

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Валеев Максим Владимирович

**Оптимизация методов диагностики и лечения
гастроудоденальных кровотечений**

3.1.9. Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Тимербулатов Ш.В.

Уфа - 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1 Эпидемиология острых гастродуоденальных кровотечений	8
1.2 Стратификация риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с острым гастродуоденальным кровотечением.	13
1.3 Современные представления об этиологии и патогенезе синдрома Меллори-Вейсса.	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Дизайн исследования	32
2.2 Общая характеристика клинического материала	33
2.3 Методы обследования больных	48
2.4 Методы эндоскопического гемостаза, применявшиеся в лечении	50
2.5 Используемые методы статистического анализа	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	59
3.1 Ретроспективный анализ результатов лечения	59
3.2 Выявление критериев, связанных с наступлением рецидива кровотечения	65
3.3 Формирование прогнозной шкалы	86
3.4 Оценка качества прогноза разработанной шкалы и сравнение с аналогами	97
3.5 Алгоритм выбора лечебной тактики у пациентов с ОГДЯК	99
3.6 Клиническое обоснование применения прогнозной шкалы и алгоритма выбора лечебной тактики	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	123

ВВЕДЕНИЕ

Острые гастродуоденальные кровотечения (ОГДК) остаются одним из самых сложных разделов в ургентной хирургии (Гостищев В.К. и др., 2011; Чередников Е.Ф. и др., 2012; Жданов А.И. и др., 2014; Шапкин Ю.Г. и др., 2014). Ежегодная заболеваемость в мире составляет около 100 случаев на 100000 населения (Чередников Е.Ф. и др., 2014; Hearnshaw S.A. et al, 2011). В последние годы отмечается рост заболеваемости. При этом доля кровотечений не язвенной этиологии увеличивается (Чередников Е.Ф. и др., 2014). Рост заболеваемости можно связать с возросшим количеством пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, дезагреганты и антикоагулянты. Установлено, что заболеваемость гастродуоденальными кровотечениями у пациентов принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) составляет 371 на 100000, что в 4 раза выше, чем в общей популяции (Hreinsson J.P. et al., 2013). Современный пациент с ОГДК, как правило, старше, имеет больше сопутствующих заболеваний и с высокой долей вероятности принимают антикоагулянтные и антитромботические препараты (Saltzman J.R., 2015; Monteiro S. et al., 2016). Около 10-14% случаев ОГДК имеют летальный исход (Ступин В.А. и др., 2013; Holster I.L. et al., 2012; Botianu A. et al., 2013; Lu Y. et al., 2014).

Основными факторами риска развития летального исхода при ОГДК являются – рецидив кровотечения (РК), пожилой возраст пациента и декомпенсированное сопутствующее заболевание (Ljubicic N. et al., 2012). Рецидив ОГДК является тяжелым осложнением заболевания, увеличивающим летальность в несколько раз и являющимся фактором риска развития летального исхода (Garcia-Iglesias P., 2011; Lip Н.Т. et al., 2016). По данным ряда исследований РК в большей степени характерен для ОГДК язвенной этиологии и возникает в 5-15% случаев (Leerdam M.E. et al., 2003; Barkun A. et al., 2004; Jairath V. et al., 2012; Del Piano M. et al., 2013). В работе С.Н. Хунафина и соавт. (2014), демонстрирующей значимые различия в течении заболевания в зависимости от

типа кровотечения (артериальное или венозное), представлены данные о 353 пациентах с язвенными кровотечениями. Рецидив произошел у 44 пациентов (12,4%).

В исследовании R. Jimenez-Rosales et al. (2019) анализировались 507 случаев острых гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии (ОГДЯК). Из них у 88 пациентов (17,3%) произошел РК. Летальность в группе рецидивных кровотечений составила 29,5%. Тот же показатель для пациентов, у которых не произошло РК составил 5,5%.

Таким образом, рецидив ОГДЯК является тяжелым осложнением, являющимся фактором риска развития летального исхода (Garcia-Iglesias P. et al., 2011; Lip H.T. et al., 2016). Резкое увеличение летальности может быть связано с тем, что РК усугубляет первичную кровопотерю, нарушения гомеостаза и микроциркуляции, обуславливает ухудшение условий для выполнения любого экстренного вмешательства. Время наступления РК предвидеть сложно, однако есть возможность прогнозировать его развитие у каждого пациента. Стратификация риска развития неблагоприятного исхода при ОГДЯК является одним из инструментов, способных улучшить результаты лечения и снизить летальность. В связи с этим прогнозирование развития таких неблагоприятных исходов, как РК и смерть, являются важнейшими задачами, решение которых может определить исход заболевания.

На сегодняшний день для прогнозирования развития неблагоприятного исхода при ОГДК используются различные прогнозные шкалы. Существует множество различных моделей прогнозирования рецидива кровотечения. Стратификация риска проводится на основании клинических, лабораторных или эндоскопических данных, в кратчайшие сроки от момента поступления пациента в приемное отделение. Такие системы позволяют ускорить «сортировку» пациентов с гастродуоденальными кровотечениями, прогнозировать риск развития неблагоприятных исходов, что дает возможность применять персонализированную тактику дальнейшего лечения.

Цель исследования: улучшение результатов лечения пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями путем прогнозирования рецидива и выбора оптимальной лечебной тактики.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с ОГДК, находившихся на стационарном лечении в Белорецкой центральной районной клинической больнице в период с 2008 по 2018 гг.
2. На основании статистического анализа выявить клинические, лабораторные и эндоскопические предикторы рецидива язвенного кровотечения.
3. Разработать шкалу прогнозирования рецидива язвенного кровотечения и оценить качество прогнозной системы в клинической практике.
4. Разработать алгоритм выбора лечебной тактики для пациентов с язвенными кровотечениями, основанный на прогнозировании рецидива кровотечения.
5. Внедрить разработанную шкалу прогноза рецидива кровотечения и алгоритм выбора лечебной тактики в клиническую практику.

Научная новизна

На основании проведенного поэтапного статистического анализа разработана оригинальная шкала прогноза рецидива язвенного кровотечения (заявка на патент РФ № 2021134248 от 23.11.2021). Разработанная шкала демонстрирует более высокое качество прогноза на практике, в сравнении с аналогами.

На основании ретроспективного анализа установлено преимущество срочных оперативных вмешательств, выполняемых при высоком риске рецидива язвенного кровотечения, в сравнении с экстренными операциями, предпринимаемыми на фоне рецидива.

Предложен оригинальный алгоритм выбора лечебной тактики у пациентов с язвенными кровотечениями, позволивший улучшить результаты лечения.

Практическая значимость работы

Разработан эффективный комплекс мер профилактики рецидива язвенного кровотечения. Оригинальная шкала прогноза рецидива язвенного кровотечения имеет в своем составе клинические, лабораторные и эндоскопические критерии, позволяя в кратчайшие сроки провести сортировку пациентов в группу низкого или высокого риска развития рецидива. Алгоритм выбора лечебной тактики, основанный на прогнозировании рецидива язвенного кровотечения, позволяет осуществить индивидуальный подход к лечению и оценить необходимость срочного оперативного вмешательства у каждого отдельно взятого пациента.

Положения, выносимые на защиту:

1. Заболеваемость язвенными кровотечениями остается на стабильно высоком уровне и не имеет тенденции к снижению, составляя в среднем, за анализируемый период, 22,6 случаев на 100000 населения. Рецидив кровотечения является частым осложнением течения заболевания, возникая в 21,7% случаев. Летальность при язвенных кровотечениях остается высокой, составляя 6,3%.

2. Рецидив язвенного кровотечения является фактором риска наступления летального исхода (OR=68,9; 95% CI 8,8-539,7), а оперативные лечения, проводимые по экстренным показаниям на фоне рецидива кровотечения демонстрируют неудовлетворительные результаты лечения (послеоперационная летальность – 26,8%).

3. Наиболее значимыми прогностическими критериями рецидива язвенного кровотечения являются – шоковый индекс, эндотип по Forrest, локализация язвы, количество эритроцитов, мочевины и общего белка крови.

4. Разработанная шкала обладает более высоким качеством прогноза рецидива язвенного кровотечения в сравнение со шкалами Glasgow-Blatchford score и Rockall score – AUROC составляет 0,877 (95% ДИ: 0,820-0,934), 0,784 (95% ДИ:0,696-0,872), 0,731 (95% ДИ:0,634-0,829) соответственно.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на совместном заседании кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО (г. Уфа, 26 декабря

2018г), на заседании Ученого совета ИДПО БГМУ (г. Уфа, 20 февраля 2019г), на 12 Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (г. Санкт-Петербург, 13-14 мая 2021г), на V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых, аспирантов и студентов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин» (г. Саранск, 20 мая 2021г).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК и 2 статьи в журналах, индексируемых Scopus. Подана заявка на изобретение РФ «Способ прогнозирования рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения» (№ 2021134248 от 23.11.2021).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами, 38 рисунками. Указатель литературы содержит 154 источника, из которых отечественных – 40, иностранных - 114.

Личный вклад автора

Сбор материала, анализ медицинской документации, разработка дизайна исследования, статистическая обработка и интерпретация результатов исследования выполнена автором. Автор принимал непосредственное участие в лечебно-диагностическом процессе у пациентов, включенных в исследование – выполнял диагностическую гастроскопию, оперировал и вел палаты, курируя пациентов от момента поступления до выписки из стационара.

Проведенное научное исследование соответствует общепринятым нормам морали, требованиям соблюдения прав, интересов и личного достоинства лиц, принимавших участие в исследовании, что подтверждается заключением локального этического комитета БГМУ от 16 января 2019г.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология острых гастродуоденальных кровотечений

Острые гастродуоденальные кровотечения (ОГДК) были и остаются одним из самых сложных разделов в urgentной хирургии (Гостищев В.К. и др., 2011; Чередников Е.Ф. и др., 2012; Жданов А.И., 2014; Шапкин Ю.Г. и др., 2014).

По мнению исследователей желудочно-кишечные кровотечения различной степени тяжести могут вызывать более двухсот заболеваний (Neu V. et al., 2005; Karanicolas P.J. et al., 2008)

ОГДК распространены во всем мире и по некоторым оценкам имеет ежегодную заболеваемость от 40 до 150 случаев на 100000 населения. Наиболее частыми причинами являются – пептические язвы, 28-59% (язвы ДПК 17-37%, язвы желудка 11-24%); эрозивные поражения слизистой пищевода, желудка и ДПК, 1-47%; синдром Меллори-Вейса, 4-7%; злокачественные образования 4-7%; другие причины, 2-4%; кровотечения из не установленного источника, 7-25% (Leerdam M.E., 2008; Hearnshaw S.A. et al., 2011; Ather M. et al., 2017; Mohammad S. et al., 2019; Malghani W.S. et al., 2019). Возможны и крайне редкие причины кровотечений – описан случай развития ОГДК из метастаза рака почки в пищеводе(Thomas A.S. et al., 2018).

По данным S. Saleem (2018) в 10-15% случаев источник кровотечения не удается выявить. Автор связывает это с тем что поражение бывает трудно идентифицировать (например, мелкое изъязвление Дъелафуа, прикрытое кровавым сгустком), либо повреждение уже зажило к моменту проведения гастроскопии.

В Великобритании ежегодно происходит около 50000-70000 случаев госпитализаций по поводу ОГДК. Из них около 5000 летальных случаев (Jafar W. et al., 2016; Siau K. et al., 2017).

По данным Е.Ф. Чередникова (2014) в последние годы отмечается рост числа пациентов с острыми гастродуоденальными кровотечениями. При этом доля кровотечений не язвенной этиологии увеличивается. Например, в 2002 году доля

неязвенных кровотечений составляла 30,1%. В 2015 их доля возросла до 54% (данные по г. Воронеж).

Необходимо отметить что в структуре язвенных кровотечений снижается количество хронической язвенной болезни (за счет успехов фармакотерапии) и в тоже время увеличивается число острых, симптоматических язв (Гостищев В.К., Евсеев М.А., 2005).

Рост заболеваемости ОГДК можно также связать с возросшим количеством пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, дезагреганты и антикоагулянты. В исследовании J.P. Hreinsson et al. (2013) установлено, что заболеваемость гастродуоденальными кровотечениями у пациентов принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) составляет 371 на 100000, что в 4 раза выше, чем в общей популяции. Также, имеется исследование, демонстрирующее повышенный риск развития гастродуоденального кровотечения у пациентов, принимающих Варфарин. Частота кровотечений в данной группе пациентов составила 1429 на 100000, что в 16 раз выше чем в общей популяции и в 6,7 раз чаще чем в возрастной группе 60-79 лет (Delaney J.A., 2007). F. Andreotti et al. (2006), основываясь на наблюдении большого числа пациентов после острого коронарного синдрома, сделали вывод что использование комбинации варфарина и ацетилсалициловой кислоты в 2 раза увеличивает риск развития гастродуоденального кровотечения, в сравнении с монотерапией аспирином. J.J. Sung et al. (2018) уделяют особое внимание ОГДК у пациентов, получающих двойную антиагрегантную или антикоагулянтную терапию. Одним из нерешенных вопросов является время отмены и возобновления приема этих препаратов. Не редким наблюдением является развитие ОГДК у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу – 0,77% и 2,45% больных соответственно (Королев М.П. и др., 2019).

Около 10-14% случаев острых гастродуоденальных кровотечений имеют летальный исход (Ступин В.А. и др., 2013; Гостищев В.К., Евсеев М.А., 2005; Leerdam M.E. et al., 2003; Holster I.L. et al., 2012; Botianu A. et al, 2013; Lu Y. et al,

2014). Данные о снижении летальности носят противоречивый характер. По мнению L.E. Targownik et al. (2006), M.E. Leerdam et al. (2008), Y. Lu et al. (2014) не смотря на достижения в области эндоскопии и интенсивной терапии, показатель смертности не сильно изменился за последнее десятилетие. M.S. Abougergi et al. (2015) считают, что смертность снизилась в последние два десятилетия, связывая это с широким применением терапевтической эндоскопии. В одном мнении многих авторов совпадает - в сравнении с прошлым, пациенты с ОГДК, как правило, старше, имеют больше сопутствующих заболеваний и с высокой долей вероятности принимают антикоагулянтные и антитромботические препараты (Saltzman J.R., 2015; Monteiro S. et al., 2016).

Чаще всего причинами летального исхода при ОГДК являются – рецидив кровотечения, возраст пациента и тяжелая сопутствующая патология (Ljubicic N. et al., 2012).

Рецидив ОГДК является тяжелым осложнением заболевания, увеличивающим летальность в десятки раз и являющимся фактором риска развития летального исхода (Garcia-Iglesias P., 2011; Lip H.T. et al., 2016). По данным ряда исследований рецидив ОГДК возникает в 5-15% случаев (Leerdam M.E., et al., 2003; Barkun A. et al., 2004; Jairath V. et al., 2012; Del Piano M. et al., 2013). В исследовании R. Jimenez-Rosales et al. (2018) анализировались 507 случаев ОГДК. Из них у 88 пациентов (17,3%) произошел рецидив кровотечения. Г.К. Карипиди (2017) наблюдал 17,7% рецидивов при язвенных кровотечениях. Летальность в группе рецидивных кровотечений составила 29,5%. Тот же показатель для пациентов, у которых не произошло рецидива составил 5,5%. В работе С.Н. Хунафина и соавт. (2014), демонстрирующей значимые различия в течении заболевания в зависимости от типа кровотечения (артериальное или венозное), представлены данные о 353 пациентах с язвенными кровотечениями. Рецидив произошел у 44 пациентов (12,4%).

Необходимо отметить что показатель летальности от острых ГДК значительно варьирует в разных странах. Причина этому разные методологии в оценки данного показателя. Некоторые исследователи учитывали 30-дневную

летальность (от момента эпизода кровотечения), другие же принимали в расчет летальный исход, случившийся в стационаре. К примеру, в нескольких недавно проведенных исследованиях, показатель летальности для острых неварикозных гастродуоденальных кровотечений варьировал в пределах от 3% до 12% (Jairath V. et al., 2012).

Показатель летальности в исследовании Н. Mose et al. (2006) составил 10,7%. Исследование проводилось в Дании и учитывало 30-дневную смертность.

По данным L.A. Button et al. (2011) смертность от ГДК составила 10%. Исследователи также учитывали 30-дневную летальность. Исследование проводилось в Уэльсе.

В то же время, К. Ansberg et al. (2011) в своем исследовании демонстрируют показатель 30-дневной летальности для язвенных кровотечений 6,2%. Стоит отметить, по данным этого же исследования показатель смертности демонстрирует рост – с 5,3% в 1987/1988 г. до 6,2% в 2004/2005г.

Согласно результатам национального аудита Великобритании, проведенного в 2007 году, общая смертность от ОГДК составила 10%. Этот же показатель для пациентов, у которых кровотечения случилось в стационаре составил 26% (Jairath V. et al., 2012)

Минимальный показатель смертности от язвенных ГДК приводится в исследовании А. Murata et al. (2011). Показатель составил 1,6% и учитывал летальные исходы в 30-дневный срок от момента эпизода кровотечения.

По данным отечественных авторов, показатель смертности несколько выше. В исследовании Н.В. Лебедева и соавт. (2014) изучались 1341 случай язвенного гастродуоденального кровотечения. Из них умерли 213 больных, что составило 15,9%. Следует учитывать, что из 213 летальных исходов, непосредственно от кровотечения или от послеоперационных осложнений умерло 40 пациентов (2,9%). Причиной смерти остальных 143 пациентов являлась сопутствующая патология. Причем смертность значительно возрастала в группе пожилых пациентов (4,1% в группе до 40 лет и 23,1% в группе старше 60).

Стоит учитывать тот факт, что показатель смертности значительно колеблется в зависимости от причины кровотечения. В исследовании Д.Э. Здзитовецкого и соавт. (2018), основанном на изучении 1173 случаев ОГДК, общая госпитальная летальность составила 10,7%. Значительно разнятся показатели летальности для конкретных источников кровотечений - при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода – 41,8%; для язвенных кровотечений – 6,3%; при синдроме Меллори-Вейсса – 2,9%. При эрозивных кровотечениях показатель смертности составил – 6,8%. Авторы связывают столь высокую смертность при эрозивных кровотечениях с более старшим возрастом пациентов в этой группе (45% пациентов старше 60 лет).

Очень часто причиной смерти при ОГДК становится сопутствующее заболевание. Оно может быть как остро возникшим, так и в результате декомпенсации имевшегося хронического заболевания. Отмечается, что 98,3% пациентов с ОГДК имеет одно или более сопутствующее заболевание. А в 72,3% случаев такое заболевание ставится на первое место в паталогоанатомическом диагнозе (Yavorski R.T. et al., 1995; Straube S. et al., 2009).

Таким образом, заболеваемость ОГДК в России и в мире остается стабильной и не имеет тенденции к снижению. Среднее значение заболеваемости в мире около 100 случаев на 100000 населения в год (от 40 до 150 по данным разных источников). Со временем значительно изменилось соотношение этиологических факторов ОГДК. Ранее наиболее частой причиной была язвенная болезнь (преимущественно хронические язвы). На сегодняшний день значительно увеличилось количество ОГДК, вызванных СМВ, эрозивными поражениями пищевода, желудка и 12перстной кишки. В структуре язвенных кровотечений большую долю, чем ранее, имеют острые язвы (чаще НПВС-индуцированные). Факторами, утяжеляющими течение заболевания, являются увеличение среднего возраста пациентов, более широкое применение на современном этапе в качестве базисной терапии антикоагулянтов и дезагрегантов. Показатель летальности колеблется в разных странах и составляет около 10%, значительно варьирующую в зависимости от причины кровотечения и остается на относительно высоких цифрах

для язвенных и варикозных кровотечений. Становится очевидным, что не смотря на значительный прогресс в развитии эндоскопических технологий, добиться значимого снижения летальности при ОГДК не удастся. Особо актуальной и до конца не решенной остается проблема рецидива ОГДК. Являясь тяжелейшим осложнением течения заболевания, значительно увеличивает летальность. Эффективность лечебных мероприятий, будь то оперативное лечение, эндоскопический гемостаз или интенсивная консервативная терапия в условиях АРИТ, проводимые на фоне рецидива кровотечения, многократно снижается. Оперативное лечение, проводимое в таких условиях, является шагом отчаяния. Одним из возможных путей снижения летальности при ОГДК является раннее выявления пациентов с предполагаемым неблагоприятным течением заболевания (продолжающееся кровотечение, рецидив кровотечения, летальный исход) и применение более активной хирургической тактики по отношению к данной категории пациентов.

1.2 Стратификация риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с острым гастродуоденальным кровотечением

По причине непосредственного влияния на уровень смертности, идентификация пациентов с высоким риском развития повторного кровотечения имеет первостепенное значение для врача. Оценочные шкалы доступные на сегодняшний день (Rockall, Blatchford и AIMS65) первоначально разрабатывались не для прогнозирования риска повторного кровотечения. Этот факт подтверждается в исследованиях R. Ramaekers et al. (2016) и A.J. Stanley et al. (2017).

Европейская ассоциация гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) в 2015 году опубликовала клинические рекомендации по диагностике и лечению ОГДК неварикозной этиологии (Gralnek I.M. et al., 2015). В списке основных имеется рекомендация осуществлять стратификацию риска с помощью шкалы Blatchford до эндоскопического исследования. Пациенты с оценкой 0-1 балл не нуждаются в

экстренной гастроскопии и госпитализации в стационар. Данная рекомендация имеет уровень 1B по системе доказательности GRADE (сильная рекомендация, средний уровень доказательности).

Клинические рекомендации по лечению неварикозных ОГДК, созданные 34 экспертами из 15 стран, рекомендуют использовать прогностические шкалы для стратификации риска (Barkun A.N. et al., 2010).

Национальный институт здоровья Великобритании (NICE) также рекомендует использовать оценочные шкалы для стратификации риска у пациентов с ОГДК. Но в тоже время признают, что их использование может быть не достаточно эффективным в клинической практике (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2014).

В 2014 году Российским обществом хирургов (РОХ) согласованы клинические рекомендации по ведению язвенных гастродуоденальных кровотечений (под ред. Щёголева А.А., 2015). В одном из разделов рекомендуется стратифицировать всех пациентов по степени риска развития рецидива кровотечения. В качестве критериев рекомендуют использовать клинические (тяжелая кровопотеря, коллапс, возраст, декомпенсированная сопутствующая патология), лабораторные (низкий уровень гемоглобина), эндоскопические (Forrest 1АВ, 2АВ, размер, глубина и локализация язвы) данные.

Раннее выявление пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода (рецидив, смерть) может способствовать своевременному лечению и профилактики развития осложнений, что в конечном итоге позволит снизить летальность. Вдобавок, можно будет формировать группу пациентов с низким риском развития неблагоприятного исхода, что позволит осуществлять их раннюю выписку на амбулаторное долечивание. Такой подход позволит снизить финансовые затраты на лечение (Cipolletta L., et al., 2002; Stanley A.J., et al., 2009; Barkun A.N., et al., 2010). Например, в исследовании Т. Vanister (2018) демонстрируется, что пациенты с 1 и менее баллом по шкале GBS не нуждаются в госпитализации в стационар и могут быть отпущены на амбулаторное лечение.

Основой для современного подхода к прогнозированию рецидива кровотечения явилась фундаментальная работа J.A.H. Forrest et al., опубликованная в 1974 году. Было проведено 111 эндоскопических исследований у 106 пациентов. Авторы определяли возможности и оптимальное время проведения исследования при диагностике гастродуоденального кровотечения. Источники кровотечения оценивались как активно кровоточащие, с признаками недавнего кровотечения и без признаков кровотечения. Такое дифференцированный подход лег в основу современной классификации эндоскопических признаков кровотечения.

Классификация Forrest имеет большое прогностическое значение в оценке риска рецидива язвенного кровотечения. Например, для F1A (струйное кровотечение) вероятность рецидива составляет 90%, а для F3 (язва под фибрином) – 3% (Hamoui N. et al., 2003; Таблица 1).

Таблица 1 - Значение классификации Forrest в прогнозировании рецидива кровотечения (Hamoui N. et al., 2003)

Оценка по Forrest	Доля наблюдений, %	Рецидив кровотечения, %
F1A	12	90
F1B	14	10-27
F2A	22	50
F2B	10	12-33
F2C	10	7
F3	32	3

Наиболее широко используемыми оценочными шкалами для прогнозирования рецидива кровотечения и летального исхода на сегодняшний день являются – шкала Rockall (RS), шкала Glasgow-Blatchford (GBS) и шкала AIMS65.

В 1996 году T.A. Rockall et al. опубликовали результаты исследования, целью которого в первую очередь была разработка критериев отбора пациентов для ранней выписки или амбулаторного лечения после эпизода ОГДК. Авторы считают что ряд пациентов могут подвергаться безопасной ранней выписке, или не госпитализироваться в стационар вовсе. Это группа пациентов имеет низкий

риск развития повторного кровотечения и летального исхода. Для оценки риска использовались следующие критерии – возраст (0-2 балла); наличие шока (0-2 балла); наличие сопутствующей патологии (0-3 балла); источник кровотечения (0-2 балла); эндоскопические стигматы кровотечения (0-2 балла). Максимальное количество баллов – 11 (Таблица 2).

Таблица 2 - Шкала Rockall (Rockall T.A. et al., 1996)

Компонент	Балл			
	0	1	2	3
Возраст	Менее 60	60-79	Более 80	
Пульс, уд/мин	Менее 100	Более 100	Более 100	
Систолическое АД	Более 100	Более 100	Менее 100	
Сопутствующая патология	Нет		ИБС, ХСН	ХПН, печеночная недостаточность, метастазирующий рак
Источник	Синдром Меллори-Вейсса, либо нет стигматов недавнего кровотечения	Все остальные источники	Рак верхних отделов ЖКТ	
Эндоскопические признаки кровотечения	Нет или только «черное пятно»		Кровь в просвете видимый сгусток или сосуд, активное кровотечение	
<p>Оценка суммарного балла:</p> <p>0-2: минимальный риск рецидива <6%, летальность <2%</p> <p>3-7: высокий риск рецидива <40%, летальность <40%</p> <p>Более 8: критическое состояние, риск рецидива >40%, летальность >40%</p>				

Ретроспективно был стратифицирован риск у 2531 пациента с ОГДК. Авторами предложено считать показатель 2 и менее баллов низким риском развития неблагоприятных исходов. Таких пациентов из общей группы оказалось 744 (29,4%). Из них рецидив кровотечения развился только у 32 (4,3%), а летальный исход всего лишь у 1 пациента (0,1%). Также отмечено, что по мере увеличения количества баллов по оценочной шкале, увеличивалась и средняя продолжительность пребывания в стационаре. По мнению авторов, разработанная оценочная шкала, позволяет на этапе приемно-диагностического отделения выделять пациентов с низким риском развития повторного кровотечения и летального исхода.

Шкала Blatchford (в англоязычной литературе звучит как Glasgow-Blatchford score или GBS) была разработана в Шотландии О. Blatchford в 2000 году (Таблица 3).

Таблица 3 - Шкала Blatchford (Blatchford O. et al., 2000)

Признак	Критерий	Балл
Мочевина крови, ммоль/л	6,5-7,9	2
	8,0-9,9	3
	10,0-24,9	4
	Более 25,0	6
Гемоглобин у мужчин, г/л	120-129	1
	100-119	3
	Менее 100	6
Гемоглобин у женщин, г/л	100-119	1
	Менее 100	6
Систолическое АД, мм.рт.ст.	100-109	1
	90-99	2
	Менее 90	3
Другие признаки	Пульс более 100 в мин	1
	Мелена	1
	Утрата сознания	2
	Заболевание печени	2
	Сердечная недостаточность	2

В основе лежит ретроспективный анализ 1748 случаев ОГДК. Используя логистическую регрессию, авторы получили шкалу риска, позволяющую выявить пациентов с высоким риском развития рецидива кровотечения и летального исхода. Также шкала позволяет выделить группу пациентов которым с высокой долей вероятности могут потребоваться лечебные мероприятия (такие как гемотрансфузия, эндоскопический или хирургический гемостаз). Шкала не учитывает эндоскопические данные. Критериями являются следующие лабораторные и клинические показатели – уровень мочевины, гемоглобина, пульс, АД, мелена, утрата сознания, заболевание печени или сердечная недостаточность в анамнезе. Наибольшей чувствительностью, по мнению авторов шкала обладает в отношении необходимости лечебных мероприятий (гемотрансфузия, остановка кровотечения).

Итальянские ученые (Marmo R. et al., 2010) разработали свой подход к прогнозированию летального исхода при ОГДК не варикозной этиологии. Был проведен проспективный анализ 1360 пациентов. Шкала, имеющая название PNED (Progetto Nazionale Emorragia Digestiva score) основана на клинических и эндоскопических параметрах (Таблица 4).

Таблица 4 - Шкала PNED (Marmo R. et al., 2010)

1 балл	ASA 3 Время госпитализации < 8ч
2 балла	НЬ < 70 г/л Возраст > 80 лет Почечная недостаточность
3 балла	ASA 4 Рецидив кровотечения Злокачественное образование Цирроз печени
4 балла	Неудачная попытка эндоскопического гемостаза

Помимо прочего, в данной системе прогноза учитывается физический статус пациента по классификации ASA (Американского общества

анестезиологов). В зависимости от количества баллов, риск развития летального исхода может быть низким (0-4 балла), средним (5-8 баллов), высоким (более 8 баллов). В ходе исследования установлено превосходство шкалы PNED в прогнозировании 30-дневной летальности в сравнении с RS.

Поскольку шкала Blatchford содержит в себе некоторые субъективные критерии (выявление врачом мелены, утраты сознания, заболеваний печени, сердечной недостаточности), которые могут препятствовать ее точному использованию, была опубликована модифицированная шкала Blatchford (Cheng D.W. et al., 2012). Авторы утверждают, что по классической шкале Blatchford, 2 врача могут оценить состояние одного и того же пациента по-разному. Например, стоит ли учитывать компенсированную сердечную недостаточность или принимать во внимание только декомпенсированную. Стоит ли учитывать только цирроз печени, либо любое хроническое заболевание печени без проявлений цирроза. Оставив лишь количественные критерии, авторы исключили возможный субъективный подход к оценке.

В последнее время в зарубежных исследованиях широко используется шкала AIMS65. Была разработана в 2011 году J.R. Saltzman et al. Информация о пациентах, поступивших в отделение неотложной помощи с ОГДК, была получена из базы данных, объединяющей 187 клиник США. Для анализа использовались 29222 случаев лечения. Выявлялся риск больничной летальности. Наибольшей чувствительностью, по данным исследователей, являлись следующие 5 факторов – уровень альбумина менее 30 г/л, МНО более 1,5, нарушение сознания, систолическое АД менее 90 и возраст старше 65 лет (Таблица 5).

Таблица 5 - Шкала AIMS65 (Saltzman J.R., et al., 2011)

Критерий	Балл
Альбумин крови менее 30 г/л	1
МНО > 1,5	1
Нарушение сознания	1
Систолическое АД < 90 мм.рт.ст.	1
Возраст старше 65	1

В группе пациентов без факторов риска уровень летальности составил всего 0,3%, в то же время в группе со всеми 5 факторами риска летальность составила 31,8%. Также отмечено, что по мере увеличения количества баллов, увеличиваются продолжительность госпитализации и стоимость лечения. Авторы отмечают, что шкала AIMS65 не разрабатывалась для прогнозирования рецидива кровотечения.

Согласно аудиту, проведенному в Великобритании, только 52% клиник имеют возможность проведения гастроскопии в вечернее, ночное время и выходные дни (Hearnshaw S.A. et al., 2010). Учитывая ограниченную возможность выполнения гастроскопии во внерабочее время, исследователями предложены прогностические системы, позволяющие оценить необходимость выполнения эндоскопического исследования в кратчайшие сроки от момента поступления.

Одной из таких работ является, разработанная L. Tammaro et al. (2008), T-шкала (T-score). Авторы оценивали 4 клинических параметра (общее состояние, пульс, САД, уровень гемоглобина) и сопоставляли их с наличием стигмат недавнего кровотечения (Forrest 1A, 1B, 2A, 2B). Суммарное количество баллов соответствует 3 группам: T1 (6 и менее баллов), T2 (7-9 баллов), T3 (10 и более баллов). Пациентам из группы T1 необходимо выполнять эндоскопическое исследование немедленно (Таблица 6).

Таблица 6 - T-шкала (Tammaro L. et al., 2008)

Баллы	1	2	3
Параметры			
Общее состояние	Тяжелое	Средней тяжести	Удовлетворительное
Пульс, уд/мин	>110	90-110	<90
САД, мм.рт.ст.	<90	90-110	>110
Гемоглобин, г/л	<90	90-110	>110

M. Noribe et al. (2016) разработали простую в использовании оценочную шкалу, позволяющую спрогнозировать необходимость неотложной эндоскопии

(диагностической и терапевтической) у пациентов с подозрением на ОГДК. На основании проспективного когортного исследования были выбраны три значимых критерия: отсутствие указания на использование ИПП в течение одной недели до обследования (+1 балл); шоковый индекс (соотношение ЧСС и САД) больше 1 (+1 балл); соотношение мочевины и креатинина более 140 (+1 балл). В сравнение с GBS шкала продемонстрировала превосходство в прогнозировании неотложной эндоскопии.

Одной из последних в данном направлении является работа D. Zhiyu et al. (2018). Акцентируя внимание на сложности применения в повседневной практике GBS, авторы предложили 2 оценочные шкалы – с 4-мя и 5-ю переменными (Таблица 7). Особенностью является то, что авторы учитывают вид эндогемостаза, включая такой критерий как «монотерапия», означающий что эндоскопический гемостаз выполнен с применением одного метода (в данном случае термический вид эндогемостаза). Шкала с 4 переменными включает в себя следующие критерии – уровень гемоглобина, мочевины, креатинина и монотерапия в качестве эндоскопического гемостаза. В шкале с 5-ю переменными к перечисленным выше критериям добавлен показатель САД. По данным авторов, разработанные шкалы продемонстрировали сопоставимые с GBS и RS показатели специфичности и чувствительности для прогнозирования неблагоприятных исходов при ОГДК.

Таблица 7 - Шкала прогнозирования рецидива кровотечения с 4-мя и 5-ю переменными (Zhiyu D. et al., 2018)

Критерий	Значение
Гемоглобин	Менее 85 г/л
Креатинин	Более 100 мкмоль/л
Мочевина	Более 9,5 ммоль/л
Монотерапия	Да/нет
САД	Менее 90 мм.рт.ст.

Российские ученые также разрабатывали методы прогнозирования неблагоприятных исходов.

Заслуживает внимания система прогноза рецидива язвенного кровотечения, разработанная в 1997 г. И.И. Затевахиным и соавт. Метод был разработан в результате анализа 218 случаев рецидивных язвенных кровотечений. Авторы поделили признаки угрозы возобновления кровотечения на 2 группы – абсолютные и относительные. Абсолютные признаки включили размер язвенного дефекта более 3см и показатель гемоглобина ниже 50 г/л. К относительным признакам были отнесены следующие – клинические данные интенсивности кровотечения, степень гемостаза по данным гастроскопии, размер желудочной язвы более 1,3см, дуоденальной более 0,8см. Считается, что рецидив кровотечения возможен при наличие одного абсолютного или двух относительных признаков.

Н.В. Лебедевым и соавт. в 2009 г. разработаны 2 варианта прогнозирования рецидива кровотечения и летального исхода. Исследование основано на анализе 542 случаев язвенного кровотечения. В первом варианте предлагается рассчитывать индекс рецидива кровотечения, который является произведением величины шокового индекса, оценки гемостаза (по J. Forrest) и величины язвенного дефекта (Таблица 8). По результатам авторов, достоверность составляет 89-100%.

Таблица 8 - Система прогнозирования рецидива кровотечения (Лебедев Н.В., Климов А.Е., 2009)

Признак	Критерий	Балл
Возраст	До 30	1
	31-50	2
	51-70	3
	Старше 71	4
Локализация	Желудок	1
	12перстная кишки	2
Размер язвы(мм)	До 5	1
	6-14	2
	15-24	3
	Более 25	4
АД(систолическое)	Более 120	1
	90-119	2
	61-89	4
	Менее 60	6

Продолжение таблицы 8

ЧСС(уд/мин)	До 80	1
	81-110	2
	111-140	3
	Более 140	4
Forrest	2С	1
	2В	2
	2А	3
	1D	4
	1А	5
Вид эндогемостаза	АПК	2
	Другие виды(кроме клипс)	3
Антисекреторная терапия	ИПП	1
	H2-блокатор	2

Второй вариант имеет название система прогноза рецидива кровотечения (СПРК) и позволяет прогнозировать как рецидив кровотечения, так и летальный исход. Представляет собой балльную шкалу, которая рассчитывается на основании следующих данных – возраст, локализация и размер язвы, АД, ЧСС, оценка по Forrest, вид эндогемостаза и характер антисекреторной терапии (Таблица 9). По результатам авторов достоверность составила 93-94%.

Таблица 9 - Вероятность рецидива и летального исхода по данным СПРК (Лебедев Н.В., Климов А.Е., 2009)

Балл СПРК	Вероятность рецидива(%)	Вероятность летального исхода(%)
8-10	-	-
11-13	6	10,4
14-16	12,2	25
17-18	27	32,4
19-20	33,3	41,7
21-22	50	66,6
23	85,7	86,4
24 и более	100	100

Е.Д. Федоров и соавт. (2002) разработали шкалу прогноза рецидива язвенного кровотечения, основанную на 6 критериях: наличие геморрагического шока, примерный объем крови в желудке при эндоскопии, локализация и глубина язвенного дефекта, ЧСС, наличие болезни печени, дефицит ОЦК. Подсчитав итоговый балл, можно спрогнозировать рецидив кровотечения. По данным авторов при минимальном количестве баллов риск рецидива составляет 26%, при максимальном – 82%.

За последние 5 лет проведено много исследований в которых оценивается и сравнивается эффективность различных систем оценки, как инструмента стратификации риска.

Самым крупным из них является многоцентровое проспективное когортное исследование, в которое было включено более 3000 пациентов с ОГДК из 6 крупных клиник Европы, Северной Америки, Австралии и Океании. В исследовании сравнивались показатели шкал до гастроскопии (RS, GBS, AIMS65), после гастроскопии (полная RS, PNED) и их способность прогнозировать исход. Было установлено, что GBS имеет лучшее прогностическое значение, как предиктор необходимости хирургического вмешательства или летального исхода (Laursen S.B. et al., 2015; Stanley A.J. et al., 2017). S.F. Zhao (2018) изучил особенности прогнозирования неблагоприятных исходов у пожилых пациентов, сравнивая GBS и RS.

В исследовании, проведенном в Корее, принимало участие 523 пациента с неварикозным ОГДК. Было выявлено, что GBS в сравнении с другими шкалами наиболее точно прогнозирует необходимость госпитализации и летальный исход. Также, установлено, что GBS с высокой долей вероятности прогнозирует необходимость переливания крови (Park S.M. et al., 2016)

Многоцентровое когортное исследование, в котором сравнивались GBS и RS, подтвердило, что GBS является предиктором оперативного (эндоскопического или хирургического) гемостаза, а с помощью RS с большой долей вероятности можно прогнозировать исходы заболевания (Yang H.M. et al., 2016).

J.G. Martinez-Cara et al. (2016) после анализа 309 случаев ОГДК, выявили что GBS лучше всего подходит для прогнозирования потребности в гемотрансфузии, идентична AIMS65 в прогнозировании эндоскопического гемостаза и сопоставима с AIMS65 и RS в прогнозировании возможного летального исхода.

T. Curdia Goncalves et al. (2018) сравнили эффективность различных оценочных шкал. Проанализировав 433 случаев ОГДК, учитывали следующие варианты неблагоприятного течения заболевания – гемотрансфузия, эндоскопический гемостаз, хирургическое лечение, лечение в отделении реанимации, рецидив кровотечения и летальный исход. Было выявлено, что для прогнозирования 30-дневной летальности наиболее эффективны пре- и постэндоскопическая шкала Rockall. Классическая и модифицированная шкала Blatchford оказались достаточно точными в прогнозировании гемотрансфузии и хирургического вмешательства. Схожие результаты представлены в исследованиях D. Kim (2018) и Y. Uysal (2019).

Н.В. Лебедев и соавт. (2014) провели анализ наиболее актуальных зарубежных и отечественных шкал прогнозирования неблагоприятного исхода. Анализ основан на ретроспективном изучении 1341 случая ОГДК язвенной этиологии. Исследование наглядно демонстрирует, что ни одна шкала не обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Подробные данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнительный анализ систем прогноза рецидива ОГДК (Лебедев Н.В. и др., 2014)

Шкала	Чувствительность	Специфичность
Rockall	54,7	55,7
Blatchford	72,7	48,1
Затевахин	60,7	63,5
Винокуров	25,6	95,5
СПРК	60,7	70
Федоров	65	62,4

С клинической точки зрения важно разработать оценочную шкалу для прогнозирования повторных кровотечений. Прогностические критерии должны быть доступными в любое время суток, понятными для врача и учитывать клинические, лабораторные и эндоскопические данные (Jimenez-Rosales R. et al., 2018).

Многие возможные прогностические критерии были изучены ранее. Из наиболее значимых факторов отмечаются – нестабильная гемодинамика, активное кровотечение во время гастроскопии, большой размер язвы, локализация язвы, уровень гемоглобина, необходимость гемотрансфузии, кровотечение, произошедшее в стационаре, уровень С-реактивного белка, хроническое заболевание почек и ОГДК в анамнезе (Garcia-Iglesias P. et al., 2011; Suk K.T. et al., 2011; Lee Y.J. et al., 2013; Mostafa E.F., et al., 2014; Lee H.H. et al., 2015; Camus M., et al., 2016).

Попытки стратифицировать риск неблагоприятных исходов у пациентов с ОГДК начались с исследования J. Forrest в 1974 году. В дальнейшем разрабатывалось множество прогностических шкал и систем прогноза как зарубежными, так и отечественными авторами. Ни одна из шкал не обладает одновременно высоким показателем чувствительности и специфичности при оценке рецидива ОГДК. Они разрабатывались для различных целей – прогнозирование рецидива кровотечения, летального исхода, оперативного вмешательства, выявление пациентов с низким риском неблагоприятного исхода (для ранней выписки на амбулаторное лечение). Все они имеют свои достоинства и недостатки. Некоторые из них имеют многомерные критерии с множеством параметров и очень сложны в использовании в повседневной работе дежурного хирурга. Многие в своем составе имеют критерии, которые бывает трудно оценить однозначно. Это означает, что при оценке присутствует значительная доля субъективизма. Недостатком некоторых является отсутствие эндоскопических критериев для стратификации риска. Сторонники утверждают, что включение эндоскопических критериев лишь удлиняет время получения оценки (особенно в клиниках без круглосуточного доступа к эндоскопическому исследованию).

Считаем, что не учитывать источник кровотечения и его характеристики для стратификации риска является не правильным подходом. Таким образом, критерии, используемые для стратификации риска, должны быть доступными в любой клинике круглосуточно, просты и понятны в использовании, учитывать клинические, лабораторные и эндоскопические данные, в то же время не допускать субъективизма в оценке и интерпретации и в первую очередь прогнозировать такие неблагоприятные варианты течения заболевания, как продолжающееся кровотечение, рецидив и летальный исход.

1.3 Современные представления об этиологии и патогенезе синдрома Меллори-Вейсса

Впервые, пищеводно-желудочный разрывно-геморрагический синдром описан американскими учеными G. Mallory и S. Weiss в 1929 и 1932 годах. Авторы предположили, что разрыв возникает в следствие резкого повышения давления в просвете желудка и недостаточно раскрытого кардиального сфинктера.

Несколько десятилетий назад кровотечение, вызванное синдромом Меллори-Вейсса (СМВ) было довольно редким. Сейчас же встречается значительно чаще и занимает первое место среди не язвенных ОГДК (Баткаев А.Р., 2010; Тимербулатов Ш.В., 2013; Чередников Е.Ф., 2016; Dewhirst W.E. et al., 1990).

По данным зарубежных исследователей, частота СМВ среди всех источников ОГДК составляет около 15% (Sugawa C. et al., 1990; Akhtar A.J. et al., 2011; Ljubicic N. et al., 2014; Li Z.B., 2015).

По наблюдениям Е.В. Перцевой (2014) из 1092 случаев не язвенных ОГДК, СМВ занимал первое место и наблюдался у 399 пациентов (36,54%).

Прием алкоголя, как этиологический фактор развития СМВ, имеет различные точки приложения. Во-первых, напрямую или опосредованно вызывает рвоту. Во-вторых, оказывает прямое цитотоксическое действие на слизистую пищевода и желудка, снижает защитный барьер путем увеличения ретроdiffузии ионов водорода. В-третьих, нарушается моторика пищевода – снижается или

повышается тонус нижнего пищеводного сфинктера, нарушается пищеводный клиренс (Баткаев А.Р., 2010; Матвеева Е.А., 2012; Чередников Е.Ф., 2016).

И.В. Мельник (2018), проанализировав 94 случая лечения пациентов с СМВ, выявил что в 84% причиной заболевания был прием алкоголя. В качестве более редких этиологических факторов были выявлены – хроническая почечная недостаточность (8,5%), токсикоз при беременности (5,3%), гипертонический криз (1,1%).

По данным Ш.В. Тимербулатова (2010), 68% пациентов с диагнозом СМВ поступали в стационар в состоянии алкогольного опьянения, алкогольного психоза или делирия. Также автор отмечает, что в структуре всех ОГДК, СМВ составил от 14 до 26,6% с тенденцией к увеличению.

По наблюдениям Е.Ф. Чередникова (2005, 2016) предшествующая алкогольная интоксикация наблюдалась у 66,3% больных.

А.А. Сопуев и соавт. (2011) проанализировал 332 случая СМВ. Автор отмечает что большинство больных (84,9%) были госпитализированы в состоянии алкогольного опьянения. СМВ как причина ОГДК наблюдался в 28,7% случаев.

Другой причиной, вызывающей развитие СМВ, может быть любое состояние, вызывающее резкое увеличение внутрибрюшного и внутрижелудочного давления. К таким состояниям можно отнести – интенсивная рвота любого происхождения, роды, физическая нагрузка, кашель, беременность, роды, язвенная болезнь, прием лекарственных препаратов, мигрень (Чередников Е.Е., 2011; Матвеева Е.А., 2012; Чередников Е.Ф., 2016; Pagel J., 1975; Foster D.N., 1976; Rich K., 2018). Более редким наблюдением является развитие СМВ после интубации трахеи (Ebana H. et al., 2018).

Предрасполагающим фактором развития СМВ могут быть атрофические изменения слизистой пищеводно-желудочного перехода (Баткаев А.Р., 2010; Кашурникова М.А. и др., 2012; Чередников Е.Ф., 2016).

СМВ может развиваться во время гастроскопии. Первые данные об этом были представлены в 1976 году (Watts H.D., 1976). По некоторым оценкам, частота таких повреждений составляет 0,007-0,49% от всех эндоскопических манипуляций

(Penston J.G. et al., 1992; Haddad N. et al., 1993; Montalvo R.D. et al., 1996; Lin T.C. et al., 2013). S. Na (2017) на 426,085 диагностических гастроскопий выявил 546 случаев развития СМВ во время исследования (0,13%).

Существует несколько классификаций СМВ. В. Bellman et al. (1974) предложили классификацию в зависимости от глубины повреждения:

I степень - разрыв в пределах слизистой оболочки;

II степень - разрыв слизистой оболочки и подслизистого слоя;

III степень - разрыв всех слоев стенки пищевода и желудка.

Разрыв I степени как правило не имеет каких-либо серьезных последствий.

При разрыве II степени при повреждении крупных сосудов подслизистого слоя может развиваться интенсивное кровотечение. Разрыв III степени протекает очень тяжело и характеризуется развитием медиастинита, перитонита.

Ш.В. Тимербулатов и соавт. (2010), основываясь на клинико-анатомических характеристиках выделяют следующие стадии повреждений при СМВ:

I стадия – разрыв слизистой оболочки;

II стадия – разрыв слизистой оболочки и подслизистого слоя;

III стадия – разрыв с вовлечением циркулярного мышечного слоя

IV стадия – разрыв всех слоев стенки (осложняется пневмотораксом, пневмомедиастинумом, медиастинитом, перитонитом).

Разрыв всех слоев стенки пищевода (III степень по классификации Bellman и IV степень по классификации Ш.В. Тимербулатова) фактически является синдромом Бурхава. Был впервые описан в 1724 году Н. Voerhaave.

Говоря о локализации разрывов, стоит упомянуть классификацию Н.Д. Zeifer (1961). Автор предлагает разделить разрывы на 3 группы. 1 группа – повреждение локализуется только в пищеводе; 2 группа – повреждение локализуется только в желудке; 3 группа – разрыв, начинаясь с пищевода, распространяется через кардию на желудок.

Основным патогенетическим механизмом развития СМВ является резкое увеличение, как внутрижелудочного давления, так и внутрибрюшного давления за счет сокращения брюшной стенки и диафрагмы. Существует несколько

экспериментальных моделей СМВ, объясняющих патогенез заболевания. В. Bellman et al. (1974) проводили эксперимент на трупах. Выполнялась лапаротомия, перевязывались входной и выходной отделы желудка. В просвет желудка устанавливался зонд и нагнетался воздух до возникновения разрыва стенки желудка. Затем изучались такие параметры как: давление, при котором произошел разрыв, локализация и размеры повреждения. Следующая экспериментальная модель предложена Ш.В. Тимербулатовым и соавт. (2010). Эксперимент проводился на свиньях. После лапаротомии перевязывались входной и выходной отделы желудка. В просвет желудка устанавливался катетер. Подобный катетер устанавливался в свободную брюшную полость. Лапаротомная рана ушивалась. Давление нагнеталось в просвет желудка и в брюшную полость одновременно. Принципиальным отличием методик является наличие повышенного внутрибрюшного давления во втором случае. По методике В. Bellman давление разрыва было около 65-70 мм рт.ст. В методике Ш.В. Тимербулатова давление разрыва значительно выше и составляет 120-125 мм рт.ст.

М. Okada (2015) проанализировав 190 случаев СМВ, установили, что чаще разрыв локализовался в кардиальном отделе желудка (84,7%), реже в пищеводе (15,3%). Значительно часто разрыв локализовался по правой стенке пищевода, либо по малой кривизне кардиального отдела желудка. Авторы связывают преимущественную локализацию повреждений в области малой кривизны с анатомо-физиологическими особенностями пищеводно-желудочного перехода. Последний является сложной клапанной структурой, которая контролирует поступление пищевого комка в желудок и препятствует рефлюксу желудочного содержимого в пищевод. Среди компонентов пищеводно-желудочного перехода основную антирефлюксную функцию несет нижний пищеводный сфинктер (НПС). НПС представлен комбинацией циркулярных мышечных волокон пищевода и косых мышечных волокон желудка. За счет этого толщина мышечного слоя не равномерная в этой зоне – наибольшая в проекции большой кривизны и наименьшая в области малой кривизны (Jackson A.J., 1978; Liebermann-Meffert D. et al., 1979).

С помощью метода внутрисветной манометрии удалось выяснить, что давление в просвете пищевода в области НПС ассиметрично – наибольшее в области левой и задней стенок, наименьшее в области правой и передней стенок (Kwiatek M.A. et al., 2011).

Таким образом, неравномерное давление в области НПС может являться причиной ассиметричного распределения патологических процессов, возникающих в области пищеводно-желудочного перехода (Okada M. et al., 2015). Помимо СМВ, чаще всего локализующегося в области правой стенке (малой кривизны) пищеводно-желудочного перехода, такие заболевания этой области, как эрозивное поражение при эзофагите легкой степени тяжести, короткий сегмент пищевода Барретта, неоплазия при пищеводе Барретта также чаще всего обнаруживались по правой стенке дистального отдела пищевода (Katsube T. et al., 2006; Moriyama N. et al., 2006; Okita K. et al., 2008). Особое значение анатомии пищеводно-желудочного перехода, как фактор риска развития СМВ представлено в исследовании Д.А. Пискова и соавт.(2017).

Таким образом, СМВ на сегодняшний является актуальной проблемой для хирурга, занимая второе место среди ОГДК не варикозной этиологии. Патогенез заболевания достаточно хорошо изучен и воспроизведен в ряде экспериментов. Причиной развития заболевания чаще всего является употребление алкоголя. Основная масса пациентов доставляется в приемное отделение в состоянии алкогольного опьянения или абстиненции. Меньшая часть больных не имеет алкогольного анамнеза. По нашим наблюдениям, язвенная болезнь в стадии обострения является не редкой причиной развития СМВ. Данный вопрос не достаточно описан в научной литературе. На наш взгляд, такая форма заболевания имеет особенности и требует анализа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационное исследование состояло из 4 этапов (Таблица 11). Первый этап посвящен ретроспективному исследованию, в котором проведен анализ частоты, причин и результатов лечения больных с гастродуоденальными кровотечениями с применением общеизвестных методов в ГБУЗ РБ Белорецкой центральной районной клинической больнице за период 2008-2018 гг. Вторым этапом посвящен клиническому исследованию, в частности, разработке прогностической шкалы для оценки степени риска развития рецидива язвенного кровотечения и алгоритма выбора лечебной тактики. Были выявлены клинические, лабораторные и эндоскопические критерии, связанные с наступлением РК. Определялась степень значимости каждого отдельно взятого критерия для наступления РК, на основании чего была сформирована шкала прогноза РК. На третьем этапе проводится проверка качества прогноза разработанной шкалы и сравнение ее с аналогами (mGBS, RS). Для проверки качества прогноза новой шкалы использована альтернативная группа пациентов с язвенными кровотечениями. На четвертом этапе проводится внедрение в клиническую практику разработанной прогностической системы и алгоритма выбора лечебной тактики. Для оценки эффективности разработанного алгоритма проведено проспективное исследование с непараллельным историческим контролем. В лечено-диагностическом процессе проспективной группы применялись разработанный алгоритм и прогностическая шкала. Результаты лечения сравнивались с данными ретроспективной группы, в лечении которой применялся традиционный подход. Сравнение результатов лечения проводилось по таким показателям, как частота РК, оперативная активность, общая и послеоперационная летальность.

Таблица 11 - Этапы диссертационного исследования

№	Дизайн исследования	Цель исследования	Количество пациентов
1	Ретроспективное	Анализ результатов лечения	472
2	Ретроспективное «случай-контроль»	Разработка прогностической шкалы	240
3	Ретроспективное	Определение качества прогноза и сравнение с аналогами разработанной шкалы	100
4	Перспективное с непараллельным историческим контролем	Внедрение в клиническую практику, проверка эффективности разработанного алгоритма выбора лечебной тактики	224

Для первого этапа исследования анализировались все без исключения случаи кровотечений из верхних отделов ЖКТ за 10-летний период. Критерии включения больных на втором, третьем и четвертом этапах исследований были следующими: согласие пациента, клинические проявления гастроуденального кровотечения (рвота свежей или измененной кровью, мелена, коллапс); язва желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК) в качестве источника кровотечения; диагностическая гастроскопия, клинические и биохимические анализы, выполненные в течение 2 часов от момента поступления. Критерии исключения больных из исследования: возраст менее 18 лет, наличие варикозного расширения вен пищевода или желудка, признаки кровотечения из нижних отделов ЖКТ, наличие у пациента гемофилии, наличие у пациента цирроза печени.

2.2 Общая характеристика клинического материала

1 этап

В качестве материала для 1 этапа исследования использован анализ результатов лечения 472 случаев ОГДК не варикозной этиологии, находившихся на госпитализации в 1 хирургическом отделении Белорецкой центральной районной

клинической больницы в период с 2008 по 2018 гг. Все пациенты госпитализировались по экстренным показаниям. В приемном отделении каждый из них был осмотрен врачом-хирургом. Производился сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни. Объективный статус описывался по стандартной методике. Всем пациентам с подозрением на ОГДК проводилось пальцевое ректальное исследование. По показаниям устанавливался назогастральный зонд. В приемном отделении также выполнялся клинический минимум – анализ крови клинический и общий анализ мочи. При наличии признаков ОГДК пациенту выполнялась гастроскопия. При описании состояния источника кровотечения использовалась общепринятая классификация J. A. Forrest (1974). По тяжести состояния пациенты госпитализировались в отделение АРИТ или в хирургическое отделение.

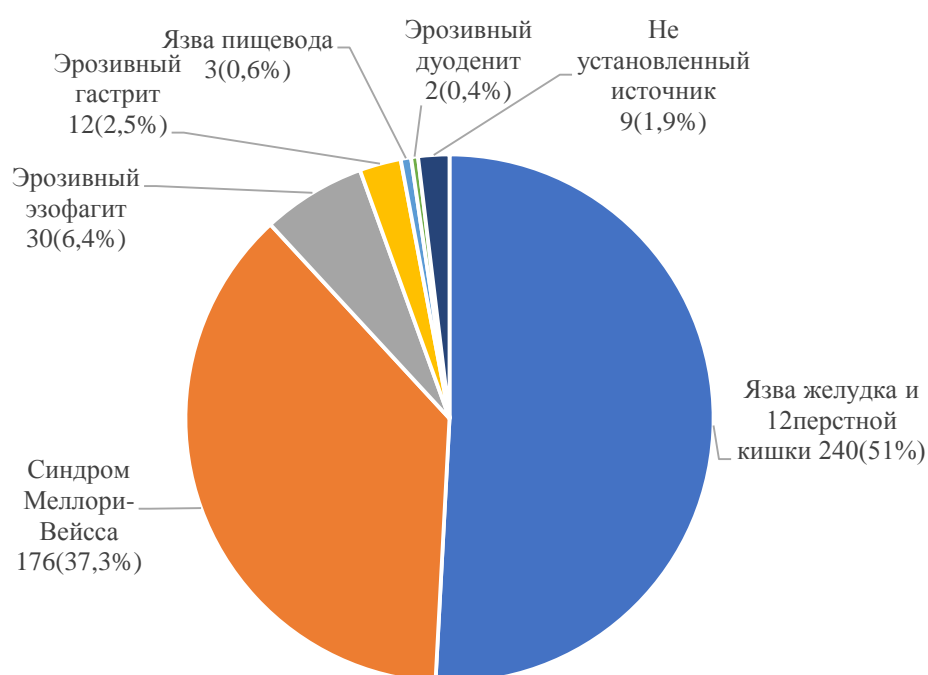


Рисунок 1 – Структура кровотечений из верхних отделов ЖКТ не варикозной этиологии за период 2008-2018 гг

Источниками кровотечения являлись различные заболевания пищевода, желудка и 12перстной кишки. Распределение по нозологиям представлено на рисунке 1.

Из всего спектра нозологических форм, вызывающих кровотечение из верхних отделов ЖКТ, для хирурга наибольший интерес представляют язвенные кровотечения и синдром Меллори-Вейсса. Именно эти заболевания являются наиболее частыми причинами кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

Язвенные кровотечения

За анализируемый период в хирургическом отделении нашей клиники было пролечено 240 пациентов с язвенным кровотечением, что составило 51% от числа всех неварикозных кровотечений. По нашим данным язвенные кровотечения встречаются у людей разных возрастных групп, но основная доля наблюдений приходилась на возрастной интервал от 41 до 60 лет (50% больных). Мужчины болеют чаще чем женщины, по нашим данным соотношение составляет 3:1 соответственно (Таблица 12). Средний возраст пациентов составил 54 ± 1 год.

Таблица 12 - Распределение пациентов с язвенными кровотечениями по полу и возрасту

Возраст	Мужчины	Женщины	Всего
Моложе 30	24 (10%)	1 (0,4%)	25 (10,4%)
31-40	16 (6,7%)	3 (1,3%)	19 (7,9%)
41-50	36 (15%)	11 (4,6%)	47 (19,6%)
51-60	62 (25,8%)	11 (4,6)	73 (30,4%)
61-70	23 (9,6%)	10 (4,2%)	33 (13,6%)
Старше 70	25 (10,4%)	18 (7,5%)	43 (17,9)
Всего	186 (77,5%)	54 (22,5%)	240 (100%)

При анализе выявлено, что почти половина (48%) пациентов обратились за медицинской помощью спустя более 24 часов от момента начала заболевания (Рисунок 2).

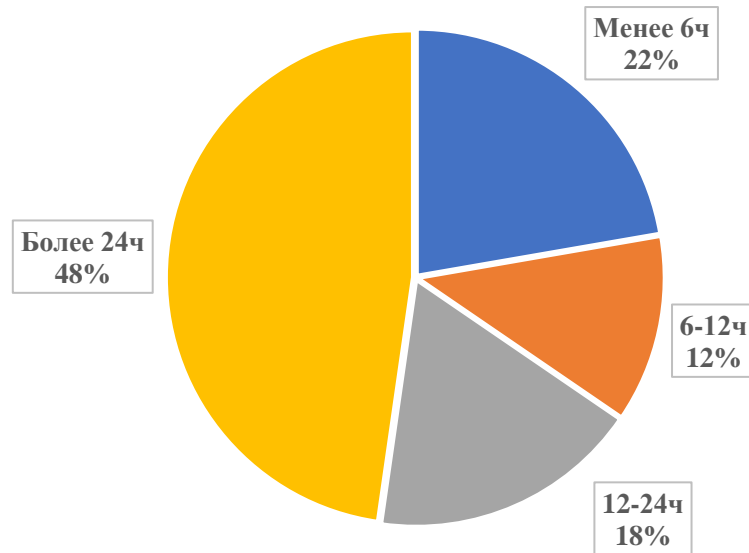


Рисунок 2 – Время поступления пациентов с язвенным кровотечением от момента начала заболевания

Наиболее постоянными жалобами при ОГДЯК являются рвота кровью или «кофейной гущей» и мелена. Обращает на себя внимание, что в практически в половине случаев (49%) у больных рвота отсутствовала (Рисунок 3).

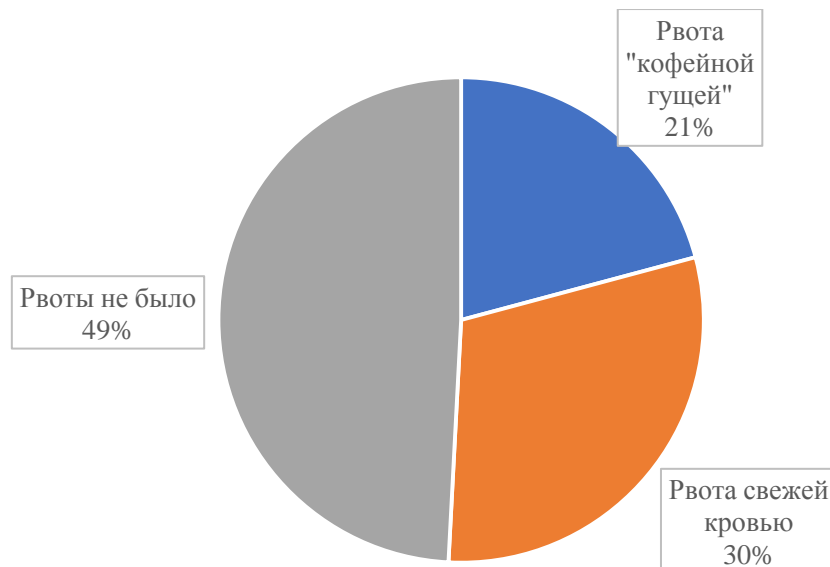


Рисунок 3 – Наличие рвоты у пациентов с язвенными кровотечениями

Более постоянным симптом, по нашим наблюдениям, является мелена - 78% наблюдений (Рисунок 4). У 78 пациентов (32,5%) были выявлены оба симптома. И лишь у 12 пациентов (5%) не было ни мелены, ни рвоты. У остальных 150 больных (62,5%) был выявлен один из симптомов.

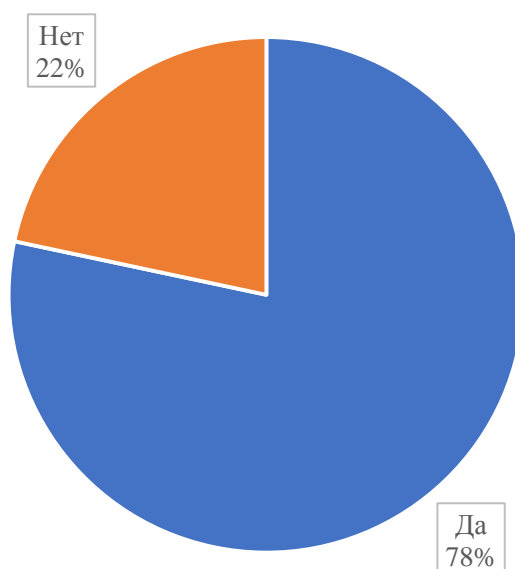


Рисунок 4 – Наличие мелены у пациентов с язвенным кровотечением

При сборе анамнеза удалось выяснить, что 81 пациент (33,8%) ранее переносили язвенную болезнь. Остальные не имели указаний на язвенный анамнез. 55 пациентов (22,9%) находились на момент госпитализации в состоянии алкогольного опьянения или употребляли спиртное накануне.

У 40 (16,7%) пациентов удалось установить связь между приемом НПВС или антикоагулянтов и язвенным кровотечением (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота приема НПВС или антикоагулянтов у пациентов с ОГДК

Препарат	Количество наблюдений
Аспирин и его аналоги	20 (8,3%)
Другие НПВС	14 (5,8%)
Варфарин	3 (1,3%)
Тромболизис	1 (0,4%)
Другие	2 (0,8%)

Всем пациентам в кратчайшие сроки проводилась диагностическая гастроскопия. У 213 пациентов (88,8%) удалось установить источник кровотечения при первичном осмотре. 27 пациентам (11,3%) потребовалось выполнение повторной гастроскопии после дополнительной подготовки желудка. Для описания состояния язвы на момент гастроскопии использовалась классификация J.A. Forrest. Стоит отметить, что язва классифицировалась как Forrest 3 (чистое дно язвы) при наличии клинических проявлений ОГДК. Более чем в половине случаев язва была под кровавым сгустком (27%) или с налетом гематина на дне (26%). В 3% случаев не удалось характеризовать источник кровотечения (Рисунок 5).

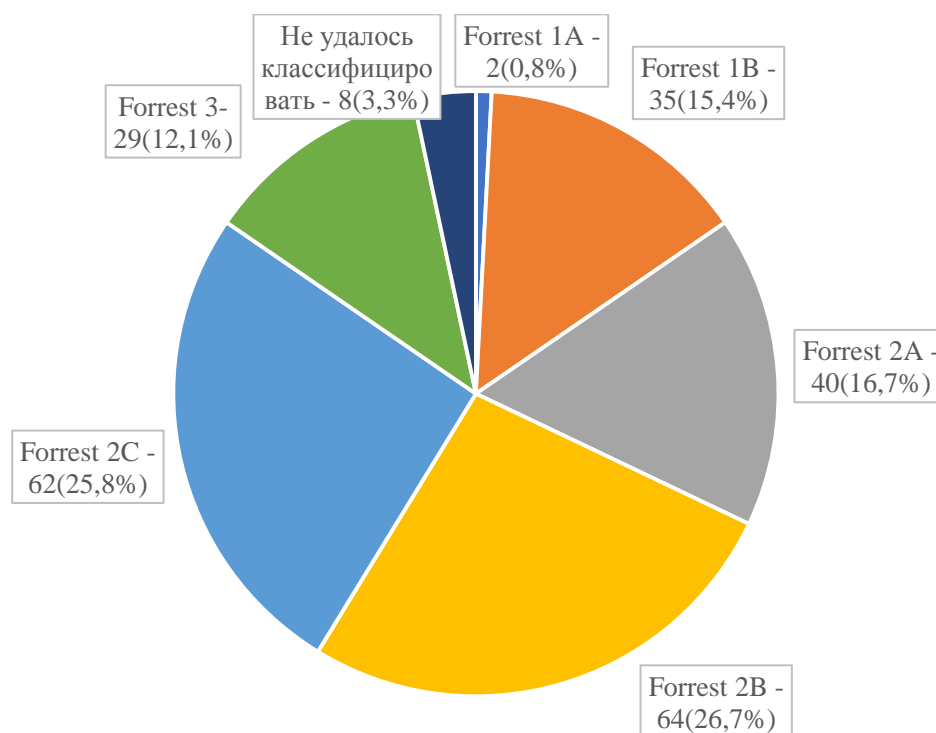


Рисунок 5 – Характеристика кровоточащих язв по классификации Forrest

Локализация язвы имеет важное значение как для прогнозирования возможного рецидива кровотечения, так и для выбора способа оперативного пособия. По локализации язвы распределение было следующим – язва желудка – 151 (62,9%), язва ДПК – 89 (37,1%). Кровоточащие язвы наблюдались в следующих отделах желудка и ДПК – кардиальный отдел желудка, тело желудка (включая большую кривизну, переднюю и заднюю стенку), малая кривизна желудка,

антральный отдел, передняя, верхняя, нижняя и задняя стенки ДПК. Данные о частоте той или иной локализации представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Локализация кровоточащих язв

Локализация	Количество наблюдений	%
Кардиальный отдел	13	5,4%
Тело желудка	39	16,3%
Малая кривизна	49	20,4%
Антральный отдел	50	20,8%
Передняя стенка ДПК	36	15%
Верхняя стенка ДПК	18	7,5%
Нижняя стенка ДПК	6	2,5%
Задняя стенка ДПК	29	12,1%

В исследуемой группе у 56 больных (23,3%) язвы были острыми, в остальных случаях хроническими (76,7%). Основная часть острых язв локализовалась в желудке – 52, и только 4 в ДПК. У 69 пациентов (28,8%) поражение носило множественный характер (2 и более язвы). Из них 55 случаев желудочной локализации.

Все пациенты находились в круглосуточном стационаре. Медиана длительности стационарного лечения составила 13 койко-дней с интерквартильным размахом от 10 до 18.

Синдром Меллори-Вейсса

По нашим наблюдениям СМВ занимает второе место в качестве источника неварикозных гастродуоденальных кровотечений - 176 пациентов (37,3%).

СМВ встречаются у людей разных возрастных групп, но основная доля наблюдений приходилась на возрастной интервал от 31 до 50 лет (48,3% больных). Мужчины болеют значительно чаще чем женщины (84,7% и 15,3% соответственно). Подробные данные о распределения больных по полу и возрасту представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Распределение больных с СМВ по полу и возрасту

Возраст	Мужчины	Женщины	Всего
Моложе 30	25 (14,2%)	3 (1,7%)	28 (15,9%)
31-40	44 (25%)	2 (1,1%)	46 (26,1%)
41-50	29 (16,5%)	10 (5,7%)	39 (22,2%)
51-60	32 (18,2%)	7 (4,0%)	39 (22,2%)
61-70	12 (6,8%)	3 (1,7%)	15 (8,5%)
Старше 70	7 (4,0%)	2 (1,1%)	9 (5,1%)
Всего	149 (84,7%)	27 (15,3%)	176 (100%)

По нашим наблюдениям большая часть поступали в стационар в ранние сроки от момента начала заболевания - 30% больных госпитализирована в первые 6 часов. Примерно такое же количество обращались за медицинской помощью в поздние сроки – 29% больных госпитализирована более чем через 24 часа от момента начала заболевания (Рисунок 6).

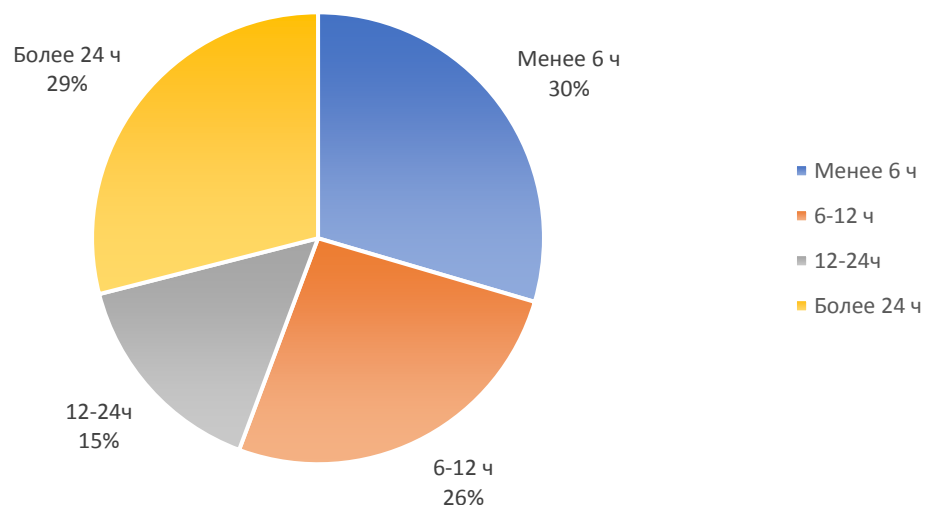


Рисунок 6 – Время поступления пациентов с синдромом Меллори-Вейсса

СМВ не имеет специфических жалоб. Характерны симптомы, встречающиеся при других видах ЖКК. Наиболее частым симптомом по нашим данным является рвота – 155 пациентов (88,1%). У 111 из них (63,1%) была рвота свежей кровью, у 44 (25%) – рвота «кофейной гущей». Примечательно, что у 21 пациент рвоты не отмечалось, а заболевание проявлялось меленой или синкопальным состоянием. При пальцевом ректальном исследовании дегтеобразный стул выявлен примерно в половине случаев – 92 пациента (52,3%). У 73 (41,4%) пациентов наблюдались оба симптома одновременно. В 2 случаях и вовсе не было ни рвоты, ни мелены.

Диагноз СМВ устанавливался эндоскопически. Всем пациентам с подозрением на ОГДК выполнялась гастроскопия. При выявлении разрыва слизистой, производилось его описание. По локализации нами выделялись разрывы слизистой пищевода, пищеводно-желудочного перехода и желудка. Чаще всего разрыв локализовался в области пищеводно-желудочного перехода (71 пациент – 40,3%). На слизистой пищевода у 55 пациентов (31,3%), слизистой желудка у 43 пациентов (23,3%). Выделение уровня разрыва, на наш взгляд, имеет значение при использовании в гемостатических целях зонда Блэкмора.

По нашим наблюдениям, разрыв чаще локализовался по правой стенке (в области малой кривизны) – 52 случая (29,5%). Несколько реже повреждение обнаруживалось по задней стенке – 38 пациентов (21,6%). Реже всего разрывы наблюдались по левой и передней стенкам – 26 (14,8%) и 19 (10,8%) случаев соответственно. Повреждения носили множественный характер у 17 пациентов (9,7%), в остальных случаях носили одиночный характер.

Для описания состояния гемостаза в области надрыва нами применялась классификация Forrest. Струйного кровотечения при СМВ по нашим наблюдениям не встречалось. Продолжающееся кровотечение, как правило, носило капиллярный или венозный характер и обозначалось, как Forrest 1В. Изменения, характерные для Forrest 2А (тромбированная культия сосуда), при СМВ мы не наблюдали. Надрыв слизистой под кровяным сгустком без признаков продолжающегося кровотечения характеризовался как Forrest 2В. Разрывы слизистой с налетом гематина на дне

обозначались нами, как Forrest 2С. Наличие чистого фибрина на дне повреждения характеризовалось, как Forrest 3. Распределение пациентов в зависимости от типа гемостаза представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Состояние гемостаза по классификации Forrest

Уровень кровотечения по Forrest	Количество
1В (продолжающееся кровотечение)	45 (25,6%)
2В (надрыв под сгустком)	69 (39,2%)
2С (гематин на дне надрыва)	35 (19,9%)
3 (надрыв под фибрином)	19 (10,8%)
Не удалось классифицировать	8 (4,5%)

32 пациента (18,2%) на момент госпитализации находились в состоянии геморрагического шока. Из них у 5 пациентов был шок 3ст, САД менее 60 мм.рт.ст., ШИ более 2.

56 пациентам (31,8%) потребовалось проведение интенсивной терапии в условиях отделения АРИТ. 26 пациентам (14,7%) с гемостатической целью проводилось переливание свежзамороженной плазмы. Переливание эритроцитарной массы потребовалось 14 пациентам (8,0%).

Все пациенты находились на стационарном лечении в хирургическом отделении. Минимальный срок пребывания – 1 койко-день, максимальный – 25 койко-дней. Медиана длительности стационарного лечения составила 7 койко-дней с интерквартильным размахом от 6 до 9.

2 этап

С целью формирования шкалы прогноза РК в исследование были включены 240 пациентов с язвенным кровотечением, пролеченных на базе Белорецкой ЦРКБ. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу («основная») включены 52 пациента у которых случился РК; во 2 группу («контрольная») включены 188 пациентов, у которых РК не произошло. Исследуемые группы сопоставимы по возрасту и полу. В 1 группе – 44 (84,6%) мужчины и 8 (15,4%) женщин, возрастом

от 19 до 92 лет. Во 2 группе – 142 (75,5%) мужчины и 46 (24,5%) женщин, возрастом от 17 до 88 лет. Различия по половому составу статистически не значимы (критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса $p=0,230$). Средний возраст 1 группы составил $54,9 \pm 2,6$ года, 2 группы – $54,2 \pm 1,2$ года (t-критерий Стьюдента $p=0,783$). Формируя группы таким образом, мы руководствовались целью выявить статистически значимые критерии (клинические, эндоскопические и лабораторные), которые могут оказывать влияние на наступление РК.

Таблица 17 – Характеристика групп сравнения

Характеристика	1 группа (РК произошел)	2 группа (РК не было)
Количество, n	52	188
Возраст:		
Медиана, лет(ИР)	55 (44-70)	55 (45-63)
Максимальный, лет	19	18
Минимальный, лет	92	88
Пол:		
Мужчины, n(%)	44 (84,6%)	142 (75,5%)
Женщины, n(%)	8 (15,4%)	46 (24,5%)
Симптомы:		
Рвота, n(%)	27 (51,9%)	92 (48,9%)
Мелена, n(%)	41 (78,8%)	141 (75%)
Коллапс, n(%)	23 (44,2%)	42 (22,3%)
Локализация		
Желудок, n(%)	32 (61,5%)	119 (63,3%)
ДПК, n(%)	20 (38,5%)	69 (36,7%)
Неблагоприятные исходы:		
Оперативное лечение, n(%)	41 (78,8%)	14 (7,4%)
П/операционная летальность, n(%)	11 (26,8%)	Не было
Общая летальность, n(%)	14 (26,9%)	1 (0,5%)

В 1 группе был прооперирован 41 пациент (оперативная активность - 78,8%). Распределение по способам оперативного пособия было следующее – 35

пациентов – прошивание кровоточащей язвы; 3 пациента - иссечение кровоточащей язвы; 2 пациента – реконструктивная резекция по Ру; 1 пациент – резекция желудка по Бильрот-2 в модификации Гофмейстера-Финстерера. Операция при рецидиве язвенного кровотечения проводится по жизненным показаниям, поэтому мы придерживались минимального объема при таких вмешательствах. Послеоперационная летальность в основной группе составила 26,8% (11 пациентов).

Во 2 группе было прооперировано 14 пациентов (оперативная активность – 7,4%). Объем вмешательств – 8 пациентам выполнена резекция желудка, 6 пациентам – прошивание кровоточащей язвы. Послеоперационной летальности не было. Полученные результаты в очередной раз подтверждают, что оперативные вмешательства, выполняемые на фоне рецидива кровотечения сопровождаются очень высокой послеоперационной летальностью. Общая характеристика групп сравнения представлен в таблице 17.

В основной группе чаще встречались кровотечения уровня Forrest 2А (31%), а в контрольной Forrest 2С (30%). Также обращает внимание тот факт, что эндотип 2В встречается в обеих группах примерно с одинаковой долей – 27% и 29%. Распределение в группах по классификации Forrest представлено на рисунке 7.

Распределение по локализации источника кровотечения в группах имеют схожий характер. В основной группе - язва желудка встречалась в 61,5% (32 пациентов), язва ДПК в 38,5% (20 пациентов). В контрольной группе в 63,3% (119) язва локализовалась в желудке, в 36,7% (69) в ДПК.

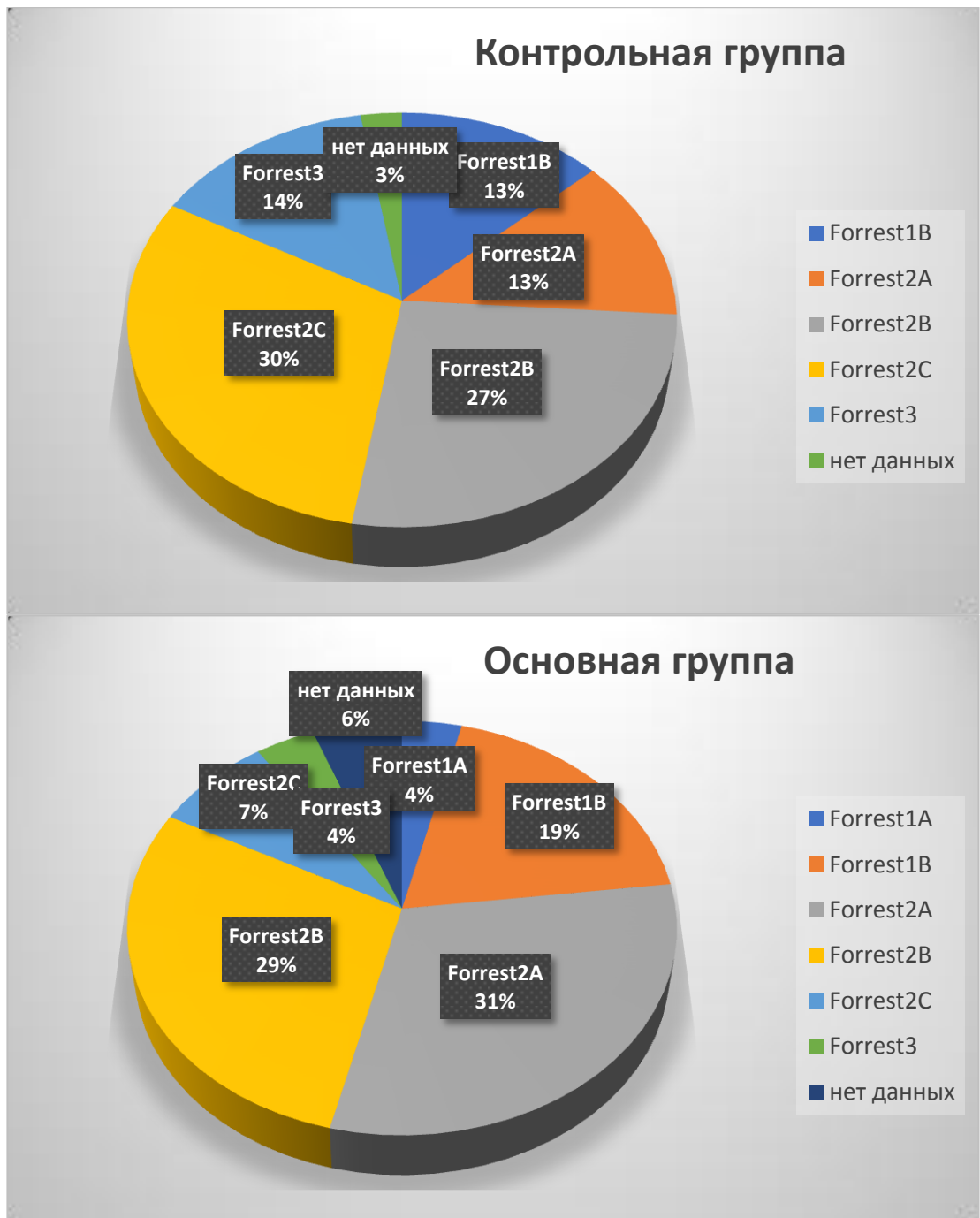


Рисунок 7 – Распределение пациентов в исследуемых группах по уровню кровотечения

3 этап

С целью оценки качества прогноза разработанной шкалы в исследование было включено 100 пациентов, пролеченных по поводу язвенного кровотечения в хирургическом отделении Больницы скорой медицинской помощи г. Уфы. Общая характеристика групп сравнения представлена в Таблице 18.

Таблица 18 – Общая характеристика исследуемой группы пациентов

Характеристика	Количество
Возраст, лет	
Минимальный	18
Максимальный	85
Медиана (интерквартильный размах)	56 (45-65)
Пол	
Мужчины	77 (77%)
Женщины	23 (23%)
Симптомы:	
Рвота	54 (54%)
Мелена	74 (74%)
Коллапс	15 (15%)
Локализация:	
Желудок	59 (59%)
ДПК	41 (41%)
Уровень кровотечения по Forrest:	
1А	1 (1%)
1В	16 (16%)
2А	18 (18%)
2В	28 (28%)
2С	24 (24%)
3	13 (13%)
Неблагоприятные исходы:	
Рецидив	21 (21%)
Летальный исход	5 (5%)

Для того чтобы оценить качество прогноза РК разработанной шкалы использован метод ROC-кривых (Metz С.Е., 1973, 1975; McNeil В.Ј. et al., 1975), которые показывают зависимость верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев. По оси «у» откладывается значение чувствительности (sensitive - SE), по оси «х» – 1 – специфичность (specificity - SP) Эффективный диагностический тест должен иметь кривую, проходящую в левом верхнем углу системы координат. Если же кривая близка к диагональной линии, то тест можно считать бесполезным.

Количественной оценкой кривой является площадь под ней – area under ROC-curve (AUROC). Значения AUROC, отражающие качество диагностического теста, следующие:

AUROC = 0,9-1,0 – отличное качество

AUROC=0,8-0,9 – высокое качество

AUROC=0,7-0,8 – хорошее качество

AUROC=0,6-0,7 – среднее качество

AUROC=0,5-0,6 - плохое качество.

В качестве сравнения использованы самые цитируемые в мировой научной литературе на сегодняшний день прогнозные шкалы – Glasgow-Blatchford score (GBS) и Rockall score (RS). Для удобства анализа использована модифицированная шкала GBS (mGBS) – в отличие от классической, в mGBS исключены качественные переменные (заболевания сердца и печени в анамнезе, мелена и потеря сознания). В исследованиях T. Curdia Goncalves et al. (2018) и A. Shahrami et al. (2018) продемонстрировано, что классическая и модифицированная GBS имеют схожие результаты в прогнозировании неблагоприятных исходов. В качестве прогнозируемого события выбран РК.

4 этап

Для оценки эффективности применения разработанного алгоритма выбора лечебной тактики в клинической практике проведено проспективное исследование с непараллельным историческим контролем. В проспективную группу (основную) включено 64 пациента с язвенными кровотечениями. Все пациенты проходили стационарное лечение в условиях хирургического отделения Белорецкой центральной районной клинической больницы в период с 2019 по 2021гг. На диагностическом и лечебном этапах применялся стандартизированный подход с применением оригинальной шкалы и разработанного алгоритма выбора лечебной тактики. В течение 2х часов от момента поступления пациентам проводилась диагностическая гастроскопия с возможным терапевтическим этапом. Показанием к хирургическому лечению, согласно разработанному

алгоритму были: 1) продолжающееся кровотечение при безуспешном эндоскопическом гемостазе; 2) высокий риск РК из хронической язвы по разработанной шкале; 3) РК из хронической язвы. Стоит отметить, что РК из острой язвы мы не считали показанием к оперативному кровотечению, учитывая тот факт, что острые язвы хорошо поддаются эндоскопическому гемостазу.

В ретроспективную группу (сравнения) включено 160 пациентов с язвенными кровотечениями, находившихся на стационарном лечении Больницы скорой медицинской помощи г. Уфы в 2017г. К прогнозированию РК не применялся стандартизированный подход - стратификация риска РК не применялась у каждого пациента, а для прогнозирования могли использоваться различные шкалы. При выборе оптимальной лечебной тактики руководствовались традиционным подходом. Показанием к оперативному лечению служили: 1) продолжающееся кровотечение при безуспешном эндоскопическом гемостазе; 2) рецидив язвенного кровотечения.

2.3 Методы обследования больных

Диагноз ОГДК выставлен на основании клинических данных, лабораторных и инструментальных методов обследования. Пациенты доставлялись в приемное отделение по линии СМП, по направлению из поликлиники или самообращением. В приемном покое пациента с подозрением на ОГДК осматривал хирург. Производился тщательный сбор жалоб и анамнеза. Клиническое обследование также включало осмотр, аускультацию, пальпацию, пальцевое ректальное исследование, измерение АД (по стандартному методу Короткова) и пульса, шокового индекса (ШИ), оценку общего состояния больного.

Основным методом диагностики ОГДК является эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Установить источник кровотечения при первичной гастроскопии удается в 98,6% случаев по данным авторов (Мельник И.В., 2019). Стоит отметить, что время выполнения диагностической гастроскопии регламентировано только для язвенных кровотечений – не позднее 1,5 часов от

момента поступления в приемное отделение (приказ МЗ РФ № 203н от 10.05.2017). Для других источников нет четких рекомендаций о времени выполнения ЭГДС. Зарубежные рекомендации говорят о необходимости выполнения диагностической ЭГДС у пациентов с клиникой кровотечения в течение 24 часов от момента поступления, при этом, не уточняя тип кровотечения (Barkun A.N. et al, 2019). Данные по ранней эндоскопии оценивались отдельно для пациентов с низким и высоким риском развития неблагоприятных исходов (смерть, повторное кровотечение). У пациентов с низким риском неблагоприятных исходов не выявлено связи между результатами лечения и временем выполнения гастроскопии (Kumar N.L. et al., 2017; Laursen S.B. et al., 2017). Мета-анализ 20 исследований показал, что пациенты, госпитализированные в нерабочие часы (выходные дни, ночное время) реже подвергались ранней гастроскопии и имели более высокий уровень летальности (Xia X.F. et al., 2018). S.H. Cho et al. (2018) выявили снижение уровня летальности в группе пациентов, которым гастроскопия выполнялась в первые 6 часов (в сравнение с группой, где исследование выполнялось в сроки 6-24 ч).

В нашей клинике принята тактика назначения диагностической гастроскопии в ближайшие 1,5ч от момента поступления пациента с ОГДК. Исследование проводилось на фиброгастроскопах Olympus GIF-E3, видеогастроскопе Olympus GIF-Q150. Если установить источник кровотечения не удавалось при первичной гастроскопии, пациенту проводилась подготовка желудка с помощью промывания через толстый назогастральный зонд.

Проводились лабораторные исследования. Анализ крови клинический выполнялся на аппарате Ast-Diff 2 фирмы Beckman Coulter (США). Анализ крови биохимический выполнялся на аппарате Synchron CX-9 pro фирмы Beckman Coulter (США). Всем пациентам выполнялось электрокардиографическое исследование сердца на аппарате ЭК1Т-1/3-07 Аксион.

2.4 Методы эндоскопического гемостаза, применявшиеся в лечении

Показанием для эндоскопического гемостаза служило: 1) продолжающееся кровотечение; 2) нестабильно остановившееся кровотечение (уровень 2А и 2В по Forrest); 3) рецидив кровотечения из острой язвы. Остановка кровотечения проводилась в эндоскопической манипуляционной, палате интенсивной терапии отделения АРИТ или в условиях операционной. Для более эффективного выполнения манипуляции оказывалось анестезиологическое пособие. При стабильном состоянии пациента проводилась внутривенная седация. При нестабильном состоянии пациента эндоскопический гемостаз проводился под эндотрахеальным наркозом.

Применялись следующие виды эндоскопического гемостаза: 1) монополярная коагуляция; 2) клипирование; 3) аргонплазменная коагуляция; 4)инфильтрационный гемостаз. Стоит отметить, что инфильтрационный гемостаз применялся лишь в качестве дополнительного метода.

Для клипирования мы использовали многоразовый клипатор Olympus NH-110LR(Япония) с клипсами NH-610-135L (Рисунок 8). Клипирование применялось только в тех случаях, когда применение этого метода было заведомо эффективно – при четкой визуализации культи кровоточащего сосуда или при острых язвах небольших размеров, когда имелась возможность полностью захватить дефект в бранши клипсы.

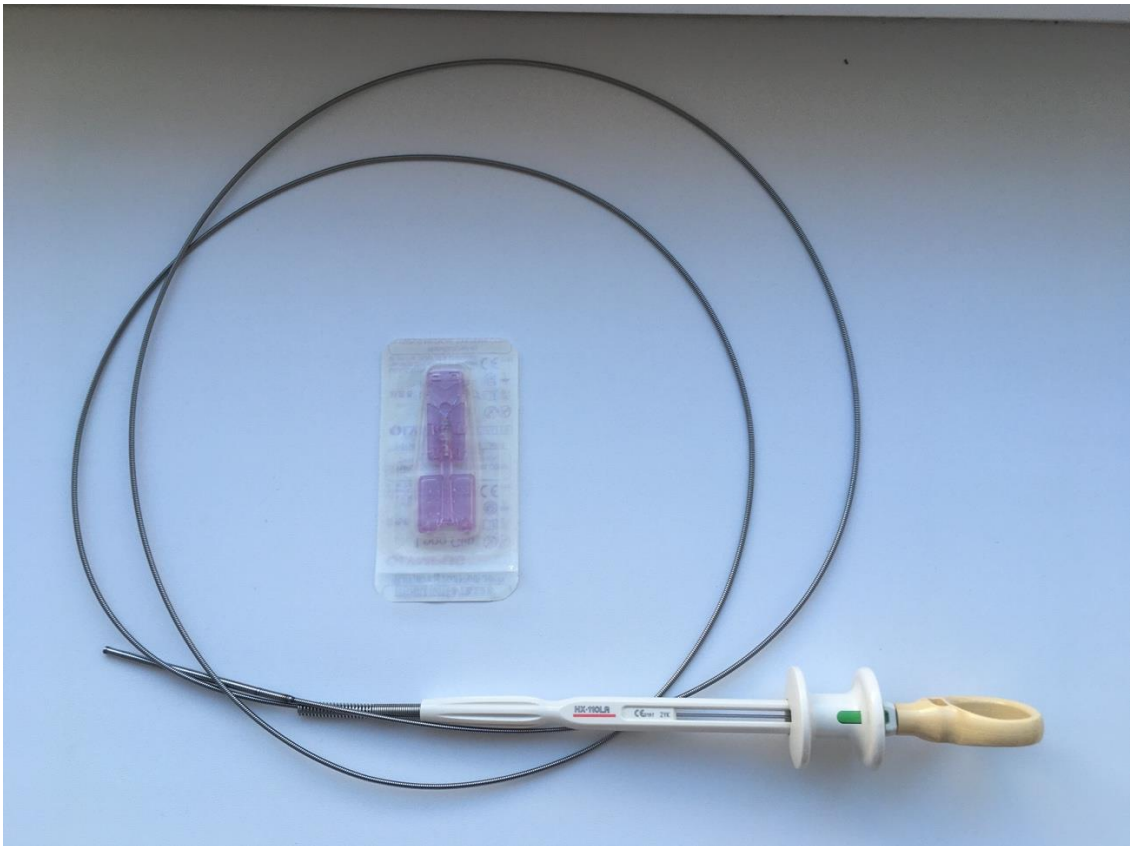


Рисунок 8 – Многоразовое клипирующее устройство Olympus HX-110LR(Япония) с одноразовой клипсой HX-610-135L

Для гемостаза с применением электротока использовался электрохирургический высокочастотный прибор Erbe Vio 300D (Германия) с блоком аргоноплазменной коагуляции APC 2 (Рисунок 9). Для монополярной коагуляции использовался режим Soft Coag. Мощность и эффект воздействия выбирались в зависимости от локализации язвы и ее размера и глубины. Для аргоноплазменной коагуляции выбирался режим Soft Coag для APC. Мощность воздействия и скорость потока газа также подбирались индивидуально в зависимости от ситуации.



Рисунок 9 – Электрохирургический высокочастотный прибор Erbe Vio 300D (Германия) с блоком аргонплазменной коагуляции APC 2

Для монополярной коагуляции использовались щипцы для горячей биопсии одноразового применения фирмы Medi-globe (Рисунок 10). Показаниями для выполнения эндоскопического гемостаза с помощью монополярной коагуляции были следующими – видимая культя кровоточащего сосуда или видимый кровоточащий дефект, при условии что клипирование по каким-либо причинам не выполнимо. Мы не использовали коаграспер при кровоточащих язвах ДПК, особенно локализованных по передней стенке, учитывая высокий риск перфорации.



Рисунок 10 – Щипцы для горячей биопсии Medi-Globe (Германия)

Для аргоноплазменной коагуляции использовался АПК-зонд фирмы Erbe (Рисунок 11). Метод аргоноплазменной коагуляции является наиболее щадящим из всех видов электрохирургического воздействия. Учитывая его не глубокое воздействие на ткани, мы применяли этот метод при любых локализациях язвы, в том числе и по передней стенке ДПК. Неоспоримым преимуществом методики является отсутствие контакта инструмента с тканями, что исключается эффект «приваривания». Агоноплазменную коагуляцию применяли при всех уровнях кровотечения, когда не визуализировался четко кровоточащий сосуд, а кровотечение носило диффузный характер.

Инфильтрационный гемостаз не рассматривался в качестве самостоятельного метода остановки кровотечения. Он применялся только в тех случаях, когда требовалось уменьшить интенсивность кровотечения для лучшей визуализации и дальнейшего применения других методов остановки. Использовался раствор адреналина гидрохлорида 0,1% раствор в разведение 1:10 с 0,9% раствор натрия хлорида.

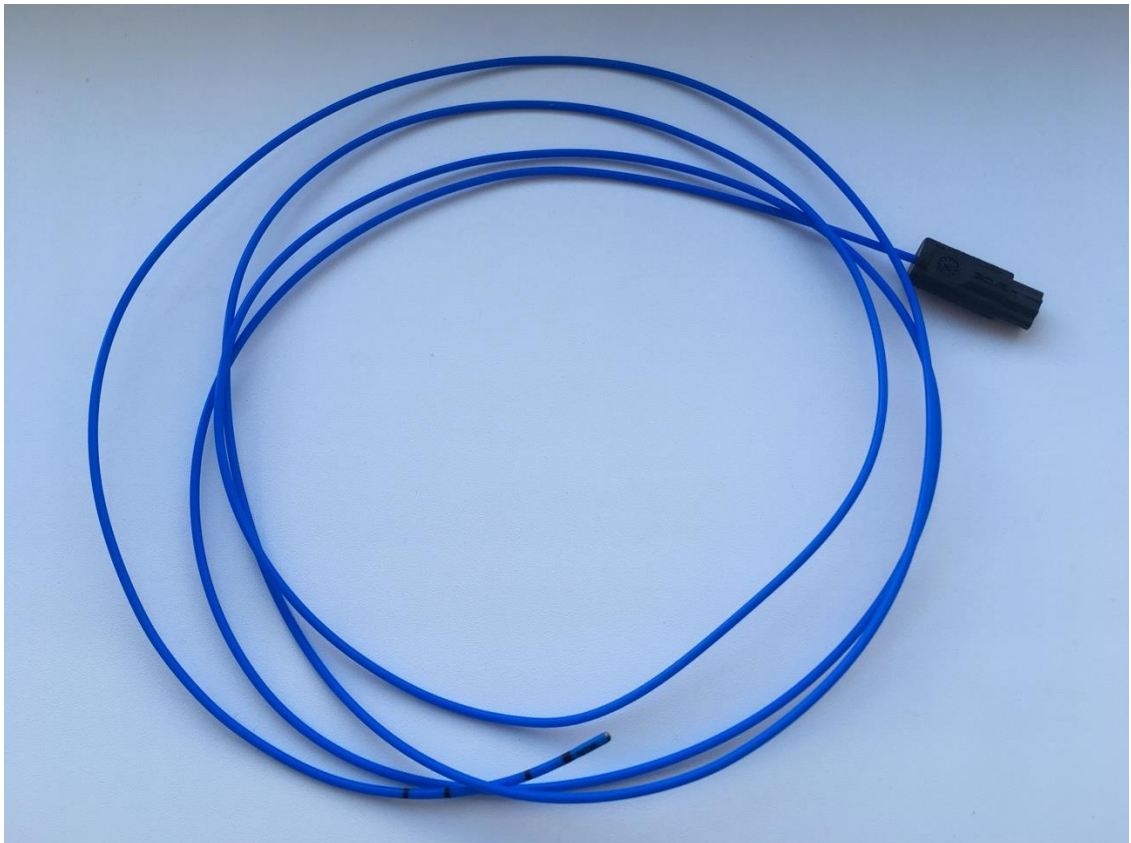


Рисунок 11 – Зонд для аргонплазменной коагуляции Erbe (Германия)

2.5 Используемые методы статистического анализа

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик - IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в

которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента по следующей формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где: M_1 и M_2 – сравниваемые средние величины, m_1 и m_2 – стандартные ошибки средних величин, соответственно.

Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U-критерия по следующей формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x$$

где n_1 – количество элементов в первой выборке, n_2 – количество элементов во второй выборке, n_x – количество элементов в большей выборке, T_x – сумма рангов в большей выборке.

Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия χ^2 по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

где i – номер строки (от 1 до r), j – номер столбца (от 1 до c) O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij , E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в

контрольной группе. Показатель отношения шансов рассчитывался исходя из полученных таблиц сопряженности по формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) по следующим формулам:

$$\text{Нижняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

$$\text{Верхняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости.

Для построения прогностической модели использовался метод дискриминантного анализа. В качестве зависимой переменной использовался показатель, принимающий два значения, которые кодировались, соответственно, как 1 (да) и 0 (нет). Независимыми переменными служили количественные показатели. Модель строилась по принципу возможности предсказания зависимой переменной исходя из значений измеренных факторных признаков и представлялась в виде следующего уравнения:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

где y – зависимая переменная, a_0 – константа, $a_{1...n}$ – коэффициенты регрессии, $x_{1...n}$ – независимые переменные (значения факторных признаков).

Статистическая значимость различий средних значений дискриминантной функции в обеих группах (центроидов) определялась при помощи коэффициента λ Уилкса.

Для оценки полученной прогностической модели, основанной на дискриминантной функции, рассчитывались показатели ее чувствительности и специфичности. Диагностическая эффективность модели определялась как доля верно предсказанных величин из общего числа проанализированных наблюдений.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с гастродуоденальными кровотечениями в условиях Белорезцкой центральной районной клинической больницы за период 2008-2018 гг

За исследуемый период в хирургическом отделении нашей клиники пролечено 472 пациента с кровотечением из верхних отделов ЖКТ не варикозной этиологии. Летальный исход случился у 20 пациентов. Общая летальность составила – 4,2%. Необходимо отметить, что этот показатель варьирует в зависимости от источника кровотечения (Таблица 19).

Таблица 19 - Показатели летальности при ОГДК различной этиологии

Источник кровотечения	Общее количество	Количество летальных случаев	Летальность, %
Синдром Меллори-Вейсса	176	3	1,2%
Язва желудка и 12 перстной кишки	240	15	6,3%
Эрозивный эзофагит	30	0	0
Эрозивный гастрит	12	0	0
Язва пищевода	3	0	0
Эрозивный дуоденит	2	0	0
Не установленный источник	9	2	22,2%

Дальнейший анализ посвящен язвенным кровотечениям и СМВ, как наиболее актуальным проблемам для врача-хирурга.

Язвенные кровотечения

В результате ретроспективного анализа удалось выявить, что заболеваемость язвенными кровотечениями в Белорезцком районе республики

Башкортостан за последние 10 лет не снизилась, оставаясь на стабильном уровне, имея некоторую тенденцию к увеличению (Рисунок 12). Например, заболеваемость в 2008 году составляла 21,4 случаев на 100000 населения, а в 2018 – 24,1 случай на 100000 населения. Многие авторы также отмечают тенденцию к росту заболеваемости язвенными кровотечениями, связывая это с увеличением количества пациентов, принимающих антикоагулянты и дезагреганты.



Рисунок 12 - Заболеваемость язвенными кровотечениями на территории Белорецкого района РБ за период 2008-2018 гг

Стоит отметить, что за анализируемый период, по техническим причинам в нашей клинике не применялся эндоскопический гемостаз, что, так или иначе, оказывало негативное влияние на результаты лечения.

Консервативная терапия проводилась согласно стандартам. При неэффективности консервативной терапии предпринималось оперативное лечение. Показаниями для оперативного лечения являлись: 1) продолжающееся кровотечение; 2) рецидив язвенного кровотечения в условиях стационара; 3) высокий риск развития рецидива кровотечения. Всего было прооперировано 55

пациентов (22,9%). Пациентов с язвой желудка оперировали несколько чаще (каждого 4го), чем с язвой 12перстной кишки (каждого 5го). Учитывая, что все операции проводились по экстренным показаниям с целью остановки кровотечения, чаще всего выполнялась гастротомия или дуоденотомия и прошивание кровоточащей язвы (Таблица 20).

Таблица 20 - Виды применявшихся оперативных пособий

Вид операции	Количество	%
Прошивание язвы	41	74,5%
Резекция желудка	9	16,4%
Иссечение язвы	3	5,5%
Реконструктивная резекция желудка	2	3,6%
Всего	55	

Безусловно, на выбор способа оперативного пособия влияло множество факторов, основными из которых являлись – локализация и размер язвы, общее состояние пациента, квалификация оперирующего хирурга. Резекция желудка выполнялась при хронических язвах больших размеров. 4 пациентам выполнена резекция по Бильрот-1 в объеме 2/3 желудка. 5 пациентам выполнялась резекция по Бильрот-2. Из них - 4 пациентам резецировано 2/3 желудка и у 1 пациента выполнена субтотальная резекция. Применялись модификации по Гофмейстеру-Финстереру (4 пациента) и по Бальфуру (1 пациент). У 2 пациентов в анамнезе уже была резекция желудка. В таком случае выполнялась реконструктивная резекция по Ру. Послеоперационная летальность составила 20% (11 пациентов). Средний возраст умерших в послеоперационном периоде пациентов составил $59,9 \pm 4,3$ года. Основной причиной летального исхода явилась конкурирующая патология. Все пациенты имели декомпенсированные хронические заболевания, такие как – хроническая ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение. У 2 пациентов

конкурирующим было острое состояние – токсическое действие спиртов. У 1 пациента был диссеминированный туберкулез. Смерть наступала в результате развития полиорганной недостаточности на фоне остановленного хирургическим способом язвенного кровотечения. Стоит отметить, что после резекций желудка летальных исходов не было. Все 11 случаев наступали после прошивания язв. Стоит отметить, что на высоте РК, по экстренным показаниям, был прооперирован 41 пациент (74,5% от общего количества прооперированных). Хирургическое лечение на фоне РК сопровождалось высокой послеоперационной летальностью и составило 26,8% (11 пациентов). В то же время, 14 пациентам хирургическое лечение проводилось по срочным показаниям в связи с высоким риском наступления РК. Среди этих пациентов не было послеоперационной летальности. Указанные данные подтверждают преимущественно оперативного лечения, проводимого по срочным показаниям у пациентов с высоким риском РК при язвенной болезни, в сравнении с экстренными операциями на фоне РК.

В общей группе рецидив язвенного кровотечения случился у 52 пациентов (21,7%). При этом необходимо отметить что не наблюдалось значимой разницы у пациентов с различной локализацией – рецидив кровотечения у пациентов с язвой желудка и 12перстной кишки возникал в 21,5% и 22,2% случаев соответственно.

Всего при язвенных кровотечениях летальный исход случился у 15 пациентов (6,3%). Показатель летальности несколько выше у пациентов с язвой желудка (8,4% при язвах желудка и 4,4% при язвах ДПК). Уровень летальности значительно выше в группе пациентов с рецидивом кровотечения – 26,9% (14 пациентов из 52). Среди пациентов без рецидива кровотечения летальный исход наступил у 1 пациента из 188 (0,53%). Данные результаты говорят о том, что РК увеличивает риск наступления летального исхода в десятки раз - OR=68,9 (95% CI 8,8-539,7), $p < 0,001$. Эти данные в лишний раз подчеркивают важность выявления на ранних этапах пациентов с высоким риском развития рецидива кровотечения. Сводные данные по результатам лечения язвенных кровотечений представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты лечения язвенных кровотечений в условиях Белорезкой ЦРКБ за период 2008-2018 гг

Показатель	Значение
Количество пациентов	240
Частота рецидивов	52 пациента(21,7%)
Оперативная активность	В общей группе - 55 (22,9%) Экстренные операции на высоте рецидива – 41 (74,5%) Срочные операции, выполненные у пациентов с высоким риском рецидива – 14 (25,5%)
Послеоперационная летальность	В общей группе – 20%(11 пациентов) После операций, выполненных на высоте РК – 11(26,8%) После срочных операций, у пациентов с высоким риском РК - 0
Летальность	15 пациентов(6,3%)

Синдром Меллори-Вейсса

Другой частой причиной кровотечения из верхних отделов ЖКТ является СМВ. По данным авторов, наиболее частой причиной развития СМВ является передозировка алкоголя. Из анамнеза удалось выяснить, что 127 (72,2%) пациентов употребляли алкоголь перед началом заболевания. Также, имелись другие, более редкие, причины развития заболевания (Таблица 22).

Таблица 22 - Этиологические факторы развития СМВ

Фактор	Количество наблюдений
Употребление алкоголя	127(72,2%)
Обострение язвенной болезни	15(8,5%)
Погрешность в диете/переедание	3(1,7%)
Подъем тяжести	2(1,1%)
Пищевая токсикоинфекция	1(0,6%)
Черепно-мозговая травма	1(0,6%)
Почечная колика	1(0,6%)
Не удалось выявить этиологию	26(14,8%)

Другой, наиболее частой, причиной развития СМВ по нашим наблюдениям является обострение язвенной болезни – 15 случаев (8,5%).

У большей части пациентов (96%) удалось достигнуть гемостаза консервативно. 7 пациентов были прооперированы. Поводом для операции в 3 случаях послужил рецидив кровотечения, в 4 случаях – продолжающееся кровотечение, которое не удавалось остановить консервативно. Во всех случаях, с целью хирургического гемостаза, была выполнена операция лапаротомия, гастротомия, прошивание надрыва слизистой. Послеоперационная летальность составила 14,3% (1 случай из 7).

Для консервативного гемостаза применялась стандартная терапия – инфузионная, гемостатическая, антисекреторная. В клинической практике нами применяется способ остановки кровотечения при СМВ с использованием зонда-обтуратора Блэкмора. Для этого необходимо провести зонд в просвет желудка. Затем производится раздувание пищевого баллона физиологическим раствором в количестве 60 мл. Мы не применяем раздувание пищевого баллона, так как считаем что это будет иметь негативный эффект при СМВ и приведет к увеличению и углублению разрыва. После раздувания желудочного баллона создается постоянная тракция зонда (мы используем тракцию, подвешивая стандартный флакон физиологического раствора, объемом 400 мл), что создает длительное давление манжеты на область кардии. Это позволяет обеспечить гемостаз механическим методом. Данный способ был применен у 10 пациентов. У 4 пациентов было продолжающееся кровотечение, которое не удавалось остановить консервативно. Еще у 4 – был рецидив кровотечения. В результате применения метода у всех пациентов удалось достигнуть гемостаза. Летальных случаев не было.

При СМВ летальный исход случился у 3 пациентов (1,7%). У 2 из них летальный исход наступил в результате рецидива кровотечения. Повторное кровотечение возникло у 10 пациентов (5,7%); летальность в данной группе пациентов по нашим наблюдениям составила 20%. Результаты представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Результаты лечения пациентов с синдромом Меллори-Вейсса в условиях Белоречской ЦРКБ за период 2008-2018 гг.

Показатель	Значение
Количество пациентов	176
Частота рецидивов	10 пациента(5,7%)
Оперативная активность	В общей группе - 7 (3,6%)
Послеоперационная летальность	1 пациент(14,3%)
Летальность	3 пациента(1,7%)

3.2 Выявление критериев, связанных с наступлением рецидива кровотечения

На первоначальном этапе произведено сравнение исследуемых групп по различным клиническим, лабораторным и эндоскопическим данным – возраст, пол, наличие мелены, рвота кровью или кофейной гущей, АД, пульс, шоковый индекс(ШИ), локализация и характер язвы, состояние дна язвы по классификации Forrest, наличие алкогольного и язвенного анамнеза, показатель гемоглобина, эритроцитов, мочевины, креатина и общего белка.

Клинические критерии

1) Возраст. Средний возраст пациентов в 1 группе составил $54,9 \pm 2,6$ лет. Средний возраст пациентов во 2 группе составил $54,2 \pm 1,2$ лет. Различия между группами не значимы (t-критерий Стьюдента, $p > 0,05$). Для того чтобы выяснить, имеется ли зависимость между возрастом и вероятностью развития РК, пациенты были разделены на возрастные группы – «моложе 30», «31-50», «51-70», «старше 70» (Таблица 24).

Таблица 24 - Распределение РК в возрастных группах

	Моложе 30	31-50	51-70	Старше 70
Есть рецидив	7(28%)	15(22,7%)	18(17%)	12(27,9%)
Нет рецидива	18(72%)	51(77,3%)	88(83%)	31(72,1%)
Всего	25	66	106	43

При анализе таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат не выявлено связи между факторным (возраст) и результативным(РК) признаками – $p=0,393$. Одним из методов оценки качества прогноза является построение ROC-кривой и расчета площади под ней (area under the ROC-curve - AUROC). ROC-кривая для переменной «возраст» представлена на рисунке 13. Площадь под кривой составила 0,510 (95% ДИ 0,415-0,606) – что соответствует случайному гаданию и говорит об отсутствии возможности прогнозирования РК по возрасту пациентов.

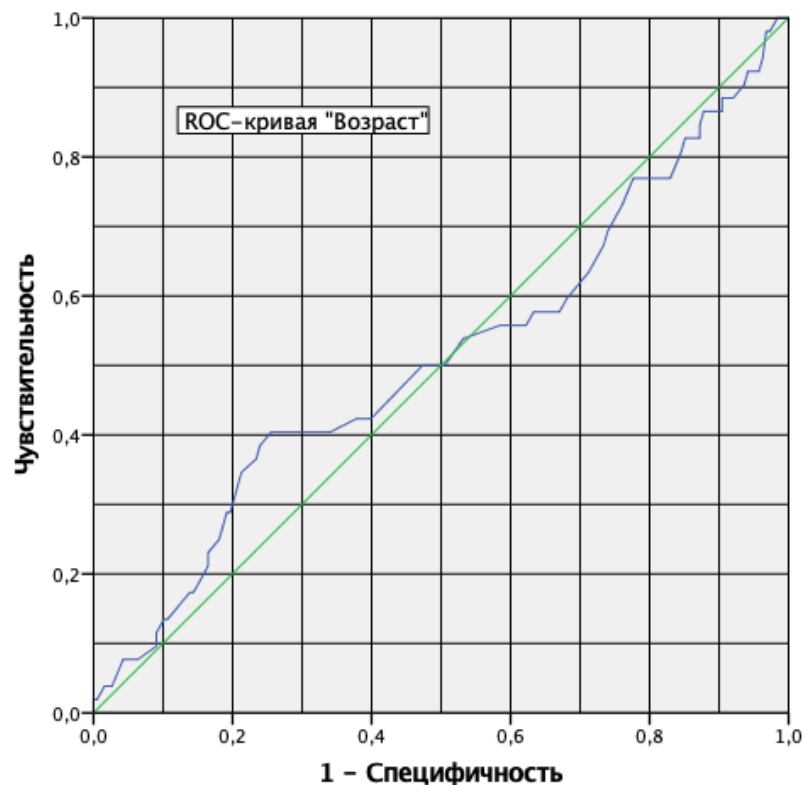


Рисунок 13 – ROC-кривая для переменной «возраст»

На основании статистического анализа можно утверждать, что в исследуемой группе пациентов возраст не влиял на наступление РК.

2) Систолическое артериальное давление. При поступлении в приемное отделение всем пациентам производили измерение артериального давления (АД). За основной показатель мы взяли систолическое артериальное давление (САД). Медиана САД у пациентов 1 группы составила 110 мм.рт.ст. с интерквартильным размахом от 90 до 120. Медиана САД у пациентов 2 группы составила 110 мм.рт.ст. с интерквартильным размахом от 100 до 120 (Рисунок 14).

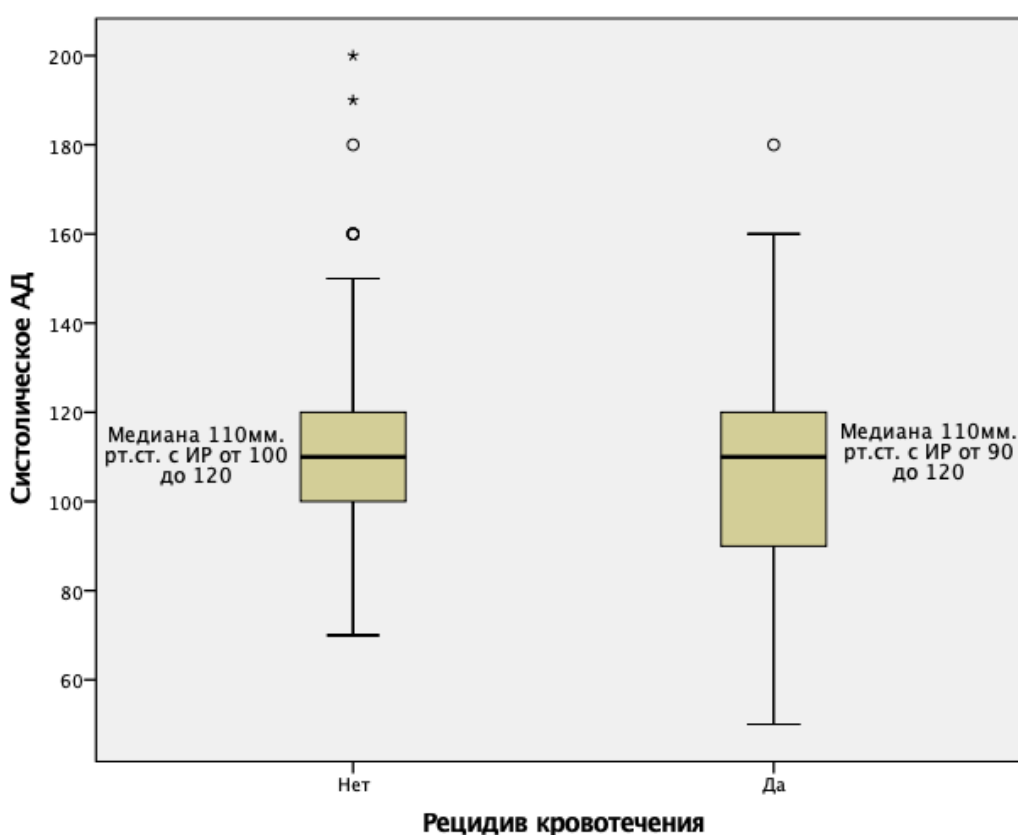


Рисунок 14 – Сравнение показателей САД в исследуемых группах

На основании расчета U-критерия Манна-Уитни, можно сделать вывод, что различия показателей САД между 2 группами статистически значимы ($p = 0,043$). Таким образом, можно сделать вывод, что САД при поступлении было достоверно ниже в 1 группе.

3) Частота сердечных сокращений. Следующим показателем состояния пациента является частота сердечных сокращений (ЧСС). Измерение САД и ЧСС

являются простыми и общедоступными методами, позволяющими напрямую судить об общем состоянии пациента, и косвенно оценить тяжесть кровопотери. К тому же эти показатели являются первыми критериями сортировки пациентов между отделением АРИТ и общей палатой.

Медиана ЧСС у пациентов 1 группы составила 98 уд/мин с интерквартильным размахом от 85 до 119. Медиана ЧСС у пациентов 2 группы составила 90 уд/мин с интерквартильным размахом от 86 до 100 (Рисунок 15).

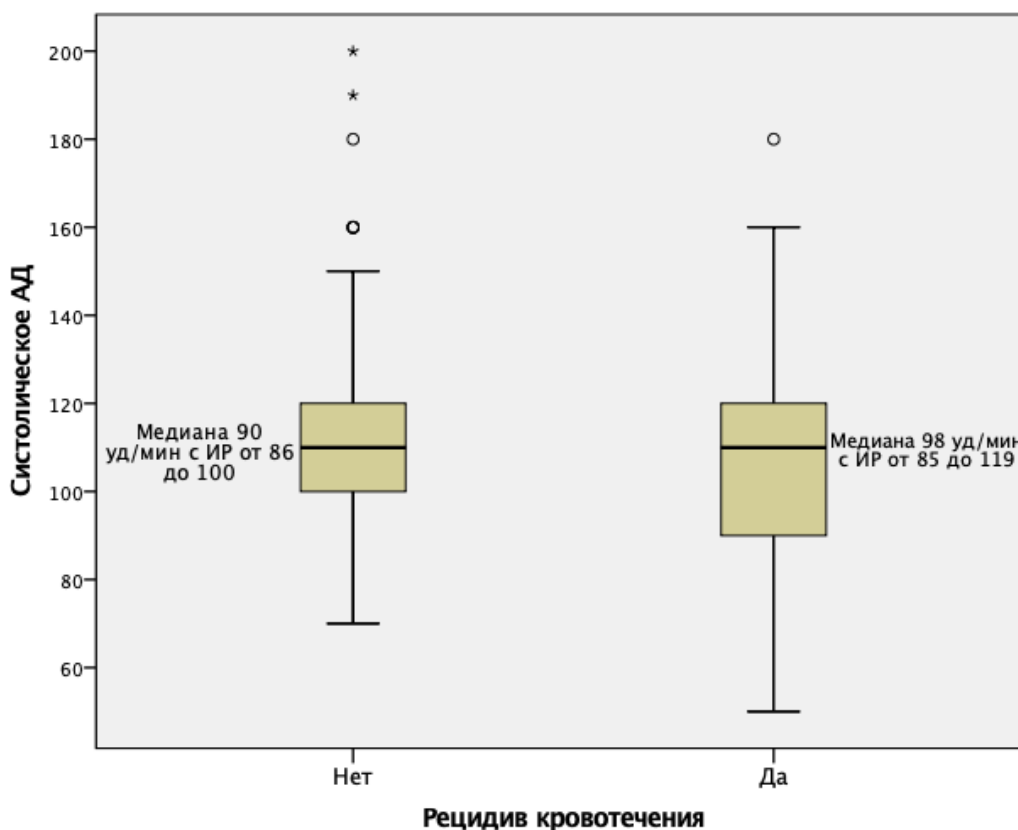


Рисунок 15 – Сравнение показателей ЧСС в исследуемых группах

На основании расчета U-критерия Манна-Уитни, можно сделать вывод, что различия показателей ЧСС между 2 группами статистически значимы ($p = 0,024$). Это говорит о том, что ЧСС при поступлении был достоверно выше в 1 группе.

4) Шоковый индекс. Шоковый индекс (ШИ), или индекс Альговера, представляет собой отношение ЧСС к САД. При шоке первой степени индекс Альговера не превышает 1. При второй степени не более 2, если же ШИ более 2 – состояние характеризуется как критическое. По значению ШИ можно косвенно судить об объеме кровопотери – при индексе равном 1, объем кровопотери

составляет 20% ОЦК, при ШИ равном 1,5 – 30-40% ОЦК, при ШИ равном 2 – 50 % ОЦК.

Медиана ШИ у пациентов 1 группы составила 0,92 с интерквартильным размахом от 0,77 до 1,12. Медиана ШИ у пациентов 2 группы составила 0,82 с интерквартильным размахом от 0,72 до 0,96 (Рисунок 16).

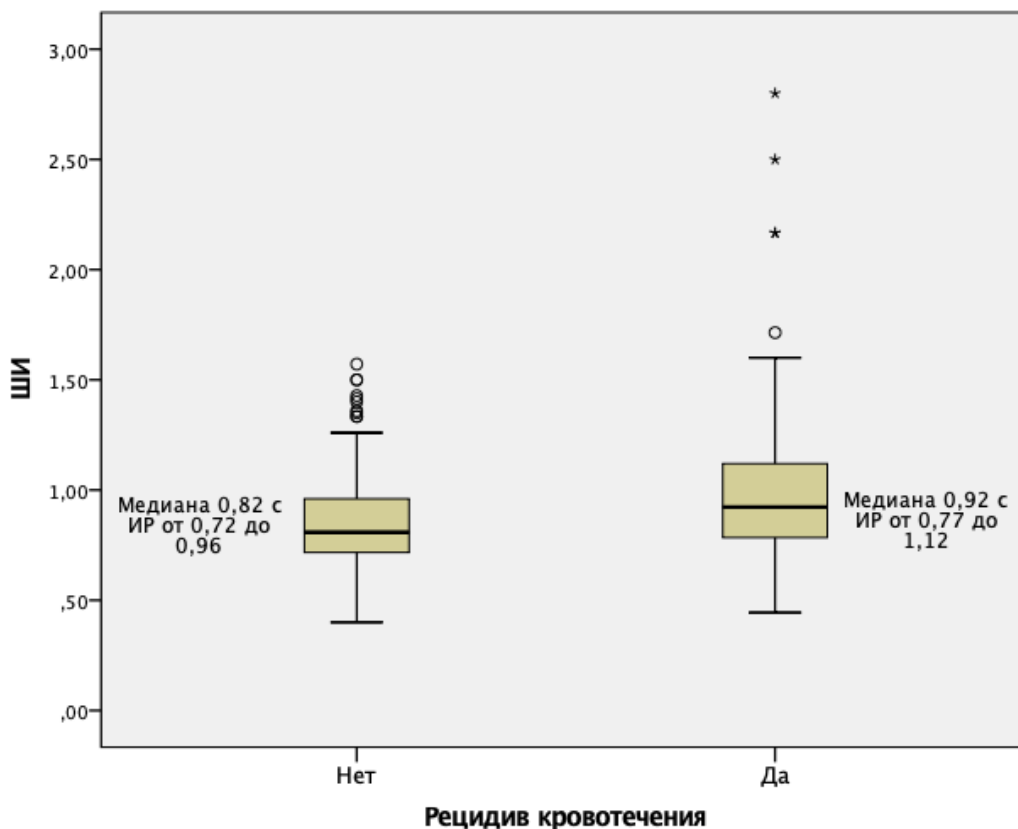


Рисунок 16 – Сравнение ШИ в исследуемых группах

На основании расчета U-критерия Манна-Уитни, можно сделать вывод, что различия показателей ЧСС между 2 группами статистически значимы ($p = 0,002$). ШИ в 1 группе был достоверно выше.

5) Пол. Соотношение по полу в исследуемых группах представлено на рисунке 17. Доля мужчин больше в 1 группе.

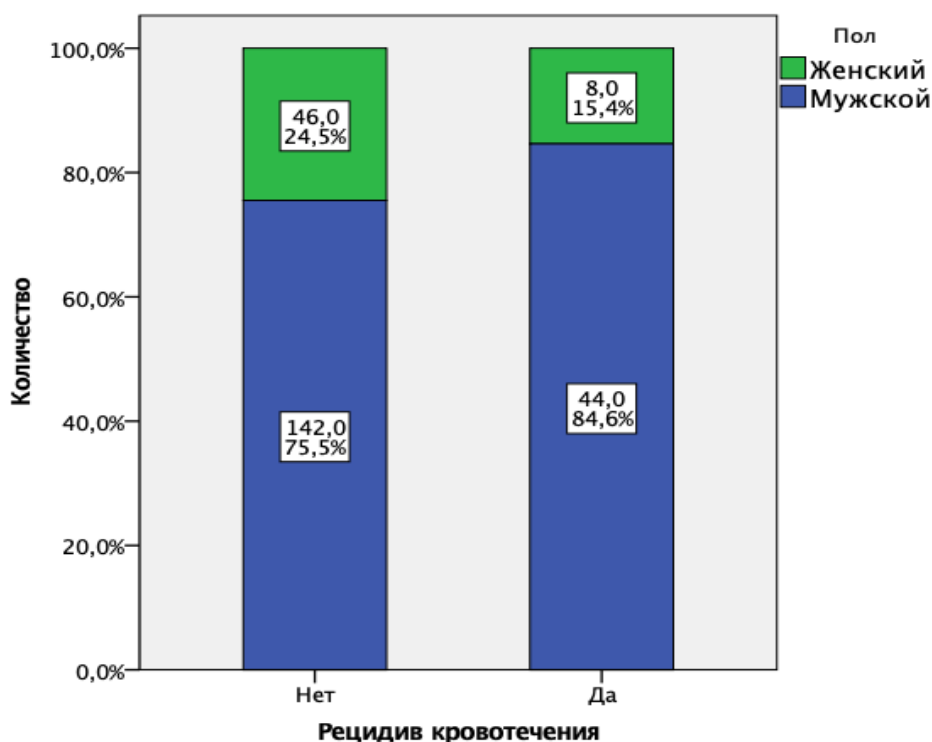


Рисунок 17 – Распределение пациентов в исследуемых группах по полу

Различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, были статистически не значимы ($p = 0,166$). На основании анализа четырехпольной таблицы сопряженности удалось выявить, что шансы развития рецидива кровотечения у мужчин выше в 1,8 раз, чем у женщин (95% ДИ: 0,78 – 4,06). Можно сделать вывод, что наблюдаемая зависимость является статистически не значимой, так как 95% ДИ включает 1.

б) Мелена. Наличие мелены является важным симптомом для диагностики ОГДК, позволяя заподозрить диагноз на основании осмотра пациента. Данные по частоте встречаемости данного симптома в исследуемых группах представлены на рисунке 18.

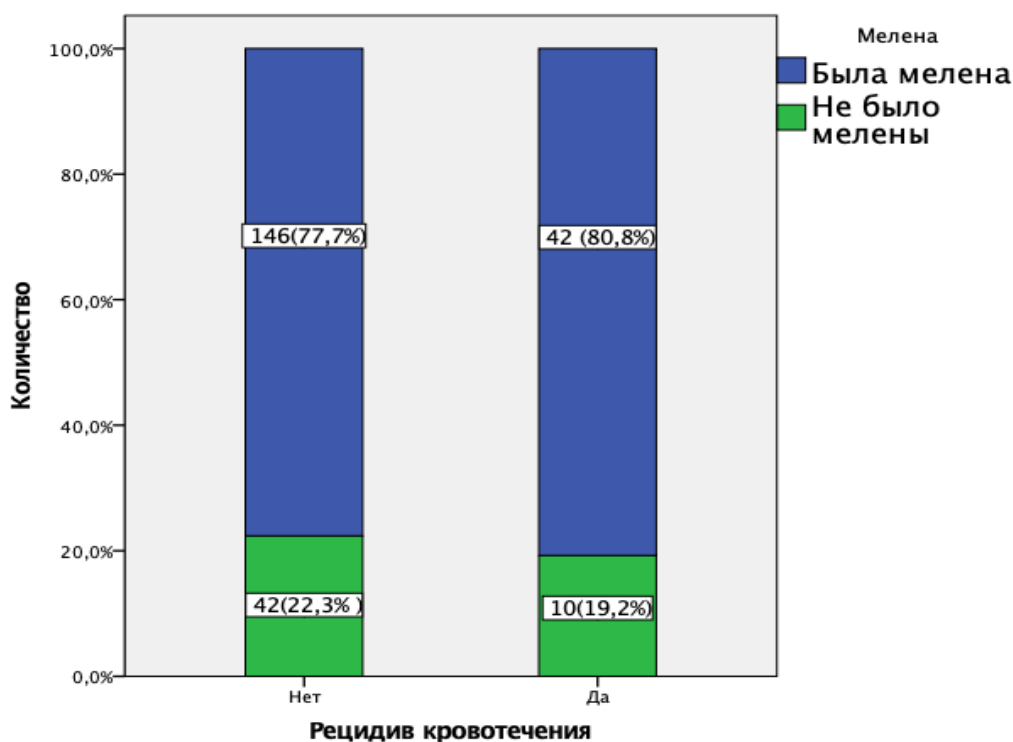


Рисунок 18 – Наличие симптома «мелена» у пациентов исследуемых групп

Различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, были статистически не значимы ($p = 0,630$). На основании анализа четырехпольной таблицы сопряженности удалось выявить, что шансы развития рецидива кровотечения у пациентов с меленой выше в 1,2 раз, чем у пациентов без мелены (95% ДИ: 0,56 – 2,61). Можно сделать вывод, что наблюдаемая зависимость является статистически не значимой, так как 95% ДИ включает 1.

7) Рвота. Рвота свежей или измененной («кофейная гуща») кровью, наряду с меленой, является важным симптомом ОГДЯК. Как правило, появление именно этого симптома заставляет пациента обратиться за медицинской помощью. По нашим наблюдениям, при ОГДЯК рвота встречается реже, чем мелена (49% и 78% случаев соответственно). Частота встречаемости рвоты в исследуемых группах представлена на рисунке 19.

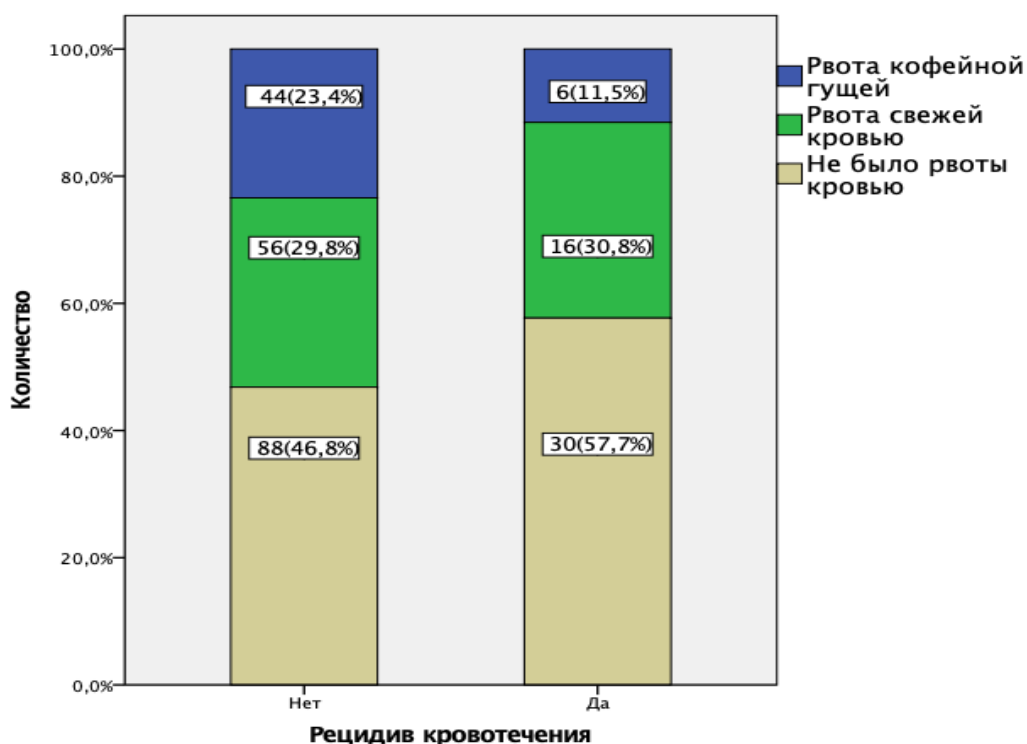


Рисунок 19 – Частота встречаемости симптома «рвота кровью» в исследуемых группах

Для оценки влияния типа рвоты на исход был рассчитан критерий хи-квадрат Пирсона и отношение шансов возникновения рецидива кровотечения для каждого симптома в отдельности. Значение хи-квадрат – 3,747. Статистически значимой связи между факторным (наличие рвоты) и категориальным (РК) признаками не определяется – $p = 0,154$. Шансы развития рецидива кровотечения у пациента с рвотой «кофейной гущей» составляют 0,427 (95% ДИ: 0,171 – 1,066). Можно сделать вывод, что наблюдаемая зависимость является статистически не значимой, так как 95% ДИ включает 1.

Шансы развития рецидива кровотечения у пациента с рвотой свежей кровью составляют 1,048 (95% ДИ: 0,538 – 2,041). Можно сделать вывод, что наблюдаемая зависимость является не значимой, так как 95% ДИ включает 1.

8) Алкогольный анамнез. Частой причиной развития ОГДК является употребление алкоголя и его суррогатов. По нашим наблюдениям 45,3% пациентов с ОГДК находились в состоянии алкогольного опьянения или употребляли спиртное накануне заболевания. Алкогольный анамнез наиболее характерен для пациентов с СМВ (72,2%) и эрозивным эзофагитом (86,7%). При язвенных

кровотечениях алкогольный анамнез встречался реже – у 22,9% пациентов. Частота встречаемости алкогольного анамнеза у пациентов в исследуемых группах представлена на рисунке 20.

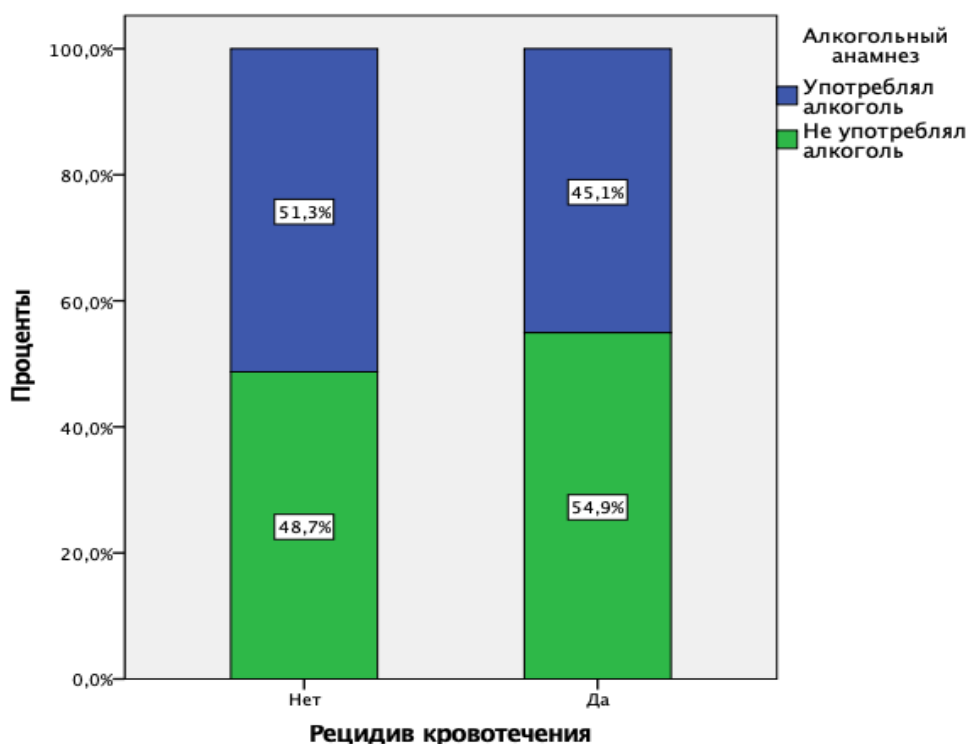


Рисунок 20 – Частота встречаемости алкогольного анамнеза у пациентов в исследуемых группах

Различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, были статистически не значимы ($p = 0,524$). На основании анализа четырехпольной таблицы сопряженности удалось выявить, что ОШ развития рецидива кровотечения у пациентов употреблявших и не употреблявших алкоголь составляет 0,779 (95% ДИ: 0,362 – 1,679). Можно сделать вывод, что алкогольный анамнез не влияет на развития рецидива кровотечения у пациентов исследуемой группы.

9) Язвенный анамнез. При опросе пациента с подозрением на ОГДК важно выяснять наличие язвенного анамнеза, характерное для хронической язвенной болезни. Частота выявления язвенного анамнеза в исследуемых группах представлена на рисунке 21.

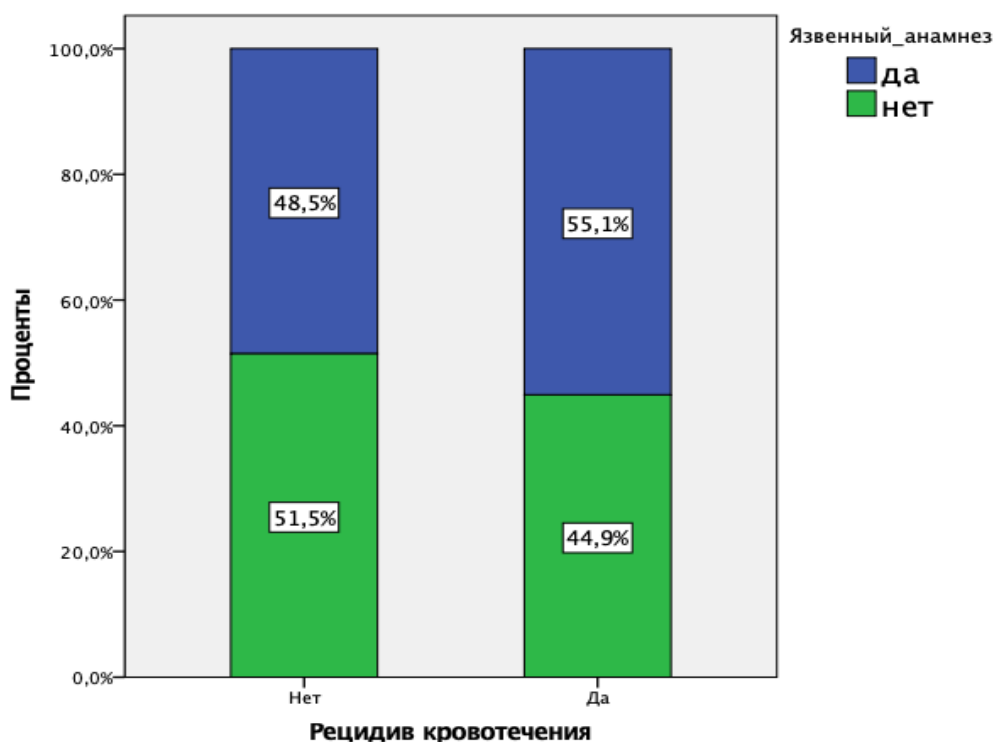


Рисунок 21 – Частота выявления язвенного анамнеза у пациентов в исследуемых группах

Различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, были статистически не значимы ($p = 0,417$). На основании анализа четырехпольной таблицы сопряженности удалось выявить, что ОШ развития рецидива кровотечения у пациентов с язвенным анамнезом составляет 1,301 (95% ДИ: 0,688 – 2,460). Можно сделать вывод, что язвенный анамнез не влияет на развития рецидива кровотечения у пациентов исследуемой группы.

Лабораторные критерии

1) **Мочевина.** Показатель мочевины крови имеет распределение, отличное от нормального, в обеих группах. Медиана показателя мочевины у пациентов 1 группы составила 12,5 ммоль/л с интерквартильным размахом от 8,9 до 15,8. Медиана показателя мочевины во 2 группе составила 7,8 ммоль/л с интерквартильным размахом от 6,2 до 10,5 (Рисунок 22).

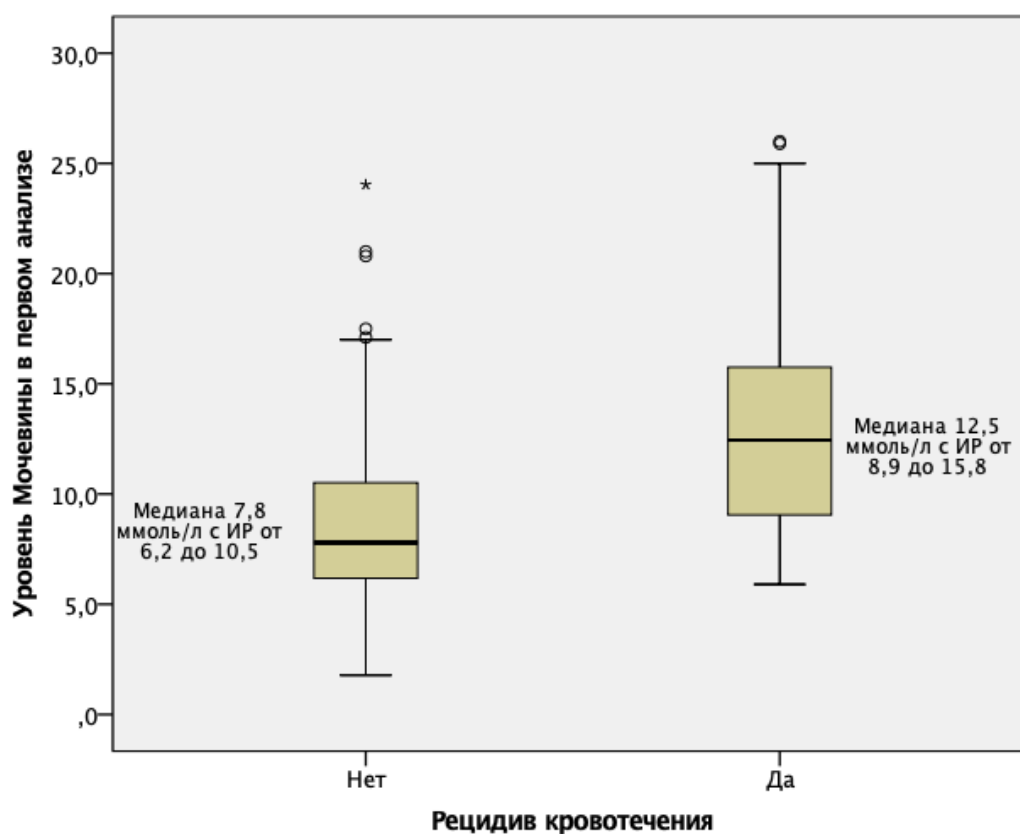


Рисунок 22 – Сравнение уровня мочевины крови в исследуемых группах

На основании расчета U-критерия Манна-Уитни, можно сделать вывод, что различия уровня мочевины крови между 2 группами статистически значимы ($p < 0,001$). Уровень мочевины при поступлении был достоверно выше в 1 группе.

2) Креатинин. Показатель креатинина в обеих группах имеет распределение отличное от нормального. Медиана уровня креатинина в 1 группе составила 112,2 мкмоль/л с интерквартильным размахом от 88,6 до 158,8. Медиана показателя креатинина во 2 группе составила 85,5 с интерквартильным размахом от 70 до 107,8 (Рисунок 23).

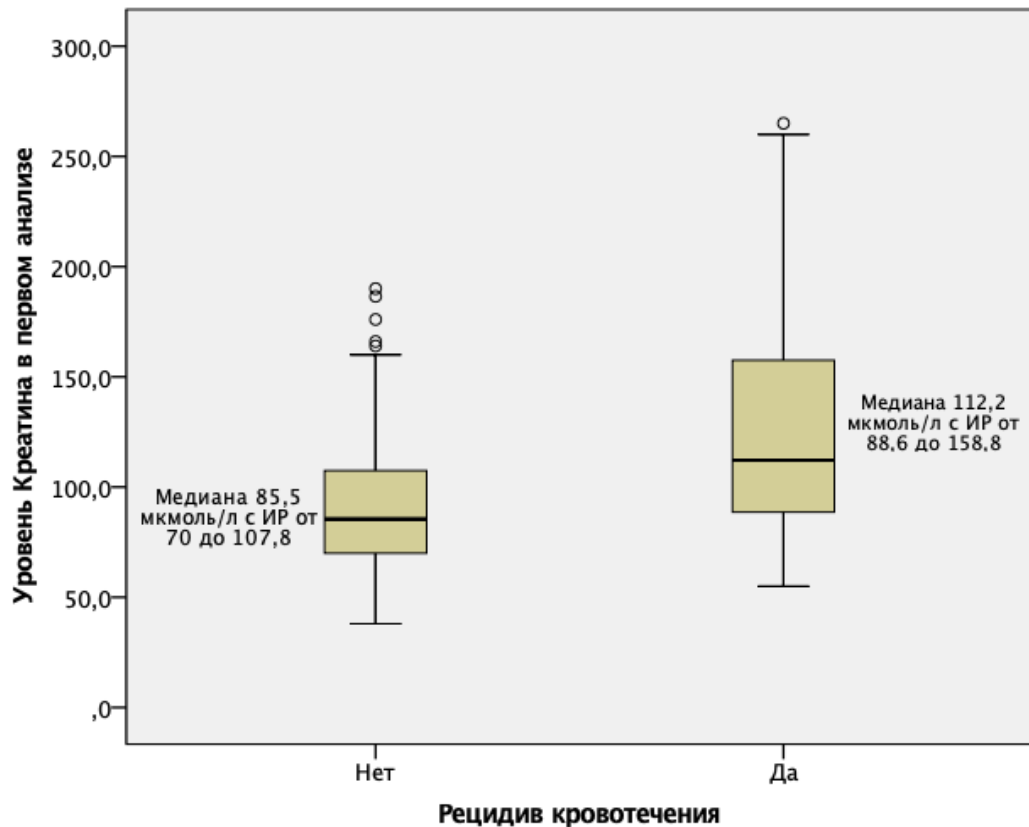


Рисунок 23 – Сравнение уровня креатинина крови в исследуемых группах

На основании расчёте U-критерия Манна-Уитни, можно сделать вывод, что различия уровня креатинина крови между 2 группами статистически значимы ($p < 0,001$). Уровень креатинина был достоверно выше в 1 группе.

3) Эритроциты. Количество эритроцитов крови имеет нормальное распределение в обеих группах. Показатель эритроцитов крови в 1 группе составлял от 1,07 до 4,97, среднее значение – $2,84 \pm 0,13$. Показатель эритроцитов крови у пациентов 2 группы составлял от 0,7 до 5,9, среднее значение – $3,19 \pm 0,07$ (Рисунок 24).

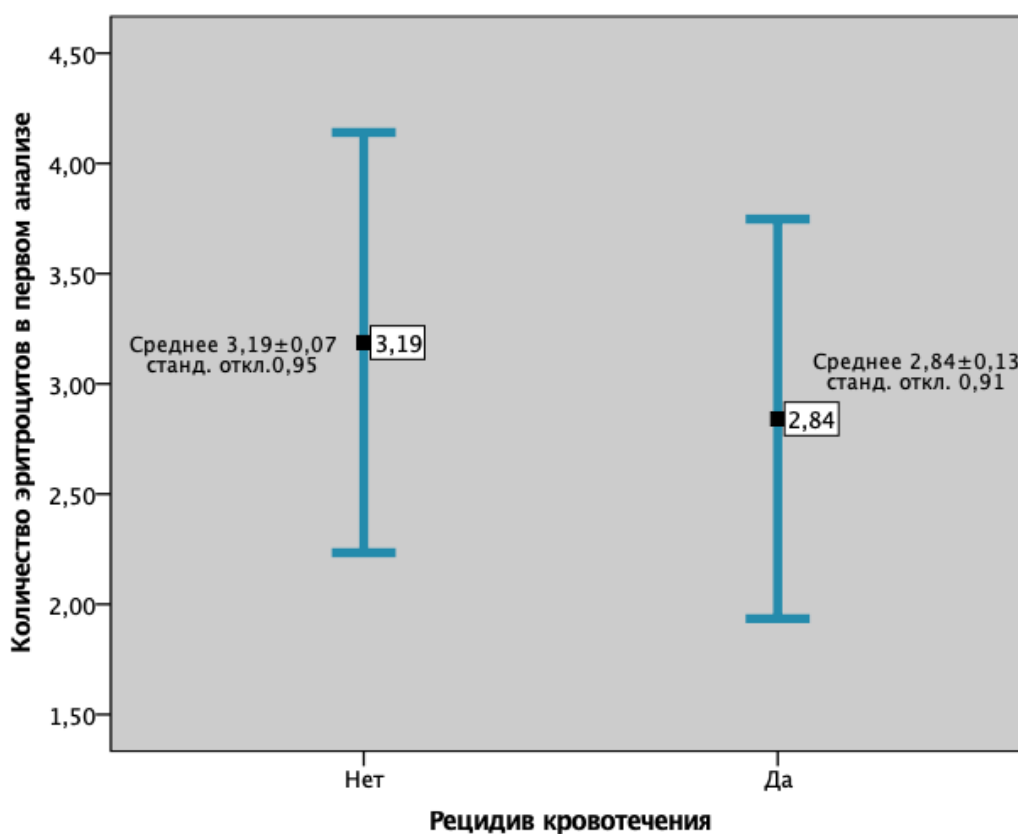


Рисунок 24 – Сравнение количества эритроцитов в исследуемых группах

На основании расчета t-критерия Стьюдента, можно сделать вывод, что различия уровня эритроцитов между 2 группами статистически значимы ($p = 0,02$). Количество эритроцитов крови при поступлении было достоверно ниже в первой группе.

4) Гемоглобин. Количество гемоглобина крови имело нормальное распределение в обеих группах. Показатель гемоглобина в 1 группе составлял от 35 до 155 г/л, среднее значение – 90 ± 4 г/л. Показатель гемоглобина у пациентов 2 группы составлял от 20 до 176 г/л, среднее значение – 98 ± 2 г/л (Рисунок 25).

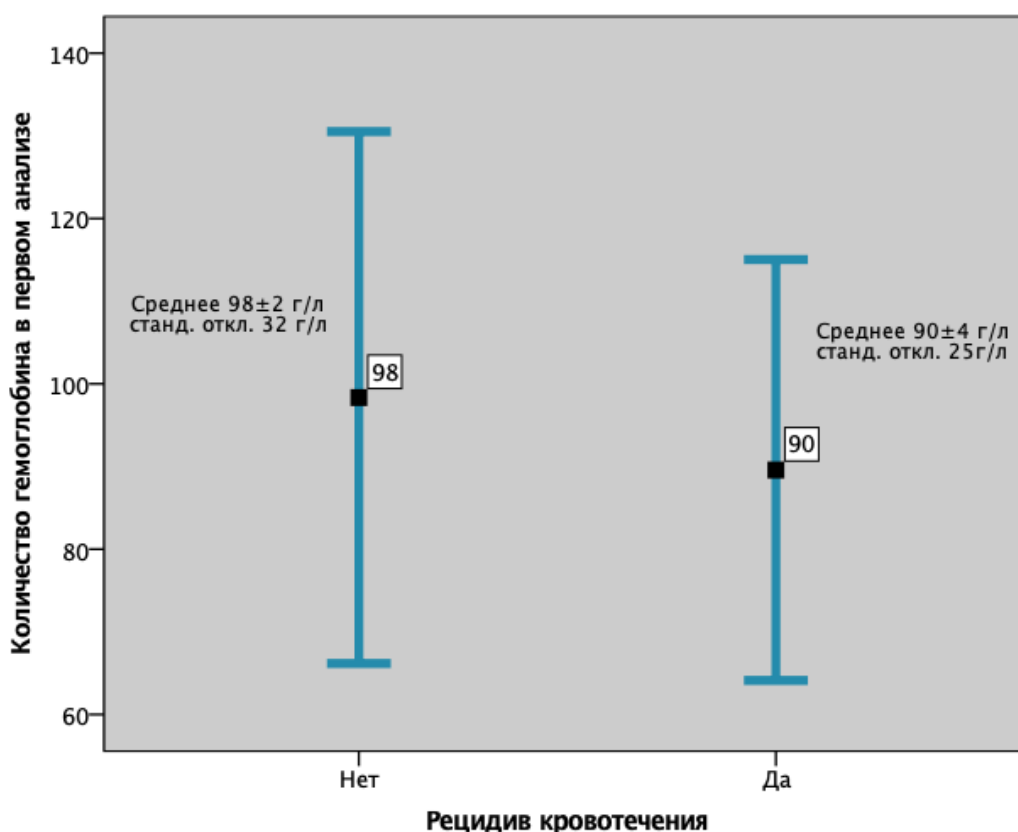


Рисунок 25 – Сравнение уровня гемоглобина в исследуемых группах

На основании расчёте t-критерия Стьюдента, можно сделать вывод, что различия уровня гемоглобина между 2 группами статистически не значимы ($p = 0,071$).

5) Общий белок. Количество общего белка сыворотки крови имело нормальное распределение в обеих группах. Показатель общего белка в 1 группе составлял от 40 до 70 г/л, среднее значение – $55,3 \pm 0,9$ г/л. Показатель общего белка у пациентов 2 группы составил от 46 до 88 г/л, среднее значение – $61,9 \pm 0,6$ г/л (Рисунок 26).

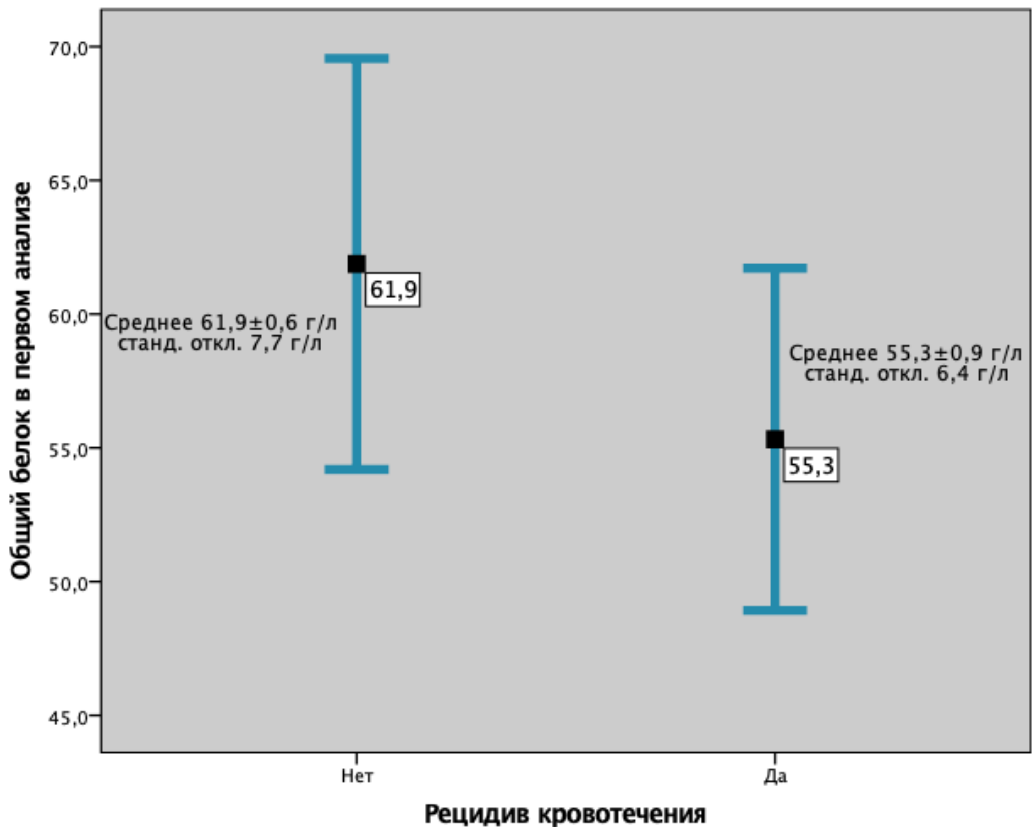


Рисунок 26 – Сравнение показателя общего белка крови в исследуемых группах

На основании расчете t-критерия Стьюдента, можно сделать вывод, что различия уровня общего белка между 2 группами статистически значимы ($p < 0,001$). Количество общего белка в крови было достоверно ниже в 1 группе.

Эндоскопические критерии

1) Классификация Forrest. Процент рецидива был максимальным в группе пациентов с Forrest 2A – 15 из 40 пациентов (37,5%). Минимальное значение рецидивов в группе пациентов «Forrest 3» - 2 из 29 (6,9%). Подробные данные представлены на рисунке 27.

Струйное артериальное кровотечение (Forrest 1A) наблюдали у двоих пациентов. Из анамнеза удалось выяснить, что оба пациента обратились за медицинской помощью более чем через сутки от момента начала заболевания. Поэтому струйное кровотечение на момент гастроскопии было расценено как рецидив язвенного кровотечения, после чего пациенты были прооперированы по экстренным показаниям.

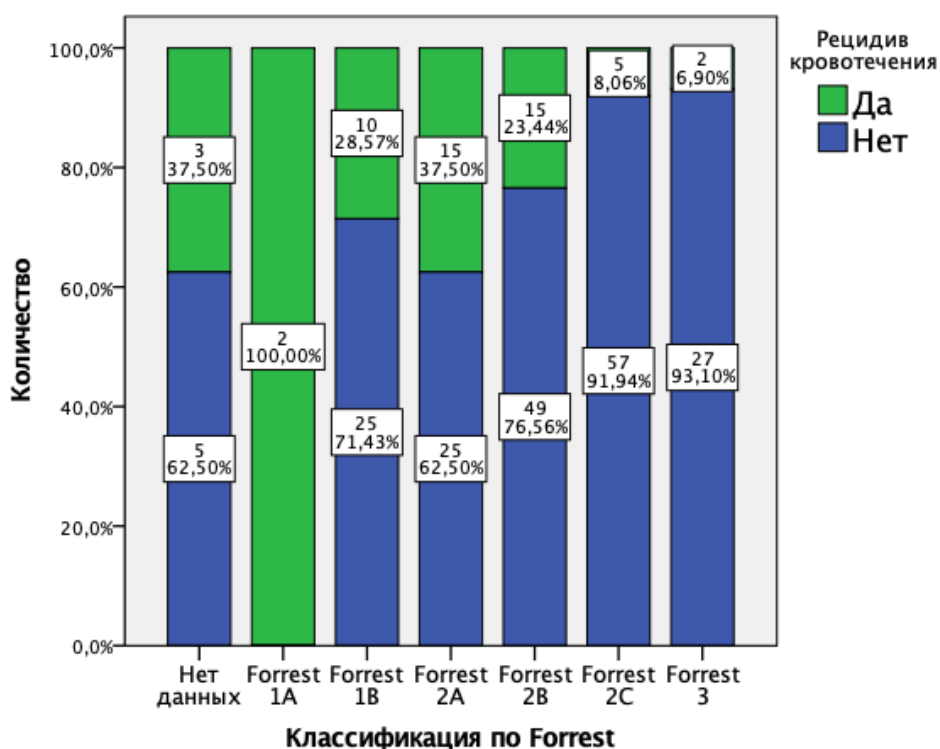


Рисунок 27 – Распределение рецидива кровотечения в зависимости от состояния источника кровотечения по классификации Forrest

При расчете критерия хи-квадрат Пирсона были исключены группы пациентов – «нет данных» и «Forrest 1A». Последнее в виду малого количества наблюдений. Значение хи-квадрат – 18,049. Определяется статистически значимая связь между факторным (состояние источника кровотечения) и категориальным(исход) признаками – $p = 0,002$.

Для определения количественной характеристики связи между видом кровотечения и исходом рассчитано ОШ для каждого подтипа. Шанс развития рецидива кровотечения в группе «Forrest 1B» составляет 1,254 (95% ДИ: 0,565-2,782). Статистически значимой зависимости не выявлено.

Для группы «Forrest 2A» - риск развития рецидива кровотечения в 2,643 раза выше (95% ДИ: 1,270-5,501). Наблюдаемая связь является статистически значимой, так как 95% ДИ исключает 1.

Для группы «Forrest 2B» - ОШ = 1,150(95% ДИ: 0,581 – 2,276). Статистически значимой зависимости не выявлено.

Для группы «Forrest 2С» - ОШ = 0,244(95% ДИ: 0,092 – 0,647). Выявлена статистически значимая зависимость.

Для группы «Forrest 3» - ОШ = 0,239(95% ДИ: 0,055 – 1,038).

Оценивая полученные результаты, можно обратить внимание на схожесть полученных результатов для отдельных подтипов. Для дальнейшего анализа были сформирована 3 группы : 2А; 1В и 2В; 2С и 3. Результаты критерия хи-квадрат Пирсона и ОШ для сформированных групп представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Зависимость между типом кровотечения и рецидивом

Дно язвы	Процент рецидива	Хи-квадрат Пирсона	Отношение шансов
Forrest 2А	37,5%	p = 0,003	2,67 (95% ДИ: 1,547 – 6,482)
Forrest 1В + 2В	25,3%	p = 0,259	1,426 (95% ДИ: 0,769 – 2,646)
Forrest 2С + 3	7,7%	p < 0,001	0,240 (95% ДИ: 0,103 – 0,560)

Таким образом, при наличие язвенного кровотечения с характеристикой дна язвы Forrest 2А, риск рецидива кровотечения в 2,7 раза выше. В тоже время, риск рецидива кровотечения в исследуемой группе из язвы Forrest 2С или 3, был в 4 раза ниже. Язвы, охарактеризованные как Forrest 1В и 2В, не оказывают статистически значимого влияния на развитие РК.

2) Локализация язвы. Наибольший процент рецидива наблюдается из язв малой кривизны желудка (32,3%) и задней стенке 12перстной кишки (46,4%). Наиболее благоприятно по нашим наблюдениям протекают язвы передней стенки 12перстной кишки (8,6%) и тела желудка (10,8%). Язвы нижней стенки 12перстной кишки, культи желудка и тощей кишки имеют малое количество наблюдений, поэтому не рассматривались индивидуально (Рисунок 28).

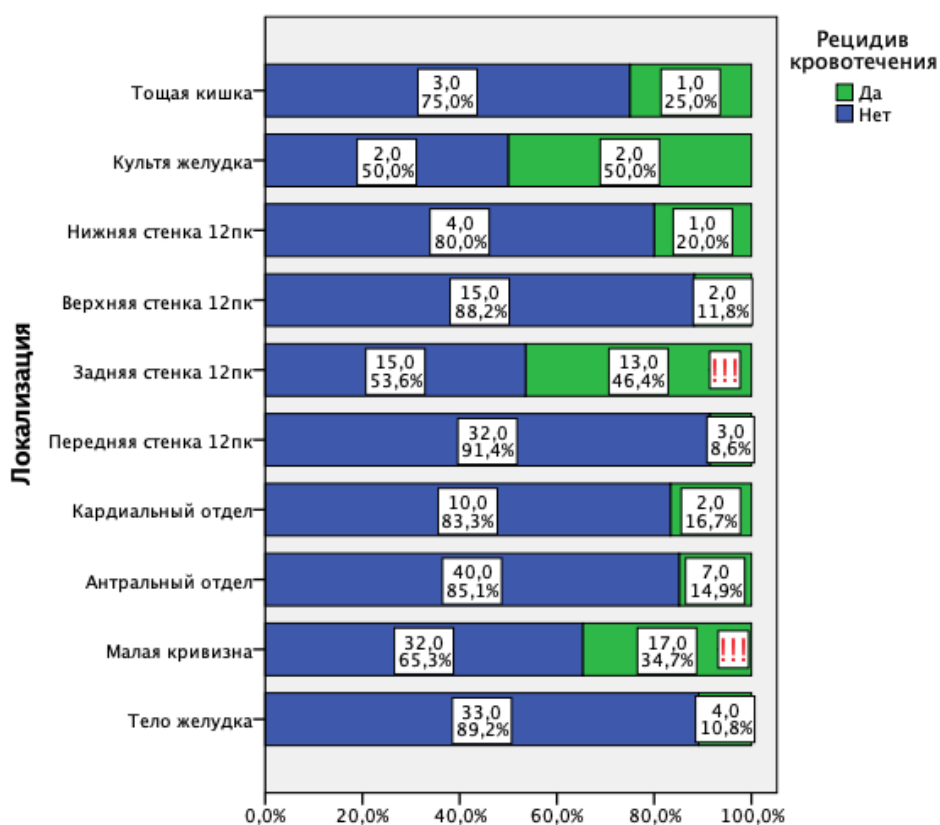


Рисунок 28 – Распределение рецидивов кровотечения в зависимости от локализации язвы

Для определения наличия связи между локализацией язвы и исходом был рассчитан критерий хи-квадрат Пирсона. Значение составляет 23,802, что при данном количестве наблюдений, соответствует уровню значимости $p < 0,01$. Таким образом определяется статистически значимая связь между факторным (локализация язвы) и категориальным (ПК) признаком.

Для каждой локализации язвы было рассчитано отношение шансов возникновения исхода.

В результате статистического анализа, удалось выявить, что в исследуемой группе пациентов шанс развития рецидива кровотечения из язвы малой кривизны в 2,3 выше, а из язвы задней стенки 12перстной кишки в 3,8 раз выше, чем общей массе. Выявленная связь является статистически значимой, что подтверждает критерий хи-квадрат Пирсона ($p < 0,05$) и значение ОШ в диапазоне 95% ДИ, исключая 1 (Таблица 26).

Таблица 26 - Статистическая зависимость между локализацией язвы и развитием РК

Локализация язвы	Процент рецидива	Хи-квадрат Пирсона	Отношение шансов
Малая кривизна	32,3%	$p = 0,014$	2,368 (95% ДИ: 1,184 - 4,736)
Антральный отдел	14,9%	$p = 0,209$	0,576 (95% ДИ: 0,241 - 1,373)
Тело желудка	10,8%	$p = 0,128$	0,391 (95% ДИ: 0,132 - 1,161)
Передняя стенка 12пк	8,6%	$p = 0,070$	0,298 (95% ДИ: 0,088 - 1,017)
Задняя стенка 12пк	46,4%	$p = 0,002$	3,844 (95% ДИ: 1,693 - 8,728)
Верхняя стенка 12пк	11,8%	$p = 0,470$	0,461 (95% ДИ: 0,102 - 2,085)
Кардиальный отдел	16,7%	$p = 0,943$	0,712 (95% ДИ: 0,151 - 3,356)

3) Характер язвы (острая или хроническая). Характер язвенного дефекта описывается при гастроскопии. Хроническая язва, как правило, имеет больший размер и глубину, более выраженные края и воспалительный вал. Распределение кровоточащих язв по типу в исследуемых группах представлено на рисунке 29.

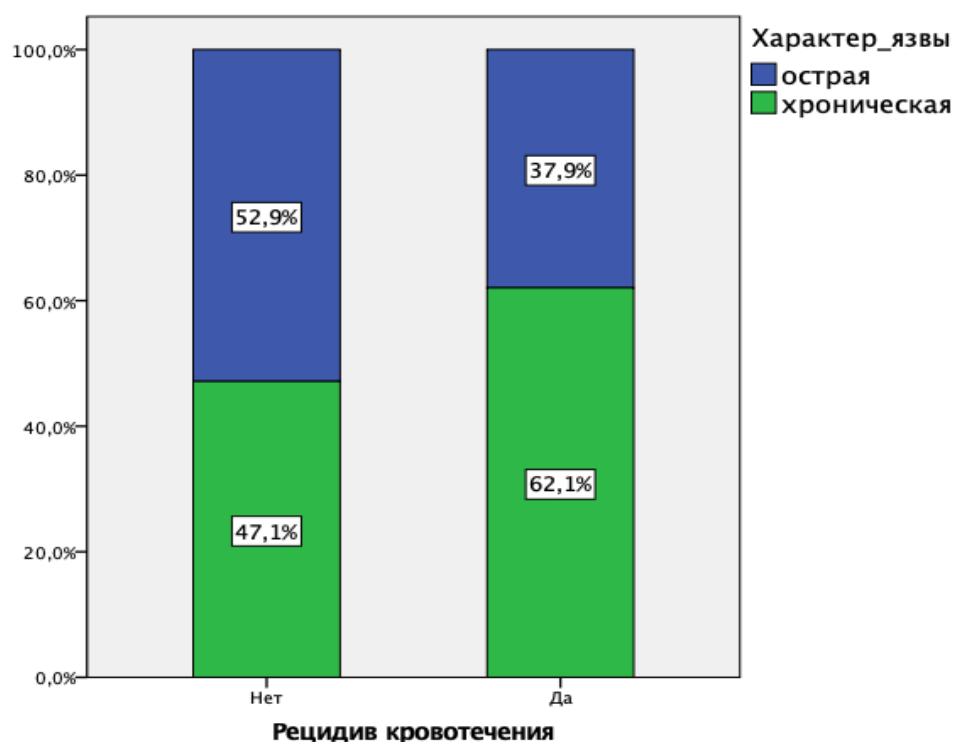


Рисунок 29 – Распределение по характеру кровоточащей язвы в исследуемых группах

Различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, были статистически не значимы ($p = 0,145$). На основании анализа четырехпольной таблицы сопряженности удалось выявить, что ОШ развития рецидива кровотечения у пациентов с хронической язвой составляет 1,833 (95% ДИ: 0,805 – 4,173). Можно сделать вывод, что язвенный анамнез не влияет на развития рецидива кровотечения в исследуемой группе пациентов.

4) Количество язв. У большинства пациентов наблюдалась одиночная язва – 71,2%. Наблюдается примерно одинаковое соотношение одиночных и множественных язв в исследуемых группах (Рисунок 30).

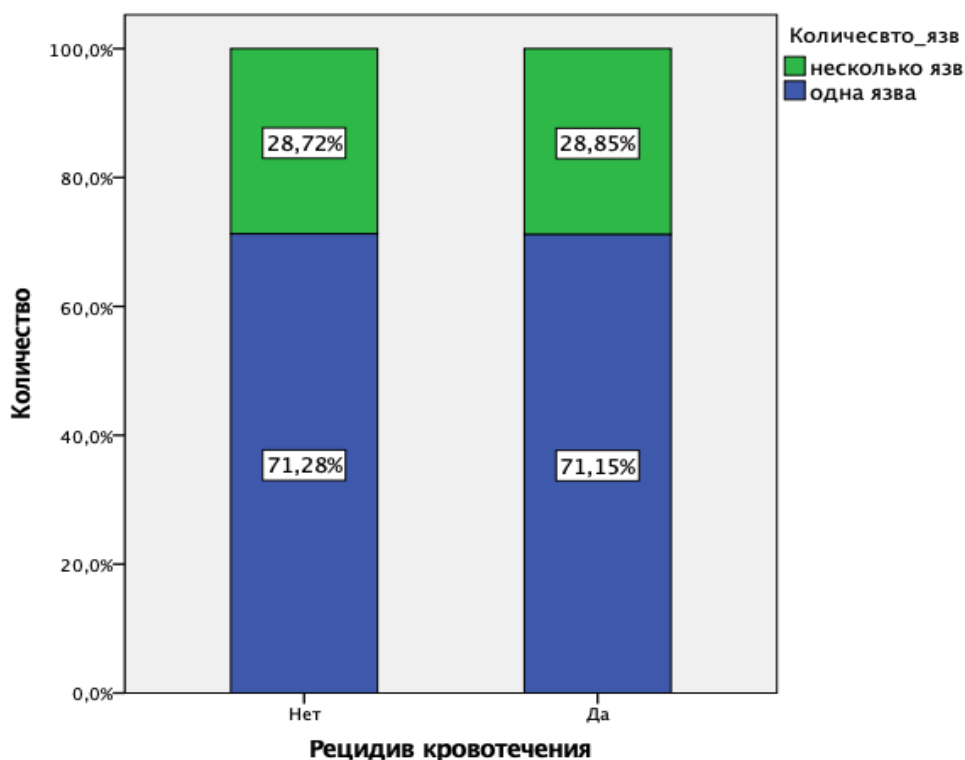


Рисунок 30 – Частота встречаемости одиночных и множественных язв в исследуемых группах

В результате анализа статистически значимую связь с наступлением РК в исследуемой группе имеют следующие переменные – САД, пульс, количество эритроцитов, мочевины, креатинина, общего белка, локализация язвы (малая кривизна желудка и задняя стенка 12перстной кишки), характеристика дна язвы по Forrest (Таблица 27).

Таблица 27 - Сводная таблица переменных

Переменная	Статистически значимая связь
Возраст	t-критерий Стьюдента $p=0,783$
ЧСС	U-критерий Манна-Уитни $p=0,024$
САД	U-критерий Манна-Уитни $p=0,043$
ШИ	U-критерий Манна-Уитни $p=0,002$
Эритроциты	t-критерий Стьюдента $p=0,02$
Гемоглобин	t-критерий Стьюдента $p=0,071$
Мочевина	U-критерий Манна-Уитни $p < 0,001$
Креатинин	U-критерий Манна-Уитни $p < 0,001$
Общий белок	t-критерий Стьюдента $p < 0,001$
Пол	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,166$ ОШ = 1,8 (95% ДИ: 0,78 – 4,06)
Вид рвоты(свежая кровь или «кофейная гуща»)	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,154$ ОШ = 1,048 (95% ДИ: 0,538 – 2,041)
Наличие мелены	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,63$ ОШ = 1,2 (95% ДИ: 0,56 – 2,61)
Язвенный анамнез	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,417$ ОШ = 1,301 (95% ДИ: 0,688 – 2,46)
Алкогольный анамнез	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,524$ ОШ = 0,779(95% ДИ: 0,362 – 1,679)
Локализация язвы: малая кривизна желудка	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,014$ ОШ = 2,368(95% ДИ: 1,184 - 4,736)
Локализация язвы: задняя стенка 12перстной кишки	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,002$ ОШ = 3,844(95% ДИ: 1,693 – 8,728)
Состояние дна язвы: Forrest 2А	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,003$ ОШ = 3,167 (95% ДИ: 1,547 – 6,482)
Состояние дна язвы: Forrest 2С + 3	Критерий хи-квадрат Пирсона $p < 0,001$ ОШ = 0,240 (95% ДИ: 0,103 – 0,560)
Тип язвы	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,145$ ОШ = 1,833(95% ДИ: 0,805 – 4,173)

3.3 Формирование прогнозной шкалы

Для дальнейшего анализа были выбраны переменные, имеющие статистически значимую связь с наступлением неблагоприятного события – рецидива язвенного кровотечения. Включены клинические, лабораторный и эндоскопические критерии – ШИ, эритроциты, общий белок, мочевины, локализация язвы по малой кривизне желудка или задней стенке 12перстной кишки, состояние гемостаза по классификации Forrest (1А, 2А, 2С, 3). Как правило, в клинике принимающей пациентов с ОГДК, возможно провести такой минимум обследований в течение 2 часов круглосуточно.

Локализация язвы и состояние дна язвы по Forrest являются дихотомическими переменными, что означает наличие лишь двух вариантов – «да» или «нет». Для дискретных переменных необходимо определить пороговое значение или точку отсечения. Выбор подходящего порогового значения имеет первостепенное значение для эффективного использования теста. Для выбора наиболее подходящего порогового значения в настоящее время предложено несколько способов. Основная масса из них основана на анализе receiver operating characteristic curve (ROC curve) или ROC-кривой (Metz С.Е., 1973, 1975; McNeil В.Ј. et al., 1975), которая показывает зависимость верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев. По оси у откладывается значение чувствительности (sensitive - SE), по оси х – 1 – специфичность (specificity - SP). Эффективный диагностический тест должен иметь кривую, проходящую в левом верхнем углу системы координат. Если же кривая близка к диагональной линии, то тест можно считать бесполезным. Количественной оценкой кривой является площадь под ней – area under ROC-curve (AUROC). Значения AUROC, отражающие качество диагностического теста, следующие:

AUROC = 0,9-1,0 – отличное качество

AUROC=0,8-0,9 – высокое качество

AUROC=0,7-0,8 – хорошее качество

AUROC=0,6-0,7 – среднее качество

AUROC=0,5-0,6 - плохое качество.

Начальная точка ROC-кривой соответствует $SE=1$, $SP=0$. Конечная точка соответствует $SE=0$, $SP=1$. В пределах этого интервала есть такое значение переменной, при котором $SE=SP$. Это значение может быть принято в качестве порогового значения. Другой подход – вычислить значение, при котором будет максимальным индекс Юдена, который рассчитывается по формуле – $SE+SP-1$ (Metz С.Е., 1973, 1975; McNeil В.Ј. et al., 1975).

В любом случае необходимо исходить из назначения разрабатываемого теста. Очевидно, что если тест носит назначение скринингового, то необходимо брать более высокий показатель SE , пренебрегая SP . Это позволит снизить количество ложноотрицательных результатов. Учитывая что выявление пациентов с высоким риском рецидива кровотечения является скрининговым тестом, при выборе порогового значения мы больше склонялись в сторону SE .

Общий белок. ROC-кривая для переменной «общий белок» представлена на рисунке 31. Площадь под кривой составила 0,744 (95% ДИ: 0,674-0,815, значимость – $p<0,001$).

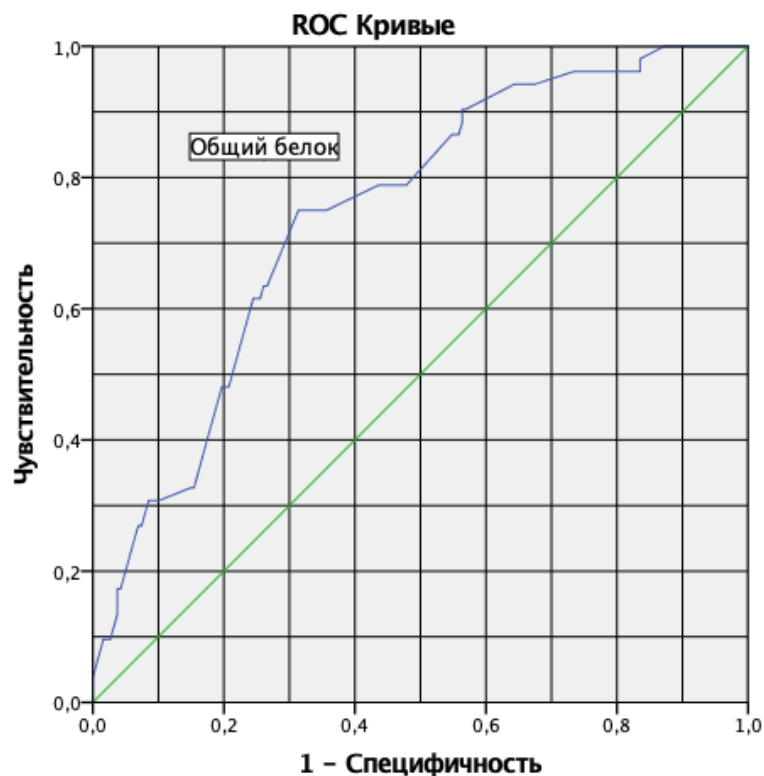


Рисунок 31 – ROC-кривая для переменной «общий белок»

На основании критериев выбора, пороговое значение для переменной «общий белок» составило 58 г/л (Таблица 28).

Таблица 28 - Вычисление порогового значения для переменной «общий белок»

Критерий выбора	Пороговое значение, г/л	Чувствительность, %	Специфичность, %
Чувствительность= специфичность	58	68,6	75
Максимальное значение индекса Юдена	58	68,6	75

Определено ОШ для пациентов с различным уровнем общего белка крови. Для пациентов исследуемой группы с уровнем общего белка 58 г/л и менее, шанс развития рецидива кровотечения составил в 6,559 раз выше (95% ДИ: 3,260 – 13,198).

Мочевина. ROC-кривая для переменной «мочевина» представлена на рисунке 32. Площадь под кривой составила 0,787 (95% ДИ: 0,724-0,850, значимость – $p < 0,001$).

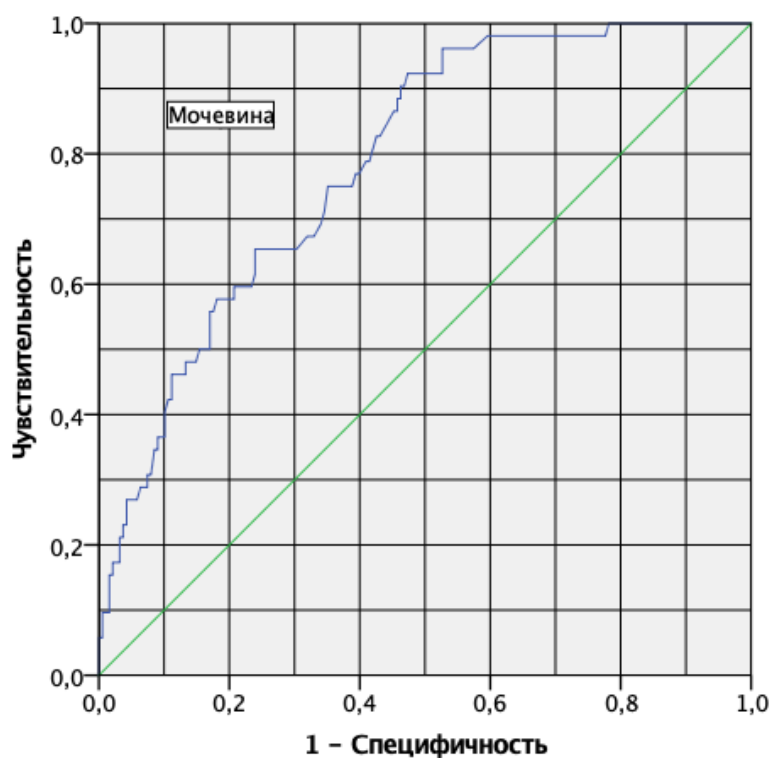


Рисунок 32 – ROC-кривая для переменной «мочевина»

Пороговое значение значительно отличалось в зависимости от подхода – 9,54 ммоль/л при равном значении SE и SP, 7,95 ммоль/л при максимальном значении индекса Юдена. В первом случае чувствительность составила 67,3%, во втором 92,3% (Таблица 29).

Таблица 29 - Вычисление порогового значения для переменной «мочевина»

Критерий выбора	Пороговое значение, ммоль/л	Чувствительность, %	Специфичность, %
Чувствительность= специфичность	9,54	67,3	67
Максимальное значение индекса Юдена	7,95	92,3	52,7

Учитывая назначение теста, выбор был сделан в пользу значения с большей чувствительностью. Для удобства лучшего запоминания и удобства повседневного использования пороговое значение округлено с 7,95 до 8 ммоль/л.

Определено ОШ развития рецидива кровотечения для пациентов с уровнем мочевины выше и ниже точки отсечения. Шанс развития рецидива кровотечения в исследуемой группе у пациентов с уровнем мочевины более 8 ммоль/л был в 10,682 раза выше (95% ДИ: 4,068 – 28,051).

Эритроциты. ROC-кривая для переменной «эритроциты» представлена на рисунке 33. Площадь под кривой составила 0,620 (95% ДИ: 0,534-0,706, значимость – $p=0,008$).

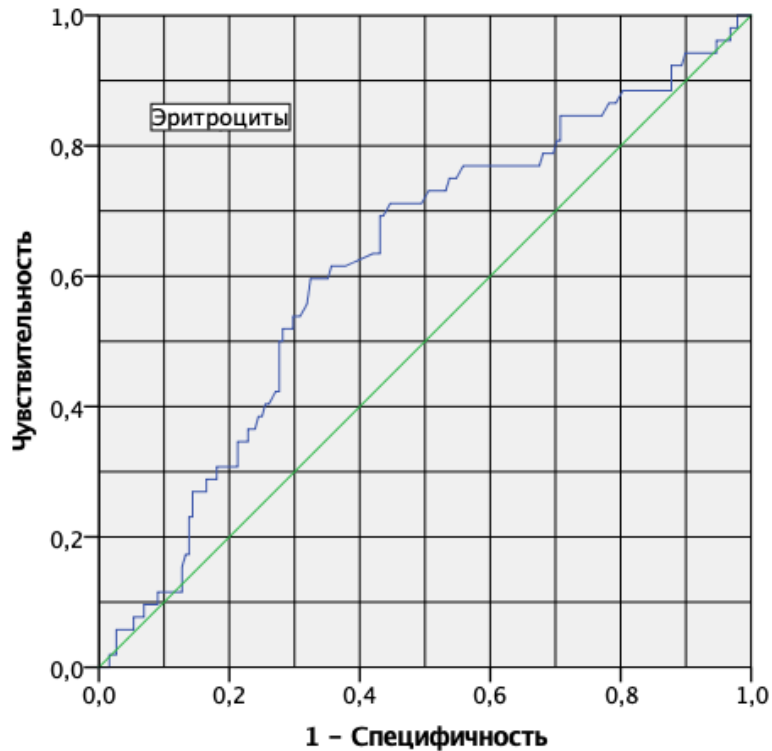


Рисунок 33 – ROC-кривая для переменной «эритроциты»

Пороговое значение, рассчитанное по двум методикам схожи – 2,99 и 2,95 (Таблица 30). Для удобства использования принята точка отсечения равная 3.

Таблица 30 - Вычисление порогового значения для переменной «эритроциты»

Критерий выбора	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
Чувствительность= специфичность	2,99	62,2	61,5
Максимальное значение индекса Юдена	2,95	64,6	61,5

Определено ОШ развития рецидива кровотечения для пациентов с уровнем эритроцитов выше и ниже точки отсечения. Шанс развития рецидива кровотечения в исследуемой группе у пациентов с уровнем эритроцитов менее 3 был в 2,637 раз выше (95% ДИ: 1,402 – 4,959).

ШИ. ROC-кривая для переменной «эритроциты» представлена на рисунке 34. Площадь под кривой составила 0,639 (95% ДИ: 0,548-0,729, значимость – $p=0,002$).

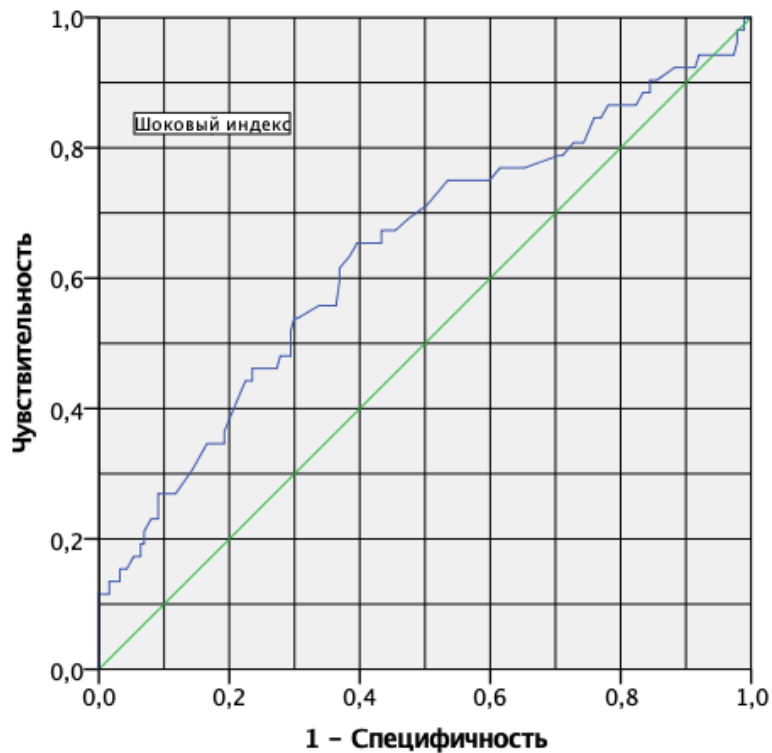


Рисунок 34 – ROC-кривая для переменной «ШИ»

Пороговое значение, рассчитанное по двум методикам схожи – 0,98 и 0,95 (Таблица 31). Для удобства использования принята точка отсечения равная 1.

Таблица 31 - Вычисление порогового значения для переменной «ШИ»

Критерий выбора	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
Чувствительность= специфичность	0,98	63,5	61,5
Максимальное значение индекса Юдена	0,95	74,6	51,5

Определено ОШ развития рецидива кровотечения для пациентов с уровнем ШИ выше и ниже точки отсечения. Шанс развития рецидива кровотечения в

исследуемой группе у пациентов с уровнем ШИ 1 и более в 2,738 раз выше (95% ДИ: 1,435 – 5,225).

Количественная оценка критериев

На основании расчетов представленных выше, можно сделать вывод, что каждый критерий в отдельности не имеет высокого прогностического значения. Для прогнозирования наступления неблагоприятного исхода необходимо оценивать все значимые параметры одновременно. Чтобы оценить какой вклад оказывает каждый отдельно взятый критерий в оценку вероятности наступления рецидива кровотечения, был применен метод многомерного статистического анализа – дискриминантный анализ. В отличие от метода логистической регрессии, дискриминантный анализ позволяет выяснить относительный вклад каждой переменной в различие двух исследуемых групп.

Для дальнейшего анализа все исследуемые переменные были переведены в бинарные. Для непрерывных переменных (ШИ, эритроциты, общий белок, мочевины) использованы значения отсечения, вычисленные ранее. Значения ШИ более или равен 1, эритроциты менее 3,0, мочевины более 8,0 ммоль/л, общий белок менее или равен 58,0 г/л – были приняты за «1». Остальные значения были приравнены «0». Номинальные переменные (локализация язвы по малой кривизне желудка или задней стенке луковицы 12перстной кишки, состояние дна язвы Forrest 2А или Forrest 2С, 3) также были переведены в бинарное значение. Наличие признака – «1», его отсутствие – «0».

Уравнение дискриминантной функции выглядит следующим образом:

$$D = -1,220 + 1,136*«ЗС» + 0,495*«МК» - 0,684*«F2C_3» + 0,518* «F2A» + 0,233* «ШИ» + 0,277* «Эр» + 0,988* «ОБ» + 1,017* «М».$$

«-1,220» – константа

«ЗС» – локализация язвы по задней стенке луковицы 12перстной кишки соответствует значению «1», другая локализация – «0».

«МК» - локализация язвы по малой кривизне желудка соответствует значению «1», другая локализация – «0».

«F2C_3» – состояние дна язвы Forrest 2C и 3 соответствует значению «1», другие – «0».

«F2A» - состояние дна язвы Forrest 2A соответствует значению «1», другие – «0».

«ШИ» – значение ШИ равно или более 1 соответствует «1», менее 1 – «0».

«Эр» - количество эритроцитов в первом анализе менее 3,0 соответствует «1», более или равно 3 – «0».

«ОБ» - общий белок в первом анализе равен или меньше 58,0 г/л соответствует «1», более 58,0 г/л – «0».

«М» - мочевина в первом анализе больше 8 ммоль/л соответствует «1», меньше или равно 8 ммоль/л – «0».

Процент правильной классификации по всей «обучающей» выборке составил 79,6%, чувствительность 86,5%, специфичность 77,7%, что говорит о высокой диагностической эффективности отобранных переменных.

Очевидно, что в повседневной практике ургентного хирурга применять столь громоздкое уравнение не представляется возможным. Для удобства использования были вычислены баллы для каждой переменной. При проведении линейного дискриминантного анализа, на одном из этапов, были рассчитаны стандартизованные коэффициенты дискриминантных переменных, позволяющие оценить относительный вклад каждой переменной в различия групп (Таблица 32). Наглядно видно, что наибольшее значение имеют переменные «общий белок» и «мочевина», наименьшее – переменные «эритроциты» и «ШИ».

Таблица 32 - Коэффициенты стандартизованной дискриминантной функции

Критерий	Коэффициенты	Баллы
ШИ	0,102	1 балл
Эритроциты	0,135	1 балл
Общий белок	0,424	4 балла
Мочевина	0,442	4 балла
Задняя стенка ДПК	0,357	3 балла
Малая кривизна желудка	0,196	2 балла
Forrest 2A	0,193	2 балла
Forrest 2C, 3	- 0,321	- 3 балла

Не удобные для восприятия коэффициенты были переведены в соответствующие баллы (таблица 32). Таким образом, полный окончательный вид прогнозной шкалы представлен в таблице 33.

Таблица 33 - Шкала прогноза рецидива кровотечения

Переменная	Баллы
Локализация язвы по малой кривизне желудка	+2 балла
Локализация язвы по задней стенке луковицы 12перстной кишки	+3 балла
Язва Forrest 2А	+2 балла
Язва Forrest 2С или 3	-3 балла
ШИ равен или больше 1	+1 балл
Эритроциты менее 3,0	+1 балл
Общий белок равен или меньше 58 г/л	+4 балла
Мочевина более 8 ммоль/л	+4 балла

Характеристика в зависимости от количества баллов

Были рассчитаны показатели новой шкалы для каждого пациента. Минимальное значение составило -3 балла, максимальное 15 баллов. В 1 группе медиана составила 9 баллов с интерквартильным размахом от 7 до 11,75 баллов. Во 2 группе медиана составила 3 балла с интерквартильным размахом от 0 до 6 баллов. На основании расчета U-критерия Манна-Уитни, можно сделать вывод, что различия баллов между 2 группами статистически значимы, $p < 0,001$ (Рисунок 35).

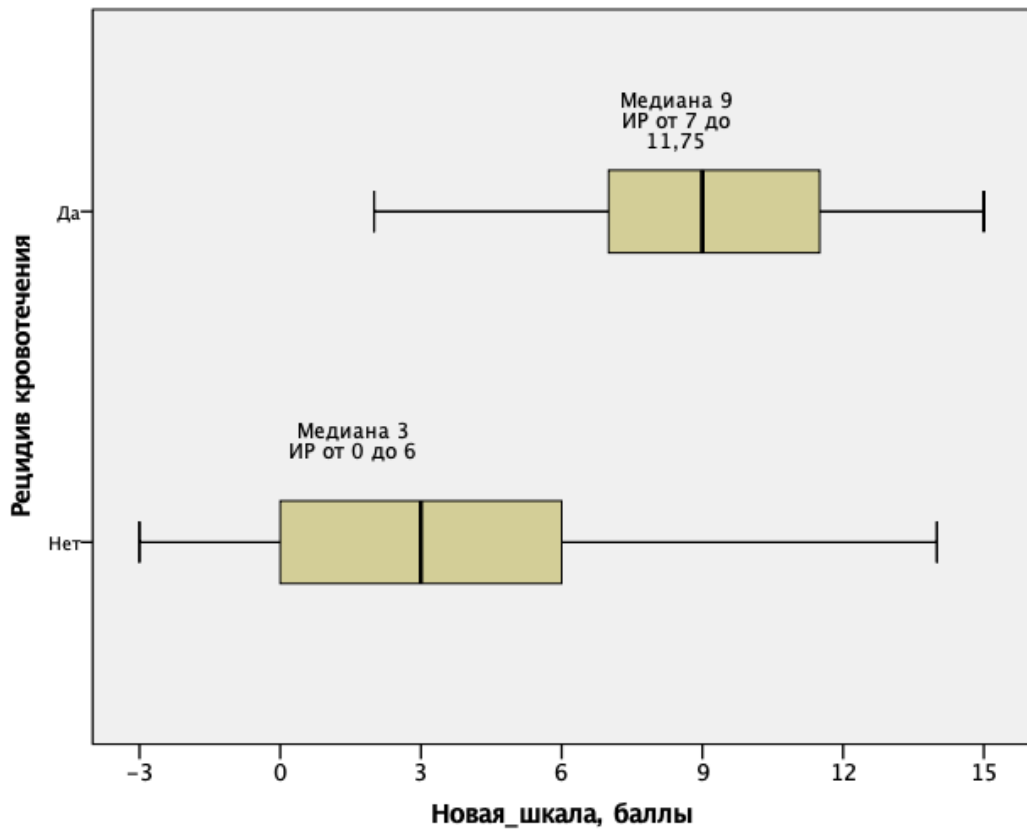


Рисунок 35 - Сравнение количества баллов по новой шкале в исследуемых группах

Для выбора порогового значения применялась описанная выше методика с построением ROC-кривых и поиском точки, в которой будут максимальными чувствительность и специфичность. ROC-кривая для исхода «ПК» представлена на рисунке 36.

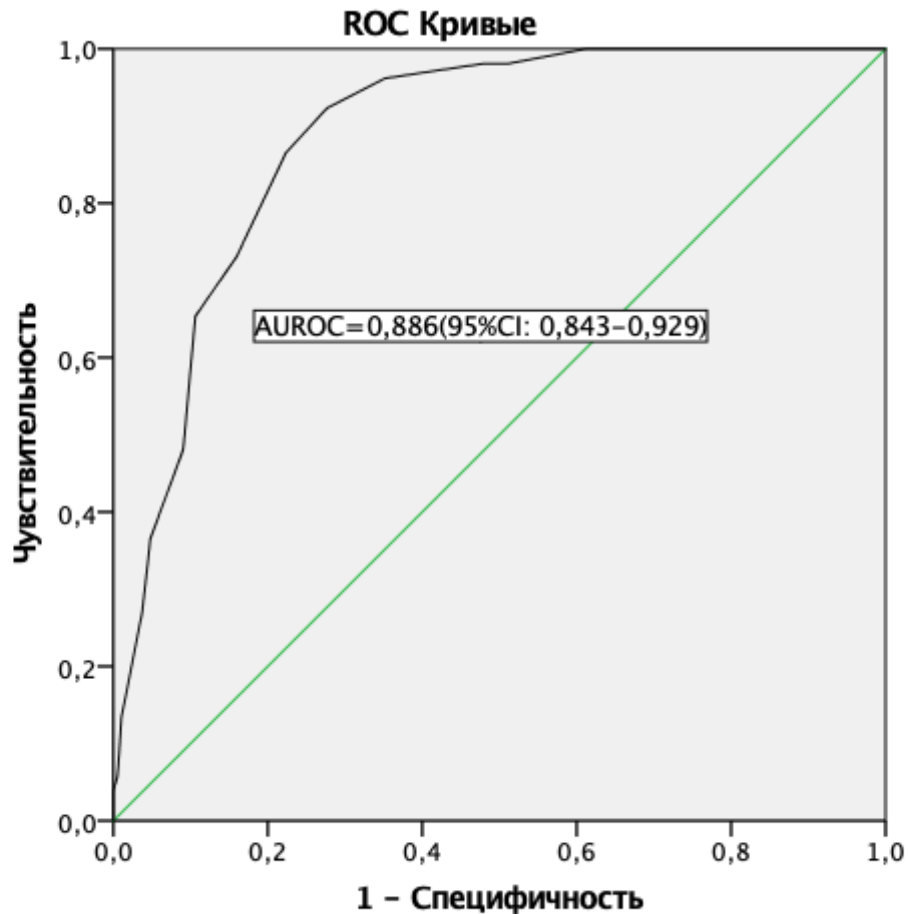


Рисунок 36 – ROC-кривая для исхода «рецидив кровотечения»

Площадь под кривой составила 0,886 (95% ДИ: 0,843-0,929), что говорит о высоком качестве прогноза разработанной шкалы. При значении в 6,5 баллов по разработанной шкале достигается максимальное значение чувствительности и специфичности – 86,5% и 82,3% соответственно. Индекс Юдена также имеет максимальное значение в этой точке: $0,865+0,823-1=0,688$. Таким образом, за точку отсечения было принято значение 6,5 баллов, то есть при количестве баллов от 7 и более риск наступления РК считается высоким, при количестве баллов менее 7 – риск кровотечения является низким.

Было рассчитано количество баллов для каждого из 240 пациентов. В группе низкого риска наступления РК (6 и менее баллов) оказалось 153 пациента. РК произошел у 5 пациентов (3,3%). Летальный исход случился у 1 пациента

(0,7%). В группе высокого риска наступления РК оказалось 87 пациентов. РК произошел у 47 из них (54,0%), летальный исход у 14 пациентов (16,1%).

Таким образом, были выявлены значимые клинические, лабораторные и эндоскопические предикторы развития РК – ШИ, количество эритроцитов, мочевины и общего белка, эндотипы 2А, 2С и 3 по классификации Forrest, а также локализация язвы по малой кривизне желудка и по задней стенке 12перстной кишки. Вычисление точек отсечения позволило перевести дискретные переменные в систему бинарного ответа («да» или «нет»). Предикторы оказывали разную степень влияния на наступление РК, что продемонстрировал дискриминантный анализ. Последний, позволил сформировать прогнозную шкалу, где каждая переменная имеет свой балл. Разработанная шкала позволяет сортировать поступивших пациентов с язвенными кровотечениями в группу низкого и высокого риска наступления РК.

3.4 Оценка качества прогноза разработанной шкалы и сравнение с аналогами

Для того чтобы сравнить эффективность новой прогнозной модели с аналогами использован метод ROC-анализа, с вычислением площади под кривой (AUROC). В качестве сравнения использованы самые цитируемые в мировой научной литературе на сегодняшний день прогнозные шкалы – Glasgow-Blatchford score (GBS) и Rockall score (RS). Для удобства анализа использована модифицированная шкала GBS (mGBS) – в отличие от классической, в mGBS исключены качественные переменные (заболевания сердца и печени в анамнезе, мелена и потеря сознания). В исследованиях T. Curdia Goncalves et al. (2018) и A. Shahrani et al. (2018) продемонстрировано, что классическая и модифицированная GBS имеют схожие результаты в прогнозировании неблагоприятных исходов.

В качестве прогнозируемого события был выбран РК. Были рассчитаны количества баллов по разработанной шкале, mGBS и RS. В исследуемой группе пациентов количество баллов по оригинальной шкале составило от -3 до 12 баллов,

по шкале mGBS от 0 до 14 баллов, по шкале RS от 1 до 7 баллов. В качестве предсказываемого неблагоприятного исхода – наступление РК. Была построена ROC-кривая и рассчитана площадь под ней (AUROC). Кривая представлена на рисунке 37.

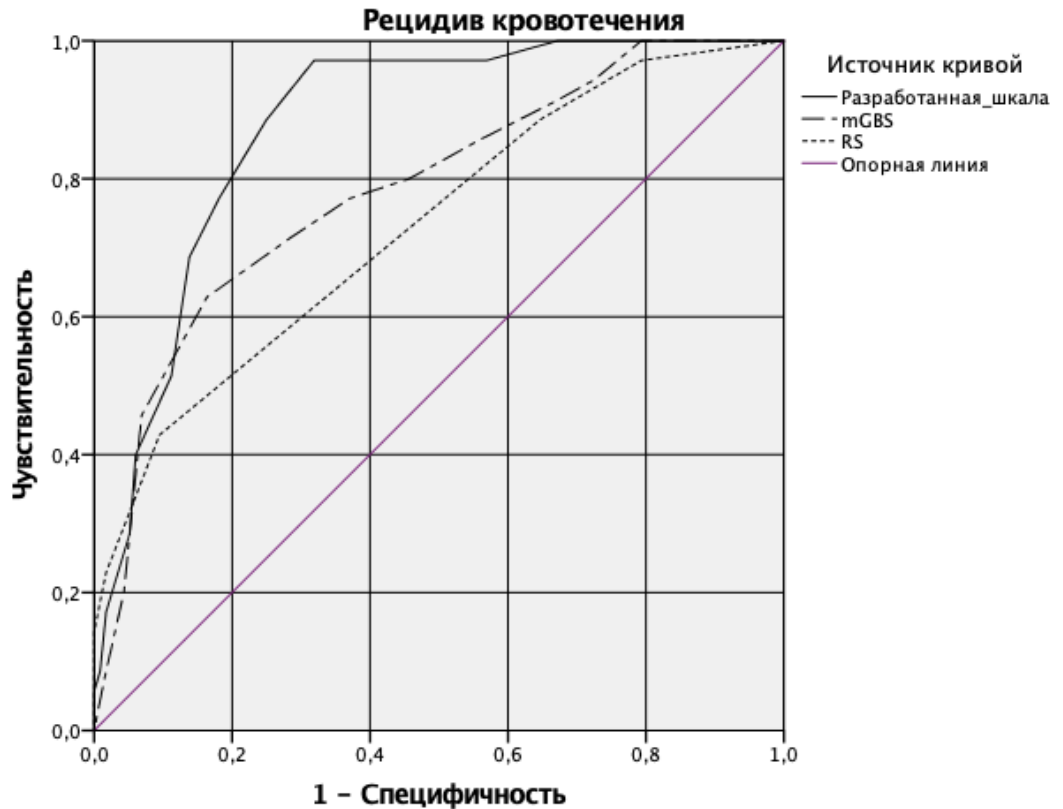


Рисунок 37 – ROC-кривые исследуемых прогностических систем для исхода «рецидив кровотечения»

Показатели AUROC составили: для разработанной шкалы - 0,877 (95% ДИ: 0,820-0,934), для mGBS - 0,784 (95% ДИ:0,696-0,872), для RS - 0,731 (95% ДИ:0,634-0,829). На основании ROC-анализа можно говорить о том, что разработанная шкала имеет более высокое качество прогноза РК, чем аналоги. Показатели чувствительности и специфичности разработанной шкалы были рассчитаны по стандартной методике. Чувствительность составила 90,5%, специфичность – 78,5%. Общая точность прогноза составила 81%.

3.5 Алгоритм выбора лечебной тактики у пациентов с ОГДЯК

Выбор тактики ведения пациента с ОГДЯК является одним из наиболее сложных пунктов в лечебном процессе. От принятого решения напрямую будет зависеть результат лечения и исход. Осложняется ситуация тем, что все происходит в очень короткие сроки, в ситуации, когда счет идет на минуты. Выбор лечебной тактики должен осуществляться совместно - при участии хирурга и эндоскописта, а в ряде случаев и анестезиолога-реаниматолога. Для принятия решения, на наш взгляд, следует руководствоваться следующими критериями: 1) характер кровотечения на момент осмотра(продолжающееся или остановившееся); 2) успех эндоскопического гемостаза; 3) степень риска РК. По нашему мнению, это основные критерии, необходимые для принятия правильного решения. Каждый из этих критериев, так или иначе, связан с прогнозированием РК. Дополнительными критериями могут быть – возраст пациента, наличие декомпенсированной соматической патологии, характер язвы (острая или хроническая), ее локализация и размеры.

Можно выделить 4 основных варианта ведения пациента с язвенным кровотечением: 1) экстренное оперативное лечение (из эндоскопического кабинета в операционную); 2) эндоскопический гемостаз, как окончательный метод; 3) эндоскопический гемостаз, как метод временной остановки кровотечения, после чего предпринимается оперативное лечение в срочном порядке после предоперационной подготовки; 4) только консервативная терапия. Хочется отметить, что консервативная терапия, согласно принятым стандартам лечения, проводится во всех случаях.

В ходе анализа результатов лечения пациентов с язвенными кровотечениями в нашей клинике за 10-летний период удалось установить, что основными причинами неудовлетворительных результатов лечения являются: 1) рецидив язвенного кровотечения; 2) экстренные оперативные лечения на высоте РК. Рецидив язвенного кровотечения является самостоятельным фактором риска наступления летального исхода (OR=68,9(95% CI 8,8-539,7), p<0,001).

Профилактика развития РК является одним из возможных инструментов для улучшения результатов лечения.

Оперативное лечение может проводиться как по экстренным показаниям, на фоне продолжающегося кровотечения или его рецидива, так и по срочным показаниям, у пациентов с высоким риском РК. Оперативные лечения, выполняемые на высоте РК, имеют неудовлетворительные результаты лечения, сопровождаясь высокой послеоперационной летальностью – 26,8% по нашим наблюдениям за 10-летний период. На этом фоне, срочные оперативные вмешательства выглядят более предпочтительно. За 10-летний период наблюдения, не было летальных исходов после операций, выполняемых по срочным показаниям, у пациентов с высоким риском РК.

Пациента с ОГДЯК в приемном отделении осматривает врач-хирург. Проводится измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, рассчитывается ШИ. Выполняется забор крови на клинический и биохимический анализ. Собираются данные для прогнозирования риска РК по разработанной шкале. Врач-хирург выставляет показания для выполнения гастроскопии. Дальнейшее ведение осуществляется совместно с врачом-эндоскопистом. При наличии признаков геморрагического шока необходима консультация реаниматолога.

Гастроскопия выполняется в эндоскопическом кабинете или в палате интенсивной терапии. Дальнейшие решения принимаются в зависимости от характера кровотечения:

1) **Продолжающееся кровотечение (1А, 1В по Forrest)**. Необходимо предпринять попытку эндоскопического гемостаза. При активном артериальном кровотечении следует учитывать фактор времени и попытки эндоскопического гемостаза не должны превышать 5 минут. При неэффективности, пациент переводится в операционную для выполнения экстренного хирургического лечения. Если кровотечение удалось остановить, необходимо оценить риск развития РК. Если имеется низкий риск развития РК в сочетании – проводится консервативная терапия согласно стандартам. Для оценки динамики необходима

second-look гастроскопия в ближайшие сутки. Если кровоточащая язва является хронической и имеется высокий риск РК, пациенту проводится предоперационная подготовка и хирургическое лечение по срочным показаниям через 12-24 часов. При высоком риске РК из острой язвы, проводится консервативная терапия и наблюдение в условиях отделения АРИТ. Обязательно выполнение повторной гастроскопии в течение ближайших 24 часов.

2) Не стабильно остановившееся кровотечение (2А, 2В по Forrest). При кровотечении уровня Forrest 2А необходимо во всех случаях применять эндоскопическое лечение с целью усиления гемостаза и профилактики РК. Если имеется высокий риск РК из хронической язвы, проводится предоперационная подготовка и хирургическое лечение по срочным показаниям через 12-24 часов. При высоком риске РК из острой язвы проводится консервативная терапия и динамическое наблюдение в условиях отделения АРИТ. При низком риске РК проводится консервативная терапия согласно стандартам, повторная гастроскопия только по показаниям. При наличии сгустка крови в дне язвы (Forrest 2В), согласно имеющимся российским и международным рекомендациям, необходимо отмыть или удалить сгусток и оценить дно язвы. Дальнейшая тактика предпринимается в зависимости от состояния дна язвы, наличия или отсутствия активного кровотечения.

3) Стабильно остановившееся кровотечение (2С, 3 по Forrest). Эндоскопический гемостаз не применяется. Необходимо оценить риск РК. Если имеется высокий риск РК необходимо выполнить повторную гастроскопию в ближайшие сутки. При низком риске РК проводится консервативная терапия согласно стандартам, повторная гастроскопия только по показаниям. Если выполняется повторная гастроскопия необходимо оценить динамику состояния дна язвы, повторно стратифицировать риск рецидива и принять решение о дальнейшей тактике. Схематично алгоритм выбора лечебной тактики представлен на рисунке 38.

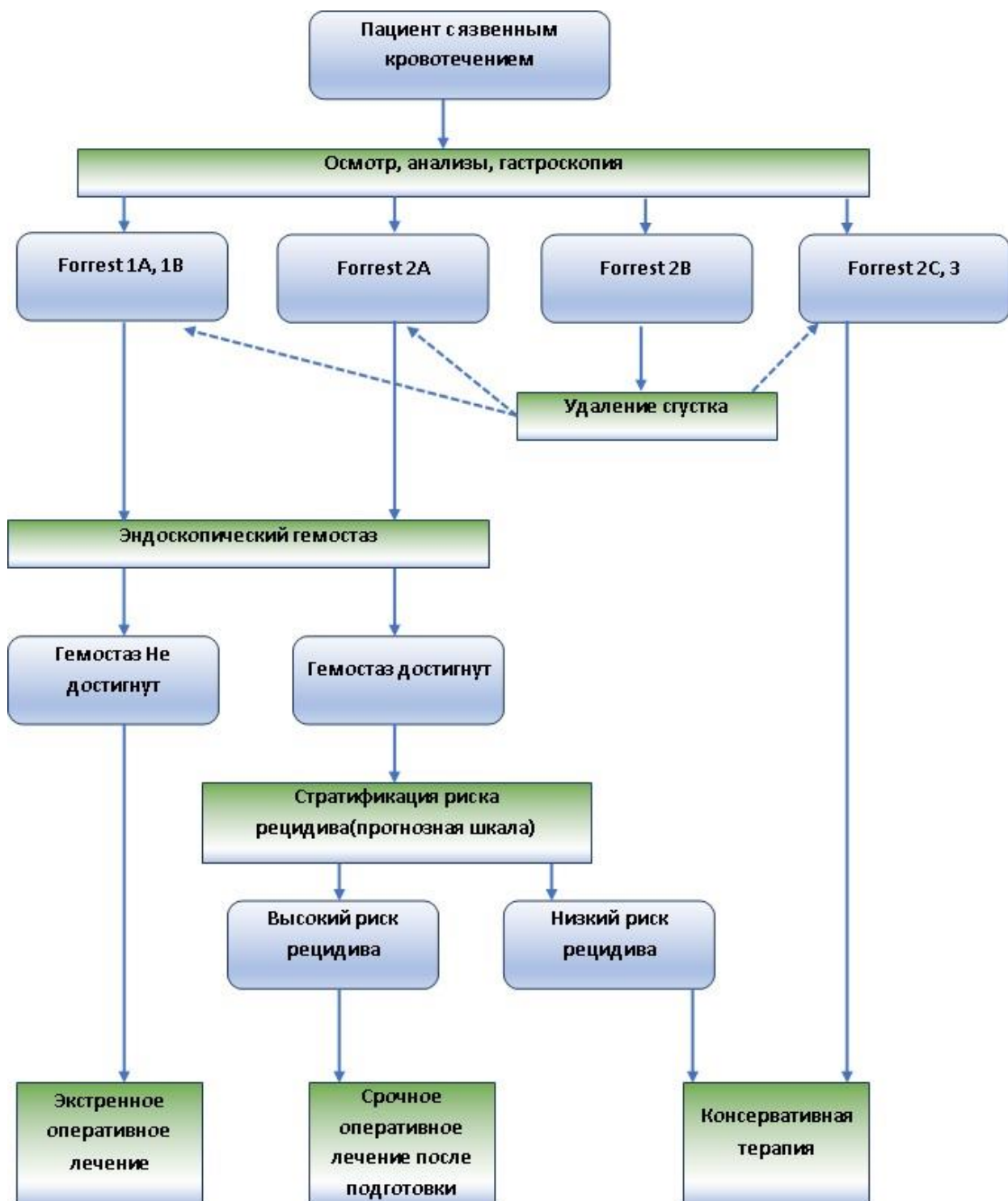


Рисунок 38 – Алгоритм выбора лечебной тактики у пациента с язвенным гастродуоденальным кровотечением

Стратификация риска РК позволяет принять правильное решение в пограничных ситуациях, когда был достигнут эндоскопический гемостаз, но сохраняется высокий риск РК. В таких ситуациях следует учитывать как риск РК, так и характер язвы. Кровотечения из острых язв хорошо поддаются

эндоскопическому лечению, поэтому рассматривать срочное оперативное лечение следует лишь в исключительных случаях. При хронических язвах эндоскопический гемостаз менее эффективен, поэтому стоит склоняться к срочному оперативному лечению. По нашим наблюдениям, срочные операции дают значительно лучшие результаты лечения, чем экстренными вмешательствами на фоне РК.

3.6 Клиническое обоснование применения прогнозной шкалы и алгоритма выбора лечебной тактики

На заключительном этапе исследования произведено внедрение разработанной прогнозной шкалы и алгоритма выбора лечебной тактики в клиническую практику. С целью оценки эффективности разработок проведено проспективное исследование с непараллельным историческим контролем. В проспективную (основную) группу включено 64 пациента. В ретроспективную группу (сравнения) включено 160 пациентов. Характеристика групп представлена в таблице 34.

В основной группе на диагностическом и лечебном этапах применялся стандартизированный подход с применением оригинальной шкалы и разработанного алгоритма выбора лечебной тактики. При поступлении выполнялась экстренная гастроскопия с возможным терапевтическим этапом. Каждому пациенту в течение 2 часов от момента поступления проводилась стратификация риска РК по разработанной шкале. Пациент мог быть отнесен в группу низкого и высокого риска РК. Показанием к хирургическому лечению, согласно разработанному алгоритму были: 1) продолжающееся кровотечение при безуспешном эндоскопическом гемостазе; 2) высокий риск РК из хронической язвы; 3) РК из хронической язвы. Предпочтение отдавалось срочным оперативным вмешательствам. Стоит отметить, что высокий риск РК из острой язвы не считался показанием к оперативному лечению, учитывая тот факт, что острые язвы хорошо поддаются эндоскопическому гемостазу. По той же причине, РК из острой язвы также не являлся показанием к хирургическому лечению. В таких случаях также выполнялся эндоскопический гемостаз.

В группе сравнения применялся традиционный лечебно-диагностический подход. Не было стандартизованного подхода к прогнозированию РК – стратификация риска не выполнялась у каждого пациента, а для прогнозирования могли использоваться различные шкалы. При выборе оптимальной лечебной тактики руководствовались традиционным подходом. Показанием к оперативному лечению служили: 1) продолжающееся кровотечение при безуспешном эндоскопическом гемостазе; 2) рецидив язвенного кровотечения. Предпочтение отдавалось экстренным оперативным вмешательствам.

Таблица 34 – Общая характеристика групп сравнения

Характеристика	Основная группа (проспективная)	Группа сравнения (ретроспективная)
Количество, n	64	160
Возраст:		
Медиана, лет (ИР)	56 (44-70)	52 (43-63)
Максимальный, лет	19	18
Минимальный, лет	81	79
Пол:		
Мужчины, n (%)	51 (79,7%)	113 (70,6%)
Женщины, n (%)	13 (20,3%)	47 (29,4%)
Локализация		
Желудок, n (%)	41 (64,1%)	111 (69,4%)
ДПК, n (%)	23 (35,9%)	49 (30,6%)
Характер язвы:		
Острая	34 (53,1%)	79 (49,4%)
Хроническая	30 (46,9%)	81 (50,6%)
Уровень кровотечения по Forrest:		
Forrest 1A-1B	13 (20,3%)	28 (17,5%)
Forrest 2A-2B	28 (43,8%)	77 (48,1%)
Forrest 2C-3	23 (35,9%)	55 (34,4%)

Для наглядности, ниже приведены клинические примеры из двух групп сравнения.

Клинический пример №1 (основная группа)

Пациент К., 53 лет, был госпитализирован по экстренным показаниям с клиникой кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Время заболевания около 12 часов. Жалобы при поступлении на рвоту кровью, слабость. Общее состояние при поступлении средней тяжести, АД 100/60 мм.рт.ст., пульс – 106 уд/мин. Количество эритроцитов крови – 2,9, мочевины – 9,6 ммоль/л, общего белка – 62 г/л. При гастроскопии выявлена хроническая язва малой кривизны желудка с остановившимся кровотечением 2А по Forrest. Выполнено усиление эндоскопического гемостаза с помощью аргоноплазменной коагуляции. Выполнена стратификация риска РК по оригинальной шкале – 10 баллов, что соответствует высокому риску наступления РК. Учитывая этот факт, пациенту было проведено срочное оперативное лечение в течение 6 часов от момента поступления. Объем операции – гастротомия, прошивание язвы. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент был выписан на 8 сутки.

Клинический пример №2 (группа сравнения)

Пациент Д., 49 лет, был госпитализирован по экстренным показаниям с клиникой кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Время заболевания около 8 часов. Жалобы при поступлении на рвоту кровью, дегтеобразный стул, головокружение. Общее состояние при поступлении средней тяжести, АД 110/70 мм.рт.ст., пульс – 98 уд/мин. Количество эритроцитов крови – 3,1, мочевины – 12,6 ммоль/л, общего белка – 55 г/л. При гастроскопии выявлена хроническая язва антрального отдела желудка с остановившимся кровотечением 2А по Forrest. Выполнено усиление эндоскопического гемостаза с помощью аргоноплазменной коагуляции. Стратификация риска РК на момент курации не проводилась. Учитывая остановившийся характер кровотечения и относительно стабильное состояние, пациенту проводилась консервативная терапия (инфузионная, антисекреторная, гемостатическая), постельный режим. На 2е сутки лечения, при посещении уборной, у пациента потеря сознания, состояние коллапса, большой объем жидкой мелены с примесью крови, АД – 70/40 мм.рт.ст., пульс – 126 уд/мин, падение показателей красной крови (эритроциты 1,9; гемоглобин 56 г/л). При

гастроскопии признаки активного кровотечения из хронической язвы антрального отдела желудка. Эндоскопический гемостаз не эффективен. Проводится экстренное оперативное лечение на фоне геморрагического шока. Объем операции – гастротомия, прошивание язвы. В послеоперационном периоде на фоне нарастающей полиорганной недостаточности, наступает смерть на 2е сутки после операции.

Представленные клинические примеры наглядно демонстрируют разницу тактических подходов в лечении двух пациентов. Если провести стратификацию риска РК у второго пациента ретроспективно, то получится 10 баллов по оригинальной шкале. Пациент имел высокий риск наступления РК. Выполнение срочного хирургического вмешательства у данного пациента, возможно, позволило бы избежать развития РК, тяжелого геморрагического шока и как следствие летального исхода в послеоперационном периоде.

По результатам стратификации риска пациентов основной группы, 18 из 64 (28,1%) были отнесены в группу высокого риска наступления РК. Из них у 8 пациентов источником кровотечения явилась хроническая язва. Все они были прооперировано по срочным показаниям в ближайшие сутки от момента поступления. В 6 случаях выполнено прошивание язвы, в 2 случаях резекция желудка по Бильрот-2. У 10 пациентов был высокий риск наступления РК из острой язвы. Этим пациентам выполнялся первичный эндогемостаз, после чего они наблюдались в условиях отделения АРИТ. Из них у 4 пациентов произошел РК. Выполнялся повторный эндоскопический гемостаз, который был эффективен у всех пациентов. 46 пациентов (71,9%) из основной группы имели низкий риск наступления РК (менее 7 баллов по оригинальной шкале). Не у одного из этих пациентов не случилось РК. Всем пациентам проводилась консервативная терапия. Летальный исход в основной группе произошел у 1 пациента.

Стратификация риска РК не применялась системно на диагностическом этапе в группе сравнения. РК произошел у 26 пациентов (16,3%). Хирургическое лечение проводилось у 30 пациентов (18,8%). Большая часть из них была прооперирована по экстренным показаниям, на фоне активного кровотечения – 21

пациент (70%). 9 пациентов (30%) были оперированы по срочным показаниям. Послеоперационная летальность составила 6,7% (2 пациента). Оба случая после экстренных оперативных вмешательств. Летальность составила 3,8% (6 пациентов).

Сравнительный анализ результатов лечения в двух группах представлен в таблице 35.

Таблице 35 – Результаты лечения пациентов с язвенными кровотечениями в исследуемых группах сравнения

Результаты лечения:	Основная группа	Группа сравнения
Количество наблюдений	64	160
Рецидив, n (%)	4 (6,3%)	26 (16,3%)
Эндоскопический гемостаз, n (%).	31 (48,4%)	70 (43,8%)
Из них:	20	33
- АПК	5	21
- Монополярная коагуляция	6	16
- Клипирование		
Оперативное лечение, n (%).	8 (12,5%)	30 (18,8%)
Из них:		
- по срочным показаниям, n(%)	8 (100%)	9 (30%)
- по экстренным показаниям, n(%)	0	21 (70%)
П/операционная летальность, n(%)	0	2 (6,7%)
Летальность, n (%)	1 (1,7%)	6 (3,8%)

Обращает на себя внимание значительная разница частоты РК в двух группах – 6,3% и 16,3% соответственно ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждают эффективность разработанных мер профилактики РК.

Частота применения эндоскопического лечения сопоставимы в 2 группах – 48,4% и 43,8%. В обеих группах предпочтение отдавалось аргоноплазменной коагуляции.

Оперативная активность была ниже в основной группе – 12,5%, а в группе «сравнения» составила 18,8% ($p > 0,05$). Также в основной группе не наблюдалось послеоперационной летальности, в группе сравнения это показатель составил 6,7%.

Общая летальность также ниже в основной группе – 1,7%, против 3,8% в группе сравнения ($p > 0,05$).

Как было установлено ранее, основными причинами неудовлетворительных результатов лечения являются РК, а также оперативные лечения, предпринимаемые на высоте РК. Предложенный алгоритм, примененный на практике, позволил достоверно снизить частоту РК и отказаться от хирургических операций, предпринимаемых на фоне РК, что естественным образом позволило снизить общую летальность и избежать послеоперационной летальности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кровотечение из верхних отделов ЖКТ и сегодня остается одной из самых актуальных проблем urgentной хирургии. Источник кровотечения локализуется выше связки Трейца и может быть различной этиологии. За 10-летний период нами наблюдались пациенты со следующими источниками неварикозных кровотечений – язва пищевода, желудка и 12перстной кишки, СМВ, эрозивное поражение пищевода, желудка и 12перстной кишки. У некоторых пациентов(1,9%) установить источник кровотечения не удалось. Хочется отметить, что кровотечения из злокачественных опухолей пищевода и желудка, а также из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка являются не редкими в хирургической практике, но мы исключили таких пациентов из исследования ввиду особенности течения основного заболевания.

По нашим наблюдениям наибольшую опасность представляют кровотечения язвенной этиологии и СМВ. Летальность в данных группах составила – 6,3% и 1,7% соответственно. Если говорить о локализации язвы, то летальность при кровотечениях из желудочной язвы составила – 8,4%, из дуоденальной – 4,4%. При кровотечениях из язв пищевода и эрозивных поражениях различных отделов летальных исходов не наблюдали.

Подробные данные летальности при ОГДК неварикозной этиологии в нашей клинике за период наблюдения представлены в таблице 36.

Таблица 36 - Показатели летальности при ОГДК различной этиологии (по данным хирургического отделения Белорецкой ЦРКБ за период 2008-2018гг.)

Источник кровотечения	Летальность в общей группе, %	Летальность в группе без рецидива, %	Летальность при рецидиве кровотечений, %	Послеоперационная летальность, %
Язва желудка и 12перстной кишки	15 из 240 (6,3%)	1 из 188 (0,5%)	14 из 52 (26,9%)	11 из 55 (20%)
Синдром Меллори-Вейсса	3 из 176 (1,7%)	1 из 166 (0,6%)	2 из 10 (20%)	1 из 7 (14,3%)
Не установленный источник	2 из 9 (22,2%)			

В течение анализируемого периода в нашей клинике не применялся эндоскопический гемостаз. Хирургическая активность при язвенных кровотечениях составила 22,9%, что является достаточно высоким показателем на современном этапе. Также, высокой была и послеоперационная летальность, которая составила 20%. Особенно неудовлетворительными были результаты после рецидива кровотечения – послеоперационная летальность возрастает до 26,9%. При детальном разборе каждого случая удалось выявить, что основной причиной летального исхода явилась конкурирующая патология – декомпенсация хронического заболевания или острое сопутствующее состояние (например, отравление спиртами). Если же оперативное лечение проводилось не на фоне рецидива, летальных исходов не наблюдали. По данным российских исследователей, в клиниках, применяющих эндоскопический гемостаз, оперативная активность при язвенных кровотечениях составляет около 5,4-7,9 % случаев (Овчинников И.Ф. и др., 2016; Коровин А.Я. и др., 2017; Романцов М.Н. и др., 2018; Лаврешин П.М. и др., 2019). В то же время общая летальность при язвенных кровотечениях в нашей клинике составила 6,3%. Такой показатель соответствует наблюдениям других авторов (Климов Д.Е. и др., 2018; Синенченко Г.И. и др., 2018; Jairath V. et al., 2012).

При анализе становится очевидным, что рецидив кровотечения при язвенной болезни является одной из основных причин развития летального исхода, увеличивая риск смерти в десятки раз, в сравнение с группой пациентов где рецидива не произошло ($p < 0,001$, OR=68,9; 95% CI: 8,8-539,7). Таким образом, прогнозирование рецидива кровотечения и профилактика его возникновения являются одним из возможных путей снижения летальности.

Еще одним неблагоприятным фактором в лечении язвенных кровотечений являются оперативные вмешательства, предпринимаемые по экстренным показаниям, на высоте РК. Такой подход демонстрирует неудовлетворительные результаты, сопровождаясь высокой послеоперационной летальностью – 26,8% по нашим данным. В противовес этому, оперативные лечения, проводимые по срочным показаниям у пациентов с высоким риском наступления РК имеют

лучшие результаты – мы не наблюдали послеоперационной летальности в этой группе.

Современные подходы в диагностике и лечении ОГДК базируются на прогнозировании развития таких неблагоприятных исходов, как РК, оперативное лечение, смерть. Данная стратегия подтверждается клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ОГДК, сформированными профессиональными сообществами России и Европы (ESGE, 2015; NICE, 2014; POX, 2014). Всем пациентам, поступающим в стационар с диагнозом ОГДК, рекомендована стратификация риска развития неблагоприятного исхода. Для этого рекомендуется использовать прогнозные шкалы. При выборе дальнейшей тактики ведения необходимо учитывать результаты прогноза.

Все современные прогнозные системы можно разделить на несколько групп: 1) шкала, включающая только эндоскопические критерии – классификация состояния дна язвы по Forrest (Forrest J.A.H. et al., 1974); 2) шкалы, включающие только клинические критерии - Шкала Blatchford или Glasgow-Blatchford score (Blatchford O., 2000), шкала AIMS65 (Saltzman J.R., 2011) и др.; 3) шкалы, включающие эндоскопические и клинические критерии - Шкала Rockall или Rockall score (Rockall T.A. et al., 1996), шкала PNED (Marmo R. et al., 2010), СПРК (Лебедев Н.В. и др., 2009). Анализ научной литературы говорит о том, что наиболее цитируемые и используемые на сегодняшний день являются шкалы Glasgow-Blatchford score (GBS) и Rockall score (RS). На наш взгляд данные шкалы имеет ряд недостатков. Например, GBS не учитывает эндоскопическую картину, хотя по данным исследователей и по нашим наблюдениям характеристика источника кровотечения имеют большое значение в прогнозировании рецидива. По наблюдениям N. Namoui et al. (2003) частота рецидивов достигала 90% при кровотечениях типа Forrest 1A и 3% при чистом дне язвы (Forrest 3). По нашим данным частота рецидивов при эндотипах Forrest 2A и 3 составила 37,5% и 6,9% соответственно. Также, в ходе исследования удалось подтвердить тот факт, что локализация язвы по малой кривизне желудка и задней стенке 12перстной кишки является независимыми факторами риска развития рецидива кровотечения.

Частота рецидивов из язвы малой кривизны составила – 32,3%, язвы задней стенки 12перстной кишки – 46,4%. Тот же показатель для язвы тела желудка и передней стенки 12перстной кишки составил 10,8% и 8,6% соответственно. Все различия имели статистическую значимость ($p < 0,05$).

К другому недостатку используемых шкал можно отнести сложные многоступенчатые системы расчета и трудные для запоминания пороговые значения. Это усложняет использование шкал в повседневной работе и является одной из причин, по которой прогнозные системы не используются рутинно.

Особенностью GBS и RS является наличие переменных, которые каждый врач может интерпретировать по-разному. Сюда относятся наличие у пациента заболеваний печени и сердца. По этой причине была внедрена в практику модифицированная шкала mGBS, из которой были исключены эти сомнительные переменные.

Таким образом, при прогнозировании рецидива кровотечения необходимо учитывать эндоскопические, клинические и лабораторные критерии. Эти показатели должны быть доступны для выполнения круглосуточно в большинстве клиник.

В результате статистического анализа было выявлено, что влияние на наступление неблагоприятного исхода имеют следующие переменные – ШИ, количество эритроцитов, общего белка и мочевины в первом анализе, локализация язвы, состояние гемостаза по классификации Forrest. Сравнивая полученные результаты с исследованиями других авторов, стоит отметить, что показатели красной крови (эритроциты или гемоглобин) учитываются в шкале PNED и GBS. Показатели гемодинамики (ЧСС или АД) учитывают авторы прогнозных систем GBS, AIMS65, RS, СПРК. Количество мочевины учитывается в GBS. Локализация язвы и эндотип по Forrest входят в СПРК. В целом итоговые критерии являются схожими с результатами других авторов. Особенностью нашей прогнозной системы является то, что мы учитываем одновременно эндоскопические, клинические и лабораторные переменные.

Для удобства использования в практике, по нашему мнению, каждая переменная должна иметь бинарный ответ. Многоступенчатые системы подсчета баллов сложны для запоминания и использования. Например, в шкале GBS показатель «мочевина» имеет 5 интервалов – менее 6,5 ммоль/л - 0 баллов, 6,5-7,9 ммоль/л – 2 балла, 8,0-9,9 ммоль/л – 3 балла, 10,0-24,9 ммоль/л – 4 балла, более 25,0 ммоль/л – 6 баллов. Модель бинарного выбора, имеющая всего 2 ответа – «0» или «1», то есть «да» или «нет», значительно удобнее для запоминания и использования. Переменные «локализация язвы» и «тип гемостаза по Forrest» исходно являются дихотомическими и предполагают бинарный ответ. Для дискретных переменных были выявлены точки отсечения, что позволило перевести их в модель бинарного ответа. Основными критериями при выборе точек отсечения были показатели чувствительности и специфичности. Для удобства и наглядности были построены ROC-кривые, вычислен индекс Юдена.

Насколько обоснованно применение точки отсечения и модель бинарного выбора разберем на примере показателя «мочевина». В результате анализа была вычислена точка отсечения для этого критерия – 8 ммоль/л. Если уровень мочевины крови 8 ммоль/л и более – +4 балла, если менее – 0 баллов. По шкале GBS для переменной «мочевина» учитывается 5 различных интервалов, и при показателе менее 8 ммоль/л может быть 0 или 2 балла, более 8 ммоль/л – 3, 4 или 6 баллов. Для оценки различий между группами пациентов с уровнем мочевины менее 6,5 ммоль/л и 6,5-7,9 ммоль/л, был рассчитан точный критерий Фишера – статистически значимой связи частоты рецидива кровотечения и уровня мочевины в этих интервалах не выявлено (точный критерий Фишера = 0,31 $p > 0,05$, ОШ=4,425 (95% ДИ: 0,444 - 44,071)). Таким же образом сравнивались группы с уровнем мочевины 8,0-9,9 ммоль/л и 10,0-24,9 ммоль/л. Статистически значимой связи частоты рецидива кровотечения и уровня мочевины в этих интервалах не выявлено (хи-квадрат Пирсона $p = 0,664$, ОШ=1,190 (95% ДИ: 0,544 - 2,601)). В то же время, частота развития рецидива кровотечения в группе пациентов с уровнем мочевины более 8 ммоль/л достоверно выше, чем в группе пациентов с уровнем мочевины менее 8 ммоль/л (точный критерий Фишера $p < 0,01$, ОШ=10,682 - 95%

ДИ: 4,068 – 28,051). Таким образом, статистический анализ подтверждает, что использование одной точки отсечения для переменной «мочевина», применяемой в новой прогнозной шкале, является более эффективным, чем использование 5 интервалов, как в шкале GBS.

Переменная «возраст» представлена во многих прогнозных шкалах – RS, AIMS65, PNED, СПРК. В результате исследования не была выявлена связь между возрастом пациента и наступлением рецидива кровотечения – возраст в основной и контрольной группах был сопоставим (t-критерий Стьюдента $p=0,783$). Также, проведен анализ таблиц сопряженности для возрастных групп – «моложе 30», «от 31 до 50» и «старше 70», который не выявил достоверных различий частоты РК ($p=0,393$). При построении ROC-кривой зависимости наступления РК от возраста площадь под кривой составила 0,51, что также говорит об отсутствии возможности использования возраста пациента в качестве предиктора РК.

Показатели гемодинамики в качестве переменных используются во многих прогнозных системах. Переменная «САД» используется в AIMS65 (Saltzman J.R. et al., 2011), шкалах с 4 и 5 переменными (Zhiyu D. et al., 2018). Совместно «САД» и «ЧСС» применяются в GBS (Blatchford O. et al., 2000), RS (Rockall T.A. et al., 1996), СПРК (Лебедев Н.В. и др., 2009). В нашем исследовании подтверждаются наблюдения других авторов. Нестабильная гемодинамика является предиктором наступления неблагоприятного исхода. Выявлены статистически значимые различия САД, ЧСС и ШИ в основной и контрольной группе. В нашей прогнозной системе мы используем критерий «ШИ». Для того чтобы выбрать наиболее значимый в прогнозировании рецидива кровотечения показатель, был использован метод построения ROC-кривых с расчетом AUROC (площадь под ROC-кривой). AUROC для переменной «ШИ» была больше, чем для переменных «ЧСС» и «САД» - 0,640, 0,618 и 0,591 соответственно. Это можно объяснить тем, что именно ШИ используется в качестве экспресс-диагностики шока. Стоит также отметить, что расчет ШИ при первичном осмотре пациента с ОГДК позволит правильно оценить тяжесть состояния пациента и определить тактику лечения.

Основным назначением разработанной шкалы является прогнозирование рецидива язвенного кровотечения. Качество прогноза оригинальной шкалы оценивалось с помощью метода построения ROC-кривых и сравнения результатов с аналогами (mGBS и RS). При сравнении AUROC прогнозных систем, было обнаружено, что новая шкала обладает более высоким качеством прогноза РК, имея значение AUROC = 0,877 (95% ДИ: 0,820-0,934). Для mGBS этот показатель составил 0,784 (95% ДИ:0,696-0,872), для RS - 0,731 (95% ДИ:0,634-0,829). Чувствительность шкалы составила 90,5%, специфичность – 78,5%. Мы целенаправленно сдвинули пороговое значение прогнозной шкалы таким образом, чтоб достичь высоких значений чувствительности. Это необходимо для того, чтобы выявить максимальное количество пациентов с высоким риском наступления неблагоприятного исхода.

Необходимо отметить, что преимуществом новой шкалы является наличие клинических, лабораторных и эндоскопических критериев. Она имеет более высокое качество прогноза рецидива кровотечения и оперативного лечения. Не имеет в своем составе критериев, которые могут быть трактованы по разному (как например наличие заболеваний сердца, печени и почек в RS и GBS). К недостаткам GBS можно отнести отсутствие эндоскопических критериев, наличие доли субъективизма в трактовке некоторых переменных. Также GBS и RS имеют не совсем удобную для повседневного использования систему баллов. Из недостатков новой шкалы стоит отметить ее применимость только при язвенных кровотечениях, а также необходимость дальнейшего изучения эффективности.

На современном этапе трудно представить терапию язвенных кровотечений без эндоскопического гемостаза. Поэтому, при выборе лечебной тактики, необходимо учитывать как исходные предикторы рецидива кровотечения, так и факторы, непосредственно влияющие на успех эндоскопического гемостаза. В частности, было установлено, что локализация язвы имеет важное значение в прогнозировании рецидива после эндогемостаза. Такие «сложные» локализации язвы, как луковица ДПК и субкардиальный отдел желудка резко ограничивают возможности врача-эндоскописта для создания стабильной экспозиции и

адекватной визуализации источника. При выполнении эндогемостаза в ДПК также следует учитывать толщину стенки, что ограничивает применение диатермокоагуляции. Эти факторы дают основание полагать, что «трудные» локализации язвы являются дополнительным фактором риска РК, что подтверждается проведенным исследованием - риск развития РК после эндоскопического гемостаза в 25 раз выше в группе с «трудной» локализацией язвы (ОШ = 25,4, 95% ДИ = 2,6 – 244,3).

В то же время, не смотря на развитие терапевтической эндоскопии, хирургический гемостаз остается актуальным и порой безальтернативным методом лечения. В клиниках, применяющих эндогемостаз в повседневной практике, удалось снизить число открытых операций по поводу язвенных кровотечений, но отказаться от хирургического гемостаза вовсе не представилось возможным. На выбор лечебной тактики может влиять ряд факторов, основным из которых является риск рецидива кровотечения. В работе продемонстрированы преимущества операций, выполняемых по срочным показаниям, в сравнении с операциями, выполняемыми по экстренным показаниям на фоне РК. За 10-летний период наблюдения показатель послеоперационной летальности при хирургических операциях, выполняемых по экстренным показаниям на высоте РК, составили 26,8%. За тот же самый период наблюдения не наблюдалось летальных исходов, после операций, выполненных по срочным показаниям у пациентов с высоким риском РК. Не всегда бывает легко объективно оценить риск РК. Для этого и необходима разработанная прогностическая система. Поэтому вопрос выбора лечебной тактики актуален и сегодня и остается до конца не решенным. При госпитализации пациента с язвенным кровотечением можно применить следующие варианты лечебной тактики: 1) экстренная операция; 2) эндоскопический гемостаз, как вид окончательной остановки кровотечения; 3) эндоскопический гемостаз для временной остановки кровотечения, с последующей предоперационной подготовкой и оперативным лечением в срочном порядке; 4) только консервативная терапия.

Разработанный алгоритм был внедрен в клиническую практику и использован при лечении 64 пациентов с язвенными кровотечениями. Лечебно-диагностический процесс был стандартизирован. Стоит отметить, что медицинская помощь оказывалась согласно стандартам и клиническим рекомендациям. Но имелись и отличия в виде более четких подходов в отношении прогнозирования риска РК и выбора времени оперативного лечения. На наш взгляд, эти важные моменты недостаточно подробно отражены в рекомендациях. Ключевыми являлись следующие тактически подходы – 1) стратификация риска РК кровотечения проводилась у всех без исключения пациентов с помощью разработанной оригинальной шкалы; 2) пациентам, оказавшимся в группе высокого риска РК из хронической язвы, проводилось оперативное лечение по срочным показаниям в течение ближайших 24 часов, после подготовки. Оперативное лечение не проводилось пациентам с острыми язвами с учетом того, что они хорошо поддаются эндоскопическому лечению. Оперативное лечение не проводилось при наличии у пациента тяжелой сопутствующей патологии – декомпенсированного хронического заболевания или конкурирующего острого заболевания, допуская консервативное лечение в условиях отделения АРИТ и динамического наблюдения. В результате применение разработанного алгоритма удалось улучшить результаты лечения язвенных кровотечений в исследуемой группе. Особо обращает на себя внимание снижение частоты РК до 6,3% (в контрольной группе 16,3%), что может говорить об эффективности прогнозной шкалы и лечебного подхода с применением превентивного хирургического лечения у пациентов с высоким риском РК. Оперативная активность снизилась до 12,5% (в контрольной группе 18,8%). Вероятно, это связано с тем, что имелись четкие показания к оперативному лечению. Мы не наблюдали послеоперационной летальности в исследуемой группе. Общая летальность также снизилась до 1,7% (в контрольной группе 3,8%).

Таким образом, предложенная шкала позволяет спрогнозировать наступление одного из самых грозных осложнений язвенного кровотечения – рецидива, позволяя с достаточно высокой точностью сортировать пациентов в

группы низкого и высокого риска наступления неблагоприятного исхода. Предложенный алгоритм выбора лечебной тактики позволяет дополнить имеющиеся клинические рекомендации, давая возможность провести целенаправленную профилактику наступления РК, что напрямую влияет на результаты лечения, снижая общую и послеоперационную летальность.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный ретроспективный анализ показал, что общеизвестные методы профилактики рецидива язвенного кровотечения не позволяют говорить об эффективности традиционной лечебной тактики. Об этом свидетельствуют большая частота рецидивов геморрагий (21,7%), высокий процент проведения хирургических операций (22,9%), высокая летальность (6,3%). Основными причинами неудовлетворительных результатов лечения являются – рецидив язвенного кровотечения (увеличивает риск развития летального исхода, OR=68,9; 95% CI 8,8-539,7) и оперативное лечение, предпринимаемое по экстренным показаниям на высоте рецидива (летальность после экстренных операций на фоне РК – 26,8%, после срочных операций у пациентов с высоким риском РК – не было).

2. Было установлено, что следующие критерии оказывают влияние на наступление рецидива язвенного кровотечения – ШИ более 1 (OR=2,74; 95% CI: 1,4-5,2), количество эритроцитов менее 3,0 (OR=2,6; 95% CI: 1,4-5,0), количество мочевины более 8 ммоль/л (OR=10,7; 95% CI: 4,1-28,0), количество общего белка менее 58,0 г/л (OR=6,6; 95% CI: 3,3-13,2), локализация язвы по малой кривизне желудка (OR=2,4; 95% CI: 1,2-4,7) или задней стенке 12перстной кишки (OR=3,8; 95% CI: 1,7-8,7), эндотип Forrest 2A (OR=3,2; 95% CI: 1,5-6,5), Forrest 2C или 3 (OR=0,24; 95% CI: 0,1-0,5).

3. Разработанная шкала прогноза позволяет провести стратификацию риска развития рецидива язвенного кровотечения. На основании расчета итогового балла пациент может быть отнесен к группе низкого (6 баллов и менее) и высоко (7 баллов и более) риска развития неблагоприятного исхода. Разработанная шкала демонстрирует более высокое качество прогноза рецидива язвенного кровотечения, в сравнение с Glasgow-Blatchford score и Rockall score - AUROC для разработанной шкалы 0,88 (95% ДИ: 0,82-0,93), для mGBS - 0,78 (95% ДИ:0,67-0,87), для RS - 0,73 (95% ДИ:0,63-0,83).

4. Использование в клинической практике разработанного лечебно-диагностического алгоритма позволило статистически значимо улучшить результаты лечения пациентов с язвенными кровотечениями. Частота рецидивов язвенных кровотечений снизилась в 2,5 раза (с 16,3% до 6,3%), процент проведения хирургических операций снизился в 1,5 раза (с 18,8% до 12,5%), летальность снизилась в 2 раза (с 3,8% до 1,7%). Послеоперационной летальности в основной группе не наблюдалось (послеоперационная летальность в группе сравнения составляла 6,7%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с язвенными кровотечениями, поступающим в стационар, следует в течение 2 часов провести оценку риска наступления рецидива кровотечения с использованием разработанной прогностической шкалы. При количестве баллов 6 и менее - риск рецидива считается низким, при количестве баллов 7 и более - риск рецидива считается высоким.

2. При продолжающемся язвенном кровотечении (тип 1А или 1В по Forrest) проводится эндоскопический гемостаз. При неэффективности показано экстренное хирургическое лечение. Если кровотечение удалось остановить и имеется низкий риск развития РК по шкале – проводится консервативная терапия согласно стандартам. Высокий риск РК из хронической язвы является показанием для срочного оперативного вмешательства в течение ближайших 24 часов. При высоком риске РК из острой язвы следует проводить консервативную терапию и наблюдение в условиях отделения интенсивной терапии.

3. При остановившемся кровотечении уровня 2А по Forrest необходимо во всех случаях применять эндоскопическое лечение с целью усиления гемостаза и профилактики РК. Если имеется низкий риск развития РК по разработанной шкале – проводится консервативная терапия согласно стандартам. Высокий риск РК из хронической язвы является показанием для срочного оперативного вмешательства в течение ближайших 24 часов. При высоком риске РК из острой язвы следует проводить консервативную терапию и наблюдение в условиях отделения реанимации. При наличии фиксированного сгустка в дне язвы, согласно рекомендациям, следует удалить сгусток и выбрать дальнейшую тактику в зависимости от состояния дна язвы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИР – интерквартильный размах

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОГДК – острое гастродуоденальное кровотечение

ОГДЯК – острое гастродуоденальное язвенное кровотечение

ОШ – отношение шансов

РК – рецидив кровотечения

САД – систолическое артериальное давление

СМВ – синдром Меллори-Вейсса

СП – специфичность

ЧВ - чувствительность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШИ – шоковый индекс

AUROC - area under ROC-curve

GBS – Glasgow-Blatchford score

RS – Rockall score

ROC-curve – receiver operating characteristic curve

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ летальности при гастродуоденальных кровотечениях / Д.Е. Климов [и др.] // Новые технологии в хирургии: сборник трудов конференции. – Ярославль: Цифровая типография, 2018. – С. 129-131.
2. Баткаев, А.Р. Комплексное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений с использованием внутриспросветной эндоскопии: экспериментально-клиническое исследование: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17 / Баткаев Альберт Растямович. - Воронеж, 2010. – 220 с.
3. Блок, Б. Гастроскопия / Б. Блок, Г. Шахшаль, Г. Шмидт; пер. с нем.; под общ. ред. И.В. Маева, С.И. Емельянова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 216 с.
4. Влияние размеров и локализации разрывов при синдроме Меллори-Вейсса на клиническое течение заболевания / Е.Ф. Чередников [и др.] // Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. – 2016. - № 65. – С. 34-41.
5. Гастродуоденальные кровотечения у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения / М.П. Королев [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 4. – С. 20-25.
6. Гастродуоденальные язвенные кровотечения / С.Н. Хунафин [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 31, № 5. – С. 17-21.
7. Гастродуоденальные язвенные кровотечения: оценка выбора методов гемостаза и прогнозирование риска рецидива кровотечения / А.Я. Коровин [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2017. - №1. – С. 41-45.
8. Гостищев, В.К. Острые гастродуоденальные кровотечения: концепция хирургической тактики / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев, Г.Б. Ивахов // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. – М., 2011. – С. 659-660.
9. Гостищев, В.К. Острые гастродуоденальные язвенные кровотечения: от стратегических концепций к лечебной тактике / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев. - М.: Анта-Эко, 2005. - 352 с.

10. Диагностика и лечение больных с гастродуоденальными кровотечениями в специализированном центре: методические рекомендации / Е.Ф. Чередников [и др.]. – Воронеж, 2014. – 35с.

11. Жданов, А.И. Медикаментозная профилактика желудочно-кишечных кровотечений после аортокоронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения / А.И. Жданов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Прил. 1. – С. 35-36.

12. Затевахин, И.И. Современные подходы к лечению язвенных гастродуоденальных кровотечений / И.И. Затевахин, А.А. Щеглев, Б.Е. Титков // Анналы хирургии. - 1997. - №1. – С. 40-46.

13. Здзитовецкий, Д.Э. Результаты лечения больных с кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта по данным КГБУЗ КМКБСМП им. Н.С. Карповича за 3 года / Д.Э. Здзитовецкий, Р.Н. Борисов, О.В. Коваленко // Актуальные вопросы современной хирургии: сборник научно-практических работ конференции. – Красноярск: Версо, 2018. – С. 121-125.

14. Лебедев, Н.В. Гастродуоденальные язвенные кровотечения / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, А.А. Бархударов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. - №8. – С. 23-27.

15. Лебедев, Н.В. Прогноз рецидива кровотечения из гастродуоденальных язв / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, Т.В. Бархударов // Хирургия: Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. - № 2. – С. 32-34.

16. Лечение больных с пищеводно-желудочными кровотечениями в условиях работы специализированного центра / М.А. Кашурникова [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2009. - №2. - С. 27-32.

17. Лечение больных с пищеводно-желудочными кровотечениями в условиях работы специализированного центра / Е.Ф. Чередников [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 699-704.

18. Матвеева, Е.А. Диагностика и лечение синдрома Мэллори-Вейсса(обзор) / Е.А. Матвеева // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, №1. – С. 105-108.

19. Мельник, И.В. Диагностика и лечение синдрома Меллори-Вейсса / И.В. Мельник // Авиценна. – 2018. - № 27. – С. 35-37.

20. Мельник, И.В. Лечебная тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / И.В. Мельник // Авиценна. – 2019. – №39. – С. 4-10.

21. Новые технологии эндоскопического гемостаза в протоколе лечения пациентов с гастродуоденальными кровотечениями / М.Н. Романцов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – Т. 11, №1. – С. 16-23.

22. Новый подход к механизму образования разрывов при синдроме Меллори-Вейсса / Е.Ф. Чередников [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2005. – №1. – С. 156-165.

23. О возможности повторного эндоскопического гемостаза при рецидиве язвенного гастродуоденального кровотечения / А.Е. Климов [и др.] // Доктор.ру. – 2018. - №3. – С. 23-36.

24. Овчинников, И.Ф. Оптимизация эндоскопической и медикаментозной терапии у больных с желудочно-кишечными кровотечениями / И.Ф. Овчинников, Е.Ф. Чередников, А.А. Глухов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 102-107.

25. Оптимизация хирургической тактики лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений / Г.К. Карипиди [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. - №2. – С. 82-85.

26. Опыт лечения гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии в условиях городской больницы / П.М. Лаврешин [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им Н.И. Пирогова. – 2019. - № 2. – С. 42-44.

27. Перцева, Е.В. Анализ причин неязвенных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Е.В. Перцева // Вестник Чувашского университета. – 2014. - №2. – С. 320-324.

28. Писков, Д.А. Особенности хирургической анатомии пищеводно-желудочного перехода как факторы развития разрывно-геморрагического

синдрома / Д.А. Писков, Т.Е. Литовкина, Ю.В. Малеев // Молодежный научный форум: естественные и медицинские науки. – 2017. – Т. 1, № 40. – С. 120-124.

29. Савельев, В.С. Неотложная хирургия органов брюшной полости / В.С. Савельев. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 544 с.

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

31. Современные взгляды на этиологию и патогенез разрывно-геморрагического синдрома (синдрома Меллори-Вейсса) / Е.Ф. Чередников [и др.] // Архив анатомии и гистопатологии. - 2016. - Т. 5, №1. - С. 86-98.

32. Сопуев, А.А. Результаты эндоскопической диагностики и лечения синдрома Меллори-Вейсса / А.А. Сопуев, А.Т. Кудайбердиев, К.Е. Овчаренко // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2011. - №8. – С. 153-156.

33. Структура летальности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / В.А. Ступин [и др.] // Хирургия: Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. - № 5. – С. 31-35.

34. Тимербулатов, Ш.В. Диагностика и лечебная тактика при синдромах внутриполостной гипертензии в абдоминальной хирургии (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17 / Тимербулатов Шамиль Вилевич. - Уфа, 2013. – 48 с.

35. Тимербулатов, Ш.В. Хирургическая тактика при синдроме Мэллори-Вейсса / Ш.В. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов, Р.А. Ямалов // Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2010. - №5. - С. 39-43.

36. Хирургическая тактика лечения язвенной болезни желудка, осложненной кровотечением / Г.И. Синенченко [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. - № 4. – С. 56-60.

37. Шапкин, Ю.Г. Состояние системы гемостаза у больных с варикозным и неварикозным гастродуоденальным кровотечением / Ю.Г. Шапкин, В.Э. Федоров,

С.Н. Шмелев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Прил. 1. - С. 84-86.

38. Эндоскопическая диагностика и остановка острых гастродуоденальных кровотечений и прогнозирование риска их рецидива / Е.Д. Федоров [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. - № 1. – С. 9-18.

39. Этиопатогенетические аспекты синдрома Меллори-Вейсса / Ш.В. Тимербулатов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. - №3. – С. 24-27.

40. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Национальные клинические рекомендации Минздрава России / под ред. А.А. Щёголева // Медицинская газета. – 2015. - № 90. – С. 8.

41. A modified Glasgow Blatchford Score improves risk stratification in upper gastrointestinal bleed: a prospective comparison of scoring systems / D.W. Cheng [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. - Vol. 36, № 8. – P. 782-789.

42. A new scoring system to predict poor clinical outcomes in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding patients with high-risk stigmata / D. Zhiyu [et al.] // Gastroenterol. Res. Pract. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-6.

43. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding / J.R. Saltzman [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2011. – Vol. 74, № 6. – P. 1215-1224.

44. A simple scoring system to assess the need for an endoscopic intervention in suspected upper gastrointestinal bleeding: A prospective cohort study / M. Horibe [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2016. – Vol. 48, №10. – P. 1180-1186.

45. Abougergi, M.S. The in-hospital mortality rate for upper GI hemorrhage has decreased over 2 decades in the United States: a nationwide analysis / M.S. Abougergi, A.C. Travis, J.R. Saltzman / Gastrointest. Endosc. – 2015. – Vol. 81, №4. – P. 882-888.

46. Acute upper gastrointestinal bleeding in UK: patients characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit / S.A. Hearnshaw [et al.] // Gut. – 2011. - №60. – P. 1327-1335.

47. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000 / M.E. Leerdam [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98, №7. – P. 1494-1499.

48. Akhtar, A.J. Natural history of Mallory-Weiss tear in African, American and Hispanic patients / A.J. Akhtar, M.S. Padda // *J. Nat. Med. Assoc.* – 2011. – Vol. 103, № 5. – P. 412-415.

49. Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities / R.T. Yavorski [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 1995. – Vol. 90, №4. - P. 568-573.

50. Analysis of rebleeding in cases of an upper gastrointestinal bleed in a single center series / R. Jimenez-Rosales [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2019. – Vol. 111, № 3. - P. 189-192.

51. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018 / J.J. Sung [et al.] // *Gut.* – 2018. – Vol. 67, №10. – P. 1757-1768.

52. Aspirin plus warfarine compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an update and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients / F. Andreotti [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. - № 27. – P. 519-526.

53. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding / W.A. Ray [et al.] // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 151, №6. – P. 1105-1112.

54. Ather M. Upper gastrointestinal bleeding; endoscopic finding in patients / M. Ather, M. Sarfraz, M. Zikaria // *Prof. Med. J.* – 2017. – Vol. 24, № 2. – P. 335-341.

55. Banister, T. Discharge of patients with an acute upper gastrointestinal bleed from the emergency department using an extended Glasgow-Blatchford Score / T. Banister, J. Spiking, L. Ayaru // *BMJ Open Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. e000225.

56. Barrett's esophagus in Japanese patients: its prevalence, form and elongation / K. Okita [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 43, №12. – P. 928-934.

57. Blatchford, O. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage / O. Blatchford, W.R. Murray, M. Blatchford // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356, №9238. – P. 1318-1321.

58. Capsule endoscopy versus standart tests in influencing management of obscure digestive bleeding: Results from a German multicenter trial / D. Neu [et al.] // *Am J. Gastroenterol.* – 2005. - №100. – P. 1736-1742.

59. Chen, Y.I. Hemostatic powders in gastrointestinal bleeding: a systematic review / Y.I. Chen, A.N. Barkun // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2015. – Vol. 25, №3. – P. 535-552.

60. Chronic kidney disease, hemodynamic instability, and endoscopic high-risk appearance are associated with 30-day rebleeding in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding / Y.J. Lee [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2013. – Vol. 28, № 10. - 1500-1506.

61. Circumferential distribution and location of Mallory-Weiss tear: recent trends / M. Okada [et al.] // *Endosc. Int. Open.* – 2015. – Vol. 3, № 5. – P. 418-424.

62. Clinical outcomes and risk factors of rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage / K.T. Suk [et al.] // *Clin. Endosc.* – 2011. – Vol. 44, № 2. – P. 93-100.

63. Comparison of the AIMS65 and Glasgow Blatchford score for risk stratification in elderly patients with upper gastrointestinal bleeding / S.F. Zhao [et al.] // *Eur. Geriatr. Med.* – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 37-41.

64. Comparison of AIMS65, Glasgow-Blatchford score, and Rockall score in a European series of patients with upper gastrointestinal bleeding: performance when predicting in-hospital and delayed mortality / J.G. Martinez-Cara [et al.] // *United Eur. Gastroenterol. J.* - 2016. – Vol. 4, № 3. – P. 371-379.

65. Comparison of AIMS65 score and other scoring systems for predicting clinical outcomes in Koreans with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / S.M. Park [et al.] // *Gut Liver.* – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 526-531.

66. Comparison of monopolar hemostatic forceps with soft coagulation versus hemoclip for peptic ulcer bleeding: a randomized trial(with video) / B. Toka [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2019. – Vol. 89, №4. – P. 792-802.

67. Comparison of the national early warning score + lactate score with pre-endoscopic Rockall, Glasgow-Blatchford, and AIMS65 scores in patients with upper gastrointestinal bleeding / D. Kim [et al.] // *Clin. Exp. Emerg. Med.* – 2018. – Vol. 5, № 4. – P. 219-229.

68. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicenter prospective study / A.J. Stanley [et al.] // *BMJ.* – 2017. - Vol. 356. – P. i6432.

69. Comparison of scoring systems for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a multicenter prospective cohort study / H.M. Yang [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 119-125.

70. C-reactive protein as a prognostic indicator for rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / H.H. Lee [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2015. – Vol. 47, № 5. – P. 378-383.

71. Dewhirst, W.E. Mallory-Weiss tear complicating intraoperative transesophageal echocardiography in patient undergoing aortic valve replacement / W.E. Dewhirst, J.J. Stragard, B.M. Fleming // *Anesthesiology.* – 1990. – Vol. 73, №4. – P. 777-778.

72. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / I.M. Gralnek [et al.] // *Endoscopy.* – 2015. – Vol. 47, № 10. – P. 1-46.

73. Difference in localization of esophageal mucosal breaks among grades of esophagitis / T. Katsube [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 21, № 11. – P. 1656-1659.

74. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding / J.A. Delaney [et al.] // *CMAJ.* – 2007. - № 177. – P. 347-351.

75. Ebana, H. Mallory-Weiss syndrome diagnosed after tracheal extubation / H. Ebana, S. Obara, M. Murakawa // *J. Anesth.* – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 305.

76. Endoscopic findings in patients presenting with upper gastrointestinal bleeding / S. Mohammad [et al.] // *Cureus*. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. e4280.

77. Endoscopic findings in patients with upper gastrointestinal bleeding clinically classified into three risk groups prior to endoscopy / L. Tammaro [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 32. – P. 5046-5050.

78. Endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials / F. Baracat [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, №6. – P. 2155-2168.

79. Equivalent clinical outcomes of bleeding peptic ulcers in teaching and non-teaching hospitals: Evidence for standardization of medical care in Japan / A. Murata [et al.] // *Tohoku. J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 223, № 1. – P. 1-7.

80. Forrest, J.A.H. Endoscopy in gastrointestinal bleeding / J.A.H. Forrest, N.D.C. Finlayson, D.J.C. Shearman // *Lancet*. – 1974. – № 7877. – P. 394-397.

81. Foster, D.N. Diagnosis of Mallory-Weiss lesions: A common cause of upper gastrointestinal bleeding / D.N. Foster, K. Miloszewski, M.S. Losowski // *Lancet*. – 1976. - №1. - P. 483-484.

82. Holster, I.L. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspective / I.L. Holster, E.J. Kuipers // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, №11. – P. 1202-1207.

83. Hongou, H. Mallory-Weiss tear during gastric endoscopic submucosal dissection / H. Hongou // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2011. – Vol. 3, № 7. – P. 151.

84. Hospitalisation of and mortality from bleeding peptic ulcer in Sweden: A nationwide time-trend analysis / K. Ansberg [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 578-584.

85. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: A record linkage study / L.A. Button [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33, № 1. – P. 64-76.

86. Incidence and natural history of iatrogenic Mallory-Weiss tears during upper gastrointestinal endoscopy / N. Haddad [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 1993. - № 88. – P. 1592-1596.

87. Independent risk factors of 30-day outcomes in 1264 patients with peptic ulcer bleeding in the USA – Large ulcers do worse / M. Camus [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 43, № 10. – P. 1080-1089.

88. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / A.N. Barkun [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 152, № 2. – P. 101-113.

89. Jackson, A.J. The spiral constrictor of the gastroesophageal junction / A.J. Jackson // *Am. J. Anat.* – 1978. – Vol. 151, № 2. – P. 265-275.

90. Jafar, W. Upper gastrointestinal Haemorrhage: an update / W. Jafar, A.J.N. Jafar, A. Sharma // *Frontline Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 7, №1. – P. 32-40.

91. Khamaysi, I. Acute upper gastrointestinal bleeding(UGIB) – initial evaluation and management / I. Khamaysi, I.M. Gralnek // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 27, №5. – P. 633-638.

92. Kurien, M. Acute upper gastrointestinal bleeding / M. Kurien, A.J. Lobo // *Clin. Med.* – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. 481-485.

93. Kwiatek, M.A. 3D-high resolution manometry of the esophagogastric junction / M.A. Kwiatek, J.E. Pandolfino, P.J. Kahrilas // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2011. - Vol. 23, №11. – P. e461-e469.

94. Lee, H.L. Endoscopic treatment for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / H.L. Lee // *Therapeutic gastrointestinal endoscopy* / ed. by Hoon Jai Chun, Suk-Kyun Yang, Myung-Gyu Choi. – Springer, 2015. – P. 33-67.

95. Leerdam, M.E. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding / M.E. Leerdam // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2008. - №22. – P. 209-224.

96. Li, Z.B. Diagnosis and treatment of Mallory-Weiss syndrome: Our experience with 64 cases / Z.B. Li // *World Chin. J. Digest.* – 2015. – Vol. 23, № 5. – P. 772.

97. Lin, T.C. Mallory-Weiss tears occurring during upper gastrointestinal endoscopy / T.C. Lin, C.H. Shu // *Br. J. Hosp. Med.* – 2013. – Vol. 74, № 7. – P. 411.

98. Localization of early-stage dysplastic Barrett's lesions in patients with short-segment Barrett's esophagus / N. Moriyama [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, № 11. – P. 2666-2667.

99. Lu, Y. Adherence to guidelines: a national audit of the management of acute upper gastrointestinal bleeding. The REASON registry / Y. Lu, A.N. Barkun, M. Martel // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 28, №9. – P. 495-501.

100. Malghani, W.S. Spectrum of Endoscopic findings in patients of upper gastrointestinal bleeding at a Tertiary care hospital / W.S. Malghani, R. Malik, F. Chaundhary // *Cureus.* – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. e4562.

101. Mallory, K. Hemorrhages from lacerations of the cardiac orifice of the stomach due to vomiting / K. Mallory, S. Weiss // *Am. J. Med. Sci.* – 1929. – Vol. 178, № 4 – P. 506-515.

102. Mallory, K. Lesions of the cardiac orifice of stomach produced by vomiting / K. Mallory, S. Weiss // *J. Am. Med. Ass.* – 1932. – Vol. 98, № 16. – P. 1353-1357.

103. Management of acute upper gastrointestinal bleeding: an update for the general physician / K. Siau [et al.] // *J. R. Coll. Physicians Edinb.* – 2017. – Vol. 47, №3. – P. 218-230.

104. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the international consensus group / A.N. Barkun [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2019.

105. McNeil, B.J. Primer of certain elements of medical decision making / B.J. McNeil, E. Keeler, S.J. Adelstein // *N. Engl. J. Med.* – 1975. - Vol.293, №5. – P. 211-215.

106. Mesenteric angiography for the localization and treatment of acute lower gastrointestinal bleeding / P.J. Karanicolas [et al.] // *Can J. Surg.* – 2008. –Vol. 51, №6. – P. 437-441.

107. Meta-analysis: predictors of rebleeding after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer / P. Garcia-Iglesias [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 34, № 8. – P. 888-900.

108. Metz, C.E. Basic principles of ROC analysis / C.E. Metz // *Semin. Nucl. Med.* – 1978. – Vol. 8, №4. – P. 283-298.

109. Metz, C.E. Evaluation of receiver operating characteristic curve data in terms of information theory, with applications in radiography / C.E. Metz, D.J. Goodenough, K. Rossman // *Radiology*. – 1973. – Vol. 109, № 2. – P. 297-303.

110. Montalvo, R.D. Retrospective analysis of iatrogenic Mallory-Weiss tears occurring during upper gastrointestinal endoscopy / R.D. Montalvo, M. Lee // *Hepatogastroenterology*. – 1996. – Vol. 43, №7. – P. 174-177.

111. Monteiro, S. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: who, when and why? / S. Monteiro // *World J. Gastroint. Pathophysiol.* - 2016. – Vol. 7, №1. – P. 86-96.

112. Mortality and need of surgical treatment in acute upper gastrointestinal bleeding: a one year study in a tertiary center with a 24 hours/ day 7-days/ week endoscopy call. Has anything change? / A. Botianu [et al.] // *Chirurgia (Bucur)*. – 2013. – Vol. 108, №3. – P. 312-318.

113. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory-Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study / N. Ljubicic [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 49, № 4. – P. 458-464.

114. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use / S. Straube [et al.] // *BMC Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 9, № 1. - P. 41.

115. Mose, H. Thirty-day mortality after peptic ulcer bleeding in hospitalized patients receiving low-dose aspirin at time of admission / H. Mose, M. Larsen, A. Riis // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2006. - № 4. – P. 244-250.

116. Mostafa, E.F. Incidence and predictors of rebleeding after band ligation of oesophageal varices / E.F. Mostafa, A.N. Mohammad // *Arab. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 15, № 3-4. – P. 135-141.

117. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter / D. Liebermann-Meffert [et al.] // *Gastroenterology*. – 1979. – Vol. 76, №1. – P. 31-38.

118. National audit of the use of surgery and radiological embolization after failed endoscopic haemostasis for non-variceal upper gastrointestinal bleeding / V. Jairath [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2012. – Vol. 99, № 12. – P. 1672-1680.

119. Nojkov, B. Distinctive aspects of peptic ulcer disease, Dieulafoy's lesion, and Mallory-Weiss syndrome in patients with advanced alcoholic liver disease or cirrhosis / B. Nojkov, M.S. Capell // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 446-466.

120. Optimizing the Risk Assessment in Upper Gastrointestinal Bleeding: Comparison of 5 scores Predicting 7 Outcomes / T. Curdia Goncalves [et al.] // *GE Port. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 25, №6. – P. 299-307.

121. Outcomes and role of urgent endoscopy in high-risk patients with acute nonvariceal gastrointestinal bleeding / S.H. Cho [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 16, №3. – P. 370-377.

122. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial / L. Cipolletta [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 66, № 1. – P. 1-5.

123. Outpatients management of patients with low-risk upper gastrointestinal hemorrhage: multicenter validation and prospective evaluation / A.J. Stanley [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 42-47.

124. Pagel, J. The Mallory-Weiss syndrome / J. Pagel, S. Lindkaer-Jensen, O.V. Nielsen // *Acta Chir. Scand.* – 1975. - № 141. - P. 532-535.

125. Penston, J.G. Mallory-Weiss tears occurring during endoscopy: a report of seven cases / J.G. Penston, E.J. Boyd, K.G. Wormsley // *Endoscopy.* – 1992. – Vol. 24, №4. – P. 262-265.

126. Performance of new thresholds of the Glasgow Blatchford score in managing patients with upper gastrointestinal bleeding / S.B. Laursen [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 13, №1. – P. 115-121.e2.

127. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNEB Score and Prospective Comparison with Rockall Score / R. Marmo [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, № 6. – P. 1284-1291.

128. Predictors of early rebleeding after endoscopic therapy in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding secondary to high-risk lesions / D. Maggio [et al.] // *Can. J. of Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 27, № 8. – P. 454-458.

129. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study / S.B. Laursen [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2017. – Vol. 85, №5. – P. 936-944.

130. Rich, K. Overview of Mallory-Weiss syndrome / K. Rich // *J. Vasc. Nurs.* – 2018. – Vol. 36, №2. – P. 91-93.

131. Risk factors for an iatrogenic Mallory-Weiss tear requiring bleeding control during a screening upper endoscopy / S. Na [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1-6.

132. Rockall risk score in predicting 30 days non-variceal upper gastrointestinal rebleeding in a Malaysian population / H.T. Lip [et al.] // *Med. J. Malaysia.* – 2016. – Vol. 71, №5. – P. 225-230.

133. Saleem, S. Management of upper gastrointestinal bleeding by an internist / S. Saleem, L. T. Abell // *Cureus.* – 2018. – Vol. 10, №6. – e2878.

134. Saltzman, J.R. Advances and improvements in the management of upper gastrointestinal bleeding / J.R. Saltzman // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2015. – Vol. 25, №3. – P. xv-xvi.

135. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage / T.A. Rockall [et al.] // *Lancet.* – 1996. – Vol. 347, № 9009. – P. 1138-1140.

136. Similar efficacy of proton-pump inhibitors vs H₂-receptor antagonists in reducing risk of upper gastrointestinal bleeding or ulcer in high-risk users of low-dose aspirin / F.K. Chan [et al.] // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 152, №1. – P. 105-110.

137. Targownik, L.E. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding:1993-2003 / L.E. Targownik, A. Nabalamba // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. - № 4. – P. 1459-1466.

138. The Canadian Registry of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting / A.N. Barkun [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, № 7. – P. 1238-1246.

139. The effect of off-hours hospital admission on mortality and clinical outcomes for patients with upper gastrointestinal hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of 20 cohort / X.F. Xia [et al.] // *United Eur. Gastroenterol. J.* – 2018. – Vol. 6, №3. – P. 367-381.

140. The influence of etiologic factors on clinical outcome in patients with peptic ulcer bleeding / N. Ljubicic [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2012. – Vol. 57, № 12. – P. 3195-3204.

141. The international bleeding risk score: a new risk score that can accurately predict mortality in patient with upper GI-bleeding / S.B. Laursen [et al.] // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 152, № 5. – P. s149-s150.

142. The prognostic significance of the risk scores at upper gastrointestinal bleeding / Y. Uysal [et al.] // *Niger. J. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 22, № 8. – P. 1099-1108.

143. The predictive value of preendoscopic risk scores to predict adverse outcomes in emergency department patients with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review / R. Ramaekers [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2016. – Vol. 23, № 11. – P. 1218-1227.

144. The «Prometeo» study: online collection of clinical data and outcomes of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / M. Del Piano [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 47, № 4. – P. e33-e37.

145. The role of etiopathogenetic aspects in prediction and prevention of discontinuous-hemorrhagic (Mallory-Weiss) syndrome / E.F. Cherednikov [et al.] // *EMPA Journal.* - 2016. - Vol. 7, № 7.

146. Thomas, A.S. A rare cause of an upper gastrointestinal bleed / A.S. Thomas, M.R. Schwartz, L. Neshatian // *Gastroenterology.* – 2018. -Vol. 155, №1. – P. e3-e4.

147. Timing or dosing of intravenous proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding has low impact on costs / Y. Lu [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 111, №10. – P. 1389-1398.

148. Timing of upper endoscopy influences outcomes in patients with acute nonvariceal upper GI bleeding / N.L. Kumar [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2017. – Vol. 85, №5. – P. 945-952.

149. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting / J.P. Hreinsson [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48, №4. – P. 439-447.

150. Upper GI bleeding in an urban hospital. Etiology, recurrence and prognosis / C. Sugawa [et al.] // *Ann. Surg.* – 1990. – Vol. 212, № 4. – P. 521-526.

151. Use of endoscopy for management of acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: results of nationwide audit / S.A. Hearnshaw [et al.] // *Gut.* – 2010. – Vol. 59, № 8. – P. 1022-1029.

152. Watts, H.D. Mallory-Weiss syndrome occurring as a complication of endoscopy / H.D. Watts // *Gastrointest. Endosc.* – 1976. - №22: P. 171-172.

153. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort studies / V. Jairath [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 26, № 8. – P. 537-543.

154. Zeifer, H.D. Mallory-Weiss syndrome / H.D. Zeifer // *Ann. Surg.* – 1961. – Vol. 154. – P. 956-960.