – Text : visual // Annals of Medicine. – 2013. – Vol. 46, № 1. – P. 8-17.

255. Irani, S. Gastric varices – an updated review of management / S. Irani, K. Kowdley, R. Kozarek. – Text : visual // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2011. – Vol. 45, № 2. – P. 133-148.

256. Is there an alternative therapy to cyanoacrylate injection for safe and effective obliteration of bleeding gastric varices? / H. Imazu, K. Kojima, M. Katsumura [et al.]. – Text : visual // World Journal of Gastroenterology. – 2006. – Vol. 12, № 34. – P. 5587.

257. Itha, S. Endoscopic outcome beyond esophageal variceal eradication in children with extrahepatic portal venous obstruction / S. Itha, S. K. Yachha. – Text : visual // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2006. – Vol. 42, № 2. – P. 196-200.

258. Kamath, P. S. Individualized care for portal hypertension: Not quite yet / P. S. Kamath, P. Rajeshwar, R. P. Mookerjee. – Text : visual // Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 63. – P. 543-545.

259. Karki, L. Study of upper gastrointestinal tract endoscopic findings in portal hypertension / L. Karki, M. P. Gorkhaly, B. B. Karki. – Text : visual // Journal of Nepal Medical Association. – 2013. – Vol. 52, № 190. – P. 337-342.

260. Kim, M. Y. Measurement of hepatic venous pressure gradient in liver cirrhosis: relationship with the status of cirrhosis, varices, and ascites in Korea / M. Y. Kim, S. K. Baik, K. T. Suk [et al.]. – Text : visual // Korean Journal of Hepatology. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 150-158.

261. Krige, J. E. The evolving role of endoscopic treatment for bleeding esophageal varices / J. E. Krige, J. M. Shaw, P. C. Bornman. – Text : visual // World Journal of Surgery. – 2005. – Vol. 29, №8. – P. 966-973.
262. Laparoscopic azygoportal disconnection procedure with a bipolar feedback controlled sealing system in a porcine model / A. Shamiyeh, R. Hubmann, L. Benko [et al.]. – Text : visual // Journal of Surgical Research. – 2006. – №130 (1). – P. 8-12.
263. Lesur, G. Is there a role for stenting in case of acute esophageal variceal bleeding? / G. Lesur. – Text : visual // Endoscopy International Open. – 2014. – Vol. 2, № 4. – P. 197-198.
264. Loffroy, R. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of acute variceal bleeding / R. Loffroy, L. Estivalet, V. Cherbalnc [et al.]. – Text : visual // World Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 19, № 37. – P. 6131-6143.
265. Long term outcomes of acute gastric variceal bleeding in 48 patients following treatment with cyanoacrylate / P. O. Marques, F. Maluf-Filho, A. Kumar [et al.]. – Text : visual // Digestive Diseases and Sciences. – 2008. – № 53 (20). – P. 544-550.
266. Ma, Ch. The spectrum of gastric pathology in portal hypertension – an endoscopic and pathologic study of 550 cases / Ch. Ma, Ch. Chen, Ta Liu. – Text : visual // Pathology Research and Practice. – 2016. – Vol. 212, № 8. – P. 704-709.
267. Management of digestive bleeding related to portal hypertension in cirrhotic patients: A French multicenter cross-sectional practice survey / P. Ingrand, J. Gournay, P. Bernard [et al.]. – Text : visual // World Journal of Gastroenterology. – 2006. – Vol. 12, № 48. – P. 7810-7814.
268. Mariano, M. Miniature swine (minipig) in biomedical experimental research: the Minipig br1 / M. Mariano. – Text : visual // Acta Cirurgica Brasileira. – 2003. – № 18 (5). – P. 387-391.
269. McConnell, M. Biology of portal hypertension / M. McConnell, Y. Iwakiri. – Text : visual // Hepatology International. – 2017. – Vol. 12, № 51. – P. 11-23.

270. Measuring the hepatic venous pressure gradient in the upper digestive hemorrhages / S. Omer, O. Zara, A. Iftime [et al.] – Text : visual // Journal of Medicine and Life. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 75-78.
271. Minimally invasive measurement of esophageal variceal pressure and wall tension / A. K. Vigesna, Ch. Y. Chung, A. Bajaj [et al.]. – Text : visual // Gastrointestinal Endoscopy. – 2009. – Vol. 70, № 3. – P. 407-413.
272. Miraglia, R. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a single-centre mid-term experience using the viatorr controlled-expansion stent / R. Miraglia, L. Maruzzelli, A. Luca. – Text : visual // Digestive Diseases and Sciences. – 2021. – Vol. 66., № 12. – P. 4565-4567.
273. Modified method of Sugiura-Futagawa for surgical treatment in patients with portal hypertension and esophageal varices / R. Gaidarski, K. Draganov, V. Tasev [et al.]. – Text : visual // Khirurgiia (Sofia). – 2002. – Vol. 58, №1. – P. 18-21.
274. Moodley, J. Compliance with practice guidelines and risk of a first esophageal variceal hemorrhage in patients with cirrhosis / J. Moodley, R. Lopez, W. Carey. – Text : visual // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – Vol. 8, № 8. – P. 703-708.
275. Morphological and biomechanical remodeling of the hepatic portal vein in a swine model of portal hypertension / X. J. He, T. Z. Huang, P. J. Wang [et al.]. – Text : visual // Annals of Vascular Surgery. – 2012. – № 26 (2). – P. 259-267.
276. Mouse and rat models of induction of hepatic fibrosis and assessment of portal hypertension / S. Klein, R. Schierwagen, F. E. Uschner [et al.]. – Text : visual // Methods in Molecular Biology. – 2017. – № 1627. – P. 91-116.
277. Nakayama, H. Review of relationship between alcohol drinking and esophageal varices / H. Nakayama, T. Takayama, A. Hemmi [et al.]. – Text : visual // Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi. – 2006. – Vol. 41, № 5. – P. 419-423.
278. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC) / M. Primignani, L. Carpinelli, P. Preatoni [et al.]. – Text : visual // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119, № 1. – P. 181-187.

279. Naveau, S. Epidemiology and natural history of cirrhosis / S. Naveau, G. Perlemutor, A. Balian. – Text : visual // Revue du Praticien. – 2005. – Vol. 30, № 5514. – P. 1527-1532.
280. Nett, A. Endoscopic management of portal hypertension-related bleeding / A. Nett, K. F. Binmoeller. – Text : visual // Gastrointestinal endoscopy clinics of North America. – 2019. – № 29 (2). – P. 321-337.
281. New methods for the management of gastrics varices / H. Yoshida, Y. Mamada, N. Taniai [et al.]. – Text : visual // World Journal of Gastroenterology. – 2006. – Vol. 12, №37. – P. 59261.
282. Novel technique of laparoscopic azygoportal disconnection for treatment of esophageal varicosis: preliminary experience with five patients / J. Danis, R. Hubmann, P. Pichler [et al.]. – Text : visual // Surgical Endoscopy. – 2004. – Vol. 18, №4. – P. 702-705.
283. Nykonenko, A. Anatomic peculiarities of pig and human liver / A. Nykonenko, P. Vávra, P. Zonča. – Text : visual // Experimental and clinical transplantation. – 2017. – № 15 (1). – P. 21-26.
284. Optimal endoscopy timing in patients with acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis / D. H. Jung, Ch. W. Huh, N. J. Kim [et al.]. – Text : visual // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10., № 1. – P. 1-7.
285. Outcomes associated with a mandatory gastroenterology consultation to improve the quality of care of patients hospitalized with decompensated cirrhosis / R. Ghaoui, J. Friderici, G. Desilets [et al.]. – Text : visual // Journal of Hospital Medicine. – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. 236-241.
286. Outcomes of variceal upper gastrointestinal bleeding / L. László, G. Lóránt, I. Ákos [et al.]. – Text : visual // Orvosi Hetilap. – 2021. – Vol. 62., № 31. – P. 1252-1259.
287. Over-the-scope clip as salvage therapy in refractory bleeding from esophageal variceal band ligation-induced ulcer / C. Lopimpisuth, T. Kerdsirichairat, M. P. Khoshknab [et al.]. – Text : visual // Endoscopy. – 2020. – Vol. 52., № 1. – P. E33-E34.

288. Platelet-albuminbilirubin score – a predictor of outcome of acute variceal bleeding in patients with cirrhosis / O. Elshaarawy, N. Allam, E. Abdelsamea [et al.]. – Text : visual // World Journal of Hepatology. – 2020. – Vol. 12., № 3. – P. 99-107.
289. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the study of liver diseases / G. Garcia-Tsao, J. G. Abraldes, A. Berzigotti [et al.]. – Text : visual // Journal of Hepatology. – 2017. – № 65 (1). – P. 310-335.
290. Portal hypertensive polyps: distinct entity / A. D. Amarapurkar, D. Amarapurkar, M. Choksi [et al.] – Text : visual // Indian Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 32, № 3. – P. 195-199.
291. Prediction of overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt treatment: a cohort study / Ya. Yang, S. Fu, B. Cao [et al.]. – Text : visual // Hepatology International. – 2021. – Vol. 15., № 3. – P. 730-740.
292. Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study / G. Vanbervliet, S. Giudicelli-Bornard, Th. Piche [et al.]. – Text : visual // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2010. – Vol. 32, № 2. – P. 225-232.
293. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial / S. P. Misra, B. C. Sharma, A. Kumar [et al.]. – Text : visual // Journal of Hepatology. – 2011. – Vol. 54, № 6. – P. 1161-1167.
294. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding: endoscopic obturation, radiologic intervention, or observation? / Ju. W. Choe, H. J. Yim, S. H. Lee [et al.]. – Text : visual // Hepatology International. – 2021. – Vol. 15., № 4. – P. 934-945.
295. Procopet, B. Are there any alternative methods to hepatic venous pressure gradient in portal hypertension assessment? / B. Procopet, M. Tantau, Ch. Bureau. – Text : visual // Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. – 2013. – Vol. 22, № 1. – P. 73-78.
296. Prognosis after splenectomy plus pericardial devascularization vs transjugular intrahepatic portosystemic shunt for esophagogastric variceal bleeding / W.

Li. Qi, Ju. Wen, T. Fu. Wen [et al.]. – Text : visual // World Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2023. – Vol. 15., № 8. – P. 1641-1651.

297. Prognosis of endotherapy versus splenectomy and devascularization for variceal bleeding in patients with hepatitis b-related cirrhosis / J. Ma, L. He, P. Li [et al.]. – Text : visual // Surgical Endoscopy. – 2021. – Vol. 35., № 6. – P. 2620-2628.

298. Reduction of portosystemic gradient during transjugular intrahepatic portosystemic shunt achieves good outcome and reduces complications / Sh. H. Luo, Mi. Mi. Zhou, M. J. S. Cai [et al.]. – Text : visual // World Journal of Gastroenterology. – 2023. – Vol. 29., № 15. – P. 2336-2348.

299. Refractory gastric antral vascular ectasia: a new endoscopic approach / C. Zulli, A. Del Prete, M. Romano [et al.]. – Text : visual // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2015. – Vol. 19, № 21. – P. 411-412.

300. Results of modified Sugiura operation in variceal bleeding in cirrhotic and noncirrhotic patients / M. Haciyanli, H. Gene, H. Halici [et al.]. – Text : visual // Hepatogastroenterology. – 2003. – Vol. 50, № 51. – P. 784-788.

301. Review article: recent advances in management of bleeding gastric varices / D. Tripathi, J. W. Ferguson, G. Therapondos [et al.]. – Text : visual // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 1-17.

302. Ripoll, C. The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia / C. Ripoll, G. Garcia-Tsao. – Text : visual // Digestive and liver disease. – 2011. – Vol. 43, № 5. – P. 345-351.

303. Role of erector spinae plane block in transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure: a randomized controlled trial / M. A. Elshafie, M. S. Alwarraky, N. I. Mowafy [et al.]. – Text : visual // Egyptian Journal of Anaesthesia. – 2023. – Vol. 39, № 1. – P. 810-818.

304. Safety and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt therapy for symptomatic portal biliopathy / F. Zhang, X. Wang, W. Zhang [et al.]. – Text : visual // Portal Hypertension and Cirrhosis. – 2023. – Vol. 2, № 3. – P. 154-156.

305. Self-expanding metal stent (SEMS); an innovative rescue therapy for refractory acute variceal bleeding / Ch. Kinesh, M. A. Ona, S. Aland [et al.]. – Text : visual // Endoscopy International Open. – 2014. – Vol. 02. – P. 244-251.
306. SEMS as definitive treatment for esophageal variceal bleeding / I. L. Holster, E. J. Kuipers, H. R. van Buuren [et al.]. – Text : visual // Endoscopy. – 2013. – Vol. 45, № 6. – P. 485-488.
307. Seo, Y. S. Prevention and management of gastroesophageal varices / Y. S. Seo. – Text : visual // Clinical and Molecular Hepatology. – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 20-42.
308. Sgouros, S. N. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and management of portal hypertension. Where are we next? / S. N. Sgouros, C. Bergele, A. Avgerinos. – Text : visual // Digestive and liver disease. – 2006. – Vol. 38, №5. – P. 289-295.
309. Sharma, B. C. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: role in variceal bleeding, non-bleeding complications and outcome / B. C. Sharma, S. K. Sarin – Text : visual // Asian Journal of Surgery. – 2006. – Vol. 29, № 3. – P. 113-119.
310. Short-term complications of retrograde transvenous obliteration of gastric varices in patients with portal hypertension: effects of obliteration of major portosystemic shunts / H. Arai, T. Yamada, T. Abe [et al.]. – Text : visual // Abdominal Imaging. – 2005. – Vol. 30, № 3. – P. 306-313.
311. Sinclair, M. Risk factors for band-induced ulcer bleeding after prophylactic and therapeutic endoscopic variceal band ligation / M. Sinclair, R. Vaughan, P. W. Angus [et al.]. – Text : visual // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2015. – Vol. 27, № 8. – P. 928-932.
312. Stotzer, P. O. Watermelon stomach: Not only an antral disease / P. O. Stotzer, R. Willén, A. F. Kilander. – Text : visual // Gastrointestinal Endoscopy. – 2002. – Vol. 55, № 7. – P. 897-900.
313. Successful treatment of refractory gastric antral vascular ectasia by distal gastrectomy: A case report / T. Jin, B. Fei, W. Zheng [et al.]. – Text : visual // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, № 38. – P. 14073-14075.

314. Suzuki, A. Diagnostic model of esophageal varices in alcoholic liver disease / A. Suzuki, F. Mendes, K. Lindor. – Text : visual // European Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2005. – Vol. 17, №3. – P. 307-309.
315. Temporary pacemaker protected transjugular intrahepatic portosystemic shunt in a patient with acute variceal bleeding and bradyarrhythmia: a case report / X. Yao, Sh. H. Li, Li. R. Fu [et al.]. – Text : visual // World Journal of Clinical Cases. – 2021. – Vol. 9., № 30. – P. 9192-9197.
316. The efficacy of carvedilol in comparison to propranolol in reducing the hepatic venous pressure gradient and decreasing the risk of variceal bleeding in adult cirrhotic patients: a systematic review / L. Dardari, M. Taha, P. Dahat [et al.]. – Text : visual // Cureus. – 2023. – Vol. 15., № 8. – P. 43253.
317. The evolution of available pharmacological treatments for variceal bleeding secondary to portal hypertension: a scope review / E. R. Coser, R. B. Neto, I. C. M. M. Coelho [et al.]. – Text : visual // iLIVER. – 2023. – Vol. 2., № 3. – P. 170-176.
318. The influences of timing of urgent endoscopy in patients with acute variceal bleeding: a cohort study / X. Yan, Zh. Leng, Q. Xu [et al.]. – Text : visual // BMC Gastroenterology. – 2022. – Vol. 22., № 1. – P. 1-8.
319. The Portal Hypertensive Gastropathy: A Case and Review of Literature / F. Massoni, L. Ricci, M. Pelosi [et al.]. – Text : visual // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2016. – Vol. 10, № 6. – P. 1–2.
320. The portosystemic shunt for the control of variceal bleeding in cirrhotic patients: past and present / P. Radu, V. M. Prunoiu, V. Strâmbu [et al.]. – Text : visual // Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1382556.
321. Thuluvath, P. Portal hypertensive gastropathy / P. Thuluvath, H. Yoo. – Text : visual // American Journal of Gastroenterology. – 2002. – Vol. 97. – P. 2973-2978.
322. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt and splenectomy are more effective than endoscopic therapy for recurrent variceal bleeding in patients with idiopathic noncirrhotic portal hypertension / F.-L. He, M. Wang, Y. Wang [et al.]. –

Text : visual // World Journal of Clinical Cases. – 2020. – Vol. 8., № 10. – P. 1871-1877.

323. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation via isolated persistent left superior vena cava: a case series / S. B. Lewis, G. E. Johnson, K. Valji [et al.]. – Text : visual // CVIR Endovascular. – 2020. – Vol. 3., № 1. – P. 1-6.

324. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) complications: what diagnostic radiologists should know / G. Mamone, M. Milazzo, A. Di piazza [et al.]. – Text : visual // Abdominal Radiology. – 2022. – Vol. 47., № 12. – P. 4254-4270.

325. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current indications and strategies to improve the outcomes / F. Vizzutti, F. Schepis, U. Arena [et al.]. – Text : visual // Internal and Emergency Medicine. – 2020. – Vol. 15., № 1. – P. 37-48.

326. Treatment strategies in emergency endoscopy for acute esophageal variceal bleeding (CHESS1905): a nationwide cohort study / Y. Huang, C. Liu, X. Qi [et al.]. – Text : visual // Frontiers in Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 872-881.

327. Tuncer, K. An Unusual Complication of Esophageal Variceal Band Ligation / K. Tuncer, O. Ozütemiz. – Text : visual // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35. – P. 460.

328. Use of fenestration to revise shunt dysfunction after transjugular intrahepatic portosystemic shunt / Zh. Li, D. Jiao, G. Si [et al.]. – Text : visual // Abdominal Radiology. – 2020. – Vol. 45, № 2. – P. 556-562.

329. Zhang, L. Diagnostic values of blood count values and ratios in distinguishing between peptic ulcer bleeding and esophagogastric variceal bleeding / L. Zhang, Y. Zhang. – Text : visual // Clinical Laboratory. – 2020. – Vol. 66., № 4. – P. 655-660.