

УДК

На правах рукописи

ПОВАЛЯЕВ
Алексей Владимирович

**ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ
ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ
КРОВОТЕЧЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ ГРУПП РИСКА**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Доктор медицинских наук, профессор
Дуванский В.А.

Москва 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	7
Глава 1. Обзор литературы.....	20
1.1. Анатомо-физиологические особенности сосудистой системы желудка.....	20
1.2. Нарушения макро- и микроциркуляции в желудке при желудочно-кишечном кровотечении.....	29
1.3. Роль патогенетических факторов в развитии эрозивно-язвенного кровотечения из пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у больных пожилого и старческого возраста.....	33
1.4. Этиопатогенез эрозивно-язвенного процесса в верхних отделах желудочно-кишечного тракта у больных в состоянии стресса.....	38
1.5. Роль патогенетических факторов в развитии кровотечения из пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у больных абдоминальной ишемической болезнью.....	44
1.6. Диагностическая эзофагогастродуоденоскопия при желудочно-кишечном кровотечении.....	48
1.7. Лазерная доплеровская флоуметрия.....	49
1.8. Конъюнктивальная биомикроскопия.....	52
1.9. Современное состояние лечебной эндоскопии при желудочно-кишечном кровотечении.....	53
Глава 2. Клиническая характеристика обследованных больных, методы диагностики и лечения.....	60
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	60
2.2. Методы диагностики.....	71
2.2.1. Исследование гемокоагуляции.....	71
2.2.2. Определение протромбинового времени.....	71
2.2.3. Определение объема циркулирующей крови.....	72
2.2.4. Исследование клеточного и гуморального иммунитета.....	72

2.2.5. Ультразвуковое исследование артерий брюшной полости.....	73
2.2.6. Диагностическая эзофагогастроуденоскопия.....	74
2.2.7. Морфологическое исследование биопсийного материала.....	75
2.2.8. Диагностика <i>Helicobacter pylori</i>	75
2.2.9. Исследование базальной кислотности желудка.....	76
2.2.10. Лазерная доплеровская флоуметрия.....	77
2.2.11. Иммуногистохимическое исследование эндотелия микрососудов желудка.....	79
2.2.12. Криофрактографическое исследование эндотелия микрососудов желудка.....	79
2.2.13. Сканирующая электронная микроскопия коррозионных препаратов	80
2.2.14. Конъюнктивальная биомикроскопия.....	80
2.3. Лечение больных с желудочно-кишечным эрозивно-язвенным кровотечением.....	81
2.3.1. Остановка кровотечения с помощью аргоноплазменной коагуляции.....	82
2.3.2. Остановка кровотечения с помощью оксида азота.....	83
2.3.3. Основные принципы лечебной тактики.....	85
2.4. Статистическая обработка материала.....	87
Глава 3. Результаты комплексного обследования больных с эрозивно- язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненных кровотечением.....	88
3.1. Результаты обследования больных 1-й группы.....	88
3.2. Результаты обследования больных 2-й группы.....	97
3.3. Результаты обследования больных 3-й группы.....	105
Глава 4. Результаты лечения больных с эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненных кровотечением.....	120
4.1. Результаты лечения больных 1-й группы.....	122

4.2. Результаты лечения больных 2-й группы.....	134
4.3. Результаты лечения больных 3-й группы.....	143
4.4. Сравнительный анализ результатов диагностики и лечения больных трех групп.....	147
Заключение.....	150
Выводы.....	166
Практические рекомендации.....	169
Список литературы.....	170

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИБ – абдоминальная ишемическая болезнь
- АК – арахидоновая кислота
- АТШ - антитромбин Ш
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- ВБА – верхняя брыжеечная артерия
- ГЛ-6-ФД – глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа
- ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИИМ – интегральная импедансометрия
- ИМЯ – индекс меченых ядер
- ИРИ – иммунорегуляторный индекс
- ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции
- ЛДГ - лактатдегидрогеназа
- ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
- МОК – минутный объем крови
- МНО – международное нормализованное отношение
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ОПС – общее периферическое сопротивление
- ОЦК – объем циркулирующей крови
- ОЭЯП – острые эрозивно-язвенные поражения
- ПВС – постоянное внутрисосудистое свертывание крови
- ПДС – пиковая диастолическая скорость
- ПДФ – продукты деградации фибрина/фибриногена
- ПИ – пульсативный индекс
- ПМ – параметр микроциркуляции
- ПСС – пиковая систолическая скорость

РИ – резистивный индекс
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
СДГ - сукцинатдегидрогеназа
СЗП – свежезамороженная плазма
СИ – сердечный индекс
СКО – среднее квадратичное отклонение
СЭМ – световая электронная микроскопия
СЭМКП – световая электронная микроскопия коррозионных препаратов
ТВ – тромбиновое время
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия
Тц – тромбоциты
УИ - ударный индекс
УО – ударный объем
ФГ – фибриноген
ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца
ХИБОП – хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения
ЦВД – центральное венозное давление
ЧС – чревный ствол
ЯГДК – язвенные гастродуоденальные кровотечения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Среди причин желудочно-кишечных кровотечений наиболее частыми являются острые эрозивно-язвенные поражения (ОЭЯП) желудка и двенадцатиперстной кишки или «стресс-язвенный синдром» [81,151, 234, 247, 337].

По данным последних лет, острые изъязвления слизистой на вскрытии обнаруживаются в 24% наблюдений, а при невыборочной эзофагогастродуоденоскопии у 50-100% пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [102, 104, 123, 198, 221, 303]. Кровотечение из острых язв гастродуоденальной зоны может развиваться вследствие нарушения целостности слизистой оболочки, приводящего к обнажению глубоких сосудов, их эрозии; проникновения крови через стенку сосуда (per diapedesum) вследствие повышения проницаемости; нарушения свертывающей системы крови [148,194, 197, 268].

Важность проблемы возрастает, прежде всего, в связи со старением населения и увеличением мультморбидности пациентов с острыми гастродуоденальными кровотечениями, составляющими основную и наиболее тяжело поддающуюся лечению группу [5, 27, 34, 58, 302, 304].

Летальность среди больных пожилого и старческого возраста остается высокой и колеблется в широких пределах от 3,3 до 12% [39, 123, 136, 207, 271, 302, 350, 386], а при рецидиве кровотечения послеоперационная летальность достигает 23 – 50% [20, 48, 49, 105, 122, 209, 237, 296].

Наиболее частыми заболеваниями у этих пациентов являются атеросклероз, гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность [61, 103, 251, 385, 397]. При ишемической болезни сердца возрастает активность

тромбоцитарного и коагуляционного звена гемостаза [226, 311, 321, 377]. С возрастом сосудистый эндотелий меньше синтезирует ряд вазоактивных компонентов, факторов ферментативного фибринолиза, эндотелий-релаксирующего фактора, оксида азота, в связи с чем сохраняется тенденция к гиперкоагуляции [46, 169, 184, 264, 298]. Исходный гиперкоагуляционный синдром у больных с сердечной патологией, заболеваниями опорно-двигательного аппарата являются частыми причинами острых эрозивно-язвенных поражений слизистой гастродуоденальной области, осложненных кровотечением [60, 63, 89, 100, 248, 270, 322, 350, 369].

Увеличение числа больных пожилого и старческого возраста порождает многие этические, социальные, экономические и медицинские проблемы в большинстве развитых стран [42, 44, 54, 67, 116].

Стресс-повреждения слизистой оболочки желудка, проявляющиеся острыми эрозиями и язвами [85, 220, 177, 182, 285, 319], часто возникают у обожженных, у больных после тяжелых травм и операций [6, 35, 114, 200, 204, 288], у 2,8% пациентов после операций на сердце и крупных сосудах [83, 161, 257, 272], у 2/3 больных после обширных операций на органах брюшной полости [66], у 22% пациентов после операций на органах забрюшинного пространства [55].

Выполнение продолжительных и травматичных операций нередко сопровождается перестройкой центральной и региональной гемодинамики, что приводит к ухудшению микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки [51, 75, 214, 230]. У многих пациентов развивается парез желудка и кишечника с усилением гастродуоденального рефлюкса, что является дополнительным фактором, неблагоприятно воздействующим на слизистую оболочку. У 40% пациентов профилактическая терапия оказывается мало эффективной [18, 43, 68, 73, 256, 266, 273].

В последние годы внимание клиницистов привлекает абдоминальная ишемическая болезнь (АИБ) [8, 53, 84, 190]. А.В.Покровский [92, 171]

установил, что у пациентов с гипертонической болезнью, с атеросклерозом венечных артерий сердца, артерий головного мозга непарные висцеральные ветви брюшной аорты поражаются в 73,5% случаев. Диагностика АИБ затруднена из-за отсутствия патогномичных симптомов для хронической ишемии органов пищеварения [108, 128]. Эрозивно-язвенные процессы в желудке и 12-перстной кишке отмечаются при стенозе чревного ствола у 18% больных, при компрессионном стенозе чревного ствола – у 20-27%, при поражении верхней брыжеечной артерии – у 50% пациентов [38]. Даже современные методы диагностики не способствуют ранней диагностике, в связи с чем невозможно провести адекватное хирургическое лечение [86, 95, 109, 112].

Отечественные хирурги А. А. Курыгин (2004), А. А. Щелогев (1993), О.Н. Асанов (1992), М. П. Королев (1995), А. И. Горбашко (1982) тщательно изучали вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения острых эрозий и язв верхних отделов пищеварительного тракта. До сих пор не потеряла актуальности проблема определения лечебной тактики при гастродуоденальных кровотечениях (ГДК), включающая способы гемостаза, объем экстренных диагностических методик и определение показаний к оперативному лечению [106, 135, 141, 142, 245,

у больных с хроническими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненными кровотечением, эффективной является лечебная ЭГДС, которая, как правило, заменяет хирургические методы лечения [59, 110, 111, 131, 218, 261].

Однако при множественных, распространенных острых эрозиях и язвах, осложненных кровотечением, эндоскопические способы гемостаза ограничены [13, 24, 105, 228, 275]. Основной акцент делается на медикаментозную терапию, однако у больных групп риска нередко снижена желудочная секреция и отсутствует Нр, поэтому применение ингибиторов протонной помпы и эрадикационной терапии у таких пациентов не способствует остановке кровотечения и не ускоряет эпителизацию эрозий и

язв, что еще больше осложняет лечение и ухудшает прогноз [81, 155, 193, 316]. Полученные данные об угнетении интрагастральной кислотности у больных с эрозивно-язвенными процессами в желудке и двенадцатиперстной кишке при АИБ является обоснованием к исключению из противоязвенной терапии антисекреторных препаратов [144]. Несмотря на множество предполагаемых причин развития рецидивов острых язв у больных АИБ, ведущим является гемодинамический, сосудистый фактор. Их удается предотвратить с помощью цитопротекторов, антигипоксантов и антиоксидантов, назначаемых как на длительный срок в половинной лечебной дозе, так и прерывистыми курсами. Однако единственным способом лечения больных АИБ является хирургический [108, 235].

Исследованиями В.К.Гостищева [50], М.А.Евсеева [67]. М.М. Магомедова [130], В.С.Савельева [186], доказано, что причиной рецидива геморрагии из острой язвы является прогрессирование в ней ишемического некроза на фоне снижения кровообращения в слизистой оболочке желудка из-за кровопотери и наличия язвенного процесса. Поэтому проводимая консервативная терапия гемостатическими, антисекреторными и антихеликобактерными средствами не является профилактикой повторного кровотечения из язвы [124, 125, 250].

Однако, анализируя различные публикации, можно отметить, что не один из существующих методов эндоскопической остановки гастродуоденального кровотечения не позволяет в 100% случаев достигнуть желаемого результата, особенно при диффузном поражении слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ [72, 104, 129, 146, 282, 291, 323].

Вопрос прогнозирования рецидива гастродуоденального эрозивно-язвенного кровотечения и контроля эффективности эндоскопического и консервативного лечения остается определяющим в тактике ведения больного, так как позволяет оценить эффективность гемостаза, уменьшить риск развития или предотвратить повторное кровотечение [14, 121, 133, 185,

250, 321]. Различные клинико-эндоскопические критерии не позволяют достоверно прогнозировать рецидив [188, 313, 326].

Таким образом, актуальность приобретает изучение корреляции гематологических показателей и эндоскопической картины после остановки кровотечения для разработки консервативной терапии, повышающей надежность гемостаза. С этой целью наряду с медикаментозной терапией все шире применяют физические методы стимуляции репаративных процессов [70, 166]. Недостаточная эффективность медикаментозной терапии, наличие нежелательных эффектов лекарственных препаратов обуславливают необходимость использования для лечения больных эрозиями и острыми язвами гастродуоденальной зоны различных физических методов воздействия, таких как, в частности, оксид азота [30].

В течение последних 25-30 лет созданы принципиально новые медицинские приборы, применение которых дает возможность повысить эффективность местного лечения ран, позволяет эффективно бороться с нагноением ран и кровотечением. Аппарат «Плазон» - плазменный скальпель-коагулятор вырабатывает из атмосферного воздуха оксид азота. Основное назначение аппарата «Плазон» – лечение гнойных ран различной этиологии (огнестрельных, минновзрывных и т.д.) [166, 181].

В зависимости от этиопатогенеза эрозивно-язвенного процесса, тяжести кровопотери, характера кровотечения, локализации и размеров острых язв и эрозий, изменений гематологических показателей мы решили изучить роль эндоскопического комбинированного гемостаза в лечении больных.

Степень разработанности темы

Диагностика и лечение больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочнокишечного тракта, осложненными

кровотечением, у больных групп риска остается одной из сложных и нерешенных проблем хирургии [Дикарева Е.А., 2015; Мармыш Г.Г., 2018; Rainsford K.D., 2017].

Анализ состояния проблемы лечения больных групп риска свидетельствует о том, что в настоящее время имеющийся лечебно-диагностический алгоритм не позволяет избежать рецидива кровотечения и у 23-50 % пациентов приводит к летальному исходу. В связи с этим актуальным является разработка лечебно-диагностического алгоритма с использованием не только эндоскопических и медикаментозных, но и новых физических методов лечения, которые, с учетом опыта их использования в других областях медицины и с учетом особенностей патогенеза острых эрозивно-язвенных кровотечений, должны улучшить в целом результаты лечения этого контингента пациентов. Таким образом, проблема лечения больных групп риска с желудочно-кишечным кровотечением, причиной которого являются острые эрозивно-язвенные поражения, является актуальной, требует разработки способов профилактики рецидива кровотечения и улучшения качества жизни больных.

Цель исследования – разработать программу лечения и профилактики эрозивно-язвенных кровотечений у больных групп риска за счет применения комбинированного эндоскопического гемостаза, медикаментозной терапии и физических методов лечения.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения острых эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненных кровотечением, у больных групп риска.

2. Оценить эффективность комбинированного эндоскопического гемостаза при острых эрозивно-язвенных кровотечениях из желудка и двенадцатиперстной кишки у больных групп риска.
3. Изучить влияние оксида азота на ангиогенез и обосновать возможность его применения в комбинированной терапии для остановки кровотечения.
4. Оценить изменения микроциркуляции слизистой желудка у больных с желудочно-кишечным кровотечением и влияние на нее экзогенного оксида азота.
5. Изучить изменения рельефа слизистой желудка у больных с желудочно-кишечным кровотечением и роль комбинированного эндоскопического гемостаза в восстановлении нормального рельефа.
6. Изучить скорость эпителизации эрозий и острых язв у больных групп риска и влияние на нее комплексной терапии с включением оксида азота.
7. Разработать лечебно-диагностический алгоритм при кровотечениях у больных групп риска в зависимости от источника кровотечения по критерию Forrest, нарушений микроциркуляции слизистой оболочки желудка, нарушений местного и гуморального иммунитета.

Научная новизна

- Выявлены особенности клинической картины эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области, осложненных кровотечением, у больных пожилого и старческого возраста, пациентов в состоянии стресса, больных абдоминальной ишемической болезнью.

- Благодаря использованию лазерной доплеровской флоуметрии и электронномикроскопических исследований биопсийного материала, взятого до и после остановки кровотечения, установлен характер нарушений микроциркуляции слизистой желудка у больных групп риска и патогенетически обоснована терапия экзогенным оксидом азота в комплексном лечении больных.
- Разработана лечебно-диагностическая программа при желудочно-кишечном кровотечении у больных групп риска, включающая эзофагогастродуоденоскопию для установления источника и интенсивности кровотечения, проведение комбинированного эндоскопического гемостаза и терапию экзогенным оксидом азота для ускорения репарации эрозивно-язвенных повреждений и профилактики рецидива кровотечения за счет нормализации микроциркуляции, стабилизации местных иммунных реакций и нормализации гуморального иммунитета

Теоретическая и практическая значимость работы

- Теоретическая значимость работы заключается в том, что получены данные о механизмах влияния оксида азота на ангиогенез, позволяющие обосновать его применение для остановки диapedезного кровотечения и профилактики его рецидива у больных групп риска..
- Разработанный алгоритм лечения с включением физического метода стимуляции репарации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта – NO-терапии – у больных острыми эрозивно-язвенными поражениями, осложненными кровотечением, является эффективным в комплексном лечении пациентов, не требует дорогостоящего

оборудования, не вызывает осложнений, является доступным и легко выполнимым для врачей эндоскопических и хирургических отделений.

- Анализ результатов лечения больных с применением разработанного алгоритма показал, что гемостаз удается достигнуть у 98,4% пациентов. При этом частота рецидива кровотечения снижается до 2,8%, а репарация острых эрозий и язв ускоряется в 2 раза.

Положения, выносимые на защиту

- Проведенное комплексное обследование больных групп риска, включающее наряду с эзофагогастродуоденоскопией электронную микроскопию, криофрактографию и морфофункциональное исследование биоптатов слизистой оболочки желудка, а также лазерную доплеровскую флоуметрию и конъюнктивальную биомикроскопию, выявило особенности нарушений микроциркуляции у пациентов групп риска.
- Разработанный алгоритм лечения больных с применением физических методов лечения у больных с тяжелой соматической патологией, и пациентов, перенесших тяжелые оперативные вмешательства, может быть использован в практической деятельности врачей эндоскопических и хирургических отделений. Лечение не вызывает осложнений.
- Разработанный комбинированный метод эндоскопического гемостаза, включающий подслизистую инъекцию 0,005% раствора адреналина в объеме 5 – 20 мл и аргоноплазменную коагуляцию, позволяющий остановить кровотечение у 98,4% больных, отличающийся от

предложенного ранее включением экзогенного оксида азота от аппарата «Плазон».

- При применении экзогенного оксида азота риск рецидива кровотечения удается снизить до 2,8% за счет нормализации микроциркуляции, стимуляции неоангиогенеза, стабилизации местных иммунных реакций, нормализации гуморального иммунитета, восстановления мембранного компонента поврежденных клеток, что в целом ускоряет репаративную регенерацию в 2 раза.

Публикации

Опубликовано 5 монографий, 1 учебное пособие.

Получен патент на изобретение №2594818.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.17 – Хирургия. Медицинские науки, и области исследования п. № 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

***Внедрение результатов диссертационной работы
в практическую медицину***

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФТБУ «ГНЦ лазерной медицины им. О.К.Скобелкина ФМБА России».

Работа выполнялась на базе ФТБУ «ГНЦ лазерной медицины им. О.К.Скобелкина ФМБА России» (директор – доктор мед. наук А.В.Баранов).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Больные с желудочно – кишечными кровотечениями составляют 3 – 6% всех хирургических стационарных больных [90].

Большое разнообразие заболеваний, которые могут осложняться желудочно-дуоденальным кровотечением, является одним из факторов, затрудняющим их успешную диагностику и выбор адекватной лечебной тактики [36, 113, 153].

Среди причин неязвенных кровотечений на первом месте находится эрозивный гастродуоденит (69,4%), далее следует геморрагический гастрит (30%)[26]. Данные различных авторов свидетельствуют о том, что в 79% случаев эрозивно-язвенные поражения локализуются в желудке, в 14% – в двенадцатиперстной кишке, а в 6% случаев – в желудке и двенадцатиперстной кишке [34, 41]. Чаще всего острые эрозивно-язвенные поражения выявляют в теле и кардиальном отделе желудка (74%), редко – в антральном отделе (11%), а все отделы поражаются у 15% пациентов [50, 57, 81].

1.1. Анатомо-физиологические особенности сосудистой системы желудка

Желудок богато снабжен кровеносными сосудами. Самой крупной висцеральной артерией является чревный ствол. диаметром около 8 мм. Артериальную сеть желудка составляют левая желудочная артерия, правая желудочная артерия, правая желудочно-сальниковая артерия, левая желудочно-сальниковая артерия и короткие желудочные артерии (рисунок 1). Желудок и начальная часть двенадцатиперстной кишки кровоснабжаются от

чревного ствола. Основной коллатеральный путь между системами верхней и нижней брыжеечных артерий – дуга Риолана. Между системами трех непарных ветвей аорты существуют крупные анастомозы, по которым кровь может двигаться в любом направлении и кровообращение в трех висцеральных артериях представляет собой единый сосудистый бассейн. Если развивается стеноз или окклюзия одной или нескольких артерий, тогда меняется направление кровотока по коллатералям, но эта компенсация неполноценная.

Желудочные и желудочно-сальниковые артерии анастомозируют, образуя вокруг желудка артериальное кольцо. Артериальные дуги, окружающие желудок, являются функциональным приспособлением, необходимым для желудка как для органа, меняющего свою форму и размеры при сокращении и растяжении конечных артериальных разветвлений.

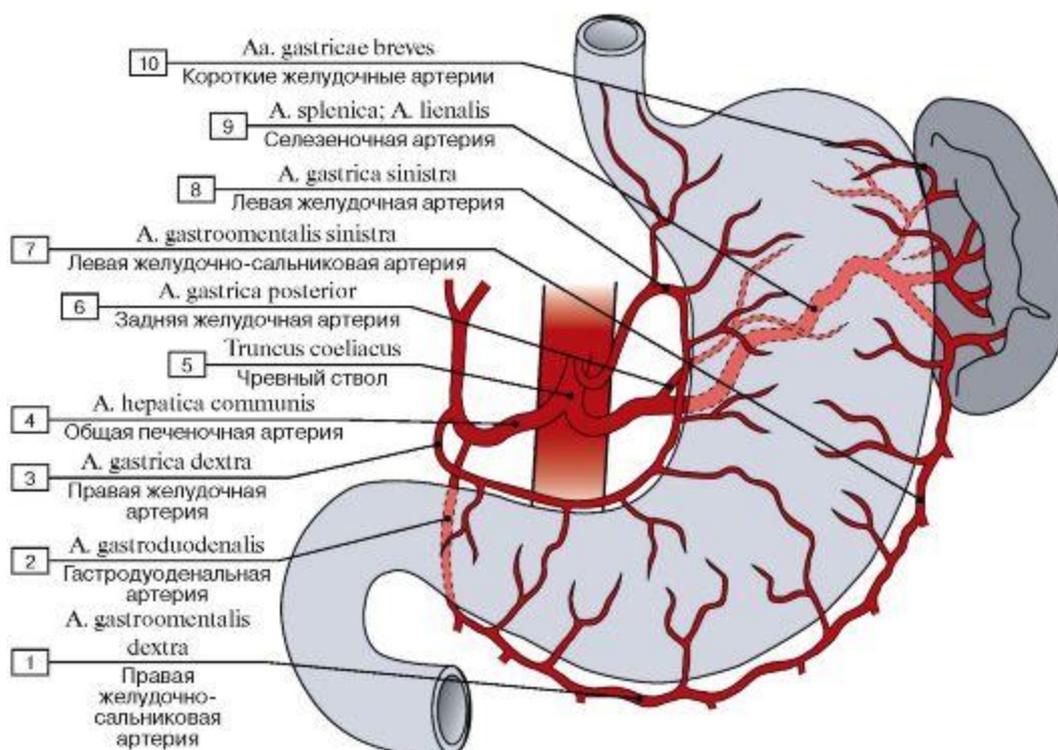


Рисунок 1. Артериальная сеть желудка

Как видно, в обеспечении нормальной трофики желудка и 12-перстной кишки решающее значение имеют васкуляризация и состояние микроциркуляции. При этом даже умеренное снижение кровотока отражается на резистентности слизистой оболочки желудка, сопровождаясь нарушениями защитного барьера.

Таким образом, по анатомическому строению сосудистая сеть желудка представляет единое целое с многообразной по архитектонике сетью анастомозирующих друг с другом сосудов, что обеспечивает широкую зону кровообращения во всех направлениях и на различных уровнях. Лигатура части магистральных артерий не приводит к заметным нарушениям кровоснабжения желудка, и только деваскуляризация на 90% оказывает более или менее продолжительное влияние на их структуру и функцию. Вот почему кровообращение желудка подчиняется закону «все или ничего».

Несмотря на столь богатую сеть анастомозов, в желудке имеются потенциальные участки ишемии, особенно вдоль малой кривизны. В пилорическом отделе желудка преобладают узкие сосуды, а в области привратникового жома, кардии и свода – широкие сосуды, отходящие почти под прямым углом. Весьма интересен главный коллектор, питающий стенку желудка, – подслизистое артериальное сплетение (1 на рисунке 2). Если в стенке желудка артерии образуют богатую сеть анастомозов, то в подслизистой оболочке имеется ряд сосудов, не анастомозирующих друг с другом и дающих в слизистую оболочку артерии типа конечных сосудов. Артерии подслизистого артериального сплетения кровоснабжают как мышечную, так и слизистую оболочку. Множество коротких конечных ветвей (2 на рисунке 2) подслизистых артерий поднимаются под прямым углом к люминальной поверхности. Этот факт и лежит в основе теорий, считающих язву желудка результатом расстройства кровообращения в этих конечных артериальных разветвлениях.

Кровеносным сосудам подслизистого слоя, как и сосудам других слоев желудка, свойственна извилистость, особенно в кардиальном отделе и в области привратника. Сосуды подслизистого слоя мелкого калибра, в подслизистом слое мало анастомозов. В отдельных случаях сосуды могут обвивать друг друга вплоть до образования клубков, спиралей, завитков, в виде восьмерок и других причудливых форм. Эта система является прямым продолжением левой и правой желудочных артерий, а не самого сплетения, что отягощает кровоснабжение желудка.

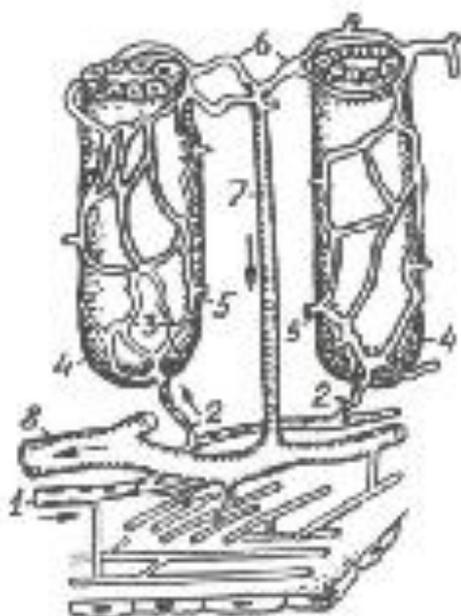


Рисунок 2. Микроциркуляторное русло желудка

Около основания слизистой оболочки артерии распадаются на капилляры (3 на рисунке 2). Капилляры кровоснабжают индивидуальные желудочные железы (4 на рисунке 2) соответствующей области, однако смежные территории связаны множеством анастомозов (5 на рисунке 2). Артериальные микрососуды расположены горизонтально, вдоль мышечной пластинки слизистой оболочки. От них перпендикулярно к поверхности

отходят капилляры, которые поднимаются до эпителиальной выстилки и образуют сеть, окружающую железы.

Со стороны люминальной поверхности сосуда образуют вокруг устьев желез как бы сотообразную сеть капилляров (6 на рисунке 2) с редко расположенными прямыми венулами (7 на рисунке 2), которые опускаются вертикально вниз для соединения с сосудами венозного подслизистого сплетения (8 на рисунке 2).

Расстройство кровообращения в стенке желудка как причина появления язвы были выдвинуты Вирховым в 1852 году. Он считал, что анатомические изменения в стенке сосудов желудка, вызывая ишемию данного участка, нарушают сопротивление слизистой оболочки перевариванию ее желудочным соком. В различных вариантах эта идея отразилась в целом ряде теорий язвы желудка.

Развивающаяся в результате кровопотери очаговая ишемия включает не только нарушения процессов клеточного метаболизма, но и ведет к поражению структурных элементов в соответствующих участках органа. В первую очередь нарушения связаны с изменениями ангиоархитектоники, следствием чего является резкое снижение трофики тканей и нарушение процессов регенерации [174].

Как показали экспериментальные и клинические исследования [11, 160, 165], при тканевой гипоксии и ишемии в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны развивается комплекс патобиохимических процессов: замедление тканевого метаболизма, разобщение окисления и фосфорилирования, накопление недоокисленных продуктов, свободных жирных кислот, ионов кальция, наблюдается сдвиг аэробных и анаэробных процессов в сторону преобладания первых, сопровождаясь нарушением синтеза макроэргических соединений и обмена нуклеиновых кислот. В период уменьшения гипоксии и ишемии значительно повышается уровень АТФ, хотя полной нормализации активности цикла Кребса (трикарбоновых кислот) и энергетического обмена не происходит.

Патологические процессы, происходящие в кровеносных микрососудах, описаны в некоторых монографиях, посвященных проблеме желудочно-кишечных кровотечений [180], тогда как описание процесса восстановления системы микроциркуляции стенки желудка, т.е. неоваскулогенеза, практически полностью отсутствует. Необходима коррекция тканевой гипоксии, так как в результате гипоксии происходит резкое снижение эндогенного оксида азота, что приводит к истощению и извращению компенсаторной способности эндотелия, снижению антиоксидантной защиты, клеточного и гуморального иммунитета [40, 80].

Одной из важных характеристик эндотелия является его функционирование в системе образования трансэндотелиальных каналов, через которые осуществляется питание окружающих микрососуды тканей. Эндотелиоциты играют ведущую роль в процессе неоангиогенеза. Популяции эндотелиальных клеток в норме имеют низкие показатели пролиферативной активности из-за контактного торможения. Если происходит регенерация сосуда, митотическая активность этих клеток возрастает, что способствует новообразованию капиллярных сетей [233].

Эндотелий микрососудов проницаем для воды и водорастворимых веществ. Наибольшее количество жидкости проникает через клеточную мембрану эндотелиоцитов благодаря наличию плазмолеммальных пузырьков, трансэндотелиальных каналов и фенестр [75].

Общее число плазмолеммальных пузырьков в эндотелиоците составляет 10000-15000. При этом меньшая их доля располагается в цитоплазме, в то время как большая часть связана с поверхностью эндотелиальных клеток. Плазмолеммальные пузырьки, связанные с цитолеммой, называются кавеолами. Полученные данные показали, что плотность кавеол в эндотелии капилляров различных органов неодинакова [233].

Острые гастродуоденальные эрозии и язвы возникают из-за выраженных нарушений микроциркуляции и функциональных расстройств

желудка и двенадцатиперстной кишки [65, 159]. При нарушениях в системе антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов больных эрозии и язвы постоянно рецидивируют [93, 165, 178].

В патогенезе эрозивно-язвенных поражений ЖКТ имеют значение следующие факторы [10, 99, 123, 366]:

- ишемия слизистой оболочки желудка и ДПК;
- повреждение слизистого барьера;
- обратная диффузия ионов водорода;
- заброс содержимого ДПК в желудок;
- токсическое воздействие желчных кислот, алкоголя, салицилатов, кортикостероидов, химиопрепаратов, мочевины;
- уменьшение продукции защитной слизи;
- подавление образования коллагена и эпителизации;
- повышенное сдувание клеток;
- травма (при рвоте или желудочным зондом);
- развитие патогенной микрофлоры (в том числе *Нр*);
- гиперсекреция кортизола;
- уровень метаболизма;
- состояние местного иммунитета.

Утверждение – «нет кислоты – нет язвы», выдвинутое в 1910г. Schwartz, до сих пор остается в силе.

При нарушениях эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки происходит стаз кислого желудочного содержимого в ней и повреждается слизистую. При этом играет роль не повышенное кислотообразование в желудке, а длительный сдвиг дуоденального рН к низким показателям вследствие нарушения моторики ДПК. Из-за диффузии ионов H^+ в слизистую кишки развивается ацидоз, активируются кислые катепсины в лизосомах клеток. Происходит деструкция лизосом клеток, блокируются ингибиторы сывороточных протеаз, активируется калликреин-кининовая,

фибринолитическая и свертывающая системы. Это приводит к нарушению микроциркуляции в тканях слизистой с развитием отека, ишемии, некрозов, т.е. к образованию эрозий и язв [230].

В желудке кислотно-пептический фактор не может воздействовать повреждающим образом на слизистую оболочку, так как от обратной диффузии ионов H^+ ее предохраняет защитный слой слизи [10]. Если нарушается регуляция антирефлюксной функции привратника, происходит заброс дуоденального содержимого в желудок и повреждается защитный слизистый слой. Причиной повреждения слизистой оболочки является региональная гипоксия, ретродиффузия ионов H^+ , воспалительно-клеточная инфильтрация слизистой оболочки. В связи с этим нарушается система перекисного окисления липидов, функции циклических нуклеотидов, циклооксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты. Обратная диффузия ионов H^+ в слизистую оболочку ведет к истощению интрацеллюлярной буферной системы, высвобождению соляной кислоты, гистамина, простагландина E , кининов, пепсина, активации клеточной ферментной системы. Их взаимодействие вызывает нарушение физиологической регенерации, дестабилизацию защитного барьера и образование язвы.

1.2. Нарушения макро- и микроциркуляции в желудке при желудочно-кишечном кровотечении

В результате нарушений микроциркуляции происходит декомпенсация метаболических процессов в слизистой желудка. Эти нарушения метаболизма играют важную роль в усилении факторов внутрижелудочной агрессии по отношению к факторам защиты, что и приводит к развитию острых изъязвлений.

При кровопотере нарушение в системе МЦ проходит 3 стадии [28, 75]:

- 1-я стадия – вазоконстрикция.

- 2-я стадия – спазм артериол, дилатация капилляров и венул.
- 3-я стадия – общая дилатация микрососудов.

В результате спазма сосудов происходят нарушения реологических свойств крови, возникает ацидоз, гиперкапния, повышается периферическое сопротивление сосудов.

В результате снижения тканевой перфузии развивается гипоксия. В этой стадии интенсивная терапия эффективна.

Если эти изменения не купируются, развивается срыв компенсации системы микроциркуляции. Происходит раскрытие микрососудов, застой крови в венулах, в капиллярах и в метартериолах. Восстановить тонус венул и артериол не удастся.

Наряду с сосудами гемомикроциркуляции, закономерную динамику претерпевает и лимфатическое звено микроциркуляторного русла [75]. Повышение гидростатического давления в веноулярном колене в условиях гемодинамической перегрузки приводит к пропотеванию жидкости и белков в интерстициальную ткань. При этом резко возрастает местное тканевое давление, следствием чего является усиленная реабсорбция жидкости и микромолекул лимфатическими капиллярами. Концентрация белков в лимфатических сосудах при этом увеличивается в 2 и более раз. Продолжающееся накопление отечной жидкости постепенно изменяет местное лимфообращение. Лимфатическая система начинает работать на пределе, развивается декомпенсация и этого отдела микроциркуляторного русла. Склероз и запустевание лимфатических терминалей с нарушением их дренажной функции ведут к значительным метаболическим нарушениям.

Нарушения органного и внеорганного кровообращения при кровотечениях изучены главным образом в отношении головного мозга, миокарда, печени, почек. Данные о нарушениях кровообращения в желудке и их влияние на метаболические и регенераторные процессы весьма немногочисленны.

В.Ф. Колышкин и соавт. [99] изучали резецированные желудки 52 больных, оперированных в связи с продолжающимся кровотечением из язвы желудка в условиях выраженной анемии (18 пациентов) и в различные сроки после остановки кровотечения при нормальных или близких к ним показателях общей гемодинамики (22 человека). Контрольную группу составили 12 пациентов, которым резекция желудка произведена по поводу хронической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки без признаков кровотечения и анемии. Для исследования иссекали из резецированного желудка кусочки его стенки ближе к проксимальному краю резекции на максимальном удалении от пораженной области.

У больных, страдавших язвенной болезнью без признаков кровотечения, в резецированных желудках выявлена картина хронического неатрофического гастрита.

При исследовании желудков, резецированных на высоте кровотечения из хронических язв, отмечена резко выраженная анемизация и отечность стенки органа, т.е. кровопотеря вызывает в стенке желудка изменения, характерные для гипоксии, которые выражаются неравномерным полнокровием мелких сосудов с отеком их стенки, свежими кровоизлияниями, отеком собственного слоя слизистой оболочки и подслизистого слоя. Отек стромы подслизистого и слизистого слоев характерен для выраженной гипоксии.

Морфологическая картина у больных, оперированных в ранние сроки после остановки кровотечения и возмещения кровопотери, отличалась положительной динамикой, но все еще не соответствовала морфологической картине у пациентов группы сравнения.

Проведенный анализ состояния различных структур желудка показал, что в участках органа, отдаленных от основного патологического очага, явившегося источником кровотечения, наблюдались существенные сдвиги деструктивно-дистрофического характера и морфологические признаки нарушения микроциркуляции.

Выявленные изменения в структуре желудка в основном зависят не столько от причины, вызвавшей кровотечение, сколько от степени и продолжительности кровопотери. Более значительные нарушения характерны для массивной кровопотери или повторных кровотечений с длительным периодом некомпенсированной гиповолемии.

Описанные изменения характерны для гипоксических состояний, и нарушения микроциркуляции можно отнести к значительным и выраженным. Характер описанных нарушений меняется по мере восстановления гемодинамики и ликвидации анемии, однако даже через 2 – 3 недели после остановки кровотечения в желудке остаются дистрофические изменения. Перестройку желез вплоть до развития атрофического гастрита можно рассматривать как проявление длительной анемии и гипоксии.

Кровопотери стимулирует симпатoadреналовую систему. Активность ее зависит от скорости и степени кровопотери и снижения уровня АД. Массивная кровопотеря вызывает значительное увеличение количества катехоламинов (в 300 раз), альдостерона и глюкокортикоидов [194]. Они изменяют тонус сосудов и проницаемость капилляров. За счет сокращения сосудов кожи, органов брюшной полости, легких возможна компенсация кровопотери до 10% ОЦК - централизация кровообращения. Если кровотечение продолжается, наступает спазм сосудов и органы оказываются обескровленными. Это проявляется снижением систолического объема, пульсового давления, тахикардией.

При уменьшении скорости кровотока по капиллярам увеличивается вязкость крови. Среднее капиллярное давление снижается, а коллоидно-осмотическое давление остается стабильным, что ведет к поступлению жидкости из интерстиция в венозный конец капилляра. При остром кровотечении снижается объем циркулирующей крови (ОЦК), что приводит к гипотонии и гипоксии тканей. В результате интенсивной нейровегетативной и эндокринной деятельности происходят изменения в системе центральной гемодинамики, микроциркуляции, внешнего дыхания,

крови, метаболизме и в системе общей неспецифической резистентности организма [247].

1.3. Роль патогенетических факторов в развитии эрозивно-язвенных процессов в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке у больных пожилого и старческого возраста

Согласно классификации ВОЗ (2000), выделяют больных пожилого возраста (60 – 75 лет), старческого возраста (75 – 90) и долгожителей (старше 90 лет). Медицинские проблемы больных пожилого и старческого возраста определяются физиологическими проблемами основ старения организма и нередко различными сопутствующими заболеваниями [54].

Скорость развития большинства возрастных изменений значительна не в старости, а в более ранние возрастные периоды. Особенно существенно изменяются многие важные стороны обмена и функции в возрасте 50 – 59 лет. Именно в этом возрасте у многих людей наступают существенные изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и т.д. [224]. Это создает предпосылки для развития в более позднем возрасте грубой патологии.

У больных пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями снижены компенсаторные и регенераторные способности организма. Распространенный атеросклероз препятствует спазму аррозированного сосуда, это ведет к тяжелой кровопотере и снижается эффективность эндоскопических методов гемостаза [138].

Еще в 1925 г. Linder, Levin, Hauser G. отмечали, что сосуды органов брюшной полости, в том числе желудка, особенно в старческом возрасте, склонны к артериосклерозу, нередко в виде местного, изолированного

поражения. Так, Levin, Hamburger, Hasenfld, Kunnel, Spand K. (1948), исследуя сосуды желудка у больных разного возраста, пришли к выводу, что атеросклероз может поражать только сосуды желудка.

И.И.Мечников [140] одним из первых пытался установить закономерности возрастных изменений в различных клеточных структурах организма. Он отмечал у стариков атрофию нормальных тканей и замену их гипертрофированной соединительной тканью.

А.А.Богомолец [23] считал, что соединительная ткань является активным участником и регулятором обмена веществ в организме. От соединительной ткани во многом зависит питание, трофика органов, переход веществ через так называемые биологические барьеры: из крови в ткань и обратно. Вот почему изменения соединительной ткани влияют на кровоснабжение органов, вызывая в них значительные сдвиги.

При старении изменяется не только количество элементов соединительной ткани, но и качественный их состав. Эти изменения соединительной ткани с возрастом вызывают кислородное голодание, ухудшение питания и ведут к гибели специфических клеток. Гибель же этих клеток ведет к дальнейшей активизации разрастания соединительной ткани. Возникает своеобразный порочный круг.

Элементы соединительной ткани могут определять межклеточный транспорт пластических веществ, способствовать восстановлению структуры клетки. Поэтому на определенных этапах процесса старения увеличение числа клеточных элементов соединительной ткани может иметь и приспособительное значение, способствуя поддержанию обмена специфических клеток органа.

У организма существуют общие и специфические средства защиты. Вне зависимости от того, что угрожает организму, чем вызвана напряженная деятельность, должны возникнуть сходные сдвиги в деятельности сердечно-сосудистой системы и дыхания, в обмене тканей. Существуют и специфические защитные механизмы, например, иммунные реакции.

Определенный уровень образования антител поддерживается в старости при участии большего количества иммунокомпетентных клеток, а у молодых – за счет большей активности каждой иммунокомпетентной клетки, за счет больших возможностей биосинтеза белка в них [259, 320].

При старении наступают изменения во всех звеньях системы гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников. Эти изменения ведут к тому, что при старении быстрее возникает фаза истощения адаптационного синдрома, сокращение приспособительных возможностей организма [22].

По данным З.В.Султанаевой [210], J.W.Devlin (300), у больных пожилого и старческого возраста с тяжелой легочно-сердечной недостаточностью кислотно-пептический фактор не влияет на образование язв желудка, а важную роль играет снижение регенераторной способности слизистой оболочки гастродуоденальной области в условиях дыхательных расстройств.

Атеросклероз – основная причина ИБС и гипертонической болезни. При атеросклерозе происходит высвобождение цитокинового каскада, включая интерлейкин-1 (IL-1) и альфа-фактор некроза опухоли (альфа-ФНО). Это приводит к развитию воспаления в сосудистой стенке, нарушается ламинарность тока крови и активируется прокоагулянтный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаза [164, 174].

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о возникновении эрозий при заболеваниях сердечно-сосудистой системы за счет снижения кровотока в слизистой оболочке желудка. Ишемия значительно нарушает скорость очищения слизистой оболочки от обратной диффузии ионов водорода, и в этих условиях нарушается равновесие между концентрацией ионов водорода в просвете желудка и кровотоком слизистой оболочки. Локальная гипоксия ее отдельных участков ведет к интерстициальному отеку, ацидозу, которые возникают в результате повышения проницаемости капилляров, наблюдаемого при повреждении защитного барьера слизистой оболочки [26, 242].

У больных пожилого и старческого возраста часто имеет место хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В результате хронического рецидивирующего воспаления слизистой бронхов изменяются функции макрофагов, лимфоцитов, фибробластов, гранулоцитов, которые выделяют медиаторы воспаления, влияющие на состояние слизистой гастродуоденальной зоны [232]. Очень важную роль в этих процессах играют фибробласты, которые стимулируют выработку коллагена, влияют на гуморальный иммунитет, активируют тромбоцитарный фактор роста, стимулируют выработку противовоспалительных цитокинов. Синтезируемые в слизистой оболочке бронхов продукты метаболизма соединительной ткани и протеазы приводят к развитию отека и полнокровия слизистой оболочки желудка в результате процесса кининогенеза под действием эластазы крови. У больных хронической обструктивной болезнью легких в период ее обострения повышается нейтрофильная инфильтрация и содержание гликозаминогликанов в слизистой оболочке желудка. Более полное представление о влиянии воспаления, имеющего место в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны у больных ХОБЛ, складывается при изучении роли местного гуморального и клеточного иммунитета, структурной основой которого является лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками [209, 232].

У больных пожилого и старческого возраста нередко первым и единственным признаком кровотечения является коллапс, и треть таких больных погибает от кровотечения еще до появления у них рвоты или мелены. По данным М.А.Евсеева [67], рвота кровью или рвота типа «кофейной гущи», мелена наблюдаются только у 36 – 37% больных с эрозивно-язвенным кровотечением.

Трудности диагностики кровотечения у этой категории больных приводят к резкому увеличению летальности, снизить которую можно благодаря ранней диагностики и своевременного адекватного лечения

пациентов с острыми язвами и эрозиями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечением [111, 120].

1.4. Этиопатогенез эрозивно-язвенного процесса у больных в состоянии стресса

Н. Selye определил стресс как состояние организма, при котором в результате действия на организм любого фактора определенной силы происходит активизация гипофиза, а затем коры надпочечников. Возникает стресс – состояние напряжения, сказывающееся на адаптации организма. Развивается общий адаптационный синдром. В 1936-1950 г.г. Н. Selye предложил свою гормональную теорию, в соответствии с которой стресс способствует увеличению продукции кортикотропина, который, в свою очередь, стимулирует надпочечники. Это вызывает гиперсекрецию кортикостероидов, которые стимулируют желудочную секрецию и ослабляют слизистый барьер. Гиперсекреции глюкокортикоидов и катехоламинов угнетает клеточное деление, т.е. происходит реактивное торможение митозов, в результате чего повреждается слизистая оболочка и образуются острые эрозии и язвы [114, 132, 361, 363].

Впервые острую язву описал Th. Billroth (1867) после операции струмэктомии. Частота возникновения острых эрозий и язв ЖКТ в послеоперационном периоде зависит от объема проведенной операции и составляет от 1% при ортопедических операциях [4, 285, 288, 301] и операциях на сердце и сосудах [83, 161, 257, 272]. Однако после обширных операций на органах брюшной полости и забрюшинного пространства они образуются у 70% пациентов [55, 66, 204]. У больных, не имевших в анамнезе заболеваний ЖКТ, острые эрозии и язвы возникают даже после аппендэктомии и грыжесечения [337].

Сроки возникновения острых изъязвлений после операций, термических травм и стрессовых ситуаций, по данным эндоскопических исследований, колеблются от 3 до 5 суток [157, 258]. По отношению ко всем язвам ЖКТ ранние «истинные» стрессовые язвы составляют 80%, а у 20% пациентов стрессовые язвы возникают в фазе дистрофии слизистой в более отдаленные сроки после стресса [35, 208].

В развитии острых эрозий и язв ЖКТ играет роль процесс ишемии-реперфузии [214]. В результате гипоксии происходит гибель клеток, нарушается продукция слизи и простагландинов, секреция бикарбонатов. Снижение обратной диффузии ионов водорода способствует повышению внутрижелудочной кислотности, что приводит к активации пепсина, усиливающего повреждение слизистой. Обычно эрозии эпителизируются в течение 10-14 дней [266].

Стресс-обусловленные повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта проявляются кровотечением у 5-25% больных [76, 192].

По данным В.Е.Лешковой [125], различают скрытое кровотечение, при котором определяется «скрытая» кровь в желудочном содержимом и в кале; явное кровотечение с умеренным снижением гемоглобина в течение нескольких дней, меленой и кровью в назогастральном зонде; клинически значимое кровотечение, сопровождающееся снижением АД, гемоглобина, при котором необходима гемотрансфузия.

Наиболее высокая летальность отмечается при клинически значимом кровотечении (49%), которое является самым неблагоприятным в прогностическом плане [289, 300] в связи с развитием органной дисфункции [299, 341]. Наиболее низкая летальность (9%) при скрытом или явном кровотечении [329].

Кровотечения из стрессовых язв ЖКТ остаются камнем преткновения в выборе лечебной тактики. Общность терминов «острая язва» в описании стрессовых язв и обострения язвенной болезни с формированием глубокой хронической язвы или объединение столь разных субстратов единой

статистикой до сих пор не позволяют сравнивать и оценивать результаты многих публикаций из-за анализа принципиально отличных состояний под одинаковыми названиями [82].

Клинические проявления стресс-язв минимальны, из-за чего их диагностика достаточно сложна. Такие симптомы, как слабость, заторможенность, бледность кожных покровов, гемодинамические расстройства появляются раньше, чем рвота кровью и мелена [70, 253].

Кровотечение, возникающее на 3 – 4 сутки после стресса, характеризующееся гемодинамическими расстройствами с быстрым развитием геморрагического шока (молниеносное течение), встречающееся у 39% больных [258].

При двухэтапном развитии (25%) пациенты предъявляют жалобы на боли в области сердца, сердцебиение, общую слабость, одышку, сонливость, головокружение, мелькание мушек перед глазами, кратковременную потерю сознания. Эти жалобы-предвестницы появляются у пациентов за 1 – 5 суток до возникновения желудочно-кишечного кровотечения, как правило, массивного, сопровождающегося прогрессивным ухудшением состояния больного. Интенсивная терапия неэффективна у 83% пациентов.

В поздние сроки после операции при развитии явлений полиорганной недостаточности и гнойно-септических осложнений отмечается одноэтапный вариант течения послеоперационных кровотечений у 36,4% больных. При этом отсутствуют жалобы-предвестницы, степень кровопотери небольшая, а летальность составляет 58%.

Регуляция микроциркуляции при стрессе происходит за счет совокупности центральных, нейрогуморальных и местных механизмов [230].

Активизация симпатoadреналовой системы при стрессе на микроциркуляторном уровне приводит к сужению артериол, местной циркуляторной гипоксии, ацидозу, что способствует расстройству микроциркуляции и нервной трофики по преимуществу в местах с развитой

рефлексогенной активностью и со сравнительно малой васкуляризацией (пилорический отдел желудка и луковица двенадцатиперстной кишки).

Появление крупных агрегатов эритроцитов и тромбоцитов, перекрывающих устье или просвет сосуда, приводит к возникновению «плазменных сосудов», способствует повышению активности симпатической и активизации калликреин-кининовой системы, высвобождению больших, чем в норме, количеств простагландинов, биологически активных веществ [17].

Процессу агрегации эритроцитов и тромбоцитов способствует активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах эритроцитов и образование высокополимерных соединений типа лизолейцитинов и свободных жирных кислот, которые вызывают трансформацию эритроцитов-дисков в стоматоциты, а это ведет к их агрегации [158]. Кроме того, может происходить уменьшение деформабельности эритроцитов, что также оказывает влияние на микроциркуляцию. Происходит увеличение вязкости крови и плазмы, снижение ее текучести [79].

Известно, что стрессовые ситуации сопровождаются интенсивным накоплением в крови промежуточных продуктов перекисидации, повышением активности липаз, фосфолипаз, интенсивности свободнорадикального окисления липидов [158].

В условиях стресса на фоне ацидоза и гипоксии вслед за активацией ПОЛ происходит лабилизация лизосомальных мембран в клетке, разрыв лизосом с последующим выделением гидролаз, которые в кислой клеточной среде расщепляют различные органические вещества. За распространением гидролаз в цитоплазме следуют клеточные разрушения и выделение лизосомальных ферментов в кровеносное русло, что достигает максимума в первые 3 суток [258].

О.Н. Скрябин [196] выделяет две фазы развития стрессовых эрозий и язв: реактивную и дистрофическую. В первые дни после стресса отмечается резкое расширение сосудов, стаз эритроцитов, отек, кровоизлияния,

гранулоцитарная инфильтрация слизистой. На этом фоне во время реактивной фазы образуются множественные мелкие очаги деструкции слизистой. Этот процесс сопровождается эозинопенией, лимфопенией, гипогликемией, метаболическим ацидозом, гиперацидным состоянием желудка и усилением внутрижелудочного протеолиза. Автор установил, что в течение первых 10 суток после операции у всех больных возрастает продукция свободной соляной кислоты, даже у больных с ахлоргидрией до операции. т.е. преобладает кислотно-пептическая агрессия. На этом фоне образуются стресс-язвы, как правило, в теле желудка.

Фаза дистрофии развивается в более отдаленные сроки после стрессовой ситуации, при этом язвы возникают у больных с сердечно-сосудистой, почечной и дыхательной недостаточностью и сепсисом с развитием полиорганной недостаточности [200, 202]. Причиной развития язв являются трофические расстройства, возникающие на фоне сосудистых и иммунных нарушений, способствующих снижению резистентности слизистой оболочки желудка [225]. На возникновение язв не влияет кислотно-пептическая агрессия [10, 80, 101, 358]. На фоне дистрофии слизистой отмечается микробная гиперколонизация, проявляющаяся анаэробным ростом [162]. В этот период отмечается снижение интенсивности кровотока и застой в интрамуральном сосудистом русле желудка, что определяется с помощью флуоресцентного метода [64, 320]. Изменяются тканевое дыхание, энергетический обмен, процессы перекисного окисления липидов и активность лизосомальных ферментов. Слизистая оболочка становится бледной и истонченной. Острые язвы образуются по типу «стелящегося некроза» на фоне атрофичной слизистой.

1.5. Роль патогенетических факторов в развитии острых эрозий и язв у больных абдоминальной ишемической болезнью

При хронической абдоминальной ишемии имеет место недостаточность кровоснабжения в бассейнах чревного ствола, верхней и нижней брыжеечных артерий [77, 156]. При этом отмечаются морфофункциональные изменения всех органов желудочно-кишечного тракта [118, 249, 345, 368].

Одним из проявлений АИБ является угнетение психоневрологического статуса [113]. Пациентов (преимущественно женщин) беспокоят раздражительность, плаксивость, беспокойство, тревога, онкофобия, кардиофобия, депрессия.

По мнению А.В. Покровского [171], В.М.Яковлева [255], невозможно выявление ранних форм АИБ. Это связано с многообразием клинической картины и отсутствием специфических симптомов заболевания. Как правило, больные поступают в стационар с осложнениями этого заболевания. Наиболее частыми являются острый мезентериальный тромбоз, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация язвы, кишечная непроходимость [223]. Ранняя диагностика острого мезентериального тромбоза затруднена, в связи с чем больные оперируются уже в стадии некроза кишечника и перитонита, и, как правило, погибают после операции [33, 78, 108, 336, 366].

АИБ проявляется у мужчин и женщин работоспособного возраста и часто не выявляется при стандартном амбулаторном обследовании больных [215]. По результатам клинико-биохимических показателей больные редко направляются на специализированное обследование сосудов брюшной полости [108].

Эндоскопический метод диагностики занимает четвертое место по значимости [143, 147] после оценки клинико-биохимических показателей,

ультразвукового [84, 109, 215] и ангиографического [69, 227] методов обследования.

Окклюзионно-стенотические поражения висцеральных ветвей брюшной аорты, по данным секции, встречаются в 19 – 70% случаев [127], во время ангиографии нарушение висцерального кровообращения отмечается у 4 – 54% пациентов [112].

Основными причинами нарушения кровотока по висцеральным ветвям брюшной аорты являются атеросклероз, экстравазальная компрессия, неспецифический аортоартериит, фиброзно-мышечная дисплазия, аневризма и облитерирующий тромбангиит [190, 249]. В зависимости от причины, локализация процесса различна. Так, при атеросклерозе – это устье артерий; при аортоартериите – проксимальный отдел артерии, брюшной отдел аорты и почечные артерии [156, 199]. При фиброзномышечной дисплазии имеют место множественные сужения ствола артерии, чередующиеся с участками расширения. Периферические отделы артериального русла вовлекаются в процесс при облитерирующем тромбангите [222, 320].

Атеросклеротическое поражение висцеральных артерий более характерно для мужчин в возрасте старше 50–60 лет. Другие заболевания наблюдаются преимущественно у женщин [8, 182].

Л.Б. Лазебник [117] и Л.А. Звенигородская [77] разработали классификации абдоминальной ишемической болезни, по которой выделяют: 1. Поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (ишемические гастродуоденопатии). 2. Поражения поджелудочной железы (ишемическая панкреатопатия). 3. Поражения кишечника (ишемические колопатии). 4. Поражения печени (ишемические гепатопатии). 5. Смешанные ишемические висцеропатии.

К ишемическим гастродуоденопатиям относятся атрофический гастрит, атрофический дуоденит; эрозивный гастрит, эрозивный дуоденит; острые ишемические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. При прогрессировании процесса развиваются хроническая ишемическая язва

желудка и двенадцатиперстной кишки, которые могут пенетрировать и перфорировать, осложняться острым желудочным кровотечением.

Заболевание проявляется по-разному, в зависимости от стадии. В 1-й стадии – компенсации клинические проявления отсутствуют, а изменения висцеральных ветвей выявляются случайно [355]. Во 2-й стадии – субкомпенсации – пациенты беспокоят боли после приема пищи, явления диспепсии. 3-я стадия – декомпенсации – характеризуется постоянными болями, усиливающимися после приема небольшого количества любой пищи. По мнению А.В. Поташова и соавт. [173], следует выделить четвертую стадию, при которой развиваются язвенно-некротические изменения в органах пищеварения, а энтериты и колиты заканчиваются стриктурами тонкой и толстой кишки.

Диагностировать хроническую абдоминальную ишемию на основании клинической картины не представляется возможным из-за отсутствия характерных симптомов заболевания. Подобная клиническая картина отиечается при многих заболеваниях ЖКТ – при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрите, холецистите, панкреатите, колите, опухоли [241, 252, 325]. Хроническую абдоминальную ишемию можно заподозрить на основании длительных многократных обследований и неэффективности проводимого лечения, а также при распространенном атеросклерозе.

Самым информативным методом диагностики является ультразвуковое дуплексное сканирование [215, 298, 307, 345, 366], которое позволяет получить изображение чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, а также позволяет судить о степени сужения сосудов. Если диагностируют увеличение линейной скорости кровотока с локальными изменениями кровотока, приобретающего турбулентный характер, то это свидетельствует о сужении просвета артерии более чем на 60%. Метод является неинвазивным, позволяющим осуществлять динамическое наблюдение. Однако из-за малого диаметра нижней брыжеечной артерии

ультразвуковое исследование не позволяет сказать о характере коллатерального кровотока, но может быть скрининговым методом для отбора больных на ангиографию.

1.6. Диагностическая эзофагогастродуоденоскопия при желудочно-кишечном кровотечении

При острых гастродуоденальных кровотечениях следует выполнять эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) как можно раньше от начала кровотечения [105, 170, 263, 267].

Противопоказаний к эндоскопическому исследованию при желудочно-кишечном кровотечении практически нет. Даже сужение и деформация шейного или грудного отделов позвоночника не могут служить причиной для отказа от экстренного эндоскопического исследования, если в нём имеется настоятельная необходимость. У этих больных используют трансназальный эзофагогастродуоденоскоп фирмы «Олимпас».

Даже если пациент поступает в состоянии коллапса, после стабилизации гемодинамики и улучшения состояния больного необходимо в срочном порядке проводить ЭГДС, однако риск от данного исследования не должен превышать её ценности [111, 211, 246, 267, 370].

После выявления источника кровотечения его оценивают в соответствии с классификацией J. A. Forrest [315]:

- F1a – струйное, пульсирующее, артериальное кровотечение (active bleeding (spitting hemorrhage)).
- F1b – венозное, вялое, паренхиматозное кровотечение (active bleeding (oozing hemorrhage)).
- F2a – видимый тромбированный сосуд (visible vessel-pigmented protuberance).
- F2b – фиксированный тромб или сгусток (adherent clot).

- F2c – геморрагическое пропитывание дна язвы (black base)
- F3 – чистое дно язвы (no stigmata).

Тяжесть состояния больных ЖКК оценивают по классификации В.И. Стручкова и Э.В. Луцевича (1971), основанной на учете гематологических, гемодинамических показателей, и оценке общего состояния больного.

Степень тяжести кровопотери	
I степень	общее состояние удовлетворительное; умеренная тахикардия; АД не изменено; Hb выше 100 г/л; дефицит ОЦК – не более 5% от должного
II степень	общее состояние средней тяжести, вялость, головокружение, обморочное состояние, бледность кожных покровов, значительная тахикардия, снижение АД до 90 мм Т.ст.; Hb – 80 г/л; дефицит ОЦК – 15% от должного
III степень	общее состояние тяжелое; кожные покровы бледные, холодный, липкий пот; больной зевает, просит пить (жажда); пульс частый, нитевидный; АД снижено до 60 мм Т.ст.; Hb – 50 г/л; дефицит ОЦК – 30% от должного
IV степень	общее состояние крайне тяжелое, граничит с агональным; длительная потеря сознания; пульс и АД не определяются; дефицит ОЦК – более 30% от должного

1.7. Лазерная доплеровская флоуметрия

Нарушения микроциркуляции, проницаемости капилляров и клеточных мембран, нервной трофики и метаболизма слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при эрозиях и острых язвах тормозят процессы репаративной регенерации слизистой оболочки [239].

На основании ЛДФ можно достоверно судить не только о степени и характере нарушений микроциркуляции, но и о механизмах регуляции сосудистого тонуса и способности эндотелиальных клеток к выработке оксида азота [19, 64, 96, 119, 379, 398] (рисунок 3).

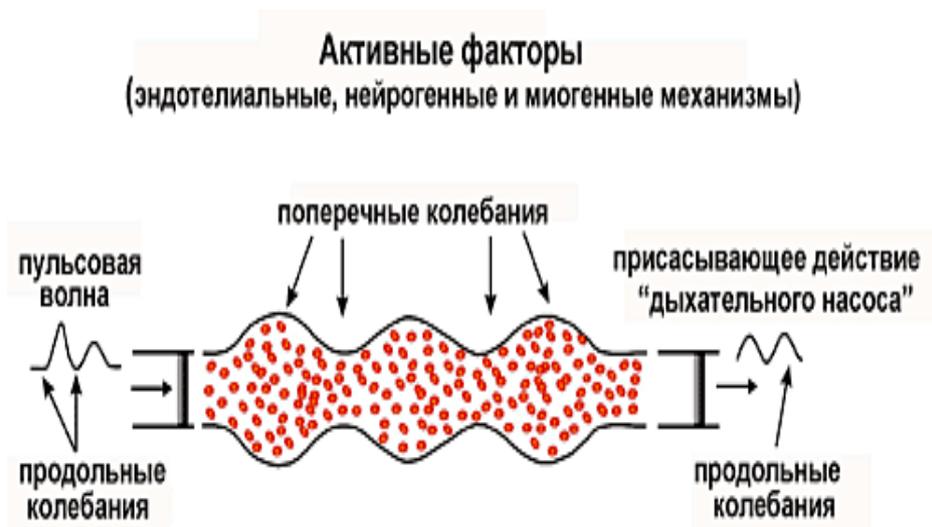


Рисунок 3. Активные факторы (эндотелиальные, нейрогенные и миогенные механизмы) (из монографии «Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови» под ред. А.И.Крупаткина, В.В.Сидорова).

Метод ЛДФ основан на анализе отражённого от зондируемого участка ткани излучения, состоящего из частотного спектра сигналов, исходящих от движущихся эритроцитов (рисунок 4).

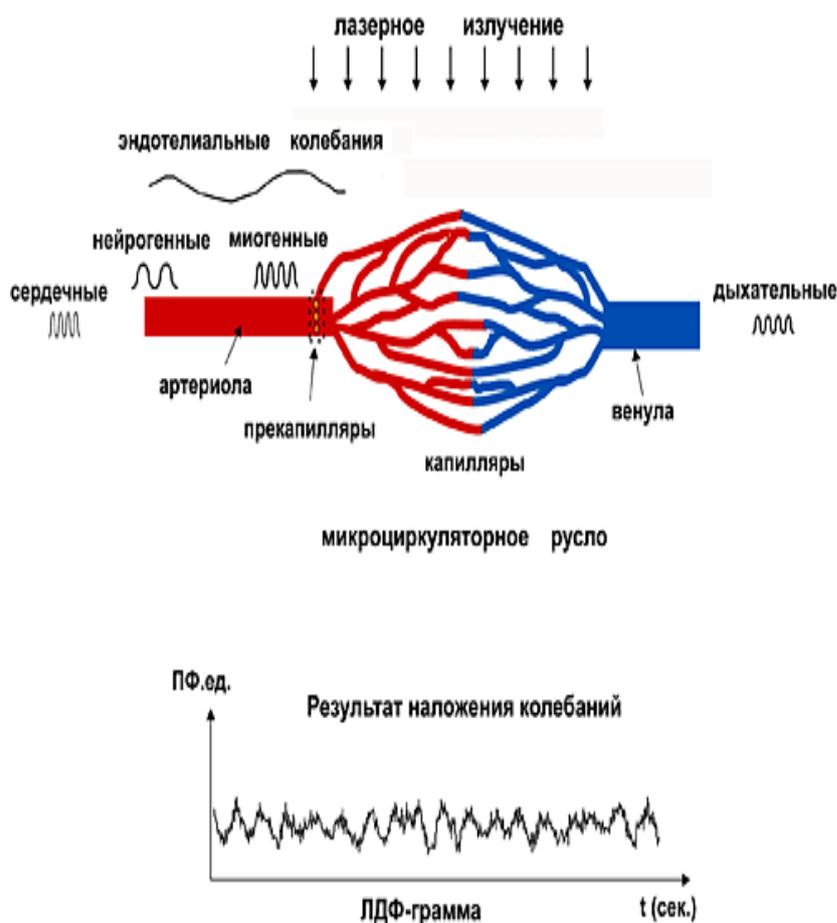


Рисунок 4. Регистрируемые ан тканей в перфузии кровьюализатором ЛАКК-01 колебания микрокровотока (из монографии «Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови» под ред. А.И.Крупаткина, В.В.Сидорова).

Условия гемодинамики и потребности тканей в перфузии их кровью, протекающей с разной частотой и амплитудой, постоянно меняются. Эти колебания кровотока называют флаксмоциями. ЛДФ-грамма отражает частоту и амплитуду осцилляций кровотока в виде характеристики потока эритроцитов – СКО (среднее квадратичное отклонение) – статистически значимых колебаний скорости эритроцитов. Определение параметров микроциркуляции при кровоточащей язве гастродуоденальной области позволяет оптимизировать эндоскопическое и хирургическое лечение [229].

Наименьшая скорость кровотока в капиллярах, наибольшая – в артериолах (рисунок 5).

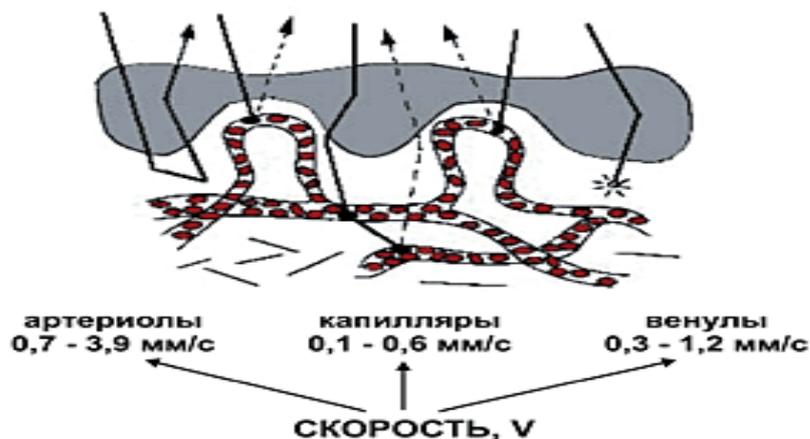


Рисунок 5. Скорость кровотока в капиллярах, венулах и артериолах (из монографии «Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови» под ред. А.И.Крупаткина, В.В.Сидорова).

Благодаря колебаниям стенок сосуда в результате чередования сокращения – расслабления мышц (поперечные колебания) изменяется объем потока эритроцитов в сосуде, а также он колеблется за счет пульсовой волны и «дыхательного» насоса (продольные колебания).

1.8. Конъюнктивальная биомикроскопия

Из прижизненных методов диагностики, позволяющих получить сведения не только об изменениях микроциркуляторного русла, но и обнаружить внутрисосудистые и внесосудистые нарушения, преимуществами располагает конъюнктивальная биомикроскопия.

В настоящее время опыт клинко-морфологических сопоставлений позволяет считать, что микроциркуляторные нарушения определяются в конъюнктиве и других исследуемых областях при различных заболеваниях

[75, 219, 232]. К недостаткам способа относятся отсутствие строгой специфичности выявленных микроциркуляторных нарушений для конкретного заболевания. Необходимо выявлять микроциркуляторные нарушения для проведения их коррекции.

1.9. Современное состояние лечебной эндоскопии при ЖКК

В изучении желудочно-кишечных кровотечений, осложняющих хронические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, достигнуты значительные успехи, позволившие разработать и применять на практике комплекс лечебно-профилактических мероприятий [50, 57, 130, 137, 191, 193, 261, 267, 270, 384], тогда как при острых поражениях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки достижения в лечении и профилактике более чем скромные в связи с трудностями ранней диагностики кровотечения из-за смазанности клинической картины и множественности эрозий и язв в желудке и двенадцатиперстной кишке [5, 56, 145, 195, 286, 297]. В связи с этим, актуальной является разработка принципиальных схем лечения для долгосрочного прогноза болезни, осложнившейся кровотечением [67, 150, 266, 278, 349, 388].

Проблема эндоскопического гемостаза (ЭГ) разрабатывается более 40 лет [283, 333, 371, 373]. Современные методы эндоскопического гемостаза отличаются по своей физической природе, эффективности, доступности, безопасности и стоимости [254, 290, 296, 331, 334, 376]. К ним относятся: 1) методы термической остановки – лазерная фотокоагуляция, электрокоагуляция, радиоволновой гемостаз, тепловой зонд, криокоагуляция, аргоноплазменная коагуляция [74, 217, 240, 353, 384, 402, 403]; 2) инъекционные методы: изотонические, гипертонические растворы, склерозанты, растворы этанола разной концентрации с адреналином или без него, растворы тромбина [241, 281, 387, 399]; 3) методы с использованием

механических устройств: зажимы-клипсы, эластические кольца, раздувающиеся баллоны, металлические микрочастицы [213, 283, 346, 372]; 4) комбинация методов эндоскопического гемостаза и инфузия гранулированных гелевых сорбентов (сефадекс, гелевин, диовин и др.), обладающих неспецифическими гемостатическими и цитопротективными свойствами [71, 203, 274, 284, 356].

Лазерная фотокоагуляция – это бесконтактный способ воздействия, обладающий высокой гемостатической эффективностью и низким риском развития осложнений [184, 231], однако это самый дорогостоящий метод ЭГ.

При использовании электрокоагуляции удается остановить ЖКК у 60%-90% больных, при этом рецидив кровотечения отмечается у 20-30% пациентов [198, 212, 404], а при многократном воздействии на источник кровотечения – у 8% больных. Электрокоагуляция не обладает достоверными преимуществами перед другими методами в профилактике рецидива кровотечения.

Метод аргоноплазменной коагуляции (АПК) стал использоваться в эндоскопии с 1991 г., после разработки специальных зондов-аппликаторов [32, 62, 98, 139, 167, 216, 382]. АПК – это монополярный, бесконтактный метод воздействия с помощью ионизированного электропроводящего аргона – аргоновой плазмы. Аргон ионизируется под воздействием электрического поля, и струя аргоновой плазмы автоматически направляется на кровоточащую поверхность, обладающую наименьшим электрическим сопротивлением. На большой поверхности создается 3-мм слой надежного струпа. После этого энергия в ткани не проникает.

При использовании инъекционного метода эндоскопического гемостаза остановка гастродуоденального кровотечения достигается в 95% случаях, однако частота рецидивов составляет 18-22% [7, 107, 115, 376, 392].

В настоящее время для остановки кровотечения не используется какой-то один метод эндоскопического гемостаза. Наиболее эффективным является

комбинированный эндоскопический гемостаз [25, 29, 152, 187, 236, 293, 374, 383].

Однако все вышеуказанные способы гемостаза и их сочетание эффективны у больных с одиночной язвой желудка или двенадцатиперстной кишки [1, 47, 134, 175, 342, 359].

Обычные способы эндоскопического гемостаза сложно применять у больных групп риска с множественными острыми эрозиями и острыми язвами верхних отделов желудочно-кишечного тракта, так как процесс остановки кровотечения из нескольких кровоточащих язв и эрозий является длительным и значительно увеличивает время выполнения ЭГДС, что у пациентов с кровотечением негативно сказывается на их состоянии [340, 343, 400].

После успешного эндоскопического гемостаза необходимо продолжать консервативную терапию, которая включает инфузионную терапию, гемостатическую терапию, введение больших доз ингибиторов протонной помпы, при наличии хеликобактериоза – эрадикационную терапию [18, 201, 205, 206, 338, 339, 351, 352, 378, 396]. Инфузионная терапия при желудочных кровотечениях решает несколько задач: волюмо- и гематокоррекция, восстановление электролитного состава, стабилизация микроциркуляции и перфузии тканей, коррекция тканевой гипоксии [260, 269, 292, 305, 310, 330, 331]. Гипоксия является непременным спутником постгеморрагических нарушений и во многом определяет течение и исход патологического процесса. Благодаря появлению в клинической практике антигипоксантных препаратов, создались условия эффективной коррекции тканевой гипоксии и, как следствие, тканевого энергодефицита [41, 194, 262].

В конце 80-х годов было совершено открытие, сыгравшее огромную роль в дальнейшем развитии физиологии и медицины – было установлено, что регуляцию разнообразных биологических и физиологических процессов в организме человека и животных осуществляет оксид азота [154,

276]. Оксид азота постоянно продуцируется ферментативным путем в одних клетках и регулирует функции других клеток [189, 389].

Оксид азота – это газообразное неорганическое соединение, плохо растворимое, способное окисляться или соединяться с другими биомолекулами [30].

Оксид азота обладает бактерицидным действием за счет образования пероксинитрита (ONOO) [154, 265]. Оксид азота синтезируется фагоцитами и способствует гибели микроорганизмов [31].

Оксид азота угнетает синтез белка и коллагена в мышечных клетках, митоз клеток и пролиферацию атипических клеток, регулирует апоптоз при ремоделировании грануляционно-фиброзной ткани, активирует антиоксидантную защиту [163, 172]. Являясь антикоагулянтом, NO подавляет адгезию и активацию специфических гемопозитических клеток, в том числе тромбоцитов и лейкоцитов [52]. Если подавляется оксид азота, то повреждается слизистая [45].

В желудочно-кишечном тракте NO образуется в эпителиальных, гладкомышечных и тучных клетках, в сосудистой эндотелии и форменных элементах крови, стабилизируя функцию тучных клеток и эпителия. Оксид азота продуцируется всеми эндотелиальными клетками микроциркуляторного русла во всех органах пищеварения и влияет на процессы коагуляции и тромбоза [233].

Влияние NO-терапии на эндотелий микрососудов осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на апикальной поверхности клетки. В результате гипоксии происходит резкое снижение эндогенного оксида азота, что приводит к истощению и извращению компенсаторной способности эндотелия.

В клетках млекопитающих синтез NO осуществляет фермент NO-синтаза (NOS) [390]. Существует три основных изоформы NOS: эндотелиальная NOS (или NOS III), впервые идентифицированная в клетках сосудистого эндотелия; нейрональная NOS (или NOSI), обнаруженная в

клетках центральной и вегетативной нервной системы, и индуцибельная (или макрофагальная) NOS или NOS II, первоначально найденная в макрофагах, а впоследствии и во многих других клетках млекопитающих (гепатоцитах, нейтрофилах, микроглиальных клетках мозга и др.) [9]. С учетом того, что интенсивность образования NO в ходе нитритредуктазной реакции, по крайней мере, в 1000 раз выше аналогичной величины для NO-синтазной реакции, высказываются предположения о существовании в организме млекопитающих замкнутого цикла оксида азота, регулирующего внутриклеточный уровень данного соединения независимо от внешних факторов [163].

Целесообразно остановиться на взаимоотношениях оксида азота, атеросклероза и гиперхолестеринемии. При атеросклерозе и гиперхолестеринемии нарушается регуляция сосудистого тонуса за счет снижения эндотелиальной NOS. Строго определенное распределение NO поддерживается в тканях в нормальных физиологических условиях, что зависит от скорости ламинарного, турбулентного и пульсирующего кровотока. По данным Napoli S. et al. (2001), атеросклероз возникает и прогрессирует из-за снижения синтеза оксида азота. Аномалии в образовании и функционировании NO в организме связаны с повреждением рецепторных мембран в артериях, где происходит генерация NO, снижением концентрации L-аргинина, активностью NO-синтаз, уменьшением высвобождения оксида азота из поврежденных атеросклерозом артерий.

Ангиогенез инициируется вазодилатацией и ему способствует васкулярный ростовой фактор (VEGF), который увеличивает сосудистую проницаемость. Yamamoto T. et al. (2000) считают, что NO промотирует ангиогенез и одна из возможностей блокирования его в твердых опухолях достигается ингибированием iNOS. С другой стороны, продукция оксида азота может быть ответственна как за промотирование роста и увеличение опухолей, так и за их уменьшение в результате апоптоза. Известно, например, что оксид азота из нитропруссид натрия значительно снижает

рост панкреатических опухолевых клеток. В фундаментальной работе Saavedra J.E et al. (2000) указывается на то, что основное препятствие для использования генераторов оксида азота в лечении опухолевых заболеваний связано с действием NO на другие биологические мишени, особенно, на сердечно-сосудистую систему.

Взаимоотношение оксида азота и ангиогенеза подтверждены при инфаркте миокарда (Yamamoto T.et al., 2000), при котором оксид азота играет положительную роль, так как индуцирует новый сосудистый рост.

В октябре 1998г. Нобелевский комитет присудил Нобелевскую премию в области медицины и физиологии R. F. Furchgott, F. Murad и L. J. Ignarro за исследование роли оксида азота в регуляции сердечно-сосудистой системы [327]. В настоящее время проблема оксида азота является одной из ключевых в физиологии и медицине. Многие авторы считают, что NO – один из древних и универсальных регуляторов систем внутриклеточной и межклеточной сигнализации [30, 189]. NO-терапия может быть включена в комплексное лечение различных заболеваний. Это объясняется многообразием функций NO в норме и при патологии, и тем, что при всех этих заболеваниях такие общепатологические процессы, как воспаление, регенерация и фиброз, являются определяющими [265, 314].

В 1997 г. в МГТУ им. Н.Э.Баумана был создан аппарат «Плазон» для деструкции и коагуляции тканей. В процессе обработки длительно незаживающих ран был обнаружен в воздухе оксид азота, который вырабатывает аппарат «Плазон» из воздуха [166]. Этот факт положил начало изучению экзогенного оксида азота [163]. Был разработан новый способ лечения ран и раневой инфекции. Работа была удостоена премии Правительства РФ 2003 года в области науки и техники.

Эндоскописты начали применять оксид азота для лечения эрозивно-язвенных и воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта и трахеобронхиального дерева, вводя NO через эндоскопические приборы и пункционные иглы [231].

Как видно из вышеизложенного, диагностика острых эрозий и язв ЖКТ, осложненных кровотечением, у больных групп риска представляет известные трудности в связи со скудной клинической картиной. Так как обычные способы эндоскопического гемостаза не могут быть применены у больных групп риска с множественными изъязвлениями, являющимися источником кровотечения, необходимо разработать комбинированный способ остановки кровотечения у этих пациентов. Учитывая, что рецидив кровотечения резко ухудшает состояние пациентов и способствует повышению летальности, необходимо разработать критерии, позволяющие прогнозировать рецидив кровотечения и проводить профилактические мероприятия.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

За период с 2009 по 2018 г.г. поступили 2187 больных с диагнозом желудочно-кишечное кровотечение. При поступлении всем больным выполняли экстренную эзофагогастродуоденоскопию для определения локализации и источника кровотечения, а также проведения местной гемостатической терапии. В исследование включались только больные групп риска с достоверными эндоскопическими признаками желудочно-кишечного кровотечения. Пациенты с необнаруженным источником геморрагии, а также с хронической язвой желудка или двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, в анализ не входили. Продолжающееся кровотечение из острых язв и эрозий диагностировано у 315 пациентов.

Все больные, исходя из этиопатогенетических механизмов развития эрозий и язв и желудочно-кишечного кровотечения, были разделены на 3 группы.

В первую группу были включены пациенты пожилого и старческого возраста – 81 человек, во вторую группу – больные, перенесшие тяжелые оперативные вмешательства (стрессовые ситуации) – 138, в третью группу – пациенты с абдоминальной ишемической болезнью – 96 человек.

В таблице 1 представлено распределение больных первой группы по возрасту и полу.

Преобладали мужчины старше 70 лет (52 пациента – 64,2%).

Таблица 1

Распределение больных 1-й группы по возрасту и полу

Возраст/Пол	61 – 70	71 – 80	81 – 90	Старше 90 лет
Мужчины	3 (3,7%)	28 (34,6)	16 (19,7 %)	8 (9,9%)
Женщины	-	10 (12,3)	9 (11,1%)	7 (8,7%)
Итого	3 (3,7%)	38 (46,9)	25 (30,8%)	15 (18,6%)

При поступлении больные предъявляли следующие жалобы (таблица 2).

Таблица 2

Клинические симптомы у 81 больного 1-й группы

Симптомы	Количество больных	%
Коллапс	56	69,1
Слабость	63	77,7
Боли в эпигастральной области	18	22,2
Рвота жидкостью типа «кофейной гущи»	14	17,3
Мелена	9	11,1
Рвота кровью	5	6,2

Ведущими клиническими симптомами были слабость (77,7%) и коллапс (69,1%). Боли в эпигастральной области беспокоили 18 (22,2%) больных. Гораздо реже отмечались рвота кровью, жидкостью типа «кофейной гущи» и мелена (соответственно 6,2%, 17,3% и 11,1%).

Почти у всех больных диагностированы сердечно-сосудистые заболевания (93,8%) (таблица 3). В анамнезе у 34 пациентов (41,9%) имел место длительный приём аспирина в связи с ХИБС. Заболевания опорно-

двигательного аппарата отмечены у 68 больных (83,9%), в связи с чем пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 3

Сопутствующие заболевания у 81 больного 1-й группы

Диагноз	Количество больных	%
Сердечно-сосудистые заболевания	76	93,8
Заболевания опорно-двигательного аппарата	68	83,9
Хроническая обструктивная болезнь легких	54	66,7
Сахарный диабет	50	61,7
Алкогольный или вирусный гепатит	37	45,7
Хроническая почечная недостаточность	24	29,6

Пациенты поступили в клинику со следующими диагнозами (таблица 4).

Таблица 4

Диагнозы у 81 пациента 1-й группы при поступлении

Диагноз	Количество больных	%
Желудочно-кишечное кровотечение	28	34,6
Острый инфаркт миокарда	22	27,2
Острый панкреатит	18	22,2
Тромбоэмболия легочной артерии	13	16,0
Всего	81	100

Как видно из таблицы 4, лишь у 28 (34,6%) больных было заподозрено при поступлении желудочно-кишечное кровотечение. Это согласуется с данными других исследователей. По материалам Курыгина [151], острые язвы и эрозии не имеют характерных клинических проявлений и обнаруживаются или во время ЭГДС, или на аутопсии.

Тяжесть состояния больных ЖКК оценивали по классификации В.И. Стручкова и Э.В. Луцевича (1971). Как видно из таблицы 5, преобладали пациенты с I-II степенью кровопотери (60 больных – 74,1%).

Таблица 5

Распределение 81 больного 1-й группы в зависимости от тяжести кровопотери

Степень тяжести кровопотери		<i>Количество больных</i>	
		абс.	%
I степень	общее состояние удовлетворительное; умеренная тахикардия; АД не изменено; Нв выше 100 г/л; дефицит ОЦК - не более 5% от должного	31	38,3
II степень	общее состояние средней тяжести, вялость, головокружение, обморочное состояние, бледность кожных покровов, значительная тахикардия, снижение АД до 90 мм рт.ст.; Нв - 80 г/л; дефицит ОЦК - 15% от должного	29	35,8
III степень	общее состояние тяжелое; кожные покровы бледные, холодный, липкий пот; больной зевает, просит пить (жажда); пульс частый, нитевидный; АД снижено до 60 мм рт.ст.; Нв - 50 г/л; дефицит ОЦК - 30% от должного	20	24,7
IV степень	общее состояние крайне тяжелое, граничит с агональным; длительная потеря сознания; пульс и АД не определяются; дефицит ОЦК - более 30% от должного	1	1,2

Во 2-ю группу были включены 138 пациентов с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта после перенесенных оперативных вмешательств (таблица 6).

Таблица 6

Распределение 138 больных 2-й группы по возрасту и полу

Возраст/Пол	21 - 30	31 – 40	41 – 50	51 – 60	61 - 70
Мужчины	6 (4,3%)	8 (5,8%)	46 (33,3%)	18 (13%)	8 (5,8%)
Женщины	2 (1,4)	10 (7,2%)	34 (24,6%)	6 (4,3%)	-
Итого	8 (5,7%)	18 (13%)	80 (57,9%)	24 (17,4%)	8 (5,8%)

Как видно из таблицы 6, мужчин было 86, женщин – 52 в возрасте от 21 до 70 лет. Преобладали мужчины в возрасте старше 41 года (72 пациента – 52,2%).

У больных этой группы клиника ЖКК развилась в послеоперационном периоде. Характер оперативных вмешательств представлен в таблице 7.

Таблица 7

Характер оперативных вмешательств у 138 больных 2-й группы

Характер оперативного вмешательства	Количество больных
Холецистэктомия	68
Резекция сигмовидной кишки по поводу рака	28
Гепатопанкреатодуоденальная резекция	12
Рак простаты	12
Резекция желудка по поводу рака	8
Лобэктомия по поводу абсцесса легкого	6
Экстирпация матки с придатками	4

Преобладали пациенты, перенесшие холецистэктомию, гепатопанкреатодуоденальную резекцию и резекцию сигмовидной кишки по поводу рака (108 больных - 78,3%).

Рвота кровью или жидкостью типа «кофейной гущи» и мелена отмечены лишь у 18 больных (13,4%) (таблица 8). 25 пациентов (18,1%) предъявляли жалобы на умеренные боли в эпигастральной области. Слабость отмечали 18 (13,4%) больных, снижение АД диагностировано у 102 (73,9%), тахикардия – у 105 (76,1%), сонливость отмечали 73 (52,9%) пациента. Кровотечение возникало, как правило, на 3-4 сутки после перенесенного оперативного вмешательства.

Таблица 8

Клинические симптомы у 138 больных 2-й группы

Симптомы	Количество больных	%
Тахикардия	102	73,9
Снижение АД	102	73,9
Бледность кожных покровов	47	35,6
Боли в эпигастральной области	25	18,1
Мелена	9	6,5
Рвота кровью	5	3,6
Рвота жидкостью типа «кофейной гущи»	4	2,9
Боли в области сердца	5	3,6
Сонливость	4	2,9
Потеря сознания	3	2,2

Тяжесть состояния больных ЖКК также оценивали по классификации В.И. Стручкова и Э.В. Луцевича (1971) (таблица 9).

Таблица 9

**Распределение 138 пациентов 2-й группы в зависимости
от тяжести кровопотери**

Степень тяжести кровопотери		<i>Количество больных</i>	
		абс.	%
I степень	общее состояние удовлетворительное; умеренная тахикардия; АД не изменено; Нв выше 100 г/л; дефицит ОЦК - не более 5% от должного	32	23,2
II степень	общее состояние средней тяжести, вялость, головокружение, обморочное состояние, бледность кожных покровов, значительная тахикардия, снижение АД до 90 мм рт.ст.; Нв - 80 г/л; дефицит ОЦК - 15% от должного	73	52,9
III степень	общее состояние тяжелое; кожные покровы бледные, холодный, липкий пот; больной зевает, просит пить (жажда); пульс частый, нитевидный; АД снижено до 60 мм рт.ст.; Нв - 50 г/л; дефицит ОЦК - 30% от должного	29	21,0
IV степень	общее состояние крайне тяжелое, граничит с агональным; длительная потеря сознания; пульс и АД не определяются; дефицит ОЦК - более 30% от должного	4	2,9

Как видно из таблицы 9, преобладали пациенты с II и III степенью кровопотери (102 больных – 73,9%).

В 3-ю группу было включено 96 больных с желудочно-кишечным кровотечением, страдавших абдоминальной ишемической болезнью (таблица 10).

Как видно из таблицы 10, в возрасте до 50 лет преобладали женщины (19,8%), в возрасте старше 50 лет заболевание чаще встречалось у мужчин (41,7%).

Распределение 96 больных 3-й группы по возрасту и полу

Возраст/Пол	41 – 50	51 – 60	61 – 70
Мужчины	16 (16,7 %)	28 (29,2%)	12 (12,5%)
Женщины	19 (19,8%)	13 (13,5%)	8 (8,3%)
Итого	35 (36,5%)	41 (42,7%)	20 (20,8%)

Продолжительность заболевания АИБ колебалась от 1 года до 5 лет. Группу сравнения составили 20 пациентов без АИБ, страдавшие язвенной болезнью желудка или 12-ти п.к.

Как видно из таблицы 11, клинические признаки желудочно-кишечного кровотечения (мелена и рвота кровью) отмечены лишь у 21 пациента (21,9%). Изучение клинической картины ишемических язв у больных АИБ позволило выявить некоторые особенности.

Таблица 11

Клинические симптомы у 96 больных 3-й группы

Симптомы	Количество больных	%
Боли в эпигастральной области	96	100
Вздутие живота	52	54,2
Погрессирующее похудание	30	31,3
Тошнота	27	28,1
Смена запора поносом	26	27,1
Запор	24	25,0
Изжога	22	22,9
Анемия	23	24
Мелена	12	12,5
Рвота кровью	9	9,4

Все больные предъявляли жалобы на боли в животе, которые возникали через 15-30 мин после приема пищи на высоте пищевой нагрузки. Боли зависели от объема принятой пищи, а не от ее качества, и продолжались 2-2,5 часа. Боли преимущественно локализовались в эпигастральной области У 68 пациентов (70,8%) боли локализовались в эпигастральной области, у 8 (8,3%) – в мезогастрии (бассейн верхней брыжеечной артерии), у 4 (4,2%) больных – в левой подвздошной области (бассейн нижней брыжеечной артерии). У 16 пациентов (16,7%) боли носили разлитой характер, у 77 (80,2%) – ноющих, у 19 больных (19,8%) отмечались приступообразные боли. Боли иррадиировали в спину у 82 пациентов (85,4%), в правое подреберье – у 14 больных (14,6%) (бассейн чревного ствола – боль была обусловлена ишемией печени и не имела четкой связи с процессом пищеварения). У 18 больных (18,8%) она возникала при ходьбе или физической нагрузке. В целом по группе преобладали боли, носившие тупой, продолжительный характер с нечетко выраженным суточным болевым ритмом и отсутствовали характерные для гастродуоденальных язв сезонные обострения. Боли появлялись после употребления мясной, молочной и другой трудноперевариваемой пищи и купировались, как правило, самостоятельно. Для того, чтобы уменьшить боли, пациенты ограничивали прием пищи.

Таким образом, у всех больных болевой синдром превалировал и носил несколько отличный характер от болевого синдрома у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки без АИБ.

Вторым по частоте симптомом была выраженная желудочная диспепсия, выявленная у 62 (64, 6%) пациентов. У 22 больных (22,9%) с гипосекрецией и ахилией имела место изжога. Тошнота беспокоила 27 пациентов (28,1%), рвота – 9 больных (9,4%). Обычно рвота появлялась после приема пищи и приносила облегчение, в связи с чем ряд больных вызывали ее самостоятельно, в то время как у пациентов группы сравнения рвота возникала на высоте болевого синдрома, что имело немаловажное

диагностическое значение. У 52 больных (54,2%) имело место вздутие живота, у 24 (25,0%) – запоры, у 14 (14,6%) – неустойчивый стул, у 12 пациентов (12,5%) – смена запора поносом. Кишечную диспепсию мы расценивали как проявления кишечной ишемической недостаточности.

Так как у всех пациентов боли усиливались после приема пищи, это, со слов больных, приводило к ограничению ее приема, и как следствие этого, к прогрессирующему похуданию – третьему характерному симптому АИБ. Жалобы на снижение массы тела предъявляли 30 (31,3%) пациентов. Сочетание указанных клинических проявлений, возникших в пожилом возрасте, вызывало у врачей онкологическую настороженность

При наличии жалоб на резкие боли в животе при пальпации живота отмечалось отсутствие или умеренная болезненность в эпигастральной области, при этом отсутствовала мышечная резистентность. Это являлось отличительным признаком язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов АИБ от пациентов язвенной болезнью без АИБ.

Характерным симптомом АИБ является систолический шум в эпигастральной области, или на 2-3 см ниже мечевидного отростка. Шум выслушивался у 60 больных (62,5%) при стенозе верхней брыжеечной артерии на 70–90 %. Однако отсутствие шума не дает основания исключить патологию висцеральных ветвей.

При оценке тяжести состояния больных ЖКК по классификации В.И. Стручкова и Э.В. Луцевича (1971) получены следующие данные (таблица 12).

Таблица 12

**Распределение 96 больных 3-й группы в зависимости
от тяжести кровопотери**

Степень тяжести кровопотери		<i>Количество больных</i>	
		абс.	%
I степень	общее состояние удовлетворительное; умеренная тахикардия; АД не изменено; Нв выше 100 г/л; дефицит ОЦК - не более 5% от должного	44	45,8
II степень	общее состояние средней тяжести, вялость, головокружение, обморочное состояние, бледность кожных покровов, значительная тахикардия, снижение АД до 90 мм рт.ст.; Нв - 80 г/л; дефицит ОЦК - 15% от должного	33	34,3
III степень	общее состояние тяжелое; кожные покровы бледные, холодный, липкий пот; больной зевает, просит пить (жажда); пульс частый, нитевидный; АД снижено до 60 мм рт.ст.; Нв - 50 г/л; дефицит ОЦК - 30% от должного	19	19,9
IV степень	общее состояние крайне тяжелое, граничит с агональным; длительная потеря сознания; пульс и АД не определяются; дефицит ОЦК - более 30% от должного	-	-

Как видно из таблицы 12, преобладали пациенты с I - II степенью кровопотери (77 больных – 80,1%).

2.2. Методы диагностики

В отделении реанимации больным, находящимся в тяжёлом состоянии, производилась катетеризация подключичной вены и при необходимости определяли центральное венозное давление (ЦВД).

2.2.1. Исследование гемокоагуляции

Всем больным выполняли традиционные лабораторные исследования с изучением гематологических показателей: общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, протромбиновый индекс.

2.2.2. Определение протромбинового времени

Для оценки внешнего пути свёртывания крови определяли протромбиновое время (ПТВ) и его производные – протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормализованное отношение (МНО) (INR - International Normalized Ratio). **МНО** – показатель, рассчитывающийся при определении протромбинового времени (ПВ). Для диагностики нарушений свертывания крови использовали показатель ПВ, выражающийся в секундах.

Нормальный показатель протромбинового времени — 11-16 секунд, для **МНО** — 0,8 – 1,2. При МНО выше 5,0 наблюдается высокий риск кровотечения, при МНО ниже 0,5 – высокий риск тромбообразования.

2.2.3. Определение объема циркулирующей крови

I степень тяжести кровопотери имела место у 107 пациентов, II степень – у 135, III степень – у 68, IV степень – у 5 больных.

2.2.4. Исследование клеточного и гуморального иммунитета

У всех больных исследовали клеточный и гуморальный иммунитет. Для определения количества Т-лимфоцитов методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-рок). 0,1 мл суспензии лимфоцитов и 0,1 мл 1% взвеси эритроцитов барана смешивали и инкубировали в термостате при $t = 37^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут, центрифугировали в течение 5 минут при 1000 об/мин и оставляли в холодильнике при 4°C на 1 час, затем фиксировали в глутаровом альдегиде. Готовили мазки, окрашивали их азур-эозином и подсчитывали розетки в окрашенных препаратах. Количество розеткообразующих лимфоцитов по отношению к общему числу лимфоцитов выражали в процентах. Теофиллинрезистентными Т-лимфоцитами называли розетки, образовавшиеся в присутствии теофиллина. Теофиллинчувствительные лимфоциты определяли по разности общего числа Т-лимфоцитов и числа теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов по формуле:

$$T_{\text{ф.р.}} = [(A-B) : A] \times 100,$$

где А – общее количество Е-рок, В – количество Е-рок, образующееся после инкубации с теофиллином ($T_{\text{фр}}$).

Гуморальный иммунитет изучали у больных 1-й и 2-й групп. В сыворотке крови определяли иммуноглобулины А, М и G. Концентрацию иммуноглобулинов определяли с помощью иммунодиффузных планшетов фирмы «Реафарм» (Москва), в которых находится смесь агарового геля,

моноспецифической антисыворотки и консервантов. Метод основан на одномерной, радиальной иммунодиффузии по Манчини. Сыворотку крови помещали в лунки в определенном объеме. Концентрацию иммуноглобулина в сыворотке крови определяли по диаметру колец преципитации, образующихся с антисывороткой в результате диффузии антигена в слои агарового геля.

2.2.5. Ультразвуковое исследование артерий брюшной полости

Артерии брюшной полости исследовали натошак у 96 больных абдоминальной ишемической болезнью. УЗИ при полном выдохе дает лучшую картину, чем при полном вдохе. Результаты документируются по спектральным следам, а измеряемые скорости кровотока интегрируются в соответствии с кровотоком в аорте.

Проксимальный отдел верхней брыжеечной артерии является местом, предрасположенным к стенозированию. Важными параметрами количественной оценки стеноза являются систолическая и диастолическая скорости.

В норме чревный ствол имеет диаметр $0,67 \pm 0,02$ см; верхняя брыжеечная артерия – $0,70 \pm 0,03$ см.

Основными количественными показателями стеноза являются максимальная (пиковая) систолическая скорость (PSV) и конечная диастолическая скорость (EDV).

Критерии стеноза верхней брыжеечной артерии, разработанные разными авторами, следующие:

При стенозе 50% – PSV > 3,00 м/с [Bowerson, 1991]

EDV > 0,45 м/с [Bowerson, 1991]

PSV > 2,75 м/с [Perko, 1997, 2001]

EDV>0,50 м/с [Perko,1997, 2001]

При стенозе 70% – PSV>2,75 м/с [Moneta,1998]

PSV>3,00 м/с [Zwolak, 1998]

При стенозе 100% – отсутствие кровотока или ретроградный кровоток в верхней брыжеечной артерии.

Критерии стеноза чревного ствола [Perko,1997, Zwolak, 1998; Moneta, 1998]:

Стеноз 50 – 70% – PSV >2,0 м/с

EDV>0,55 м/с

Стеноз 100% – отсутствие кровотока в чревном стволе, ретроградный кровоток в общей печеночной артерии.

2.2.6. Диагностическая эзофагогастродуоденоскопия

Экстренную эзофагогастродуоденоскопию выполняли в отделении реанимации под местной анестезией 10% раствором лидокаина в количестве 2–3 мл, распыляя его в ротовой полости с помощью пульверизатора. Для проведения диагностических и лечебных исследований использовали видеоэндоскопы различного диаметра фирмы «Олимпас» (Япония).

Во время ЭГДС определяли характер содержимого в просвете желудка и двенадцатиперстной кишки, размеры и количество эрозивных и язвенных дефектов, состояние слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (степень анемизации).

У больных с острыми язвами желудка и луковицы 12-ти п.к., если источник кровотечения не визуализировался из-за большого количества желудочного содержимого, алой или темной крови и сгустков, проводили промывание желудка «ледяной» водой или гемостатическими растворами.

После выявления источника кровотечения его оценивали в соответствии с критериями J. A. Forrest [302].

2.2.7. Морфологическое исследование биопсийного материала

Во время диагностической ЭГДС по окончании осмотра и остановки кровотечения выполняли биопсию из краев язв для приготовления препаратов для гистологического исследования, для световой электронной и трансмиссионной микроскопии, иммуногистохимического исследования и криофрактографии. Выполняли биопсию в 4 точках (из краев язв желудка и из слизистой антрального отдела желудка) у 45 больных (по 15 больных в каждой группе).

Проводилось морфологическое, гистохимическое, морфометрическое изучение состояния стенки желудка в области малой и большой кривизны тела и пилорического отдела, а также 12-перстной кишки у 14 умерших с АИБ со стенотическим поражением чревного ствола более 50%. (Летальный исход наступил в результате острой коронарной недостаточности). Макропрепараты и микропрепараты исследовали в сроки от 3 до 12 часов после смерти.

2.2.8. Диагностика *Helicobacter pylori*

Для выявления *Helicobacter pylori* у 315 больных применяли цитологическое исследование биопсийного материала из слизистой антрального отдела желудка.

Фрагмент ткани наносили на предметное стекло для получения мазка-отпечатка, который окрашивали краской Мая-Грюнвальда с использованием растворов (1:1000) азура-2 и эозина (окраска по Паппенгейму).

Предварительно препарат фиксировали и наносили краску Мая-Грюнвальда. После трехминутной экспозиции поверх краски еверсили на мазок такой же объем дистиллированной воды. Через 1 минуту краску сливали и наносили на мазок азур-эозиновую смесь на 10 – 15 минут. Затем мазок промывали дистиллированной водой и под микроскопом определяли скопления *Helicobacter pylori*.

Для количественной оценки степени обсемененности Нр пользовались шкалой, предложенной Л.И.Аруином (1993): 0 – отсутствие бактерий; 1 – легкая степень (до 20 бактерий в отдельных полях зрения); 2 – средняя степень (от 20 до 50 бактерий в отдельных полях зрения); 3 – сильная степень (более 50 бактерий в отдельных полях зрения).

2.2.9. Исследование базальной кислотности желудка

Базальную кислотность определяли с помощью ацидогастрометра АГМ-03 во время гастроскопии у 177 больных 1-й и 3-й групп (после остановки кровотечения, во время контрольной гастроскопии). РН-метрический зонд диаметром 2,4 мм вводили через биопсийный канал эндоскопа. Кислотность измеряли в средней трети тела, в области угла и в антральном отделе желудка. Показатели кислотности отображались на индикаторе непосредственно в процессе исследования.

Из литературных источников известно [187], что у больных в состоянии стресса в первые 10 суток развивается гиперацидность, даже если до операции у пациентов диагностирована ахлоргидрия, в связи с этим исследование желудочной секреции во 2-й группе больных не проводили.

2.2.10. Лазерная доплеровская флоуметрия

Эндогастральную лазерную доплеровскую флоуметрию проводили 29 больным 1-й группы на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-01 (рисунок 6) (ЛАКК-01 в двухканальной модификации, изготавливаемого НПП «Лазма», регистрационный номер лицензии 30 03/280 от 30.06.1996 года, выданной Министерством здравоохранения РФ).



Рисунок 6. Лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛАКК-01

Во время ЭГДС световодный зонд прибора проводили через биопсийный канал гастроскопа и устанавливали полостной датчик у края язвенного дефекта или на участке ишемизированной слизистой оболочки. Длина волны лазерного излучения составляла 0,63 мкм. Исследование выполняли в течение 2 мин. Регистрировали показатель микрогемодициркуляции (ПМ) – считываемый показатель. Далее рассчитывали: его среднеквадратичное отклонение $СКО = M/m \times 100\%$, коэффициент вариации $K_v = СКО/ПМ \times 100\%$ (соотношение между изменчивостью перфузии (флаксом) и средней перфузией в зондируемом участке ткани). Чем выше K_v , тем лучше выражена вазомоторная активность микрососудов. Коэффициент вариации непосредственно зависит от соотношения метаболической, симпатической и парасимпатической регуляции микроциркуляции крови. Определяли колебания кровотока (А) и индекс эффективности микроциркуляции – $ИЭМ = A^2/ПМ$. Амплитудно-

частотный анализ спектра колебаний кровотока проводили на основе использования математического аппарата Фурье-преобразования и специальной компьютерной программы цифровой фильтрации регистрируемого ЛДФ-сигнала. Анализировали частоту и амплитуду колебаний в VLF, LF, HF и CF диапазонах. Каждая ритмическая компонента характеризуется двумя параметрами: частотой – F и амплитудой – A. Мощность спектра различных ритмических составляющих оценивали в процентном отношении к общему спектру флуксуций. Среди колебаний тканевого кровотока физиологически значимыми являются очень низкочастотные колебания (VLF), низкочастотные колебания (LF), высокочастотные (HF) и пульсовые зоны флуксуций (CF).

Флоуметрические показатели у здоровых добровольцев (получено информированное согласие) представлены в таблице 13.

Статистическую обработку полученных числовых количественных данных проводили методом вариационной статистики с определением средней арифметической (M) и ошибки средней (m), используя программу «Stastica for Windows» v. 6.0, StatSoft Inc. (США). Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99-й уровень значимости).

Таблица 13

**Характеристика флоуметрических показателей
в антральном отделе желудка у здоровых добровольцев**

Показатели	Здоровые добровольцы (n=20)
ПМ, ПЕ пФ.ед.	18,9±2,5
СКО, ПЕ пФ.ед.	3,3±0,5
K _v , %	13,8±1,2
AVLF, ПЕ	3,9±0,4
ALF, ПЕ	3,6±0,8
AHF, ПЕ	3,6±0,8
ACF, ПЕ	3,7±0,5
ИЭМ у.е.	1,2±0,5

2.2.11. Иммуногистохимическое исследование эндотелия микрососудов желудка

Пролиферативную активность эндотелия кровеносных микрососудов желудка и влияние на нее оксида азота определяли методом иммуногистохимии [2, 3] на биопсийном материале, полученном во время ЭГДС у 15 пациентов до и после каждого сеанса NO-терапии. С помощью моноклональных антител PCNA, полученных от мышей, выделяли ядерный антиген в клетках. Если он соединялся с белком циклином, это свидетельствовало о том, что клетки делятся или готовы к делению. За единицу измерения брали одну окрашенную клетку (ОК).

2.2.12. Кривофрактографическое исследование эндотелия микрососудов желудка

С помощью метода кривофрактографии по Я.Л. Караганову и соавт [87] изучали влияние оксида азота на функциональную активность эндотелиальных клеток микрососудов желудка на биопсийном материале, взятом у 15 пациентов до и после каждого сеанса NO-терапии.

Особое внимание было уделено изучению сдвигов в состоянии тканевого дыхания при кровотоке. С этой целью исследовали активность ряда ферментов, таких как сукцинатдегидрогеназа (СДГ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и глюкоза-6-дегидрогеназа (ГЛ-6-ФД).

2.2.13. Сканирующая электронная микроскопия коррозионных препаратов

Сканирующую электронную микроскопию коррозионных препаратов по методике Я.Л.Караганова и соавт. [87] мы использовали для выявления сосудистой патологии у 25 больных. Вначале проводили гистологическое исследование, для чего биопсийные фрагменты погружали в 5% раствор формалина, а для в световой микроскопии их в последующем погружали в 10% нейтральный забуференный формалин, далее в 2,5% раствор глутарового альдегида, приготовленного на среде 199 для электронной микроскопии по О.В.Волковой [12]. В дальнейшем биоптаты изучали с помощью световой электронной микроскопии [88].

Для трансмиссионной электронной микроскопии готовили полутонкие и ультратонкие срезы, для чего биоптаты фиксировали в четырехокиси осмия. Полутонкие срезы (толщиной 1 мкм) дополнительно окрашивали толуидиновым синим.

2.2.14. Конъюнктивальная биомикроскопия

Состояние микроциркуляции исследовали у 25 больных АИБ методом конъюнктивальной биомикроскопии с помощью роговичного офтальмоскопа фирмы «Карл Цейс» при увеличении $\times 50$. Объективную регистрацию полученных данных производили микрофотосъемкой. Изменения микроциркуляции оценивали в баллах по методике, разработанной В.С.Волковым. Измерение диаметра сосудов проводили с помощью окуляр-микрометра, величину просвета сосудов измеряли по фотографии.

Проведение бульбарной биомикроскопии у здоровых лиц обнаружило умеренно развитую сосудистую сеть. Соотношение диаметра артериол к

венулам составляло 1:2. Кровоток в сосудах был сплошным, равномерным. Внутрисосудистая агрегация эритроцитов в капиллярах определялась в единичных случаях.

2.3. Лечение больных с желудочно-кишечным эрозивно-язвенным кровотечением

При активном кровотечении и отсутствии видимого сосуда – F1a, F1b (50 больных) использовали инъекционный способ с целью компрессии и сужения сосудов для остановки кровотечения и визуализации сосуда (0,005% раствор адреналина в объеме 5 – 20 мл). Затем подвергали воздействию аргоноплазменной коагуляцией непосредственно кровоточащий сосуд: у 17 больных с кровотечением Forrest Ia, у 33 пациентов с кровотечением Forrest Ib и у 44 больных с кровотечением Forrest IIa. При наличии тромба у 48 больных (Forrest IIb) вначале отмывали дефект и удаляли тромб, затем выполняли АПК.

2.3.1. Остановка кровотечения с помощью аргоноплазменной коагуляции (АПК)

С помощью АПК произведена остановка кровотечения у 142 больных.

Использовали АПК коагулятор ERBE и нож ERBE (преимущественно с боковой подачей аргона - APC-Sonde 2200SC, реже – с торцевой APC-Sonde 2200A) APC2 ERBE рабочие настройки: PulsedAPC, эффект -2, макс вт -55 (рисунок 7). Расход аргона 1,5 (настройки менялись по ситуации).

Для выполнения АПК через биопсийный канал эндоскопа проводили зонд-аппликатор с наружным диаметром 2,3 мм, соединенный с источником аргона и коагулятором. Дистальный конец зонда-аппликатора располагали на расстоянии 5-10 мм от конца эндоскопа и на расстоянии 5-8 мм от субстрата. При объемной скорости потока аргона 2 л/мин и электрической мощности 60 Вт производили аргоноплазменную коагуляцию поверхности субстрата 4-5 импульсами, по несколько секунд каждый, до достижения надежного гемостаза.



Рисунок 7. Аргоноплазменный коагулятор ERBE

2.3.2. Остановка кровотечения с помощью оксида азота (NO-терапия)

Известно, что оксид азота препятствует агрегации тромбоцитов в сосудистом русле. Мы поставили перед собой задачу изучить влияние оксида азота от воздушно-плазменного аппарата «Плазон» (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00583 от 09 августа 2007г., Федеральная Служба надзора в сфере здравоохранения и социального развития) (рисунок 8) на остановку кровотечения из острых эрозий и язв.



Рисунок 8. Аппарат «Плазон»

Температура охлажденного NO-содержащего газового потока составляет 18 – 20°C.

В биопсийный канал эндоскопа вводили иглу на глубину 3 мм, оксид азота подавали в желудок или в двенадцатиперстную кишку по каналу эндоскопа в минимальном режиме в течение 1 минуты. Содержание NO в газовом потоке при этом составило 300 ppm.

В результате гипоксии происходит резкое снижение эндогенного оксида азота, что приводит к истощению и извращению компенсаторной способности эндотелия.

Так как остановить диапедезное кровотоечение из множественных эрозий достаточно сложно, и процедура эта длительная, мы решили включить оксид азота в комплексную терапию больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки. В процессе использования в клинике экзогенного оксида азота мы отметили, что при инсуффляции оксида азота от аппарата «Плазон» в желудок через 10 сек после воздействия NO кровь из ярко-алой приобретала вишневый оттенок, образовывались сгустки на поверхности эрозивно-язвенных дефектов, и через 1 минуту кровотоечение прекращалось. Изучали механизм влияния оксида азота на остановку кровотоечения с помощью световой электронной микроскопии нативных препаратов (СЭМНП) на биопсийных препаратах, взятых из краев язвы у 15 пациентов до и после остановки кровотоечения.

В условиях ишемии происходит снижение интенсивности тканевого дыхания, что связано с функциональным состоянием митохондрий. Активация ПОЛ слизистой оболочкой желудка в условиях гипоксии и ишемии ведет к нарушению структуры митохондриальных мембран, модификации их фосфолипидного состава и проницаемости, ингибированию митохондриальных ферментов, разобщению процессов окисления и фосфорилирования.

Для определения влияния NO на митохондриальный аппарат, проведена трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) ткани биоптатов, взятых до и после сеансов NO-терапии из слизистой оболочки желудка у 15 больных. При этом оценивали изменения под влиянием NO-воздействия функционального состояния митохондрий.

2.3.3. Основные принципы лечебной тактики

После остановки кровотечения все больные 1-й группы с эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки получали традиционную противоязвенную терапию, но без антибактериальных препаратов, в связи с отсутствием у них Нр.

Антисекреторную терапию проводили 54 больным 1-й группы и 138 пациентам 2-й группы с гиперацидным состоянием. После успешного эндоскопического гемостаза назначали внутривенное введение ингибиторов протонной помпы (ИПП). В последующем пациенты получали ИПП перорально в течение 27 дней.

Больные были разделены на 2 подгруппы. В основной группе на фоне традиционной противоязвенной терапии выполняли инфузию оксида азота от аппарата «Плазон» в течение 1 минуты. Лечение проводили через день. 20 больных группы сравнения получали только традиционную противоязвенную терапию.

При введении оксида азота в желудок пациенты ощущали легкое тепло, болей в эпигастральной области не было. На фоне инфузии оксида азота слизистая, окружающая эрозии и язвы, набухала, приобретала бледно-розовую, практически белесоватую окраску, по структуре напоминая пчелиные соты (рисунок 9). Осложнений в процессе лечения оксидом азота не отмечено.

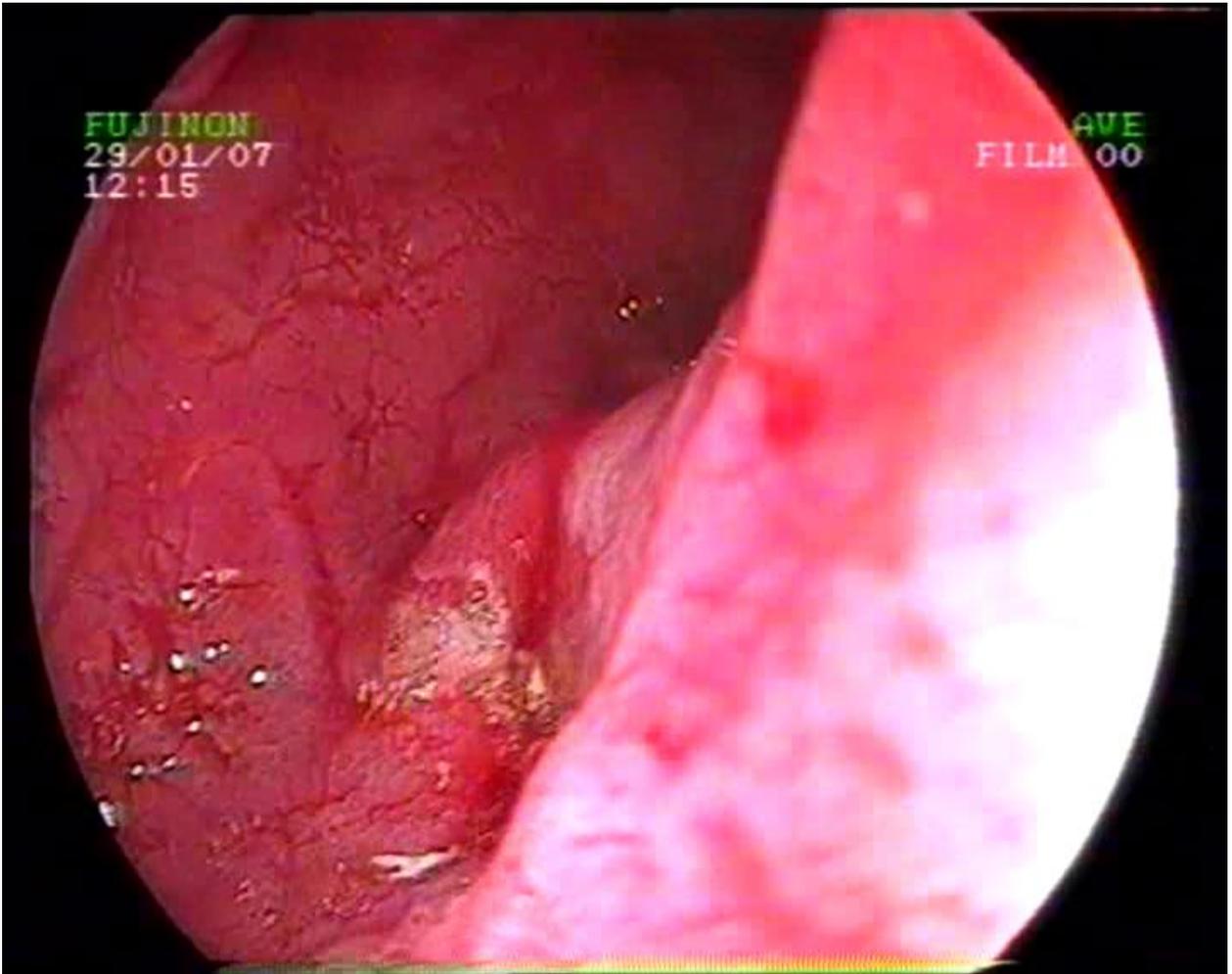


Рисунок 9. Обработка язвы луковицы двенадцатиперстной кишки экзогенным оксидом азота

Так как оксид азота активирует антигипоксантную и антиоксидантную защиту, мы применили оксид азота не только для остановки кровотечения и для профилактики рецидива, но и в качестве антигипоксанта и антиоксиданта у больных 3-й группы.

2.4. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученной информации проводилась с применением методов вариационной статистики: для оценки параметрических методов применяли критерии Стьюдента, для непараметрических – U-критерий Манна-Уитни.

Данные описательной статистики представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение. Для сравнения качественных показателей (эндоскопический признак) использовался χ^2 критерий Пирсона. В качестве критерия достоверности различия между группами принято значение $p < 0,05$. Статистический анализ и обработку данных проводили с помощью программы «Statistica for Windows» v. 10.0 StatSoft inc. (США).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ОСЛОЖНЕННЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

3.1. Результаты обследования больных 1-й группы

Проведенное клиническое обследование (клинический и биохимический анализы крови и мочи, ЭКГ, рентгенография органов грудной полости, УЗИ органов брюшной полости) позволили исключить у больных 1-й группы острый инфаркт миокарда, тромбоэмболию легочной артерии и острый панкреатит.

Результаты диагностической ЭГДС представлены в таблице 14.

Таблица 14

Результаты диагностической ЭГДС у 81 пациента 1-й группы

Характер патологии и локализация	Количество больных
ГЭРБ, эрозивный эзофагит	10 (12,3%)
Эрозивно-геморрагический гастродуоденит	34 (42%).
Эрозивный гастрит	8 (9,9%)
Острая язва желудка	14 (17,3%).
Острая язва луковицы 12-ти перстной кишки	8 (9,9%)
Острые язвы желудка и луковицы 12-ти.перстной кишки	7 (8,6%)
Итого	81 (100%)

Во время эзофагогастродуоденоскопии у 10 пациентов (12,3%) диагностирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит с диапедезным кровотечением (рисунок 10, 11).

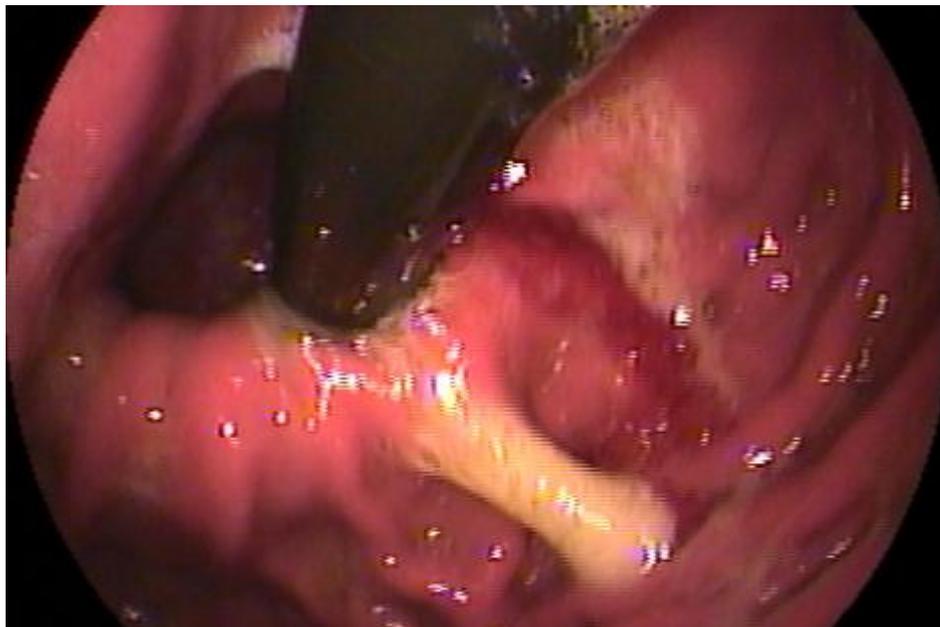


Рисунок 10. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кровотечение. Эндофото

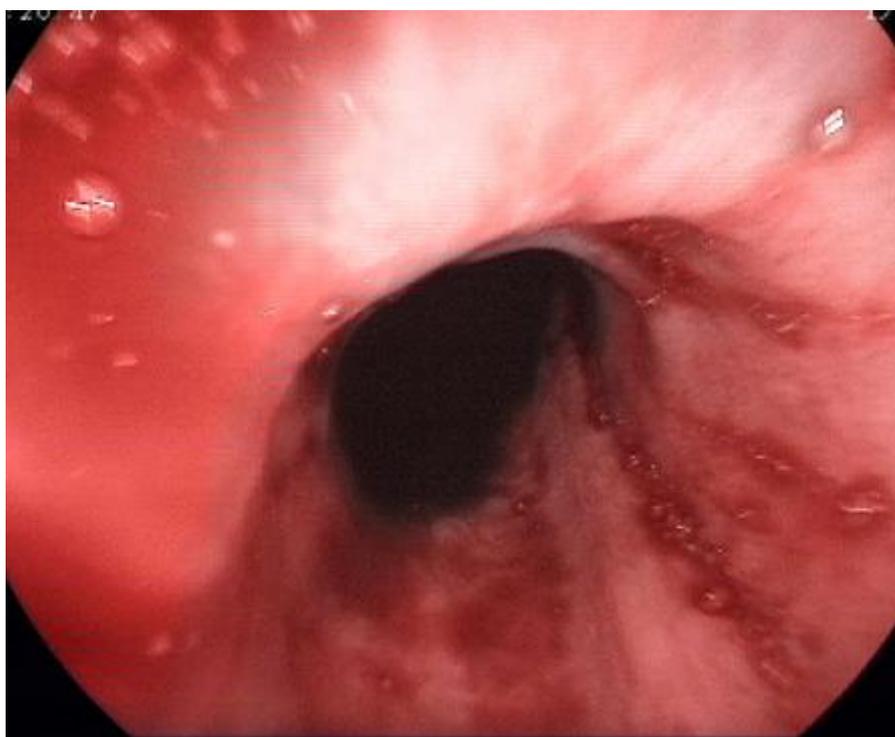


Рисунок 11. Эрозивный эзофагит с кровотечением. Эндофото

Эрозивно-геморрагический гастродуоденит диагностирован у 34 больных (42%). Во время ЭГДС у всех пациентов в кардиальном и антральном отделе желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки обнаружены множественные эрозии размером 0,1 – 0,2 см в диаметре, часть из них покрыта солянокислым гематином, из большинства эрозий отмечалось диапедезное кровотечение.

У 8 пациентов (9,9%) диагностированы острые множественные эрозии на малой кривизне во всех отделах желудка – эрозивный гастрит.

Размеры эрозий были от 1 до 2 мм в диаметре, дно их покрыто солянокислым гематином. Из эрозий отмечалось диапедезное кровотечение.

Острые язвы желудка диагностированы у 14 больных (17,3%). У всех пациентов язвы были множественные (более трех) и локализовались в кардиальном отделе, в области угла и на всех стенках антрального отдела желудка. Форма язв была округлая или овальная, размеры – 1-1,2 см в диаметре. Язвы были неглубокие, дно их покрыто фибрином с вкраплениями солянокислого гематина. Отмечались гиперемия и отек слизистой вокруг язв (рисунок 12). При инструментальной пальпации края язв мягкие, при взятии биопсии – выраженная контактная кровоточивость.

У 8 больных (9,9%) диагностированы острые язвы луковицы двенадцатиперстной кишки. Язвы (от 1 до 3) локализовались на задней стенке и по ходу малой кривизны (на верхней стенке), размеры язв были 0,5 – 0,7 см в диаметре, дно их неглубокое, из язв отмечалось активное кровотечение (Forrest Ib).



Рисунок 12. Множественные острые язвы желудка Forrest IIc. Эндофото

У 4 пациентов (13,8%) с множественными острыми язвами кровотечение Forrest Ia отмечено из одной язвы на малой кривизне антрального отдела желудка (таблица 15, рисунок 13).

Таблица 15

Распределение больных 1-й группы с острыми язвами в зависимости от критерия Forrest

Критерий Forrest	Количество больных
F Ia	4(13,8%),
F Ib	9 (31,1%)
F IIa	6 (20,7%)
F IIb	3 (10,3%)
F IIc	4 (13,8%),
F III	3 (10,3%)
Итого	29 (100%)

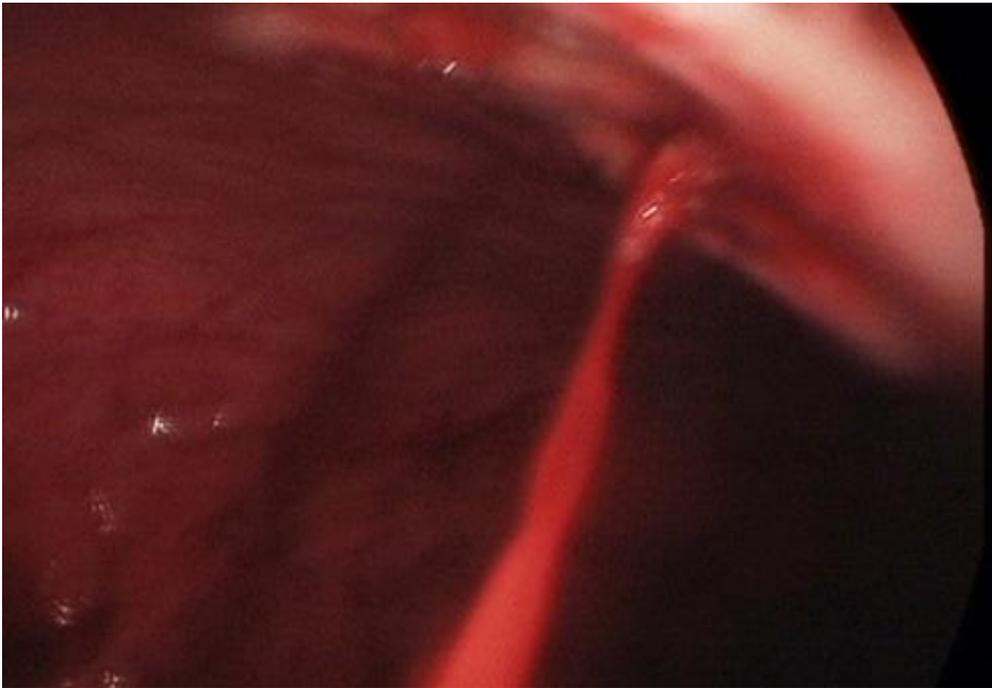


Рисунок 13. Язва желудка Forrest Ia. Эндофото

У 9 больных (31, 1%) кровотечение продолжалось из двух язв и соответствовало Forrest Ib. У 6 пациентов (20,7%) в дне язв были тромбированные сосуды (Forrest IIa), у 3 (10,3%) – сгусток, прикрывающий язву (Forrest IIb). Множественные острые язвы угла и антрального отдела желудка (Forrest IIc) диагностированы у 4 больных (13,8%), множественные язвы кардиального отдела желудка (Forrest III) – у 3 пациентов (10,3%) (рисунок 14).



Рисунок 14. Множественные острые язвы кардиального отдела желудка Forrest III. Эндофото.

Как видно из таблицы 14, у 7 больных (8,6%) диагностирована сочетанная патология – острые язвы желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Язвы желудка локализовались на малой кривизне антрального отдела, имели размеры 1-1,5 см в диаметре. Язвы луковицы двенадцатиперстной кишки диагностированы на передней и задней стенках, имели размеры от 0,5 до 1,0 см в диаметре, по классификации Forrest Ib – у 3 пациентов, Forrest II a – у 2, Forrest IIb – у 1. Forrest IIc – у 1 больного.

Одиночная острая язва луковицы двенадцатиперстной кишки локализовалась на верхней стенке у 1 пациента (1,2%) - Forrest II a (рисунок 15).

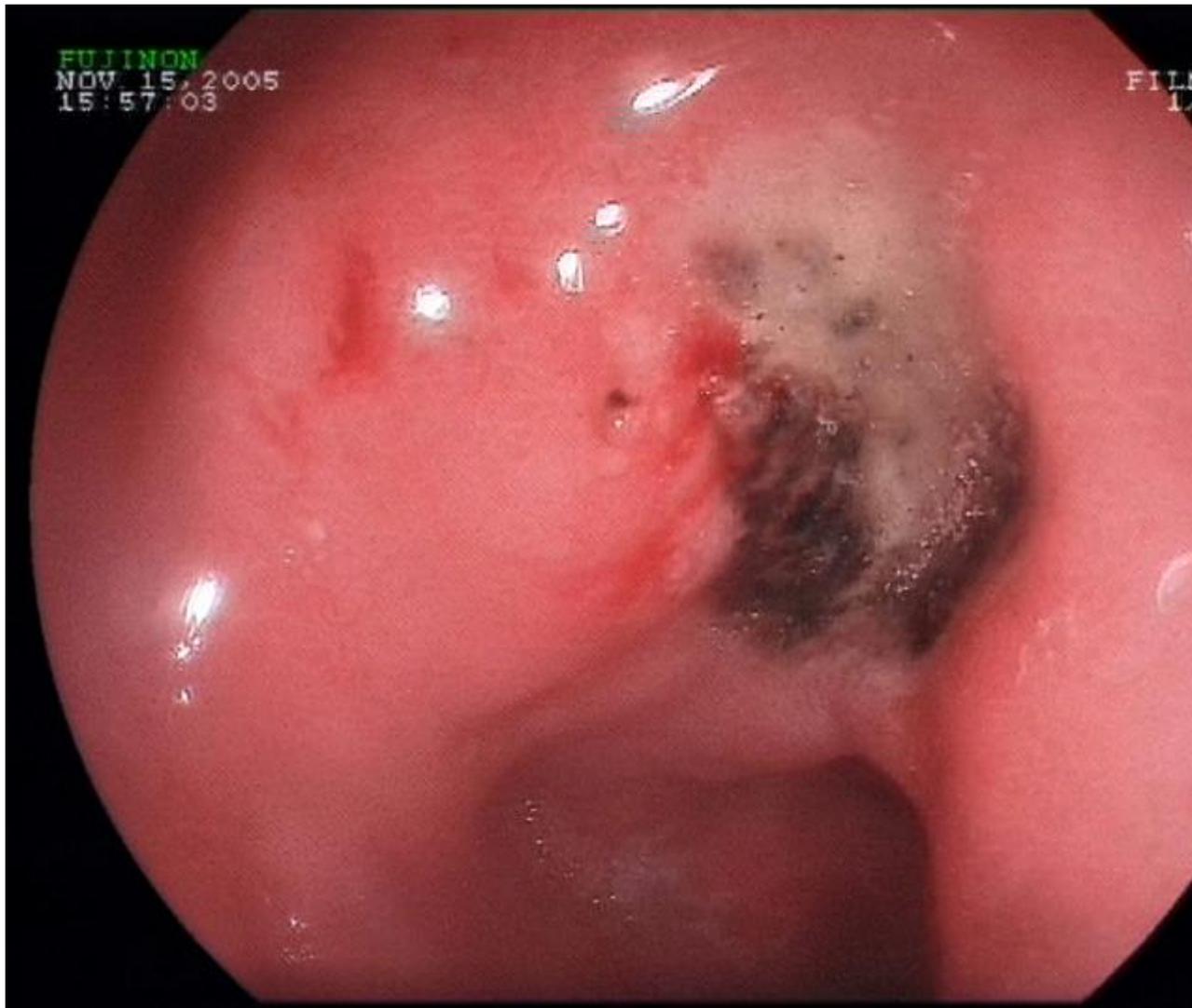


Рисунок 15. Язва луковицы двенадцатиперстной кишки Forrest IIa.

Эндофото

Таким образом, у больных 1-й группы преобладал эрозивно-геморрагический гастродуоденит и эрозивный гастрит – 51,9%, на долю острых язв желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки пришлось 35,8%.

При определении степени обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка (таблица 16) установлено, что Нр отсутствовал у 69 пациентов (85,2%), был в незначительном количестве (+) у 12(14,8%) больных.

Таблица 16

Обсемененность слизистой антрального отдела желудка *Helicobacter pylori* в 1-й группе (n=81)

Степень обсемененности <i>Helicobacter pylori</i>	Количество больных	%
Отсутствие (-)	69	85,2
Слабая (+)	12	14,8
Итого больных	81	100

Исследование базальной кислотности желудка

Результаты пристеночной эндоскопической рН-метрии представлены в таблице 17.

Таблица 17

Результаты рН-метрии в 1 группе больных (n= 81)

Показатели рН	Количество больных
> 5,0	4 (4,9%)
5,0 – 2,1	14 (17,3%)
1,2 – 2,0	9 (11,1%)
< 1,2	54 (66,7%)
Итого больных	81 (100%)

Как видно из таблицы 17, у большинства больных (54 пациента – 66,7%) установлено гиперацидное состояние, у 14 (17,3%) – гипоацидное, у 9 (11,1%) – нормаацидное, у 4 пациентов (4,9%) – анацидное состояние.

Результаты лазерной доплеровской флоуметрии

Исследование микроциркуляции показало (таблица 18), что у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением имелись нарушения тканевого кровотока в антральном отделе желудка. Отмечено снижение показателя микроциркуляции (ПМ) $9,4 \pm 1,14$ пф.ед. и снижение значений СКО $2,5 \pm 0,12$ пф.ед.

Таблица 18

Сравнительная характеристика флоуметрических показателей в антральном отделе желудка у здоровых лиц и больных с желудочно-кишечным кровотечением

Показатели	Контроль (n=20)	Желудочное кровотечение (n=29)
ПМ, ПЕ пФ.ед.	$18,9 \pm 2,5^*$	$9,4 \pm 1,14^*$
СКО, ПЕ пФ.ед.	$3,3 \pm 0,5^*$	$2,5 \pm 0,12^*$
K_v , %	$13,8 \pm 1,2^*$	$62,8 \pm 17,2^*$
AVLF, ПЕ	$3,9 \pm 0,4^*$	$5,1 \pm 0,2^*$
ALF, ПЕ	$3,6 \pm 0,8^{**}$	$4,5 \pm 0,6^{**}$
АНФ, ПЕ	$3,6 \pm 0,8^{**}$	$4,3 \pm 0,3^{**}$
АСФ, ПЕ	$3,7 \pm 0,5^{**}$	$2,7 \pm 0,5^{**}$
ИЭМ у.е.	$1,2 \pm 0,5^{**}$	$0,74 \pm 0,03^{**}$

* $p < 0,01$ ** $p < 0,05$

Установлено незначительное повышение амплитуды колебаний в диапазоне очень низкочастотных (VLF), низкочастотных (LF) и высокочастотных (HF) колебаний кровотока. Это указывало на усиление тонуса прекапилляров, что препятствовало адекватному кровотоку по капиллярам, и возрастание емкостной функции веноулярного звена микроциркуляторного русла. Амплитуда колебаний в диапазоне пульсовых (CF) колебаний кровотока была снижена, следовательно, имело место усиление тонуса резистивных сосудов и уменьшение притока артериальной крови в микроциркуляторное русло (рисунок 16). Индекс эффективности

микроциркуляции (ИЭМ) составил $0,63 \pm 0,03$ у.е. и был снижен на 52,5% по сравнению с нормальными величинами.

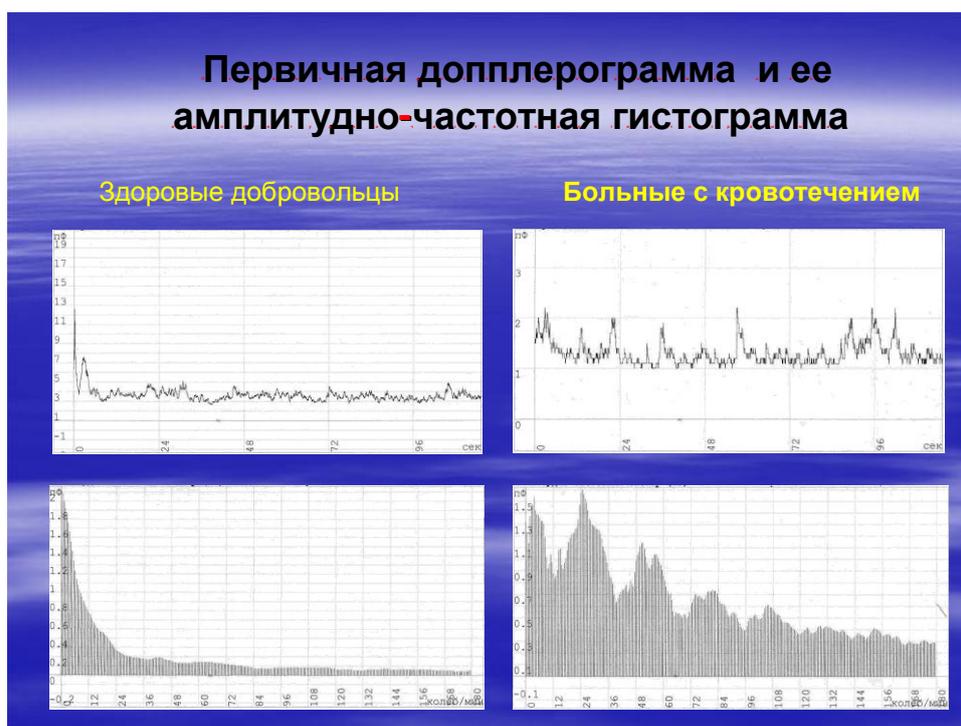


Рисунок 16. Первичная доплерограмма и ее амплитудно-частотная гистограмма у здоровых добровольцев и у больных с желудочно-кишечным кровотечением

Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных с желудочно-кишечным кровотечением имелись снижение показателя микроциркуляции (ПМ) и значений СКО, что указывало на неэффективность тканевой перфузии, Эти изменения отражались на индексе эффективности микроциркуляции (ИЭМ).

Результаты обследования больных 2-й группы

Во время диагностической ЭГДС установлено, что кровотечение продолжалось у 138 пациентов. При этом источником кровотечения у 47 больных (34,1%) явились множественные эрозии с локализацией преимущественно в теле и антральном отделе желудка (кровотечение

«сплошным слоем»), у 91 пациента (65,9%) – множественные острые язвы тела и антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (таблица 19).

Таблица 19

Результаты диагностической ЭГДС у 138 пациентов 2-й группы

Характер патологии и локализация	Количество больных
Эрозивно-геморрагический гастрит	47 (34,1%)
Острые язвы желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки	91(65,9%)

Размеры язв были от 0,5 до 1 см в диаметре. Как видно из таблицы 20, кровотечение F1a диагностировано у 7 больных (7,7%), F1b – у 11 (12,1%) (рисунок 17), F1a – у 33 (36,2%), F1b – у 26 (28,6%), F1c – у 14 пациентов (15,4%).



Рисунок 17. Стрессовая язва привратника F1b. Эндофото

Преобладали пациенты с состоявшимся кровотечением F1a и F1b (соответственно 36,3% и 28,6%).

Таблица 20

Распределение 91 больного 2-й группы с острыми язвами в зависимости от критерия Forrest

Критерий Forrest	Количество больных
F Ia	7 (7,7%)
F Ib	11 (12,1%)
F IIa	33 (36,2%)
F IIb	26 (28,6%)
F IIc	14 (15,4%)

У всех пациентов имела место обсемененность слизистой оболочки Нр, при этом у 69,6% больных обсемененность слизистой Нр была выраженная (таблица 21).

Таблица 21

Обсемененность слизистой оболочки антрального отдела желудка *Helicobacter pylori* у больных 2-й группы

Степень обсемененности <i>Helicobacter pylori</i>	Количество больных	%
Выраженная (+++)	96	69,6
Умеренно выраженная (++)	30	21,7
Слабая (+)	12	8,7
Итого	138	100,0

Изменение микроциркуляции слизистой оболочки желудка у больных 2-й группы

Состояние микроциркуляции изучали на биоптатах, взятых во время ЭГДС у 15 пациентов с 1 степенью тяжести кровопотери и у 15 больных с II степенью тяжести кровопотери. Во время эзофагогастродуоденоскопии у них обнаружены выраженный отек и гиперемия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, при этом слизистая легко кровоточила при

контакте. Эти изменения трактовали как неатрофический гастрит и бульбит (рисунок 18).

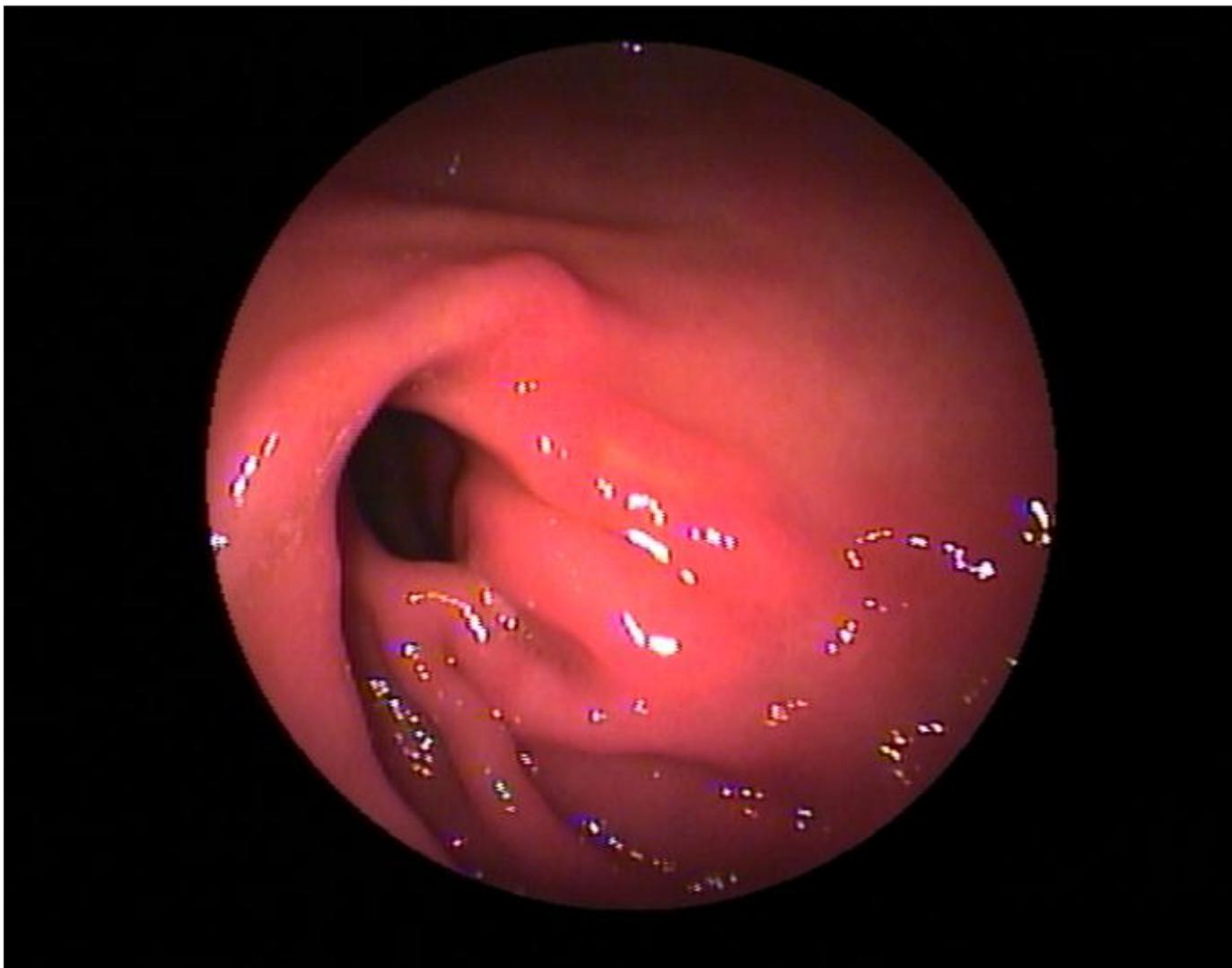


Рисунок 18. Неатрофический гастрит. Эндофото

При изучении серии биопсийных препаратов, полученных во время ЭГДС, у больных этой группы обнаружено следующее: в месте отхождения прекапиллярных артериол от артериолы - выраженный спазм. Рельеф их стенки был образован выраженными вдавлениями эндотелиоцитов и гладкими мышечными клетками (рисунки 19 а, б). Кроме того, были обнаружены открытые артериоло-венулярные шунты, а также незначительно дилатированные посткапиллярные венулы.

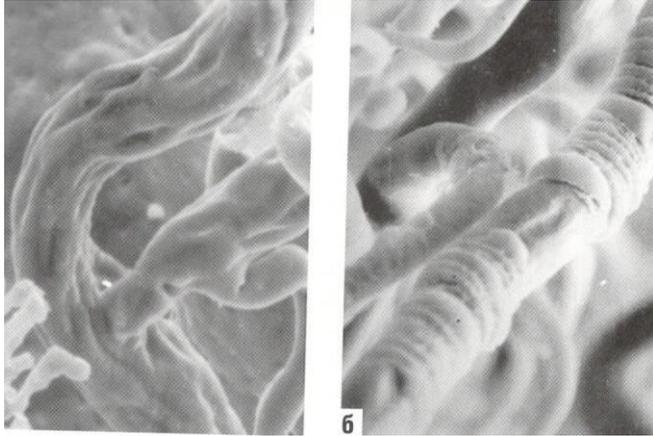


Рисунок 19. Микроциркуляторное русло слизистой оболочки желудка больного К., 48 лет, и/б №4385/14: а – выраженный спазм прекапиллярных артериол в месте отхождения от артериолы; б - рельеф стенки артериолы представлен четкими вдавлениями ядер эндотелиоцитов и гладких мышечных клеток. СЭМКП, x140.

Были выявлены увеличение агрегации эритроцитов (рисунок 20), тромбоцитов (рисунок 21), повышение проницаемости мембран сосудов, адгезия лейкоцитов. Смешанные эритроцитарные и тромбоцитарные агрегаты в капиллярном, посткапиллярном и веноулярном звеньях микроциркуляторного русла определялись у 23 из 30 больных (76,7%).

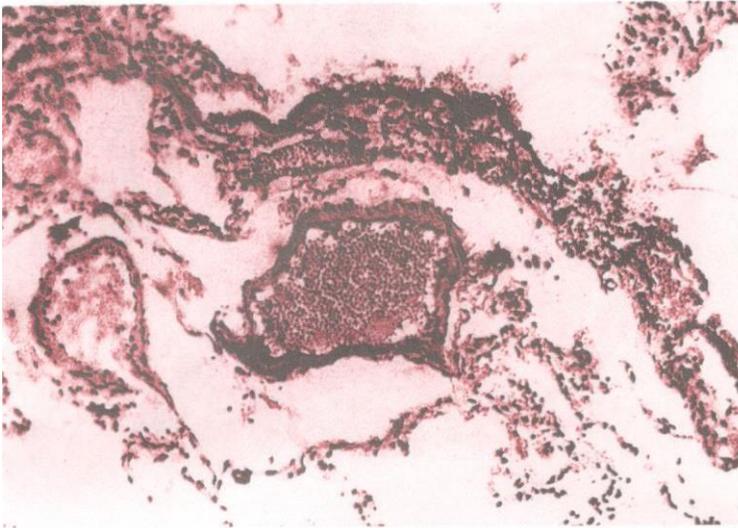


Рисунок 20. Больная В., 42 лет, и/б № 485/13. Агрегация эритроцитов в просвете вены. Окр. Гематоксилином и эозином, x75.



Рисунок 21. Больной Д., 67 лет, и/б 322/13. Агрегаты тромбоцитов в просвете капилляра. Набухание их цитоплазмы и грануляция отдельных тромбоцитов с повреждением клеточной мембраны. СЭМ, x28000

Кроме идентификации кровеносных микрососудов, на полученных препаратах были хорошо видны лимфатические микрососуды, состоящие из цепочек баллоноподобных межклапанных сегментов. Основными рельефными образованиями лимфатических микрососудов были отпечатки клапанов и ядерные импрессии (рисунок 22).

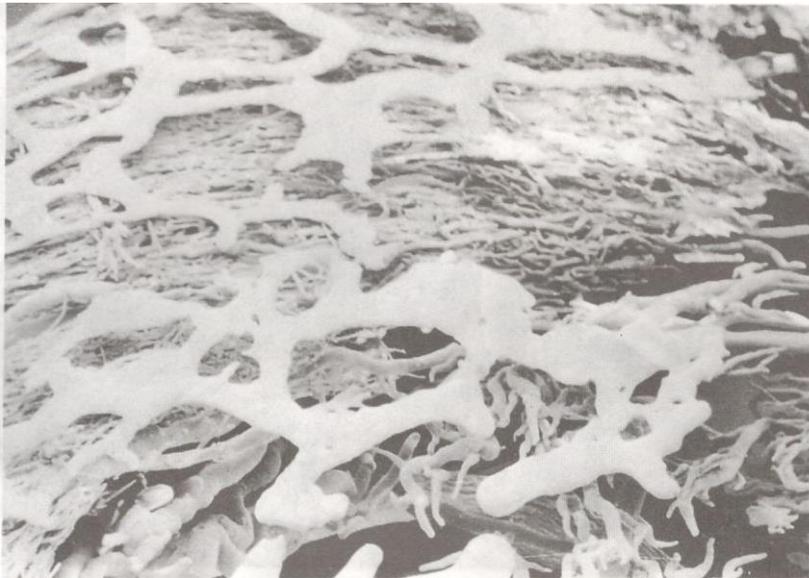


Рисунок 22. Тот же больной. Лимфатические капилляры и сосуды в зоне, пограничной с ишемией, состоят из цепочек баллоноподобных межклапанных сегментов. СЭМ, х 110.

Как видно на рисунке 23, капиллярная проницаемость нарушена вследствие нарушения целостности кровеносных капилляров, что визуализировалось в виде сосудистых «течей», причем мы установили, что эта концентрация «течей» была больше выражена в артериальном звене микроциркуляторного русла.

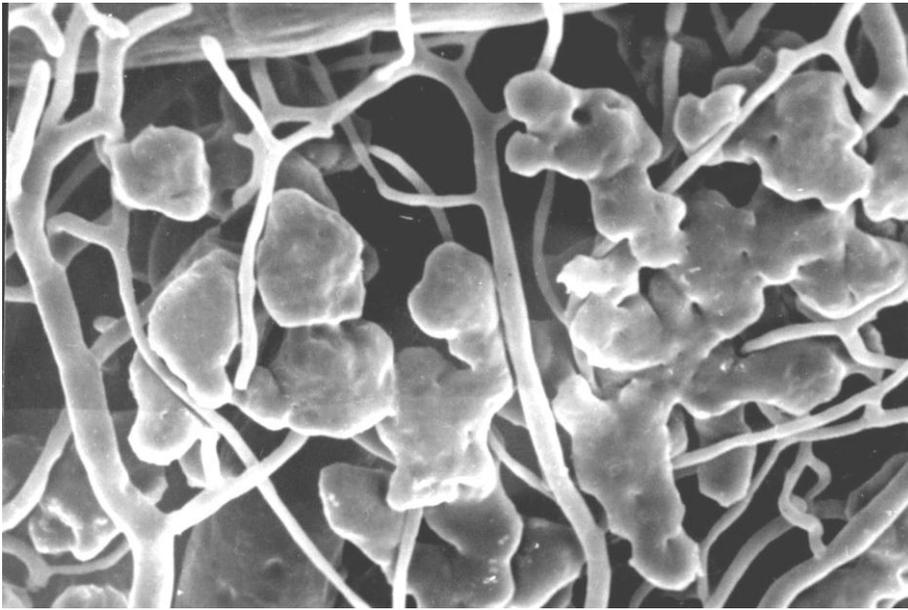


Рисунок 23. Тот же больной. «Течи» инъекционной массы из кровеносных микрососудов. СЭМКП, x200.

Электронномикроскопическое исследование позволило выявить изменения в эндотелии капилляров, которые отражали глубокие нарушения трансапиллярного обмена, приводящие к структурным изменениям в тканях слизистой оболочки желудка. Эти изменения характеризовались неравномерным утолщением ядерной мембраны, расширением цистерн комплекса Гольджи и эндоплазматического ретикулума, набуханием митохондрий, появлением вакуолизации цитоплазмы. Выявленные ультраструктурные изменения как обратимого, так и необратимого характера рассматривались как дистрофические, они являлись характерными для глубокой ишемии.

Таким образом, на фоне стрессовой ситуации возникал спазм артериол слизистой оболочки желудка, открывались артериоло-венулярные шунты и происходил сброс крови в венулярный отдел микроциркуляторного русла, в обход капилляров. Этот факт подтвердился нашими исследованиями скорости кровотока в артериях у пациентов с помощью доплерографии. ответственных за кровоснабжение желудка. Если возникало препятствие

кровотоку и нарастали признаки гипоксии, происходило компенсаторное усиление кровотока. Эти морфологические изменения резко ухудшали функциональную активность системы микроциркуляции, а значит и трофику тканей.

Результаты обследования больных 3-й группы

Эзофагогастродуоденоскопию выполняли всем больным на основании клинической картины желудочно-кишечного кровотечения. При проведении ЭГДС у 44 больных (45,8%) диагностирован эрозивный гастрит (рисунок 24), у 49 (51,04%) – язвы желудка, у 3 пациентов (3,1%) – язвы луковицы двенадцатиперстной кишки (рисунок 25) (таблица 24).

Таблица 24

Распределение больных с эрозивно-язвенным поражением верхних отделов ЖКТ в зависимости от продолжительности абдоминальной ишемической болезни

Диагноз	Продолжительность АИБ в годах					Всего больных
	до 1	1 – 2	2 – 3	3 – 4	свыше 4	
Эрозивный гастрит	28	7	5	3	1	44
Язва желудка	1	28	18	1	1	49
Язва 12-перстной кишки	2	1	-	-	-	3
В С Е Г О	31	36	23	4	2	96

Как видно из таблицы 24, язвы желудка диагностированы через 1 – 3 года от начала АИБ (93,9%), тогда как эрозии диагностированы преимущественно в первый год заболевания (63,6%).

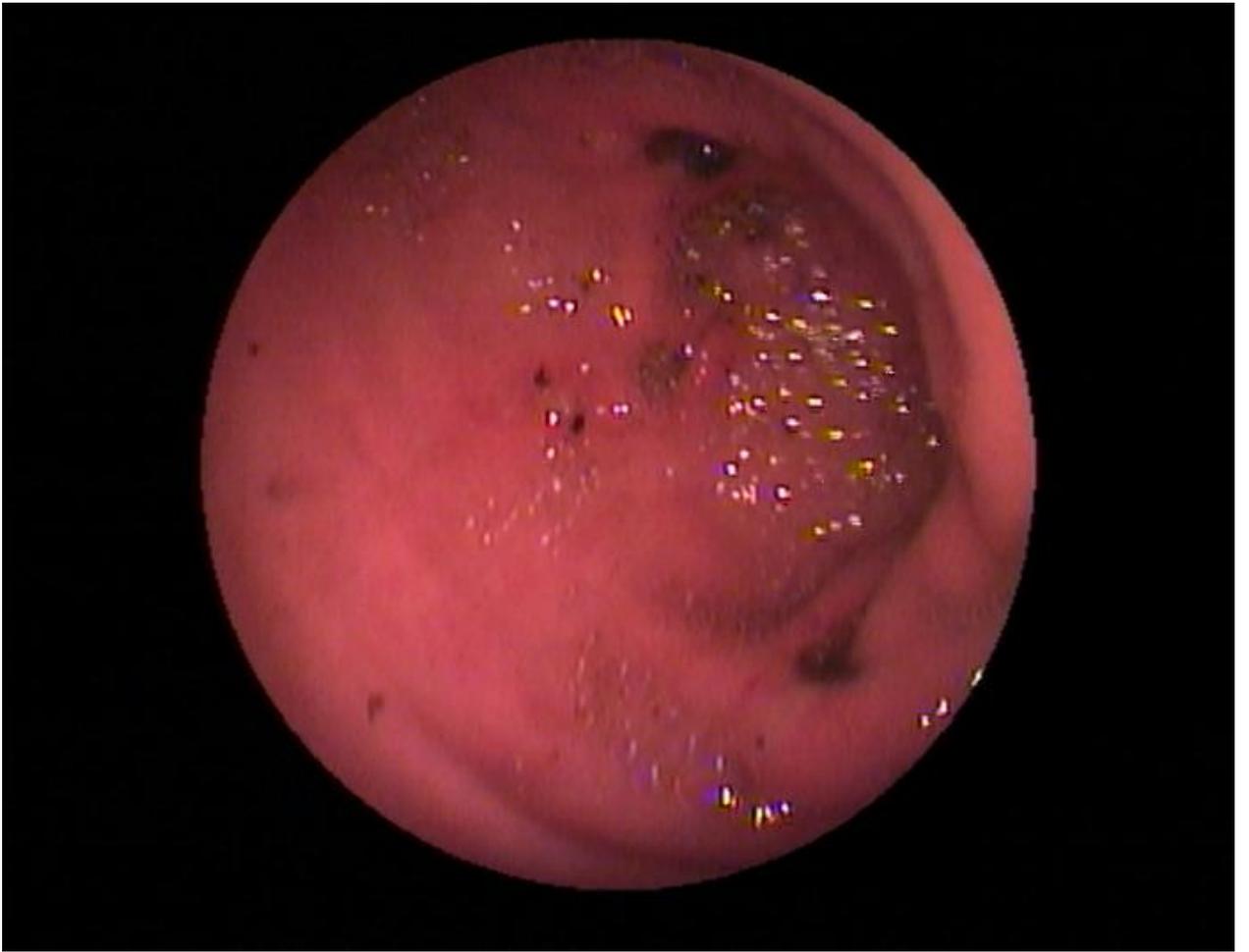


Рисунок 24. Эрозивный гастрит. Эндофото



Рисунок 25. Острая язва на верхней стенке луковицы 12-ти п.п. Эндофото

При АИБ язвы в желудке имели размеры от 10 до 40 мм, размеры язв в 12-перстной кишке колебались от 5 до 10 мм. Следует отметить, что при локализации язвенного дефекта в желудке у 22 больных (44,9%) язвы были множественные, стелящиеся, неправильной формы, с неглубоким дном (рисунок 26).



Рисунок 26. Множественные острые язвы желудка. Эндофото

Таблица 25

Распределение 52 больных с острыми язвами в зависимости от критерия Forrest

Критерий Forrest	Количество больных	%
F Ia	6	11,5
F Ib	13	25,0
F Iа	5	9,6
F IIb	19	36,5
F IIc	9	17,4

У 3 пациентов с язвами луковицы 12-перстной кишки диагностированы и множественные острые язвы в желудке.

Как видно из таблицы 25, преобладали пациенты с кровотечением F1b и F1b (соответственно 25% и 36,5%).

При анализе клинического материала при сопоставлении характера язв и степени стеноза чревного ствола установлено, что множественные эрозии и острые язвы имели место у больных со стенозом чревного ствола свыше 70%. Это связано с резким уменьшением объемного кровотока по чревному стволу и неадекватной коллатеральной компенсацией органного кровообращения.

Язвы развивались на фоне атрофических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях хронической ишемии. Во время ЭГДС у всех пациентов диагностирован очаговый или диффузный атрофический гастрит (таблица 26, рисунок 27).

Таблица 26

Распределение больных абдоминальной ишемической болезнью в зависимости от локализации атрофического гастрита

Локализация гастропатии	Количество больных	%
Кардиальный отдел	17	17,6
Тело желудка	18	18,8
Антральный отдел	18	18,8
Диффузная атрофия слизистой	43	44,8
В С Е Г О	96	100,0

Как видно из таблицы 26, диффузная атрофия слизистой диагностирована у 43 пациентов (44,8%), несколько чаще имела место очаговая гастропатия – у 53 больных (55,2%).



Рисунок 27. Диффузный атрофический гастрит. Эндофото

Была установлена обратная зависимость степени поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки от степени стеноза чревного ствола ($p=0.005$), а именно: при стенозе от 50 до 70% атрофические изменения более выражены, чем при стенозе более 70%. Это связано с развитием коллатералей и включением артерио-венозных анастомозов, что является компенсаторной реакцией.

Результаты морфологического исследования язв при абдоминальной ишемической болезни

Гистологические изменения слизистой как желудка, так и 12-ти перстной кишки при образовании язв соответствовали атрофически-гиперпластической гастропатии (атрофия пилорических желез и гиперплазия покровно-ямочного эпителия) (рисунок 28). Язва возникала на стыке с дегенеративно-дистрофическим процессом. Таким образом, в язвообразовании как желудка, так и 12-перстной кишки при АИБ решающую роль играло снижение резистентности слизистой оболочки атрофическим процессам в условиях хронических циркуляторных расстройств.

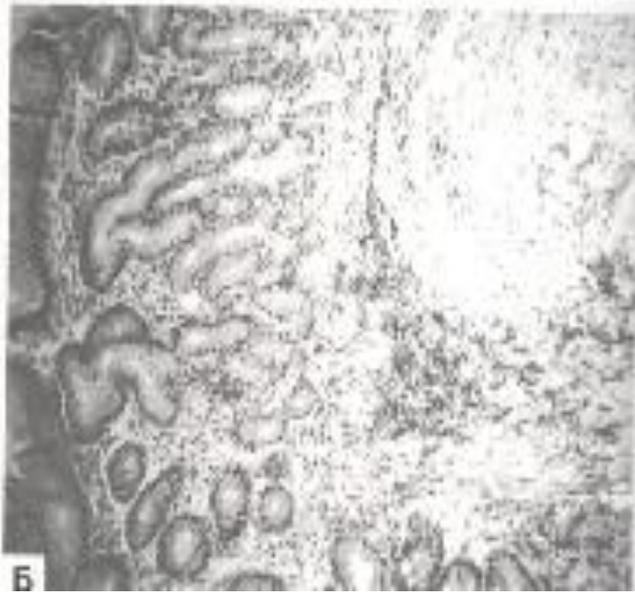


Рисунок 28. Выраженный атрофический гастрит с метаплазией.
Окраска гематоксилином и эозином, х 140.

Гистологическая картина биопсийного материала слизистой оболочки желудка в ультратонких срезах свидетельствовала о преобладании дистрофических изменений как в СОЖ, так и в собственной пластинке слизистой оболочки. Эпителиальные клетки неоднородны, содержали вакуоли в цитоплазме, ядра вакуолизированы, эпителиальные клетки отделены от собственной пластинки. Дистрофические изменения разной степени выраженности в зависимости от удаления от язвенного дефекта имели место практически во всех отделах желудка и двенадцатиперстной кишки (скопление жидкости в местах отслойки).

В соединительнотканной основе как вблизи язвы, так и вдали от нее отмечены структурные изменения. Межклеточный матрикс содержал очень тонкие фибриллы, сходные с амилоидом. Видны очаги интерстициального фиброза, отложения капель жира в межклеточном матриксе. Кровеносные сосуды извиты, расширены, эндотелий уплотнен, с утолщенной стенкой за счет отложения плотного гомогенного вещества, напоминающего амилоид. Встречались сладжи, сосуды в виде четок, барабанных палочек.

Результаты гистологического исследования показали, что у больных с острыми язвами желудка и 12-ти перстной кишки на фоне АИБ преобладали дистрофические изменения без выраженного воспалительного компонента в области язвы.

Установлено, что изменения микроциркуляторного русла стенки желудка были наиболее выражены у основания желез, в собственной пластинке и в мышечной пластинке слизистой оболочки. Отмечено резкое расширение капилляров со стазом эритроцитов, периваскулярными и диапедезными кровоизлияниями. Нередко капиллярное русло было спавшимся, запустевшим. При морфометрическом анализе отмечено уменьшение объемной плотности интрамурального артериального русла ($0,00046 \pm 0,00004 \text{ см}^3$) по сравнению с нормой ($0,00071 \pm 0,00007 \text{ см}^3$), утолщение стенок артериол и более мелких артерий с плазматическим пропитыванием, склерозом и гиалинозом, неравномерное утолщение, отечность, склерозирование стенок венул и вен, набухание и пролиферация их эндотелия, очаговая гиперплазия гладкомышечных клеток.

Изучение внутрижелудочной кислотности в фазе ремиссии и фазе обострения не выявило существенных различий в средних показателях во все временные периоды.

Таблица 22

Показатели желудочной секреции у больных 3-й группы

Внутрижелудочная кислотность	Фон	Больные АИБ
Базальное желудочное сокоотделение	58,2±2,4 мл	52,0±1,1 мл
Стимулированное желудочное сокоотделение		62,1±1,2 мл
Содержание свободной соляной кислоты	3,0±0,5 ммоль	3,4±0,3 ммоль
Общая кислотность натощак	55,4±1,2 ммоль/л	21,4±0,2 ммоль/л
Общая кислотность после	95,4±1,4 ммоль/л	21,4±0,2 ммоль/л

стимуляции		
------------	--	--

$P < 0,05$

У больных 3-й группы (таблица 22) отмечалось угнетение базального желудочного сокоотделения ($52,0 \pm 1,1$ мл, фон – $58,2 \pm 2,4$ мл), при этом стимулированное желудочное сокоотделение увеличилось до $62,1 \pm 1,2$ мл. При анализе желудочной секреции отмечено увеличение содержания свободной соляной кислоты – $3,4 \pm 0,3$ ммоль (фон $3,0 \pm 0,5$ ммоль). Общая кислотность натошак составляла $21,4 \pm 0,2$ ммоль/л (фон $55,4 \pm 1,2$ ммоль/л), после стимуляции показатель не изменился – $21,4 \pm 0,2$ ммоль/л (фон $95,4 \pm 1,4$ ммоль/л).

Установлена прямая связь между показателями секреторной функции желудка и степенью поражения чревного ствола. По мере нарастания стеноза и ишемии наблюдалось угнетение секреторной функции, т.е. чем выраженнее ишемия, тем больше угнетена секреция (таблица 23).

Таблица 23

Показатели желудочной секреции у больных 3-й группы в зависимости от степени стеноза чревного ствола

Стеноз чревного ствола	Показатели желудочной секреции	Больные АИБ
На 50-70%	Базальное желудочное сокоотделение Общая кислотность натошак	$54,2 \pm 1,3$ мл $24,8 \pm 0,2$ ммоль/л
Свыше 70%	Базальное желудочное сокоотделение Общая кислотность натошак	$50,2 \pm 0,6$ мл $21,4 \pm 0,2$ ммоль/л

Таким образом, при изучении состояния желудочной секреции у больных АИБ при язвенном поражении слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки отмечено снижение как базальной, так и стимулированной секреции. В 87% случаев выявлялась гипо- и ахлоргидрия базального и стимулированного секрета, что согласуется с мнением Д.А.Мироненко [137] – гипосекреция при атеросклерозе связана с нарушением кровообращения в стенке желудка.

При изучении мукозной микрофлоры на фоне язв зафиксировано преобладание стафилококков и молочнокислых бактерий, реже встречались сарцины и дрожжеподобные грибы рода кандиды, количество которых составляло 10^4 на 1 мл содержимого.

Видовой состав микрофлоры не зависел от локализации эрозий и язв, а представлял симбиотическую микрофлору, т.е. это микробы аутофлоры макроорганизма. В желудке данный состав относительно постоянен и, несмотря на то, что у больных АИБ угнетена кислотообразующая функция, снижен дебит-час соляной кислоты, обладающей бактерицидным свойством, видовой состав микрофлоры соответствовал присутствующим в норме микробам, находящимся во взаимосвязи с организмом пациента. У больных отсутствовала патологическая микрофлора, включая хеликобактер пилори.

Ультразвуковое исследование сосудов брюшной полости

Больным выполняли УЗДС абдоминального отдела аорты и ее ветвей, органных сосудов брюшной полости. При УЗДС диагностирован стеноз верхней брыжеечной артерии на 50% у 4 больных, от 50 до 70% – у 38, стеноз свыше 70% у 54 пациентов. Стеноз чревного ствола на 50-70% определялся у 17 больных, свыше 70% – у 79 пациентов.

Приводим наше наблюдение.

Больная Г., 48 лет. Во время ургентной ЭГДС диагностированы множественные острые язвы желудка. Больной выполнили УЗДС абдоминального отдела аорты и ее ветвей, органных сосудов брюшной полости (рисунок 29). Аорта на уровне чревного ствола 15,0 мм в диаметре, кровоток магистрального типа. ПСС – 125 см/сек., ПДС- 22 см /сек., ПИ- 2,0; РИ-0,81. Стенки 1,4 мм, структурны, не уплотнены. Чревный ствол отходит под острым углом вверх с локальным гемодинамическим сдвигом на уровне устья до 354 см/сек.

Верхняя брыжеечная артерия (ВБА) диаметром 5 мм, аналогично ЧС отходит под острым углом вверх и плавно изгибается вниз. ПСС – 150 см/сек, ПДС – 19 см/сек, ПИ – 2,8; РИ – 0,84.

Заключение. УЗ признаки деформации чревного ствола, более вероятно за счет сдавления ножками диафрагмы, со стенозированием более 70%. Деформация верхней брыжеечной артерии от устья без гемодинамически значимого стенозирования.

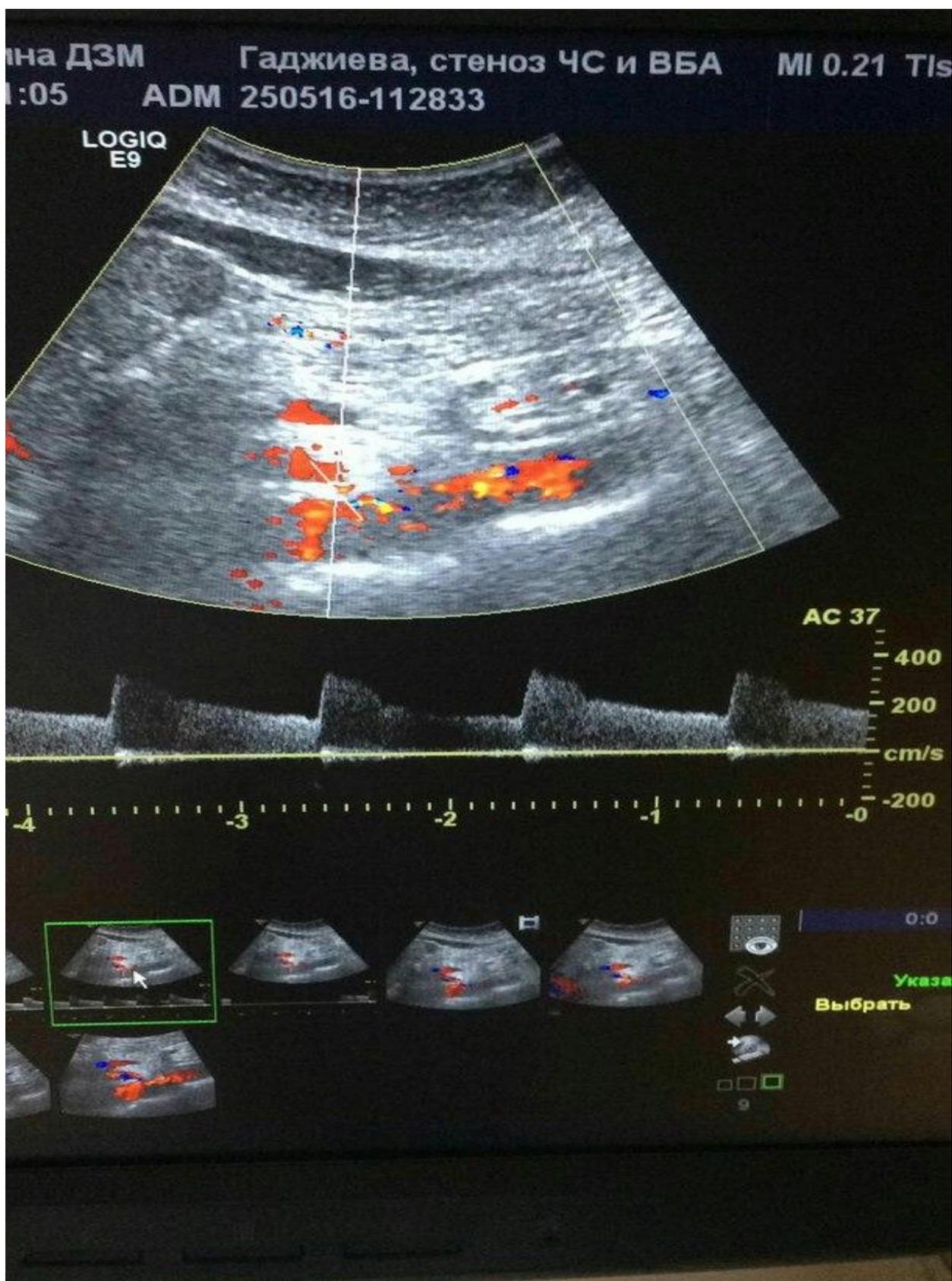


Рисунок 29. Стеноз чревного ствола и верхней брыжеечной артерии

Исследование моторной функции желудка

При исследовании моторной функции желудка у всех больных АИБ отмечено выраженное угнетение величины амплитуды: для нормокинетического типа на 50%, для гипокинетического – на 25%. Эвакуаторная функция желудка замедлена, задержка эвакуации коррелировала с выраженностью запоров ($p < 0,05$).

У 64,7% больных отмечалась дискинезия и дистония желудка, у 35,3% пациентов – замедление пассажа бария и эвакуации. Сопоставление клинической картины с результатами рентгенологического исследования показало, что при ослаблении моторики, снижении желудочного тонуса и перистальтики, болевые ощущения сводились к чувству дискомфорта, ощущению переполнения, давления в эпигастральной области, которые расценивались как наиболее ранние симптомы мезентериальной недостаточности. Факторами, способными вызвать угнетение моторной функции, можно считать имеющиеся при ишемии дефицит холинергических медиаторов, повышение тонуса адренергической иннервации, снижение обмена веществ и кровоснабжения желудка. Более глубокое угнетение двигательной активности желудка свидетельствовало о декомпенсации функциональных возможностей органа.

Конъюнктивальная биомикроскопия

В результате проведенных исследований у всех больных обнаружены значительные изменения микроциркуляции в конъюнктиве глаза, касающиеся сосудистых, внутрисосудистых и периваскулярных структур.

Выявлено прогрессирование расстройств микроциркуляции по мере нарастания стеноза чревного ствола. Общий конъюнктивальный индекс

увеличился в группах больных со стенозом до 50% и свыше 50% соответственно в 3,3 и 5,0 раз.

Наиболее ранними нарушениями микроциркуляции, по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,001$), явились периваскулярные и внутрисосудистые изменения. Отмечено раскрытие недействующих капиллярных сетей, увеличение числа функционирующих капилляров и их расширение, значительные изменения посткапиллярного и веноулярного отделов микроциркуляторного русла. В бульбарной конъюнктиве определялись многочисленные межсосудистые анастомозы, расширение и деформация сосудов. При морфометрическом исследовании установлено увеличение диаметра посткапилляров и венул по мере нарастания стеноза чревного ствола.

Обнаружены единичные и множественные геморрагии в периваскулярной ткани. Отмечено замедление кровотока, вплоть до образования стазов, процесс агрегации эритроцитов распространялся на все отделы микроциркуляторного русла.

Приводим наше наблюдение.

Больной Х., 43 лет, находился на обследовании в кардиохирургическом отделении. Поступил с жалобами на давящие боли за грудиной с иррадиацией под лопатку, купирующиеся приемом нитроглицерина. Болен с 1987 г., когда впервые появилась загрудинная боль, в январе 1988г. перенес инфаркт миокарда задней стенки. Диагноз: ИБС: стабильная стенокардия напряжения, III ФК, постинфарктный (1988) кардиосклероз. Диффузный стенотический атеросклероз коронарных артерий. Окклюзия ПМЖВ, стеноз III степени ОВ, ВТК. Резкий стеноз устья чревного ствола (55%). Объективно: клинический анализ крови, мочи в пределах нормы.

Пб тип гиперлипопротеидемии по Фредриксену.

АЛТ - 14 ед, АСТ - 13 ед, ЛДГ - 128.

Коагулограмма: фибриноген – 3,75, время рекальфикации - 65 сек, антитромбин III - 82 сек, протромбин - 100%, АЧТВ - 45 сек,

фибринолитическая активность - 260. Амилаза - 9,1 мкмоль. Радиокордиография: гипокинетический тип гемодинамики. Тредмилметрия: максимальная переносимость физической нагрузки 75 Вт х 3 мин. ЭКГ: депрессия Т на 1 мм по ишемическому типу. ЭхоКГ: зоны акинезии, гипокинезии в области задней стенки. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Фракция выброса 47%. Коронарография: правый тип кровоснабжения. Диффузный стенотический атеросклероз коронарных артерий. Оклюзия ПМЖВ, стенозы III степени ОВ, ВТК, ЗМЖВ. Резкий стеноз (55%) чревного ствола. Гастроскопия: множественные острые язвы желудка на фоне атрофического гастродуоденита. рН-метрия: гипоацидное состояние. УЗИ: печень – диффузная неоднородность паренхимы печени. Поджелудочная железа не увеличена, диффузная неоднородность ткани, больше в области головки. Конъюнктивальная биомикроскопия: агрегация эритроцитов в просвете венул, агрегация тромбоцитов в капиллярах, агрегация эритроцитов в артериолах, неравномерность калибра венул, локальный периваскулярный отек (рисунок 30).

Результаты конъюнктивальной биомикроскопии выявили тесную связь между тяжестью клинической картины заболевания и степенью микроциркуляторных нарушений.



Рисунок 30. Микроциркуляторное русло бульбарной конъюнктивы больного АИБ с язвенным поражением желудка.

1. Агрегация в венах.
2. Агрегация в капиллярах.
3. Агрегация в артериолах.
4. Неравномерность калибра венул.
5. Локальный периваскулярный отек.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ОСЛОЖНЕННЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Всем пациентам проводилась остановка кровотечения во время эндоскопического исследования.

У 167 больных с острыми язвами желудка и двенадцатиперстной кишки кровотечение было остановлено во время первой диагностической ЭГДС.

Кровотечение не удалось остановить у 1 больного 1-й группы с IV степенью тяжести кровопотери с острой язвой на задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки размером до 1,5 см в диаметре с кровотечением F1b. Больной скончался. Летальность в этой группе составила 1,2%.

У 4 больных 2-й группы, перенесших панкреатодуоденальную резекцию (2 человека) и операции по поводу рака простаты (2 пациента), с IV степенью кровопотери, с кровотечением из множественных острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки, размерами до 1 см в диаметре (F1a) удалось остановить кровотечение во время первой ЭГДС, однако через 2 часа кровотечение повторилось, и остановить его во время ЭГДС не удалось. По тяжести состояния пациенты не были оперированы и скончались. Летальность в этой группе составила 2,9%.

Остановку диапедезного кровотечения оксидом азота провели 10 больным с эрозивным эзофагитом, 34 пациентам с эрозивным гастродуоденитом и 99 больным с эрозивно-геморрагическим гастритом. У всех больных кровотечение было остановлено.

При изучении биопсийного материала с помощью СЭМ мы установили, что подача экзогенного оксида азота от аппарата «Плазон» в течение 1 мин способствовала остановке диапедезного кровотечения за счет

создания матрицы из тромбоцитов и наползания сверху эпителиального пласта (рисунки 31, 32).



Рисунок 31. Эндотелий поврежденных микрососудов в дне язвы желудка до NO-терапии. СЭМНП, х 360.

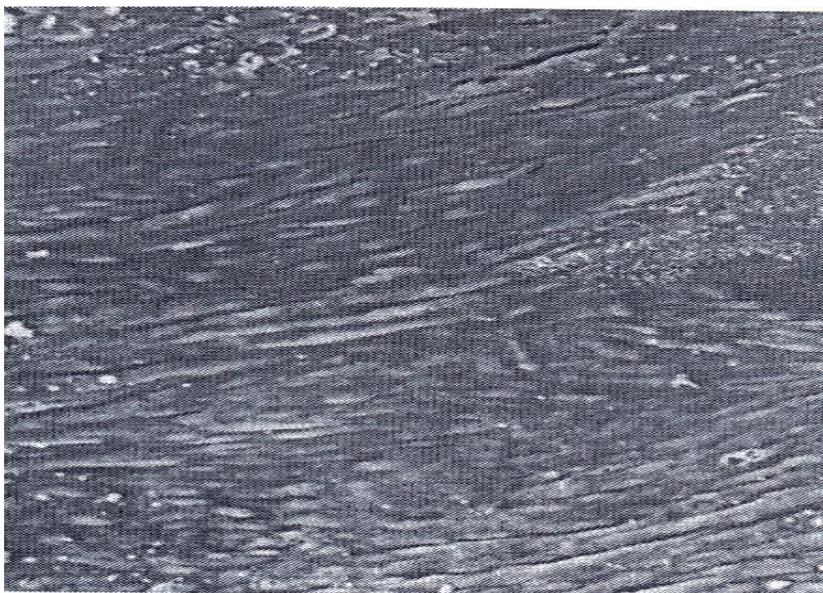


Рисунок 32. Эндотелий поврежденных микрососудов в дне язвы после NO-терапии – создание матрицы из тромбоцитов и наползание клеточного пласта на зону деэндотелизации. СЭМНП, х360.

В процессе использования оксида азота были диагностированы в антральном отделе желудка на большой кривизне, передней и задней стенках участки слизистой неправильной формы, размерами 0,5 – 1,0 см в диаметре, белого цвета, тусклые, лишённые сосудистого рисунка, которые мы расценили как участки ишемизированной слизистой.

4.1. Результаты лечения больных 1-й группы

По данным ЛДФ-грамм на фоне комплексного лечения с включением оксида азота диагностирована выраженная положительная динамика (таблица 27) (рисунки 33, 34, 35). На 7-е сутки от начала лечения (рисунок 36) отмечено достоверное повышение ПМ до $16,5 \pm 1,7$ пф.ед., СКО – до $2,8 \pm 0,4$ пф.ед.

Таблица 27

Динамика показателей ЛДФ-граммы на фоне терапии оксидом азота

Показатели ЛДФ-граммы	До проведения NO-терапии	После проведения NO-терапии	
		Через 7 суток	Через 14 суток
ПМ (пф.ед)	$9,4 \pm 1,14$	$16,5 \pm 1,7$	$18,7 \pm 2,5$
СКО (пф.ед)	$2,5 \pm 0,12$	$2,8 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,4$
ИЭМ (у.е.)	$0,74 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,05$	$1,25 \pm 0,05$

$P < 0,05$

Анализ динамики ритмических составляющих ЛДФ-граммы свидетельствовал о более выраженном смещении частотно-амплитудного паттерна колебаний капиллярного кровотока по сравнению с данными, зарегистрированными у пациентов группы сравнения. Отмечено увеличение вклада LF-колебаний, уменьшение вклада HF- и CF-колебаний. Эти данные свидетельствовали о нормализации ритмической структуры колебаний тканевого кровотока за счет снятия застойных явлений в капиллярах,

снижения отека тканей и повышения устойчивости кровотока. Об этом свидетельствовало повышение ИЭМ, который составил $0,76 \pm 0,05$ у.е.

На 14-е сутки установлено приближение всех оцениваемых показателей к нормальным величинам: ПМ= $18,7 \pm 2,5$ пф.ед., СКО= $3,3 \pm 0,4$ пф.ед., $K_v = 13,2 \pm 2,3\%$, ИЭМ= $1,25 \pm 0,05$ у.е. (рис. 37).

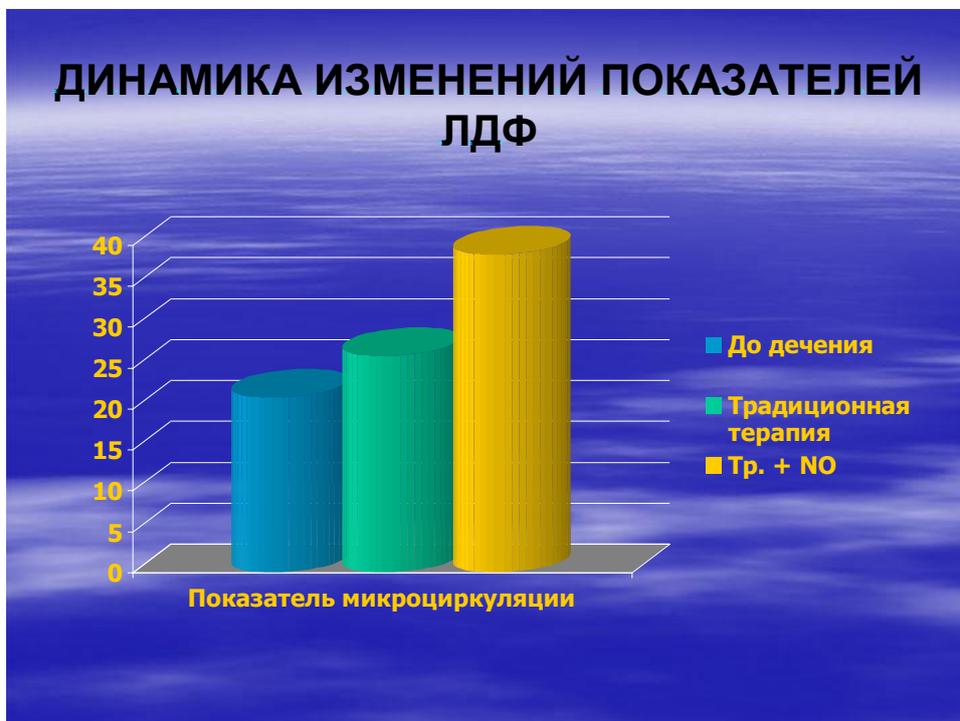


Рисунок 33. Динамика изменений ПМ на фоне традиционной и NO-терапии

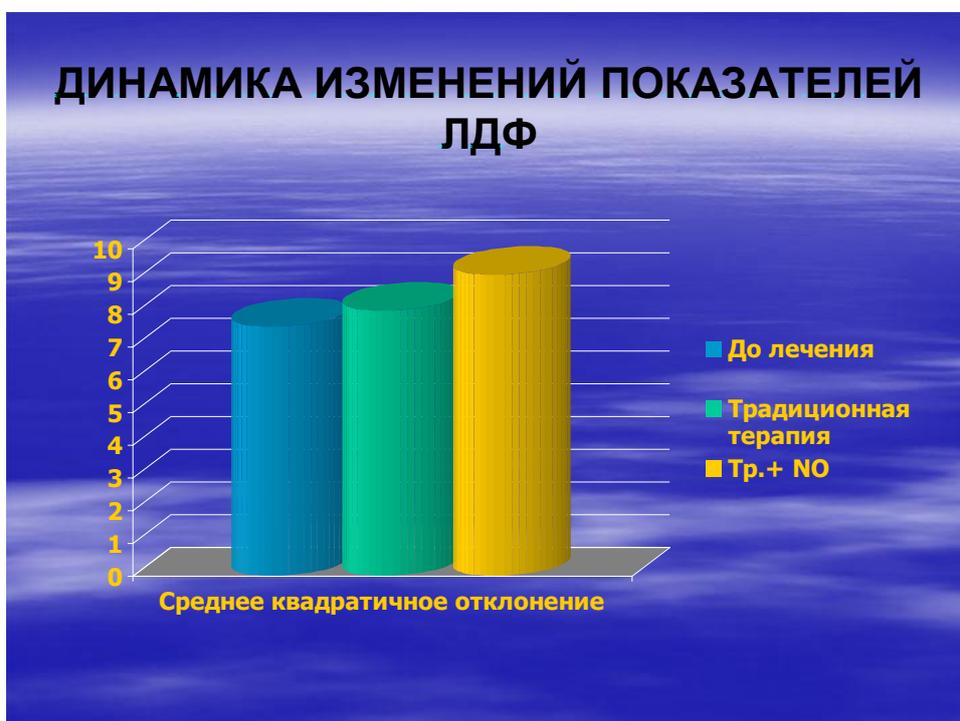


Рисунок 34. Динамика изменений СКО на фоне традиционной и NO-терапии



Рисунок 35. Динамика изменений ИЭМ на фоне традиционной и NO-терапии

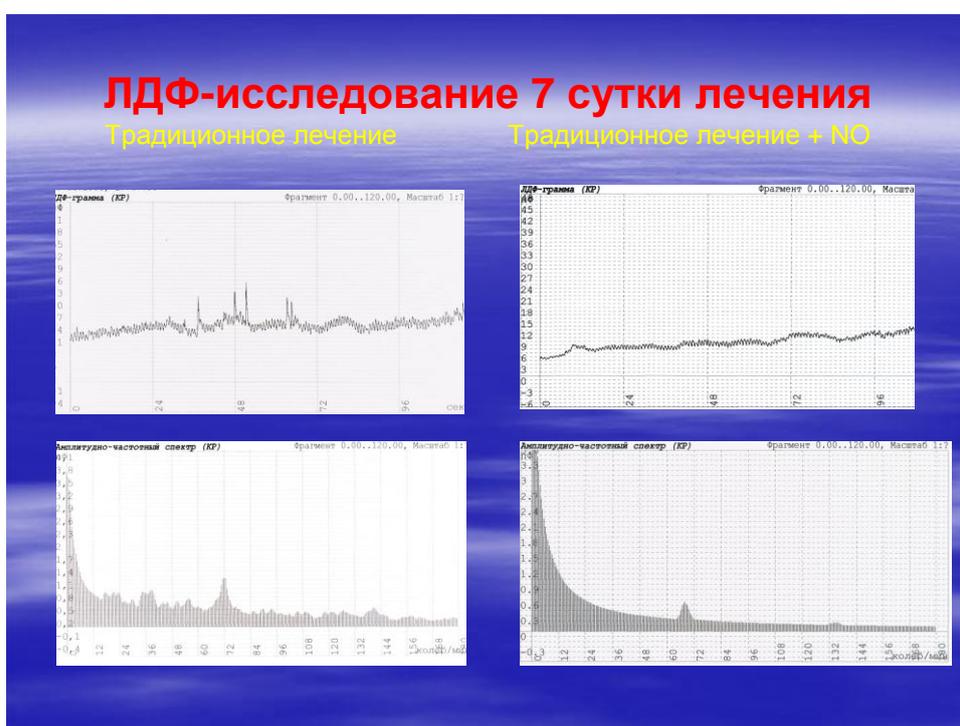


Рисунок 36. ЛДФ-исследование на 7 сутки от начала комплексного лечения

Сравнительные ЛДФ-граммы

У здоровых пациентов

У больных после **NO**-
терапии на **14**-сутки

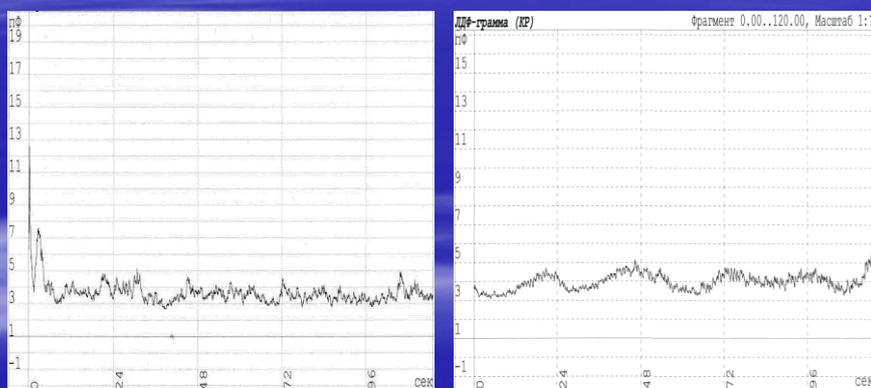


Рисунок 37. ЛДФ-исследование на 14-е сутки после комплексной терапии

У больных, получавших только традиционную противоязвенную терапию, все составляющие ЛДФ-граммы приблизились к норме лишь на 28 сутки.

Таким образом, включение экзогенного оксида азота в комплексное лечение больных с острыми эрозиями и язвами желудка, осложненными кровотечением, способствовало нормализации микроциркуляторных нарушений в 2 раза быстрее, чем у пациентов, не получавших в комплексной терапии оксид азота.

При изучении процессов физиологической или репаративной регенерации большое внимание обращают на лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистой и подслизистой оболочкой желудка (ГАЛТ) и на межэпителиальные лимфоциты (МЭЛ) [10].

Для того, чтобы определить, как влияет оксид азота на скорость эпителизации эрозий и язв, мы изучили пролиферативную активность эпителия и МЭЛ на биоптатах, взятых из слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки вокруг эрозий и язв до и после лечения. Биоптаты окрашивали моноклональными антителами. Для объективизации полученных данных применили индекс меченых ядер (ИМЯ %).

Сравнительный анализ показал, что до лечения митотическая активность эпителия в краевых отделах язвы очень низкая. ИМЯ в краевых отделах язвы составил $4,18 \pm 0,3\%$, а в МЭЛ – $6,32 \pm 0,3\%$ (таблица 28).

Через 7 суток от начала лечения пролиферативная активность клеток возросла в 12,3 раза, а количество митотически активных МЭЛ – в 2,6 раза. Через 14 дней от начала лечения митотическая активность эпителия (пролиферирующих клеток) составила $38,74 \pm 2,15\%$, а количество митотически активных МЭЛ практически осталось прежним. Это свидетельствовало о стабилизации популяции эпителиальных клеток в силу закрытия пластом клеток поверхности язвы.

Таблица 28

ИМЯ эпителия и МЭЛ слизистой оболочки желудка в крае язвы до и после комплексной терапии с включением оксида азота

Локализация	До лечения	После лечения	
		Через 7 суток	Через 14 суток
Эпителий	$4,18 \pm 0,2$	$51,4 \pm 2,86$	$38,74 \pm 2,15$
МЭЛ	$6,32 \pm 0,3$	$16,4 \pm 1,2$	$15,8 \pm 0,2,3$

($p < 0,01$)

При язве луковицы двенадцатиперстной кишки до лечения (рисунок 38 а) МЭЛ определялись в виде единичных образований в основании крипт, а

после курса NO-терапии (рисунок 38 б) после эпителизации язвы МЭЛ образовывали четкие цепи, направляющиеся к вершинам ворсинок.

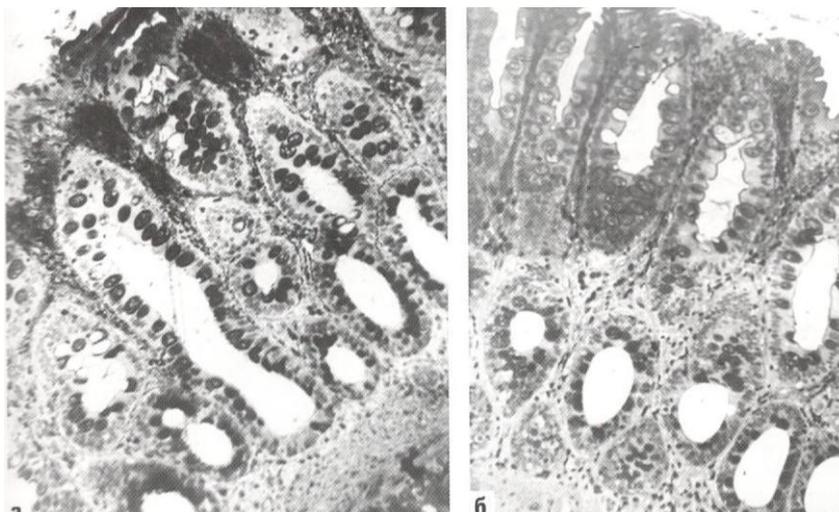


Рисунок 38. Биоптат из края язвы луковицы двенадцатиперстной кишки до (а) и после (б) курса NO-терапии: а – МЭЛ в виде единичных образований в основании крипт; б – МЭЛ образуют четкие цепи, направляющиеся к вершинам ворсинок. Полутонкий срез, окраска толуидиновым синим, х 140.

Как это было сказано выше, конструкция микроциркуляторного русла желудка органоспецифична и направлена на обеспечение движения крови к железам. Дно и шейки желез являются «генеративной» или «стартовой» зоной слизистой оболочки желудка, и успешное заживление язв желудка возможно только при активной пролиферации эпителия в этой зоне. После интрагастральной NO-терапии через 7 дней отмечена миграция пролиферирующих «стартовых» клеток краев язвы (рисунок 39).

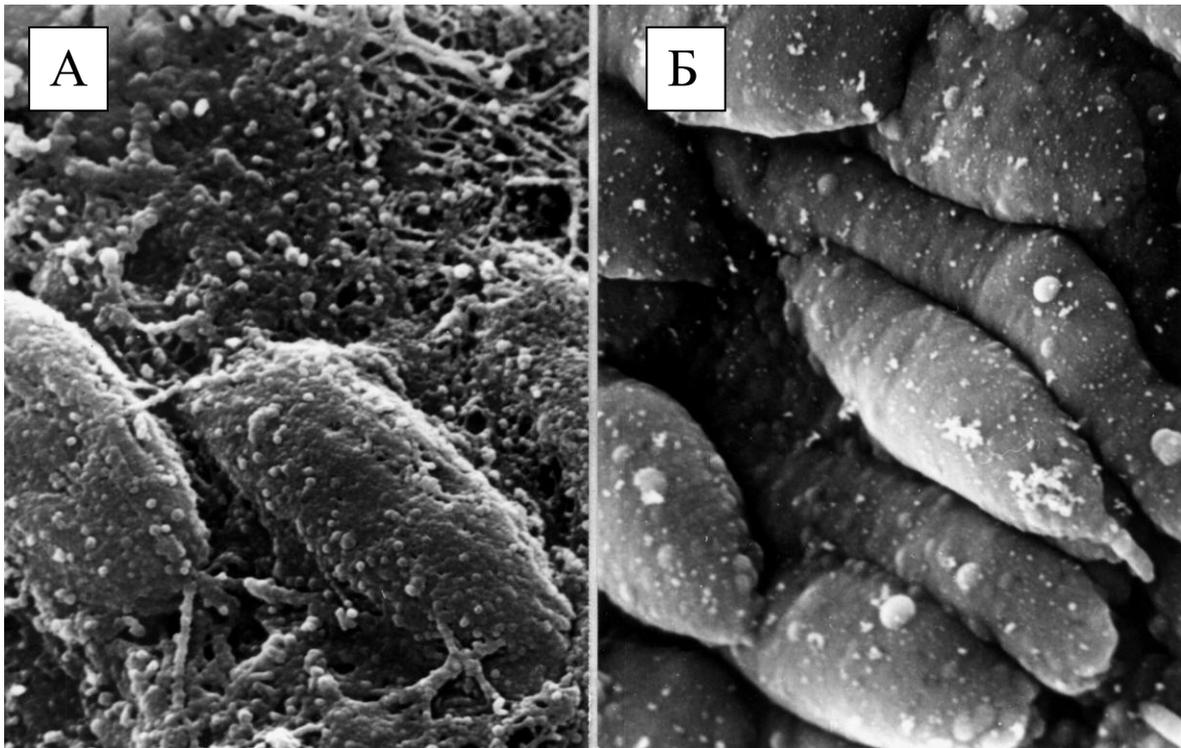


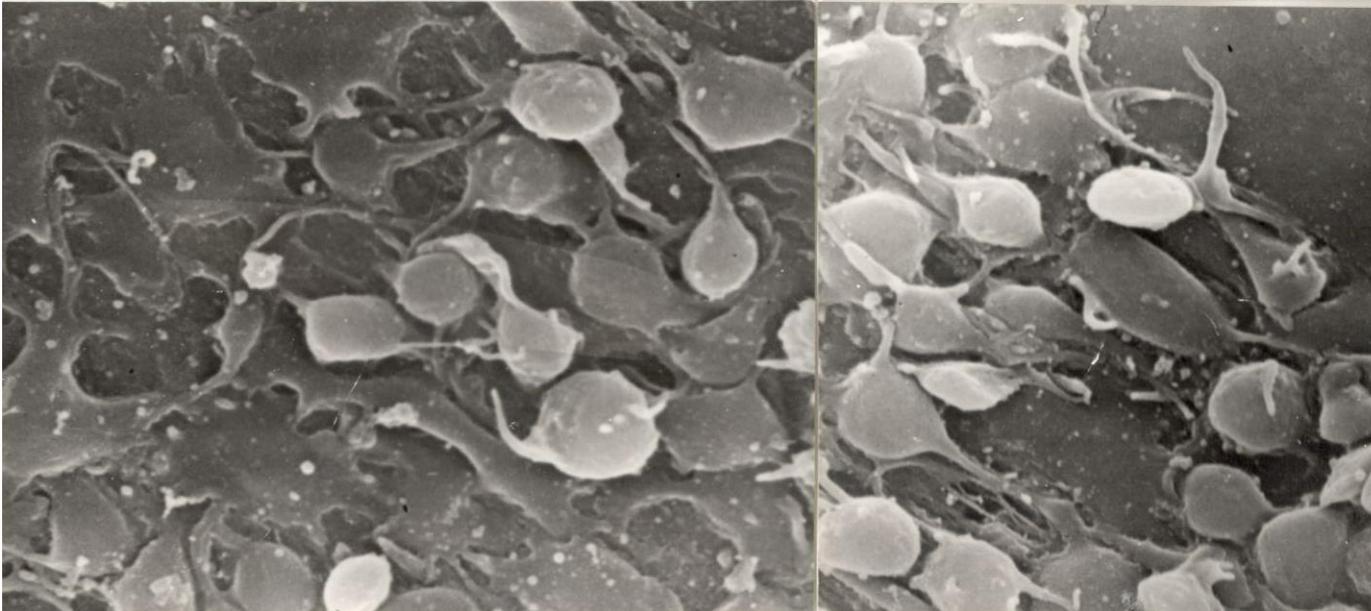
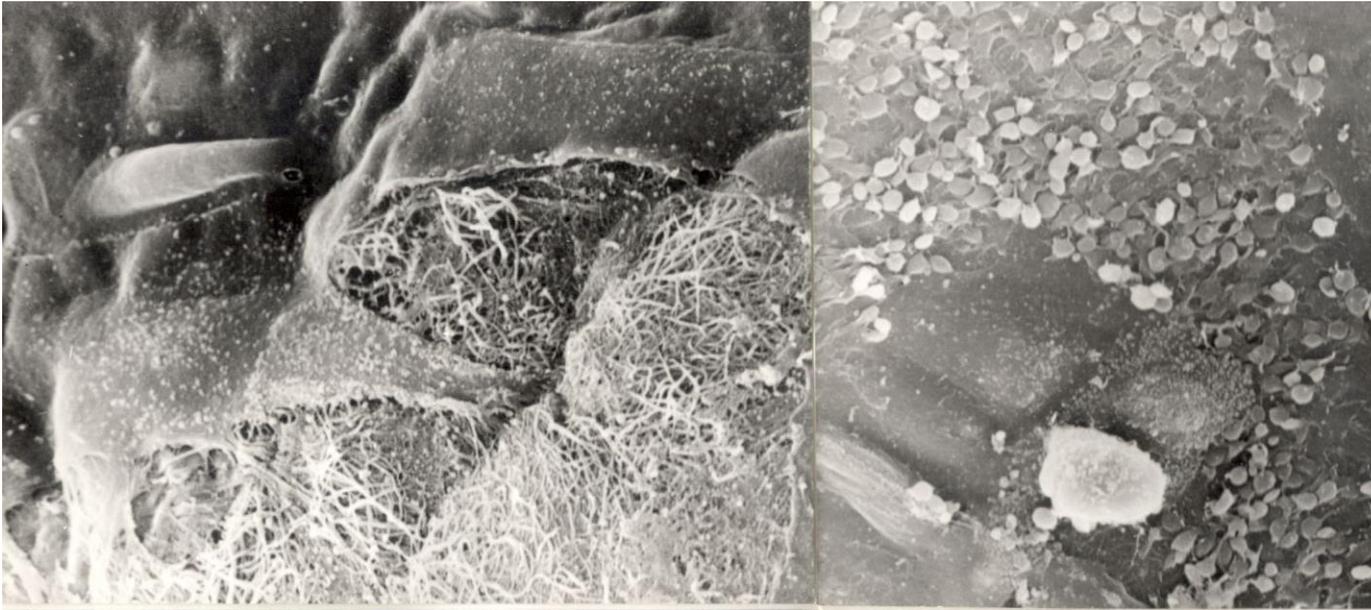
Рисунок 39. Миграция пролиферирующих «стартовых» клеток краев острой язвы до (А) и через 7 дней после терапии оксидом азота (Б). СЭМНП, х970.

При контрольной гастродуоденоскопии отмечена полная эпителизация язв желудка.

Таким образом, оксид азота непосредственно воздействовал на процесс репаративной регенерации эпителия слизистой оболочки при язве желудка и двенадцатиперстной кишки (рисунок 40).

А

Б



В

Г

Рисунок 40. Биоптат из края язвы пилорического отдела желудка до и после NO-терапии: А – дефект слизистой в области края язвы; Б – наполнение эпителиоцитов после сеанса NO-терапии; В, Г – образование пласта эпителиальных клеток. СЭМНП, А, Б –х 160; В, Г – х 420.

При острых эрозиях и язвах желудка и двенадцатиперстной кишки после первого сеанса NO-терапии больные отмечали полное прекращение болей. При множественных острых эрозиях после двух лечебных гастроскопий уменьшалось количество эрозий за счет эпителизации большинства из них. Полная эпителизация эрозий при эрозивном эзофагите достигалась за $5\pm 0,3$ дн. Острые эрозии желудка эпителизовались за $6\pm 0,5$ дн., тогда как эрозии двенадцатиперстной кишки заживали в сроки $7\pm 0,2$ дн.

Со второго сеанса NO-терапии отмечалось начало эпителизации острых язв желудка – уменьшались отек и гиперемия окружающей слизистой оболочки, уменьшались размеры язвы. Полная эпителизация острых язв пилорического отдела желудка наступала за $7\pm 0,6$ дн., тела желудка – за $6\pm 0,3$ дн., язв кардиального отдела желудка – за $5\pm 0,3$ дн. Острые язвы луковицы двенадцатиперстной кишки эпителизовались в сроки $8\pm 0,5$ дн.

Рецидива кровотечения не было ни у одного больного, однако во время второй гастроскопии на участках ишемизированной слизистой антрального отдела желудка у 8 больных отмечено образование острых язв размерами 0,3-0,5 см в диаметре, которые мы расценили как возможные источники кровотечения. Дополнительно производили их обработку оксидом азота в течение еще 1 минуты.

Из 20 больных группы сравнения, не получавших оксид азота, кровотечение рецидивировало у 7 пациентов (35%). Для полной эпителизации эрозий желудка потребовалось $10\pm 0,6$ дн., острых язв – $12\pm 0,7$ дн. Эрозии двенадцатиперстной кишки эпителизовались в сроки $12\pm 0,4$ дн., острые язвы – в сроки $15\pm 0,2$ дн.

У больных первой и второй групп выявлено достоверное снижение показателей относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов в периферической крови (таблица 29).

Как видно из таблицы 29, относительное содержание Т-лимфоцитов у больных с желудочно-кишечным кровотечением (при сравнении с группой здоровых лиц) было ниже нормы на 18,2%, абсолютное количество Т-

лимфоцитов – на 35,1%. Содержание относительного и абсолютного количества Тхелп. значительно отличалось от нормы соответственно на 21,1% и 38,9%. Содержание относительного количества Тсупр. было ниже нормы на 15,1%, абсолютного количества Тсупр. – на 28,8% ($p < 0,01$).

Таблица 29

Показатели клеточного иммунитета в периферической крови у больных 1-й и 2-й групп с желудочно-кишечным кровотечением

Показатели		Здоровые лица	Больные с желудочно-кишечным кровотечением
Т-лимф. %	Относит.	57,6 ±1,5	48,7±1,1
	Абсолют.	988 ±39,4	731± 39,6
Т хелп.	Относит.	39,1 ±1,2	32,3± 1,6
	Абсолют.	386,3±31,5	236,1± 18,1
Т супр.	Относит.	18,3± 0,8	15,9±1,0 $p < 0,01$
	Абсолют.	164 ±18,5	116,9 ±20,5 \ $p < 0,01$

В собственной пластинке слизистой оболочки соотношение иммунокомпетентных клеток было в пользу Т-супрессоров (Тсупр 39,1% и Тхелп 24,7%), т.е. с точки зрения иммунологической реактивности прослеживалась определенная закономерность, выражающаяся в нарушении иммунной регуляции – ИРИ=0,6, т.е. был снижен на 20,3%. Дисбаланс в системе Тхелп и Тсупр и низкий показатель ИРИ свидетельствовали о выраженной ишемии слизистой, что приводило к удлинению сроков эпителизации эрозий и язв.

После проведенного лечения отмечено увеличение популяции Т-хелперов на 32,3% и снижение Т-супрессоров на 28,1%. Таким образом, ИРИ составил 1,1, что характеризовало снижение напряженности ишемии слизистой оболочки желудка. Относительное и абсолютное количество Т-

лимфоцитов и его субпопуляций достоверно увеличилось в периферической крови соответственно на 11,2% и 12,1% (таблица 30).

До лечения отмечено снижение количества теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов и, в меньшей степени, теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов (таблица 30).

После проведенного лечения относительное количество теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов увеличилось на 11,4%, а абсолютное количество – на 14,6%.

Таблица 30

Показатели клеточного иммунитета в периферической крови до и после комплексной терапии с включением оксида азота

Показатели		Периферическая кровь	
		До лечения	После лечения
Т-лимф %	Относит.	48,7±1,1	54,8±0,8
	Абсолют.	731±39,6	934,5±40,2
			p<0,05
Т-лимф. Теофил.рез.	Относит.	32,3±1,6	37,1±1,2
	Абсолют.	236,1±18,1	346,6±35,4
			p<0,05
Т-лимф. Теоф.чувст.	Относит.	16,0±1,0	16,8±0,9
	Абсолют.	116,9±18,5	156,9±16,7
			p>0,05

Относительное количество теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов увеличилось незначительно, тогда как абсолютное количество увеличилось на 13,4%.

До лечения (таблица 31) у 48% больных в периферической крови была понижена концентрация иммуноглобулинов класса А до 2,04±0,2г/л (норма 2,68±0,2г/л), у 65% пациентов понижена концентрация иммуноглобулинов класса М до 1,10±0,3г/л (норма 1,32±0,2г/л), а содержание

иммуноглобулинов класса G у 83% больных было повышено до $15,4 \pm 0,4$ г/л (норма $13,3 \pm 0,8$ г/л). В сравнении с группой здоровых лиц имелась статистически достоверная разница ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствовали о том, что в зоне патологического очага имела место аутоиммуноагрессия, и создавались благоприятные условия для нарушения микроциркуляции и трофики.

Таблица 31

Показатели иммуноглобулинов в периферической крови у больных до и после комплексной терапии с включением оксида азота

Показатели иммуноглобулинов (г/л)	Практич. здоровые лица	Периферическая кровь	
		До лечения	После лечения
А	$2,68 \pm 0,2$	$2,04 \pm 0,2$ $p < 0,05$	$2,74 \pm 0,1$ $p < 0,05$
М	$1,32 \pm 0,3$	$1,10 \pm 0,3$ $p < 0,05$	$1,48 \pm 0,2$ $p < 0,05$
Г	$13,36 \pm 0,8$	$15,4 \pm 0,4$ $p < 0,05$	$14,1 \pm 0,3$ $p < 0,05$

Через 2 недели после проведенного курса комплексной терапии с включением оксида азота диагностировано умеренное снижение концентрации иммуноглобулина класса G, повышение концентрации иммуноглобулинов класса А и М соответственно на 11,5% и 11,1%.

У больных группы сравнения повышение концентрации иммуноглобулинов А, М и снижение иммуноглобулина G было незначительным.

Таким образом, на фоне терапии экзогенным оксидом азота происходила регенерация кровеносных микрососудов, мембранный

компонент поврежденных клеток и секреторный эпителий желудка восстанавливались, местные иммунные реакции стабилизировались.

4.2.. Результаты лечения больных 2-й группы

У всех больных кровотечение было остановлено во время первой ЭГДС.

В связи с тем, что у 47 пациентов (61,8%) источником продолжающегося кровотечения явился эрозивно-геморрагический гастрит с локализацией преимущественно в кардиальном и антральном отделах желудка, при котором остановить кровотечение достаточно сложно, так как «плачет» вся слизистая, мы включили в комплексную терапию оксид азота, инсуффляция которого позволяет задействовать слизистую всех отделов желудка. Из 47 пациентов 10 больных составили группу сравнения (они не получали оксид азота).

У всех больных диапедезное кровотечение было остановлено во время первого сеанса NO-терапии. В дальнейшем проводили сеансы NO-терапии через день. После 3 – 5 сеансов происходила эрадикация Нр (таблица 32).

Таблица 32

Степень обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка *Helicobacter pylori* до и после NO-терапии

Степень обсемененности <i>Helicobacter pylori</i>	Количество больных (до лечения)	Количество больных (после лечения)
Выраженная (+++)	96	-
Умеренно выраженная (++)	30	5
Слабая (+)	12	4

Как видно из таблицы 32, до лечения выраженная обсемененность Нр (++++) диагностирована у 96 больных (69,6%), тогда как после проведенного лечения ни у одного больного не было выраженной обсемененности слизистой Нр. Умеренная обсемененность Нр (++) диагностирована у 5 пациентов (3,6%), слабая Нр (+) – у 4 больных (2,9%). Пациенты не получали антибактериальные препараты, а эрадикация Нр произошла благодаря бактерицидному действию оксида азота как прямому, так и за счет образования пероксинитрита.

До и после NO-терапии изучали скорость кровотока в левой желудочной, печеночной и верхней брыжеечной артерии с помощью доплеровского сканирования сосудов у 20 больных. За норму принимали скорость кровотока у 10 здоровых добровольцев (получено информированное согласие).

При исследовании скорости кровотока в первые-третьи сутки от момента операции было установлено его ускорение, что связано с уменьшением числа функционирующих капилляров в микроциркуляторном русле как ответ организма на стресс (рисунок 41).

Включение в комплексную терапию оксида азота приводило к нормализации скорости кровотока в первые сутки от начала NO-терапии. У пациентов, не получавших NO-терапию, показатель скорости кровотока возвращался к норме на 10 сутки от момента операции.

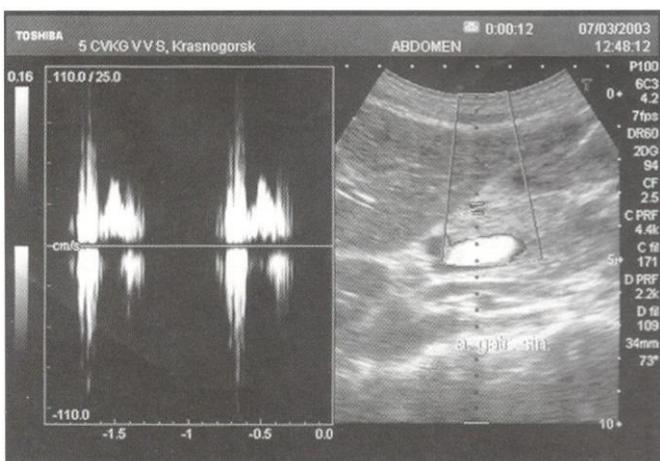


Рисунок 41. Допплерограмма скорости кровотока в период от 1 до 3 суток от момента операции

При изучении биоптатов, взятых во время ЭГДС, с помощью световой электронной микроскопии было установлено, что рельеф слизистой оболочки у больных в состоянии стресса бугристый. Это связано с сокращением гладких мышечных клеток собственной пластинки слизистой оболочки (рисунок 42).

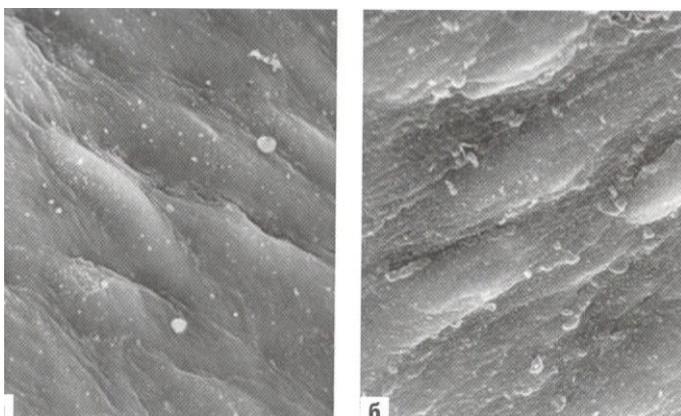


Рисунок 42. Рельеф слизистой оболочки желудка в области дна (а) и пилорического отдела желудка (б) у больного в состоянии стресса. Слизистая выглядит бугристой за счет сокращения гладких мышечных клеток собственной пластинки слизистой оболочки. СЭМНП, х 42.

При исследовании биоптатов, иолученных после NO-терапии, на 3-5 сутки видны изменения рельефа, слизистая оболочка имела сглаженность складок, причем это более выражено в пилорическом отделе желудка (рисунок 43).

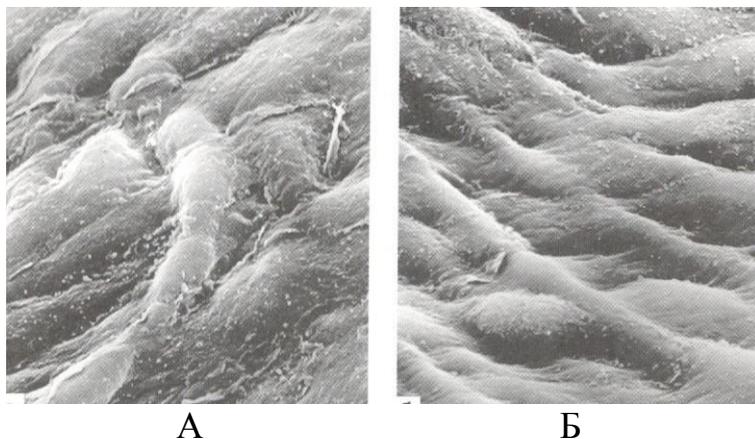


Рисунок 43. Рельеф слизистой оболочки желудка в области дна (А) и пилорического отдела (Б) на трети сутки после NO-терапии. Видны изменения рельефа слизистой оболочки желудка в виде сглаженности складок, более выраженных в пилорическом отделе желудка. СЭМНП, х42.

У пациентов, находящихся в состоянии стресса, с острыми иязвлениями желудка и двенадцатиперстной кишки, не получавших в комплексной терапии оксид азота, процесс восстановления рельефа слизистой происходил медленно (в течение 14 – 20 суток). Столь длительный период ишемии слизистой оболочки желудка достоверно повышал риск образования эрозий и острых язв в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, что было подтверждено при дальнейшем обследовании пациентов.

После терапии оксидом азота мы наблюдали значительную и продолжительную по времени (от 1 до 10 суток) дилатацию лимфатических микрососудов (рисунок 44). Благодаря дилатации лимфатических микрососудов усиливался дренаж тканей и наработанные метаболиты по

лимфатическим микрососудам выводились из слизистой оболочки желудка. Этот процесс имел выраженный компенсаторный характер. Не было спазмированных артериол и нарушений проницаемости кровеносных капилляров.

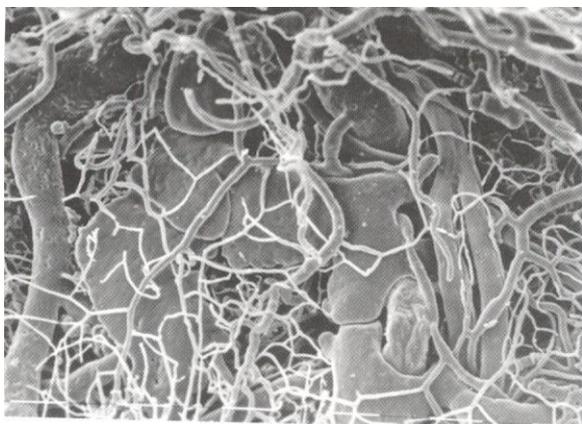


Рисунок 44. Лимфатические микрососуды слизистой оболочки желудка у больного после курса NO-терапии. Значительная и продолжительная по времени (от 1 до 10 суток) дилатация лимфатических микрососудов. СЭМКП, х80.

На биопсийном материале, полученном во время гастродуоденоскопии у больных с острыми язвами желудка, осложненными кровотечением, изучили с помощью методов иммуногистохимии и световой электронной микроскопии влияние экзогенного оксида азота на пролиферативную активность эндотелиальных клеток, т.е. на процесс неоангиогенеза, и, следовательно, на микроциркуляцию.

Анализируя полученные результаты, мы установили, что в момент остановки кровотечения пролиферативная активность эндотелия кровеносных микрососудов в зоне края язвы чрезвычайно низкая и составляла $1,1 \pm 0,03$ ОК, т.е. практически полностью отсутствовали клетки, готовые к делению (таблица 33). В норме в поле зрения, как правило, обнаруживают от 3 до 5 митотически активных клеток. Из-за контактного торможения эндотелиальных клеток,

плотно связанных в монослое, в эндотелии кровеносных микрососудов зоны края язвы отсутствовали клетки, готовые к делению.

После 3 сеансов NO-терапии отмечено увеличение маркированных клеток МКА PCNA более чем в 3 раза (с $1,07 \pm 0,03$ ОК до $3,51 \pm 0,17$ ОК) (таблица 33) благодаря появлению в потенцированных к делению клетках белка циклина, который стимулирует процесс пролиферации.

При определении плотности кавеол эндотелия кровеносных микрососудов отмечено равномерное распределение плазмолеммальных пузырьков, кластерные образования не определялись. До сеансов NO-терапии плотность кавеол эндотелия составляла $10,47 \pm 2,11$ абс.ед, а после терапии оксидом азота количество кавеол увеличилось в 2,6 раза – до $27,18 \pm 3,69$ абс.ед. (таблица 33) (рисунок 45 А, Б). В отдельных эндотелиальных клетках фиксировали кластерные образования плазмолеммальных пузырьков, что свидетельствовало о конвекционном трансцитозе, который считается более эффективным в системе массапереноса (рисунок 46 А, Б).

Таблица 33

Влияние оксида азота на митотическую активность эндотелиальных клеток

	PCNA эндотелий (ОК)	Плотность кавеол эндотелиальных клеток (абс.ед.)
До NO-терапии	$1,07 \pm 0,03$	$10,47 \pm 2,11$
После 3 сеансов NO-терапии	$3,51 \pm 0,17$ P<0,05	$27,18 \pm 3,69$ P<0,05

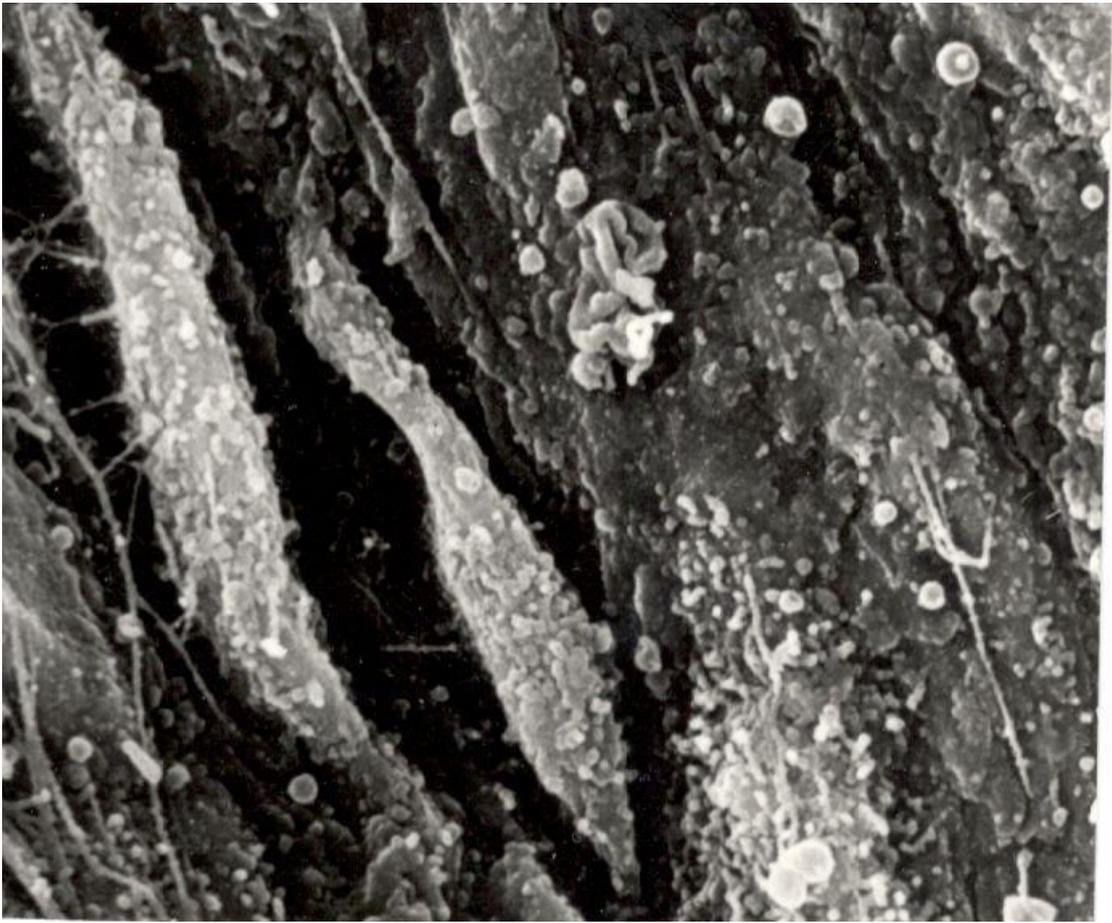


А



Б

Рисунок 45. Криофрактограмма, А x24000, Б x18000. А (до лечения) – плазмолеммальные пузырьки эндотелиальных клеток кровеносных микрососудов в краях острой язвы желудка, осложненной кровотечением – значительное уменьшение плотности кавеол эндотелия капилляров: Б – после курса NO-терапии отмечена нормализация плотности плазмолеммальных пузырьков.



A



Б

Рисунок 46. Проплиферация эндотелиоцитов до (А) и после (Б) NO-терапии. СЭМНП, А х480; Б х420.

Таким образом, нами установлено, что оксид азота благоприятно влиял на эндотелиальные клетки, повышая их функциональную активность в 3,3 раза, а плотность кавеол в 2,6 раза, в связи с этим восстанавливалась функциональная активность эндотелиального пласта, что способствовало неоваскулогенезу. Благодаря ускорению процесса репаративной регенерации кровеносных микрососудов нормализовалась микроциркуляция и улучшалась трофика окружающих тканей, и, следовательно, ускорился процесс эпителизации эрозий и язв.

Рецидив кровотечения отмечен у пациентов группы сравнения, которые не получали NO-терапию. Им повторно произведена эндоскопическая остановка кровотечения и инсуффляция оксида азота (3 сеанса на курс лечения).

4.3. Результаты лечения больных 3-й группы

Целью местного эндоскопического лечения больных с абдоминальной ишемической болезнью являлась остановка кровотечения, ускорение эпителизации эрозий и язв, увеличение сроков ремиссии, подготовка больных к оперативному лечению.

Для остановки кровотечения выполняли комбинированный эндоскопический гемостаз с последующей инсуффляцией оксида азота. Кровотечение было остановлено во время первой ЭГДС у всех больных.

В условиях ишемии происходит снижение интенсивности тканевого дыхания, что связано с функциональным состоянием митохондрий.

При анализе электронограмм до обработки слизистой оксидом азота (рисунок 47 А) установлено, что большинство крист в митохондриях фрагментированы, их немного, и они расположены редко.

На фоне NO-воздействия (рисунок 47 Б) количество митохондрий в эпителиоцитах увеличилось, количество крист в митохондриях значительно возросло. Кристы в них четкие. Это свидетельствует об активизации клеточного дыхания - клетка стала получать максимальное количество энергии.

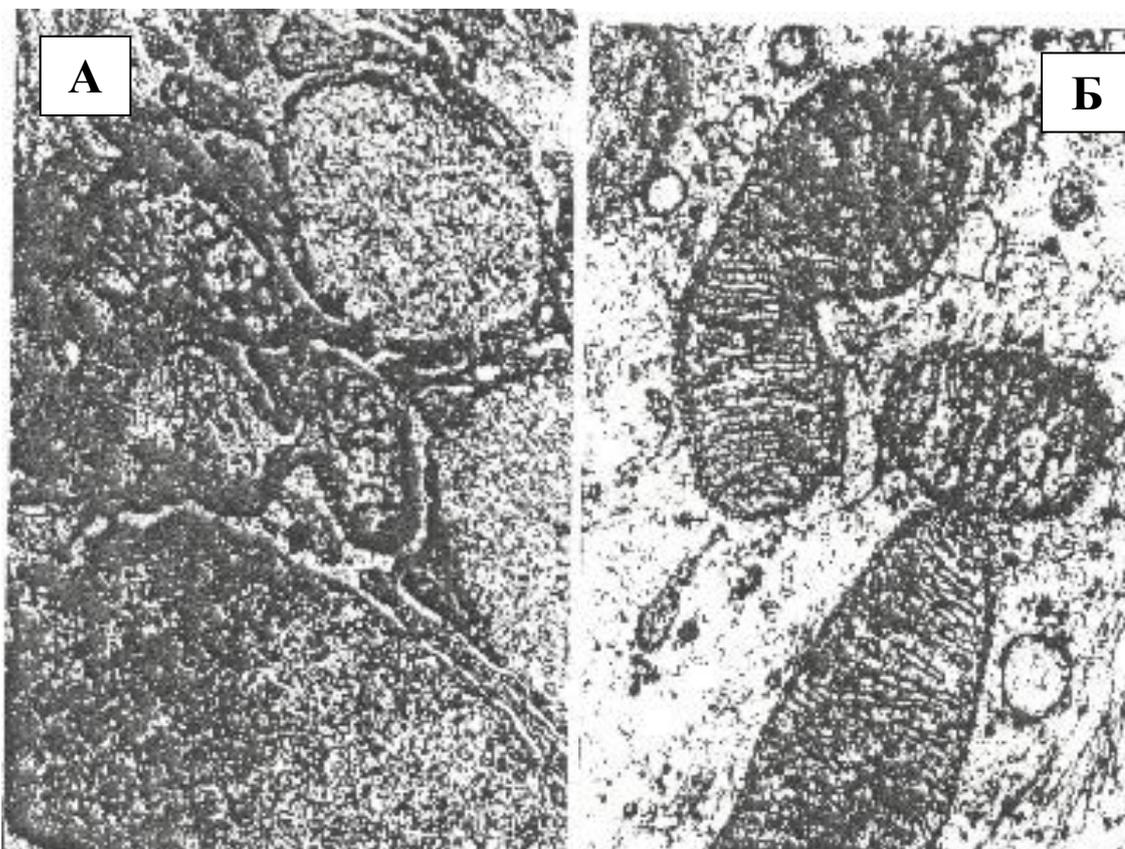


Рисунок 47. Электронограммы ТЭМ: А – до воздействия оксидом азота: митохондрии имеют неправильную форму, нечеткие контуры, содержат небольшое количество фрагментированных, редко расположенных крист. Б – на фоне воздействия оксидом азота: кристы в митохондриях четкие, количество крист и митохондрий значительно возросло

Изучение состояния окислительно-восстановительных ферментов эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в области края язвы до проведения антигипоксантами NO-терапии показало, что общая активность СДГ снижена по сравнению с ЛДГ (рисунок 48). Количество СДГ составило 0,9 у.е., ЛДГ- 1,3 у.е., ГЛ-6-ФД – 1,1 у.е., что было значительно ниже нормы.

Анализ проведенных исследований свидетельствовал о том, что в тканях краев язвы имелось выраженное угнетение окислительно-восстановительных ферментов, которые отражают не только энергетические процессы, но и характеризуют метаболическую активность тканей. Полученные данные указывали на преобладание процессов анаэробного дыхания, которое требовало больших энергетических затрат клетки, о чем свидетельствовало

низкое содержание ГЛ-6-ФД. Возрастание роли ферментов, ответственных за анаэробные процессы, возникающие в результате циркуляторной гипоксии при повреждении системы микроциркуляции, по-видимому, является компенсаторно-приспособительной реакцией тканей для поддержания тканевого гомеостаза.

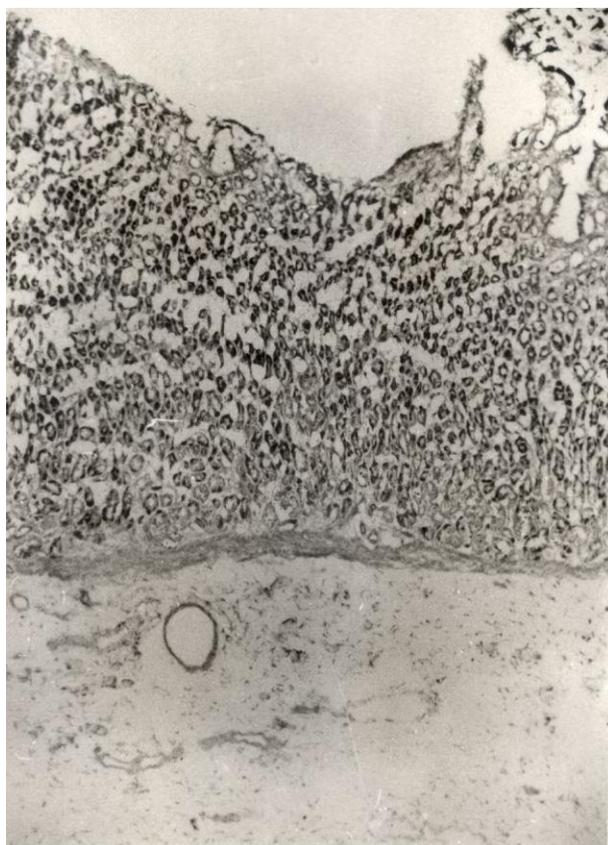


Рисунок 48. Биоптат из зоны язвы кардиального отдела желудка до лечения. Высокая активность ЛДГ в эпителиальных клетках желудочных желез, на что указывает интенсивность окраски препарата. Нарушение целостности эпителия слизистой оболочки. Окраска по методу Гесса, x 90.

Через 7 дней от начала лечения отмечено резкое повышение СДГ по сравнению с ЛДГ, что свидетельствовало о переходе на физиологический аэробный или клеточный тип дыхания – более эффективный и необходимый для процесса регенерации. После терапии оксидом азота повысился показатель СДГ до 1,9 у.е., ЛДГ – до 1,6 у.е., ГЛ-6-ФД – до 3,2 у.е. (рисунок

49 А, Б), что свидетельствовало о нормальной оксигенации тканей. Эти показатели не отличались в трех группах пациентов.

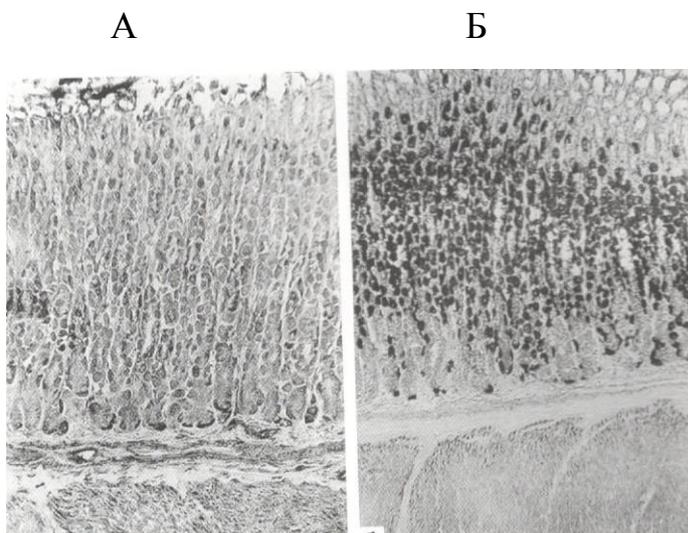


Рисунок 49. Слизистая оболочка вблизи язвы кардиального отдела желудка до лечения (А) и через 14 дней после курса NO-терапии. До лечения (а) снижена активность СДГ, после лечения (Б) заметно увеличение активности СДГ в эпителиальных клетках желудочных желез, на что указывает интенсивность окраски препарата. Реакция по методу Нахласа, $\times 112$.

Активность ферментов возрастала в главных и париетальных клетках желез слизистой оболочки желудка и в малодифференцированных клетках шейки и лна желез, т.е. в «стартовых» зонах, где наиболее эффективно происходит пролиферации эпителия.

Полная эпителизация эрозий во всех трех группах достигалась в среднем за $5 \pm 0,3$ дн., а острых язв – за $7 \pm 0,6$ дн. Рецидива кровотечения не было ни у одного больного.

Таким образом, NO-терапия способствовала нормализации тканевого дыхания эпителиоцитов краев язвы, обменных процессов системы

микроциркуляции и механизмов репаративной регенерации, т.е. заживлению язвы.

У больных АИБ лечение через эндоскоп проводилось в качестве предоперационной подготовки. После остановки кровотечения и полной эпителизации эрозий и острых язв все больные АИБ были оперированы, так как единственным способом лечения стеноза чревного ствола и верхней брыжеечной артерии является хирургический [97, 108, 168, 308, 367, 375, 385]. Пациентам выполняли трансаортальную тромбэндартерэктомию, в том числе с боковой ангиопластикой заплатой; резекцию артерии с реплантацией в аорту, протезирование аутооттрансплантатом; шунтирующие операции.

4.4. Сравнительный анализ результатов диагностики и лечения больных трех групп

Сравнительный анализ клинической картины желудочно-кишечного кровотечения у больных 3-х групп показал, что у всех пациентов, независимо от этиологии кровотечения, клиническая картина кровотечения не была выражена у 75,4% больных 1-й группы, у 76,3% пациентов 2-й группы и у 78,1% больных 3-й группы. В 1-й и 3-й группах преобладали пациенты с I-II степенью кровопотери (74,1% и 80,1% соответственно).

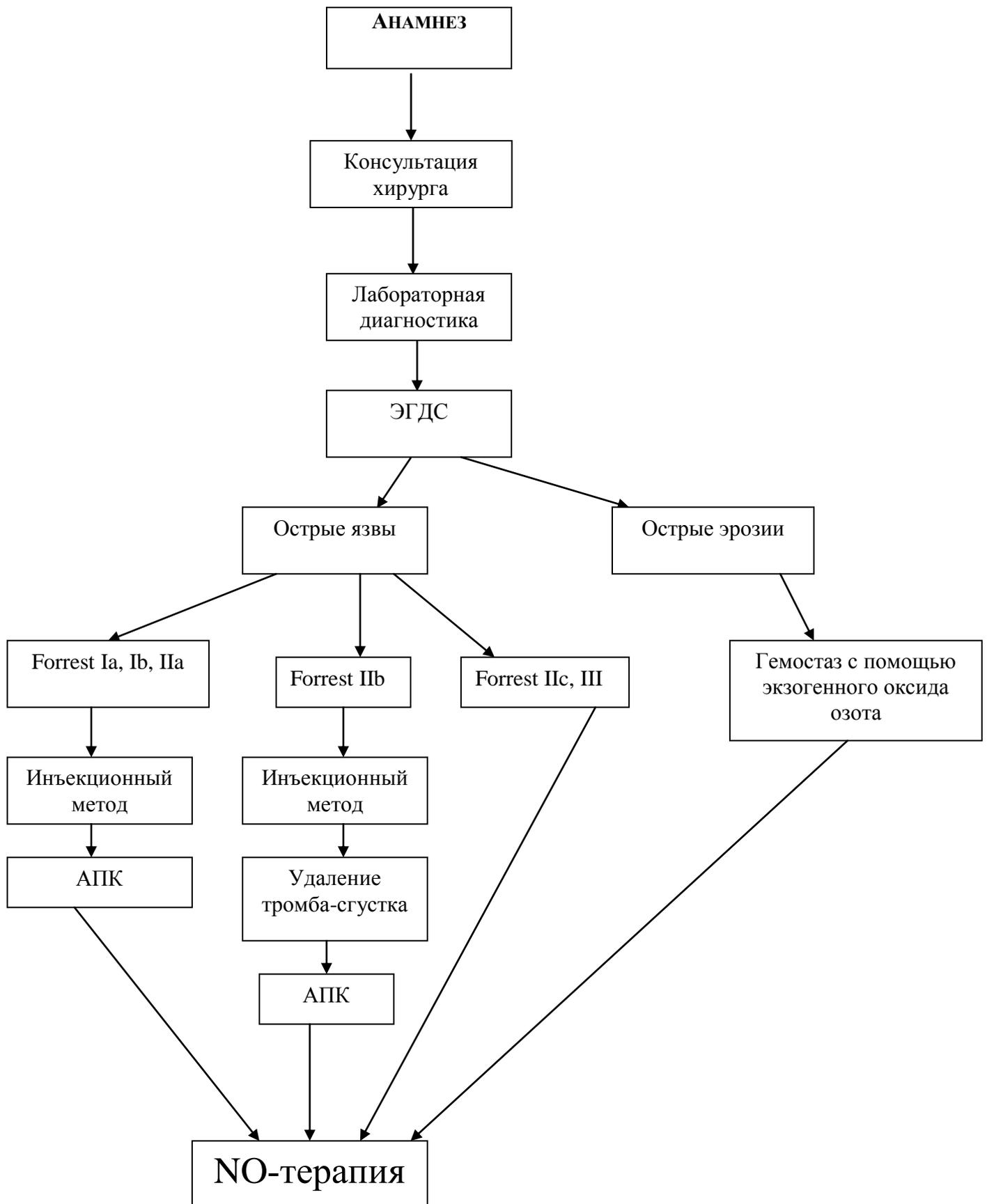
При выполнении ЭГДС множественные острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки диагностированы у 172 больных (54,6%) из 315 пациентов групп риска. Язвы преобладали во 2-й и 3-й группах (соответственно 65,9% и 52,4%), их оценивали по критерию Forrest. Эрозивный гастрит и эрозивный гастродуоденит диагностирован во всех трех группах, однако у больных 1-й группы эрозивный гастродуоденит преобладал (64,2%). Всем больным с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки применили одинаковый эндоскопический комбинированный гемостаз

– инъекционный метод в сочетании с аргоноплазменной коагуляцией и экзогенным оксидом азота от аппарата «Плазон», который оказался окончательным у 310 пациентов, за исключением 1 больного 1-й группы и 4 пациентов 2-й группы. Данные электронномикроскопических, иммуногистохимических и криофрактографических исследований биопсийного материала, взятого до и после проведения комплексного лечения, свидетельствовали об идентичности патологических процессов, происходящих на фоне кровопотери у больных трех групп.

Для остановки диапедезного кровотечения, ускорения эпителизации эрозий, острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а также для профилактики рецидива кровотечения во всех трех группах применили экзогенный оксид азота от аппарата «Плазон» с положительным результатом.

Нами были проанализированы данные по количеству проводимых сеансов NO-терапии в зависимости от этиологии острых эрозий и язв у больных групп риска. Достоверных различий не выявлено ($p=0.95$), то есть количество сеансов NO-терапии не отличалось в трех группах больных. Сроки эпителизации эрозий и острых язв пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки не отличались в трех группах больных.

Таким образом, не было достоверных статистических различий в полученных данных обследования и лечения больных трех групп. Это позволило нам на основании комплексного обследования и лечения больных групп риска составить лечебно-диагностический алгоритм (рисунок 50).



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За период с 2009 по 2018 г.г. было обследовано и проведено лечение 315 больных с желудочно-кишечным кровотечением, источником которого явились эрозии и острые язвы верхних отделов ЖКТ. Все больные были разделены на 3 группы.

Первую группу составили 81 пациент пожилого и старческого возраста, вторую группу – 138 больных, перенесшие стрессовые ситуации (тяжелые оперативные вмешательства), третью группу – 96 пациентов абдоминальной ишемической болезнью.

У больных первой группы ведущими клиническими симптомами были слабость (77,7%), коллапс (69,1%) и боли в эпигастральной области (22,2%). Гораздо реже отмечались мелена (11,1%), рвота кровью (6,2%) или жидкостью типа «кофейной гущи» (17,3%). У всех пациентов имела место сопутствующая патология: сердечно-сосудистые заболевания (93,8%), заболевания опорно-двигательного аппарата (83,9%), ХОБЛ (66,7%), сахарный диабет (61,7%), гепатит (45,7%), хроническая почечная недостаточность (29,6%). В анамнезе у 34 больных (41,9%) отмечен длительный приём аспирина в связи с ХИБС. Нестероидные противовоспалительные препараты, влияющие на слизистую верхних отделов желудочно-кишечного тракта, принимали 83,9% пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Во второй группе преобладали пациенты, перенесшие холецистэктомию (68 больных – 49,3%), резекцию сигмовидной кишки по поводу рака (28 больных – 20,3%), гепатопанкреатодуоденальную резекцию (12 больных – 8,7%). Кровотечение возникало, как правило, на 3 – 4 сутки после перенесенного оперативного вмешательства. При сборе анамнеза установлено, что рвота кровью или жидкостью типа «кофейной гущи» и мелена отмечены лишь у 18 больных (23,7%). 25 пациентов (18,1%)

предъявляли жалобы на боли в эпигастральной области, слабость отмечали 18 (23,7%) больных, снижение АД и тахикардию – 102 (73,9%), сонливость – 4 (5,3%) пациента.

У больных третьей группы клинические признаки ЖКК имели место лишь у 21 пациента (21,9%) Гастродуоденальные язвы носили вялотекущий, затяжной характер со стертой клинической картиной. Всех больных беспокоили боли, связанные с ишемией органов пищеварения. Боли носили тупой, продолжительный характер, с нечетко выраженным суточным болевым ритмом, и отсутствовали характерные для гастродуоденальных язв сезонные обострения. Болевой синдром уменьшался при ограничении приема пищи и купировался самостоятельно. Таким образом, на основании клинической картины желудочно-кишечное кровотечение заподозрено лишь у 28 больных (34,6%) 1-й группы, у 18 (23,7%) пациентов 2-й группы и у 21 больного (21,9%) 3-й группы.

Тяжесть состояния больных ЖКК оценивали по классификации В.И. Стручкова и Э.В. Луцевича (1971). В первой и третьей группах преобладали пациенты с I-II степенью кровопотери (74,1% и 80,1% соответственно), во второй группе – с II и III степенью кровопотери (102 больных – 73,9%).

Для исключения или подтверждения диагноза желудочно-кишечного кровотечения всем больным выполняли эзофагогастроэнтероэнтерографию.

У больных 1-й группы преобладал эрозивный эзофагит, эрозивный гастрит и эрозивный гастродуоденит – 52 больных (64,2%), тогда как во 2-й и в 3-й группах преобладали пациенты с множественными острыми язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (соответственно 65,9% и 52,4%). Фоном для язвообразования у больных 1-й и 2-й групп служил неатрофический гастрит, у пациентов 3-й группы – атрофический гастродуоденит. Таким образом, у 172 больных (54,6%) из 315 пациентов групп риска диагностированы острые язвы желудка и луковицы 12-ти п.к. Клинические проявления острых язв и эрозий минимальны и эрозивно-

язвенные процессы обнаружены только во время ЭГДС. Это свидетельствует о трудностях ранней диагностики желудочно-кишечного кровотечения у больных групп риска.

После выявления источника кровотечения его оценивали в соответствии с классификацией J. A. Forrest. Всем пациентам проведена остановка кровотечения во время ЭГДС.

Для остановки кровотечения с помощью аргоноплазменной коагуляции использовали АПК коагулятор ERBE и нож ERBE.

При активном кровотечении и отсутствии видимого сосуда (50 больных) использовали инъекционный метод с целью компрессии и сужения сосудов для остановки кровотечения и визуализации сосуда (0,005% раствор адреналина в объеме 5 – 20 мл). Затем подвергали воздействию аргоноплазменной коагуляцией непосредственно кровоточащий сосуд: у 17 больных с кровотечением Forrest Ia, у 33 пациентов с кровотечением Forrest Ib и у 44 больных с кровотечением Forrest IIa. При наличии тромба у 48 больных (Forrest IIb) вначале применяли инъекционный способ, затем отмывали дефект и удаляли тромб, и выполняли АПК.

У 1 больного 1-й группы с кровотечением FIIb и у 4 пациентов 2-й группы с кровотечением FIIa с IV степенью тяжести кровопотери кровотечение не было остановлено во время ЭГДС. На фоне продолжающегося кровотечения пациенты скончались. Летальность в первой группе составила 1,2%, во второй группе – 2,9%.

При определении степени обсемененности Нр слизистой оболочки антрального отдела желудка у 69 больных (85,2%) 1-й группы и у всех больных 3-й группы Нр отсутствовал, тогда как у всех пациентов 2-й группы имела место обсемененность слизистой оболочки Нр, при этом у 69,6% больных обсемененность слизистой Нр была выраженная.

При выполнении пристеночной рН-метрии у большинства больных 1-й группы (54 пациента – 66,7%) установлено гиперацидное состояние, у 14 (17,3%) – гипоацидное, у 9 (11,1%) – нормацидное, у 4 пациентов (4,9%) –

анацидное состояние. У всех больных 3-й группы отмечалось статистически достоверное снижение средних показателей внутрижелудочной кислотности в среднем на 10-15%. Из литературных источников известно, что у больных в состоянии стресса в течение первых 10 суток резко возрастала продукция свободной соляной кислоты, т.е. имело место гиперацидное состояние, даже если до стресса у пациента была ахлоргидрия, поэтому пациентам 2-й группы пристеночную рН-метрию не выполняли.

После остановки кровотечения 54 больных 1-й группы с гиперацидным состоянием и все больные 2-й группы получали ингибиторы протонной помпы, но не получали антибактериальные препараты. Вместо антибактериальной терапии проводили NO-терапию в связи с тем, что оксид азота обладает бактерицидным действием и способствует эрадикации Нр.

Известно, что оксид азота препятствует агрегации тромбоцитов в сосудистом русле. Мы поставили перед собой задачу изучить влияние экзогенного оксида азота от воздушно-плазменного аппарата «Плазон» на кровотечение из острых эрозий и язв. Мы отметили, что при инсуффляции оксида азота в желудок через 10 секунд кровь из ярко-алой приобретала вишневый оттенок, образовывались сгустки на поверхности эрозивно-язвенных дефектов, и через 1 минуту кровотечение прекращалось.

В результате гипоксии происходит резкое снижение эндогенного оксида азота, что приводит к истощению и извращению компенсаторной способности эндотелия. Тромбоцитарная активность сопряжена с воздействием оксида азота. С помощью световой электронной микроскопии (СЭМ) анализировали биопсийные препараты, взятые из язвы у 15 пациентов до и после остановки кровотечения. Установили, что подача экзогенного оксида азота от аппарата «Плазон» в течение 1 мин способствовала остановке кровотечения за счет создания матрицы из тромбоцитов на поверхности язвенного дефекта и наплывания сверху эпителиального пласта.

Так как остановить диapedезное кровотечение из множественных эрозий и острых язв достаточно сложно, и процедура эта длительная, мы

решили включить оксид азота в комплексную терапию больных с эрозивно-язвенными процессами в желудке и двенадцатиперстной кишке. Остановку кровотечения экзогенным оксидом азота провели 10 больным с эрозивным эзофагитом, 34 пациентам с эрозивным гастродуоденитом и 99 больным с эрозивно-геморрагическим гастритом. У всех больных кровотечение было остановлено.

В процессе использования оксида азота были диагностированы в антральном отделе желудка на большой кривизне, передней и задней стенках участки слизистой неправильной формы, размерами 0,5 – 1,0 см в диаметре, белого цвета, тусклые, лишенные сосудистого рисунка, которые мы расценили как участки ишемизированной слизистой.

Известно, что желудочное кровотечение сопровождается циркуляторной гипоксией и вызывает морфологические нарушения структуры органа. В первую очередь нарушения связаны с изменениями ангиоархитектоники, следствием чего является резкое снижение трофики тканей, что приводит к нарушению процессов регенерации. В результате тканевой гипоксии происходит резкое снижение эндогенного оксида азота, что приводит к истощению и извращению компенсаторной способности эндотелия, снижению антиоксидантной защиты, клеточного и гуморального иммунитета, что также явилось показанием к NO-терапии.

Одной из основных проблем эпителизации эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки является процесс неоангиогенеза, т.е. формирование новых сосудистых образований. Ведущую роль в процессе неоангиогенеза играют эндотелиоциты. Перед тем, как включать оксид азота в комплексную терапию больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, мы изучили влияние оксида азота на эндотелиоциты сосудов и неоангиогенез с помощью методов иммуногистохимии, криофрактографии и электронной микроскопии. Анализируя полученные результаты, мы установили, что в момент остановки

кровотечения пролиферативная активность эндотелия кровеносных микрососудов в зоне края язвы чрезвычайно низкая и составляла $1,1 \pm 0,03$ ОК, т.е. практически полностью отсутствовали клетки, готовые к делению. Из-за контактного торможения эндотелиальных клеток, плотно связанных в монослое, в эндотелии кровеносных микрососудов зоны края язвы отсутствовали клетки, готовые к делению. В норме в поле зрения, как правило, обнаруживают от 3 до 5 митотически активных клеток.

После 3 сеансов NO-терапии отмечено увеличение маркированных клеток МКА PCNA в 3,3 раза (с $1,07 \pm 0,03$ ОК до $3,51 \pm 0,17$ ОК). На пролиферацию влияет белок циклин, который появился в клетках под воздействием оксида азота.

При определении плотности кавеол эндотелия кровеносных микрососудов отмечено равномерное распределение плазмолеммальных пузырьков, кластерные образования не определялись. До сеансов NO-терапии плотность кавеол эндотелия составляла $10,47 \pm 2,11$ абс.ед., а после терапии оксидом азота количество кавеол увеличилось до $27,18 \pm 3,69$ абс.ед. В отдельных эндотелиальных клетках фиксировали кластерные образования плазмолеммальных пузырьков, что свидетельствовало о конвекционном трансцитозе, который считается более эффективным в системе масспереноса. Таким образом, было установлено, что на фоне NO-терапии функциональная активность эндотелиальных клеток возрастала в 2,6 раза, что благоприятно сказывалось на трофике окружающих тканей и способствовало ускорению процесса репаративной регенерации.

В условиях ишемии происходит снижение интенсивности тканевого дыхания, что связано с функциональным состоянием митохондрий. Активация ПОЛ слизистой оболочкой желудка в условиях гипоксии и ишемии ведет к нарушению структуры мембран митохондрий, изменению их фосфолипидного состава и проницаемости, ингибированию

митохондриальных ферментов, разобщению процессов окисления и фосфорилирования.

Для определения влияния оксида азота на митохондрии проведена трансмиссионная электронная микроскопия ткани биоптатов, взятых из слизистой оболочки желудка до и после сеансов NO-терапии у 15 больных.

При анализе электронограмм до обработки слизистой желудка оксидом азота установлено, что в митохондриях мало крист, они фрагментированы и редко расположены. На фоне воздействия экзогенным оксидом азота количество митохондрий в эпителиоцитах увеличилось. Количество крист в митохондриях значительно возросло, контуры их четкие. Следовательно, клеточное дыхание активизировалось, клетка стала получать максимальное количество энергии.

Особое внимание было уделено изучению сдвигов в состоянии тканевого дыхания при кровотоке. С этой целью исследовали активность ряда ферментов, таких как сукцинатдегидрогеназа (СДГ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и глюкоза-6-дегидрогеназа (ГЛ-6-ФД). Исследование проводили с помощью криофрактографии.

Изучение состояния окислительно-восстановительных ферментов эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в области края язвы до проведения антигипоксантами NO-терапии \показало, что общая активность СДГ снижена по сравнению с ЛДГ. Количество СДГ составило 0,9 у.е., ЛДГ- 1,3 у.е., ГЛ-6-ФД – 1,1 у.е., что было значительно ниже нормы.

Анализ проведенных исследований показал, что в тканях краев язвы имелось выраженное угнетение окислительно-восстановительных ферментов, которые отражают не только энергетические процессы, но и характеризуют метаболическую активность тканей. Полученные данные указывали на преобладание процессов анаэробного дыхания, которое требует больших энергетических затрат клетки, о чем свидетельствовало низкое содержание ГЛ-6-ФД. Возрастание роли ферментов, ответственных за анаэробные процессы, возникающие в результате циркуляторной гипоксии

при повреждении системы микроциркуляции, по-видимому, является компенсаторно-приспособительной реакцией тканей для поддержания тканевого гомеостаза.

Через 7 дней от начала лечения активность ферментов повысилась и показатели приблизились к нормальным значениям: СДГ составила 1,9 у.е., ЛДГ – 1,6 у.е., ГЛ-6-ФД – 3,2 у.е., что свидетельствовало о нормальной оксигенации тканей и о переходе на физиологический аэробный или клеточный тип дыхания – более эффективный и необходимый для процесса регенерации.

Процесс эпителизации эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки зависит от нормальной циркуляции крови в кровеносных сосудах собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы.

Для оценки нарушений микроциркуляции у больных с острыми язвами антрального отдела желудка и влияние на микроциркуляцию экзогенного оксида азота, использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у 29 пациентов 1-й группы.

Исследование микроциркуляции показало, что до лечения у больных имелись нарушения тканевого кровотока в антральном отделе желудка. Показатель микроциркуляции (ПМ) составил $9,4 \pm 1,12$ пф.ед., среднее квадратичное отклонение (СКО) – $2,5 \pm 0,13$ пф.ед., коэффициент вариации (K_v) был равен $5,0 \pm 0,28\%$, что достоверно ниже соответствующих контрольных значений. Это снижение показателей указывало на сокращении потока эритроцитов в единице объема ткани, на снижение механизмов модуляции кровотока и на нарушение вазомоторной деятельности сосудов. Было выявлено снижение амплитуды низкочастотных (LF) ритмов, т.е. имело место снижение активности компонентов микроциркуляторного русла. Обнаруженное повышение амплитуды высокочастотных (HF) ритмов свидетельствовало о застое крови в веноулярном звене и ишемии тканей. О застое крови в веноулярном звене и

стазе крови в капиллярах свидетельствовало снижение пульсовых колебаний (CF). Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) составил $0,67 \pm 0,02$ у.е. и был снижен на 51% по сравнению с нормальными величинами.

При комплексном лечении с включением оксида азота отмечена выраженная положительная динамика. На 7-е сутки от начала лечения зафиксировано достоверное повышение ПМ до $16,5 \pm 1,7$ пф.ед., СКО – до $2,8 \pm 0,4$ пф.ед.

При анализе ЛДФ-грамм отмечено увеличение вклада LF-колебаний, уменьшение вклада HF- и CF-колебаний, т.е. происходила нормализация ритмической структуры колебаний тканевого кровотока за счет снятия застойных явлений в капиллярах, снижения отека тканей и повышения устойчивости кровотока. На это указывало повышение ИЭМ до $0,76 \pm 0,05$ у.е.

На 14-е сутки установлено приближение всех оцениваемых показателей к нормальным величинам: ПМ= $18,7 \pm 2,5$ пф.ед., СКО= $3,3 \pm 0,4$ пф.ед., Kv= $13,2 \pm 2,3\%$, ИЭМ= $1,25 \pm 0,05$ у.е.

У больных, получавших только традиционную противоязвенную терапию, все составляющие ЛДФ-граммы приблизились к норме лишь на 28 сутки.

Состояние микроциркуляции у пациентов, перенесших тяжелые оперативные вмешательства (2-я группа), изучали на биоптатах, взятых во время ЭГДС у 30 больных с I и II степенью тяжести кровопотери. Во время эзофагогастродуоденоскопии у них обнаружен неатрофический гастрит и бульбит. Для выявления сосудистой патологии мы использовали метод сканирующей электронной микроскопии коррозионных препаратов по методике Я.Л.Караганова и соавт. [86]. При изучении серии биопсийных препаратов у всех больных обнаружен в месте отхождения прекапиллярных артериол от артериолы выраженный спазм. Рельеф стенки образован вдавлениями эндотелиоцитов и гладких мышечных клеток. Обнаружены открытые артериоло-венулярные шунты, а также незначительно дилатированные посткапиллярные венулы, спазм артериол и замедление

кровотока, что приводило к увеличению агрегации эритроцитов, тромбоцитов, повышению проницаемости мембран сосудов, адгезии лейкоцитов. Смешанные эритроцитарные и тромбоцитарные агрегаты в капиллярном, посткапиллярном и веноулярном звеньях микроциркуляторного русла определялись у 23 из 30 больных (76,7%).

Нарушения капиллярной проницаемости при стрессе визуализировались в виде сосудистых «течей», причем эта концентрация «течей» была больше выражена в артериальном звене микроциркуляторного русла.

При электронномикроскопическом исследовании в эндотелии капилляров выявлено неравномерное утолщение ядерной мембраны, расширение цистерн комплекса Гольджи и эндоплазматического ретикулума, набухание митохондрий, появление вакуолизации цитоплазмы, отражающие глубокие нарушения транскапиллярного обмена, приводящие к структурным изменениям в тканях слизистой оболочки желудка. Выявленные ультраструктурные изменения как обратимого, так и необратимого характера рассматривались как дистрофические, они являлись характерными для глубокой ишемии. Все описанные изменения способствовали ухудшению функциональной активности системы микроциркуляции и трофики тканей.

У больных в состоянии стресса до и после NO-терапии проводили доплеровское сканирование сосудов и изучали скорость кровотока в левой желудочной, печеночной и верхней брыжеечной артериях. За норму принимали скорость кровотока у 10 здоровых добровольцев (получено информированное согласие).

У 20 больных с острыми язвами гастродуоденальной зоны в 1-е – 3-и сутки от момента операции было установлено ускорение кровотока, что связано с уменьшением числа функционирующих капилляров в микроциркуляторном русле как ответ организма на стресс.

Включение в комплексную терапию оксида азота приводило к нормализации скорости кровотока в первые сутки от начала NO-терапии. У

пациентов, не получавших NO-терапию, скорость кровотока нормализовалась на 10 сутки от момента операции.

При изучении биоптатов, взятых во время ЭГДС, с помощью световой электронной микроскопии было установлено, что рельеф слизистой оболочки у больных в состоянии стресса бугристый. Это связано с сокращением гладких мышечных клеток собственной пластинки слизистой оболочки.

При исследовании биоптатов, полученных после NO-терапии, на 3-5 сутки отмечено восстановление рельефа: слизистая оболочка имела сглаженность складок, причем это более выражено в пилорическом отделе желудка.

У пациентов, находящихся в состоянии стресса, с острыми язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, не получавших в комплексной терапии оксид азота, процесс восстановления рельефа слизистой происходил медленно (в течение 14 – 20 суток). Столь длительный период ишемии слизистой оболочки желудка достоверно повышал риск образования эрозий и острых язв в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, что было подтверждено при дальнейшем обследовании пациентов.

Для того чтобы определить, как влияет оксид азота на скорость эпителизации эрозий и язв, мы изучили пролиферативную активность эпителия и межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) на биоптатах, взятых из слизистой желудка до и после комплексного лечения. Биоптаты окрашивали моноклональными антителами.

Сравнительный анализ показал, что до лечения митотическая активность эпителия в краевых отделах язвы очень низкая. Индекс меченых ядер (ИМЯ) в краевых отделах язвы составил $4,18 \pm 0,3\%$, а в МЭЛ – $6,32 \pm 0,3\%$.

Через 7 суток от начала лечения пролиферативная активность клеток возросла в 12,3 раза (до $51,4 \pm 2,86\%$), а количество митотически активных МЭЛ – в 2,6 раза (до $16,4 \pm 1,2\%$). Через 14 дней от начала лечения митотическая активность эпителия (пролиферирующих клеток) не нарастала,

а несколько снизилась (до $38,74 \pm 2,15\%$, т.е. на 12,7%), а количество митотически активных МЭЛ снизилось незначительно (до $15,8 \pm 0,2,3\%$), т.е. практически осталось прежним. Это свидетельствовало о стабилизации популяции эпителиальных клеток в силу закрытия пластом клеток поверхности язвы.

Считается, что МЭЛ регулируют регенераторные процессы в эпителии. Большинство МЭЛ являются Т-лимфоцитами. Установлено, что при воспалении главную роль в системе иммунитета играют субпопуляции Т-клеток – Т-хелперы (Тхелп) и Т-супрессоры (Тсупр).

У больных первой и второй групп выявлено достоверное снижение показателей относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов в центральном кровотоке.

Относительное содержание Т-лимфоцитов в центральном кровотоке было ниже нормы на 15,5%, абсолютное количество Т-лимфоцитов – на 26,1%. Содержание относительного и абсолютного количества Тхелп. отличалось от нормы соответственно на 17,4% и 38,9%. Содержание относительного количества Тсупр. в центральном кровотоке было ниже нормы на 12,6%, абсолютного количества Тсупр. – на 28,8% ($p < 0,01$).

В собственной пластинке слизистой оболочки соотношение иммунокомпетентных клеток было в пользу Т-супрессоров (Тсупр. – 39,1% и Тхелп. – 24,7%), т.е. с точки зрения иммунологической реактивности прослеживалась определенная закономерность, выражающаяся в нарушении иммунной регуляции – ИРИ= 0,6, тогда как в норме он должен колебаться от 1 до 2.

После проведенного лечения отмечено увеличение популяции Т-хелперов (Тхелп – 32,3%) и снижение Т-супрессоров (Тсупр – 28,1%). Таким образом, ИРИ составил 1,1, что свидетельствует о снижении напряженности ишемии слизистой оболочки желудка.

Относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов и его субпопуляций достоверно увеличилось в центральной кровотоке соответственно на 11,2% и 12,1%.

Нарушения в Т-системе клеточного звена иммунитета до лечения происходили за счет снижения количества теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов и, в меньшей степени, теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов.

После проведенного лечения относительное количество теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов увеличилось на 11,1%, а абсолютное количество – на 14,2%.

Относительное количество теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов увеличилось незначительно, тогда как абсолютное количество увеличилось на 13,4%.

У 48% больных до лечения обнаружено снижение концентрации иммуноглобулинов класса А до $2,04 \pm 0,2$ г/л в центральной кровотоке (норма $2,68 \pm 0,2$ г/л), у 65% пациентов была понижена концентрация иммуноглобулинов класса М в центральной кровотоке до $1,10 \pm 0,3$ г/л (норма $1,32 \pm 0,2$ г/л). У 83% больных содержание иммуноглобулинов класса G было повышено до $15,4 \pm 0,4$ г/л (норма $13,3 \pm 0,8$ г/л). В сравнении с группой здоровых лиц имелась статистически достоверная разница ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что в зоне патологического очага имела место аутоиммуноагрессия, благодаря которой создавались благоприятные условия для нарушения микроциркуляции и трофики.

Через 2 недели после проведенного курса комплексной терапии с включением оксида азота отмечено умеренное снижение концентрации иммуноглобулина класса G, тогда как показатели концентрации иммуноглобулинов класса А и М повысились соответственно на 11,5% и 11,1% и даже превысили норму.

У больных группы сравнения отмечено незначительное повышение концентрации иммуноглобулинов А, М и снижение иммуноглобулина G.

При острых эрозиях и язвах желудка и двенадцатиперстной кишки после первого сеанса NO-терапии больные отмечали полное прекращение болей. При множественных острых эрозиях после двух лечебных гастроскопий уменьшалось количество эрозий за счет эпителизации большинства из них. Полная эпителизация эрозий при эрозивном эзофагите достигалась в среднем за $5\pm 0,3$ дн. Острые эрозии желудка эпителизовались в среднем за $6\pm 0,5$ дн., а эрозии двенадцатиперстной кишки заживали в сроки $7\pm 0,2$ дн.

Начиная со второго сеанса NO-терапии отмечалось начало эпителизации острых язв желудка – размеры язвы уменьшались. Полная эпителизация острых язв пилорического отдела желудка наступала за $7\pm 0,6$ дн., тела желудка – за $6\pm 0,3$ дн., язв кардиального отдела желудка – за $5\pm 0,3$ дн. Острые язвы луковицы двенадцатиперстной кишки эпителизовались в сроки $8\pm 0,5$ дн.

Рецидива кровотечения не было ни у одного больного, однако во время второй гастроскопии на участках ишемизированной слизистой антрального отдела желудка у 8 больных отмечено образование острых язв размерами 0,3-0,5 см в диаметре, которые мы расценили как возможные источники кровотечения. Дополнительно производили их обработку оксидом азота в течение еще 1 минуты.

В группе сравнения, не получавших оксид азота, рецидив кровотечения отмечен у 7 из 20 пациентов (35%). Эпителизация эрозий желудка произошла за $10\pm 0,6$ дн., острых язв – за $12\pm 0,7$ дн. Эрозии двенадцатиперстной кишки эпителизовались в сроки $12\pm 0,4$ дн., острые язвы – в сроки $15\pm 0,2$ дн.

Целью местного эндоскопического лечения больных абдоминальной ишемической болезнью явились остановка кровотечения, ускорение эпителизации эрозий и язв, увеличение сроков ремиссии, подготовка больных к оперативному лечению.

Так как оксид азота активирует антигипоксантную и антиоксидантную защиту, мы применили оксид азота у больных АИБ не только для остановки кровотечения и для профилактики рецидива, но и в качестве антигипоксанта и антиоксиданта.

У больных АИБ лечение через эндоскоп (остановка кровотечения и NO-терапия для ускорения эпителизации эрозий и острых язв), проводилось в качестве предоперационной подготовки, так как единственным лечением стеноза чревного ствола и верхней брыжеечной артерии является хирургическое [347].

Все больные были оперированы. Им выполняли трансаортальную тромбэндартерэктомию, в том числе с боковой ангиопластикой заплатой; резекцию артерии с реплантацией в аорту, протезирование аутооттрансплантатом; шунтирующие операции.

Отдаленные результаты лечения прослежены в сроки от 3 лет и более у 24 больных 1-й группы и 78 пациентов 2-й группы. Рецидивов эрозивно-язвенного процесса в желудке и 12-ти п. к. не отмечено. Рецидив кровотечения имел место у пациентов группы сравнения, которые не получали NO-терапию. Им производилась эндоскопическая остановка кровотечения и комплексная терапия с инсуффляцией оксида азота (3 сеанса на курс лечения).

В заключение следует подчеркнуть, что важнейшим преимуществом NO-терапии в отличие от большинства физических методов лечения является воздействие полифункциональным NO на все фазы единого воспалительного процесса и возможность локального воздействия на патологический очаг, что позволяет избежать нежелательных побочных явлений.

Оксид азота повышал функциональную активность эндотелиальных клеток в 3,3 раза, а плотность кавеол в 2,6 раза, в связи с этим восстанавливалась функциональная активность эндотелиального пласта, что способствовало неоваскулогенезу. На фоне терапии экзогенным оксидом азота происходила регенерация кровеносных микрососудов, нормализация

процессов системы микроциркуляции. NO-терапия способствовала нормализации тканевого дыхания эпителиоцитов краев язвы, восстановлению мембранного компонента поврежденных клеток, секреторного эпителия желудка и стабилизации местных иммунных реакций. Благодаря ускорению процесса репаративной регенерации кровеносных микрососудов улучшалась трофика окружающих тканей, и, следовательно, ускорялся процесс эпителизации эрозий и язв.

ВЫВОДЫ

1. Трудности диагностики желудочно-кишечного кровотечения у больных групп риска связаны с особенностью клинической картины эрозивно-язвенных процессов – отсутствием явных признаков кровотечения (рвота кровью, жидкостью типа «кофейной гущи», мелена) у 65,4% больных пожилого и старческого возраста, у 87,1% пациентов, перенесших оперативные вмешательства, у 78,1% больных абдоминальной ишемической болезнью.
2. У больных абдоминальной ишемической болезнью множественные эрозии и острые язвы, осложненные кровотечением, имели место при стенозе чревного ствола свыше 70%. Особенности клинического течения заболевания являлись боли в эпигастральной области, не зависящие от характера съеденной пищи, не поддающиеся медикаментозной коррекции и купирующиеся самостоятельно. Отмечено снижение внутрижелудочной кислотности, отсутствие патологической микрофлоры, включая хеликобактер пилори, замедление эвакуаторной функции желудка.
3. При кровотечении Forrest Ia, Forrest Ib, Forrest IIa и Forrest IIb комбинированный эндоскопический гемостаз, включающий инъекционный метод, аргоноплазменную коагуляцию и NO-терапию, эффективен у 98,4% больных групп риска.
4. При диапедезном кровотечении эффективной является терапия экзогенным оксидом азота, который способствует остановке кровотечения у 100% больных. за счет образования пласта из тромбоцитов на поверхности эрозивно-язвенного дефекта у 100% больных.

5. У пациентов с желудочно-кишечным кровотечением имелись нарушения тканевого кровотока: снижение показателя микроциркуляции (ПМ) до $9,4 \pm 1,14$ пф.ед., значения СКО до $2,5 \pm 0,12$ пф.ед., индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) до $0,63 \pm 0,03$ у.е., что на 52,5% меньше по сравнению с нормальными величинами. При комплексном лечении с включением оксида азота на 14-е сутки отмечено приближение всех оцениваемых показателей к нормальным величинам: ПМ= $18,7 \pm 2,5$ пф.ед., СКО= $3,3 \pm 0,4$ пф.ед., ИЭМ= $1,25 \pm 0,05$ у.е. У больных, получавших только традиционную противоязвенную терапию, все составляющие ЛДФ-граммы приблизились к норме на 28 сутки.
6. С помощью электронной микроскопии установлено, что рельеф слизистой желудка у больных в состоянии стресса бугристый за счет сокращения гладких мышечных клеток собственной пластинки слизистой оболочки. На 5-е сутки от начала NO-терапии отмечено восстановление нормального рельефа слизистой оболочки. У пациентов, не получавших в комплексной терапии оксид азота, процесс восстановления рельефа слизистой происходил в течение 14 – 20 суток.
7. На фоне NO-терапии функциональная активность эндотелиальных клеток возрастала в 3,3 раза, что свидетельствовало о регенерации сосудов, благодаря чему улучшалась трофика окружающих тканей и ускорялись процессы репаративной регенерации. Эпителизация эрозий пищевода достигалась во всех группах за $5 \pm 0,3$ дн., эрозий желудка – за $6 \pm 0,5$ дн., эрозий двенадцатиперстной кишки – за $7 \pm 0,2$ дн. Эпителизация острых язв антрального отдела желудка наступала за $7 \pm 0,6$ дн., тела желудка – за $6 \pm 0,3$ дн., кардиального отдела желудка – за $5 \pm 0,3$ дн. Острые язвы луковицы двенадцатиперстной кишки эпителизовались в сроки $8 \pm 0,5$ дн. У пациентов, не получавших в комплексной терапии оксид азота, эти сроки увеличивались в 2 раза.

8. Лечебно-диагностический алгоритм при желудочно-кишечном кровотечении у больных групп риска включает эзофагогастродуоденоскопию, проведение комбинированного эндоскопического гемостаза и терапию экзогенным оксидом азота для ускорения эпителизации острых эрозий и язв и профилактики рецидива кровотечения за счет нормализации микроциркуляции, стабилизации местных иммунных реакций и повышения гуморального иммунитета.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Клинические проявления желудочно-кишечного кровотечения у больных групп риска с острыми эрозиями и язвами, минимальны, в связи с этим слабость, тахикардия, снижение гемоглобина и АД являются показанием к urgentной эзофагогастродуоденоскопии.
- При множественных эрозиях и острых язвах верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненных кровотечением, следует проводить комбинированный эндоскопический гемостаз, включающий инъекционный метод, аргоноплазменную коагуляцию и NO-терапию.
- Для остановки диapedезного кровотечения из острых эрозий и язв пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки следует выполнять инсуфляцию в желудок экзогенного оксида азота от аппарата «Плазон» в течение 1 минуты с содержанием NO в газовом потоке 300 ppm. Остановка кровотечения происходит за счет создания матрицы из тромбоцитов на поверхности эрозивно-язвенных дефектов.
- Учитывая нарушения микроциркуляции, местного и гуморального иммунитета у больных групп риска в целях профилактики рецидива желудочно-кишечного кровотечения необходимо включать в комплексную терапию оксид азота от аппарата «Плазон» – 3-5 сеансов на курс лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулжалилов М.К. Случай гигантской дуоденальной язвы, ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, осложненной кровотечением/М.К.Абдулжалилов, К.Г.Гусейнов//Хирургия. – 2015. – №10. – С.82-83.
2. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии/Г.Г.Автандилов// М.:Медицина. 1973.
3. Автандилов Г.Г. Компьютерная микрофототелеметрия в диагностической гистиоцитопатологии/Г.Г.Автандилов //М.:РМАПО. – 1996.
4. Аль-Султан Мохаммед Хусейн Мехсен. Тактика лечения больных с костно-сосудистой травмой с учетом профилактики острой эрозивно-язвенной гастропатии: дис...канд. мед. наук 14.01.17/ Аль-Султан Мохаммед Хусейн Мехсен. Нальчик. – 2012. – 145 с.
5. Амиров А.М. Тактика лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных пожилого и старческого возраста/А.М. Амиров, А.М.Магомедов, Д.Ш.Будаев и др.//Актуальные вопросы развития ведомственной медицины МВД России: Мат. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию Мед. службы ГУВД Санкт-Петербурга и Ленинградской области. СПб. – 2006. – С.146-149.
6. Андрейчук В.И. Особенности профилактики и лечения стрессовых гастродуоденальных язв, осложненных кровотечением у пациентов хирургического профиля/ В.И.Андрейчук, А.В.Гранкин, А.В.Долудин и др.//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 8.
7. Антонов, Ю.А. Инфильтрационный эндоскопический гемостаз в хирургическом лечении язвенных гастродуоденальных

- кровотечений: дис. ... канд. мед. наук /Юрий Александрович Антонов. – Кемерово. – 2011. – 122 с.: ил.
8. Ардашев В.Н. Ишемический абдоминальный синдром. Клиника и диагностика/В.Н.Ардашев, А.Г.Долинский, С.Ю.Агафонова и др.// Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т.12. – №5 (приложение). – С. 169.
 9. Арзамасцев А.П. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы NO-синтаз (химический аспект)/А.П.Арзамасцев, И.С.Северина, Н.Б.Григорьев и др.//Вестн. РАМН. – 2003. – №12. – С. 88-95.
 10. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника/Л.И.Аруин, Л.Л.Капуллер, В.А.Исаков// М.: Триада-Х. – 1998. – 483 с.
 11. Атабаева С.М. Состояние слизистой оболочки проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматическими заболеваниями с проявлениями гастропатии /С.М.Атабаева//Медицинские новости. – 2016. - № 5. – С.66-68.
 12. Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов//Под ред. О.В.Волковой, В.А.Шахламова, А.А.Миронова. М.: Медицина. – 1987.
 13. Бабжанов С.Ш. Эндоскопический гемостаз при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта/С.Ш.Бабжанов, И.Л.Меньшикова, А.С.Бабжанов и др. //Вестн. Казанского НМУ. – 2013. - №2. – С.218-220.
 14. Багненко С.Ф. Роль противорецидивной терапии в лечении тяжелых желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии/С.Ф. Багненко, А.А.Курыгин, Г.И.Синенченко и др.//Соврем. проблемы экстренного и планового лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (мат. научн. конф.). – Саратов, 2003. – С. 98-99.

15. Багненко С.Ф. Применение протоколов организации лечебно-диагностической помощи при язвенных гастродуоденальных кровотечениях в клинической практике/С.Ф.Багненко, Г.И.Синенченко, В.Г.Вербицкий и др.//Вестн. хир. им. И.И.Грекова. – 2007. – Т. 166. – №4. – С. 71-75.
16. Багненко С.Ф. Рецидивные язвенные желудочнокишечные кровотечения/С.Ф.Багненко, И.М.Муслиерв, А.А.Курыгин//СПб: Невский диалект; М.:БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2006.–256 с.
17. Баринов Э.Ф. Агрегационная активность тромбоцитов при кровотечении из язв гастродуоденальной зоны/Э.Ф.Баринов, О.Н.Сулаева//Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т.4. - №2. – С. 41-44.
18. Баринов Э.Ф. Влияние антисекреторной терапии на заживление язв желудка и двенадцатиперстной кишки после острого кровотечения/Э.Ф.Баринов, П.Г.Кондратенко, О.Н. Сулаева //Хирургия. – 2014. – №3. – С. 15-19.
19. Бархатов И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека/И.В.Бархатов//Казанский медицинский журнал. – 2014. – №1. – С. 63-69.
20. Белобородов В.А. Рецидивы кровотечения из острых язв и эрозий верхних отделов пищеварительного тракта/В.А.Белобородов, Е.А.Кельчовская//Бюджетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. - №4 (86). – ч.1. – С.21-23.
21. Белова С.В. Оптимизация лечения эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с хирургической патологией гепатопанкреатодуоденальной зоны: дис...канд.мед.наук 14.01.17/Белова Светлана Викторовна. Ульяновск. – 2010. – 118 с.

22. Бисярина В.П. Артериальные сосуды и возраст/В.П.Бисярина, В.М.Яковлев, П.Я.Кукса// М.: Медицина. – 1986. – 225 с.
23. Богомолец А.А. Продление жизни/А.А.Богомолец// Киев, 1938.
24. Бомбизо В.А. Организационные подходы к лечению острых гастродуоденальных кровотечений/В.А.Бомбизо, А.Ю.Бердинских, А.М. Яцын и др.//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 16.
25. Борисов А.Е. Лечение гастродуоденальных кровотечений с помощью эндоскопических методов/А.Е.Борисов, К.Г.Кубачев, Г.Г.Солоницын//Вестн. С-Пб мед. акад. последипломного образования. – 2009. – С.10-13.
26. Ботезату А.А. Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта/А.А. Ботезату, Р.И.Райляну, Ю.С.Паскалов//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 17.
27. Будаев Б.Б. Выбор лечебной тактики при кровотечении из язвы двенадцатиперстной кишки у больных пожилого и старческого возраста: дис...канд.мед.наук 14.01.17/Будаев Борис Борисович.СПб. – 2002. – 138 с.
28. Буланов А.Ю. Протокол терапии острой кровопотери: основные положения/А.Ю. Буланов, В.М.Городецкий, Е.М.Шулутко //Вестник интенсивной терапии. – 2004. – №5. – С. 192-195.
29. Быков А.В. Программный эндоскопический гемостаз как метод окончательной остановки язвенных гастродуоденальных кровотечений/А.В.Быков, А.Ю.Орешкин, Е.О.Захарова//Вестн. Волгоград. Гос.мед.ун. – 2011. – Вып.2. – С.6-10.
30. Ванин А.Ф. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине/А.Ф.Ванин//Материалы научно-практической конференции 4-5 декабря 2001 г. – М., 2001. – 190 с.

31. Виноградов Н. А. Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме/Н.А.Виноградов //Антибиот. и химиотер. – 1998. – Т. 43. – №2. – С. 24-29.
32. Винокуров М.М. Применение аргоноплазменной коагуляции при эндоскопической остановке язвенных гастродуоденальных кровотечений/М.М.Винокуров, М.А.Капитонова, Т.А.Яковлева //XI Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. – М. – 2007. – С. 88-89.
33. Вовк А.В. Острые нарушения мезентериального кровообращения в неотложной хирургии органов брюшной полости/А.В. Вовк, А.И. Шугаев, В.Я. Бабкин//Вестн. хир. – 2006. – № 6. – С.87-88.
34. Вовк Е.И. Гастродуоденальные кровотечения в пожилом возрасте/Е.И.Вовк// Медицинский совет. – 2012. – №9. – С. 21-26.
35. Воробьева О.В. Стресс и расстройство адаптации/О.В.Воробьева// РМЖ. – 2009. – №11. – С. 55-57.
36. Ворончихан В.В. Желудочно-кишечные кровотечения при хроническом панкреатите, осложненном ложными аневризмами артерий чревного ствола/В.В. Ворончихан, В.П.Арсютов, А.Н.Волков и др.//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 22-23.
37. Вячев А. Н. Какое кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки следует считать рецидивным/А.Н.Вячев, В.К.Корытцев, Т.В.Ларина//Хирургия. – 2010. – №1. – С. 45-48.
38. Гавриленко А.В. Диагностика и хирургическое лечение хронической абдоминальной ишемии/А.В.Гавриленко, А.Н.Косенков//М.:Медицина. – 2000. – 169 с.
39. Гаджиев Д.Ж.Н. Влияние цитокинотерапии на результаты хирургического лечения больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями/Д-Ж.Н. Гаджиев, В.А. Аллахвердиев, С.В.Сушков//Хирургия. – 2016. - №6. – С.57-61.

40. Гаджиев Д-Ж.Н. Иммунные нарушения при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях/Д-Ж.Н.Гаджиев, С.В.Сушков, В.А. Аллахвердиев //Хирургия. – 2015. - №6. – С.32-34.
41. Гастроэнтерология/Под ред. Л.Б.Лазебника, П.Л.Щербакова//М.: Издательство медицинских книг. – 2011. – 511 с.
42. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение/Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова// М.: Миклош. – 2007. – 602 с.
43. Гельфанд Б.Р. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях: методические рекомендации/Б.Р.Гельфанд, М.И.Филимонов, О.А.Мамонтова и др.; под ред. В.С.Савельева. – М.: Российская ассоциация специалистов по хирургической инфекции. – 2010. – 34 с.
44. Глушков Н.И. Лечение острого язвенного кровотечения у больных пожилого и старческого возраста в условиях полиморбидности/Н.И.Глушков, Б.А.Хусепов, И.А.Яковлева/ /Кубанский научн.мед.вестник. – 2010.– №9 (123). – С.64-66.
45. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний/П.П.Голиков//М.: МЕДПРАКТИКА-М. – 2004. – 179 с.
46. Голиков П. П. Метод определения нитрита/нитрата (NO) в сыворотке крови/П.П.Голиков, Н.Ю.Николаева//Биомедицина. Химия. – 2004. – № 1. – С. 79-85.
47. Гончаров Н.Н. Степень эффективности гемостаза при гастродуоденальных язвенных кровотечениях/ Н.Н.Гончаров//Вестн. хир. гастроэнтерол. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: Сб. тезисов Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – 2006. – №1. – С.58-59.

48. Горшенин Т.Л. Клинико-эндоскопические критерии риска рецидивов язвенных гастродуоденальных кровотечений у пациентов пожилого и старческого возраста//Вестник С-Пб. ГУ. – 2013. – Серия 11. – Вып.4. – С.95-100.
49. Гостищев В.К. Рецидив острых гастродуоденальных язвенных кровотечений/В.К.Гостищев, М.А.Евсеев//Хирургия. – 2004. – №5. – С. 46-51.
50. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии: патогенез, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 384 с.
51. Гостищев В.К. Острые гастродуоденальные язвенные кровотечения: концепция хирургической тактики/В.К.Гостищев, М.А.Евсеев, Г.Б.Иванов//XI съезд хирургов Российской Федерации. – Волгоград. – 2011. – С..659-660.
52. Граник В.Г. Оксид азота (NO)/В.Г.Граник, Н.Б.Григорьев//М.: Вузовская книга. – 2004. – 359 с.
53. Губергриц Н.Б., Агапова Н.Г. Абдоминальный ишемический синдром/Н.Б.Губергриц, Н.Г.Агапова// Doktor. – 2004. – № 3. – С. 7-11.
54. Давыдовский И.В. Геронтология/И.В.Давыдовский//М.: Медицина. – 1966.
55. Джанибекова Д.Э. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при операциях на органах брюшинного пространства, их профилактика и лечение/Д.Э.Джанибекова, В.В.Кутуков//Астрахан.мед.журнал. – 2016. – №3. – С.8-19.
56. Джитава И.Г. Хирургическая тактика при желудочно-кишечных кровотечениях у пожилых/И.Г. Джитава, В.И.Кан, С.В.Силуянов и др.//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 8. – С. 72-78.

57. Диагностика и лечение больных с гастродуоденальными кровотечениями в специализированном центре. Методическое пособие//Под ред. Е.Ф.Чередникова. Воронеж: ООО «Оскольская типография». – 2014. – 33 с.
58. Дибиров М.Д. Гастродуоденальные кровотечения у лиц пожилого и старческого возраста/М.Д.Дибиров//Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2013. – № 1. – С. 18-24.
59. Дибиров М.Д. Анализ эффективности методов эндоскопического гемостаза при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в ГКБ №50 за 2012 – 2014 г.г./М.Д.Дибиров, Л.В.Домарев, А.Е.Русских и др.//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 30-31.
60. Дикарева Е.А. Прогнозирование развития гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с ревматоидным артритом/Е.А.Дикарева, Е.В.Макаренко, С.И.Пиманов//Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т.14. – №5. – С.46-56.
61. Дмитриев И.М. Особенности лечения желудочно-кишечных кровотечений в терминальной стадии хронической почечной недостаточности/И.М. Дмитриев, С.Г.Чигрин, С.В.Сундеев и др.//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 32-33.
62. Добряков В.В. Эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция в комплексном лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений: дис...канд. мед. наук 14.00.27/Добряков Василий Валентинович. Москва. – 2006. – 135 с.
63. Дроздов В.Н. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение// Consilium medicum. – 2001. – Т.7. – №1. – С. 45-48.

64. Дуванский В.А. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции желудка и двенадцатиперстной кишки/В.А.Дуванский, М.В.Князев, Н.С.Дзагнидзе//Мат.научно-практич.конф. «Лазеры в диагностике различных заболеваний». – М. – 2014. – С.161-162
65. Дугина Т.Н. Международное нормализованное отношение протромбинового теста: клиническое значение и применение/Т.Н.Дугина //Клин. лаб. диагн. – 2004. – №2. – С.42-45.
66. Дуйко В.В. Профилактика эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного пространства при операциях на органах брюшной полости: дис... канд. мед. наук 14.01.17: Дуйко Владимир Владимирович. Астрахань 2011. – 115с.
67. Евсеев М.А. Клиническое течение, прогнозирование и профилактика острых послеоперационных язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных старших возрастных групп/М.А.Евсеев, И.М.Клишин, Р.А.Головин и др.//Саратовский научно-мед. журнал. – 2011. – Т.7. – №4. – С. 953-957.
68. Евсеев М.А. Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях/М.А.Евсеев, И.М.Клишин//Рос.журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т.20. – №3. – С.55-62.
69. Егоров В.И. КТ-ангиография как надежный метод верификации заболеваний, вариантов строения целиако-мезентериального бассейна/В.И.Егоров, Н.И.Яшина, Г.Г.Кармазановский //Медицинская визуализация. – 2009. – №3. – С. 82-94.
70. Елисеенко В.И. Морфологические обоснования применения лазерного излучения для эндоскопической остановки желудочных

- кровотечений: дис...д-ра. мед. наук: 14.00.27/Елисеенко Владимир Иванович. – М.1983. – 246 с.
- 71.Ермолов А.С. Комбинированный эндоскопический гемостаз при язвенных гастродуоденальных кровотечениях/А.С.Ермолов, Ю.С.Тетерин, Т.П.Пинчук//Хирургия. – 2014. – №2. – С.4-7.
- 72.Ермолов, А.С. Выбор метода гемостаза при желудочно-кишечном кровотечении/А.С. Ермолов, Т.П. Пинчук, Ю.С. Тетерин// Эндоскопическая хирургия. – 2012. – №3. – С.3-8.
73. Ёров С.А. Тактика, при желудочно-кишечных кровотечениях у больных высокого операционного и анестезиологического риска: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.00.27/Ёров Сафарали Абдурахмонович. – Санкт-Петербург. – 2007. – 24 с.
- 74.Ефанов А.В. Эффективность эндоскопической аргоноплазменной коагуляции в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений: автореф. дис...канд. мед. наук:14.00.27/Ефанов Алексей Васильевич. – Тюмень, 2006. – 23 с.
- 75.Ефименко Н.А. Микроциркуляция и способы ее коррекции/Н.А.Ефименко, Н.Е.Чернеховская, Т.А.Федорова и др.//М.: Арт-Омега. – 2003. – 172 с.
- 76.Запорожченко Б.С. Современные подходы к ведению раннего послеоперационного периода у больных в аспекте профилактики стрессовых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта/Б.С.Запорожченко, А.А.Горбунов, П.Т.Муравьев //Медицина неотложных состояний. – 2012. – №4 (43). – С.66-68.
- 77.Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: алгоритм диагностики и лечения/Л.А. Звенигородская, Н.Г. Самсонова, А.С. Топорков//Фарматека. – 2010. – № 2. – С. 78-82.

78. Зигмантович Ю.М. Лечение синдрома хронической абдоминальной ишемии/Ю.М. Зигмантович, В.Е.Загайнов //Нижегород. мед. журн. – 2000. – №4. – С. 11-14.
- 79.Зубаиров Д.М. Механизмы острой постгеморрагической гиперкоагуляции/Д.М. Зубаиров, И.А.Андрушко, Л.Д.Зубаирова и др.//Тромбоз, гемостаз и реол. – 2003. – №1. – С.27-31.
- 80.Иванов И.С. Прогностическая значимость циркулирующих иммунных комплексов у больных язвенной болезнью и эрозивным гастритом/И.С.Иванов//Иммунопрофилактика, иммунодиагностика и иммунокоррекция. – М. – 1994. – С.29-30.
- 81.Ивануса С.Я. 10-ти летний опыт лечения язвенных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта на основании протоколов оказания неотложной помощи в Санкт-Петербурге/С.Я.Ивануса, А.В.Кочетков, П.Н.Зубарев и др.//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 39-40.
- 82.Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология XXI века/В.Т.Ивашкин, Т.Л.Лапина//Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8. – №17. – С. 697-703.
- 83.Казымов И.Л. Диагностика, лечение и профилактика острых эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений у кардиохирургических больных/И.Л. Казымов, А.С. Кириленко, А.Г.Файбушевич и др.//Хирургия. Журнал им.Н.И.Пирогова. – 2007. – №7. – С. 21-25.
- 84.Калинин А.В. Хронический абдоминальный ишемический синдром и сочетанные с ним заболевания: особенности клиники, диагностики и лечения/А.В.Калинин, Д.К.Степура, Н.В.Корнеев и др.//Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – №6. – С.19-23.

85. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы/А.В.Калинин, А.Ф.Логинов//Фарматека. – 2010. – №2. – С.38-45.
86. Капустин С.В. Ультразвуковое исследование в таблицах и схемах. Четвертое издание/С.В.Капустин, С.И.Пиманов//М.: Умный доктор. – 2016. – 80 с.
87. Караганов Я.Л. Криофрактография эндотелия микрососудов /Я.Л.Караганов, Г.А.Алимов, В.А.Миронов// Арх. анат. – 1983. – Т.87. – №6. – С. 5-24.
88. Караганов Я.Л. Сканирующая электронная микроскопия нативных препаратов сосудистого эндотелия/Я.Л.Караганов, А.А.Миронов, В.А.Миронов//Арх. пат. – 1986. –№1. – С. 93-105.
89. Каратеев А.Е. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска/А.Е.Каратеев, В.А.Насонова// Терапевтический архив. – 2008. – №5. – С. 62 -66.
90. Кариниди Г.К. Оптимизация хирургической тактики лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений/Г.К.Кариниди, В.В.Зорин, И.В.Конксиди и др.//Кубанский научный мед. вестник. – 2017.– №2 (163). – С.83-85.
91. Климов А.Е. Острые гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением/А.Е.Климов, Н.В.Лебедев, М.Ю.Персов//Вестн. Рос. Ун-та дружбы народов. – 2009. – №1. – С.39-44.
92. Клиническая ангиология/Под ред. академика РАМН А.В. Покровского. Т. 2. – М.: Медицина. – 2004. – 887 с.
93. Ковалев Н.А. Нарушения антиоксидантной системы крови у больных хроническими эрозивными гастритами/Н.А. Ковалев, В.П.Вагнер, Н.Л. Аванян и др.//РЖГГК. – 2000. – № 5. – Приложение №11. – С.25.

94. Ковалев А.И. Сравнение эффективности высокодозного и стандартного режимов применения ингибиторов протонной помпы после эндоскопического гемостаза у пациентов с гастродуоденальными язвенными кровотечениями/А.И.Ковалев, А.В.Смирнов, Д.Ю.Петров//Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – №7. – С.96-98.
95. Ковалев А.Н. Тактика лечения больных синдромом абдоминальной ишемии: дис...канд. мед. наук:14.01.17/Ковалев Алексей Николаевич. Краснодар. – 2010. – 166 с.
96. Козлов В.И. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: метод. пособие для врачей/В.И.Козлов, Г.А.Азизов, О.А.Гурова, Ф.Б.Литвин//М. – 2012. – 32 с.
97. Коков Л.С. Эффективность рентгеноэндоваскулярных вмешательств при стенозах непарных висцеральных ветвей брюшной аорты/Л.С.Коков, Г.Г.Кармазановский, Н.В.Тарбаева и др.//Ангиол. и сосуд, хир. – 2009. – Т.15. – №2 (приложение). – С. 201-202.
98. Колмаков П.Н. Эндоскопический гемостаз с применением аргоноплазменной коагуляции в жидкой среде/П.Н.Колмаков, Л.Б.Галицкий, В.В.Дарвин//XI съезд хирургов Российской Федерации. – Волгоград. – 2011. – С. 667-668.
99. Колышкин В.Ф. Анатомо-физиологические особенности лимфатической системы и кровеносных микрососудов кардиального отдела желудка /В.Ф.Колышкин, Н.Е.Чернеховская //Вестник лимфологии. – 2007. – №1. – С. 30-33.
100. Конорев М.Р. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: факторы риска, лечение, профилактика/М.Р.Конорев, Л.Ф.Ковалева//Минск. – 2006. – 245с.
101. Корзо И.Е. Иммунокоррекция в лечении эрозивных

- процессов системы пищеварения: Автореф. дис. канд. мед. наук Тула; 1999. – 28 с.
102. Корнеева О.Н. Профилактика желудочно-кишечных осложнений при приеме антитромбоцитарных препаратов/О.Н.Корнеева, О.М. Драпкина//Доказательная гастроэнтерология. – 2012. – № 2(1). – С. 83-88.
103. Королев М.П. Особенности острых гастродуоденальных кровотечений у больных сахарным диабетом/М.П.Королев, А.Л.Филонов, О.В.Зебяча//Вестник С-Пб университета. – 2010. – Серия 11. – Вып.4. – С.70-80.
104. Королев М.П. Гастродуоденальные кровотечения как проблема urgentной хирургии/М.П.Королев//Вестн. хир. – 2011.– №2. – С. 52-55.
105. Королев М.П. Эндоскопическая диагностика и лечение гастродуоденальных кровотечений/М.П.Королев, Л.Е.Федотов, Д.В.Пашков//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 41-42.
106. Короткевич А.Г. Возможности эндоскопического гемостаза у больных с острыми язвами верхних отделов желудочно-кишечного тракта/А.Г.Короткевич, И.С.Шестак, В.В.Кузнецов//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 45-46.
107. Короткевич А.Г. Оценка инфильтрационного эндоскопического гемостаза при неварикозных желудочно-кишечных кровотечениях/ А.Г. Короткевич, Ю.А. Антонов, Е.В. Серебренникова [и др.]//Неотложная медицинская помощь. Журнал НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. – 2012. – №3. – С.16-21.
108. Кохан Е.П. Диагностика и хирургические методы лечения больных хронической абдоминальной ишемией/Е.П.Кохан,

- С.А.Белякин, В.А.Иванов и др.//Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – № 4. – С. 135-138.
109. Кохан Е.П. Диагностика стенотических поражений чревного ствола методом дуплексного сканирования/Е.П.Кохан, С.А.Белякин, И.П.Шидловский//Воен.-мед. журн. – 2010. – Т.331. – №6. – С. 55-56.
110. Кошель А.П. Роль ингибиторов протонной помпы в профилактике рецидива гастродуоденального кровотечения после эндоскопического гемостаза/А.П. Кошель, В.М. Воробьев, Е.И. Маевский и др.//XI съезд хирургов Российской Федерации: тезисы докл., г. Волгоград, 25-27 мая 2011г. – С.668-669.
111. Кретинин С.В. Тактика при гастродуоденальных кровотечениях/С.В.Кретинин, В.С.Тарасенко//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 46-48.
112. Крыжов С.Н. Диагностика и хирургическое лечение больных хронической абдоминальной ишемией: дис...канд.мед.наук: 14.01.26/Крыжов Сергей Николаевич. М.. 2011. – 154с.
113. Кубачев К.Г. Желудочно-кишечные кровотечения у больных хроническими психическими заболеваниями/К.Г.Кубачев, А.П.Уханов. С.В.Артюхов//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 48-49.
114. Кубышкин В.А. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде/ В.А.Кубышкин, К.В.Шишин//Consilium medicum. – 2004. – №1. – С. 29- 32.
115. Кубышкин, В.А. Методы эндоскопического гемостаза в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений/В.А.

- Кубышкин, Д.Ю. Петров, А.В. Смирнов//Хирургия. – 2013. – №9. – С.67-72.
116. Лагеца А. Б. Эндовидеохирургическое лечение кровоточащих язв желудка и двенадцатиперстной кишки: дис ... канд. мед. наук: 14.01.17//Лагеца Аркадий Борисович. Ростов-на-Дону, 2014. – 123 с.
117. Лазебник Л.Б. Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения/Л.Б.Лазебник, В.Н.Дроздов, Е.Н.Барышников//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – №2. – С. 4-11.
118. Лазебник Л.Б. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения/Л.Б.Лазебник, Л.А.Звенигородская// 2003. – 136 с.
119. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей/под ред. А.И.Крупаткина, В.В. Сидорова//М.: Медицина. – 2005. – 256 с.
120. Ларичев А.Б. Эволюция ургентной помощи при гастродуоденальных язвенных кровотечениях/А.Б.Ларичев, С.В.Фавстов, К.Н.Ефремов//Вестн. Ивановской мед. академии. – 2013. – Т.18.– №3. – С.26-29.
121. Лебедев Н.В. Сравнительная оценка систем прогнозирования рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения/Н.В.Лебедев, А.Е.Климов, П.Ю.Соколова //Хирургия. – 2013. – № 8. – С. 28-31.
122. Лебедев Н.В. Повторный эндоскопический гемостаз как альтернатива хирургическому лечению больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями/Н.В.Лебедев, А.Е.Климов, В.А.Петухов//Хирургия. – 2016. – №6. – С.52-56.
123. Лебедев Н.В. Гастродуоденальные язвенные кровотечения/Н.В.Лебедев, А.Е.Климов, А.А.Бархударов //Хирургия. – 2014. – № 8. – С. 23-27.

124. Лебедев, Н.В. Прогноз рецидива гастродуоденального кровотечения/Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, П.А. Соколова// Хирургия. – 2012. – №12. – С.77-80.
125. Лешкова В.Е. Прогнозирование течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у больных в критическом состоянии: дис...канд.мед.наук: 14.00.27/Лешкова Валентина Евгеньевна. – Уфа. 2009. – 133 с.
126. Литвицкий П.Ф. Патофизиология/П.Ф.Литвицкий//М.: ГЭОТАР-Мед. – 2002. – 254 с.
127. Логинов А.С. Хроническая абдоминальная ишемия/А.С. Логинов, Л.А.Звенигородская//Гер. арх. – 2000. – №2. – С.36-40.
128. Луканов В.В. Трудности диагностики острых сосудистых заболеваний брюшной полости/В.В. Луканов, И.Г. Фомина, З.О. Георгадзе и др.//Клин. мед. – 2005. – № 5.– С. 61-65.
129. Луцевич Э.В. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. От хирургии к терапии/Э.В.Луцевич, И.Н.Белов//Хирургия. – 2008. – №1. – С. 4-7.
130. Магомедов М.М. Оптимизация лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений /М.М.Магомедов, А.Г.Магомедов, П.М.Магомедов и др.//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 55.
131. Макшиев А.Э. EndoClot™ как компонент комбинированного эндоскопического гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях язвенной этиологии/А.Э.Макшиев//Эндоскопическая хирургия. – 2016. – №5. – С. 17-23.
132. Маликов Ю.Р. Усовершенствованная активно-индивидуализированная тактика в лечении острых гастродуоденальных язвенных кровотечений/Ю.Р.Маликов,

- А.М.Хаджибаев, И.В.Мельник и др.//Вестн. хир. гастроэнтерол. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: Сб. тезисов Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – 2006. – №1. – С.62.
133. Малков И.С. Прогнозирование риска рецидива кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта на современном этапе/ И.С.Малков, Г.Р.Закирова, И.И.Хамзин, Х.М.Халилов//Вестн. современной клинической медицины. – 2014. – Т.7. – Приложение 2. – С.116 -121.
134. Мамедов Р.А., Агамирова А.Н. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения и озона на иммунный статус больных с осложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки/Р.А.Мамедов, А.Н.Агамирова, А.И.Дадашев и др. //Хирургия. – 2011. – №7. – С. 53-55.
135. Мандель А. А. Острые эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при патологии желчных путей: дис...канд. мед. наук:14.00.27/Мандель Андрей Александрович. – Москва, 2004.- 113 с.
136. Маргупов Б.А. Летальность при гастродуоденальных кровотечениях/Б.А.Маргупов, Ю.Р.Маликов, Г.М.Амонов //Вестник хир. гастроэнтерол. – 2007. – №1. – С. 44-49.
137. Мармыш Г.Г. Тактика лечения пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями/Г.Г.Мармыш, О.И.Дубровщик, И.С.Довнар//Ж.Гродненского гос. мед.университета. – 2018. – Т.16. – №2. – С.223-227.
138. Мартиросов, А. В. Хирургическая тактика лечения острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненных кровотечением, у больных с органной патологией: дисс.канд.иед.наук 14.01.17/ Мартиросов Арам Вачаганович. – Москва. – 2012. – 113 с.

139. Машкин А.М. Эндоскопическая аргоно-плазменная коагуляция в лечении гастродуоденальных кровотечений/А.М. Машкин, А.В. Ефанов, А.А. Хойрыш и др.// Гастроэнтерология. – 2010. – № 1. – С.114-115.
140. Мечников И.И. Этюды о природе человека. 1908/И.И.Мечников// Собр. соч. М. –1966. – С.11.
141. Мидленко В.И. Лечебно-диагностическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях/В.И.Мидленко, Н.И.Белоногов, А.В.Смолькина//Хирургия. – 2005. – №10. – С. 64-67.
142. Мизиев И.А. Использование шкал объективизации состояния больных в выборе тактики лечения желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии/И.А.Мизиев, О.Ю.Дабагов, М.М.Мисроков//Вестн. хир. гастроэнтерол. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: Сб. тезисов Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – 2006. – №1. – С.63.
143. Мироненко Д.А. Критерии диагностики и лечения хронической абдоминальной ишемии: дис...канд.мед.наук 14.01.04 /Мироненко Дмитрий Андреевич. М. – 2010. 145 с.
144. Мироненко Д.А. Особенности кислотообразующей функции желудка у больных хронической абдоминальной ишемией/Д.А.Мироненко//Воен.-мед. журн. – 2010. – Т.331. – №8. – С. 70-71.
145. Михайлов А.П. Особенности хирургической тактики при язвенных гастродуоденальных кровотечениях у больных пожилого и старческого возраста/А.П.Михайлов, А.М.Данилов. А.Н.Напалков и др.//Вестн. хирургии. – 2005. – Т.164. – №6. – С.74-77.

146. Можаровский Н.Н. Клинико-экономическая оценка эндоскопических способов гемостаза в лечении больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии/Н.Н.Можаровский, В.В.Дарвин//Bulletin of the International Scientific Surgical Association. – 2017. – V.6. – №1. – p.5-7.
147. Мостыко С.В. Эндоскопическая диагностика хронической абдоминальной ишемии: автореф. дис...канд. мед. наук:14.00.27/Мостыко Светлана Владимировна. – Рязань, 2007. – 23 с.
148. Мусинов И.М. Острые язвенные желудочно-кишечные кровотечения. Причины рецидивов, состояние системы гемостаза, лечение: дис...д-ра. мед.наук:14.01.17/Мусинов Иван Михайлович. – СПб, 2007. – 300 с.
149. Нажмудинов З.З. Анализ результатов лечения пациентов с гастродуоденальными язвенными кровотечениями/З.З.Нажмудинов, М.А.Магомедов//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 59.
150. Наумов А.В. Острые поражения гастродуоденальной слизистой оболочки в терапевтической клинике: мониторинг и методы лечения/А.В.Наумов, А.Н.Комаровский, О.Л.Шарковская //Доктор РУ. – 2010. – №1. – С. 50-54.
151. Неотложная хирургическая гастроэнтерология/Под ред. А.А.Курыгина, Ю.М.Стойко, С.Ф.Багненко//С-Пб: Питер. – 2001. – 469 с.
152. Нечипай А.М. Эндоскопическая диагностика и лечение неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Учебное пособие/А.М.Нечипай, Т.К.Дубинская, А.В.Волова, А.А.Разживина//М.: ГБОУ ДПО РМАПО. – 2014. – 90 с.

153. Никишаев В.И. Эндоскопическая диагностика и миниинвазивные вмешательства при кровотечении из «язв» Дъелафуа/В.И.Никишаев//Эндоскопия в диагностике и лечении заболеваний желудка: Тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии 22-23 марта 2012. – СПб. – С. 70-72.
154. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине//Материалы научно-практической конференции 4 – 5 декабря 2001 г. М. 2001. 190 с.
155. Ойноткинова О.Ш. Клинические особенности ишемической гастродуоденопатии у лиц пожилого и старческого возраста/О.Ш.Ойноткинова, О.М.Масленникова, А.П.Баранов и др. //Клиническая геронтология. – 2019. – №5-6. – С. 13-17.
156. Ойноткинова О.Ш. Роль атеросклероза непарных висцеральных ветвей брюшной аорты в развитии ишемической болезни органов пищеварения у лиц пожилого и старческого возраста/О.Ш.Ойноткинова, О.М.Масленникова//Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – №1. – С.45-57.
157. Окунев А.Ю. Патогенетическое обоснование профилактики и лечения кровотечения из острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных: (обзор литературы)/А.Ю.Окунев, О.Н.Эргашев, Ю.М.Виноградов и др. //Фундамент. исслед. – 2012. – №7. – С.449-455.
158. Олифирова О.С. Эзофагогастродуоденальные кровотечения/О.С.Олифирова, С.В.Суслов //Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 62-63.

159. Оробей Ю.А. Значимость различных факторов риска развития гастродуоденальных кровотечений при язвенной болезни: дис...канд. мед.наук:14.00.17/Оробей Юлия Алексеевна. – М., 2011. – 149 с.
160. Острая интестинальная ишемия: диагностика и хирургическое лечение/А.А. Баешко, В.В. Климович, В.А. Юшкевич и др.//Новые технологии в медицине: диагностика, лечение, реабилитация.– 2002.– С. 48-50.
161. Павлова Е.А. Эндоскопические находки при желудочно-кишечных кровотечениях у больных с сердечно-сосудистой патологией/Е.А.Павлова, М.П.Королев, О.Ю.Орлов//Эндоскопия в диагностике и лечении заболеваний желудка: Тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии 22-23 марта 2012. – СПб. – С. 73-75.
162. Павлюков Р.А. Оценка риска развития гастродуоденальных эрозий и язв, индуцированных приемом мелоксама у *H.pylori* позитивных пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом/Р.А.Павлюков, М.Р.Конорев//Вестн. Витебского гос.мед.университета. – 2014. – Т.17. – №4. – С. 55-63.
163. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия/М.А.Пальцев, А.А.Иванов, С.Е.Северин//М.: Медицина. – 2003. – 288 с.
164. Папаян Л.П. Новое представление о процессе свертывания крови/Л.П.Папаян//В кн.: Система гемостаза. Под ред. Н.Н.Петрищева. СПб.: Изд-во СПбГУ. – 2003. – С.4-16.
165. Пасечник И.Н. Роль окислительного стресса как компонента критических состояний в генезе нарушений гемостаза/И.Н.Пасечник, Ю.М.Азизов, Е.В.Никушкин и др. //Анест. и реан. – 2001. – №3. – С.41-43.

166. Пекшев А.В. Аппарат «Плазон» – принципы формирования воздушно-плазменных и NO-содержащих газовых потоков/А.В.Пекшев, Н.П.Козлов, А.Б.Вагапов и др. //Мат. конф.NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – М., 2001. – С.60-63.
167. Петров Д.Ю. Эффективность применения аргоно-плазменной коагуляции при язвенных гастродуоденальных кровотечениях: дис.... канд. мед. наук /Дмитрий Юрьевич Петров. – М. – 2009. – 174с.
168. Петровский Б.В. Хроническая абдоминальная ишемия: 35-летний опыт хирургического лечения/Б.В.Петровский, А.В.Гавриленко//Анналы хирургии. – 2003. – № 3. – С. 10-14.
169. Петрухина Г.Н. Участие сосудистой стенки в регуляции гемостаза/Г.Н.Петрухина, В.А.Макарова//Тромбы, кровот. и болезни сосудов. – 2003. – №3. – С.22-35.
170. Подшивалов В.Ю. Эндоскопия кровоточащих гастродуоденальных язв/В.Ю.Подшивалов//Хирургия. – 2006. – №4. – С. 33-38.
171. Покровский А.В. Диагностика и лечение неспецифического аортоартериита/А.В. Покровский, А.Е. Зотиков, В.И.Юдин//М.: Ирись. – 2003. – 144с.
172. Покровский В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства/В.И.Покровский, Н.А.Виноградов //Тер. архив. – 2005. – №1. – С. 82-85.
173. Поташов Л. В. Ишемическая болезнь органов пищеварения/Л.В.Поташов, М.В.Князев, А.М.Игнашов//Л.: Медицина. – 1985. – 216 с.
174. Потехин П.П. Проблемы регенерации слизистой оболочки желудочно–кишечного тракта при эрозивно–язвенных

- поражениях/П.П.Потехин, В.С.Пауков//Архив патологии. – 1997. – №2. – С. 68-71.
175. Протоколы организации лечебно-диагностической помощи при неварикозных желудочно-кишечных кровотечениях (из хронических язв желудка, двенадцатиперстной кишки и пептических язв ГЭА – МКБ-10-K25.4, K26.4, K28.4//Издание первое. – Российское эндоскопическое общество. – СПб. – 2013. – 16 с.
176. Разумовский Н.К. Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дис....канд. мед. наук:14.00.27 /Разумовский Николай Константинович– Н-Новгород, 2000.– 26 с.
177. Рахимкулов А.С. Острые пептические язвы при острых нарушениях мозгового кровообращения/А.С.Рахимкулов, Е.Р.Абдрахманова, Э.И.Низамова //Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение. 2013. – Т.23. – №5S42. – С.27.
178. Рачимова Ш.Н. Современные методы диагностики и антиоксидантный эффект глутатиона при гастродуоденальных кровотечениях у больных с высоким операционным анестезиологическим риском//Вестн.хир.Казахстана. – 2016. – №2. – С.24-30.
179. Репин В.Н. Хирургическая тактика и причины летальности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях/В.Н.Репин, Л.М.Костылев, А.О.Вазгомент и др.//Хирургия. – 2010. – № 3. – С.27-30.
180. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология/Е.В.Ройтман //Тромбоз, гемостаз и реол. – 2003. – №3. – С. 13-27.

181. Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике//Под ред. Н.А.Ефименко. М.:ФГПУ «Щербинская типография». – 2003. – 96 с.
182. Руководство по исследованию качества жизни в медицине/Под ред. академика РАМН Ю.Л.Шевченко. Издательство Олма Медиа групп. – 2007. – 320 с.
183. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости: рук-во для врачей/ под ред. В.С. Савельева. – М.: МИА, 2014. – 544 с.: ил.
184. Рыбачков В.В. Механизмы деструкции слизистой при гастродуоденальных кровотечениях и методы их прогнозирования/ В.В.Рыбачков, И.Г.Дряженков, Н.А.Шичкин и др.//XI съезд хирургов Российской Федерации. – Волгоград. – 2011. - С.688.
185. Рыбачков В.В. Осложненные гастродуоденальные язвы/В.В.Рыбачков, И.Г.Дряженков//Хирургия. – 2005. – №3. – С.27-29.
186. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости/В.С.Савельев// М.: Триада-Х. – 2004. – С. 525-556.
187. Сажин В.П. Комбинированный эндоскопический гемостаз при язвенных гастродуоденальных кровотечениях/В.П.Сажин, В.М.Савельев, Н.В.Сажин//Рос.мед.журнал. – 2012.– №5. – С.15-17.
188. Сацукевич В.Н. Факторы риска острых осложнений гастродуоденальных язв/В.Н.Сацукевич, Д.В.Сацукевич//М.: «Либерейя». – 1999. – 415 с.
189. Северин Е.С. Концепция вторичных мессенджеров: от фундаментальных основ к клинической практике/Е.С.Северин,

- Е.Л.Муйжнек, С.Е.Северин//М.:Димитреа График Групп. – 2005. – 336 с.
190. Семенов Д.Н. Синдром хронической абдоминальной ишемии у больных с висцероптозом: автореф. дис...канд. мед. наук. 14.01.04/Семенов Дмитрий Николаевич. 2009. – 22 с.
191. Седун В.В. Возможности нехирургического гемостаза у пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями//В.В.Седун, Г.П.Шорох, С.Г.Шорох и др.//Мед. новости. – 2013. – №3. – С.69-72.
192. Силина Е.В. Закономерности течения свободнорадикальных процессов при критических состояниях (патофизиологические, диагностические и терапевтические аспекты): дис...докт. мед. наук 14.01.11/Силина Екатерина Владимировна. М.: 2012. – 348 с.
193. Синенченко Г.И. Современные аспекты противорецидивного лечения желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии /Г.И.Синенченко, В.Г.Вербицкий, А.Е.Демко и др.//Сб. науч. тр. к юб. конф., посвящ. 120-летию кафедры хирургии им. Н.Д.Монастырского СПбМАПО и 10-летию центра неотложной эндовидеохирургии Александровской больницы. СПб.: СПбМАПО. – 2006. – С.281-289.
194. Синенченко Г.И. Состояние системы гемостаза при язвенных желудочно-кишечных кровотечениях /Г.И.Синенченко, Е.А.Селиванов, И.М.Мусинов//Вестник хирургии. – 2006. – Т. (165) 2. – С.15-19.
195. Скочилова О.Е. Оптимизация лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений у пациентов пожилого и старческого возраста. Хирургическая тактика:дис...канд.мед.наук 14.01.17/Скочилова Ольга Евгеньевна. Томск 2008. – 140 с.

196. Скрыбин О.Н. Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.27/Скрыбин Олег Николаевич. – С-Пб, 1994. – 35 с.
197. Слесаренко С.С. Морфологические аспекты язвенных гастродуоденальных кровотечений. Материалы Всерос. конф. хирургов/С.С.Слесаренко//Саратов. – 2003. – 149с.
198. Совцов С.А. Роль внутрибольничных протоколов в диагностике и лечении желудочно-кишечных кровотечений/С.А.Совцов//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 66-67.
199. Сохач А.Я. Причины возникновения и основные патогенетические механизмы развития атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни/А.Я. Сохач// Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2007. – №4. – С. 3-8.
200. Сперанский И.И. Особенности профилактики, диагностики и лечения острых эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у обожженных: пути и возможные улучшения помощи/И.И.Сперанский, В.М.Носенко, В.В.Макиенко//Акт. проблемы сучасной мед. – 2013. – Вып.1.(41) – С.167-170.
201. Староконь П.М. Оптимизация инфузионной терапии при кровотечениях из желудочно-кишечного тракта/П.М.Староконь, О.Н.Асанов, Е.Г.Мохнатов//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 68-70.
202. Стасева И.М. Тактика ведения больных со стрессовыми язвами/И.М.Стасева//Гастроэнтерология (приложение к журналу Consilium medicum). – 2009. – №1. – С. 14-17.
203. Степнов М.В. Комбинированное лечение больных язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким

- риском его рецидива: дис...канд. мед. наук 14.01.17/Степнов Михаил Владимирович. М. – 2012. – 133 с.
204. Стрекаловкий В.П. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта после операций на органах брюшной полости/В.П. Стрекаловкий, К.В. Шишкин, Ю.Г. Старков// Хирургия. – 2004. – №4. – С. 76-80.
205. Ступин В.А. Современные подходы к лечению кровотечений из острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки/В.А.Ступин, С.В.Силуянов, Г.О.Смирнова//Хирургия. – 2010. – №8. – С. 48-53.
206. Ступин В.А. Особенности консервативной терапии пациентов с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки/В.А.Ступин, С.В.Силуянов, В.В.Афанасьев//Фарматека. – 2011. – №2. – С. 58-63.
207. Ступин В.А. Структура летальности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях/В.А.Ступин, М.В.Баглаенко, В.И.Кан//Хирургия. – 2013. – №5. – С. 31-35.
208. Сулаева О.Н. Роль воспаления в развитии острых кровотечений из язв гастродуоденальной зоны/О.Н.Сулаева, Э.Ф.Баринов, П.Г.Кондратенко и др.//Морфология. – 2014. – №1. – С. 85-89.
209. Сулаева О.Н. Роль воспаления в развитии повторных кровотечений из язв гастродуоденальной зоны/О.Н.Сулаева, П.Г.Кондратенко, В.Ю.Делий и др.//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т.26. – №.5. – С. 21-27.
210. Султанаева З. В. Комплексное лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у кардиохирургических больных: дис ... канд. мед. наук: 14.00.27/ Султанаева Зульфия Валишевна. – Уфа. – 2007. – 135 с.

211. Тимен Л.Я. Принципиальные особенности эндоскопического программированного гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях у больных с высоким операционно-анестезиологическим риском/Л.Я. Тимен, И.Е. Трубицына, Б.З. Чикунова//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №12. – С. 65-74.
212. Тимербулатов В.М. Первичный и повторный эндоскопический гемостаз: частота, результаты, эффективность/В.М.Тимербулатов, Р.М.Гарипов, Р.П.Сагитов //Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 70-72.
213. Тимербулатов В.М. Гемостаз при острых желудочно-кишечных кровотечениях/В.М.Тимербулатов, Ш.В.Тимербулатов Р.П.Сагитов//Хирургия. – 2010. – №3. – С. 20-26.
214. Тимербулатов В.Р. Значение ишемии-реперфузии в возникновении эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны/В.М. Тимербулатов, А.Г. Хасанов, М.А. Садритдинов и др.//Анналы хирургии. – 2003. – №3. – С. 49-52.
215. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. Второе издание//Под ред. В.П.Куликова. – 2011.
216. Федоров Е.Д. Эндоскопический гемостаз с использованием аргоноплазменной коагуляции при острых желудочно-кишечных кровотечениях: первый клинический опыт/Е.Д. Федоров, Р.В.Плахов, М.Е.Тимофеев, А.И. Михалев//Клин. эндоскопия. – 2003. – № 1. – С. 12 -15.
217. Федоров Е.Д. Эндоскопическая аргоно-плазменная коагуляция в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений/ Е.Д. Федоров, О.И. Юдин, Д.Ю. Петров и др.//

- Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – №6. – С. 33-37.
218. Федоров Е.Д. Диагностика и лечение внутрипросветного желудочно-кишечного кровотечения с неустановленным источником/Е.Д. Федоров, Е.В.Иванова, О.И.Юдин и др.//Сеченовский вестник. – 2018. – Т.1. – № 31. – С.40-47.
219. Федорова Т.А. Микроциркуляция у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких/Т.А.Федорова //Клиническая медицина. – 1987. – №12. – С. 92-95.
220. Фесенко У.А. Стрессови гастродуоденальные поражения у коматозных пациентов/У.А.Фесенко, К.М.Лобайко, И.В.Борзенкова//Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. – Вып.1(135). – С.204-209.
221. Филиппов А.В. Экстренная эндоскопическая помощь при кровотечениях из верхних отделов пищеварительного тракта в многопрофильном стационаре/А.В.Филиппов//Эндоскопия в диагностике и лечении заболеваний желудка: Тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии 22-23 марта 2012. – СПб. – С. 87-89.
222. Фионик О.В. Клинико-морфологические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при компрессионном стенозе чревного ствола: автореф. дис...канд. мед. наук/Фионик Ольга Викторовна. СПб, 1995. – 15 с.
223. Фомина И.Г. Абдоминальный синдром при ишемической болезни сердца //Клин. мед. – 2005. – Т.83. – №4. – С. 62-66.
224. Фролькис В.В. Старение и биологические возможности организма/В.В.Фролькис//М.:НАУКА. –1975. – 272 с.

225. Хаитов Р.М. Иммунная система и заболевания желудочно-кишечного тракта/Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин//Вест. Рос. АМН.-МУ. – 1997. – №11. – С. 13-17.
226. Хлынова О.В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями/О.В.Хлынова, А.В.Туев, Л.Н.Береснева//Казанский мед. журнал. – 2013. – №1. – С.80-85.
227. Цветовая дуплексная сонография. Практическое руководство//Под ред. Матиаса Хофера. – М.: Медицинская литература. – 2007. – 108 с.
228. Чередников Е.Ф. Опыт инновационного подхода к решению проблемы острых желудочно-кишечных кровотечений/Е.Ф. Чередников, Г.И.Зимарин, Е.Н.Любых и др. //Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т.3. – №4. – С. 429-430.
229. Черкасов М.Ф. Алгоритм хирургической тактики при лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений /М.Ф.Черкасов, А.Б.Лагеза. О.Л.Дегтярев и др.//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 81-82.
230. Чернеховская Н.Е. Состояние микроциркуляции слизистой оболочки желудка и 12-ти п.к. у пораженных в состоянии шока/Н.Е.Чернеховская, В.И.Яценко, В.К.Шишло//Проблемы оптимизации управления многопрофильным военным госпиталем. Красногорск, 2003.
231. Чернеховская Н.Е. Современные технологии в эндоскопии/Н.Е.Чернеховская//Москва: ООО «Экономика и информатика». – 2004. – 135 с.

232. Чернеховская Н.Е. Системная патология при хронической обструктивной болезни легких/Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Андреев В.Г., Кириллов М.М.//Москва: ООО «Экономика и информатика». – 2005. – 190 с.
233. Чернеховская Н.Е. Эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов/Н.Е.Чернеховская, В.К.Шишло, А.А.Чомаева//М.: ВНИИ животноводства. – 2010. – 182 с.
234. Чернов В.Н. Диагностика и лечение больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями/В.Н.Чернов, В.В.Скорляков, А.И.Маслов//Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Приложение 1. – 2014. – С. 82-84.
235. Чернявский А.М., Карпенко А.А., Стародубцев В.Б. Хирургическое лечение окклюзии чревного ствола и аневризмы нижней панкреатодуоденальной артерии/А.М. Чернявский, А.А.Карпенко, В.Б.Стародубцев//Ангиол. и сосуд, хир. – 2009. – Т.15. – №2. – С. 115-117.
236. Шабунин А.В. Комбинированный эндоскопический гемостаз с применением EndoClot™ у пациентов с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии/А.В.Шабунин, А.М.Нечипай, И.Ю.Коржева//Анналы хирургии. – 2016. – Т.21. – №6. – С.49-55.
237. Шабунин А.В. Прогнозирование рецидива язвенного кровотечения (обзор)/А.В.Шабунин, А.М.Нечипай, И.Ю.Коржева и др.//Анналы хирургии. – 2016. – Т.21. – №6. – С.16-24.
238. Шапкин Ю.Г. Диагностика предрецидивного синдрома при кровоточащей язве желудка и двенадцатиперстной кишки/Ю.Г.Шапкин, С.Н.Потахин, А.В.Беликов и др.//Вестн. хирургии. – 2004. –Т. 163. – №1. – С.43- 46.
239. Шапкин Ю.Г. Оптимизация эндохирургической тактики при кровоточащей гастродуоденальной язве на основании

- определения параметров микроциркуляции/Ю.Г.Шапкин, С.В.Капралов, А.В.Беликов и др.//Анн. хир. – 2007. – № 1. – С. 33-36.
240. Шапкин Ю.Г. Лазерная фотокоагуляция кровоточащей язвы желудка и двенадцатиперстной кишки/Ю.Г.Шапкин, Г.Н.Маслякова, С.В.Капралов и др.//Хирургия. – 2006. – № 5. – С. 23-25.
241. Шапкин Ю.Г. Современные аспекты лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями/ Ю.Г. Шапкин, И.А. Фролов, В.А. Гришаев и др.//XI съезд хирургов Российской Федерации: тезисы докл., г. Волгоград, 25-27 мая 2011г. – С.710-711.
242. 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. Приложение 1. – 2014. – С. 84-86.
243. Шаповальянц С.Г. Эффективность пантопразола при парентеральном введении у пациентов с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива/С.Г.Шаповальянц, С.А.Чернякевич, А.И.Михалев //РЖГГК – 2012. – №2. – С. 22-28.
244. Шаповальянц С.Г., Михалев А.И., Бобкова И.В. Современная фармакотерапия язвенного гастродуоденального кровотечения/С.Г. Шаповальянц, А.И.Михалев, И.В. Бобкова //Гастроэнтерология. – 2017. – Спец. выпуск. – №4. – С. 30-32.
245. Шевченко Ю.Л. Дифференцированное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений/Ю.Л.Шевченко, А.А.Корзникова, Ю.М.Стойко и др.//Хирургия. – 2006. – №11. – С. 18-23.

246. Шевченко Ю.Л. Приоритетные подходы в лечении гастродуоденальных кровотечений/Ю.Л.Шевченко. О.Э.Карпов, П.С.Ветшев, Ю.М.Стойко и др.//XI съезд хирургов Российской Федерации. – Волгоград. – 2011. - С.712.
247. Шептулин А.А. Симптоматические гастродуоденальные язвы/А.А.Шептулин//Медицинский совет. – 2015. – №4. – С.72-75.
248. Шостак Н.А. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатии, связанное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов/Н.А.Шостак, А.А.Рябкова, В.С.Савельев, Л.Н.Малярова//Тер. архив. – 2003. – № 5. – С. 70-74.
249. Шубина Е.Н. Изменение гастродуоденальной зоны у больных с хронической абдоминальной ишемией: автореф. дис...канд. мед. наук:14.00.27/Шубина Елена Николаевна. 2000. – 32 с.
250. Щеголев А.А. Медикаментозный гемостаз у пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями: состояние проблемы и реальные перспективы/А.А.Щеголев, А.Е.Митичкин, О.А.Аль Сабунчи//Вестн. РГМУ. – 2012. – №6. – С.14-18.
251. Щекотов В.В. Сердечно-сосудистые изменения при желудочно-кишечном кровотечении у больных артериальной гипертензией/ В.В.Щекотов, Т.Ю.Кравцова, П.Н.Барламов//Хирургия. – 2015. – №9. – С.28-34.
252. Щупакова А.Н. Хроническая абдоминальная ишемия. Хеликобактерная инфекция/А.Н.Щупакова//Кардиология. – 2006. – Т.46. – №5. – С. 65-66.
253. Эйдлин З.И. Экстренная диагностическая и лечебная эндоскопия при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта/З.И.Эйдлин//XI съезд хирургов Российской Федерации. – Волгоград. – 2011. – С.714.

254. Юдин С.В. Сравнительная характеристика методов эндоскопического гемостаза при осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки/С.В.Юдин, И.М.Рольшиков //Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. – №1. – С. 61-63.
255. Яковлев В.М. Атеросклеротическая абдоминальная ишемическая болезнь (патогенез, клиника, диагностика)/В.М.Яковлев. Г.Я.Хайт, А.Я.Сохач//М.: «УИЦ XXI век», 2009. – 166с.
256. Яровой С.К. Медицинская профилактика эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного желудочно-кишечного тракта при оперативных вмешательствах на органах мочеполовой системы: ретроспективный анализ эффективности лекарственных препаратов/С.К.Яровой, О.А.Мисякова//Эксперим. и клинич.гастроэнтерология. – 2014. – Вып.106. – №6. – С.43-49.
257. Ярустовский, М.Б. Комплексная интенсивная терапия острых гастродуоденальных кровотечений у больных после операций на сердце и сосудах/М.Б. Ярустовский, Е.А. Шипова // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – №3. – С. 75-79.
258. Ященко В.И. Эндоскопическая ваготомия в комплексном лечении и профилактике стрессовых гастродуоденальных язв: дис...канд. мед. наук: 14.00.27/Ященко Виктор Иванович. – М., 2004. – 122 с.
259. Дейл М.М. Руководство по иммунофармакологии /М.М.Дейл, К. Формен Джон // М.: Медицина. – 1998. – 332 с.
260. Aabakken L. Current endoscopic and pharmacological therapy of peptic ulcer bleeding/L. Aabakken//Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2008. – 22(2):243-59.
261. Abe N. Surgical indications and prosedures for bleeding peptic ulcer/N.Abe//Dig.Endosc. – 2010. – V.22. – Suppl 1. – P.35.

262. Adamopoulos A. Acute upper gastrointestinal bleeding: comparison between recent users and nonusers of nonsteroidal anti-inflammatory drugs/A. Adamopoulos, S. Efstathiou, D.Tsioulos //Endoscopy. – 2003. – Vol.. 35. – P. 327-32.
263. Adamsen S. Clinical practice and evidence in endoscopic treatment of bleeding peptic gastroduodenal ulcer/S. Adamsen, J.Bendix, F. Kallehave et al.//Scand J Gastroenterol. – 2007 Mar. – Vol.42 (3). – P.318-23.
264. Alam M.S. Role of nitric oxide in host defense in murine Salmonellosis as a function of its antibacterial and antiapoptotic activities/MS Alam, T Alaike, S Okamoto//Infect. and Immun. – 2002. – Vol. 70. – P.3130-3142.
265. Alican I.A. A critical role for nitric oxide in intestinal barrier function and dysfunction/IA Alican //Am.J.Physiol. – 1996. – Vol. 270. – P. G225-G237.
266. Allen, M.E. Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period / M.E. Allen, B.J. Kopp, B.L. Erstad // Am J Health-Syst Pharm. - 2004. - Vol. 61. - P. 588-596.
267. American Society of Gastrointestinal Endoscopy/ Guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage//Gastroint Endosc. – 2004. – Vol. 60. – P.497-504.
268. Arlt G.D. Incidence and pathophysiology of peptic ulcer bleeding /CD Arlt, M Leyh//Lang. Arch. Surg. – 2001. – Vol.386. – №2. – P.75-81.
269. Avgerinos A. Somatostatin inhibits gastric and acid secretion more effectively than pantoprazole in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomized, placebo-controlled trial/A Avgerinos, S Sgouros, N Viazis et al.//Scan. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol.40. – №5. – P.515-522.

270. Barada K. Gastrointestinal Bleeding in the Setting of Anticoagulation and Antiplatelet Therapy/K. Barada, H. Abdul-Baki, JG Hashash//J Clin Gastroenterol. – 2008. – Jul 3. – P. 316-318.
271. Baradarian R. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality/R Baradarian, S Ramdhaney, R Chapalamadugu et al.//Am J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 619-22.
272. Barbini E. A comparative analysis of predictive models of morbidity in intensive care unit after cardiac surgery. Part I: model planning/E. Barbini, G. Cevenini, S. Scolletta//BMC Med Inform, Decis Mak. – 2007. – № 7. – P. 35-39.
273. Bardou M. Meta analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding/M Bardou, Y Toubouti, D Benhaberou-Brun et al.//Aliment Pharmacol Ther. – 2005. – Vol.21. – P. 677-86.
274. Barkun A. N. International Consensus Recommendations on the Management of Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding/A. N. Barkun, M Bardou, E.J.Kuipers et al//Ann Intern Med. – 2010. – Vol. 152 (2). – P. 101-113.
275. Barkun A.N. Topical hemostatic agents: a systematic review with particular emphasis on endoscopic application in GI bleeding/A.N. Barkun, S. Moosavi, M. Martel//Gastrointest. Endosc. – 2013. – V.77. – №5. – P.692-700.
276. Bian K. Nitric oxide (NO) – biogenesis, regulation and relevance to human diseases/K Bian K, F Murad//Frontiers in bioscience. – 2003. – Vol.8. – P.264-278.
277. Bini E.J. Endoscopic treatment compared with medical therapy for the prevention of recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots/EJ Bini, J Cohen//Gastrointest. Endosc. – 2003. – Vol.58. – №5. – P.707-714.

278. Bjorkman DJ. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study /DJ Bjorkman, A Zaman, MB Fennerty et al.//Gastrointest. Endosc. – 2004. – Vol.60. – P.1-8.
279. Blatchford O. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage/O Blatchford, WR Murray, M Blatchford//Lancet. – 2000. – Vol.356. – P.1318-21.
280. Bleau B.L. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy/BL Bleau, CJ Gostout, KE Sherman et al.//Gastrointest. Endosc. – 2002. – Vol.56. – №1. – P.1-6.
281. Calvet X. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers/X Calvet, M Vergara, E Brullet et al.//Gastroenterol. – 2004. – Vol.126. – №2. – P.441-450.
282. Calvet X., Vergara M., Brullet E. Endoscopic treatment of bleeding ulcers: has everything been said and done?/X Calvet, M Vergara, E Brullet//Gastroenterol Hepatol. – 2005 Jun-Jul. – Vol. 28 (6). – P. 347-53.
283. Cappell MS. Therapeutic endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding/ MS Cappell//Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Mar 9. – P.246-248.
284. Chan CY. Endoscopic hemostasis by using the TriClip for peptic ulcer hemorrhage: a pilot study/CY Chan, K K Yau, WT Siu et al.//Gastrointest Endosc. – 2008 Jan. – Vol. 67 (1). – P.35-9.
285. Chanpura T. Weighing risks and benefits of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients/T.Chanpura, S.Yende//Critical Care. – 2012. – V.16. – P.322.
286. Chen I.C. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract

- bleeding/ I.C Chen, M.S. Yung, T.F. Chiu//Am J Emerg Med. – 2007. – Vol. 25. – №7. – P. 774-779.
287. Cheng H.-C. Increased risk of rebleeding of peptic ulcer bleeding in the patients with comorbid illness receiving omeprazole infusion/H.-C Cheng, S.-A Chuang, Ya-H Kao//Hepato-Gastroenterol. – 2003. – Vol.50. – №54. – P.2270-2273.
288. Cheon J.H. Risk factors for upper gastrointestinal rebleeding in critically ill patients/J.H. Cheon, J.S. Kim, J.H. Cheon //Hepatogastroenterology. – 2007. – Vol. 54. – №75. – P. 766-769.
289. Chiu R.W. High risk ulcer bleeding when in second-look endoscopy recommended?/R.W.Chiu, J.J.Sung.//Clin.Gastroenterol. Htpatol. – 2010. – V.8 (8). – P.651.
290. Chiu, P.W. What if endoscopic hemostasis fails?: Alternative treatment strategies: surgery/P.W. Chiu, J.Y. Lau //Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2014. – V.43. – №4. – P.753-763.
291. Chiu P.W. Predicting mortality in 141 patients with bleeding peptic ulcers after therapeutic endoscopy/ P.W. Chiu, E.K. Ng, F.K. Cheung et al.//Clin Gastroenterol Hepatol. – 2009 Mar. – Vol. 7(3). – P. 311-6.
292. Choi C.W. High dose proton pump inhibitor infusion versus bolus injection for the prevention of bleeding after endoscopic submucosal dissection: prospective randomized controlled study/C.W. Choi, D.H. Kang, H.W. Kim et al.//Dig. Dis. Sci. – 2015. – Mar 28. [Epub ahead of print]
293. Chou Y.-C. A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip placement and distilled water injection for treatment of high-risk bleeding ulcers/Y.-C. Chou, P.-I Hsu, K.-H Lai et al. //Gastrointest. Endosc. – 2003. – Vol.57. – №3. – P.324-328.
294. Christensen S. /S Christensen, A Riis, M Norgaard et al.//Clin.Pharmacol Ther. – 2007. – Vol. 25 (8). – P. 907-12.

295. Chung C.S. Surgery and gastrointestinal bleeding/CS Chung//
Gastrointest Endosc Clin N Am. – 1997. – Vol. 7 (4). – P.687-701.
296. Chung, I.K. Predictive factors for endoscopic hemostasis in
patients with upper gastrointestinal bleeding/I.K. Chung//Clin. Endosc.
– 2014. – V.47. – №2. – P.121-123.
297. Cook D.J. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients:
Resolving discordant meta-analyses/D.J. Cook, B.K. Reeve, G.H.
Guyatt et al //JAMA. – 1996. – Vol. 275. – P. 308-314.
298. Deborah J. Epidemiology and risk factor management of
peripheral arterial disease/J. Deborah, C. Donnelly//Vascular and
Endovascular Surgery. – 2006. – P. 1-13.
299. Deeks J. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety
of celecoxib for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic
review of randomized controlled trials./J.Deeks, L.Smith, M.Bradley
//BMJ – 2002. – 325. – p.1-8.
300. Devlin, J.W. Treatment options and formulary considerations in
the management of acid suppression in, critically ill patients /J.W.
Devlin, L.S. Welage, K.M. Olsen//Am J Health-Syst Pharm. – 2005. –
Vol. 62. – №2. – P. 2-3.
301. Devlin J.W. Impact of Trauma Stress Ulcer Prophylaxis
Guidelines on Drug Cost and Frequency of Major Gastrointestinal
Bleeding/J.W. Devlin, K.S. Claire, S.A. Dulchavsky et al.//
Pharmacotherapy. – 2007. – Vol. 19. – №4. – P.452-460.
302. Di Carlo L. Emergency gastric ulcer complications in elderly.
Factors affecting the morbidity and mortality in relation to therapeutic
approaches/L. Di Carlo, A Toro, F. Sparatore et al.// Minerva Chir. –
2006 Aug. – V.61(4). – P. 325-32.
303. Dinis-Ribeiro, M. Gastrointestinal bleeding/M. Dinis-Ribeiro
//Endoscopy. – 2013. – V.45. – №9. – P.740-744.

304. Domon K. Clinical evaluation of hemorrhagic gastroduodenal ulcer in the elderly: is Helicobacter pylori infection a risk factor for hemorrhage?/ K. Domon, N. Hirano, T. Otsuka et al.//Dig. Endosc. – 2012. – V.24. – №5. – P.319-324.
305. Dorward S. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding/S. Dorward, A. Sreedharan, G. Leontiadis et al.//Cochrane Database Syst Rev. – 2006. – Vol. 4. – P. CD005415.
306. Dulai G.S. Utilization of health care resources for low-risk patients with acute, nonvariceal upper GI hemorrhage: an historical cohort study/G.S.Dulai, I.M. Gralnek, T.T. Oei et al.//Gastrointest Endosc. – 2002. – Vol. 55. – P. 321-7.
307. Duplex scanning and effect of multisegmental arterial disease on its accuracy in lower limb arterias/S. Aly, M.P. Jenkins, F.H. Zaidi et al.// Eur. J. Vase. Endovasc. Surg. – 2004. – Vol. 16. – N4. – P. 345-349.
308. Ettles D. F. Angioplasty and stents/D.F. Ettles//In: Vascular and Endovascular Surgery, ed.by. Berd J.D., Gaines P.A. 3rd ed. Elsevier saunders. – 2006. – P. 87-103.
309. Evstatiev R. FERGI Study Group. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in infammatory bowel disease/R. Evstatiev, P. Marteau, T. Iqbal et al. //Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141. – № 3. – P. 846-853.
310. Exon David J. Sydney Endoscopic therapy for upper gastrointestinal bleeding/J Exon David, S.C. Chung//Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. – V. 18. – Issue 1, Feb 2004. – P. 77-98.
311. Farndale R.W. The role of collagen in thrombosis and hemostasis/R.W. Farndale, J.J. Sixma, M.J. Barnes M.J et al.//Thromb. Haemost. – 2004. – Vol.2. – №4. – P.561-573.

312. Faisy G. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis/G. Faisy, E. Guerot, J.Diehl//Intensive Care Med. – 2003 – Vol.29 – №8. – P.1306-1313.
313. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for the therapeutic benefits of acid suppression/M.B. Fennerty//Crit Care Med. – 2002. – Vol.30 – №1. – P. 351-355.
314. Fiorucci S. NSH-1000, a NO releasing derivative of ursodeoxycholic and selectively delivers NO in the liver and protects against development of portal hypertension/S.Fiorucci//Proc.Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98. – P.8897-8902.
315. Forrest J.A.H., Finlayson N.D.C., Shearman DJ.C. Endoscopy in gastrointestinal bleeding/J.A.H.Forrest, N.D.C. Finlayson, DJ.C. Shearman//Lancet. – 1974. – V. 11. – №2. – P. 394-397.
316. Gashi Z. The efficacy of PPI after endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcer and role of Helicobacter pylori/Z. Gashi, N. Joksimovic, G. Dragusha, A. Bakalli//Med. Arch. – 2012. – V.66 – N.4. – P.236-239.
317. Giday S. Safety analysis of a hemostatic powder in a porcine model of acute severe gastric bleeding/S. Giday, W. Van Alstine, J. Van Vleet et al.//Dig. Dis. Sci. – 2013. – V.58. – N.12. – P.3422-3428.
318. Gralnek I.M. Will surgery be a thing of the past in peptic ulcer bleeding?/I.M.Gralnek//Gastrointestinal Endosc. – 2011. – V.73 (5). – P.909.
319. Gralnek, I.M. Gastrointestinal bleeding/I.M. Gralnek//Gastrointest. Endosc. – 2012. – Vol.76. – №.3. – P.506-509.
320. Hansson J.K. Immunology of atherosclerosis: 14¹ Congress of Clin. Chem/J.K. Hansson// Lab. Med. Euromedlab.: Prague. 2001. – C.25.

321. Heemskerk J.W.M. Platelet activation and blood coagulation/J.W. M. Heemskerk, E.M. Bevers, T. Lindhout//Thromb. Haemost. – 2002. – V.88. – №2. – P.186-193.
322. Holster I.L. On the treatment of new oral anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage/I.L. Holster, N.G. Hunfeld, E.J. Kuipers et al.//J. Gastrointestin. Liver Dis. – 2013. – V.22. – №2. – P.229-231.
323. Hong M.J. Rebleeding after initial endoscopic hemostasis in peptic ulcer disease/M.J. Hong, S.Y. Lee, J.H.Kim et al.//J. Korean Med. Sci. – 2014. – V.29. – №10. – P.1411-1415.
324. Hung L.C.T. Long-term outcome of helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcer: a prospective cohort study/L.C.T. Hung, J.Y.L. Ching, J.J.Y. Sung et al.//Gastroenterol. – 2005. – Vol. 128. – №7. – P. 1845-1850.
325. Hussain S. Why do Physicians Prescribe Stress Ulcer Prophylaxis to General Medicine Patients?/S.Hussain, M.Stefan, P.Vesintainer//Southern Med J. – 2010. – V.103. – №11. – P.1103-1110.
326. Hwang J.H. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding/J.H. Hwang, D.A. Fisher, T. Ben-Menachem et al.//Gastrointest. Endosc. – 2012. – Vol.75. – N.6. – P.1132-1138.
327. Ignarro L.J. Physiology and pathophysiology of nitric oxide/L.J.Ignarro// Kidney Intern. – 1996. – Vol. 49. – P. 52-55.
328. Imhof M. Endoscopic versus operative treatment in high-risk ulcer bleeding patients – results of a randomised study/M. Imhof, C. Ohmann, H. Roher et al.//Lang. Arch. Surg. – 2003. – Vol.387. – №9-10. – P.327-336.
329. Imperiale T.F.Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage/T.F. Imperiale, J.A. Dominitz, D.T.

- Provenzale//Archives of Internal Med. – 2007. – Vol. 167 – №12. – P. 1291-1296.
330. Improving Appropriateness of Acid-Suppressive Medication Use Via Computerized Clinical Decision Support/S.J.Horzig, J.H.Guess, D.B.Fainbloom//J Hosp Med. – 2015. – V.10. – №1. – P.41-45.
331. Indonesian Society of Gastroenterology National consensus on management of non-variceal upper gastrointestinal tract bleeding in Indonesia//Acta Med. Indones. – 2014. – V.46. – № 2. – P.163-171.
332. Incidence and risk factors of gastrointestinal Bleeding in mechanically ventilated patients/J.E.Chu// World J Emerg Med. – 2010. – V.1. – P.32-36.
333. Ishikawa S. Exposed blood vessels of more than 2 mm in diameter are a risk factor for rebleeding after endoscopic clipping hemostasis for hemorrhagic gastroduodenal ulcer/S. Ishikawa, T. Inaba, M. Wato et al.//Dig. Endosc. – 2013. – V.25. – № 1. – P.13-19.
334. Ivanova E. Preparation for enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding: efficacy and safety/E.Ivanova, E.Tikhomirova, E.Fedorov// Endoscopy. – 2018. – T. 50. – ePP045: S. 115.
335. Jacques J. Endoscopic haemostasis: An overview of procedures and clinical scenarios/J. Jacques, R. Legros, S. Chaussade, D. Sautereau//Dig. Liver Dis. – 2014. – V.9. – pii: S1590-8658(14)00366-1. doi: 10.1016/j.dld.2014.05.008.
336. Jain G. Efforts to Reduce Stress Ulcer Prophylaxis Use in Non-Critically in Hospitalised Patients by Internal Medicine Residents: a Single-Institution Experience/G.Jain//JCOM. – 2013. – V.20. – №1. – P.13-19.
337. Je Z.K. Critical Appraisal of the Quality of Clinical Practice Guidelines for Stress Ulcer Prophylaxis/Z.K.Je, J.Liu, X.L.Cui//One/ - 2016. – V.11. – №5 e0155020.

338. Jensen D.M. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots /D.M.Jensen, T.O.G. Kovacs, R. Jutabha et al//Gastroenterol. – 2002. – Vol. 123. – №2. – P.407-413.
339. Josef J.Y. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots/J.Y.Josef, K.L. Francis, Y.W. James et al//Ann. Int. Med. – 2003. – Vol.139. – №4. – P.237-243.
340. Kahi C.J. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis/C.J. Kahi, D.M. Jensen, J.J.Y. Sung et al//Gastroenterol. – 2005. – Vol.129. – №3. – P.855-862.
341. Khan Y.I. Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding/Y.I.Khan, N.T.Gunaratman//Clinical Gastrointestinal Endosc. – 2012. – V.74. – P. 128-144.
342. Kim J.S. Endoscopic management of peptic ulcer bleeding/J.S.Kim, S.M. Park, B.W. Kim//Clin. Endosc. – 2015. – V.48. – №2. – P.106-111.
343. Kim K.B. Endoscopy for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding/K.B. Kim, S.M. Yoon, S.J. Youn//Clin. Endosc. – 2014. – V.47. – №4. – P.315-319.
344. Klebl F. Risk factors for mortality in severe upper gastrointestinal bleeding/F. Klebl, N. Bregenzler, E. Schofer//Int J Colorectal Dis. – 2005. – Vol. 20. – №1. – P. 49-56.
345. Kolkman J.J. Diagnosis and management of splanchnic ischemia/J.J.Kolkman, M.Bargeman, A.B.Huisman et al//World J. Gastroenterol. – 2008 Dec 28. – Vol. 14(48). – P.7309-20.
346. Kovacs T.O. Management of upper gastrointestinal bleeding/T.O.Kovacs//Curr Gastroenterol Rep. – 2008. – Dec; 10(6):535-42.

347. Kruger A.J. Open surgery for atherosclerotic chronic mesenteric ischemia/A.J. Kruger, P.J.Walker, W.J. Foster et al.//J Vase Surg. – 2007. – Vol. 46(5). – P. 941-945.
348. Laine L. Systematic review of endoscopic therapy for ulcers with clots: can a metaanalysis be misleading?/L.Laine //Gastroenterology. – 2005. – 129. –P. 2127-8.
349. Laine L. Am Colledge of Gastroenterology NGG: 009266 AHRO (USA) Agency for Healthcare Research and Quality. Management of Patients with Ulcer bleeding//Am J Gastroenterol. – 2012. – V.107. – №3. – P.345-360.
350. Lanás Á. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants/Á. Lanás, P. Carrera-Lasfuentes, Y. Arguedas et al.//Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – S1542-3565 (14) 01620-6.
351. Lanás A. Effect of proton pump inhibitors on the outcomes of peptic ulcer bleeding: comparison of event rates in routine clinical practice and a clinical trial/A. Lanás, M. Polo-Tomas, L.A. García-Rodríguez et al.//Scand. J. Gastroenterol. – 2013. – V.48. – №.3. – P.285-294.
352. Laursen, S.B. National consensus on management of peptic ulcer bleeding in Denmark 2014/S.B. Laursen, H.S. Jørgensen, O.B. Schaffalitzky de Muckadell//Dan. Med. J. – 2014. – V.61. – №11. – B4969.
353. Leung Ki, E.L. New endoscopic hemostasis methods/E.L. Leung Ki, J.Y. Lau//Clin. Endosc. – 2012. – V.45. – №.3. – P.224-229.
354. Leontiadis G.I. Proton pump inhibitor dose for ulcer bleeding is less really more?/G.I. Leontiadis, C.W. Howden//Arch Intern Med – 2010. – V. 170 (18). – P.1697.

355. Libicher M. Balloon Occlusion of the Celiac Artery: A Test for Evaluation of Collateral Circulation Prior Endovascular Coverage/M. Libicher, V.Reichert, M. Fleksic et al.//European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2008. – V. 36. – № 3. – P. 303-305.
356. Lichtenstein D. Review: in high-risk ulcers, intermittent and continuous PPI therapy do not differ for recurrent bleeding/M. Long, D. Lichtenstein//Ann. Intern. Med. – 2015. – V.162. – №2. – JC8.
357. Lim C.H. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study/C.H. Lim, D.Vani, S.G. Shah//Endoscopy. – 2006. – Vol.38. – P. 581-5.
358. Liu N.E. Effect of intravenous proton pump inhibitor regimens and timing of endoscopy on clinical outcomes of peptic ulcer bleeding/N.Liu, L. Liu, H,B.Zhang//J.Gastroenterol. hepatol. – 2012. – №27. – P.1437-1470.
359. Loffroy R. Prophylactic arterial embolization in high-risk peptic ulcerbleeding after endoscopic hemostasis is achieved: a new step/R. Loffroy//Scand. J. Gastroenterol. – 2014. – V.49. – №6. – P.772-773.
360. Lu Y. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding/Y. Lu, R. Loffroy, J.Y. Lau, A. Barkun//Br. J. Surg. – 2014. – Vol.101. – №.1. – P.34-50.
361. Machicado G.A. Thermal probes alone or with epinephrine for the endoscopic haemostasis of ulcer haemorrhage/G.A. Machicado, D.M.Jensen//Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2000. – Vol. 14(3). – P.443-458.
362. Maiss J. Medical and endoscopic treatment in peptic ulcer bleeding: a national German survey//J Maiss, D Schwab, A Ludwig//Z Gastroenterol. – 2010. – Feb;48(2):246-55. Epub 2010 Feb 2.

363. Marik P.E. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium. A systematic review and meta-analysis/P.E.Marik, T.Vasu, A.Hirani//Crit Care Med. – 2010. – V.38. – №11. – P. 1-7.
364. Marmo R. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: is a second look necessary? A meta-analysis/R. Marmo, G. Rotondano, M.A.Bianco et al.//Gastrointest. Endosc. – 2003. – Vol.57. – №1. – P.62-67.
365. Masjedizadeh A.R. High dose versus low dose intravenous pantoprazole in bleeding peptic ulcer: a randomized clinical trial/A.R. Masjedizadeh, E. Hajiani, P. Alavinejad et al.//Middle East. J. Dig. Dis. – 2014. – V.6. – №.3. – P.137-143.
366. Mensink P.B. Chronic gastrointestinal ischaemia: shifting paradigms/P.B. Mensink, L.M. Moons, E.J.Kuipers//Gut. – 2010. – Nov. 29. – P. 112-118.
367. Mitchell E.L. Duplex criteria for native superior mesenteric artery stenosis overestimate stenosis in stented superior mesenteric arteries/E.L Mitchell, E.Y Chang, G.J. Landry et al.//J. Vase. Surg. – 2009. – Vol. 50(2). – P. 335-40.
368. Murphy M. Peripheral and abdominal aortic aneurysms/M. Murphy, R. McWilliams, P.L. Harris//Vascular and Endovascular Surgery. – 2006. – P. 231-247.
369. Nagata N. Risk of peptic ulcer bleeding associated with Helicobacter pylori infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: a case-control study/N. Nagata, R. Niikura, K. Sekine et al.//Aut. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – V.30. – № 2. – P.292-298.
370. National consensus on management of non-variceal upper gastrointestinal tract bleeding in Indonesia/Indonesian Society of Gastroenterology//Acta Med. Indones. – 2014. – V.46. – № 2. – P.163-171.

371. Ogasawara N. Predictive factors for intractability to endoscopic hemostasis in the treatment of bleeding gastroduodenal peptic ulcers in Japanese patients/N. Ogasawara, M. Mizuno, R. Masui et al.//*Clin. Endosc.* – 2014. – V.47. – № 2. – P.162-173.
372. Ohta S. Efficacy of endoscopic hemoclippping for GI bleeding in relation to severity of shock/S. Ohta, H.Goto, T. Yukioka et al. //*Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2014. – V.30. – №6. – P.603-608.
373. Okanobu H. Evaluation of individual risk in nonvariceal gastrointestinal bleeding patients with NSAID administration: a multicenter study in Japan/H. Okanobu, M. Ito, S. Tanaka, S. Onogawa //*Digestion.* – 2012. – V.86. – №3. – P.187-193.
374. Park T. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding/T. Park, W. Wassef//*Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2014. – V.30. – №6. – P.609-614.
375. Peck M.A. Intermediate-term outcomes of endovascular treatment for symptomatic chronic mesenteric ischemia/M.A.Peck, M.F.Conrad, C.J.Kwolek et al.//*J. Vase. Surg.* – 2010. – Vol. 51(1). – P. 147.
376. Prabhu N.C. Achieving hemostasis and the risks associated with therapy/N.C. Prabhu, L.M. Song//*Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2015. – V.25. – №1. – P.123-145.
377. Rainsford K.D. Gastrointestinal complications of antirheumatic drugs/K.D/Rainsford, IRI Ksan, WT Ksan//*Handbook of systemic autoimmune diseases. The digestive involvement in systemic autoimmune diseases.* Amsterdam. Elsevier. – 2017. – P.411-452.
378. Rantanen T. Effect of omeprazole dose, nonsteroidal anti-inflammatory agents, and smoking on repair mechanisms in acute peptic ulcer bleeding/T. Rantanen, M. Udd, T. Honkanen et al.//*Dig. Dis. Sci.* – 2014. – V.59. – №.11. – P.2666-2674.

379. Rossi V. Endovascular exclusion of visceral artery aneurysms with stentgrafts: technique and long-term follow-up/V.Rossi, A.Rebonato, L.Greco L. et al //Cardiovasc. Interv. Radiol. – 2008. – V. 31. – P. 36-42.
380. Seo S.I. Is There Any Difference in the Eradication Rate of Helicobacter pylori Infection According to the Endoscopic Stage of Peptic Ulcer Disease?/S.I. Seo, S.J. Kim, H.S. Kim et al.// Helicobacter. – 2015. – doi: 10.1111/hel.12221. [Epub ahead of print] PMID: 25752487.
381. Shiotani A. Single nucleotide polymorphism markers for low-dose aspirin-associated peptic ulcer and ulcer bleeding/A. Shiotani, T. Murao, Y. Fujita et al.//J. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol.29, Suppl.4. – P.47-52.
382. Skok P. Argon plasma coagulation versus injection sclerotherapy in peptic ulcer hemorrhage – a prospective, controlled study/P.Skok, I. Krizman, M.Skok//Hepato-Gastroenterol. – 2004. – Vol.51. – №51. – P. 165-170.
383. Sofia C. Endoscopic injection therapy vs. multipolar electrocoagulation vs. laser vs. injection + octreotide vs. injection + omeprazole in the treatment of bleeding peptic ulcers. A prospective randomized trial/C.Sofia, F.Portela, C.Gregorio et al.//Hepato-Gastroenterol. – 2000. – Vol.47. – №35. – P.1332-1336.
384. Soon M.-S. Monopolar coagulation versus conventional endoscopic treatment for high-risk peptic ulcer bleeding: a prospective, randomized study/M.-S Soon, S.-S. Wu, Y-Y. Chen et al. //Gastrointest. Endosc. – 2003. – Vol.58. – №3. – P. – 323-329.
385. Steven M. Treatment of chronic lower limb ischaemia/M. Steven, T. Nassef//Vascular and Endovascular Surgery. – 2006. – P.35-68.

386. Sung J. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10428 cases/J.Sung, K.K.Tsoi, T.K.Ma et al.//Am.J.Gastroenterol. – 2011. – 110:138-144.
387. Świdnicka-Siergiejko A. Comparison of the efficacy of two combined therapies for peptic ulcer bleeding: adrenaline injection plus haemoclipping versus adrenaline injection followed by bipolar electrocoagulation/A. Świdnicka-Siergiejko, M. Rosołowski, E. Wróblewski et al.//Prz. Gastroenterol. – 2014. – V.9. – №6. – P.354-360.
388. Szura M. Diagnosis and treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding/M.Szura//Przegl Lek. – 2001. – V.58 (1). – P. 34-37.
389. Tack G. Role of nitric oxide in the gastric accommodation and in meal induced satiety in humans/G.Tack//Gut. – 2002. – V. 51. – P. 219-224.
390. Takeuchi K. COX and NOS isoforms involved in acid-induced duodenal bicarbonate secretion in rats/K.Takeuchi, Kagawa S., Mimaki H. et al.//Dig.Dis.Sci. – 2002. – V. 47. – P. 2116-2114.
391. Targownik L.E. Trends in management and outcomes of acutenonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003/L.E. Targownik, A.Nabalamba//Clin Gastroenterol Hepatol. – 2006. – V. 4. – P.1459-66.
392. Thomopoulos K.C. Predictors of hemostatic failure after adrenaline injection in patients with peptic ulcers with nonbleeding visible vessel/K.C.Thomopoulos, G.J.Theocharis, K.A.Vagenas et al. //Scan. J. Gastroenterol. – 2004. – V.39. – №6. – P.600-604.
393. Timing of rebleeding in high-risk peptic ulcerbleeding after successful hemostasis: a systematic review/S. El Ouali, A. Barkun, M. Martel, D. Maggio//Can. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – V.28, №10. – P.543-548.

394. Trevisani L. Endoscopic treatment of upper gastrointestinal non-variceal bleeding/L. Trevisani, C.M.Chiamenti, P. Gaudenzi et al. //Minerva Med. – 2002. – Vol. 93 (2). – P.129-134.
395. Tzourmakliotis D. Clinical significance of cytotoxin-associated gene A status of helicobacter pylori among non-steroidal anti-inflammatory drug users with peptic ulcer bleeding: a multicenter case-control study/D.Tzourmakliotis, M.Economou, S.Manolakopoulos et al.//Scand. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol.39. – №12. – P.1180-1185.
396. Udd M. Effect of short-term treatment with regular or high doses of omeprazole on the detection of Helicobacter pylori in bleeding peptic ulcer patients/M. Udd, P. Miettinen, A.Palmu et al. //Scan. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol.38. – №6. – P.588-593.
397. Van der Wouden E.J. A patient with diabetes mellitus and recurrent peristomal bleeding/E.J. Van der Wouden, B.D.Westerveld //J. Med. – 2006. – Vol .64. – №. 8. – P. 314-316.
398. Van Leerdam M.E. The role of endoscopic Doppler US in patients with peptic ulcer bleeding/M.E. Van Leerdam, E.A.J.Rauws, A.A.M.Geraedts et al.//Gastrointest. Endosc. – 2003. – Vol.58. – №5. – P.677-684.
399. Vergara M. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers/ M.Vergara, C. Bennett, X. Calvet, J.P. Gisbert//Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Oct 13. – V.10:CD005584. doi: 10.1002/14651858.CD005584. PMID: 25308912.
400. Wang C.H. High doses vs.non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic meta-analysis of randomized controlled trial/C.H. Wang, M.H.Ma, H.C.Chou et al.//Arch.intern.med. – 2010. – №170. – P.751-758.

401. Wassef W. Upper gastrointestinal bleeding/W.Wassef//Cur.Op. Gastroenterol. – 2004. – Vol.20. – №6. – P.538-545.
402. Yamasaki Y. Monopolar soft-mode coagulation using hemostatic forceps for peptic ulcer bleeding/Y. Yamasaki, R. Takenaka, T. Nunoue et al//Hepatogastroenterol. – 2014. – V.61. – №.136. – P.2272-2276.
403. Yau A.H. Safety and efficacy of Hemospray in upper gastrointestinal bleeding/A.H. Yau, G. Ou, C. Galorport et al.//Can. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol.28. – №.2. – P.72-76.
404. Zhang J. Clinical value of endoscopic hemostasis in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding/J. Zhang, J.Y. Zhang, S.G. Ding//Beijing Da Xue Xue Bao. – 2012. – Vol. 44. – №.4. – P.582-587.