

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**

14.01.17 Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

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

Уфа - 2020 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	33
2.1 Общая характеристика клинического материала	33
2.2 Распределение больных по группам	44
2.3 Методы обследования больных	47
2.4 Используемые методы статистического анализа	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	53
3.1 Выявление статистически значимых критериев	53
3.2 Формирование прогнозной шкалы	75
3.3 Влияние локализации язвы на результаты эндоскопического гемостаза.	86
3.4 Алгоритм выбора лечебной тактики у пациентов с ОГДЯК	88
3.5 Язвенная болезнь, как этиологический фактор развития синдрома Меллори-Вейсса. Описание серии случаев.	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

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 и задачи исследования

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 ГБУЗ РБ Белорецкая ЦРКБ и БСМП г. Уфы.
2. На основании статистического анализа выявить клинические, лабораторные и эндоскопические предикторы риска рецидива язвенного кровотечения.
3. Разработать шкалу прогнозирования рецидива язвенного кровотечения, используя полученные значимые переменные.
4. Разработать алгоритм выбора лечебной тактики для пациентов с язвенными кровотечениями, основанный на прогнозировании риска рецидива кровотечения.
5. Выделить основные этиологические факторы развития СМВ. Изучить особенности течения СМВ, вызванного обострением язвенной болезни.

Научная новизна

Разработана новая прогнозная шкала для оценки степени риска развития рецидива язвенного кровотечения. Доказано, что при увеличении количества баллов, возрастает риск развития неблагоприятного исхода (рецидив кровотечения, оперативное лечение, необходимость интенсивной терапии и гемотрансфузии, летальный исход). Показано, как локализация язвы влияет на результаты эндоскопического гемостаза. На основании прогнозирования рецидива, разработан алгоритм выбора лечебной тактики для пациентов с

язвенным кровотечением. Впервые, подробно описаны особенности течения синдрома Меллори-Вейсса, причиной развития которого явилось обострение язвенной болезни.

Практическая значимость работы

Разработанная шкала дает возможность провести быструю сортировку пациентов с язвенными кровотечениями в группы низкого, среднего и высокого риска развития неблагоприятного исхода. Предложенный алгоритм выбора лечебной тактики при язвенном кровотечении позволяет в кратчайшие сроки от момента госпитализации осуществить персонализированный подход к лечению. Описанные случаи синдрома Меллори-Вейсса, вызванного обострением язвенной болезни, демонстрируют необходимость выбора более осторожной лечебной тактики в отношении таких пациентов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наиболее значимыми прогностическими критериями рецидива язвенного кровотечения являются – шоковый индекс, эндотип по Forrest, локализация язвы, количество эритроцитов, мочевины и общего белка крови.
2. Локализация язвы является важным прогностическим критерием, который необходимо учитывать при выборе лечебной тактики: 1) язва малой кривизны желудка и задней стенки ДПК являются независимыми факторами риска развития рецидива кровотечения; 2) «трудная» локализация язвы увеличивает риск рецидива кровотечения после эндоскопического гемостаза.
3. У пациентов с язвенным кровотечением, при увеличении количества баллов по новой шкале, возрастает риск наступления неблагоприятного исхода.
4. Новая шкала демонстрирует более высокое качество прогноза рецидива кровотечения в сравнение со шкалами Glasgow-Blatchford score и Rockall score.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на совместном заседании кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО 26 декабря 2018г, на заседании Ученого совета ИДПО БГМУ 20 февраля 2019г.

В завершеном виде диссертация доложена и обсуждена на проблемной комиссии Башкирского государственного медицинского университета 27 января 2020 года.

По теме диссертации опубликовано 6 научных статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 35 таблицами, 40 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 ургентной 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 кровяным 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 ОГДЯК. 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. Такой 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 Т.А. 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. 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 (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 Систолическое АД	Менее 100 Более 100	Более 100 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	

Продолжение таблицы 2

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>				

Шкала Blatchford(в англоязычной литературе звучит как Glasgow-Blatchford score или GBS) была разработана в Шотландии О. Blatchford в 2000 году. 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 (Таблица 3). Наибольшей чувствительностью, по мнению авторов шкала обладает в отношении необходимости лечебных мероприятий(гемотрансфузия, остановка кровотечения).

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

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	Нв < 70 г/л Возраст > 80 лет Почечная недостаточность

Продолжение таблицы 4

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 PNEД 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), Т-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: Т1(6 и менее баллов), Т2(7-9 баллов), Т3(10 и более баллов). Пациентам из группы Т1 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

М. 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 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
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 легко 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 со 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 неязвенных 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 С. 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 неязвенных 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). На S. (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 Бурхаве. 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

пищевод(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 внутриспросветной 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 локализуящегося 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 неварикозной 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 же 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 Общая характеристика клинического материала

В качестве материала для данной работы нами использован анализ 472 случаев ОГДК неварикозной этиологии, находившихся на стационарном лечении в 1 хирургическом отделении ГБУЗ РБ Белорецкой ЦРКБ 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.

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

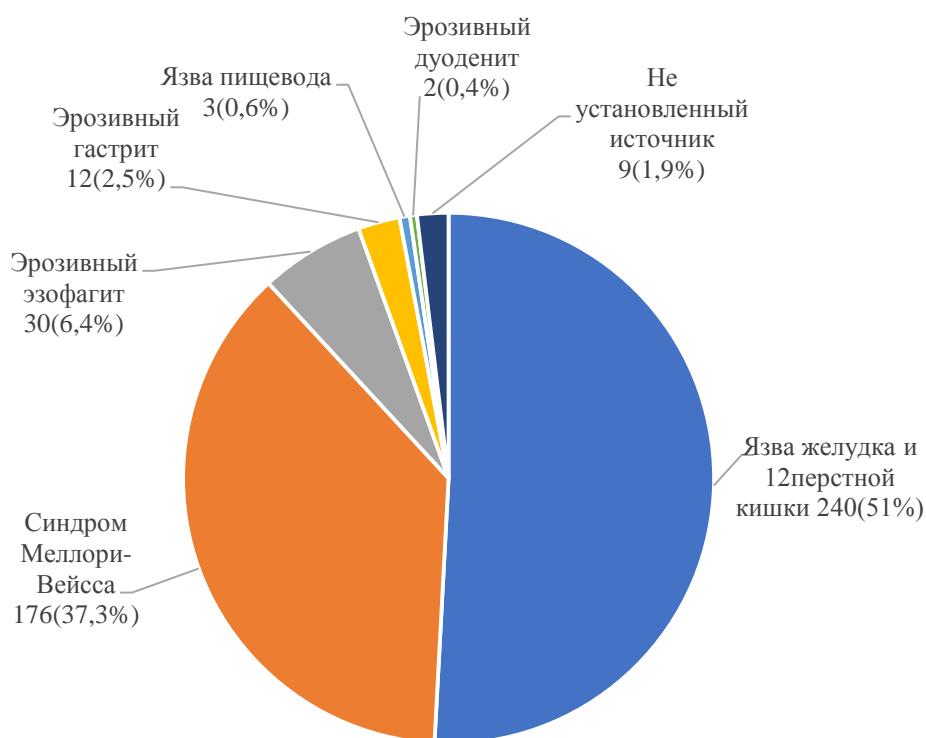


Рисунок 1 - Распределение ОГДК неварикозной этиологии по нозологиям.

За период наблюдения летальный исход случился у 20 пациентов. Общая летальность составила – 4,2%. Необходимо отметить что этот показатель варьирует в зависимости от источника кровотечения (Таблица 11).

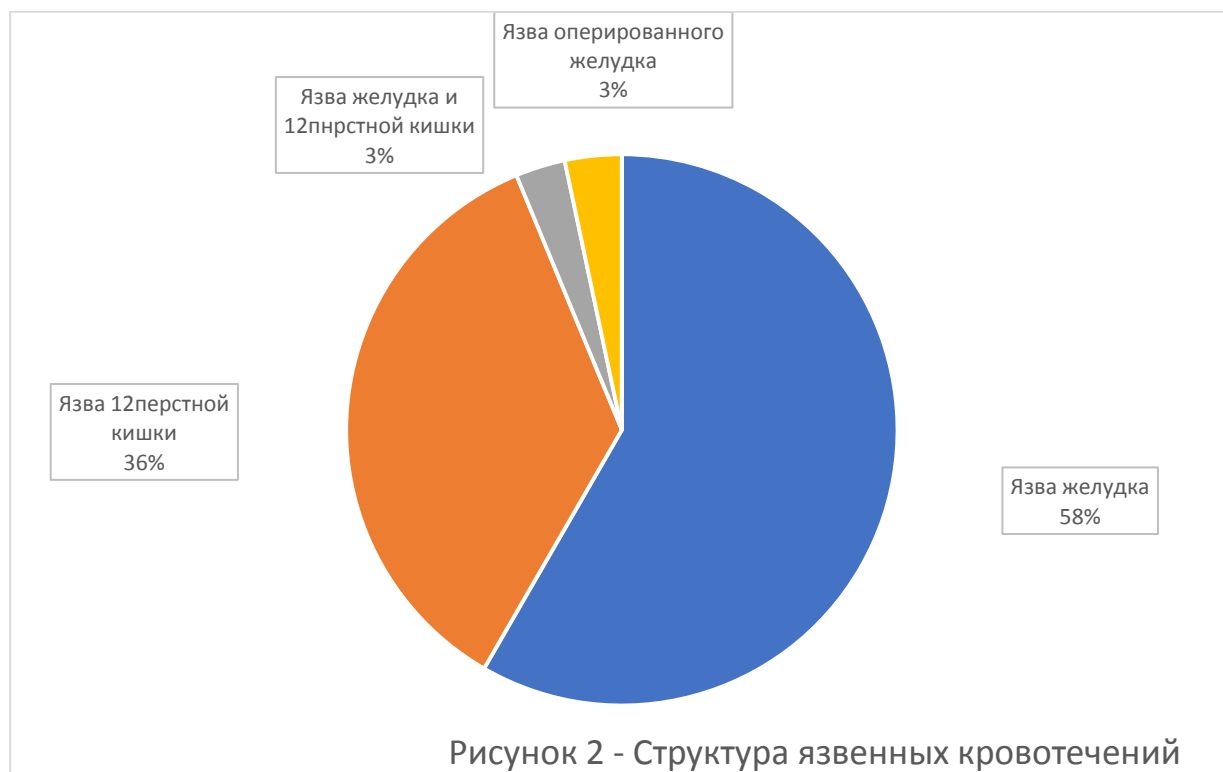
Таблица 11 - Показатели летальности при ОГДК

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

Продолжение таблицы 11

Эрозивный гастрит	12	0	0
Язва пищевода	3	0	0
Эрозивный дуоденит	2	0	0
Не установленный источник	9	2	22,2%

Ввиду того, что для некоторых источников кровотечений не характерно рецидивирующее течение и отсутствуют летальные исходы по нашим наблюдениям, в исследование для выявления основных предикторов рецидива ОГДК были включены только язвенные кровотечения. Критерии включения: больные ОГДК язвенной этиологии с клиническими проявлениями и верифицированным по данным гастроскопии диагнозом. Критерии исключения: отказ пациента. В исследование включены 240 пациентов с язвенным кровотечением. Распределение пациентов в зависимости от локализации язвы представлены на рисунке 2.

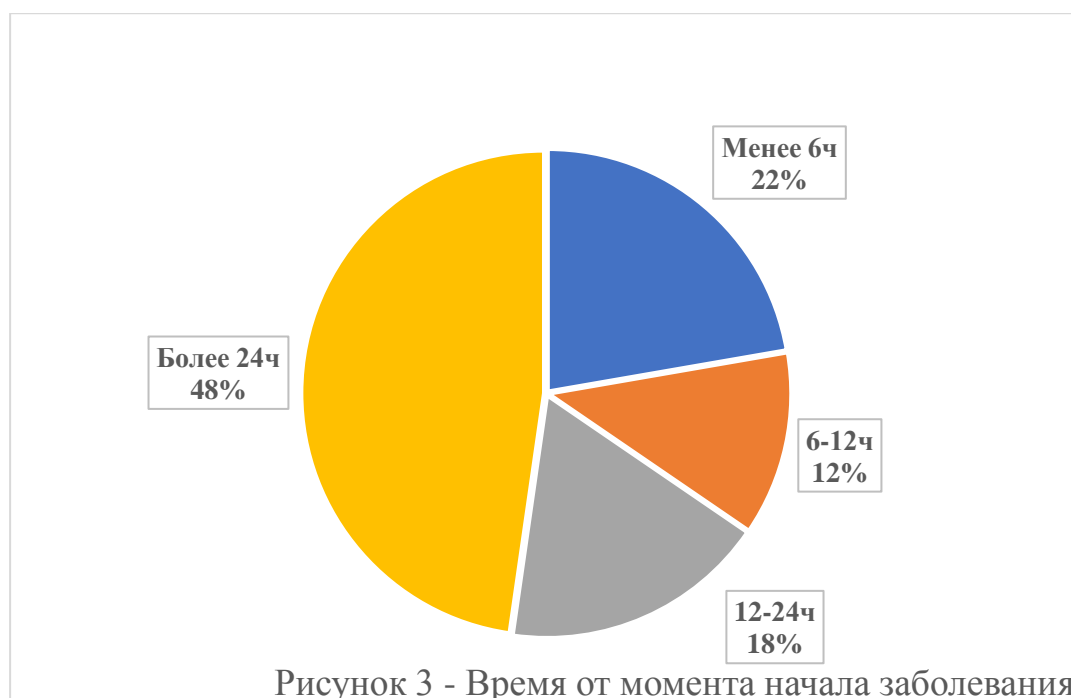


По нашим данным язвенные кровотечения встречаются у людей разных возрастных групп, но основная доля наблюдений приходилась на возрастной интервал от 41 до 60 лет(50% больных). Мужчины болеют чаще чем женщины, по нашим данным соотношение составляет 3:1 соответственно (Таблица 12). Средний возраст пациентов составил 54 ± 1 год.

Таблица 12 - Распределение больных по полу и возрасту

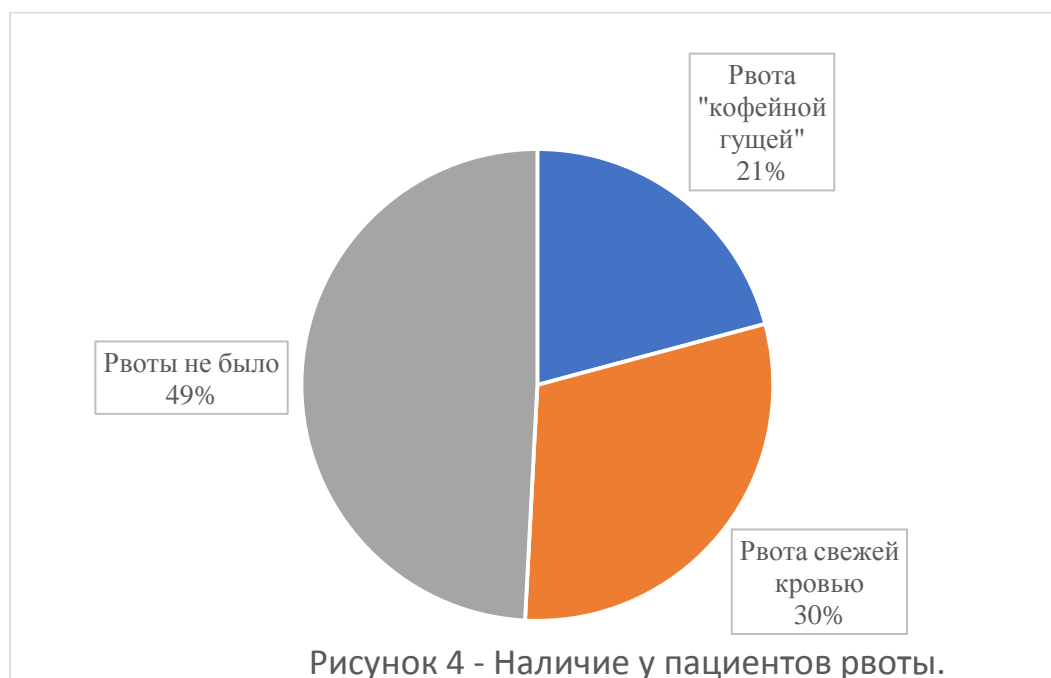
Возраст	Мужчины	Женщины	Всего
Моложе 30	24(10%)	1(0,42%)	25(10,42%)
31-40	16(6,67%)	3 (1,25%)	19 (7,92%)
41-50	36(15%)	11(4,58%)	47 (19,58%)
51-60	62(25,83%)	11 (4,58)	73(30,42%)
61-70	23(9,58%)	10 (4,17%)	33 (13,75%)
Старше 70	25 (10,42%)	18 (7,5%)	43 (17,92)
Всего	186 (77,5%)	54 (22,5%)	240 (100%)

При анализе выявлено, что почти половина(48%) пациентов обратились за медицинской помощью спустя более 24 часов от момента начала заболевания(Рисунок 3).



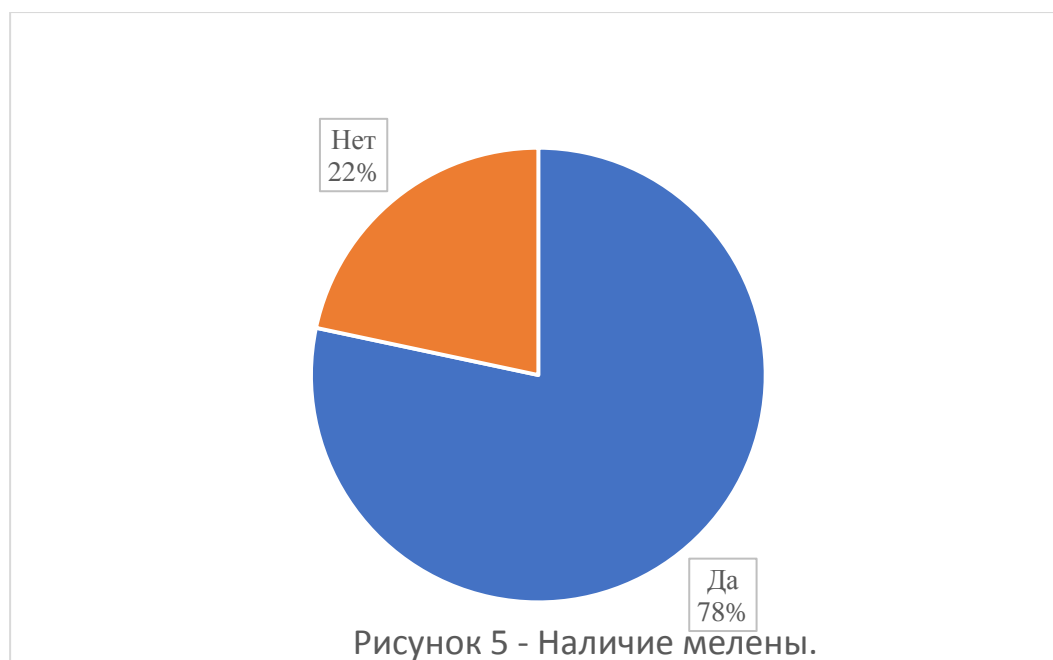
Все пациенты находились в круглосуточном стационаре. Медиана длительности стационарного лечения составила 13 койко-дней с интерквартильным размахом от 10 до 18.

Наиболее постоянными жалобами при ОГДК являются рвота кровью или «кофейной гущей» и мелена. Обращает на себя внимание, что в практически в половине случаев(49%) у больных рвота отсутствовала(Рисунок 4).



Более постоянным симптомом по нашим наблюдениям является мелена(78%, Рисунок 5). 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.



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.

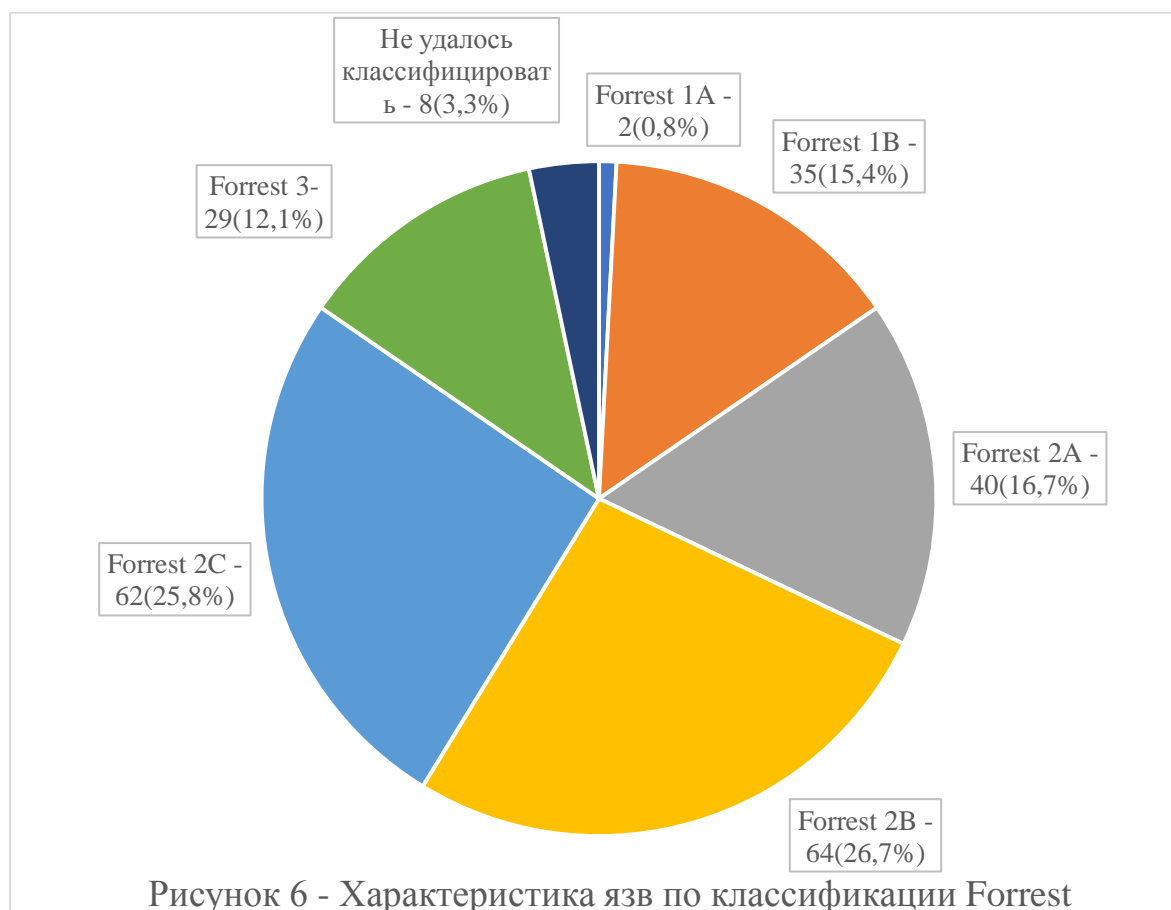
У 40(16,7%) пациентов удалось установить связь между приемом НПВС или антикоагулянтов и язвенным кровотечением(Таблица 13).

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

Препарат	Количество наблюдений
Аспирин и его аналоги	20
Другие НПВС	14
Варфарин	3
Тромболизис	1
Другие	2

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 кровяным сгустком (27%) или с налетом гематина на дне (26%). В 3% случаев не удалось характеризовать источник кровотечения (Рисунок 6).



Локализация язвы имеет важное значение как для прогнозирования возможного рецидива кровотечения, так и для выбора способа оперативного пособия. Мы выделили следующие локализации язв – кардиальный отдел желудка, тело желудка (включая большую кривизну, переднюю и заднюю стенку), малая кривизна желудка, антральный отдел, передняя, верхняя, нижняя и задняя стенки 12перстной кишки, культи желудка и тощая кишка. Данные о частоте той или иной локализации представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Локализация кровоточащих язв

Локализация	Количество наблюдений	%
Кардиальный отдел	12	5%
Тело желудка	37	15,4%
Малая кривизна	49	20,4%
Антральный отдел	47	19,6%
Передняя стенка 12пк	35	14,6%
Верхняя стенка 12пк	17	7,1%
Нижняя стенка 12пк	5	2,1%
Задняя стенка 12пк	28	11,7%
Культя желудка	4	1,7%
Тощая кишка	4	1,7%

По нашим данным у 56 больных(23,3%) язвы были острыми, в остальных случаях хроническими(76,7%). Основная часть острых язв локализовалась в желудке – 52, и только 3 в 12перстной кишке и 1 в тощей кишке. У 69 пациентов(28,8%) поражение носило множественный характер(2 и более язвы). Из них 55 случаев желудочной локализации.

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.

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 15).

Таблица 15 - 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±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.

Всего при язвенных кровотечениях летальный исход случился у 15 пациентов (6,3%). Как отмечено ранее 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%). Различия статистически значимы - $p < 0,001$, $OR = 68,9$ (95% CI 8,8-539,7). Эти данные в очередной раз подчеркивают важность выявления на ранних этапах пациентов с высоким риском развития рецидива кровотечения.

Стоит отметить, что за анализируемый период в условиях Белорецкой ЦРКБ не применялся эндоскопический гемостаз. С целью сравнения, выполнен анализ результатов лечения пациентов с язвенными кровотечениями в больнице скорой медицинской помощи (БСМП) г. Уфы в период 2013-2016 гг. На базе этой клиники располагается кафедра хирургии с курсом эндоскопии Башкирского государственного медицинского университета. Для лечения пациентов с ОГДЯК в данной клинике широко применяется метод эндоскопического гемостаза. По целям выполнения он может быть как временным, так и окончательным. Он может выполняться как с целью остановки продолжающегося кровотечения, так и с целью усиления состоявшегося гемостаза в язве. Для остановки язвенных кровотечений в клинике применялись следующие способы эндогемостаза:

- 1) Клипирование гемостатическими клипсами
- 2) Электрокоагуляция
- 3) Аргоноплазменная коагуляция
- 4) Инфильтрационный гемостаз

За анализируемый период в условиях БСМП было пролечено 627 пациентов с ОГДЯК. Из них было прооперировано 115 пациентов. Оперативная активность составила 18,3%. Эндоскопический гемостаз был выполнен у 119 пациентов (19%). В большинстве случаев остановка кровотечения производилась в желудке – 105

пациентов(82%). Значительно реже в ДПК – 14 пациентов(18%). По типу гемостаза в дне язвы распределение было следующим - 2А по Forrest – 106 пациентов(89%), 2В – 8 пациентов(7%), 1А и 1В – 5 пациентов(4%). Рецидив кровотечения после эндогемостаза возник у 5 пациентов(3,8%). Общая летальность составила 2,7%(17 пациентов). Послеоперационная летальность – 4,3%(5 пациентов).

Сравнительный анализ представлен в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с ОГДЯК с применением эндоскопического гемостаза и без него.

	Без применения эндогемостаза	С применением эндогемостаза
Общее количество пациентов	240	627
Оперативная активность	22,9%(55 пациентов)	18,3%(115 пациентов)
Эндоскопический гемостаз	0	19%(119 пациентов)
Общая летальность	6,3%(15 пациентов)	2,7%(17 пациентов)
Послеоперационная летальность	20,0%(11 пациентов)	4,3%(5 пациентов)

На основании представленного анализа трудно переоценить значение эндоскопического гемостаза в лечении язвенных кровотечений на современном этапе. Обращает на себя внимание значительная разница в показателях послеоперационной летальности – 20,0% и 4,3% соответственно. Это можно объяснить тем, что в условиях отсутствия эндоскопического гемостаза, оперативное лечение предпринималось как шаг отчаяния, на высоте повторного кровотечения. В то же время, применяя эндогемостаз, была возможность остановить или уменьшить интенсивность кровотечения, что позволяло осуществить короткую предоперационную подготовку. Также эндогемостаз

позволил избежать хирургической агрессии у пожилых пациентов с декомпенсированной сопутствующей патологией.

2.2 Распределение больных по группам

С целью анализа и выявления статистически значимых критериев для прогнозирования 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.

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. Послеоперационная летальности не было. Полученные результаты в лишний раз подтверждают, что оперативные вмешательства, выполняемые на фоне рецидива кровотечения сопровождаются очень высокой послеоперационной летальностью. Сравнительный анализ по группам представлен в таблице 17.

Таблица 17 – Характеристика групп сравнения.

	Основная группа(рецидив произошел)	Контрольная группа(рецидива не было)
Количество	52	188
Возраст	54,9±2,6 года	54,2±1,2
Половой состав	М-44(84,6%); Ж-8(15,4%)	М-142(75,5%); Ж-46(24,5%)
Летальность	14 пациентов(26,9%)	1 пациент(0,5%)
Прооперировано	41 пациент(78,8%)	14 пациентов(7,4%)
Послеоперационная летальность	11 пациентов(26,8%)	Не было

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.

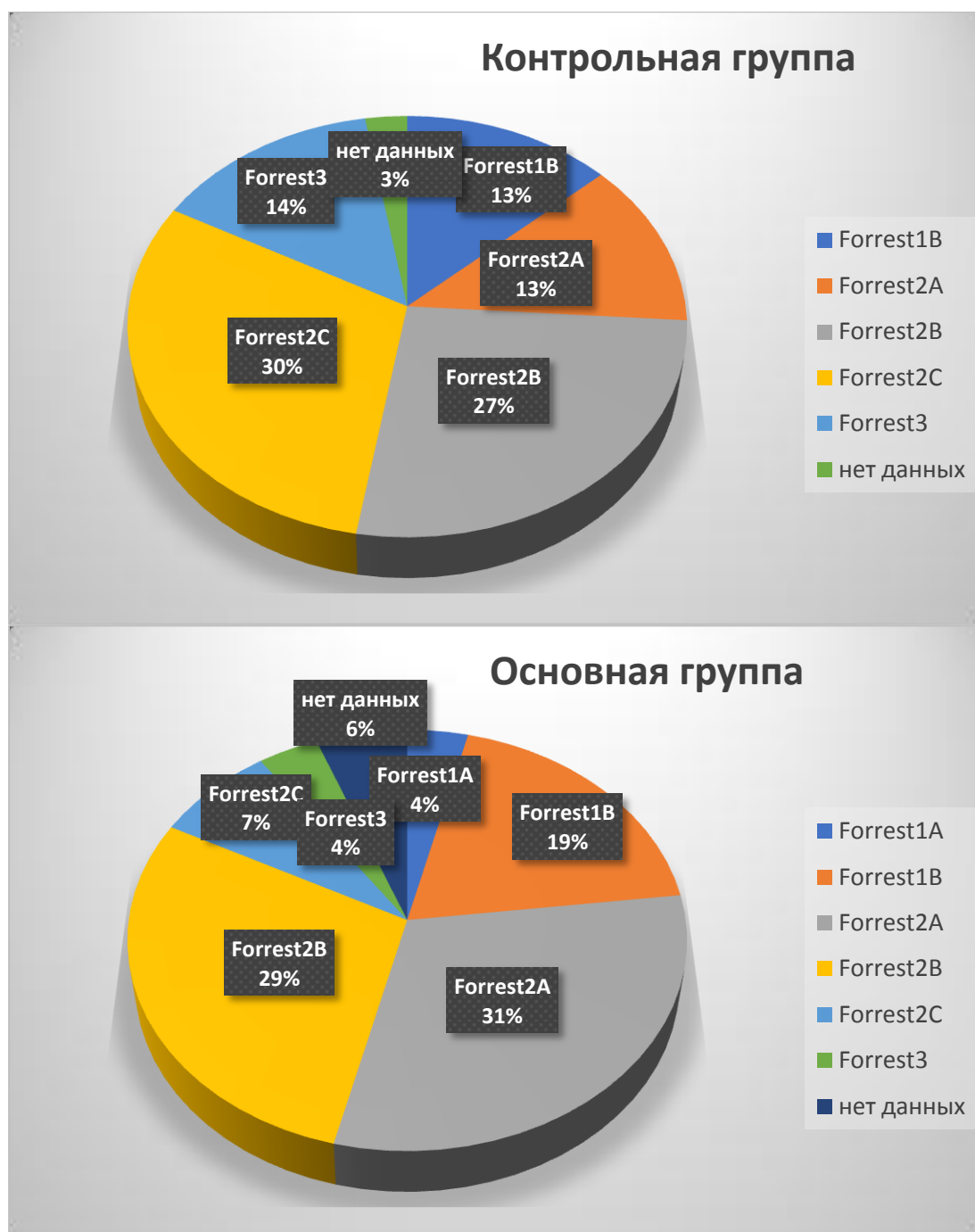


Рисунок 7 – Распределение в группах по уровню кровотечения из язвы.

Распределение по локализации источника кровотечения в группах имеют схожий характер. В основной группе - язва желудка встречалась в 55,8%(29 пациентов), язва ДПК в 38,5%(20 пациентов) и в 5,8%(3 пациента) – язва оперированного желудка. В контрольной группе в 58,5%(110) язва локализовалась в желудке, в 35,1%(66) в ДПК и в 2,7%(5) – в культе желудка. Еще в 3,7%(7

пациентов) в контрольной группе язва имелись признаки кровотечения как в язве желудка, так и ДПК.

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 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:

$$y = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_n x_n$$

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 Выявление статистически значимых критериев

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 18).

Таблица 18 - 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 8. 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.

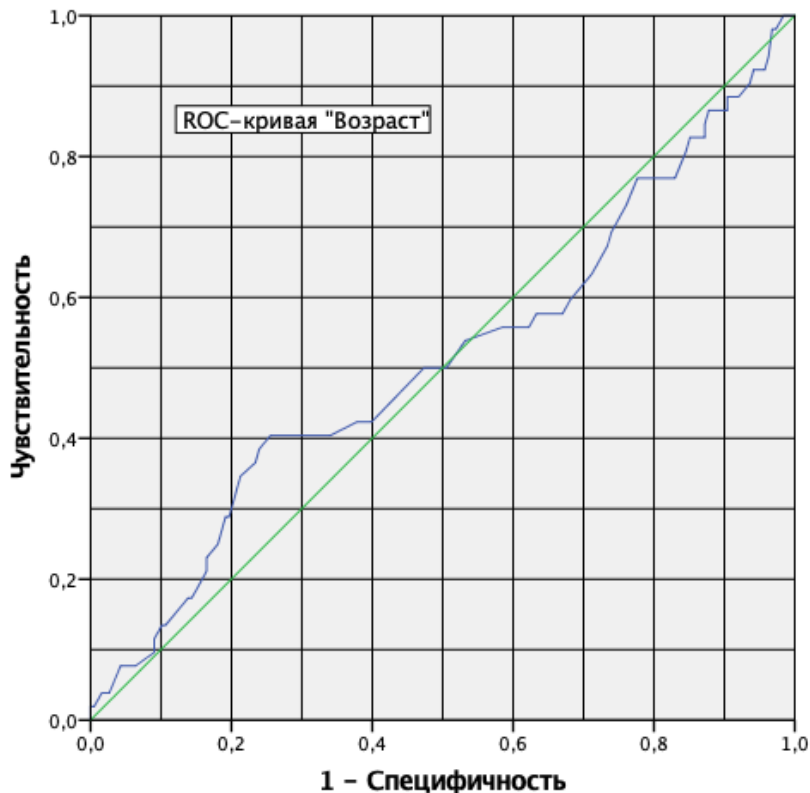


Рисунок 8 – ROC-кривая для переменной «возраст».

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 9).

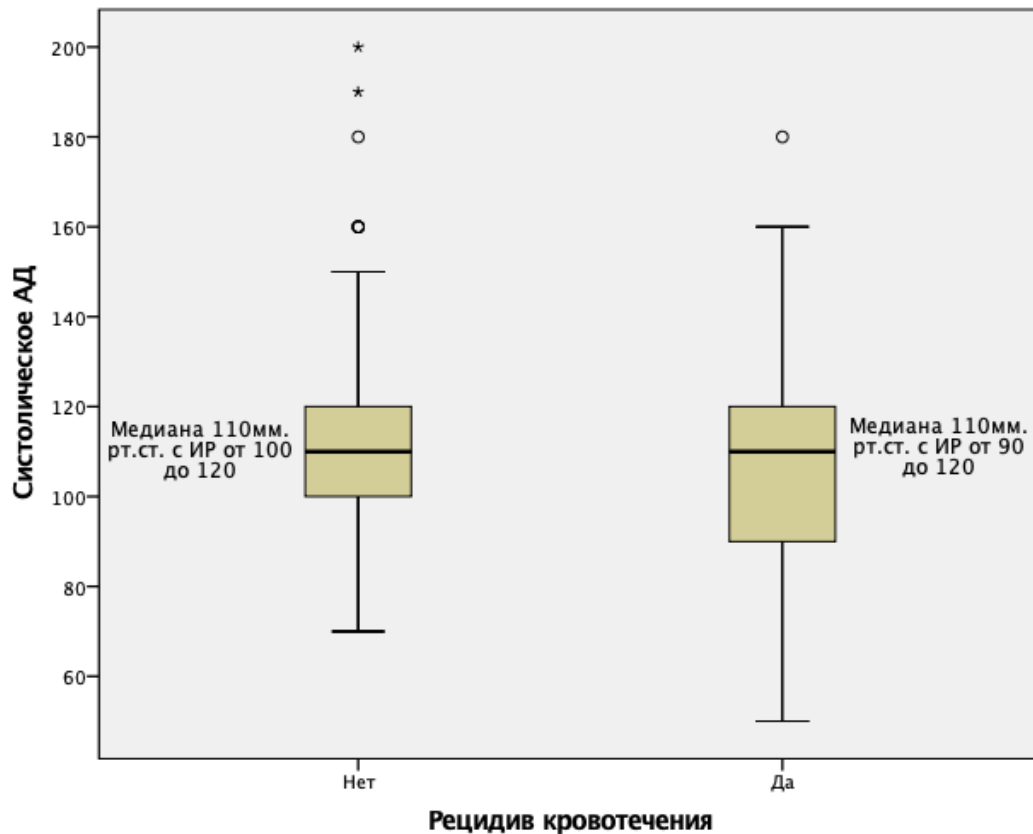


Рисунок 9 – Сравнение показателей САД в исследуемых группах.

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 на прямую 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 10).

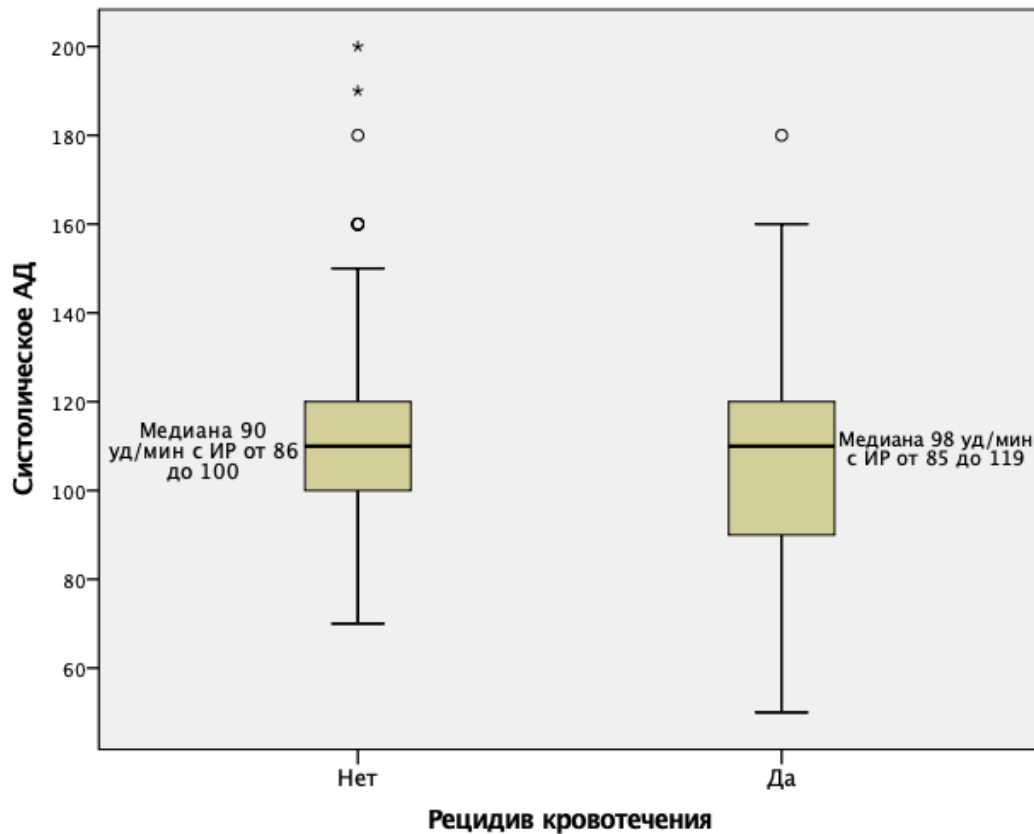


Рисунок 10 – Сравнение показателей ЧСС в исследуемых группах.

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 11).

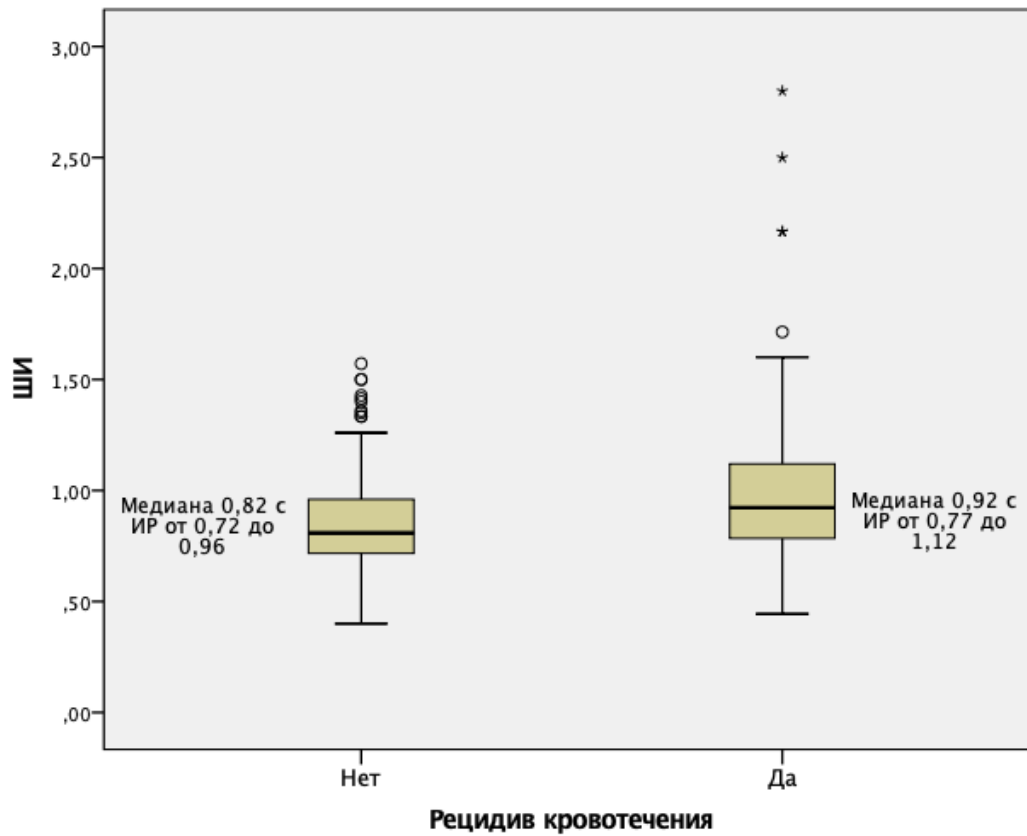


Рисунок 11 – Сравнение ШИ в исследуемых группах

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 12. Доля мужчин больше в 1 группе.

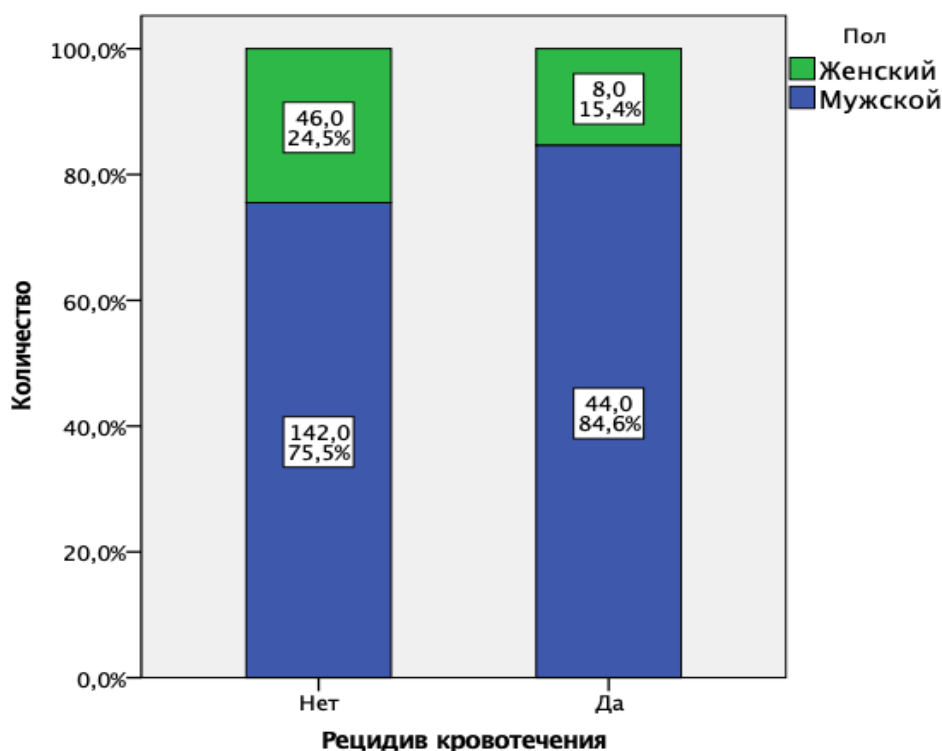


Рисунок 12 – Распределение по полу в группах.

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 13.

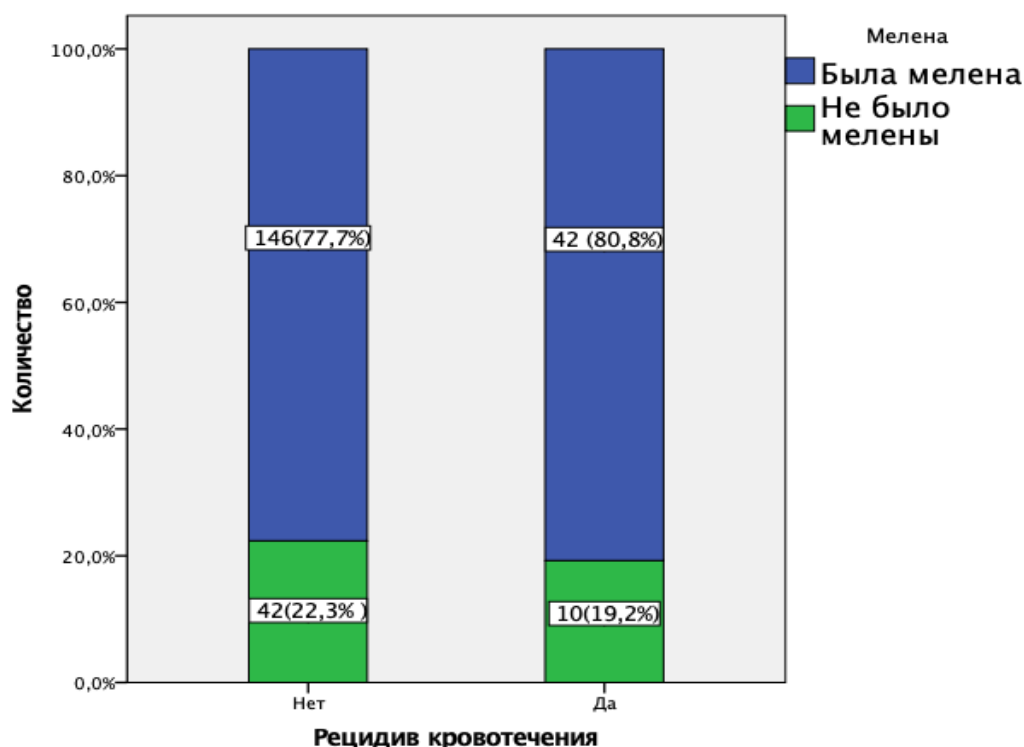


Рисунок 13 – Распределение рецидива кровотечения в зависимости от наличия мелены.

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 14.

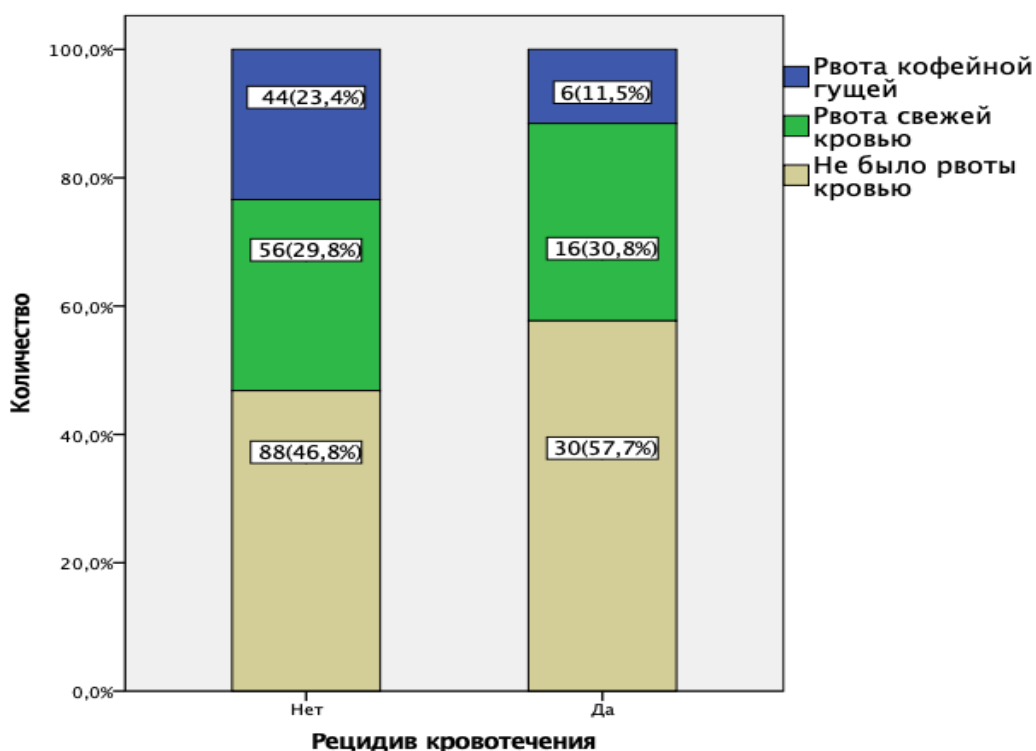


Рисунок 14 – Частота встречаемости симптома «рвота» в исследуемых группах.

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 (ПК) 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 15.

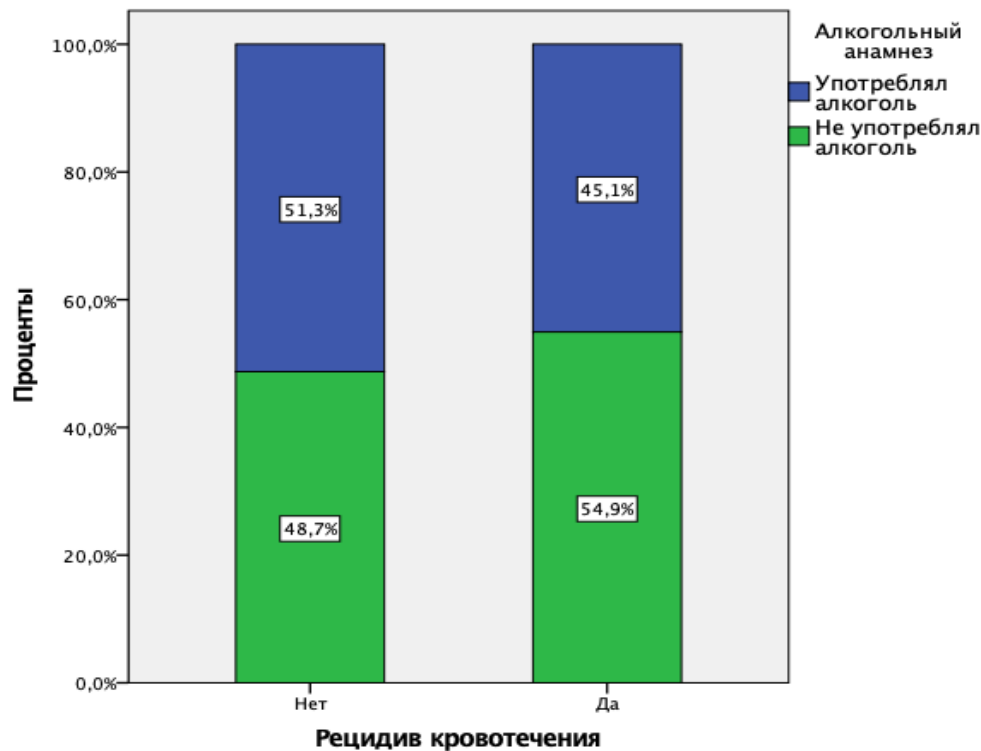


Рисунок 15 – Частота встречаемости алкогольного анамнеза у пациентов в исследуемых группах.

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 важное значение имеет выяснение язвенного анамнеза, характерное для хронической язвенной болезни. Частота выявления язвенного анамнеза в исследуемых группах представлена на рисунке 16.

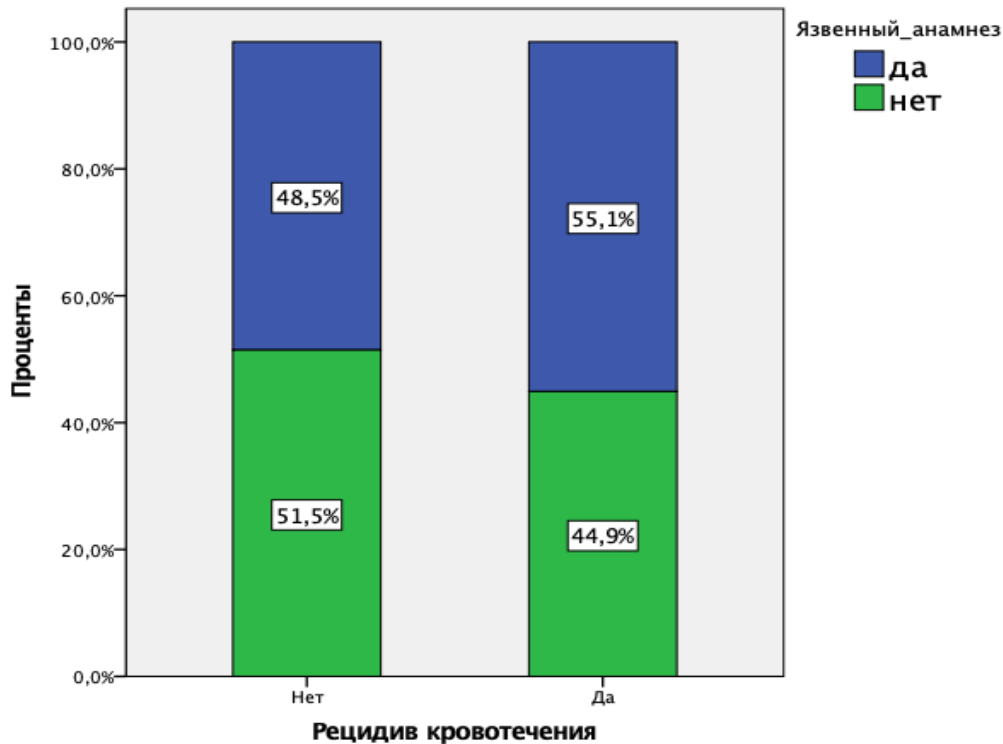


Рисунок 16 – Частота выявления язвенного анамнеза в исследуемых группах.

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.

10) Антисекреторный препарат. На ряду с гемостатиками, антисекреторная терапия является одной из основных для консервативного лечения язвенных кровотечений. В нашей клинике за время исследования применялись два фармакологические группы антисекреторных препаратов для внутривенного введения – ингибиторы протонной помпы (ИПП) и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (H₂-блокаторы). Частота применения различных типов антисекреторных препаратов представлена на рисунке 17.

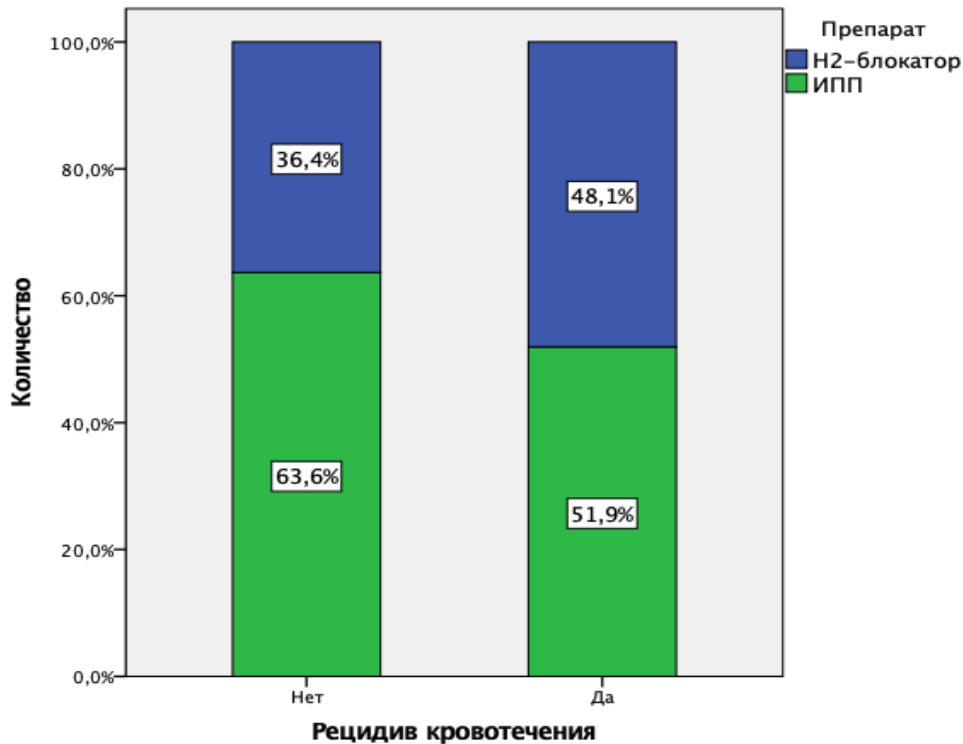


Рисунок 17 – Частота применения типов антисекреторных препаратов в исследуемых группах.

Различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, были статистически не значимы ($p = 0,129$). На основании анализа четырехпольной таблицы сопряженности удалось выявить, что ОШ развития рецидива кровотечения у пациентов, получавших H2-блокаторы, составляет 1,620 (95% ДИ: 0,868 – 3,026). Учитывая что ДИ включает «1», можно сделать вывод, что вид антисекреторного препарата не влияет на развития рецидива кровотечения.

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 18).

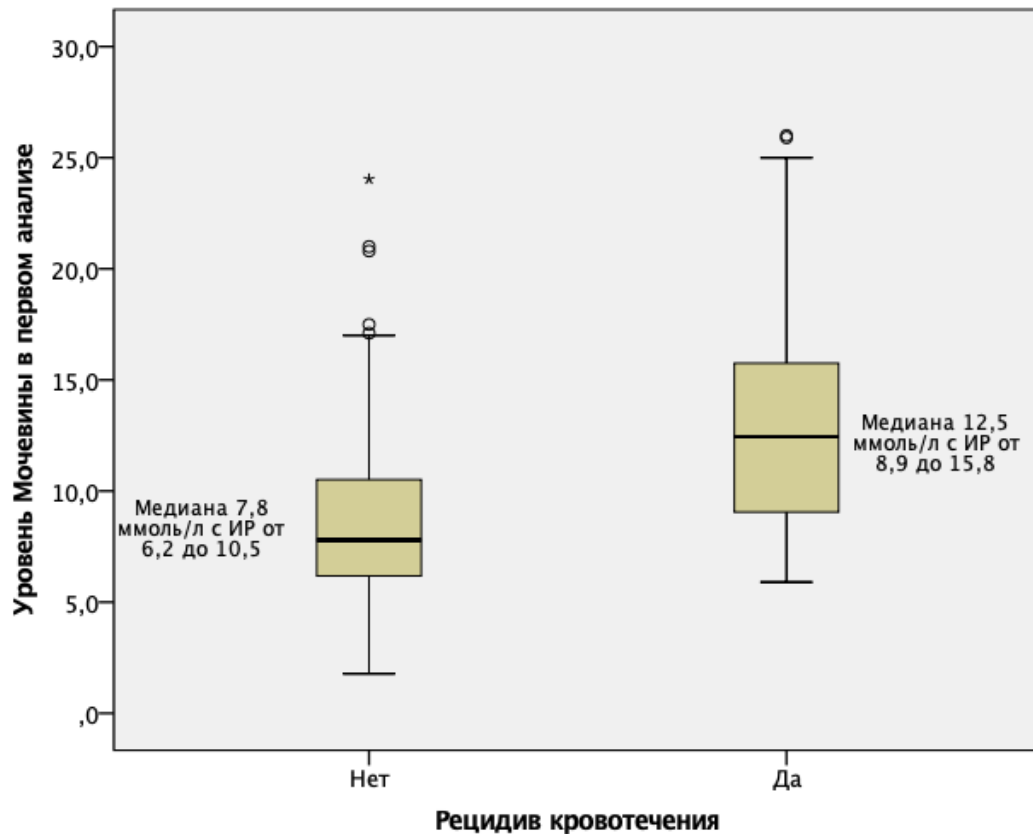


Рисунок 18 – Сравнение уровня мочевины крови в группах.

На основании расчёте 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 19).

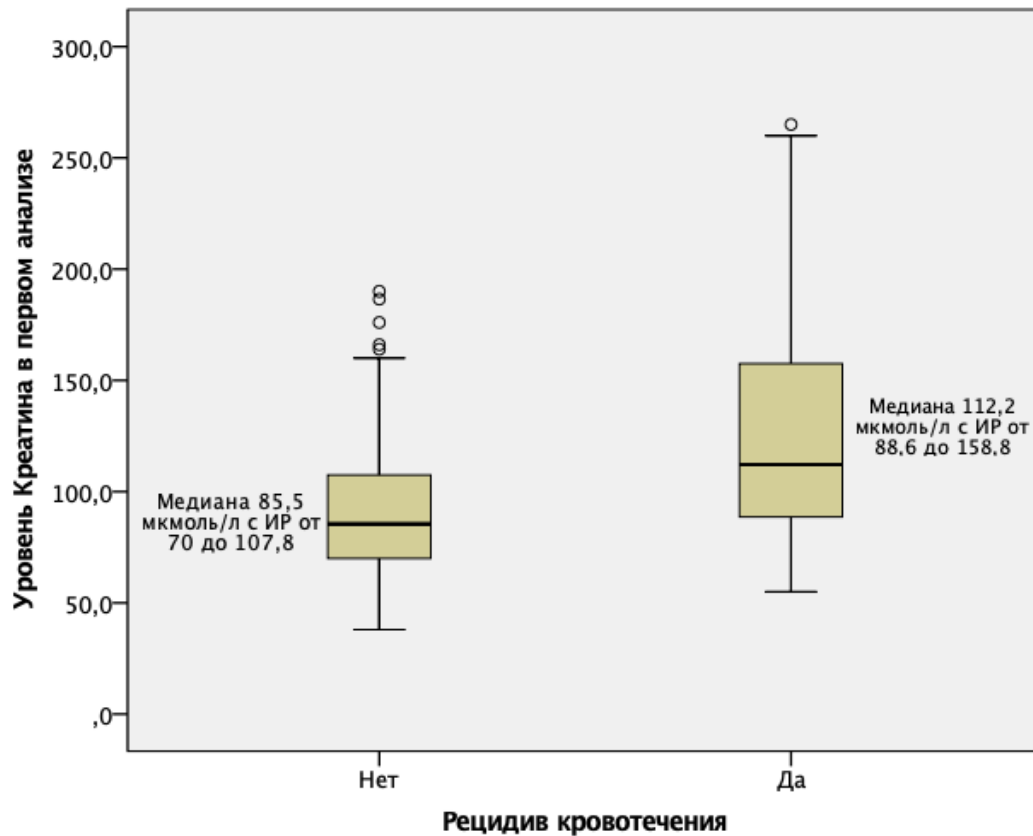


Рисунок 19 – Сравнение уровня креатинина крови в группах.

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 20).

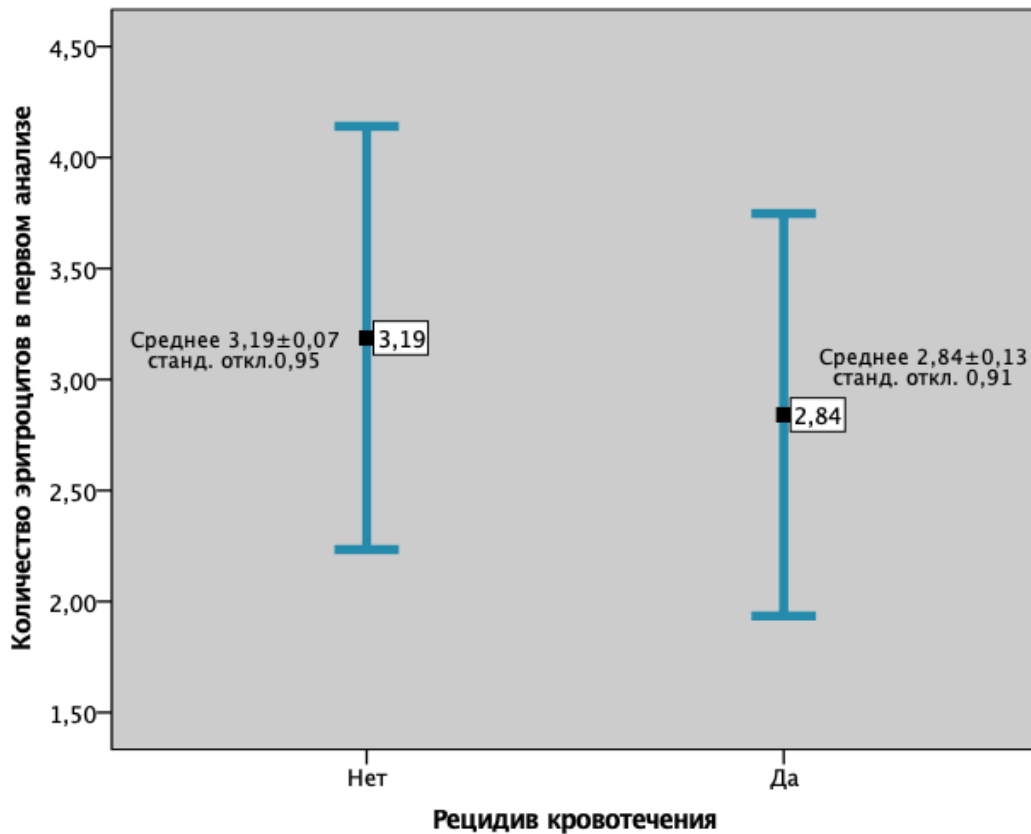


Рисунок 20 – Сравнение показателя эритроцитов в исследуемых группах.

На основании расчете 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 21).

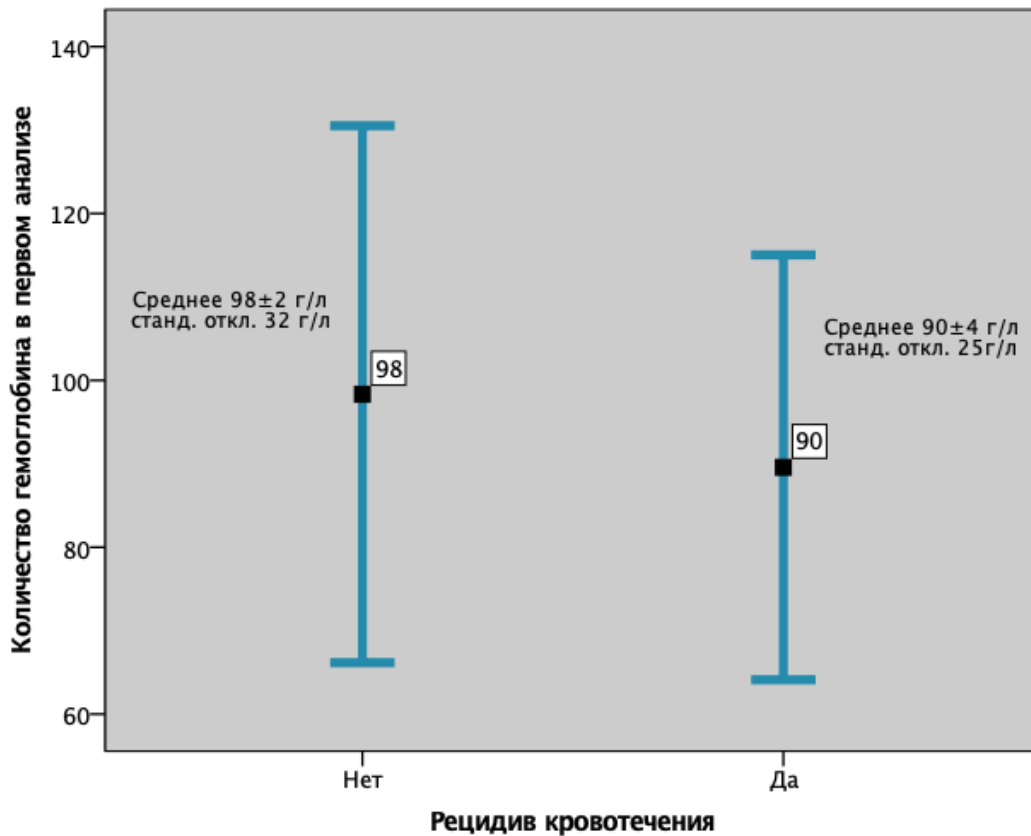


Рисунок 21 – Сравнение уровня гемоглобина в исследуемых группах.

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 22).

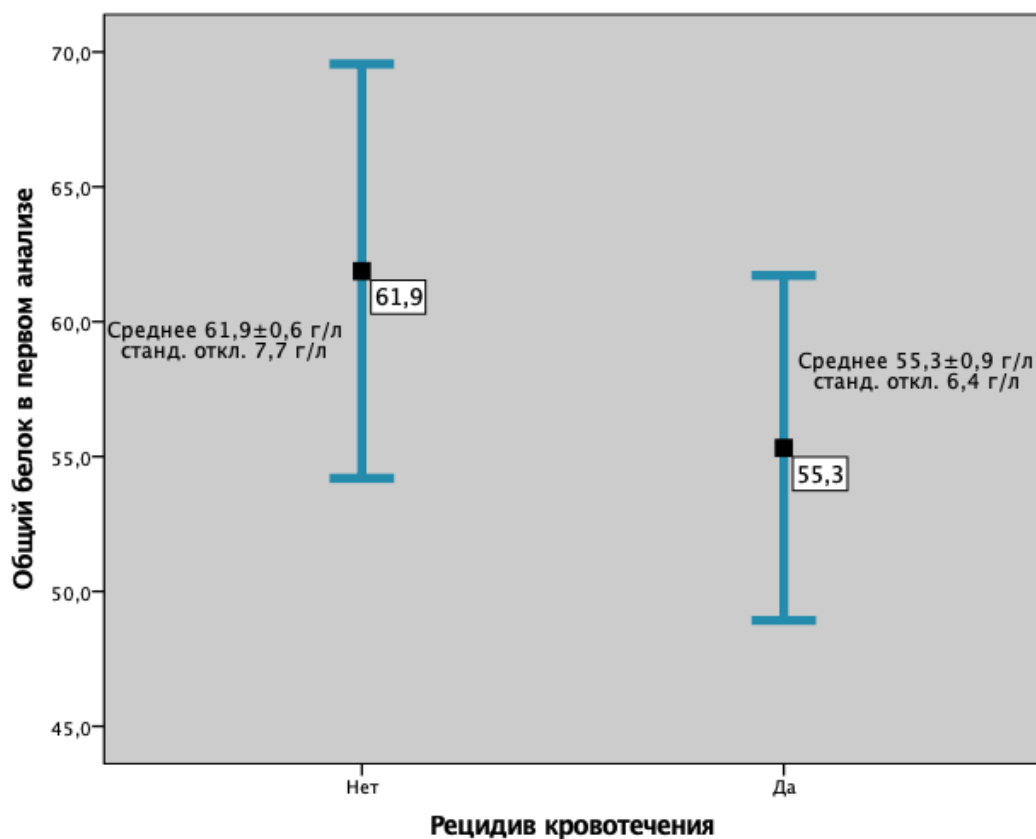


Рисунок 22 – Сравнение показателя общего белка крови в исследуемых группах.

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 23.

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.

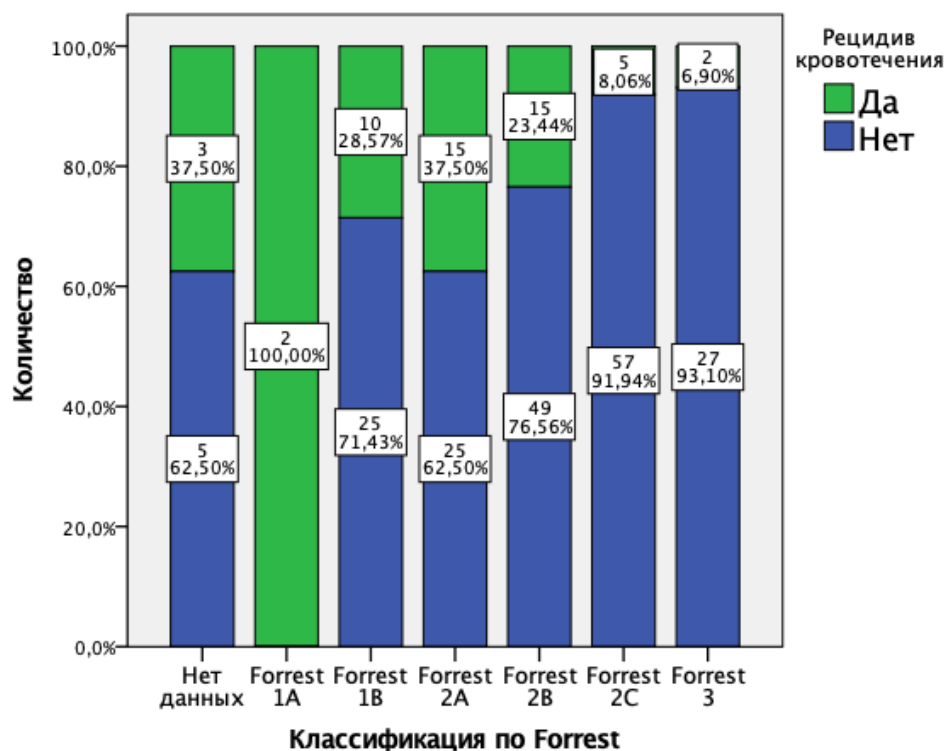


Рисунок 23 – Распределение рецидива кровотечения в зависимости от состояния источника кровотечения по классификации Forrest.

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 19.

Таблица 19 - 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, культы желудка и тощей кишки имеют малое количество наблюдений, поэтому не рассматривались индивидуально(Рисунок 24).

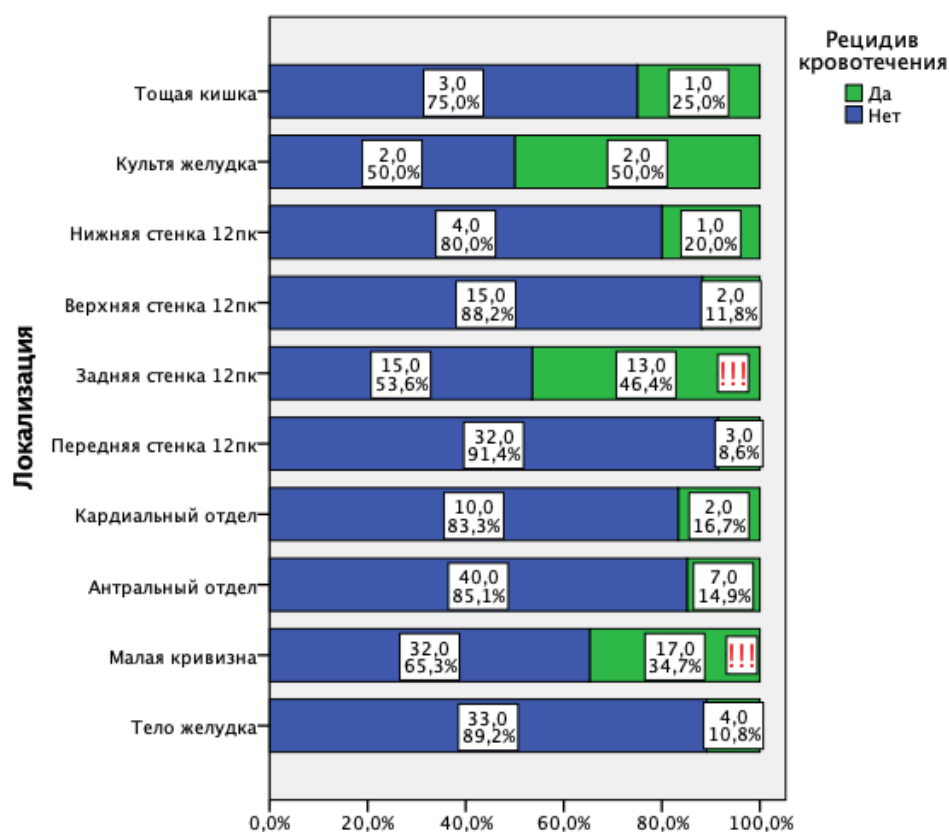


Рисунок 24 – Распределение рецидивов кровотечения в зависимости от локализации язвы.

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 (РК) 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 20).

Таблица 20 - 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 25.

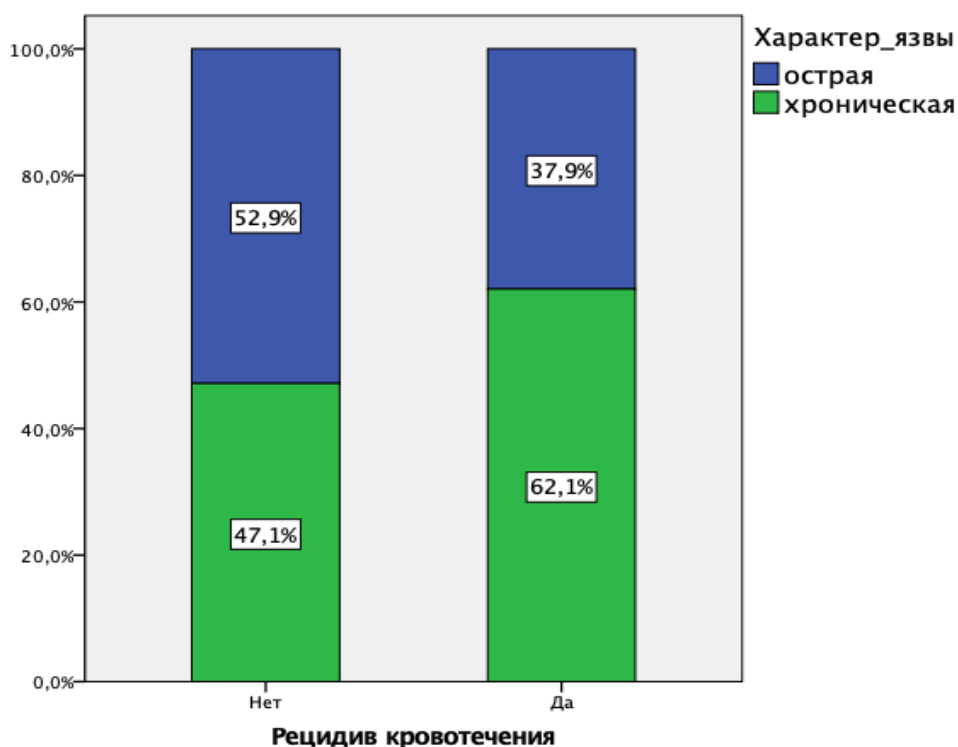


Рисунок 25 – Распределение по характеру язвы в исследуемых группах.

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 26).

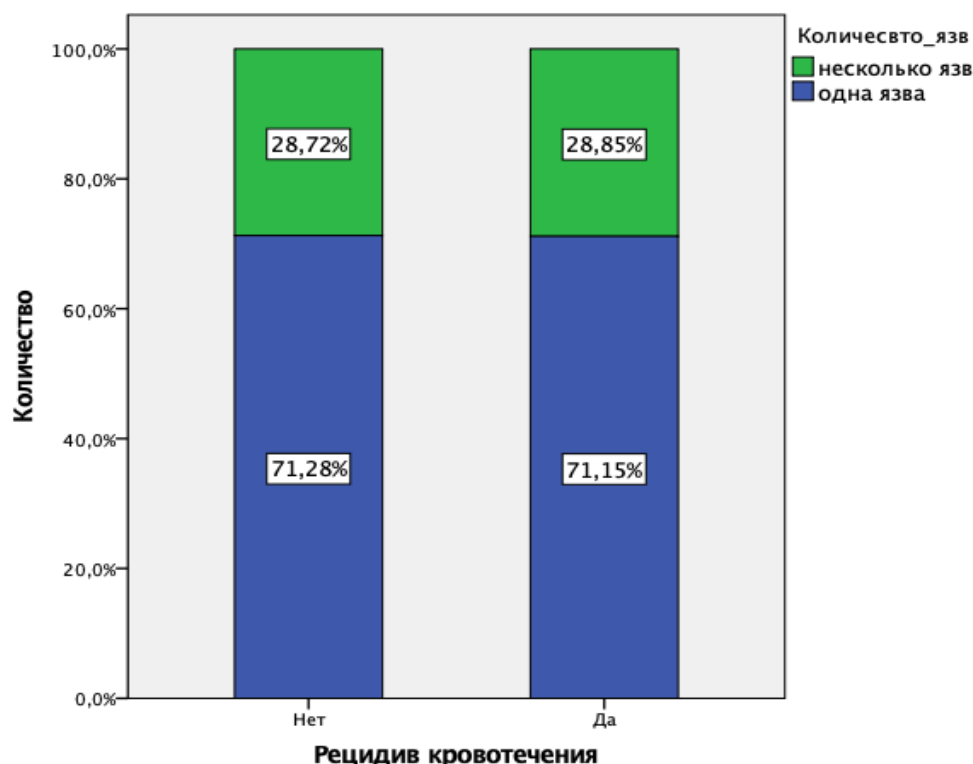


Рисунок 26 – Частота встречаемости одиночных и множественных язв в исследуемых группах.

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 21).

Таблица 21 - Сводная таблица переменных

<u>Переменная</u>	<u>Статистически значимая связь</u>
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)
Вид антисекреторного препарата	Критерий хи-квадрат Пирсона $p = 0,129$ ОШ = 1,620(95% ДИ: 0,868 – 3,026)

3.2 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(1A, 2A, 2C, 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 27. Площадь под кривой составила 0,744(95% ДИ: 0,674-0,815, значимость – $p < 0,001$).

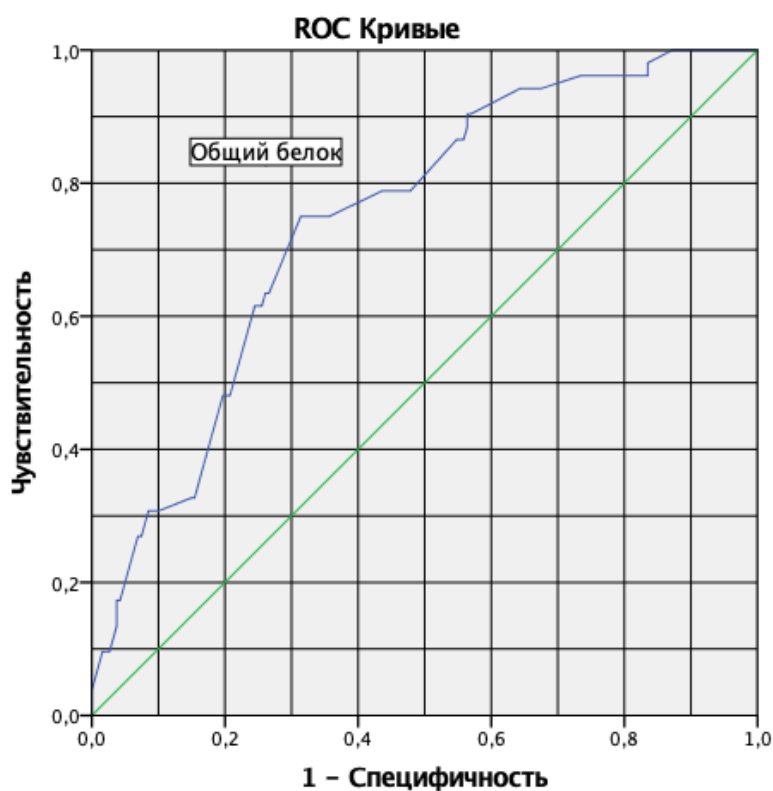


Рисунок 27 – ROC-кривая для переменной «общий белок».

На основании критериев выбора, пороговое значение для переменной «общий белок» составило 58 г/л (Таблица 22).

Таблица 22 - 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 28. Площадь под кривой составила 0,787(95% ДИ: 0,724-0,850, значимость – $p < 0,001$).

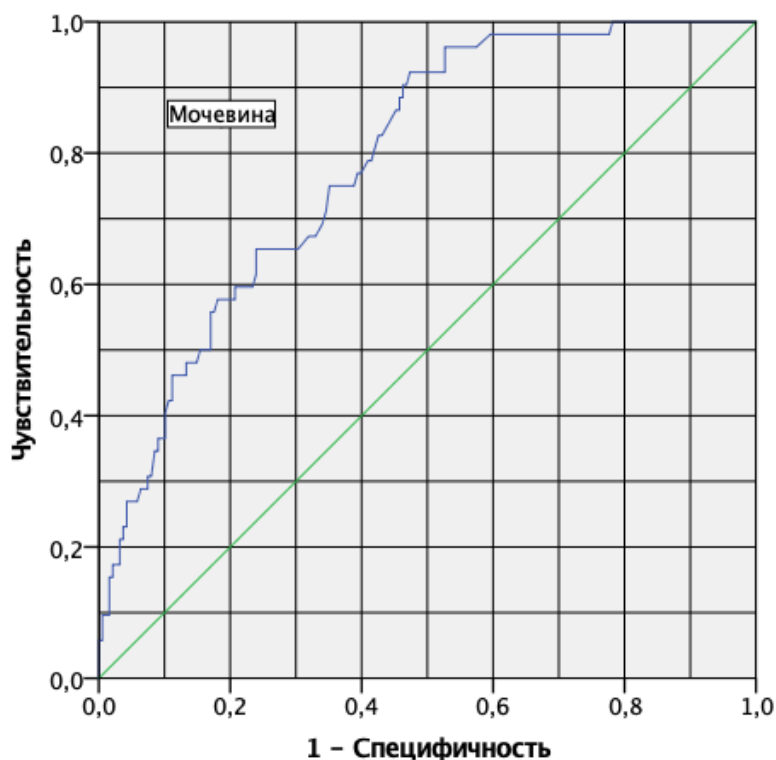


Рисунок 28 – ROC-кривая для переменной «мочевина».

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 23).

Таблица 23 - Вычисление порогового значения для переменной «мочевина»

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

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 29. Площадь под кривой составила 0,620(95% ДИ: 0,534-0,706, значимость – $p=0,008$).

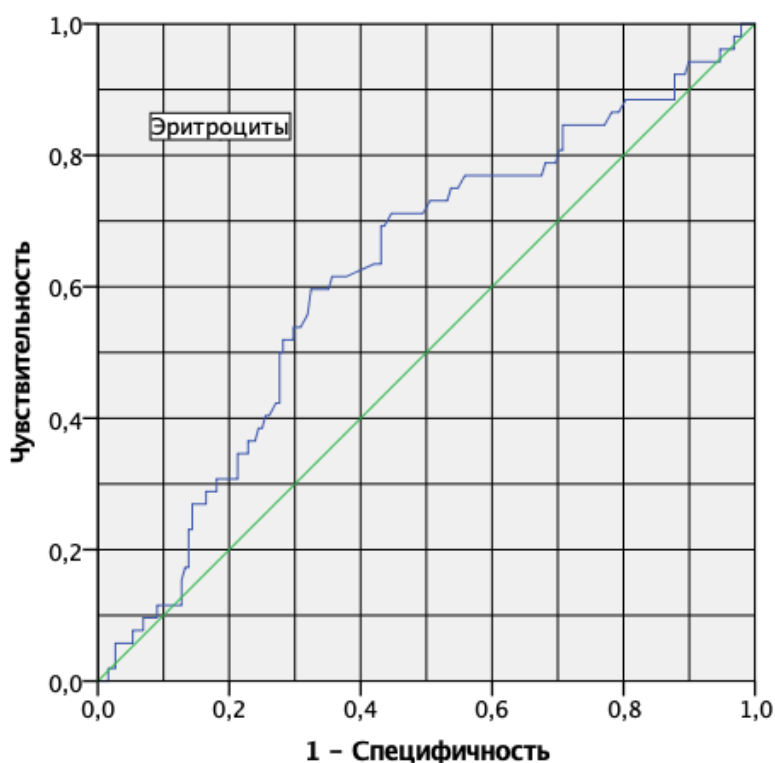


Рисунок 29 – ROC-кривая для переменной «эритроциты».

Пороговое значение, рассчитанное по двум методикам схожи – 2,99 и 2,95(Таблица 24). Для удобства использования принята точка отсечения равная 3.

Таблица 24 - 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 30. Площадь под кривой составила 0,639(95% ДИ: 0,548-0,729, значимость – $p=0,002$).

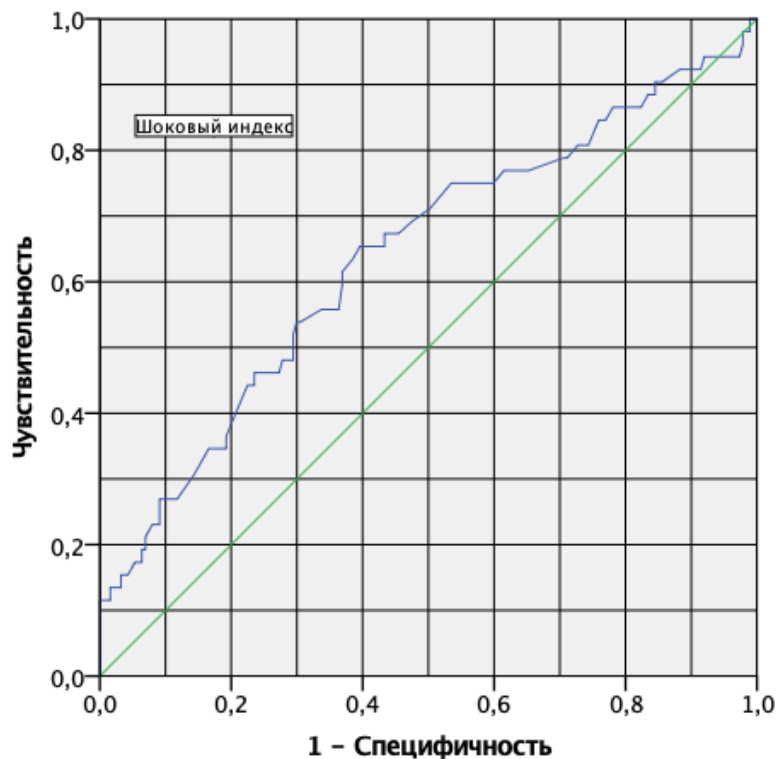


Рисунок 30 – ROC-кривая для переменной «ШИ».

Пороговое значение, рассчитанное по двум методикам схожи – 0,98 и 0,95(Таблица 25). Для удобства использования принята точка отсечения равная 1.

Таблица 25 - 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 язва Forrest 2А или Forrest 2С, 3) также были переведены в бинарное значение. Наличие признака – «1», его отсутствие – «0».

Уравнение дискриминантной функции выглядит следующим образом:

$$D = -1,220 + 1,136 * \langle 3C \rangle + 0,495 * \langle МК \rangle - 0,684 * \langle F2C_3 \rangle + 0,518 * \langle F2A \rangle + 0,233 * \langle ШИ \rangle + 0,277 * \langle Эр \rangle + 0,988 * \langle ОБ \rangle + 1,017 * \langle М \rangle.$$

«-1,220» – константа

«3С» – 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 2С и 3 соответствует значению «1», другие – «0».

«F2A» - состояние дна язвы Forrest 2А 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» - мочевины 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 24). Наглядно видно, что наибольшее значение имеют переменные «общий белок» и «мочевина», наименьшее – переменные «эритроциты» и «ШИ».

Таблица 26 - Коэффициенты стандартизованной дискриминантной функции

	Коэффициент	Баллы
Задняя стенка	0,357	3 балла
Малая кривизна	0,196	2 балла
Forrest 2C_3	-0,321	-3 балла
Forrest 2A	0,193	2 балла
ШИ	0,102	1 балл
Эритроциты	0,135	1 балл
Общий белок	0,454	4 балла
Мочевина	0,472	4 балла

Не удобные для восприятия коэффициенты были переведены в соответствующие баллы (таблица 26). Таким образом, полный окончательный вид прогнозной шкалы представлен в таблице 27.

Таблица 27 - 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 2A	+2 балла
Язва Forrest 2C 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 31).

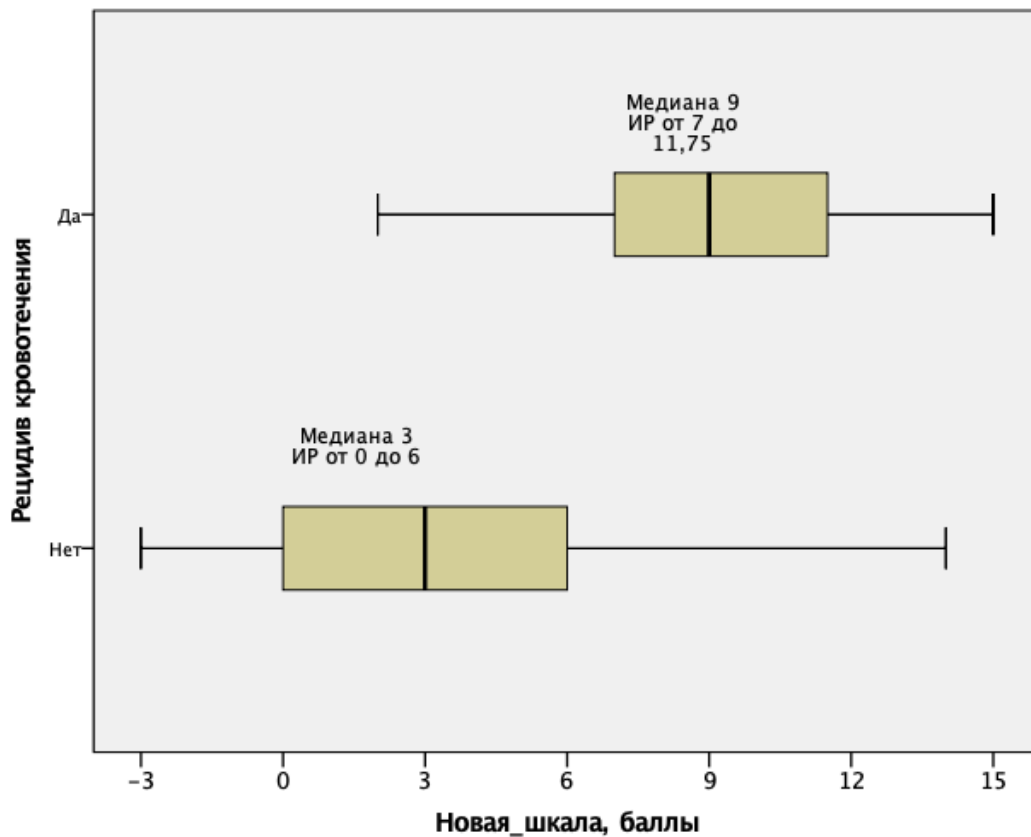


Рисунок 31 - Сравнение количества баллов по новой шкале в исследуемых группах.

Новая шкала демонстрирует приверженность не только по отношению к РК, но и к другим неблагоприятным исходам. По мере увеличения количества баллов, увеличивается также летальность и оперативная активность (Рисунок 32).

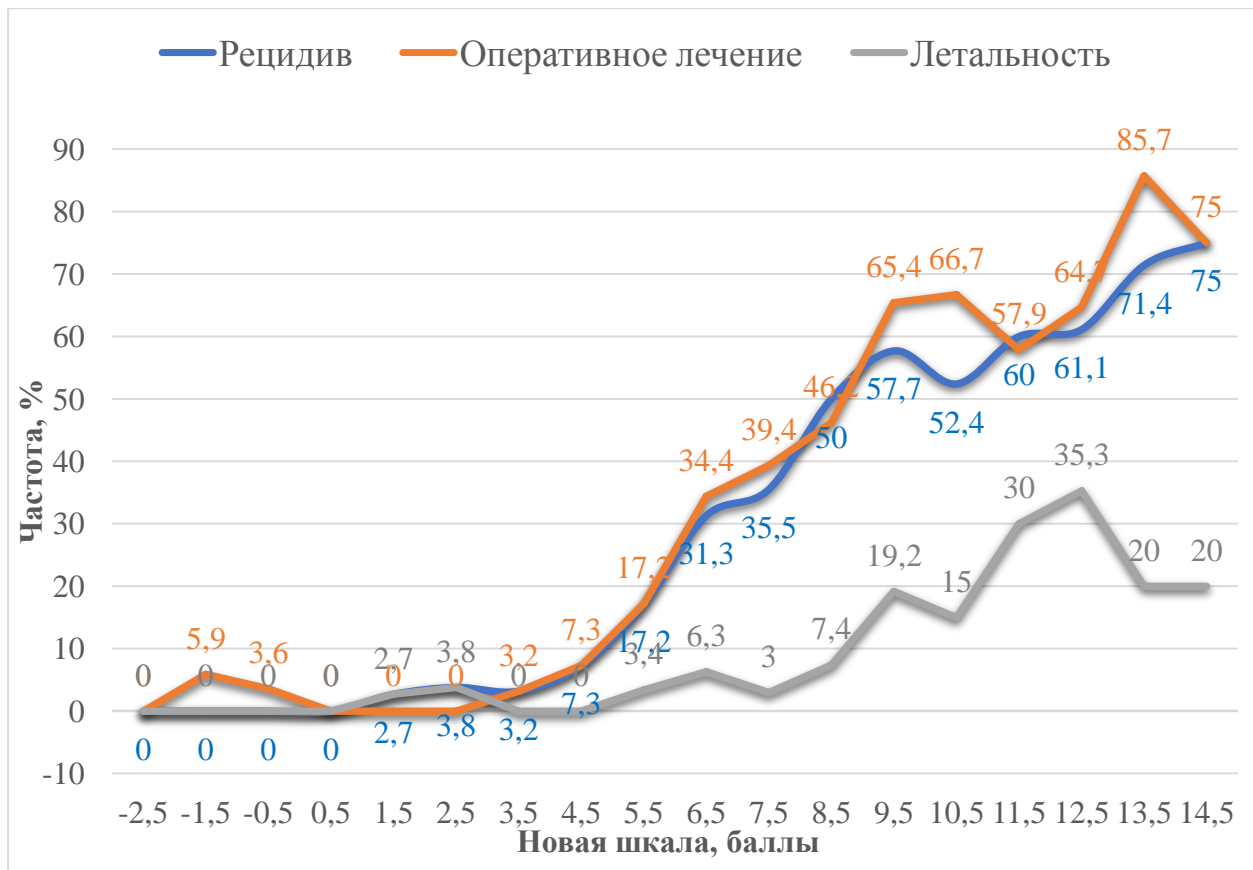


Рисунок 32 - Зависимость между количеством баллов по новой шкале и развитием РК, летального исхода и оперативного лечения у пациентов исследуемой группы.

Чтобы разделить шкалу на отрезки были выбраны медианы для количества баллов в исследуемых группах – 3 и 9 баллов. Для каждой группы были рассчитаны частота РК, летальность и оперативная активность. Для определения значимости различий использовался критерий хи-квадрат Пирсона и вычисление ОШ (таблица 28).

Таблица 28 – Частота развития неблагоприятных исходов в зависимости от количества баллов по новой шкале

Исход	От -3 до 3 баллов	От 4 до 9 баллов	10 баллов и более	Статистическая значимость
Всего	99(100%)	100(100%)	41(100%)	
Рецидив	1(1%)	28(28%)	23(56,1%)	Точный критерий Фишера и хи-квадрат Пирсона, $p < 0,001$

Продолжение таблицы 26

Летальный	1(1%)	4(4%)	10(24,4%)	Точный критерий Фишера и хи-квадрат Пирсона, $p < 0,001$
Операция	1(1%)	26(26%)	28(68,3%)	Точный критерий Фишера и хи-квадрат Пирсона, $p < 0,001$

Полученные данные говорят о том, что на основании балльной оценки можно отнести пациента в группу низкого, среднего и высокого риска развития неблагоприятного исхода. Пациенты, чей бал составил от -3 до 3, имеют низкий риск развития РК и летального исхода, около 1 %. Если же количество баллов составляет от 4 до 9, имеется средний риск развития РК и летального исхода – до 30% и 5% соответственно. В группе максимально высокого риска находятся пациенты с количеством баллов от 10 и выше – вероятность РК более 50%, летального исхода – более 20%.

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. Новая шкала продемонстрировала связь с наступлением таких неблагоприятных исходов, как РК, смерть, оперативное лечение, гемотрансфузия, интенсивная терапия в отделении реанимации.

3.3 Влияние локализации язвы на результаты эндоскопического гемостаза.

Как было установлено ранее, локализация язвы может оказывать влияние на развитие РК. Например, язва малой кривизны желудка увеличивает риск РК в 2,4

раза, а язва задней стенке 12перстной кишки – в 3,8 раз. В то же время, локализация язвы оказывает значительное влияние на успех эндоскопического гемостаза. По технической сложности осуществления эндогемостаза источник кровотечения может характеризоваться как «легкой», «средней» и «трудной» локализации.

К «легким» локализациям для выполнения эндогемостаза можно отнести следующие – антральный отдел желудка и область привратника, большая кривизна и передняя стенка тела желудка.

Локализациями «средней» степени сложности для осуществления эндогемостаза являются – задняя стенка тела желудка, малая кривизна(включая антральный угол), дно желудка.

«Трудными» локализациями для выполнения эндогемостаза считаются – субкардиальный отдел желудка, луковица 12перстной кишки.

Чем труднее локализация источника, тем меньше возможности для визуализации, создания экспозиции, прицеливания и выполнения точной манипуляции. На базе кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО БГМУ было проведено исследование, которое демонстрирует важность такого дифференцированного подхода. В исследование было включено 108 пациентов, которые были разделены на 3 группы, в зависимости от трудности локализации язвы(таблица 29).

При наиболее доступной локализации язвы удалось избежать РК после эндоскопического гемостаза. При сложных же локализациях язвы рецидив наступал чаще чем у каждого пятого пациента. У пациентов с «трудной» локализацией язвы риск развития РК был в 25 раз выше, чем у пациентов с локализацией «легкой» и «средней» сложности(ОШ = 25,4, 95% ДИ = 2,6 – 244,3).

Таблица 29 – Сравнение частоты РК в зависимости от трудности локализации источника кровотечения

	«Легкие» локализации	Локализации «средней» сложности	«Трудные» локализации
Количество	56(51,9%)	34(31,5%)	18(16,7%)
Тип гемостаза по Forrest	2А – 40(71,4%) 2В – 16(28,6%)	2А – 21(61,8%) 2В – 13(38,2%)	1В – 4(22,2%) 2А – 9(50%) 2В – 5(27,8%)
Способ эндогемостаза	Диатермокоагуляция – 37(66%); диатермокоагуляция + клипирование – 19(34%)	Диатермокоагуляция – 15(44%); диатермокоагуляция + подслизистая инъекция – 19(56%)	Клипирование – 5(27,8%); диатермокоагуляция – 5(27,8%); комбинированные методы – 8(44,4%)
Рецидив	0	1(2,9%)	4(22,2%)

Проведенный анализ демонстрирует насколько важен дифференцированный и персонализированный подход к выбору тактики лечения для каждого отдельного пациента с ОГДЯК. Стоит ли выполнять эндоскопический гемостаз, будет ли он окончательным или временным, есть ли показания для оперативного лечения и в какие сроки его выполнять – для того чтобы ответить на эти вопросы необходимо учитывать риск развития РК, трудность предстоящего эндогемостаза, общее состояние пациента.

3.4 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 тактики лечения 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 остановившиеся); 2)успех эндоскопического гемостаза; 3) степень риска РК. По нашему мнению, это

основные критерии, необходимые для принятия правильной лечебной тактики. Каждый из этих критериев так или иначе связан с прогнозированием РК. Необходимо применять персонализированный подход к каждому отдельному пациенту. В зависимости от выбранной тактики, можно выделить 4 различных варианта: 1) экстренное оперативное лечение(из эндоскопического кабинета в операционную); 2) эндоскопический гемостаз, как окончательный метод; 3) эндоскопический гемостаз, как метод временной остановки кровотечения, затем 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(рисунок 33).



Рисунок 33 – Выбор тактики лечения пациентов с ОГДЯК.

Пациента с ОГДК 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. При выявлении продолжающегося язвенного кровотечения(тип 1А или 1В по Forrest) необходимо предпринять попытку эндоскопического гемостаза. Учитывая интенсивность кровотечения, время выполнения эндогемостаза не должно превышать 3-5 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 с «легкими» локализациями язвы – проводится консервативная терапия согласно стандартам. Для оценки динамики необходима second-look гастроскопия через 6-12 часов и повторная стратификация риска. Если имеется высокий риск РК в сочетании с «трудными» локализациями язвы следует рассмотреть вариант хирургического лечения в срочном порядке после предоперационной подготовки.

При остановившемся кровотечении уровня 2А по Forrest необходимо во всех случаях применять эндоскопическое лечение с целью усиления гемостаза и профилактики РК. Если имеется высокий риск РК и язва имеет «трудную» локализацию для выполнения эндоскопического гемостаза, следует рассмотреть возможность хирургического лечения в срочном порядке после предоперационной подготовки. При низком риске РК повторная гастроскопия по показаниям. При остановившемся кровотечении уровня 2С и 3 по Forrest эндоскопический гемостаз рутинно не применяется. Необходимо оценить риск РК. Если имеется высокий риск РК необходимо выполнить повторную гастроскопию через 6-12 часов чтобы оценить динамику. При низком риске РК проводится консервативная терапия согласно стандартам, повторная гастроскопия по показаниям. При наличие 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. 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 34.

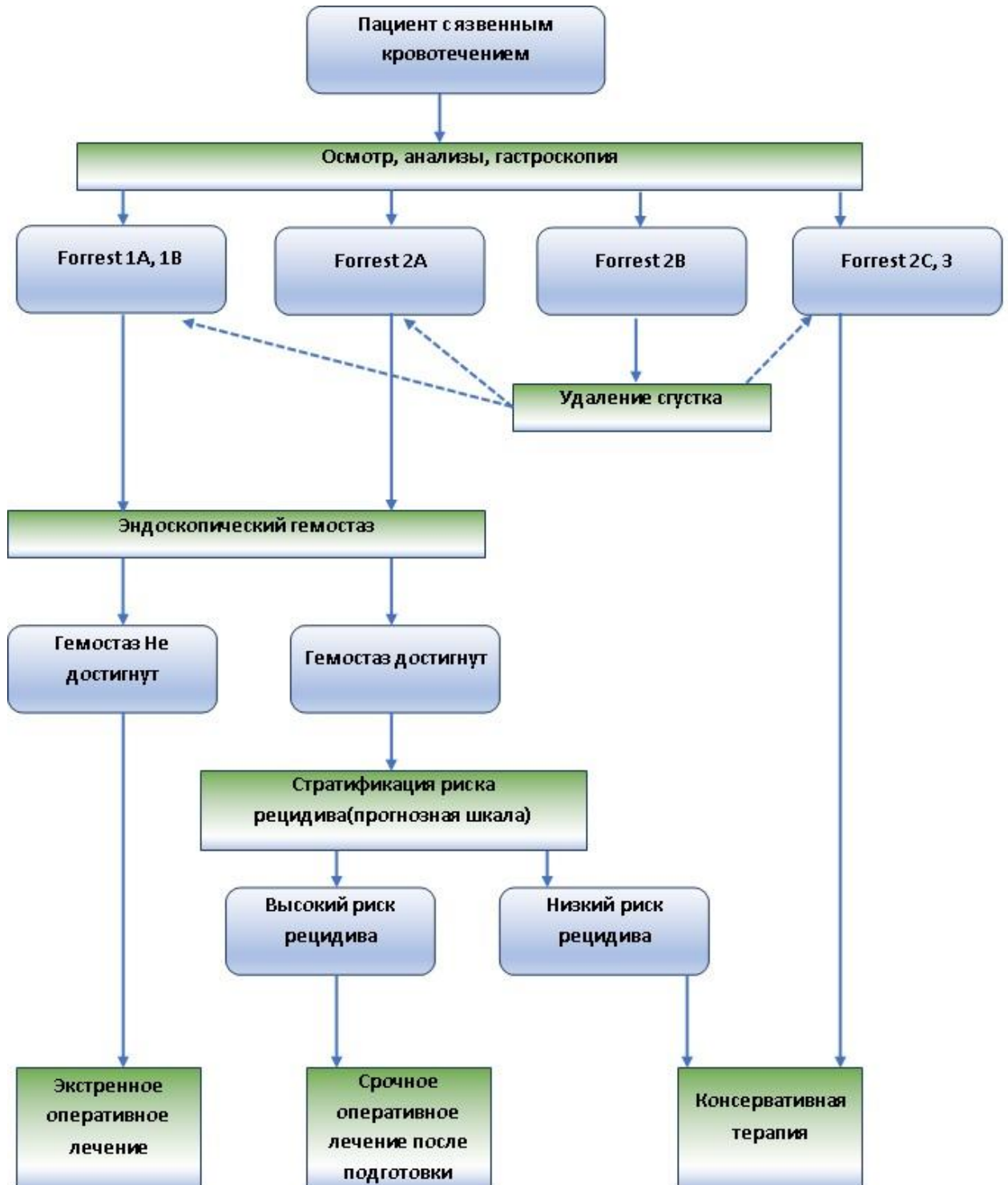


Рисунок 34 – Алгоритм выбора лечебной тактики у пациента с язвенным гастродуоденальным кровотечением.

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 прогнозную шкалу, так и трудность локализации язвы(если выполнялся эндоскопический гемостаз). Если оперативное лечение не предпринималось, а риск наступления повторного кровотечения высокий, обязательно необходимо провести second-look гастроскопию через 6-12 часов для оценки динамики состояния дна язвы, повторить анализы и провести стратификацию риска РК повторно.

3.5 Язвенная болезнь, как этиологический фактор развития СМВ.

Описание серии случаев

В качестве материала для анализа использованы 176 случаев лечения пациентов с диагнозом: Синдром Меллори-Вейсса(СМВ), находившихся на стационарном лечении в 1 хирургическом отделении Белорецкой ЦРКБ. Пациенты были включены в исследования если: 1)имелись клинические проявления желудочно-кишечного кровотечения; 2) эндоскопическая верификация желудочно-пищеводного разрывно-геморрагического синдрома.

Таблица 30 - 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 данным 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 распределении больных по полу и возрасту представлены в таблице 30.

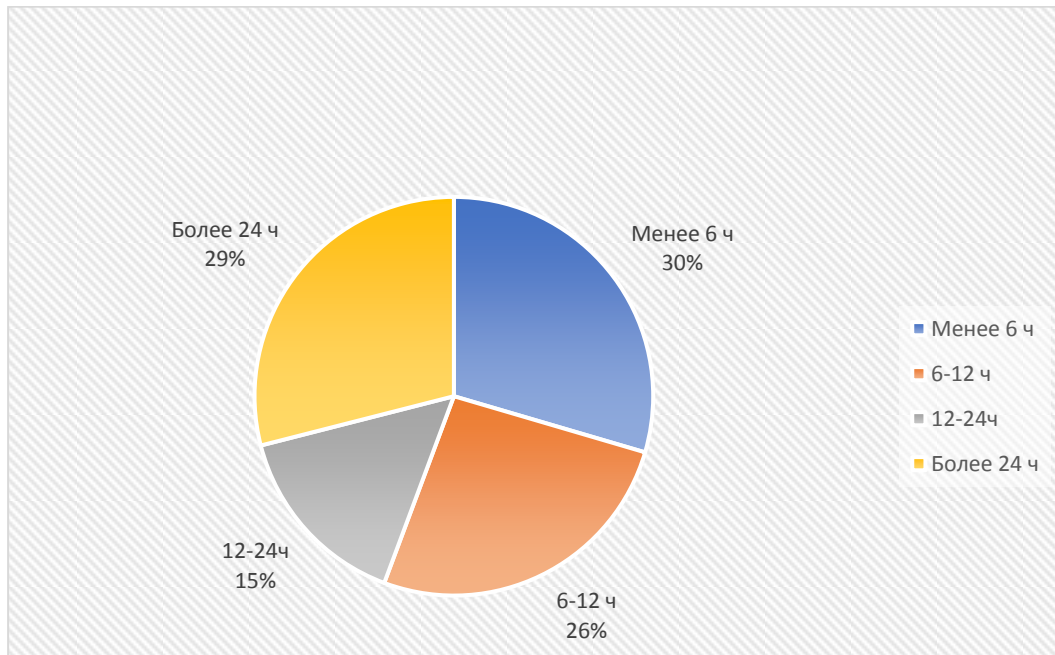


Рисунок 35 – Время от момента начала заболевания.

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 35).

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.

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.

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 культя 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 31.

Таблица 31 – Состояние гемостаза по классификации Forrest

Вид гемостаза 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%).

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%.

У большей части пациентов(96%) удалось достигнуть гемостаз 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 пищеводного баллона физиологическим раствором в количестве 60 мл. Мы не применяем раздувание пищеводного 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.

Из анамнеза удалось выяснить, что 127(72,2%) пациентов употребляли алкоголь перед началом заболевания. Такое количество пациентов, имеющих алкогольную этиологию развития СМВ, соответствует наблюдениям других авторов. Также, имелись другие, более редкие, причины развития заболевания (Таблица 32).

Таблица 32 - 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%). Данная категория пациентов имеет свои особенности в течение заболевания, требующие тщательного анализа.

Для анализа и выявления особенностей течения заболевания, в основную группу были включены 15 пациентов, у которых имелся СМВ и обострение язвенной болезни и не было других вероятных этиологических факторов развития заболевания. В контрольную группу включены остальные 161 пациент с СМВ.

В основной группе было 11 мужчин и 4 женщины. 12 пациентов входили в возрастную группу от 40 до 60 лет. Минимальный возраст 19 лет, максимальный – 69 лет.

В 9 случаях причиной развития СМВ была язва 12перстной кишки, в 6 – язва желудка. Более частое развитие СМВ при язве 12перстной кишки, на наш взгляд, можно объяснить тем, что при обострении язвенной болезни в 12перстной кишке более характерно нарушение эвакуации, что в свою очередь приводит к рвоте.

Клинические проявления и жалобы в двух группах схожи. Заболевание манифестирует с рвоты свежей кровью или «кофейной гущей», меленой, синкопальным состоянием. Характерным отличием для пациентов основной группы было наличие жалоб на боли в верхней половине живота – 12 пациентов(80 %) сообщали о предшествующих рвоте болях в животе. Боль могла начинаться за несколько суток до манифестации кровотечения. Данный симптом был не характерен для пациентов контрольной группы – 6,2%(10 пациентов).

Рецидив кровотечения в основной группе случился у 2 пациентов(13,3%), в контрольной – у 8 пациентов(5%). Летальных исходов в основной группе – 1(6,7%), в контрольной – 2(1,2%). При расчете точного критерия Фишера статистически значимой разницы в 2 группах не выявлено($p>0,05$).

При сравнении групп по различным клиническим и лабораторным критериям были выявлены статистически значимые различия по некоторым показателям(Таблица 33).

Таблица 33 - Сравнение групп по клиническим и лабораторным критериям

Критерий	Контрольная группа	Основная группа	Статистическая значимость
Возраст, лет	Медиана 43 с ИР от 33,5 до 54	Медиана 49 с ИР от 42 до 56	Критерий Манна-Уитни, $p>0,05$
Длительность госпитализации, койко-дней	Медиана 7 с ИР от 6 до 8	Медиана 12 с ИР от 8 до 16	Критерий Манна-Уитни, $p<0,01$
САД при поступлении, мм.рт.ст.	Медиана 120 с ИР от 100 до 130	Медиана 110 с ИР от 90 до 120	Критерий Манна-Уитни, $p<0,05$
ЧСС при поступлении, уд/мин	Медиана 90 с ИР от 84 до 100	Медиана 92 с ИР от 80 до 106	Критерий Манна-Уитни, $p>0,05$
Необходимость в интенсивной терапии, n	50 из 161(31%)	6 из 15(40%)	Критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса, $p>0,05$
Необходимость в переливании эритроцитарной массы, n	12 из 161(7,5%)	2 из 15(13,3%)	Точный критерий Фишера, $p>0,05$
Количество эритроцитов при поступлении	3,96±0,07	3,23±0,17	t-критерий, $p<0,001$
Гемоглобин при поступлении, г/л	127,±2,3	99,5±6	t-критерий, $p<0,001$
Количество эритроцитов минимальное	3,39±0,07	2,55±0,16	t-критерий, $p<0,001$
Гемоглобин минимальный, г/л	107,7±2,3	79,2±4,4	t-критерий, $p<0,001$
Мочевина, ммоль/л	8,4±0,36	8,59±0,97	t-критерий, $p>0,05$
Креатинин, мкмоль/л	Медиана 84 с ИР от 68 до 101	Медиана 83,0 с ИР от 60,0 до 124,0	Критерий Манна-Уитни, $p>0,05$
Общий белок, г/л	Медиана 66 с ИР от 60 до 72	Медиана 62,0 с ИР от 57,3 до 68,0	Критерий Манна-Уитни, $p>0,05$

Медиана длительности госпитализации в основной группе составила 12 к/д(ИР от 8 до 16), в контрольной – 7 к/д(ИР от 6 до 8). Это вполне можно объяснить тем, что время рубцевания язвы желудка или 12перстной кишки превышает время заживления надрыва при СМВ.

САД при поступление в приемное отделение было ниже в основной группе – медиана 110 мм.рт.ст. (ИР от 90 до 120), чем в контрольной – медиана 120 мм.рт.ст. (ИР от 100 до 130).

Выявлены также статистические значимые различия в показателях «красной» крови в первом анализе(берется в приемном отделении) и минимальные показатели за весь период стационарного лечения. Это может косвенно говорить о том, что пациенты основной группы имели более значимую кровопотерю и доставлялись в приемное отделение в более тяжелом состоянии.

По нашим наблюдениям, язвенная болезнь является не редкой причиной развития СМВ. В отличие от пациентов, имеющих другие причины развития СМВ, поступают в более тяжелом состоянии(достоверно ниже САД), имеют более выраженную анемию(достоверно ниже эритроциты и гемоглобин), что может говорить о большей кровопотери. Требуют более длительного лечения. Имеют вариант крайне неблагоприятного течения, когда на фоне проводимой консервативной терапии, возникает кровотечение из язвы.

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 34.

Таблица 34 - 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). Благодаря активной научно-исследовательской работе кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО БГМУ, в лечебной практике БСМП г. Уфы активно используются эндоскопические методы остановки язвенных кровотечений. Как отмечалось выше, активное применение эндоскопического гемостаза в комплексном лечении язвенных кровотечений позволяет добиться удовлетворительных результатов - оперативную активность составляет 18,3%, послеоперационная летальность - 4,3%, общая летальность - 2,7%.

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.

Рецидив язвенного кровотечения можно отнести в категорию неблагоприятных исходов заболевания. К неблагоприятным исходам ОГДК можно отнести также смерть, оперативное лечение, переливание крови, необходимость интенсивной терапии. Современные подходы в диагностике и лечении ОГДК базируются на прогнозировании развития таких неблагоприятных исходов. 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 важное 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 группах. 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.

Сравнение шкал. 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. Shahrami et al.(2018) продемонстрировано, что классическая и модифицированная GBS имеют схожие результаты в прогнозировании неблагоприятных исходов.

В качестве неблагоприятных были выбраны следующие исходы – рецидив кровотечения, оперативное лечение, смерть, необходимость гемотрансфузии(эритроцитарной массы) и проведение интенсивной терапии.

Были рассчитаны показатели mGBS для каждого пациента. Минимальное значение составило 0 балла, максимальное 14 баллов. В 1 группе медиана составила 11 баллов с интерквартильным размахом от 7,25 до 12 баллов. Во 2 группе медиана составила 7 баллов с интерквартильным размахом от 4 до 10 баллов. На основании расчета U-критерия Манна-Уитни, можно сделать вывод, что различия баллов между 2 группами статистически значимы($p < 0,001$).

Были рассчитаны показатели RS для каждого пациента. Минимальное значение составило 0 балла, максимальное 14 баллов. В 1 группе медиана составила 4 балла с интерквартильным размахом от 3 до 5 баллов. Во 2 группе медиана составила 3 баллов с интерквартильным размахом от 2 до 4 баллов. На основании расчета U-критерия Манна-Уитни, можно сделать вывод, что различия баллов между 2 группами статистически значимы($p < 0,001$).

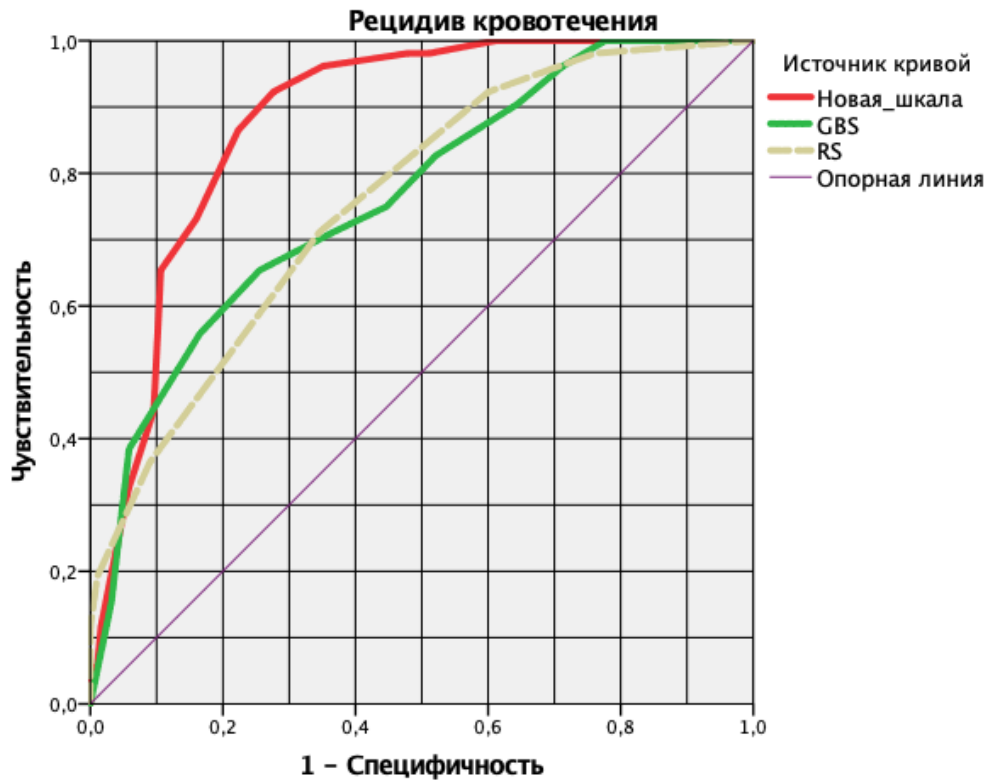


Рисунок 36 – ROC-кривые для исхода «рецидив кровотечения».

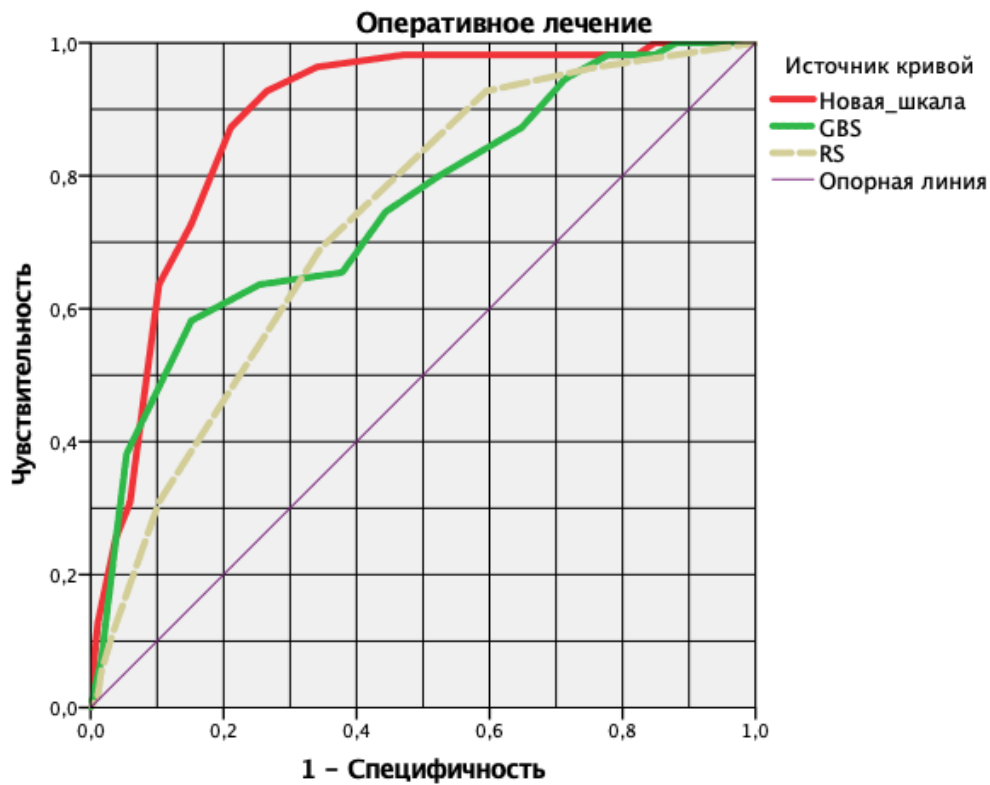


Рисунок 37 - ROC-кривые для исхода «оперативное лечение».

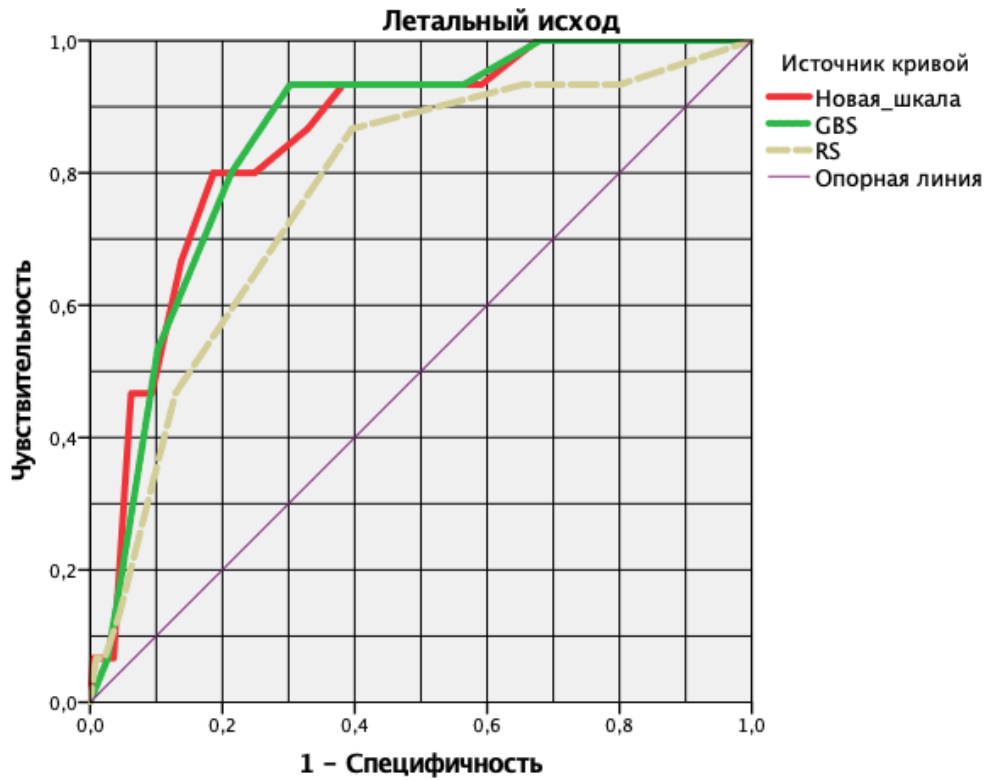


Рисунок 38 - ROC-кривые для исхода «летальный исход».

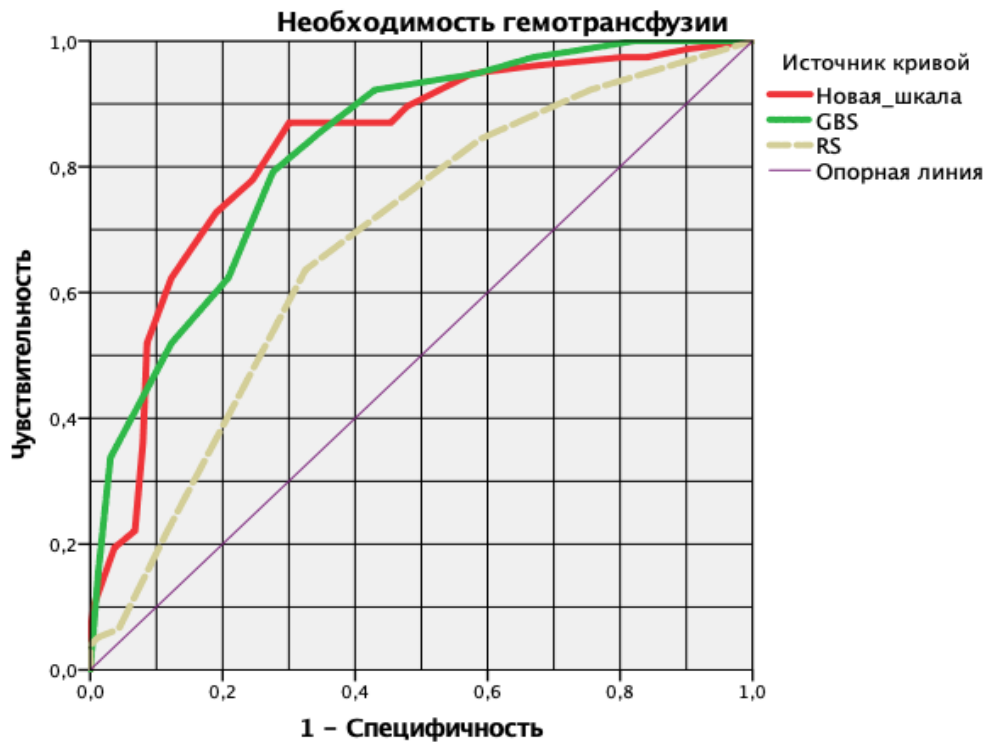


Рисунок 39 – ROC-кривые для исхода «необходимость гемотранфузии».

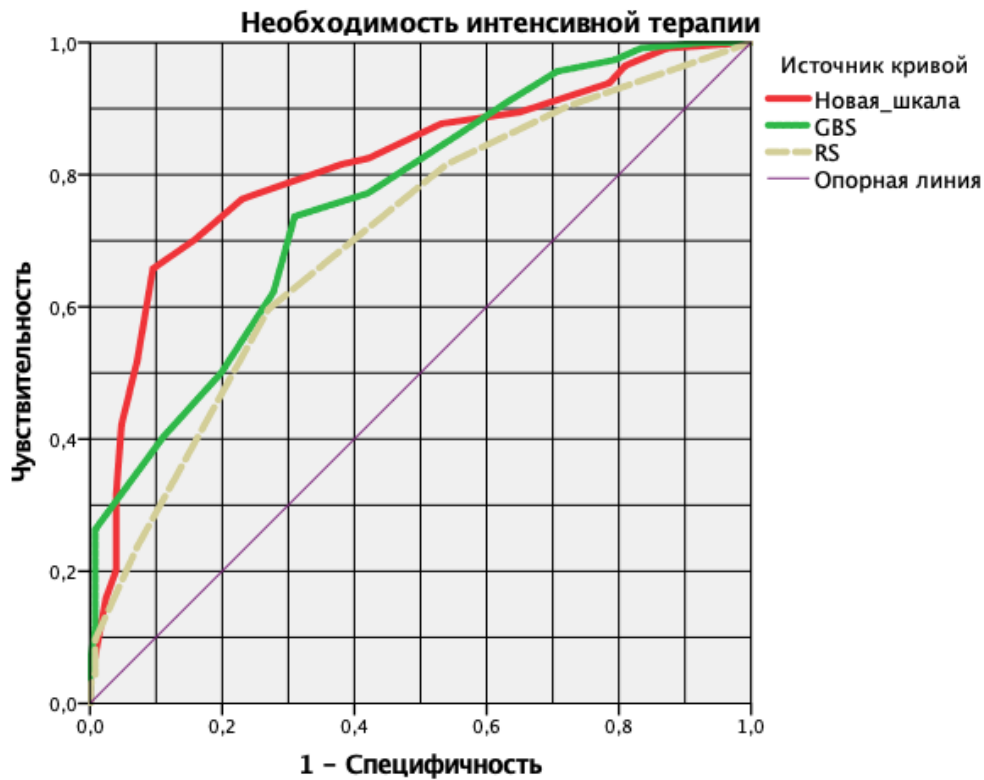


Рисунок 40 – ROC-кривые для исхода «необходимость интенсивной терапии».

На рисунках 36-40 представлены ROC-кривые для сравниваемых систем прогноза. Новая шкала имеет преимущества в прогнозировании рецидива кровотечения и оперативного лечения и сопоставима с mGBS в прогнозировании летального исхода.

Таблица 35 - Сравнительная таблица прогнозных систем

Исход	Новая шкала	mGBS	RS
Рецидив кровотечения	AUROC=0,88(95% ДИ: 0,836-0,924)	AUROC=0,764(95% ДИ: 0,692-0,837)	AUROC=0,759(95% ДИ: 0,688-0,830)
Оперативное лечение	AUROC=0,883(95% ДИ: 0,836-0,929)	AUROC=0,752(95% ДИ: 0,677-0,828)	AUROC=0,731(95% ДИ: 0,66-0,802)
Летальный исход	AUROC=0,85(95% ДИ: 0,764-0,937)	AUROC=0,851(95% ДИ: 0,77-0,932)	AUROC=0,769(95% ДИ: 0,648-0,889)
Необходимость гемотрансфузии	AUROC=0,829(95% ДИ: 0,773-0,885)	AUROC=0,829(95% ДИ: 0,776-0,881)	AUROC=0,680(95% ДИ: 0,609-0,750)
Необходимость интенсивной терапии	AUROC=0,815(95% ДИ: 0,759-0,871)	AUROC=0,761(95% ДИ: 0,702-0,820)	AUROC=0,705(95% ДИ: 0,640-0,771)

При сравнении AUROC прогнозных систем, было обнаружено, что новая шкала обладает высоким качеством в прогнозировании рецидива кровотечения и оперативного лечения, имея значение AUROC 0,88 и 0,883 соответственно. mGBS и RS продемонстрировали хорошее качество прогноза для этих исходов имея AUROC 0,764 и 0,759 для рецидива кровотечения, а также 0,752 и 0,731 для оперативного лечения. Новая шкала и mGBS показали сопоставимые результаты в прогнозировании летального исхода(0,85 и 0,851 соответственно) и необходимости переливания эритроцитарной массы(0,829 и 0,829 соответственно). RS был несколько хуже по этим показателям – 0,769 для прогнозирования летального исхода и 0,680 для прогнозирования необходимости гемотрансфузии(Таблица 35).

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 неоднозначно(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. 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. На выбор может влиять ряд факторов, основным из которых является риск рецидива кровотечения. Применять оперативное лечение чаще всего приходится только в случаях, когда имеется высокий риск рецидива кровотечения. Оценивая вероятность рецидива, помимо различных прогнозных систем, следует учитывать также трудность выполнения эндоскопического гемостаза, от чего напрямую будет зависеть результат. Мы не ставили цель оценить эффективность различных методов эндоскопического гемостаза, обращая внимание на то, что локализация язвы также оказывает значительное влияние на исход после эндоскопического лечения. Разработанный алгоритм выбора лечебной тактики позволяет осуществить персонализированный подход к каждому пациенту.

СМВ. Еще буквально несколько десятилетий назад кровотечение, вызванное пищеводно-желудочным разрывно-геморрагическим синдромом было не частым наблюдением. На сегодняшний день СМВ встречается значительно чаще

и занимает ведущее место среди неязвенных ОГДК(Тимербулатов Ш.В., 2013; Чередников Е.Ф. и др., 2016).

По данным А.Ж. Akhtar et al.(2011) и N. Ljubicic et al.(2014) в 15% случаев всех ОГДК причиной является СМВ. По данным российских исследований, СМВ в структуре ОГДК встречается несколько чаще – от 14% до 28,7%(Тимербулатов Ш.В. и др., 2010; Сопуев А.А. и др., 2011).

Наиболее распространенной причиной развития СМВ является употребление спиртного. По данным различных авторов, 66,3%-84,9% пациентов, госпитализированных с СМВ, находились в состоянии алкогольного опьянения, алкогольной интоксикации(Тимербулатов Ш.В. и др., 2010; Сопуев А.А. и др., 2011; Чередников Е.Ф. и др., 2016; Мельник И.В., 2018). В качестве более редких этиологических факторов были выявлены – хроническая почечная недостаточность, токсикоз при беременности, гипертонический криз(Мельник И.В., 2018).

Другой причиной, вызывающей развитие СМВ, может быть любое состояние, способствующее резкому увеличению внутрибрюшного и внутрижелудочного давления. К таким состояниям можно отнести – интенсивная рвота любого происхождения, роды, физическая нагрузка, кашель, беременность, запоры, язвенная болезнь, прием лекарственных препаратов, мигрень(Чередников Е.Е., 2011; Чередников Е.Ф. и др., 2016; Pagel J. et al., 1975; Foster D.N. et al., 1976).

По нашим наблюдениям СМВ занимает второе место(37%) после язвенных(50,5%) в структуре неварикозных ОГДК. Обращает на себя внимание, что значительно чаще болеют мужчины(84,7%). В клинической картине превалирует рвота – была выявлена в 88,1% случаев. Мелена встречалась реже – 52,3% случаев.

Наиболее частой локализации разрывов по нашим данным являются правая и задняя стенка, что соответствует наблюдениям других авторов(Чередников Е.Ф. и др., 2016).

Употребление алкоголя, как этиологический фактор развития СМВ, удалось выявить в 72,2% случаев, что соответствует наблюдениям других авторов.

Встречались и более редкие причины – переедание, подъем тяжести, пищевая токсикоинфекция, черепно-мозговая травма, почечная колика. Второй по частоте причиной развития СМВ, по нашим наблюдениям, является обострение язвенной болезни – 15 случаев из 176(8,5%). Данные пациенты были выделены в основную группу для дальнейшего анализа. Стоит отметить, что пациент был включен в основную группу только при условии, что не было другого этиологического фактора развития СМВ(например употребление алкоголя) и отсутствовали признаки кровотечения из язвы. В контрольную группу были включены остальные 161 пациент.

В основной и контрольной группах не было статистически значимых различий частоты рецидива кровотечения и летального исхода. Для пациентов основной группы более характерны жалобы на предшествующие боли в животе, что можно объяснить обострением язвенной болезни. Пациенты основной группы поступали в приемное отделение в более тяжелом состоянии – ниже САД(медиана 110 и 120 мм.рт.ст. соответственно, критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$), ниже показатели «красной» крови при поступлении(гемоглобин - $99,5 \pm 6$ г/л и $127, \pm 2,3$ г/л, t-критерий, $p < 0,001$; Эритроциты - $3,23 \pm 0,17$ и $3,96 \pm 0,07$, t-критерий, $p < 0,001$). Также стоит отметить различия в минимальных показателях «красной» крови за период лечения – гемоглобин $79,2 \pm 4,4$ г/л и $107,7 \pm 2,3$ г/л, t-критерий, $p < 0,001$; Эритроциты - $2,55 \pm 0,16$ и $3,39 \pm 0,07$, t-критерий, $p < 0,001$. Эти данные, хоть и косвенно, могут говорить о более интенсивном кровотечении и большей кровопотери у пациентов основной группы. Также, был выявлен вариант крайне неблагоприятного течения заболевания у пациентов основной группы, который представлен в клиническом примере.

Клинический случай

Пациент К., 19 лет, 09.05.08 был доставлен каретой скорой медицинской помощью в приемное отделение через 15 часов от момента начала заболевания. Жалобы на момент поступления на слабость, головокружение, стул темного цвета, боли в животе. В анамнезе язвенная болезнь. Прием алкоголя отрицает. Состояние оценивалось как средней тяжести. Артериальное давление 90/60 мм.рт.ст., ЧСС 80

ударов в минуту. При ректальном исследовании – мелена. В общем анализе крови – эритроциты – 2,68, гемоглобин – 94 г/л. По экстренным показаниям пациенту выполнена гастроскопия – Синдром Меллори-Вейсса(разрыв по передней стенке кардии, размерами 1,0*0,1см, капиллярное кровотечение из разрыва – Forrest 1B). Хроническая язва задней стенки луковицы 12перстной кишки, размерами 0,4см, на дне язвы фибрин. Пациент был госпитализирован в 1 хирургическое отделение. Назначена консервативная терапия – инфузионная, гемостатическая, антисекреторная(Н1-блокаторы) терапия. Состояние с положительной динамикой, достигнут консервативный гемостаз. 09.05-10.05 признаков возобновления кровотечения не было. 11.05 на утреннем обходе отмечается отрицательная динамика в состоянии пациента – слабость, головокружение, жидкая мелена, тахикардия 100 уд/мин. В общем анализе крови – эритроциты 2,3, гемоглобин 68 г/л. В анализе крови биохимическом – мочевины 12,1 ммоль/л, креатинин 132,1 мкмоль/л, общий белок 56 г/л. Для дальнейшего лечения пациент переводится в отделение АРИТ. Проводится переливание свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы. На повторной гастроскопии – хроническая язва задней стенке луковицы 12перстной кишки с кровотечением Forrest 1B. Синдром Меллори-Вейсса(разрыв по передней стенке кардии, размерами 1,0*0,1см, капиллярное кровотечение из разрыва – Forrest 1B). Достигнуть гемостаза консервативно не удается. Дальнейшее снижение показателей «красной» крови на фоне проводимой гемотрансфузии – эритроциты 2,1, гемоглобин – 58 г/л. По жизненным показаниям пациенту проводится оперативное лечение – срединная лапаротомия, дуоденотомия, прошивание кровоточащей язвы, установка зонда Блэкмора. В раннем послеоперационном периоде проводится интенсивная терапия, переливание компонентов крови. Состояние остается крайне тяжелым, производится инотропная поддержка и продленная ИВЛ. 12.05 наступает смерть человека.

Представленный клинический случай является примером наиболее неблагоприятного течения заболевания. Обострение язвенной болезни явилось причиной развития СМВ. Изначально, источником кровотечения явился разрыв

слизистой кардии и с клиникой ОГДК пациент обратился за медицинской помощью. На момент обращения язва 12перстной кишки не имела каких либо признаков кровотечения – дно язвы под фибрином. Пациенту проводилась стандартная консервативная терапия, отмечалась положительная динамика, признаки стабилизации общего состояния и устойчивого гемостаза. Не смотря на это, на вторые сутки лечения возникает рецидив кровотечения, но источником на тот момент явилась хроническая язва задней стенки 12перстной кишки. Такое течение заболевания, на наш взгляд, может быть связано с тем, что при острой кровопотере заживление хронической язвы слизистой желудка или 12перстной кишки происходит в неблагоприятных условиях.

По нашим наблюдениям, язвенная болезнь является не редкой причиной развития СМВ. Течение заболевания у таких пациентов имеет ряд особенностей. Помимо жалоб, характерных для всех пациентов с СМВ, боль в животе является частым симптомом. Также стоит отметить, что пациенты исходно поступают в более тяжелом состоянии (достоверно ниже САД), имеют более выраженную анемию (достоверно ниже эритроциты и гемоглобин), что может говорить о большей кровопотери. Требуют более длительного лечения, что объяснимо более выраженной исходной анемией и более длительным временем заживления язвы слизистой. Выявлен вариант крайне неблагоприятного течения заболевания, когда на фоне проводимой консервативной терапии СМВ, возникает кровотечение из язвы.

ВЫВОДЫ

1. Рецидив является частым (21,7% по нашим наблюдениям) и тяжелым осложнением язвенного кровотечения, которое значительно увеличивает риск развития летального исхода (летальность в основной группе – 26,9%, контрольной – 0,5%; OR=68,9; 95% CI 8,8-539,7) и ухудшает результаты хирургического лечения (п/операционная летальность в основной группе – 26,8%, в контрольной – не было). Применение эндоскопического гемостаза в лечении ОГДЯК позволяет снизить общую летальность с 6,3% до 2,7%, послеоперационную летальность с 20% до 4,3%.

2. Основными предикторами рецидива язвенного кровотечения являются – 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 и 3 (OR=0,24; 95% CI: 0,1-0,5).

Дополнительным критерием для прогнозирования РК является сложность локализации язвы для выполнения эндоскопического гемостаза - при «трудной» локализации язвы возрастает риск рецидива кровотечения (OR=25,4; 95% CI: 2,6-244,3).

3. Разработанная шкала прогноза позволяет стратифицировать риск развития таких неблагоприятных исходов, как рецидив кровотечения, оперативное лечение, смерть. На основании расчета итогового балла пациент может быть отнесен к группе низкого (3 балла и менее), среднего (4-9 баллов) и высоко (10 баллов и более) риска развития неблагоприятного исхода. В сравнение с Glasgow-Blatchford score и Rockall score, новая шкала демонстрирует более высокое качество прогноза рецидива кровотечения в исследуемой группе - AUROC для новой шкалы 0,88 (95% CI: 0,836-0,924), для GBS 0,764 (95% CI: 0,692-0,838), для RS 0,759 (95% CI: 0,688-0,830).

4. При выборе лечебной тактики у пациентов с ОГДЯК следует учитывать следующие факторы – интенсивность кровотечения, риск рецидива, рассчитанный по прогнозной шкале, а также трудность локализации язвы для выполнения эндоскопического гемостаза. Разработанный алгоритм позволяет осуществить персонализированный подход к выбору лечебной тактики, учитывая основные предикторы рецидива кровотечения.

5. Язвенная болезнь является не редкой причиной развития СМВ(8,5% по нашим наблюдениям). Течение заболевания у таких пациентов имеет ряд особенностей – такие пациенты поступают в более тяжелом состоянии – ниже систолическое артериальное давление (медиана САД 110 мм.рт.ст и 120 мм.рт.ст. соответственно, $p < 0,05$), имеют более выраженную анемию при поступлении(эритроциты - $3,23 \pm 0,17$ и $3,96 \pm 0,07$, соответственно, $p < 0,001$; гемоглобин - $99,5 \pm 6$ г/л и $127, \pm 2,3$ г/л, $p < 0,001$). Также, имеется риск развития кровотечения из язвы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При продолжающемся язвенном кровотечении(тип 1А или 1В по Forrest) необходимо предпринять попытку эндоскопического гемостаза. При неэффективности показано экстренное хирургическое лечение. Если кровотечение удалось остановить, необходимо оценить риск развития РК. Если имеется низкий риск развития РК по новой шкале – проводится консервативная терапия согласно стандартам. Для оценки динамики необходима second-look гастроскопия через 6-12 часов. Если риск РК высокий – следует рассмотреть возможность срочного хирургического лечения после предоперационной подготовки. При стратификации риска РК, помимо прогнозной шкалы, следует также учитывать и трудность локализации язвы. Если эндоскопический гемостаз осуществлялся в язве, имеющей «трудную» локализацию, такую ситуацию следует рассматривать как высокий риск наступления РК.

2. При остановившемся кровотечении уровня 2А по Forrest необходимо во всех случаях применять эндоскопическое лечение с целью усиления гемостаза и профилактики РК. Если имеется высокий риск РК и язва имеет «трудную» локализацию для выполнения эндоскопического гемостаза, следует рассмотреть вариант хирургического лечения в срочном порядке после предоперационной подготовки. При наличии низкого риска РК проводится консервативная терапия согласно стандартам. При наличии фиксированного сгустка в дне язвы, согласно рекомендациям, следует удалить сгусток и выбрать дальнейшую тактику в зависимости от состояния дна язвы.

3. При остановившемся кровотечении уровня 2С и 3 по Forrest эндоскопический гемостаз не показан. Проводится консервативная терапия согласно стандартам. Пациентам из группы высокого риска РК следует выполнить повторную гастроскопию для оценки динамики состояния дна язвы и проведения повторной стратификации риска.

4. У пациентов с СМВ необходимо исключать язвенное поражение желудка или 12перстной кишки. При выявлении сочетания разрыва СМВ и язвы желудка или 12перстной кишки необходимо повторить гастроскопию в течение

ближайших 2-3 суток для оценки динамики состояния дна язвы. Учитывая существующий риск развития кровотечения из язвы, наблюдение и лечение таких пациентов осуществлять по стандартам ведения язвенного кровотечения.

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.] // Сборник трудов конференции «Новые технологии в хирургии»; Ярославль, 28 декабря 2018г. – Ярославль: ООО «Цифровая типография», 2018. – С. 129-131.
2. Баткаев, А.Р. Комплексное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений с использованием внутрисветовой 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. Москва. - 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. - Приложение 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 // Сборник научно-практических работ конференции «Актуальные вопросы современной хирургии»; Красноярск, 14-15 марта 2018г. – 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): Авторефер. 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 // Вестн. нац. Мед.-хирург. 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. - Приложение 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. // Gastroenterology Research and Practice. – 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.] // Digestive and Liver Disease. – 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 Gastroenterology*. – 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.] // *European Geriatric Medicine*. – 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 // *Journal of Anesthesia.* – 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 // *The 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 Practice and Research Clinical Gastroenterology.* – 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.* – 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 PNED 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.