

На правах рукописи

Бударев Вадим Николаевич

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

3.1.9. Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Рязань – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Федосеев Андрей Владимирович**

Официальные оппоненты:

Анисимов Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», заведующий кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины

Киценко Евгений Александрович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Научно-клинический центр №1, ведущий научный сотрудник отделения экстренной хирургии и портальной гипертензии

Стяжкина Светлана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» 2025 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.2.060.01, созданного на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиоцентре ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026 г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34, корп. 2) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «__» 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Переверзева К.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Кровотечения из вен пищевода на фоне портальной гипертензии при циррозе печени являются серьёзной медицинской проблемой. Её актуальность определяется прежде всего тем фактом, что несмотря на научные достижения последних десятилетий летальность при данном заболевании остаётся на стабильно высоком уровне. По данным большого количества авторов она составляет 10-20% в течение 6 недель с момента первого эпизода кровотечения (Анисимов А.Ю., 2024; Жигалова С.Б., 2020; Онницев И.Е., 2019; de Franchis R., 2022, Bosch J., 2015, Garcia-Tsao G., 2010). Ряд исследователей в своих работах указывает показатели смертности ещё большие, чем приведённые выше – до 50% (Ивашкин В.Т., 2016, Мамакеев, 2022). Однако, указанные факты составляют лишь часть проблемы.

Портальная гипертензия, являющаяся непосредственной причиной кровотечений из вен пищевода, может возникать вследствие различных заболеваний, однако в 90% случаев обусловлена циррозом печени (Щеголев А.А., 2021; Гарбузенко Д.В., 2015). Цирроз печени, в свою очередь, представляет собой терминальную стадию развития ряда хронических заболеваний, в 40-50% случаев его причиной является длительное употребление алкоголя, а в 30-40% случаев – вирусный гепатит В, С, D (Стяжкина С.Н., 2021; Корнилова Е.Б., 2021; Литвинчук Д.В., 2019, Chang P.E., 2015). Количество больных циррозом печени велико, заболеваемость в мире в настоящее время составляет 20-40 случаев на 100 тысяч населения в год, и этот показатель неуклонно растёт. (Шиповский В.Н., 2022). У 30% пациентов с вирусным циррозом печени варикозное расширение вен пищевода формируются в течение 5 лет, при алкогольном циррозе у половины больных оно появляется через 2 года (Ивашкин В.Т., 2016).

Многие поступающие с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода пациенты страдают либо алкоголизмом, либо наркоманией (Дурлештер В.М., 2016; Salahshour F., 2020). Фактически, любой такой больной

полиморбиден. Зачастую имеет место выраженная энцефалопатия, дегенеративные изменения в различных системах органов, вызванные хронической интоксикацией, нарушения свёртывания крови (Киценко Е.А., 2022; Хоронько Ю.В., 2024).

Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода при циррозе печени носят рецидивирующий характер. Вероятность рецидива нарастает с увеличением степени тяжести основного заболевания, достигая при циррозе печени класса C по Child-Pugh 68% в течение одного года после первого эпизода кровотечения (Коробка В.Л., 2022; Garcia-Tsao G., 2018, Pinzani M., 2018).

Важным событием в развитии схемы лечения пациентов с портальной гипертензией стала разработка такого инвазивного способа декомпрессии системы воротной вены как трансьюгуральное внутрипечёночное портосистемное шунтирование. Многие рандомизированные клинические исследования подтвердили, что эта методика превосходит другие способы профилактики повторных кровотечений (Коробка Р.В., 2024). В то же время, даже применение этой высокотехнологичной манипуляции не привело к значимому повышению показателей выживаемости пациентов (Yong L., 2018, Holster I.L., 2016).

Единственным по-настоящему радикальным способом излечения пациентов с портальной гипертензией на фоне цирроза печени является её трансплантация. Количество таких операций в нашей стране неуклонно растёт (в 2022 г. – 659, в 2023 г. – 829), однако остаётся ниже уровня, позволяющего полностью удовлетворить потребность в них (около 2000 в год), а средний срок ожидания трансплантации печени в мире составляет 3,6 лет (Готье С.В., 2024, Хомяков С.М., 2024).

Подтверждением важности проблемы кровотечений из вен пищевода при портальной гипертензии и наличия в данной сфере нерешённых проблем является тот факт, что мировое научное сообщество регулярно проводит специальные встречи по данному вопросу, последняя из которых – Baveno VII «Персонализированная помощь при портальной гипертензии» – состоялась в

2022 году. Её материалы являются документом, отражающим наиболее современные представления об обследовании и лечении пациентов с рассматриваемым заболеванием (de Franchis R., 2022, Bosch J., 2022).

Все пациенты с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода на фоне цирроза печени нуждаются в проведении комплексного лечения с привлечением специалистов различного профиля. Точной приложения усилий хирургов в данной ситуации может быть как синдром портальной гипертензии, так и собственно кровотечение.

Важной особенностью оказания медицинской помощи пациентам с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода является потребность в максимально широком наборе доступных методов решения задачи, от предельно дешёвых до дорогостоящих, от максимально простых до высокотехнологичных. Наличие такого набора позволяет уменьшить зависимость результатов лечения от конкретной складывающейся ситуации и внешних обстоятельств, лечение сможет быть достаточно эффективным и в специализированном отделении портальной гипертензии стационара крупного мегаполиса, и в хирургическом отделении общего профиля районной больницы.

Указанные выше факты подтверждают актуальность постоянной работы, направленной на совершенствование профилактических и лечебных мер в отношении пациентов с кровотечениями из вен пищевода, возникающими на фоне портальной гипертензии при циррозе печени. Также необходимо создание полноценной экспериментальной базы, позволяющей отрабатывать новые методики.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна исследования

Произведена оценка динамики госпитализаций пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода в течение календарного года в Рязанской и Астраханской областях. Установлена зависимость инцидентности кровотечений из вен пищевода от перепадов атмосферного давления. Произведена оценка возможности прогнозирования высокой угрозы кровотечений из вен пищевода при циррозе печени на основании уровня про- и противовоспалительных цитокинов крови. Выявлены ключевые клинические, лабораторные данные, выступающие в роли предикторов неблагоприятного исхода заболевания при кровотечении из вен пищевода.

Произведена оценка субъективных ощущений пациента, сопровождающих проведение компрессионного гемостаза. Разработано и реализовано устройство, позволяющее комбинировать механическое сдавление вен пищевода и воздействие на кровоточащую поверхность жидкого гемостатического препарата (патент Российской Федерации на полезную модель № 179539 от 11 января 2018 года и патент Российской Федерации на полезную модель № 210948 от 13 мая 2022 года). Разработана и апробирована методика формирования портальной гипертензии у лабораторного животного (домашней свиньи) путём дозированного пережатия печёночно-двенадцатиперстной связки (патент Российской Федерации на изобретение № 2770735 от 21 апреля 2022 года). Разработана экспериментальная модель кровотечения из вен пищевода, создаваемая в организме домашней свиньи путём повреждения вен пищевода биопсийными щипцами при фиброзофагоскопии (патент Российской Федерации на полезную модель № 210947 от 01 февраля 2022 года и патент Российской Федерации на изобретение № 2778662 от 22 августа 2022 года). Произведено экспериментальное и клиническое исследование методики химико-механического гемостаза и её сравнение с классическим компрессионным гемостазом по критериям эффективности остановки кровотечения, субъективным ощущениям больного. Разработана модифицированная схема лечения пациентов с кровотечениями из вен пищевода, включающая в себя осуществление сеанса химико-механического гемостаза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Произведённый анализ клинических, лабораторных данных, результатов инструментального обследования пациентов с кровотечениями из ВРВ (варикозно расширенных вен) пищевода позволил расширить представления о динамике патологических изменений в организме пациента, непосредственных механизмах разгерметизации поражённых сосудов и гибели пациентов. Был сформирован перечень ключевых предикторов высокой угрозы возникновения

кровотечения из вен пищевода при циррозе печени и неблагоприятного исхода заболевания.

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

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

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

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практическую работу хирургических отделений Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», гастроэнтерологических отделений Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 4», хирургического отделения Бюджетного учреждения Республики Калмыкия «Кетченеровская районная больница», хирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая

больница № 2» г. Ставрополя. Полученные в ходе исследования результаты интегрированы в учебно-методические материалы и используются в учебном процессе кафедры общей хирургии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с циррозом печени и кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода характерно повышение коэффициента де Ритиса. Достижение им значения равного или превышающего 1,8 является предиктором возникновения кровотечения из вен пищевода, позволяющим выявлять пациентов с циррозом печени, нуждающихся в проведении мер первичной профилактики кровотечений.

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

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

4. Дозированное сдавление пластиковым хомутом элементов печёночно-двенадцатиперстной связки у домашней свиньи позволяет к 4 суткам послеоперационного периода вызвать полнокровие вен пищевода с достижением

их диаметра, соответствующего варикозному расширению I-II степени по Шерцингеру. Повреждение полнокровных вен пищевода свиные биопсийными щипцами при фиброззофагоскопии позволяет имитировать в эксперименте пищеводное кровотечение при портальной гипертензии.

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

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

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

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов работы определена достаточным объемом экспериментальных и клинических исследований, тщательным анализом полученного материала, подвергнутого статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Основные результаты работы представлены и обсуждены на 85-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (г. Иркутск, 23-25 апреля 2018 г.), Выставке изобретений, инновационных идей и

разработок научных подразделений университета в рамках торжественной недели, посвящённой празднованию 75-летия РязГМУ (г. Рязань, 27 сентября 2018 г.), Ежегодной научной конференции РязГМУ (г. Рязань, 20 декабря 2019 г.), XXIII Московском международном Салоне изобретений и инновационных технологий «Архимед 2020» (г. Москва, 24-27 марта 2020 г.), XV Всероссийском форуме с международным участием «Инновационные технологии в хирургии» XVIII Международной Бурденковской научной конференции (г. Воронеж, 15 апреля 2022 г.), XXVI Московском международном Салоне изобретений и инновационных технологий «Архимед 2023» (г. Москва, 28-30 марта 2023 г.), II международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы экспериментальной медицины» (г. Волгоград, 22 ноября 2023 г.), Ежегодной научной конференции, посвященной Десятилетию науки и технологий и 80-летию РязГМУ (г. Рязань, 6 декабря 2023 г.), Международной выставке-форуме «Россия», день «Наука и университеты» (г. Москва, 17-18 февраля 2024 г.), II Международной научно-практической конференции «Международные научные чтения – 2024» (г. Петрозаводск, 1 июля 2024 г.), III Всероссийской научно-практической конференции «Булынинские чтения» (г. Воронеж, 12 октября 2024 г.), X Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (г. Рязань, 24 октября 2024 г.), Ежегодной научной конференции сотрудников РязГМУ (г. Рязань, 19 декабря 2024 г.).

Публикации

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

Личный вклад соискателя

Непосредственное участие автора заключалось в планировании и организации исследования, постановке задач, разработке дизайна, проведении исследований, в том числе клиническом обследовании и наблюдении пациентов, получении экспериментальных данных, статистической обработке и анализе полученных результатов, формулировке научных положений и выводов. Соавторы исследований указаны в публикациях.

Структура и объем диссертации

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

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведённое исследование включало в себя несколько самостоятельных переходящих друг в друга этапов. Принципиально их можно разделить на клинический и экспериментальный.

Материалом клинического этапа исследования стали результаты обследования и лечения в 2016-2024 годах 468 пациентов четырёх стационаров (Больница скорой медицинской помощи, Областная клиническая больница, Городская клиническая больница №4 города Рязани и Городская клиническая больница №3 города Астрахань). Всем включенным в исследование больным был поставлен диагноз цирроз печени, синдром портальной гипертензии, 366 человек было госпитализировано в хирургические отделения по поводу кровотечения из ВРВ пищевода. Среди них было 297 мужчин (81,1%) и 69

женщин (18,9%), возраст пациентов, включённых в исследование, колебался от 30 до 84 лет и в среднем составлял $47,6 \pm 12,2$ лет.

При поступлении 98,6% пациентов с кровотечениями из вен пищевода была выполнена видеоэзофагогастродуоденоскопия, частота выявления различных изменений в пищеводе, желудке и 12-перстной кишке представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Частота выявления при видеоэзофагогастродуоденоскопии различных изменений в пищеводе, желудке и 12-перстной кишке

Характер кровотечения на момент осмотра	Продолжающееся		Состоявшееся	
	9,8%	88,5%		
Выраженность расширения вен пищевода согласно классификации А.Г. Шерингера	1 степень	2 степень	3 степень	
	2,7%	28,1%	67,5%	
Распространённость варикозной трансформации вен пищевода	Нижняя треть	Средняя и нижняя трети	На всём протяжении	
	19,7%	68,0%	10,7%	
Изменения вен пищевода согласно классификации N. Soehendra	1 степень	2 степень	3 степень	
	30,8%	58,3%	9,2%	
Доля пациентов с выявленной варикозной трансформацией вен желудка разных типов согласно классификации S.K. Sarin	I тип	II тип	III тип	IV тип
	13,9%	1,4%	0	0
Доля пациентов с выявленным эрозивным поражением пищевода или признаками васкулопатии	34,2%			
Степень дилатации пищевода	Умеренная		Выраженная	
	92,1%		6,3%	
Степень напряжения варикозно расширенных вен	Вены напряжены		Вены не напряжены	
	82,5%		15,9%	

Всем пациентам, включенным в исследование, после госпитализации выполнялся ряд общеклинических лабораторных исследований. Нами учитывались общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма. У 80 пациентов был произведен анализ крови на предмет уровня цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 методом ИФА.

Ещё одним общеклиническим обследованием, проводимым большинству больных, включенных в исследование, было УЗИ органов брюшной полости. Ему были подвергнуты 315 пациентов (86,1%). В 65 случаях (17,8%) с помощью

ультразвукового аппарата GE Ultrasound модель VIVID 3 была произведена триплексная допплерография воротной вены.

Лечение пациентов, включенных в исследование, было комплексным и в полной мере соответствовало Клиническим рекомендациям по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (2014 г.) и Клиническим рекомендациям «Цирроз и фиброз печени» (2021 г.). В качестве основных мер вторичной профилактики кровотечений из вен пищевода применялись медикаментозное снижение давления крови в системе воротной вены и эндоскопическое лигирование вен пищевода.

Материалом экспериментального этапа исследования стали результаты работы, проведённой в условиях вивария РязГМУ. Объект экспериментальной деятельности – домашние свиньи породы Крупная белая с весом тела 30-35 кг, все самки. Всего в исследовании было задействовано 20 животных. Из них 5 было использовано для отработки метода моделирования портальной гипертензии, 3 – для отработки метода моделирования кровотечения из вен пищевода, 12 – для апробации в условиях *in vivo* химико-механического гемостаза при кровотечении из вен пищевода.

Проводимое на животных исследование носило характер хронического с коротким сроком наблюдения. Всем животным предполагалось выполнение двух операций с перерывом между ними 3 суток.

Животные с первой фазы эксперимента были использованы как источник биопсийного материала. У 3 свиней после вывода из эксперимента забирались фрагменты печени, селезёнки, пищевода. Полученный биопсийный материал передавался на кафедру гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики РязГМУ. Там изготовленные из него препараты окрашивались по Ван Гизону, гематоксилином и эозином, а затем исследовались при 100- и 200-кратном увеличении с помощью микроскопа «Leica DM2000» («Leica Microsystems», Германия).

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

На третьей фазе эксперимента для повреждения вен в пищеводе животного использовались вводимы через инструментальный канал эндоскопа биопсийные щипцы Olympus FB-25K-1 с круглыми браншами без иглы.

Исследование производилось согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных за № 755 от 12.08.1977 г.», а также принципам Надлежащей лабораторной практики («Principles of Good Laboratory Practice») с внесенными изменениями от 1997 г, соответствовало Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

Статистический анализ полученных в ходе исследования результатов проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc), были применены методы параметрического и непараметрического анализа. Накопление, систематизация информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предрасполагающие факторы и предикторы возникновения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода

Одной из поставленных в ходе исследования задач было попытаться дополнить существующий в настоящий момент перечень предикторов возникновения кровотечений из вен пищевода либо новыми пунктами, либо уточняющей информацией. Двумя направлениями решения поставленной задачи стали выявление клинико-лабораторных предикторов и анализ роли внешних воздействий на организм пациента.

Для выявления клинико-лабораторных параметров, которые могли бы быть полезны в выявлении высокой угрозы возникновения кровотечений из вен

пищевода или их рецидива, нами было произведено сравнение тех пациентов с циррозом печени, у которых это осложнение развились и тех, у кого нет. В качестве последних выступили 50 пациентов, проходивших лечение по поводу цирроза печени в гастроэнтерологическом отделении.

Были получены следующие результаты. Этиология цирроза печени в рассматриваемых группах оказалась практически идентичной, статистически значимых различий не выявлено ($t_{Ct}=1,4$; $p>0,05$). Также не удалось установить связь вероятности возникновения кровотечения с полом и возрастом больных. Несмотря на то, что при рассмотрении распределения пациентов по классам шкалы Child-Pugh среди пациентов без кровотечений выявляется некоторое смещение спектра в сторону более лёгких вариантов, сопоставление среднего количества баллов по данной шкале не выявило статистически значимой разницы между двумя группами ($t_{Ct}=1,63$; $p>0,05$).

Данные, полученные при анализе биохимического исследования крови и коагулограммы пациентов, приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Значения ключевых показателей биохимического анализа крови и коагулограммы пациентов, включенных в исследование

Группа пациентов	Средний параметр из биохимического анализа крови и коагулограммы					
	Белок крови, г/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л	АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л	МНО
Пациенты без кровотечения из ВРВ пищевода, n=50	69,7 ±8,1	50,9±21,4	18,2±9,3	115,9 ±21,1	111,8 ±13,6	1,44 ±0,43
Пациенты с кровотечением из ВРВ пищевода, n=160	63,1 ±9,2	83,2±37,4	29,4±12,7	114,6 ±18,7	64,1 ±9,8	1,94 ±0,88

Было выявлено, что средний уровень билирубина крови у пациентов с кровотечениями был выше в 1,6 раз ($t_{Ct}=3,56$; $p<0,05$). С уровнем АЛТ крови ситуация была следующей. Среди заведомо более тяжёлой группы пациентов с кровотечениями он был ниже в 1,7 раз. Данный факт заставил нас для проведения объективного анализа пойти по пути расчёта коэффициента де Ритиса (отношение уровня АСТ крови к уровню АЛТ) для обеих групп. У пациентов с

кровотечениями он был равен 1,8, а без кровотечений – 1,0, разница была статистически значимой ($t_{Ct}=2,6$; $p<0,05$).

У 80 пациентов (28 с кровотечением из ВРВ пищевода и 52 без кровотечения) произведено сравнение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов крови, полученные результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Концентрация цитокинов в крови у пациентов, включенных в исследование

Группа пациентов	Средняя концентрация цитокина в крови			
	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
Пациенты без кровотечения из ВРВ пищевода, $n=52$	6,18 \pm 3,68	15,60 \pm 27,33	5,37 \pm 6,98	13,42 \pm 8,68
Пациенты с кровотечением из ВРВ пищевода, $n=28$	6,26 \pm 2,70	10,73 \pm 8,69	8,01 \pm 12,68	13,89 \pm 7,73

Потенциальную пригодность для использования в качестве предиктора высокой угрозы кровотечения из ВРВ пищевода продемонстрировал только уровень в крови интерлейкина ИЛ-6. По данному параметру была установлена статистически значимая разница между группами ($t_{Ct}=2,72$; $p<0,05$), при этом у пациентов без кровотечения полученное значение оказалось в пределах нормы (до 7 пг/л), а у больных с кровотечением – превысило её.

При выполнении УЗИ статистически значимой разницы между группами по количеству выявляемой асцитической жидкости ($t_{Ct}=2,32$; $p>0,05$), диаметру воротной вены ($t_{Ct}=1,84$; $p>0,05$), диаметру селезёночной вены ($t_{Ct}=1,57$; $p>0,05$) не было. Данный факт продемонстрировал невозможность использования степени расширения воротной и селезёночной вен (косвенно отражающих величину портокавального градиента) в качестве предиктора высокой угрозы кровотечения из вен пищевода.

Среди биохимических параметров наиболее перспективными в плане прогнозирования угрозы возникновения кровотечений из вен пищевода после первичного анализа оказались уровень билирубина крови, коэффициент де Ритиса и уровень интерлейкина ИЛ-6. Был произведён расчёт показателей информативности указанных параметров. При этом в качестве пороговых значений, превышение которых можно будет считать предвестником высокой вероятности возникновения кровотечения из ВРВ пищевода, были приняты полученные в ходе исследования средние величины в соответствующей группе пациентов. Результаты представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Показатели информативности биохимических параметров в качестве предикторов возникновения кровотечений из вен пищевода

Биохимический параметр	Пороговое значение	Чувствительность Se, %	Специфичность Sp, %	Точность Ac, %
Уровень билирубина крови	83,2 мкмоль/л	18,75	77,14	43,37
Коэффициент де Ритиса	1,8	60,87	93,94	74,68
Уровень интерлейкина ИЛ-6	8,0 пг/л	17,61	68,54	39,42

Приведённые цифры показывают, что учёт уровней билирубина крови и интерлейкина ИЛ-6 в качестве предикторов возникновения кровотечения из вен пищевода характеризуется низкой чувствительностью. При этом показатели информативности учёта коэффициента де Ритиса оказались высокими и позволяют выявлять среди пациентов с циррозом печени тех, у кого вероятность возникновения кровотечения из ВРВ пищевода наиболее высока. Достижение коэффициентом де Ритиса у больного значения равного или выше 1,8 должно рассматриваться как показание к первоочередному проведению мероприятий первичной профилактики – превентивному эндоскопическому лигированию вен пищевода.

Помимо внутренних причин, связанных с состоянием организма больного, на возникновение кровотечений из вен пищевода, безусловно, влияют и внешние факторы. Доказательством этого постулата является высокая вариабельность частоты возникновения кровотечений из ВРВ пищевода в течение года. Так, в хирургических стационарах города Рязани в 2016-2023 годах количество госпитализаций в течение одного месяца колебалось от 0 до 10, коэффициент вариации равен 23,69%. Графическое отражение динамики госпитализаций имело вид синусоиды с двумя пиками, приходящимися на май и сентябрь и двумя провалами, приходящимися на июль и октябрь.

В процессе выделения конкретных факторов, играющих наибольшую роль в возникновении кровотечений из ВРВ пищевода, принято решение сосредоточить внимание на наиболее перспективном пункте, которым было сочтено значение метеорологических факторов.

Для оценки роли конкретных метеорологических факторов в возникновении кровотечений из ВРВ пищевода по архивным сводкам погодных данных в Рязанской области нами был создан метеорологический профиль каждого месяца, включающий в себя ключевые параметры погоды (средняя температура воздуха, среднее атмосферное давление, средняя скорость ветра, средний градиент температур воздуха, средний градиент атмосферного давления, максимальный градиент температур воздуха, максимальный градиент атмосферного давления, количество осадков). Проведённый в дальнейшем анализ показал, что из всех рассматриваемых параметров особо выделяется средний градиент атмосферного давления. Значение коэффициента корреляции между ним и частотой госпитализаций по поводу кровотечений из ВРВ пищевода в Рязани в 2016-2023 годах составило 0,7083. По оставшимся параметрам связь заметно слабее. Для подтверждения универсальности выявленных тенденций произведён аналогичный анализ по данным, полученным из региона с иным географическим расположением и, соответственно, климатом. Распределение по месяцам поступлений пациентов с кровотечением из ВРВ пищевода в ГКБ №3 города Астрахань в 2020-2023 годах характеризовалось

коэффициентом вариации 19,61%, а коэффициент корреляции со средним градиентом атмосферного давления составил 0,6265. Данная цифра стала подтверждением нашей гипотезы о влиянии перепадов атмосферного давления на возникновение кровотечений из ВРВ пищевода.

Анализ обстоятельств и причин летальных исходов

Для улучшения понимания непосредственных причин и механизмов гибели больных нами был произведён тщательный анализ данных, касающихся этого процесса. Начали мы его с изучения 64 протоколов аутопсии умерших пациентов. Во всех случаях основной диагноз был сформулирован как цирроз печени, причём в 58 случаях (90,6%) цирроз был мелкоузловой, а в 6 случаях (9,4%) – крупноузловой. Формулировка непосредственной причины смерти у всех пациентов также начиналась со слов «цирроз печени», а вот дальше отмечалось достаточно большое разнообразие, связанное со значительным числом возможных осложнений цирроза. С учётом характера нашего исследования, нас интересовал непосредственный механизм смерти. С этой точки зрения всех умерших пациентов мы разделили на две группы:

1. Умершие от острой анемии вследствие массивной кровопотери.
2. Умершие вследствие декомпенсации органной недостаточности.

Приведённая градация является весьма условной, она лишь отражает превалирование того или иного патологического процесса, его вклад в неблагоприятный исход заболевания с точки зрения патологоанатома.

В категорию «умершие от острой анемии вследствие массивной кровопотери» были включены пациенты, в протоколе вскрытия которых имелись формулировки «массивное аррозионное кровотечение из ВРВ», «острая постгеморрагическая анемия», «малокровие внутренних органов», «наличие крови в желудочно-кишечном тракте». Таких было 36 человек (56,3% случаев от всех произведённых вскрытий). Это были больные, у которых не удалось остановить имеющееся кровотечение, либо те, у кого возник фатальный рецидив кровотечения, либо те, у кого ещё до госпитализации произошедшая

кровопотеря привела к возникновению необратимых изменений. В 16 протоколах патологоанатом точко указал количество крови, обнаруженной в просвете желудка и кишечника.

В категорию «умершие вследствие декомпенсации органной недостаточности» попали те пациенты, у которых в патологоанатомическом заключении не было указанных выше формулировок. Таких было 28 (43,7%). В протоколах часто присутствовали формулировки «печёночная», «печёночноклеточная» или «полиорганная недостаточность», кровотечения из ВРВ пищевода чаще упоминались как состоявшиеся.

Одним из выбранных нами способов решения задачи по выявлению причин смертельных исходов стало сравнение групп выживших и умерших пациентов по ряду различных параметров.

Результаты сравнения умерших и выписанных больных по характеристикам основного заболевания представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика основного заболевания пациентов, включенных в исследование, с учётом исхода госпитализации

Категория пациентов	Доля пациентов с алкогольным циррозом печени, %	Доля пациентов с вирусным циррозом печени, %	Доля пациентов с соответствующим классом цирроза печени по Child-Pugh, %			Среднее значение индекса MELD
			A	B	C	
Умершие, n=164	64,6	7,3	0	20,7	79,3	25,1±4,8
Выписанные, n=202	26,2	21,8	12,4	73,8	13,8	18,2±3,4
Исследуемые пациенты в целом, n=366	43,4	15,3	2,7	45,1	42,6	21,3±3,6

Было установлено, что чем тяжелее класс заболевания, тем больше вероятность смерти ($t_{Cr}=2,81$; $p<0,05$). Если рассматривать цирроз печени класса С как предиктор смертельного исхода, чувствительность составит 78,92%,

специфичность 88,54%, точность 83,17%. Также по нашим данным большей вероятностью смерти больного характеризуются кровотечения из вен пищевода на фоне алкогольного цирроза печени по сравнению с вирусным циррозом ($t_{Cr}=2,27$; $p<0,05$). Для пациентов, включенных в исследование чувствительность данного предиктора составила 90,29%, специфичность 54,48%, точность 78,13%.

Результаты сравнения умерших и выписанных больных по характеристикам основного заболевания представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Ключевые показатели биохимического анализа крови пациентов, включенных в исследование, при поступлении с учётом исхода госпитализации

Категория пациентов	Параметр из биохимического анализа крови, среднее значение						
	Белок крови, г/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л	АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Умершие, n=164	62,0 ±6,1	136,6±90,4	49,7±25,2	151,2 ±46,4	65,3 ±24,8	11,7±2,5	129,4±31,5
Выписанные, n=202	63,6 ±4,2	45,3±12,9	14,4±4,6	81,0 ±37,9	62,0 ±22,7	10,0±3,9	91,4±16,8
Исследуемые пациенты в целом, n=366	62,9 ±10,4	86,2±74,3	30,2±27,8	112,5 ±93,2	63,5 ±48,2	10,8±6,6	108,4±93,4

Среди биохимических параметров применимыми для прогнозирования высокой вероятности смерти пациента при кровотечении из вен пищевода после первичного анализа оказались уровень билирубина и креатинина крови, коэффициент де Ритиса. Был произведен расчёт показателей информативности указанных параметров. При этом в качестве пороговых значений, превышение которых можно будет считать предвестником высокой вероятности смерти больного, были приняты полученные в ходе исследования средние величины в соответствующей группе пациентов. Результаты представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Показатели информативности биохимических параметров в качестве предикторов смерти пациента при кровотечении из вен пищевода

Биохимический параметр	Пороговое значение	Чувствительность Se, %	Специфичность Sp, %	Точность Ac, %
Уровень билирубина крови	136,6 мкмоль/л	24,82	94,81	57,43
Уровень креатинина крови	129,4 мкмоль/л	40,92	95,60	67,78
Коэффициент де Ритиса	2,3	75,70	94,56	85,86

Полученные при эндоскопии сведения о распространённости и степени выраженности поражения пищевода у исследуемых пациентов представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Ключевые показатели эндоскопической картины пациентов, включенных в исследование, при поступлении с учётом исхода госпитализации

Категория пациентов	Выраженность ВРВ по Шерцингеру, доля пациентов в %			Уровень поражения пищевода, доля пациентов в %		
	1 степень	2 степень	3 степень	Нижняя треть	Нижняя и средняя треть	Всё протяжение
Умершие, n=161	5,5	41,5	51,2	33,5	64,9	0
Выписанные, n=199	0	10,4	88,1	0	75,3	23,2
Исследуемые пациенты в целом, n=360	2,7	28,1	67,5	19,7	68,0	10,7

Анализ полученных данных показал, что возникновение кровотечений на фоне минимальных изменений вен в пищеводе (1-2 степень расширения, изолированной поражение нижней трети) – прогностически неблагоприятная ситуация, однако данный факт не может быть использован на практике. При рассмотрении возникновения кровотечения на фоне 1-2 степени ВРВ пищевода

в качестве предиктора смертельного исхода чувствительность 46,22%, специфичность 87,53%, точность 64,54%.

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

Таким образом, по нашим данным к пригодным для практического использования предикторам высокой вероятности смертельного исхода при кровотечении из ВРВ пищевода можно отнести алкогольную этиологию цирроза печени, цирроз печени класса С по Child-Pugh, наличие асцита и коэффициента де Ритиса равный или превышающий 2,3.

Комплексная оценка проведения компрессионного гемостаза зондом-обтуратором

В рамках проведённого исследования нами была осуществлена оценка по нескольким направлениям результатов проведения компрессионного гемостаза при кровотечениях из вен пищевода на основе ретроспективного анализа 140 историй болезней и анкетирования 36 пациентов.

Прямая количественная оценка кровоостанавливающего действия зонда-обтуратора в современных условиях затруднена, так как ни в одном российском стационаре невозможно сформировать группу сравнения, в которой не производилась бы установка зонда-обтуратора при наличии показаний к компрессионному гемостазу. Также компрессионный гемостаз никогда не проводится изолированно от медикаментозного лечения. Отсюда необходимость использования при оценке данной методики других подходов.

Среди умерших пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода в ходе проведённого анализа была выявлена особая группа. Это больные, у которых на момент смерти был установлен зонд-обтуратор с раздутыми манжетами,

длительность его нахождения в организме пациента превышала 1 сутки (то есть срок, за который ранее излившаяся кровь покинула бы организм естественным путём), а на вскрытии в просвете желудочно-кишечного тракта было обнаружено значительное количество крови (по оценкам патологоанатомов от 500 до 2200 мл). Таких случаев было выявлено 12, что составило 13,3% от рассмотренных эпизодов применения зонда Сенгстакена-Блэкмора. Суть описанной ситуации сводилась к следующему: это были случаи массивного кровотечения, которое не было предотвращено установленным изделием для компрессионного гемостаза. Если убрать из расчётов пациентов, которым зонд-обтуратор был установлен из-за «угрозы рецидива кровотечения», приведённая цифра возрастает до 15,8%. Отдельно необходимо отметить, что во всех 12 рассматриваемых нами случаях в историях болезней нет упоминания про выделение крови через средний канал зонда-обтуратора. Более того, ни в одной из историй болезней пациентов, которым производился компрессионный гемостаз, нет указания на подобную ситуацию.

В своей работе мы произвели оценку субъективных ощущений пациентов, подвергнутых компрессионному гемостазу. Объектом данного этапа исследования стали 36 пациентов. Уровень болевых ощущений у пациентов мы оценивали с использованием Визуальной аналоговой шкалы. Также мы сформулировали и задали исследуемым пациентам ряд конкретных вопросов, подразумевающих ответы «да» или «нет». Результаты произведённого опроса представлены в Таблице 9.

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

При использовании Визуальной аналоговой шкалы боли она составила (среди пациентов, отметивших наличие боли) $34 \pm 3,7$ мм на этапе проведения зонда через носовые ходы, $29 \pm 3,2$ мм в момент раздувания баллонов и $25 \pm 3,1$ мм в течение всего времени пребывания раздутого зонда в теле.

Таблица 9 – Результаты опроса пациентов об их субъективных ощущениях при установке зонда-обтуратора

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

Неприятные ощущения, связанные с пребыванием раздутого зонда-обтуратора в пищеводе, трактовались как боль лишь относительно небольшой частью пациентов, но наличие дискомфорта отметили 86,1% респондентов. Часть пациентов отметила проблемы с дыханием и истечением слюны изо рта. Подавляющее большинство опрошенных больных (94,4%) ждало момента извлечения зонда-обтуратора и желали его ускорить, что показывает явно негативное отношение к данной лечебной методике. Часть опрошенных (8,3%) вообще заявила, что больше не согласится на компрессионный гемостаз, даже если к нему возникнут показания.

Поиск альтернативы компрессионному гемостазу при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода

Широко применяемый в настоящее время для остановки кровотечений из ВРВ пищевода компрессионный гемостаз не лишён ряда серьёзных недостатков, однако отказаться от него не представляется возможным. В такой ситуации

логичным является стремление минимизировать время нахождения раздутого зонда-обтуатора в организме пациента чтобы уменьшить связанные с ним негативные моменты. Однако при этом необходимо повысить кровоостанавливающие свойства изделия, чтобы сокращение времени его использования не привело к ущербу для результата.

Одним из возможных путей решения поставленной задачи является комбинирование различных по своему механизму способов остановки кровотечения. Проведённый нами анализ показал наибольшую перспективность химико-механического гемостаза. Он подразумевает одновременное механическое сдавление вен пищевода и воздействие на них кровоостанавливающих препаратов, характеризующихся определённым набором свойств (отсутствие токсичности, большого количества побочных продуктов, образующихся при контакте с кровью, документально обоснованная возможность введения «*per os*»).

Принятое решение о применении химико-механического гемостаза для остановки кровотечений из вен пищевода требовало ответить на вопросы, какое конкретно кровоостанавливающее вещество использовать и как доставить его в пищевод в нужном количестве, обеспечив необходимую экспозицию.

Анализ предложений фармакологического рынка показал, что лекарственных средств, полностью удовлетворяющих нашим требованиям, очень мало. Достаточно быстро нами был сделан выбор в пользу препарата Гемоблок. По составу – это 1% водный раствор неполной серебряной соли поликариловой кислоты с интегрированными наночастицами серебра. Взаимодействуя с белками крови, он формирует поликариловую матричную структуру, связанную с молекулами альбумина, останавливающую кровотечение. В дальнейшем структура Гемоблок-белок замещается фибрином.

Список показаний к применению препарата Гемоблок очень широк, однако не затрагивает кровотечения из вен пищевода. Дело в том, что оптимальные условия для его работы создаются, если к кровоточащей поверхности плотно прижать смоченную им марлевую салфетку. Если говорить о рассматриваемой

нами клинической ситуации, способа ввести в пищевод марлевую салфетку, расправить её там и прижать к внутренней поверхности в настоящее время не существует. Однако, если найти техническое решение данной задачи, можно будет использовать препарат Гемоблок у пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода наиболее эффективным способом. В ходе проведённых нами исследований, сформировался облик специального устройства, позволяющего добиться высокоэффективного комбинированного химико-механического гемостаза.

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

Ключевой проблемой в данной ситуации является надёжное удержание свёрнутой салфетки на зонде с возможностью её последующего быстрого освобождения уже после установки конструкции в пищевод пациента. Для её решения мы использовали модернизированный цепочный шов. Было создано плетение фиксирующей нити, обеспечивающее с одной стороны плотное обжатие зонда вместе с размещённой вокруг неё салфеткой, а с другой, легко снимающееся простым вытягиванием (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Марлевая салфетка, фиксированная вокруг пищеводной манжеты зонда-обтуратора нитью со специальной схемой плетения

Предполагаемый алгоритм действий по применению зонда для химико-механического гемостаза выглядел следующим образом. После установления у пациента факта продолжающегося кровотечения из ВРВ пищевода и, соответственно, показаний к ургентному гемостазу, зонд приводится в рабочее положение: он извлекается из упаковки, кончик зонда смазывается вазелиновым маслом, а марлевая салфетка равномерно орошается из шприца 15 мл гемостатического препарата. Устройство заводится в пищевод и желудок пациента через рот по стандартному для зонда-обтуратора алгоритму: желудочная манжета после проведения в желудок раздувается 80-100 см³ воздуха, зонд подтягивается, обеспечивая правильное расположение пищеводной манжеты (а в нашем случае ещё и марлевой салфетки). Далее необходимо освободить устройство от фиксирующей нити. Фрагменты фиксирующей нити пересекаются ножницами, запирающий фрагмент нити вытягивается. Следом вытягивается сама фиксирующая нить. При этом происходит полное освобождение изделия. Суммарное время, необходимое для проведения указанных выше манипуляций, не превышает 15 секунд. Далее к канюле трубки, уложенной вдоль зонда, присоединяется шприц и в область расположения марлевой салфетки (нижняя треть пищевода) вводится дополнительно 15 мл гемостатического препарата. Этот объём заполняет нижнюю треть пищевода, его истечению в желудок препятствует раздутая желудочная манжета. На этом функции трубки заканчиваются, пересекается

нить, фиксирующая её к зонду, и трубка извлекается. Таким образом, суммарное количество гемостатического препарата, расходуемого в рамках одной манипуляции, составляет 30 мл.

Следующий этап – заполнение пищеводной манжеты воздухом в объёме 100 см³. При этом обеспечивается сдавление вен в пищеводе, расправление смоченной гемостатическим препаратом марлевой салфетки, её контакт с точкой истечения крови. Зонд для химико-механического гемостаза начинает реализовывать свой эффект. Через 5 минут он извлекается вместе с марлевой салфеткой. Указанный временной промежуток выбран исходя из двух соображений. Во-первых, при этом обеспечивается достаточная экспозиция гемостатического препарата, рекомендуемая его разработчиком. Во-вторых, выбранный временной промежуток крайне мал для того, чтобы вызвать какие-либо отклонения в состоянии организма пациента, больной лишь в течение считанных минут испытывает неприятные ощущения, связанные с установленным зондом, что сильно отличается от необходимости оставить классический зонд-обтулятор с раздутыми манжетами на несколько часов.

Создание экспериментальной модели кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода

Наличие доступной и, в то же время, достоверной экспериментальной модели кровотечения из ВРВ пищевода, очевидно, открывает в ходе проведения научных исследований новые возможности, делая их более быстрыми и простыми. Конкретно в нашем исследовании потребность в экспериментальной модели кровотечения из ВРВ пищевода была обусловлена необходимостью безопасно апробировать новый способ остановки кровотечения до привлечения к работе реальных пациентов.

Приоритетным направлением с самого начала стало создание экспериментальной модели на лабораторном животном. Однако успешного опыта моделирования на животных кровотечений из вен пищевода просто не существует, разработку модели было необходимо произвести самостоятельно. В

качестве лабораторного животного по целому ряду причин нами была использована домашняя свинья. Выбранный дизайн исследования подразумевал трансформацию организма животного в экспериментальную модель кровотечения из ВРВ пищевода путём последовательного осуществления двух этапов. На первом этапе необходимо вызвать у животного портальную гипертензию и дождаться расширения вен в пищеводе. На втором этапе необходимо спровоцировать начало кровотечения из изменённых вен.

Для повышения давления крови в системе воротной вены у животного был использован специально разработанный нами метод сдавления печёночно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутом с многопозиционной защёлкой, позволяющей замыкать его в кольцо с варьируемым диаметром. На этапе отработки техники нами было прооперировано 5 животных. Было установлено, что при правильном выполнении операции к четвёртым суткам послеоперационного периода в пищеводе свиньи возникает полнокровие вен, напоминающее ВРВ I-II степени по Шерцингеру (Рисунок 2).

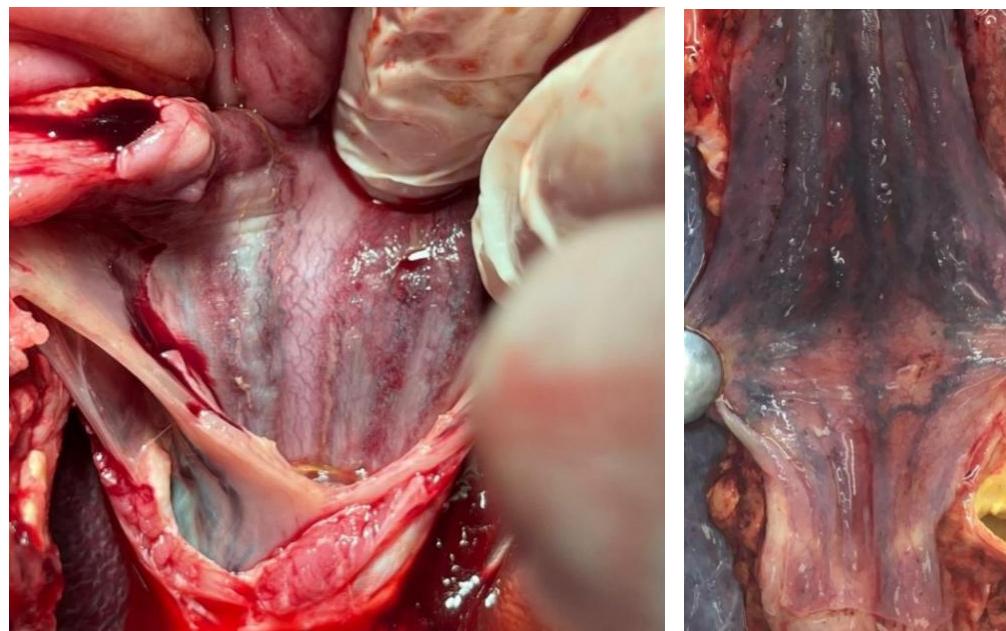


Рисунок 2 – Внутренняя поверхность нижней трети пищевода у животного во время повторной операции (слева). Справа для сравнения представлена картина внутренней поверхности пищевода на аутопсии у умершего пациента с портальной гипертензией

У животных через слизистую оболочку розового цвета просвечивались и хорошо дифференцировались визуально 3-4 венозных стволов в виде сероватых тяжей различного диаметра – от 1,5 до 3 мм. Наиболее крупные из этих стволов выбухали в просвет пищевода на 1,5-2 мм, в их структуре начинал прослеживаться извитой характер.

Формирование у лабораторного животного портальной гипертензии создавало субстрат для достижения конечной цели – кровотечения из вен пищевода. Для его провоцирования нами было применено повреждение вен пищевода биопсийными щипами при фиброзоэзофагоскопии. На данном этапе эксперимента было использовано 3 животных. В ходе проведённой работы было установлено, что искомое кровотечение из полнокровных вен пищевода успешно вызывается при «прокусывании» без отрывания фрагмента венозной стенки. Экспериментальная модель кровотечения из вен пищевода была успешно получена. При этом строго выполнено требование по обеспечению её доступности и воспроизводимости.

Апробация зонда для химико-механического гемостаза на экспериментальной модели кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода

После технической отработки зонда для ХМГ возникла необходимость апробировать его в условиях «*in vivo*». Для этого была использована ранее созданная нами экспериментальная модель кровотечения из вен пищевода. По описанной выше методике было прооперировано 12 лабораторных животных, из которых сформировано 3 группы. Одна играла роль контрольной, в ней для остановки смоделированного кровотечения использовался стандартный зонд-обтуратор. В двух других применялся зонд для ХМГ. Различие между этими двумя группами заключалось в препарате, наносимом на салфетку. В одном случае это был нейтральный препарат без кровоостанавливающих свойств (физиологический раствор), а в другом – гемостатическое средство Гемоблок.

Результаты манипуляций в сформированных группах подвергались сравнительному анализу.

В целом, результаты проведённого исследования соответствовали ожиданиям. Заложенные в зонд для ХМГ решения полностью подтвердили свою работоспособность. Полученные на данном этапе результаты позволили сделать ряд промежуточных выводов.

1. Предложенное нами изделие для остановки кровотечений из вен пищевода – зонд для химико-механического гемостаза – при апробации на экспериментальной модели такого кровотечения показал более высокую эффективность, чем стандартный зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора. Вероятность остановки кровотечения при его использовании была в 2,3 раза выше (Kruskal-Wallis test: $H=12,16$, $p=0,026 < 0,05$).

2. Разработка продемонстрировала свою техническую надёжность и безопасность применения.

3. Методика по результатам работы признана пригодной для использования у пациентов с кровотечениями из вен пищевода.

Клиническая апробация зонда для химико-механического гемостаза

После апробации зонда для ХМГ в условиях «*in vivo*» на экспериментальной модели появилась возможность для применения изделия в клинической практике. Основной базой для проведения исследования послужила Больница скорой медицинской помощи города Рязань. Исследуемая группа формировалась из пациентов отделения неотложной хирургии, госпитализированных в 2022-2024 годах. Она отличалась тем, что в схему лечения был включен химико-механический гемостаз, проводимый с помощью разработанного нами зонда. Контрольная группа была сформирована из пациентов, проходивших стандартное лечение в отделении малоинвазивной хирургии и отделении острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы в 2022-2024 годах.

Формирование исследуемой группы шло иным образом. Для реализации запланированной нами работы было необходимо обязательное присутствие в отделении кого-либо из членов исследовательской команды. В этих условиях рандомизации не требовалось. Пациент включался в исследование при одновременном выполнении трёх условий:

1. У больного, поступившего в стационар с диагнозом «Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода» есть показания и нет противопоказаний к проведению компрессионного гемостаза.
2. В отделении присутствует член исследовательской команды, способный провести весь необходимый набор манипуляций.
3. Перед использование зонда для ХМГ пациент даёт письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В качестве показаний к проведению компрессионного гемостаза нами рассматривались две клинические ситуации:

1. При эндоскопии у пациента, поступающего в стационар, констатируется продолжающееся кровотечение из ВРВ пищевода.
2. У пациента, госпитализированного в стационар с диагнозом «Состоявшееся кровотечение из ВРВ пищевода», возникает рецидив.

Идея применения зонда для ХМГ заключается в том, что он устанавливается при тех же клинических ситуациях, при которых сейчас используется зонд-обтуратор. Ключевая разница – это время экспозиции: 5 минут вместо нескольких часов. В случае, если зонд для ХМГ с первого раза неправлялся со своей задачей, тут же лечение входило в классическое русло, пациенту устанавливался стандартный зонд-обтуратор. Участие больного в исследовании на этом заканчивалось.

В рамках клинической апробации зонда для ХМГ нами были сформированы исследуемая группа численностью 37 пациентов и контрольная численностью 40 пациентов. Группы были сопоставимы по половому, возрастному составу (Mann-Whitney $U_{эмп}=7,3$, $p<0,01$), сопутствующей патологией (Mann-Whitney $U_{эмп}=4,2$, $p<0,01$).

Сравнительная характеристика компрессионного и химико-механического гемостаза

Получение объективной сравнительной характеристики двух применяемых в одинаковых клинических ситуациях методов остановки кровотечений требовало учёта целого ряда параметров, описывающих результаты их использования. В нашем случае такими параметрами стали:

1. Способность вызывать стойкую остановку кровотечения.
2. Субъективные ощущения пациентов.
3. Летальность.

Ещё одним пунктом потенциально могла стать потребность в последующем выполнении оперативного вмешательства для остановки кровотечения. Поскольку среди пациентов включённых в исследование таких операций не производилось, данный параметр был отклонён. При сравнении по остальным пунктам были получены следующие результаты.

Оценка способности вызывать стойкую остановку кровотечения потребовала особого подхода. Во-первых, две сравниваемые методики работали в принципиально различных временных интервалах – 5 минут в одном случае и минимум 4 часа в другом. Соответственно, прямое сопоставление не вполне корректно. Во-вторых, сам дизайн проводимого исследования был таким, что ХМГ не противопоставлялся компрессионному гемостазу, он тоже подразумевал сдавление вен пищевода, дополняя его химическим воздействием, позволяя в ряде случаев резко сократить общую длительность манипуляции. Учитывая два указанных выше факта, нами было произведено сравнение результатов применения ХМГ с последующим использованием по необходимости зонда-обтуатора в исследуемой группе и результата использования только компрессионного гемостаза в контрольной. Медикаментозное лечение в рассматриваемый период было одинаковым в обеих группах, включало в себя болюсное подкожное введение 100 мкг Сандостатина, ограниченную по объёму инфузию кристаллоидных растворов, введение ингибиторов фибринолиза и ингибиторов протоновой помпы.

Среди пациентов исследуемой группы кровотечение посредством установки зонда для ХМГ с экспозицией 5 минут было остановлено в 16 случаях (43,2%). Кровотечение считалось остановленным, если его признаков не наблюдалось в течение 4 часов с момента извлечения изделия из пищевода пациента. В 21 случае (56,8%) было констатировано продолжающееся кровотечение. Этим больным устанавливался зонд-обтуратор с экспозицией 4 часа, после чего его пищеводная манжета распускалась. В течение следующих 4 часов у 11 из этих пациентов (29,7% от общей численности исследуемой группы) был констатирован рецидив кровотечения. Доля пациентов с успешно остановленным кровотечением без рецидива составила 70,3%.

Среди пациентов контрольной группы в течение 4 часов после распускания пищеводной манжеты (экспозиция раздутого зонда-обтуратора составила от 4 до 24 часов) в 13 случаях (32,5%) возник рецидив кровотечения, баллоны зонда-обтуратора были повторно раздуть. В 27 случаях (67,8%) в указанный временной промежуток не было зафиксировано ни продолжающегося кровотечения, ни его рецидива.

Цифры вероятности остановки кровотечения в исследуемой группе (70,3%) и в контрольной группе (67,8%) очень близки и не свидетельствуют о явном преимуществе того или иного метода. Их взаимная оценка должна быть дополнена учётом временной характеристики. Если рассмотреть только клинические ситуации, в которых удалось тем или иным способом достигнуть стабильный гемостаз, применение зонда для ХМГ позволило в 62,5% случаев за 5 минут успешно решить ту же задачу, которую зонд-обтуратор решает за период от 4 до 24 часов. Применение двух методик в порядке, установленном нами в исследуемой группе, позволило у 43,2% пациентов кардинально (с нескольких часов до 5 минут) сократить длительность компрессии вен пищевода без ущерба для эффективности лечения. При этом сокращение временного промежутка, затраченного на остановку кровотечения, открывает возможность по более раннему выполнению эндоскопического лигирования вен пищевода в целях

вторичной профилактики кровотечения и по нивелированию негативных последствий длительного интенсивного воздействия на организм больного.

Для оценки субъективных ощущений при проведении ХМГ мы провели опрос 22 пациентов исследуемой группы. Его результаты – в Таблице 10.

Таблица 10 – Результаты опроса пациентов исследуемой группы об их субъективных ощущениях при установке зонда для ХМГ

Заданный вопрос	Ответ «Да»		Ответ «Нет»	
	Человек	%	Человек	%
Испытывали ли вы болевые ощущения в момент проведения зонда для ХМГ через рот?	2	10,0	18	90,0
Испытывали ли вы болевые ощущения в момент раздувания баллонов зонда для ХМГ?	7	35,0	13	65,0
Испытывали ли вы болевые ощущения в течение всего времени пребывания раздутого зонда для ХМГ в вашем теле?	2	10,0	17	85,0
Испытывали ли вы чувство дискомфорта в груди во время пребывания зонда для ХМГ в вашем теле?	5	25,0	15	75,0
Испытывали ли вы чувство нехватки воздуха во время пребывания зонда для ХМГ в вашем теле?	1	5,0	19	95,0
Испытывали ли вы дискомфорт из-за невозможности проглотить слюну во время пребывания зонда для ХМГ в вашем теле?	0	0	20	100,0
Хотелось ли вам ускорить момент извлечения зонда для ХМГ?	9	45,0	11	55,0
Согласитесь ли вы на повторную установку зонда для ХМГ при возникновении показаний?	20	100,0	0	0

В качестве контрольного компонента были использованы результаты ранее проведённого такого же опроса 36 пациентов, подвергнутых компрессионному гемостазу.

Интенсивность болевых ощущений, измеренная с помощью Визуальной аналоговой шкалы боли, составила (в среднем среди пациентов, отметивших наличие боли) $34 \pm 4,2$ мм на этапе введения зонда, $31 \pm 3,8$ мм в момент раздувания баллонов и $23 \pm 3,5$ мм в течение всего времени пребывания раздутого зонда в теле. Статистически значимых различий по данному параметру отмечено не было ($t_{Ct}=2,21$; $p>0,05$).

Различия в оценке субъективных ощущений при лечении пациентами исследуемой и контрольной групп, напротив, были статистически значимы, ввиду отсутствия признаков нормального распределения результатов анкетирования для оценки был использован критерий Манна-Уитни ($U_{эмп}=14,2$, $p<0,05$).

Можно констатировать следующее: ввиду того, что зонд для ХМГ устанавливается в организм пациента через рот и всего на 5 минут, его использование характеризуется для пациента на порядок меньшим уровнем неприятных субъективных ощущений. Процедура остановки кровотечения становится легче переносимой.

Для любого патологического состояния, которое с высокой степенью вероятности способно привести к смерти пациента, летальность может быть рассмотрена как интегральный показатель эффективности проводимого лечения. Кровотечение из ВРВ пищевода не является исключением.

Из 37 пациентов исследуемой группы 14 человек (37,8%) умерло во время настоящей госпитализации, 23 человека (62,2%) было успешно пролечено и выписано на амбулаторное наблюдение. Из 40 человек контрольной группы 18 человек (45,0%) умерло, а 22 человека (55,0%) выписано. Различия по рассматриваемому параметру были статистически значимы ($Chi-square=4,32$, $(df=1)$, $p=0,035<0,05$). Таким образом, нами было зафиксировано снижение летальности при применении химико-механического гемостаза в 1,2 раза по сравнению со стандартным использованием зонда-обтуатора.

Оригинальная схема лечения больных с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени

Полученные результаты исследования позволили сформулировать и предложить схему лечения пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода при циррозе печени в условиях хирургических отделений, она представлена на Рисунке 3.

Госпитализация с диагнозом цирроз печени, синдром портальной гипертензии, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода

Медикаментозное лечение и гемотрансфузионная терапия

- вазоконстрикторы
- ингибиторы фибринолиза
- ингибиторы протоновой помпы
- гепатопротекторы
- антибиотикотерапия

- свежезамороженная плазма и эритроцитарная взвесь по показаниям

есть признаки продолжающегося кровотечения

нет признаков продолжающегося кровотечения

ФГДС с оценкой возможности выполнения лигирования вен пищевода для остановки кровотечения

возможность есть

возможности нет

Эндоскопическое лигирование вен пищевода с целью остановки кровотечения

Установка зонда для ХМГ с экспозицией 5 мин

кровотечение не остановилось

кровотечение остановилось

Установка зонда-обтуратора или раздувание его баллонов с экспозицией 4 часа

кровотечение не остановилось

кровотечение остановилось

Проведение консилиума с целью определения необходимости открытого оперативного вмешательства

Подготовка пациента к вторичной профилактике кровотечения из вен пищевода путём эндоскопического лигирования

Рисунок 3 – Блок-схема модифицированной схемы лечения пациентов с кровотечениями из вен пищевода при циррозе печени в условиях хирургических отделений

Её новизна в том, что при возникновении у пациента показаний к установке зонда-обтуратора, ему однократно производится сеанс химико-механического гемостаза. Пациенту через рот заводится и переводится в рабочее положение зонд для ХМГ. Расход препарата Гемоблок – 30 мл. Через 5 минут изделие извлекается, а через нос с контрольной целью вводится тонкий желудочный зонд. Пациент готовится к проведению вторичной профилактики кровотечения из вен пищевода путём эндоскопического лигирования.

В случае возникновения у пациента рвоты кровью или сбросе по зонду более 50 мл кровянистого отделяемого за час констатируется рецидив кровотечения. Пациенту через нос устанавливается зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора. Он переводится в рабочее положение и используется далее согласно традиционному алгоритму. Соответственно, время пребывания зонда-обтуратора в пищеводе с раздутыми баллонами составляет 4 часа, при возобновлении кровотечения по истечении указанного временного промежутка возможны повторная установка изделия (если оно было удалено) или раздувание его манжет (если зонд не удалялся).

В условиях проведённой нами научной работы, применение описанной выше схемы лечения позволило в исследуемой группе избавить 43,2% больных от длительного (продолжительностью несколько часов) компрессионного гемостаза, и, соответственно, от боли и других тягостных ощущений, которыми применение данной методики сопровождается в 86,1% случаев. Период времени, за который достигался необходимый результат, сократился с 4-24 часов до 5 минут, что позволяло значительно раньше приступать к проведению эндоскопической вторичной профилактики кровотечения. Летальность среди пациентов снизилась в 1,2 раза.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с циррозом печени и кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода характерно повышение коэффициента де Ритиса ($t_{Cr}=2,6$; $p<0,05$). Достижение им значения равного или превышающего 1,8

является предиктором возникновения кровотечения из вен пищевода, характеризующимся чувствительностью 60,87% и специфичностью 93,94%, позволяющим выявлять пациентов с циррозом печени, нуждающихся в проведении мер первичной профилактики кровотечений.

2. В 56,3% случаев непосредственной причиной смерти пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода являются массивное кровотечение и острая постгеморрагическая анемия, а в остальных 43,7% случаев – печёночная или полиорганская недостаточность. Предикторами смертельного исхода при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода являются алкогольный цирроз печени ($t_{Cr}=2,27$; $p<0,05$), цирроз печени класса C по Child-Pugh ($t_{Cr}=2,81$; $p<0,05$), коэффициент де Ритиса равный или превышающий 2,3 ($t_{Cr}=5,24$; $p<0,05$), наличие асцита ($t_{Cr}=4,54$; $p<0,05$).

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

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

5. Комбинированный химико-механический способ остановки кровотечений из вен пищевода, обеспечивающий одновременно сдавление вен пищевода и воздействие на них кровоостанавливающего препарата Гемоблок, в условиях пятиминутной экспозиции при апробации на экспериментальной модели демонстрирует в 2,3 раза большую вероятность остановки кровотечения, чем компрессионный гемостаз (Kruskal-Wallis test: $H=12,16$, $p=0,026<0,05$).

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

7. При включении в комплексную схему лечения пациентов с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода химико-механического гемостаза потребность в применении зонда-обтуратора снижается на 43,2%, а летальность среди пациентов – в 1,2 раза (Chi-square=4,32, (df=1), p=0,035<0,05).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с циррозом печени необходимо производить расчёт коэффициента де Ритиса для выявления тех из них, у кого данный параметр равен или превышает 1,8. Этот факт должен рассматриваться как предиктор высокой вероятности возникновения кровотечения из ВРВ пищевода и показание к проведению первичной профилактики.

2. Для выявления высокой вероятности неблагоприятного исхода госпитализации при кровотечении из ВРВ пищевода на фоне цирроза печени рекомендуется анализ ряда клинических данных и расчёт коэффициента де Ритиса, при значении которого 2,3 и выше, выявлении цирроза печени алкогольного генеза, цирроза печени класса С по Child-Pugh и асцита, прогнозируется высокая вероятность смерти больного в настоящую госпитализацию.

3. При необходимости в эксперименте вызвать у лабораторного животного – домашней свиньи портальную гипертензию, это может быть сделано путём дозированного сдавления элементов печёночно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутом с многопозиционной защёлкой. При этом хомут необходимо провести так, чтобы при замыкании внутри него оказались все элементы печёночно-двенадцатиперстной связки кроме холедоха, а затягивание

осуществлять со скоростью 2 мм в минуту до достижения частотой сердечных сокращений лабораторного животного величины, на 30% превышающей исходный пульс.

4. Экспериментальная модель кровотечения из вен пищевода может быть сформирована в организме лабораторного животного – домашней свиньи. Для этого необходимо предварительно вызвать у животного портальную гипертензию путём дозированного сдавления элементов печёночно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутом, а через 3 суток выполнить фиброзоэзофагоскопию, выявить и повредить с помощью биопсийных щипцов одну из полнокровных вен пищевода.

5. При наличии у пациента с продолжающимся кровотечением из ВРВ пищевода показаний к компрессионному гемостазу необходимо сначала применить химико-механический способ остановки кровотечения путём установки специального зонда, сочетающего сдавление вен с воздействием на внутреннюю поверхность пищевода кровоостанавливающего препарата (расход средства Гемоблок 30 мл, экспозиция 5 минут), а зонд-обтуратор использовать только при недостижении необходимого гемостатического эффекта.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Изменения в системе гемостаза у больных с острой хирургической патологией / С. Ю. Муравьев, А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев** [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.** – 2014. – Т. 22, № 4. – С. 124-128.

2. Гепатопротективная терапия в комплексном лечении больных с острой кишечной непроходимостью / А. К. Амаханов, А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев** [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Практическая медицина. – 2015. – № 3-2 (88). – С. 139-141.

3. Тяжесть печеночной дисфункции и ее коррекция в комплексном лечении больных с острой кишечной непроходимостью / А. К. Амаханов, А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев** [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Российский**

медицинско-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2015. – Т. 23. № 4. – С. 103-108.

4. Аспекты значимости послеоперационной гепатопротекторной терапии в ургентной хирургии / А. В. Федосеев, С. Ю. Муравьев, **В. Н. Бударев** [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2018. – № 4. – С. 77-83.

5. **Бударев, В. Н.** Факторы, определяющие эффективность эндоскопического выявления источников кровотечений / **В. Н. Бударев**, А. В. Федосеев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Теория и практика современной хирургии: материалы X (юбилейной) Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием и конференцией молодых ученых-хирургов. – Рязань, 2018. – С. 34-36.

6. Федосеев, А. В. Оптимизация компрессионного гемостаза при кровотечениях из вен пищевода / А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев**. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 120-124.

7. Федосеев, А. В. Опыт применения модернизированного зонда-обтуатора Сенгстакена-Блэкмора / А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев**. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Вестник Ивановской медицинской академии.** – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 44-46.

8. **Бударев, В. Н.** Новый подход к оптимизации первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода / **В. Н. Бударев**. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Пермский медицинский журнал.** – 2021. – Т. 38, № 2. – С. 88-94.

9. Федосеев, А. В. Влияние метеорологических факторов на возникновение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода / А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев**. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Наука молодых (Eruditio Juvenium).** – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 425-432.

10. Федосеев, А. В. Новый способ моделирования порталной гипертензии на животных / А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев**. – Текст (визуальный) :

непосредственный // **Вятский медицинский вестник.** – 2022. – № 1 (73). – С. 75-79.

11. Федосеев, А. В. Применение жидкых местных гемостатических средств при кровотечениях из вен пищевода / А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев**, А. А. Чекушин. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2022. – Т. 23, № 2. – С. 70-74.

12. **Бударев, В. Н.** Моделирование кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода на лабораторном животном / **В. Н. Бударев**, А. А. Чекушин. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Пермский медицинский журнал.** – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 137-142.

13. Федосеев, А. В. Способ увеличения научной ценности эксперимента по моделированию портальной гипертензии / А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев**, А. А. Чекушин. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2022. – № 10 (206). – С. 58-62.

14. Федосеев, А. В. Способ снижения частоты проведения компрессионного гемостаза при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода / А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев**. – Текст (визуальный) : непосредственный // В сборнике: Материалы Ежегодной научной конференции, посвященной Десятилетию науки и технологий и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – Рязань, 2023. – С. 81-84.

15. Федосеев, А. В. Способ применения препарата «Гемоблок» для остановки кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода / А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев**. – Текст (визуальный) : непосредственный // Материалы XV Съезда РОХ. – М., 2023. – С. 392-393.

16. Федосеев, А. В. Моделирование в организме домашней свиньи аналога пищеводного кровотечения при портальной гипертензии / А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев**. – Текст (визуальный) : непосредственный // В сборнике: «Актуальные вопросы экспериментальной медицины»: II международная научно-

практическая конференция молодых учёных и студентов. – Волгоград, 2023. – С. 9-13.

17. Федосеев, А. В. Альтернатива компрессионному гемостазу при кровотечениях из вен пищевода у пациентов с порталной гипертензией / А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев**. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Вестник экспериментальной и клинической хирургии**. – 2024. – Т. 17, №2. – С. 60-65.

18. Федосеев, А. В. Предикторы возникновения кровотечений из вен пищевода у больных циррозом печени / А. В. Федосеев, **В. Н. Бударев**, А. С. Иютин. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2024. – № 7 (227). – С. 82-86.

19. **Бударев, В. Н.** Моделирование кровотечений из вен пищевода как основа апробации новых способов гемостаза / **В. Н. Бударев** – Текст (визуальный) : непосредственный // Международные научные чтения – 2024: сборник статей II Международной научно-практической конференции. – Петрозаводск, 2024. – С. 36-40.

20. Антошкин, Я. А. Эксперимент по моделированию кровотечений из вен пищевода / Я. А. Антошкин, **В. Н. Бударев** – Текст (визуальный) : непосредственный // Сборник тезисов X Международного Молодежного Медицинского Конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения – 2024». – СПб, 2024. – С. 282-283.

21. Ершов, А. А. Погодные условия как фактор, влияющий на возникновение кровотечений из вен пищевода / А. А. Ершов, **В. Н. Бударев** – Текст (визуальный) : непосредственный // Сборник докладов X Всероссийской научной конференции с международным участием молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Иновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». – Рязань, 2024. – С. 105-106.

22. Опыт успешного моделирования кровотечений из вен пищевода на животном / А. В. Федосеев, Т. М. Черданцева, **В. Н. Бударев** [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Дальневосточный медицинский журнал**. – 2024. – № 4. – С. 55-60.

ПАТЕНТЫ

1. Патент на полезную модель № 179539 Российская Федерация, МПК A61M 25/10 (2013.01). Зонд для остановки кровотечений из вен пищевода : № 2018100816 : заявл. 2018.01.11 : опубл. 2018.05.17 / Федосеев А.В., **Бударев В.Н.** ; патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – Текст (визуальный) : непосредственный.

2. Патент № 2770735 Российская Федерация, МПК G09B 23/28 (2022.02), A61B 17/00 (2022.02), A61B 17/122 (2022.02). Способ моделирования порталной гипертензии у свиньи : № 2021129878 : заявл. 2021.10.14 : опубл. 2022.04.21 / Федосеев А.В., **Бударев В.Н.**; патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – Текст (визуальный) : непосредственный.

3. Патент на полезную модель № 210947 Российская Федерация, МПК A61B 17/24 (2006.01), A61D 99/00 (2006.01). Загубник для проведения фиброззофагогастродуоденоскопии у свиньи : № 2022102317 : заявл. 2022.02.01 : опубл. 2022.05.13 / Федосеев А.В., **Бударев В.Н.**; патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – Текст (визуальный) : непосредственный.

4. Патент № 2778662 Российская Федерация, МПК G09B 23/28 (2006.01). Способ моделирования кровотечения из вен пищевода у свиньи : № 2022104928 : заявл. 2022.02.24 : опубл. 2022.08.22 / Федосеев А.В., **Бударев В.Н.**; патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский

университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – Текст (визуальный) : непосредственный.

5. Патент на полезную модель № 210948 Российской Федерации, МПК A61M 25/00 (2006.01). Зонд для химико-механического гемостаза : № 2022104937 : заявл. 2022.02.24 : опубл. 2022.05.13 / Федосеев А.В., Бударев В.Н.; патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – Текст (визуальный) : непосредственный.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГМУ – Астраханский государственный медицинский университет

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БУ РК – бюджетное учреждение Республики Калмыкия

ВРВ – варикозно расширенные вены

ГБУ РО – Государственное бюджетное учреждение Рязанской области

ГБУЗ СК – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

Ставропольского края

ИЛ – интерлейкин

МНО – международное нормализованное отношение

РФ – Российская Федерация

РязГМУ – Рязанский государственный медицинский университет

СтГМУ – Ставропольский государственный медицинский университет

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХМГ – химико-механический гемостаз