

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах
рукопису

ДЗЬОБА АНДРІЙ ІГОРОВИЧ

УДК: 001.895:[617.542+617.55]:616-089.168.

ДИСЕРТАЦІЯ

СИНДРОМ МЕЛЛОРИ – ВЕЙССА: ЕТІОЛОГІЧНІ І ПАТОГЕНЕТИЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ
(експериментально-клінічне дослідження)

14.01.03 – хірургія

22 - охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. І. Дзьоба

Науковий керівник

Шапринський Володимир Олександрович,
доктор медичних наук, професор;

Вінниця – 2019

АНОТАЦІЯ

Дзьоба А.І. Синдром Меллорі – Вейсса: етіологічні і патогенетичні особливості та обґрунтування лікувальної тактики (експериментально - клінічне дослідження). - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія» (22 – охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2019.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д 05.600.01 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України», Вінниця, 2019.

Дисертація складається зі вступу, п'яти розділів, аналізу та узагальненню результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. У вступі обґрунтовано актуальність теми дослідження, сформульовано мету, завдання, об'єкт та методи дослідження, наведено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, зв'язок роботи з науковими темами та особистий внесок здобувача, а також вказано де апробовані та опубліковані основні результати дисертації.

У розділі 1 наведено огляд літератури, що стосується теми дисертації та визначено проблеми, які потребують вирішення.

У розділі 2 наведено характеристику об'єктів та методів дослідження. Робота носить експериментально-клінічний характер, що зумовлено завданнями, частину з яких можна було виконати тільки в умовах експерименту. Експериментальний розділ роботи виконаний на 27 щурах, у яких за допомогою внутрішньопечінкового та допечінкового блоку був змодельований хронічний гепатит, що супроводжується портальною гіпертензією. Клінічний розділ роботи ґрунтується на ретроспективному аналізі лікування 182 хворих та проспективному дослідженні 41 та 30 хворих на синдром Меллорі – Вейсса.

У розділі 3 описано гістологічні зміни езофагокардіальної ділянки під впливом портальної гіпертензії, що супроводжує хронічний гепатит в експерименті. Охарактеризована структура печінки, стравоходу та шлунку у щурів зі змодельованим хронічним гепатитом порівняно зі структурою у інтактних щурів. За результатами експериментального дослідження на щурах, уже через 4 тижні про ефективність моделі свідчили характерні зміни печінки в порівнянні з інтактними щурами: повнокрів'я, десквамація ендотеліоцитів в міжчасточкових артеріях і венах, розширення просвітів центральних вен і синусоїдів, ознаки порушення кровоплину і лімфоутворення з формуванням морфологічної картини венозного застою. Водночас у мікропрепаратах стравоходу відмічалось повнокрів'я капілярів соскових зон, проліферація адвентиціальних клітин. Водночас у мікропрепаратах стравоходу відмічалось повнокрів'я капілярів соскових зон, проліферація адвентиціальних клітин. На деяких ділянках відзначали розпад всіх шарів епітелію з оголенням власної пластинки слизової оболонки – глибокі ерозії. По всій площині зрізів відзначали велику кількість розширених вен та венул. При цьому в препаратах кардіального відділу шлунка великі вени візуалізувались в підслизовій оболонці. Зі збільшенням терміну експерименту відмічались більш вираженні зміни, зокрема у відповідь на підвищення портального венозного тиску в ділянках стравохідно-шлункового переходу відбулось виражене новоутворення судин – «палісадної структури». Такі новоутворенні вени не мали повноцінної стінки, яка значно потоншена, атрофована, більш схильна до розриву. Також в дистальній частині стравоходу відмічались вираженні ознаки езофагіту, що супроводжувались розповсюдженим розпадом клітин поверхневих шарів епітелію. В кардіальному відділі шлунку відзначалась атрофія поверхневого епітелію, дистрофія епітелію залоз, ерозії та виразки епітелію, а також морфологічні ознаки розповсюдженого помірного і вираженого хронічного гастриту. Таким чином, виявлені морфологічні зміни езофагокардіальної ділянки в умовах хронічного гепатиту, що супроводжується портальною

гіпертензією слугують тим додатковим субстратом для виникнення синдрому Меллорі – Вейсса.

У розділі 4 встановлені фактори, які мають достовірний зв'язок з виникненням рецидиву кровотечі у хворих на синдром Меллорі - Вейсса: вік, активність кровотечі, локалізація розривів, ступінь крововтрати, кількість розривів, факт зловживання алкоголю напередодні, наявність супутньої виразкової хвороби шлунка, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, хронічний гепатит, група крові. На основі цих даних розроблена математична модель прогнозу ризику рецидиву кровотечі, що дає можливість спрогнозувати вірогідність виникнення рецидиву кровотечі у хворих на СМВ з високою прогностичною валідністю, про що свідчать характеристики побудованої ROC - кривої. За ROC-аналізом обрано поріг класифікації 0,1 (10%), який забезпечує чутливість (90%) і специфічність прогнозу (84,9%).

У розділі 5 представлений аналіз особливостей клінічного перебігу синдрому Меллорі – Вейсса. Також описані гістологічні зміни езофаго – кардіального переходу та печінки на основі аутопсійного та біопсійного матеріалу. Виявленні гістологічні зміни екстраполюються зі змінами стравоходу та шлунка в умовах хронічного гепатиту, що супроводжується портальною гіпертензією в експерименті. Запропоновано алгоритм лікувально-діагностичної тактики хворих на синдром Меллорі – Вейсса. Розроблена та застосована програма лікування хворих на синдром Меллорі – Вейсса. У хворих, яким проводилось лікування згідно запропонованої програми, спостерігалось достовірне зменшення рецидивів кровотечі, пацієнти потребували меншої кількості трансфузій еритроцитарної маси, меншої кількості гемоконів свіжозамороженої плазми крові. Спостерігали достовірне скорочення термінів перебування в стаціонарі.

Проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів.

Наукова новизна дослідження. З нових наукових позицій розкритий причинно – наслідковий зв'язок синдрому Меллорі – Вейсса та фонових

захворювань: хронічного гепатиту, грижі стравохідного отвору діафрагми, або недостатності кардії.

Отримано нові дані, щодо факторів, які впливають на ступінь важкості крововтрати: наявність хронічного гепатиту, грижі стравохідного отвору діафрагми, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, ступінь активності кровотечі за Forrest.

Вперше встановлено фактори, що мають достовірний вплив на виникнення рецидиву кровотечі та на їх основі розроблено математичну модель прогнозування ризику рецидиву кровотечі.

Розширено уявлення про патоморфологічні зміни езофагокардіального переходу та печінки при синдромі Меллорі-Вейсса. Встановлено, що зберігались загальні закономірності гістологічних змін стравоходу та шлунку в умовах хронічного гепатиту, що супроводжується портальною гіпертензією в експерименті та за результатами дослідження аутопсійного і біопсійного матеріалу хворих на синдром Меллорі – Вейсса. Виявлено, що у відповідь на підвищення портального венозного тиску в ділянці стравохідно - шлункового переходу відбувається виражене новоутворення судин. Такі новоутворені вени не мають повноцінної судинної стінки, котра значно потоншена, атрофована та схильна до розриву. Дегенеративні зміни стінок вен та кавернозна трансформація їх просвітів сприяють ерозійно - виразковим ураженням епітелію та виникненню кровотеч з езофагокардіальної ділянки.

Удосконалено методи консервативної гемостатичної терапії хворих на СМВ відповідно етіології та патогенезу захворювання (патент на корисну модель 100088 Україна, МПК (2015.01) А61К 31/100).

Удосконалено алгоритм лікувально – діагностичної тактики хворих на синдром Меллорі – Вейсса з урахуванням математичного моделювання прогнозу ризику рецидиву кровотечі.

Практичне значення отриманих результатів. На основі результатів проведених досліджень оптимізовано схему діагностики та лікування пацієнтів з СМВ. Запропонована математична модель прогнозу ризику

рецидиву кровотечі у хворих на СМВ, що характеризується високою чутливістю (90%) специфічністю (84,9%) та прогностичною валідністю. З урахуванням прогнозу ризику рецидиву кровотечі удосконалений лікувально - діагностичний алгоритм. Встановлення факторів ризику виникнення СМВ (хронічного гепатиту та грижі стравохідного отвору діафрагми, або недостатності кардії), що впливають на ступінь важкості крововтрати, зумовлюють необхідність застосування розробленої тактики консервативного лікування.

Ключові слова: синдром Меллорі – Вейсса, кровотеча, рецидив кровотечі, лікування, ендоскопічний гемостаз.

Список публікацій здобувача

1. Шапринський В. О. Аналіз результатів лікування хворих на синдром Меллорі-Вейсса / В. О. Шапринський, А. І. Дзьоба. // Харківська хірургічна школа. – 2014. – №1. – С. 140–143.
2. Шапринський В. О. Гістологічні зміни езофагокардіальної ділянки під впливом портальної гіпертензії в експерименті на щурах / В. О. Шапринський, А. П. Король, А. І. Дзьоба. // Вісник морфології. – 2014. – №2. – С. 263–268.
3. Шапринський В. О. Причини, діагностика та лікування синдрому Меллорі-Вейсса / В. О. Шапринський, А. І. Дзьоба. // Науковий вісник Ужгородського університету Серія медицина. – 2014. – №1. – С. 186–191.
4. Шапринський В. О. Аналіз сучасного стану ендоскопічного лікування хворих на синдром Меллорі - Вейсса / В. О. Шапринський, А. І. Дзьоба. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2017. – №1. – С. 56–61.
5. Шапринський В. О. Ендоскопічний гемостаз у хворих на синдром Меллорі – Вейсса / В. О. Шапринський, А. І. Дзьоба, Н.Н. Закі. // Харківська хірургічна школа. – 2017. – №1. – С. 125–129.
6. Пат. 100088 Україна, МПК (2015.01) А61К 31/100. Спосіб лікування стравохідно - шлункового розривно-геморагічного синдрому (синдрому Меллорі-Вейсса). В.О. Шапринський, А.І. Дзьоба; патентовласник ВНМУ ім. М.І. Пирогова. - №у 201500097; заявл. 06.01.2015; опубліков. 10.07.2015, Бюл.№13.
7. Дзьоба А. І. Невирішені питання синдрому Мелорі-Вейса / А.І. Дзьоба. // Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – 2012. – С. 33–34.

8. Дзьоба А. І. Кровотечі обумовлені синдромом Мелорі-Вейса / А.І. Дзьоба. // Матеріали ІІ науково-практичної конференції "Актуальні питання медицини залізничного транспорту"(присвяченої 65 річчю з дня заснування вузлової клінічної лікарні ст. Вінниця). – 2012. – С. 28–30.

9. Дзьоба А. І. Актуальні питання синдрому Мелорі-Вейса / А.І. Дзьоба // Матеріали ІV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – 2013. – С. 28.

10. Дзьоба А. І. Обґрунтування лікувальної тактики хворих на синдром Меллорі-Вейсса / А.І. Дзьоба // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – 2014. – С. 94-95.

11. Шапринський В.О. Синдром Мелорі-Вейса, етіологія та підходи до лікування / В.О. Шапринський, А.І. Дзьоба // XXIII З'їзд хірургів України [Електронний ресурс]: Зб. наук. робіт. – Київ, Клінічна хірургія, 2015. – С. 717-718.

SUMMARY

Dzoba A.I. Mallory - Weiss syndrome: etiological and pathogenetic features and justification of therapeutic tactics (experimental - clinical study). - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the degree of a candidate of medical sciences in the specialty 14.01.03 "Surgery" (22 - health care). - State Higher Educational Institution "Vinnitsa National Medical University named after M.I. Pirogov Ministry of Health of Ukraine ", Vinnytsya, 2019.

The protection will be held in the specialized academic council D 05.600.01 of the State Higher Educational Institution "Vinnitsa National Medical University named after M.I. Pirogov Ministry of Health of Ukraine ", Vinnytsya, 2019.

The dissertation consists of an introduction, five sections, analysis and generalization of research results, conclusions, practical recommendations, list of used literary sources. The introduction substantiates the relevance of the research topic, formulates the purpose, task, object and methods of the research, presents the scientific novelty, the practical significance of the results obtained, the relationship of work with scientific themes and the personal contribution of the applicant, and also shows where the main results of the dissertation have been approved and published.

Section 1 gives an overview of literature on the topic of the dissertation and identifies problems that need to be addressed.

Section 2 gives a description of the objects and methods of research. In accordance with the tasks, the work includes experimental and clinical sections. Experimental section of the work was performed on 27 rats, in which by means of a mixed liver unit, chronic hepatitis was modeled, which was accompanied by portal hypertension. The clinical section is based on a retrospective analysis of treatment of 182 patients and a prospective study of 41 and 30 patients with Mallory-Weiss syndrome.

Section 3 describes the histological changes of the esophagocardial junction under the influence of portal hypertension, which accompanies chronic hepatitis in the experiment. There is a characteristic of the structure of the liver, esophagus and stomach in rats with simulated chronic hepatitis compared with the structure of intact rats. According to the results of an experimental study in rats, after 4 weeks, the model's performance was characterized by characteristic changes in the liver compared to intact rats: full-blooded, desquamation of endothelial cells in the interstitial arteries and veins, enlargement of the lumen of central veins and sinusoids, violation of blood flow and lymph formation with the formation of morphological pictures of venous stasis. At the same time, in the microscopic preparations of the esophagus, there was a full-blood of the capillaries of the papillary zones, the proliferation of adventitial cells. On some sites where noted the disintegration of all layers of the epithelium with the denudation of its own plate of the mucous membrane - deep erosion. A large number of extended veins and venules were noted throughout the cut plane. At the same time, in preparations of the cardiac stomach, large veins were visualized in the submucosal membrane. With the increase in the duration of the experiment, more pronounced changes were observed, in particular, in response to increased portal venous pressure in the sites of the esophagus, there was a pronounced neoplasm of the vessels - the "palisade structure". Such newly formed veins did not have a complete wall that is considerably thinned, atrophied, more prone to rupture. Also, in the distal part of

the esophagus there were marked signs of esophagitis, accompanied by the disseminated decay of the cells of the superficial layers of the epithelium. In the cardiac stomach there was an atrophy of the surface epithelium, gastrointestinal epithelium dystrophy, erosion and ulcers of the epithelium, as well as morphological signs of widespread medium and severe chronic gastritis. Thus, the detection of morphological changes of the esophagocardial junction in conditions of chronic hepatitis, accompanied by portal hypertension, serve as an additional substrate for the occurrence of Mallory-Weiss syndrome.

Section 4 identifies the factors that have a reliable relationship with the occurrence of bleeding recurrence in patients with Mallory-Weiss syndrome: age, bleeding activity, localization of gaps, degree of blood loss, number of gaps, the fact of alcohol abuse on the eve, the presence of concomitant stomach ulcer, ulcer diseases of the duodenum, chronic hepatitis, blood group. On the basis of these data, a mathematical model for prognosis the risk of recurrence of bleeding is developed, which makes it possible to prognos the probability of a relapse of bleeding in patients with MWS with high prognostic validity, as evidenced by the characteristics of the constructed ROC curve. At the same time, a two-level hierarchy provides an opportunity for prognosis even in the absence of information about some risk factors.

Section 5 presents an analysis of the clinical features of the Mallory - Weiss syndrome. The histological changes of the esophagus - cardiac transition and the liver based on the autopsy and biopsy material were described. It was established that the general patterns of histological changes of the esophagus and stomach in the conditions of chronic hepatitis, which was accompanied by portal hypertension in the experiment and on the results of the study of autopsy and biopsy material of patients with Mellori - Weiss syndrome, were kept. The algorithm of treatment - diagnostic tactic of patients with Mallory-Weiss syndrome is proposed. The program of treatment for patients with Mallory-Weiss syndrome has been developed and applied. Patients undergoing treatment in accordance with the proposed program showed a significant reduction in bleeding recurrences, patients

requiring fewer transfusions of erythrocyte mass, and fewer fresh frozen blood plasma. We observed a reduction in the length of stay in the hospital.

The analysis and generalization of the obtained results are carried out.

Scientific novelty of the research. From the new scientific positions, the cause - effect relationship of the background diseases of the Mallory - Weiss syndrome is revealed: chronic hepatitis, hiatal hernia or cardiac insufficiency.

New data on the factors affecting the severity of blood loss: the presence of chronic hepatitis, hiatal hernia, stomach ulcer and duodenal ulcer, and the degree of Forrest bleeding activity have been obtained.

For the first time, factors that have a significant impact on the occurrence of bleeding relapse have been identified and a mathematical model for prognostication the risk of recurrence of bleeding has been developed on their basis.

The idea of the pathomorphological changes of the esophagocardial junction and the liver in Mallory - Weiss syndrome is expanded. It was established that the general patterns of histological changes of the esophagus and stomach in the conditions of chronic hepatitis, which was accompanied by portal hypertension in the experiment and on the results of the study of autopsy and biopsy material of patients with Mallory - Weiss syndrome, were kept. It was revealed that in response to increased portal venous pressure in the region of the esophagocardial junction there is a pronounced neoplasm of the vessels. Such newly created veins do not have a complete vascular wall, which is considerably thinned, atrophied and prone to rupture. Degenerative changes in the walls of the veins and the cavernous transformation of their lumens, contribute to erosion - ulcerative epithelial lesions and bleeding from the esophagocardial region.

The methods of conservative hemostatic therapy of patients with MWS in accordance with the etiology and pathogenesis of the disease (patent for utility model 100088 Ukraine, IPC (2015.01) A61K 31/100) have been improved.

The algorithm of the treatment - diagnostic tactics of patients with Mallory - Weiss syndrome was improved, taking into account mathematical modeling of the prognosis of the risk of recurrence of bleeding.

The practical value of the results obtained. Based on the results of the conducted studies, the scheme of diagnosis and treatment of patients with MWS has been optimized. A mathematical model for prognostication the risk of recurrence of bleeding in patients with MWS is proposed. Taking into account the risk for relapse of bleeding an advanced medical - diagnostic algorithm is developed. The establishment of risk factors for the occurrence of MWS (chronic hepatitis and hiatal hernia, or cardiac failure) affecting the degree of severity of blood loss, predetermine the use of developed tactics of conservative treatment.

Key words: Mallory - Weiss syndrome, bleeding, relapse of bleeding, treatment, endoscopic hemostasis.

Author's publications on the subject of the dissertation.

1. Shaprinsky V.O. Analysis of the results of treatment for patients with Mallory-Weiss syndrome / V.O. Shaprinsky, A.I. Dzoba. // Kharkiv Surgical School. – 2014 - №1. P. 140-143.
2. Shaprinsky V.O. Histological changes of the esophagocardial area under the influence of portal hypertension in an experiment on rats. / V.O. Shaprinsky, A.P. Korol, A.I. Dzoba. // Scientific journal "Herald of Morphology". – 2014 -№2. P. 263-268.
3. Shaprinsky V.O. Causes, diagnosis and treatment of Mellory-Weiss syndrome. / V.O. Shaprinsky, A.I. Dzoba. // Scientific herald of Uzhgorod University, series Medicine, №1 – 2014 - P.186-191.
4. Shaprinsky V.O. Analysis of the current state of endoscopic treatment of patients with Mallory-Weiss syndrome. / V.O. Shaprinsky, A.I. Dzoba. // Herald of the Vinnytsia National Medical University, - №1 – 2017 – P. 56-61.

5. Shaprinsky V.O. Endoscopic hemostasis in patients with Mallory-Weiss syndrome. / V.O. Shaprinsky, A.I. Dzoba, Nasr Najib Zaki // Kharkiv Surgical School. – 2017 - №1 – P. 125-129.
6. Pat. 100088 Ukraine, IPC (2015.01) A61K 31/100. Method of treating the esophagus-gastric laceration-hemorrhagic syndrome (Mallory-Weiss syndrome). V.O. Shaprinsky, A.I. Dzoba; patent owner National Pirogov Memorial Medical University, - № 201500097; stated. 01/06/2015; published July 10, 2015, bulletin №13.
7. Dzoba A.I. Unresolved issues of the Mallory-Weiss syndrome. / A.I. Dzoba // Materials of the III International Scientific and Practical Conference of Young Scientists. – 2012. – P. 33-34.
8. Dzoba A.I. Bleeding caused by Mallory-Weiss syndrome. / A.I. Dzoba // Materials of the II scientific and practical conference "Actual questions of medicine of railway transport" (devoted to the 65th anniversary since the founding of the clinic of Vinnytsia). – 2012 – P.28-30.
9. Dzoba A.I. Actual problems of Melori-Weiss syndrome / A.I. Dzoba // Materials of the IV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists. - 2013. - P. 28.
10. Dzoba A.I. Substantiation of medical treatment for patients with Mallory-Weiss syndrome. / A.I. Dzoba // Materials of the V International Scientific and Practical Conference of Young Scientists. – 2014 – P.94-95.
11. Shaprinsky V.O. Mallory-Weiss syndrome, etiology and treatment approaches. / V.O. Shaprinsky, A.I. Dzoba. // XXIII Congress of Surgeons of Ukraine [Electronic resource]: collection of scientific works - Clinical Surgery – 2015 - P.717-718.

План дисертації

Перелік умовних скорочень	14
Вступ	15
Розділ 1. Сучасні погляди на механізми розвитку, клінічні прояви та підходи до лікування хворих на синдром Меллорі-Вейсса. (Огляд літератури).	
1.1. Історичний огляд, причини та механізми розвитку синдрому Меллорі-Вейсса.	23
1.2. Етіопатогенетичні чинники та статистичні дані синдрому Меллорі-Вейсса.	29
1.3. Особливості клінічного перебігу, діагностики, тактичних підходів в лікуванні СМВ.	32
Розділ 2. Характеристика об'єктів та методів дослідження.	
2.1. Об'єкти дослідження.	46
2.2. Методи дослідження.	49
Розділ 3. Гістологічні зміни езофагокардіальної ділянки під впливом хронічного гепатиту, що супроводжується портальною гіпертензією в експерименті.	
3.1. Структура печінки, стравоходу та шлунку у інтактних щурів.	57
3.2. Структура печінки, стравоходу та шлунку у щурів зі змодельованим хронічним гепатитом, що супроводжується портальною гіпертензією через 4, 6, 8 тижнів.	62
3.2.1. Структура печінки, стравоходу та шлунку через 4 тижні.	62
3.2.2. Структура печінки, стравоходу та шлунку через 6 тижнів.	68
3.2.3. Структура печінки, стравоходу та шлунку через 8 тижнів.	73
Розділ 4 Математичне моделювання ризику рецидиву кровотечі у хворих на синдром Меллорі – Вейсса.	
4.1. Статистичне обґрунтування першого та другого рівнів моделі.	84
4.2. Результати та тестування гіпотез.	90
4.3. Інформаційні та прогностичні характеристики моделі.	94
4.4. Практичне застосування.	97
Розділ 5. Результати лікування хворих на СМВ.	
5.1. Клінічна характеристика хворих I та II груп.	101
5.2. Клінічна характеристика хворих III групи.	119
5.3. Морфологічна характеристика гастроєзофагального переходу та печінки хворих на СМВ.	120
5.4. Результати лікування хворих на СМВ.	129
Аналіз та узагальнення результатів дослідження.	141
Висновки	148
Практичні рекомендації.	150
Список використаних літературних джерел.	152

Перелік умовних скорочень

АлТ	-	аланінамінотрансфераза
АсТ	-	аспартатамінотрансфераза
АТ	-	артеріальний тиск
ВЕГДС	-	відеоезофагогастроуденоскопія
ВРВ	-	варикозне розширення вен
ВХДПК	-	виразкова хвороба дванадцятипалої кишки
ВХШ	-	виразкова хвороба шлунку
ГЕРХ	-	гастроезофагальна рефлюксна хвороба
ГСОД	-	грижа стравохідного отвору діафрагми
ДПК	-	дванадцятипала кишка
ЕГ	-	ендоскопічний гемостаз
ЕГДС	-	езофагогастроуденоскопія
ІР	-	індекс резистентності
КВР	-	косий вертикальний розмір
МКХ	-	міжнародна класифікація хвороб
ОЦК	-	об'єм циркулюючої крові
ОЧП	-	органи черевної порожнини
РК	-	рецидив кровотечі
СЗП	-	свіжозаморожена плазма
СМВ	-	синдром Меллорі-Вейсса
УЗД	-	ультразвукове дослідження
ФЕГДС	-	фіброезофагогастроуденоскопія
ЦВТ	-	центральний венозний тиск
ШКК	-	шлунково-кишкова кровотеча
ШКТ	-	шлунково-кишковий тракт

Вступ

Актуальність теми. Серед складних і невирішених питань невідкладної хірургії значне місце посідають кровотечі з верхніх відділів травного тракту. Вагому частку серед кровотеч доброякісного генезу займає синдром Меллорі - Вейсса. За останні десятиліття впроваджені сучасні діагностичні технології та ефективні медикаментозні засоби для зупинки кровотечі з верхніх відділів травного тракту, але частота їх виникнення не зменшилась, а навпаки за останні 10-15 років збільшилась у 1,5 рази, особливо за рахунок кровотеч невиразкового генезу, які займають 40-50% усіх геморагій травного тракту [77, 78, 113]. Це являється не лише медичною, а й соціальною проблемою. Однією з недостатньо вивчених проблем у невідкладній хірургії є синдром Меллорі - Вейсса.

Синдром Меллорі – Вейсса, або стравохідно-шлунковий розривно-геморагічний синдром за МКХ-10 – це гостра хірургічна патологія, що зумовлена виникненням повздовжніх розривів слизової оболонки і глибше розташованих шарів кардіальної частини шлунку та абдомінальної частини стравоходу, супроводжується кровотечею з них [134].

Останніми роками проблема СМВ привертає увагу багатьох дослідників, що знайшло своє відображення в наукових працях та літературі. Досліджуються патогенетичні ланки розвитку СМВ, зокрема роль портальної гіпертензії, наявність дегенеративних змін слизової езофагокардіальної ділянки, виразкової хвороби, грижі стравохідного отвору діафрагми та ін.

Частота СМВ в структурі кровотеч з верхніх відділів травного тракту становить 5 – 15% [4, 13, 26, 31, 37, 50, 54, 59, 90] та 36-50% кровотеч невиразкового генезу [14, 38]. Рівень летальності при СМВ за різними даними складає від 1,8 до 8,6 % [1, 15, 27, 33, 70, 125] та післяопераційної летальності від 8 до 14,6% [37, 45, 55, 138]. Частота рецидивів кровотеч складає 10 - 35% [59, 85, 90, 140]. За останнє десятиріччя спостерігається чітка тенденція до зростання частоти випадків синдрому Меллорі – Вейсса

[133, 153]. Так, за даними МОЗ України кількість кровотеч, спричинених СМВ щорічно збільшується на 5% [38, 45, 54]. Особливо слід відмітити, що частка осіб працездатного віку серед хворих СМВ складає 72,3% - 89,7% [8, 13, 61]. В останні роки відзначається збільшення кількості пацієнтів із СМВ серед осіб працездатного віку [142, 150, 152], що безумовно також становить і велику соціальну проблему. Серед чоловіків дана патологія зустрічається набагато частіше 73,6% - 89,2%, ніж серед жінок 10,8% - 26,4% [9, 13, 20, 26, 31, 38, 59, 61].

На теперішній час відсутня єдина думка про причини виникнення та механізми розвитку СМВ, а отже і відсутнє патогенетично та етіологічно обґрунтоване лікування. Недостатнє вивчення факторів, що впливають на розвиток рецидиву кровотечі зумовлює відсутність їх адекватної профілактики.

Більшість клініцистів головним патогенетичним чинником СМВ вважають натужне блювання, зумовлене зловживанням алкоголем. Такий суб'єктивний погляд на дану патологію на теперішній час не є вичерпним. Дані нових досліджень [70] вказують на механізми виникнення повздожних розривів езофагокардіальної ділянки внаслідок підвищення внутрішньошлункового тиску. Проте залишається нез'ясованим відсутність виникнення даної патології при захворюванні гострим панкреатитом, тонкокишковою непрохідністю, кишковою інфекцією та ін., що також супроводжуються багаторазовим натужним блюванням. Не в повній мірі з'ясована роль захворювань езофагокардіальної ділянки - гриж стравохідного отвору діафрагми, запальних захворювань стравоходу та шлунка, які можуть мати вплив на розвиток та клінічний перебіг СМВ, як фонові захворювання. Ряд досліджень вказують на зв'язок хронічного гепатиту та його ускладнень з розвитком СМВ. Дані факти нашоухують на думку про існування додаткових патологій, що грають роль у виникненні захворювання. Ряд досліджень вказують на зв'язок захворювання печінки та її ускладнень з розвитком СМВ [8, 18].

Велике значення у лікуванні СМВ має ендоскопічний гемостаз. Тому на сьогодні досліджуються нові та проводиться аналіз використання уже відомих ендоскопічних методів гемостазу [1]. Ендоскопічні методи гемостазу доповнюються консервативною гемостатичною терапією. У виключних випадках при неможливості досягти гемостазу виконуються оперативні втручання. Лише деякі дослідження вказують на необхідність та обґрунтованість патогенетичного лікування.

Таким чином, до сьогоднішнього часу немає вичерпного відображення низки аспектів проблеми, зокрема: ролі хронічного гепатиту, езофагіту, гастриту, гриж стравохідного отвору діафрагми, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки в патогенезі СМВ. Не в повній мірі вивчені гістологічні зміни слизової оболонки езофаго - кардіальної ділянки, не достатньо проаналізовані фактори, що впливають на ступінь важкості крововтрати та виникнення рецидиву кровотечі, ефективність використання різних методів ендоскопічного гемостазу. Дані літератури не дають повної відповіді на відображенні вищеперераховані важливі аспекти проблеми СМВ, які нерідко є суперечливими. Все вищевикладене визначає актуальність роботи і є підставою до подальшого вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану НДР Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом комплексної НДР кафедри хірургії №1 «Розробка і удосконалення новітніх технологій в хірургічному лікуванні та профілактиці післяопераційних ускладнень у хворих з захворюваннями органів черевної і грудної порожнини». Реєстраційний номер: 0113U007692.

Мета дослідження.

Покращення результатів лікування хворих із синдромом Меллорі-Вейсса, шляхом уточнення етіології, патогенезу захворювання та обґрунтування лікувальної тактики.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати основні причини виникнення синдрому Меллорі - Вейсса та фонові захворювання які могли б його спричинити.
2. Експериментально дослідити патоморфологічні зміни езофагокардіальної ділянки та печінки в умовах змодельованого хронічного гепатиту, що супроводжується портальною гіпертензією.
3. Проаналізувати фактори, які впливають на рецидив кровотечі та на їх основі розробити математичну модель прогнозування виникнення рецидиву кровотечі при синдромі Меллорі - Вейсса.
4. За даними ендоскопічного та аутопсійного дослідження дати характеристику розривів в езофагокардіальній зоні і встановити взаємозв'язок з клінічним перебігом.
5. Удосконалити лікувально - діагностичну тактику та проаналізувати безпосередні результати лікування хворих на синдром Меллорі - Вейсса.

Об'єкт дослідження.

Особливості патогенезу та лікування шлунково - стравохідного розривно - геморагічного синдрому.

Предмет дослідження.

Динаміка морфофункціональних змін печінки, стравоходу та шлунка, прогнозування ризику виникнення рецидиву кровотечі та ефективність розробленої програми лікування хворих на синдром Меллорі - Вейсса.

Методи дослідження.

Експериментальні, клінічні, лабораторні, рентгенологічні, ендоскопічні, ультрасонографічні, гістологічні, математичні та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна дослідження.

З нових наукових позицій розкритий причинно – наслідковий зв'язок синдрому Меллорі – Вейсса та фонових захворювань: хронічного гепатиту, грижі стравохідного отвору діафрагми, або недостатності кардії.

Отримано нові дані, щодо факторів, які впливають на ступінь важкості крововтрати: наявність хронічного гепатиту, грижі стравохідного отвору діафрагми, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, ступінь активності кровотечі за Forrest.

Вперше встановлено фактори, що мають достовірний вплив на виникнення рецидиву кровотечі та на їх основі розроблено математичну модель прогнозування ризику рецидиву кровотечі.

Розширено уявлення про патоморфологічні зміни езофагокардіального переходу та печінки при синдромі Меллорі-Вейсса. Встановлено, що зберігались загальні закономірності гістологічних змін стравоходу та шлунка в умовах хронічного гепатиту, що супроводжується портальною гіпертензією в експерименті та за результатами дослідження аутопсійного і біопсійного матеріалу хворих на синдром Меллорі – Вейсса. Виявлено, що у відповідь на підвищення портального венозного тиску в ділянці стравохідно - шлункового переходу відбувається виражене новоутворення судин. Такі новоутворені вени не мають повноцінної судинної стінки, котра значно потоншена, атрофована та схильна до розриву. Дегенеративні зміни стінок вен та кавернозна трансформація їх просвітів сприяють ерозійно - виразковим ураженням епітелію та виникненню кровотеч з езофагокардіальної ділянки.

Удосконалено методи консервативної гемостатичної терапії хворих на СМВ відповідно етіології та патогенезу захворювання (патент на корисну модель 100088 Україна, МПК (2015.01) А61К 31/100).

Удосконалено алгоритм лікувально – діагностичної тактики хворих на синдром Меллорі – Вейсса з урахуванням математичного моделювання прогнозу ризику рецидиву кровотечі.

Практичне значення отриманих результатів.

На основі результатів проведених досліджень оптимізовано схему діагностики та лікування пацієнтів з СМВ. Запропонована математична модель прогнозу ризику рецидиву кровотечі у хворих на СМВ, що характеризується високою чутливістю (90%) специфічністю (84,9%) та прогностичною валідністю. З урахуванням прогнозу ризику рецидиву кровотечі удосконалений лікувально - діагностичний алгоритм. Встановлення факторів ризику виникнення СМВ (хронічного гепатиту та грижі стравохідного отвору діафрагми, або недостатності кардії), що впливають на ступінь важкості крововтрати, зумовлюють необхідність застосування розробленої тактики консервативного лікування.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є особисто виконаною працею автора. Здобувачем самостійно проведено патентно - інформаційний пошук, аналіз літературних джерел, підкреслено актуальність, клінічну та наукову необхідність даної дисертаційної роботи. Автором особисто виконано експеримент на щурах з моделюванням хронічного гепатиту, що супроводжується портальною гіпертензією, зібрано матеріал для гістологічного дослідження. Автором самостійно проведений відбір, клінічне обстеження та лікування хворих. Здобувач провів науковий аналіз, обговорення отриманих результатів, сформулював основні положення дисертаційного дослідження, написав усі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації та провів статистичну обробку отриманих результатів дослідження.

Впровадження результатів дослідження.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», хірургічне відділення Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону м.Вінниця, хірургічного відділення №1 Хмельницької міської лікарні, а також в навчальний процес на кафедрі хірургії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Апробація результатів дисертації.

Матеріали дисертації висвітлено та обговорено на: III Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, 17-18 квітня 2012р., м.Вінниця; II науково-практичній конференції «Актуальні питання медицини залізничного транспорту» (присвяченій 65 річчю з дня заснування вузлової клінічної лікарні ст. Вінниця), м.Вінниця 2012р.; IV Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, 17-18 травня 2013р., м.Вінниця; V Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, 15-16 травня 2014р., м.Вінниця; Науково-практичній міждисциплінарній міжнародній конференції «Вісцero-васкулярний контінуум – фізіологія, патологія, клінічні прояви, шляхи корекції», 18-19 вересня 2014р., м.Ужгород; XXIII З'їзді хірургів України 21-23 жовтня 2015 р., м.Київ; Науково - практичній конференції «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії», 20 травня 2016р, м.Вінниця; II науково–практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії”, 2-3 березня 2017р., м.Вінниця; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії», 6-7 квітня 2017р., м.Харків.

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 11 друкованих праць, із них 5 статей – у фахових журналах, які рекомендовані ДАК України, серед яких 1

видання включено до міжнародних наукометричних баз, 6 – у вигляді тез в збірниках матеріалів з'їздів та науково-практичних конференцій. Отримано 1 патент на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках комп'ютерного набору, ілюстрована 12 таблицями, 50 рисунками. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, що включає кирилицею - 78 джерел, латиницею - 76 джерел.

Розділ 1. Сучасні погляди на механізми розвитку, клінічні прояви та підходи до лікування хворих на синдром Меллорі-Вейсса. (Огляд літератури)

1.1. Історичний огляд, причини та механізми розвитку синдрому Меллорі - Вейсса.

Вперше дане захворювання було описано в 1879р. Guinke [16], коли після смерті хворого від профузної шлунково - кишкової кровотечі на розтині були знайдені повздожні розриви кардіального відділу шлунку, як причина кровотечі. Більш детально дана патологія лише через 50 років зацікавила американського патолога George Kenneth Mallory та лікаря Soma Weiss, які в 1929р. описали 15 випадків важкої кровотечі спричиненої повздожними розривами слизової оболонки стравоходу, або стравохідно-шлункового переходу, якій передувала блювота у хворих на алкоголізм. Автори детально описали клініку, морфологічні особливості розривів слизової оболонки і підслизового шару, а також свої погляди на причину виникнення і патогенез даної патології. В 1932р. вони описали ще 6 випадків [16, 43, 115]. Інформації про даний синдром не було протягом майже 20 років, доки Palmer в 1952р. повідомив ще про 7 хворих. Тривалий час стравохідно-шлунковий розривно-геморагічний синдром вважали казуїстикою. Це було обумовлено важкістю діагностики, адже рентгенографія з контрастуванням через свою малу інформативність дуже рідко допомагала в діагностиці цієї патології. Діагноз могли лише підозрювати на основі анамнестичних даних та клініки кровотечі з верхніх відділів шлунково – кишкового тракту.

John P. Decker, Norman Zamcheck, Kenneth Mallory у 1953р. опублікували декілька статей про існування цієї патології серед хірургічних захворювань та найменували синдромом Меллорі – Вейсса [115].

В 1955р. E.C. Whiting, G. Barron вперше повідомили про успішне оперативне лікування 79-річного хворого з шлунково-кишковою кровотечею неясного генезу. При гастротомії в порожнину шлунку був введений

сигмоскоп та герметизований кисетним швом. Візуально було виявлено повздожній розрив слизової оболонки кардії по малій кривизні. Розрив було ушито і кровотеча зупинена.

З появою гастроскопії СМВ був вперше прижиттєво діагностований у 1956р., про що свідчать публікації I.T. Hardy [16]. Перше повідомлення про успішний ендоскопічний гемостаз при даній патології з'явилися в середині 1970 років [31].

Виникнення повздожніх розривів слизової оболонки і глибше розташованих шарів стравохідно-шлункового переходу G. Mallory та S. Weiss пояснювали натужним блюванням при переповненому шлунку і зімкнутому воротарі, коли гостро та в великій мірі підвищується тиск в кардіальному відділу шлунку, стравоході, що призводить до їх дилатації. Наслідком цього є розрив слизового та підслизового шарів, ушкодження підслизового судинного сплетення, а в важких випадках і глибше розташованих більшого калібру судин та появи гострої кровотечі.

В 1961р. M. Atkinson, M.V. Bottrill моделювали механізм розриву слизової оболонки стравохідно-шлункового переходу на трупах. Перекривши стравохідний отвір нагнітали в шлунок повітря, з метою підвищення внутрішньошлункового тиску. При досягненні тиску 130-150 мм.рт.ст. розрив слизової оболонки кардії відбувався в половині випадків, а при підвищенні його до 200 мм.рт.ст. – у всіх дослідах. Автори також вимірювали внутрішньошлунковий тиск, що створюється у хворих під час блювоти та виявили, що він досягає 150, а іноді 200 мм.рт.ст.

В експериментах на трупах Н. Bellman і співавтори (1974р.) показали, що тиск необхідний для розриву стінки шлунку залежить від віку померлого (від 217 мм.рт.ст. у віці 4-6 років до 60 мм.рт.ст. у віці 83 роки). При цьому в дорослих розриви були, як правило, більш глибокі. Автори виявили, що товщина підслизового шару в дорослих складає 1/3-1/5 м'язового, а у дітей обидва шари мають однакову товщину.

Слід відмітити, що на рівні землі нормальний атмосферний тиск складає 760 мм.рт.ст. = 1033,6 см.вод.ст. = 1атм. Надлишковий тиск в порожнинах, посудинах, органах людини вимірюють від умовного нуля, за який приймають атмосферний тиск рівний 1атм. Максимальний фізіологічний тиск в стравоході складає 49,5 мм.рт.ст. Порожній шлунок людини має об'єм близько 50 мл. Його порожнина заповнена повітрям і тиск в ньому відповідає внутрішньочеревному, який в людини складає 5,3 – 13,6 см.вод.ст. Максимальний базальний тиск в шлунку людини складає 5-10 см.вод.ст. Під час кожного шлункового скорочення він підвищується до 30-50 см.вод.ст, а інколи до 60-100 см.вод.ст., тобто тиск в шлунку коливається [64, 80].

Світовою спільнотою прийнята теорія виникнення розривів внаслідок підвищення внутрішньошлункового тиску. Але постає питання: чому розриви виникають саме в кардіоезофагальній ділянці, чому вони мають саме повздожнє розташування і чому не виникають розриви при інших станах пов'язаних з блюванням?

При позивах до блювоти та в наступному акті блювоти відбуваються синхронні рухи діафрагми (опущення), водночас відбувається напруження м'язів передньої черевної стінки, що спричинює підвищення внутрішньочеревного тиску, а отже і тиску на стінки шлунку та підвищення внутрішньошлункового тиску. Евакуація шлункового вмісту в дистальному напрямку не відбувається у зв'язку із спазмом воротаря, а навпаки шлунковий вміст закидається в проксимальні відділи. Відбувається накопичення його в фундальному відділі з його розширенням і зміщенням в лівий піддіафрагмальний простір. Велике значення має кут Гіса, який зменшується за рахунок припідняття і витягування кардії. В подальшому шлунковий вміст закидається в ділянку стравохідно-шлункового переходу та стрімко переміщується в проксимальні відділи стравоходу [61].

Р. Heitmann і N. Moller (1971) показали, що кардіальний жом, фізіологічний сфінктер, в середині якого розміщений стравохідний отвір, являє собою зону на яку впливає більш високий тиск (приблизно на 10,5

мм.рт.ст. більший ніж ділянка дна шлунку). Логічно припустити, що при блювоті стравохідно-шлунковий сфінктер знаходиться під більшим тиском, ніж інші відділи шлунку.

Н. Bellman і співавтори (1974) пояснюють причину типової локалізації розривів фізичним законом Лапласа, згідно якого, при однаковому тиску зсередини, прагнення до розтягнення стінки різної форми посудини різна. У циліндра вона вдвічі більша, ніж у шара. Ймовірно, цей закон дійсний і для біологічної моделі. Таким чином згідно закону Лапласа ($T=P \cdot R$, де T – сила натягу оболонки шлунку, P – внутрішньопорожнинний тиск, R – радіус оболонки) найбільша сила натягу T , у зв'язку з більшим радіусом, припадає на проксимальний відділ, окрім того, стравохідно-шлунковий перехід являється фіксованим, малорухомим. Тож при миттєвій інтраорганій та інтраабдомінальній гіпертензії реалізація надлишкового тиску відбувається саме в цій зоні. Згідно закону Лапласа, циліндр при розтягненні розривається в повздовжньому напрямку. Відомо, що складки слизової оболонки розташовані в цій зоні в такому ж напрямку, в якому, як правило, відбуваються її розриви [61].

Слід також відмітити, що вміст шлунку являє собою достатньо однорідну кашеподібну масу, з постійною густиною, основу якої складає вода. При цьому в ділянці дна шлунку завжди знаходиться деяка кількість газів. Здатність до стиснення у газу більша в багато разів ніж у рідини, що слугує додатковим компенсаторним фактором при розтягненні стінки.

Поділивши стравохідно-шлунковий перехід на 4 сектори встановлена закономірність переважної локалізації розривів. Сектором стінки стравохідно-шлункової зони названо фрагмент на відстані від 1,5 см доверху і донизу від кардіального отвору стравоходу, що знаходиться між двома взаємно - перпендикулярними вертикальними площинами, що проходять крізь вісь циліндра стравохідної трубки під кутом 45° до сагітальної і фронтальної площини.

В біомеханіці виникнення розривів при синдромі Меллорі – Вейсса має значення, як різна товщина стінок стравоходу і шлунку в даному відділі ШКТ, так і характер фіксації, що і визначає різну величину пружних властивостей цих секторів. Передній і лівий сектори езофагокардіальної зони вільні, так як вони на відміну від правого і заднього не фіксовані зв'язками. Імовірно, сила, що виникає під впливом надлишкового тиску в напрямку передньо - лівого сектору місця переходу стравоходу в шлунок, компенсується квазіпружною силою $F' = \alpha \cdot \Delta S$, де F' - сила, з якою стінка шлунку прагне повернутися в першочергове положення, ΔS – зміна площі поверхні шлунку, зумовлена його розтягненням, α – коефіцієнт пропорційності, що характеризує здатність тканин шлунку розтягуватись в передньо - задньому напрямку. Наявність газів в ділянці лівого сектору і дна шлунку призводить до зменшення сили розтягування F , що зумовлена надлишковим тиском та діє на стінки шлунку в передньо-лівому напрямку, так як частина сили йде на стиснення газів. Існує критичне значення квазіпружної сили $F^{кр}$, що дорівнює значенню сили розтягування F , під дією якої відбувається розрив шарів стінки езофаго - кардіального відділу ШКТ в даному напрямку, коли подальше наростання F' неможливе, так як еластичність тканин обмежена. При цьому розрив в лівому секторі (з тоншою стінкою) відбувається при меншому тиску, ніж розрив в передньому секторі, де футлярні шари більш масивні [70].

Зовсім інші закономірності спостерігаються в правому і задньому секторах, які фіксовані зв'язками: до діафрагми за допомогою діафрагмально-стравохідної (lig. Phrenicoesophageum), правою і лівою шлунково - діафрагмальною зв'язками (lig. Gastrophrenicum dexter et sinister), до печінки – печінково - шлунковою (lig. Hepatogastricum), до підшлункової залози – верхньою шлунково-підшлунковою (lig. Gastropancreaticum superior), що приєднуються до правої частини стравоходу і шлунку. Тому критичне значення квазіпружної сили в напрямку правого і заднього сектора менші, ніж в напрямку переднього і лівого: $F^{кр}_{\text{правий-задній}} < F^{кр}_{\text{передній-лівий}}$. Цьому факту

також сприяє однакова довжина абдомінальної частини стравоходу спереду і справа, що перевищує довжину цієї частини стравоходу зліва. Так як тиск в напрямку правого і заднього секторів більший, ніж в напрямку переднього і лівого, а здатність тканин до розтягу в право - задньому напрямку ослаблена через наявність зв'язкового апарату, то розрив тканин відбувається саме в право-задньому секторі езофагокардіальної ділянки. [70]

На даний час безсумнівною першопричиною розривів при СМВ вважають різке підвищення внутрішньошлункового тиску, причиною якого, в більшості випадків, є блювота, в основному пов'язана з алкогольною інтоксикацією [51, 124]. Щодо інших причин блювоти, то вони зустрічаються значно рідше: харчова токсикоінфекція (2,1%), сильний головний біль (1%), гіпертонічний криз (1,5%), загострення хронічного чи гострий холецисто - панкреатит (1,1% - 2,7%), цукровий діабет (1%), гостра кишкова непрохідність (0,5%), та ін. Разом з цим розвиток СМВ зустрічається при переїданні (4,95% - 7%), надмірному фізичному навантаженні (1,49% - 2,1%), тривалому натужному кашлі (0,6% - 2%), у тому числі при приступі бронхіальної астми (0,5%), при тупій травмі живота (0,7%), акті дефекації (0,99%), закритому масажі серця [3, 33, 53, 62, 92, 135].

В літературі описані рідкісні випадки розвитку СМВ. Зокрема описано розвиток СМВ при герпетичному езофагіті, 2 випадки при езофагеальному інтрамуральному псевдодивертикульозі. А. J. Pikarsky і співавтори описали випадок СМВ у чоловіка після тривалого періоду плавання і наступного тривалого польоту літаком [93]. Причинами розвитку СМВ автори вважають централізацію гемодинаміки при плаванні та зниження тиску при польоті. Дещо частіше в літературі зустрічаються випадки виникнення СМВ після виконання черезстравохідної ехокардіографії [96]. Хоча ми не вважаємо, що ці випадки можна називати істинним синдромом Меллорі-Вейсса, а швидше ятрогенним ушкодженням стравоходу при виконанні даної маніпуляції [6, 43, 87, 90, 95, 105, 106].

Інколи СМВ зустрічається у дітей [127]. Описані випадки захворювання навіть у новонародженого віком 3 тижні, у якого, після приступу гикавки, виникла шлунково кишкова кровотеча. За допомогою ФЕГДС діагностований СМВ. Згідно даних літератури частота СМВ серед інших ШКК у дітей складає 0,3%. Хоч це і вкрай рідкісна патологія у дітей, але потрібно про неї пам'ятати при діагностиці ШКК [9, 94, 122, 131, 149].

1.2. Етіопатогенетичні чинники та статистичні дані синдрому

Меллорі - Вейсса.

Вищеописані механізми не дозволяють в повній мірі висвітлити етіопатогенез СМВ. Адже підвищення внутрішньошлункового тиску в переважній більшості випадків не призводить до виникнення розривів у хворих з гострим панкреатитом, тонкокишковою непрохідністю, гострою кишковою інфекцією, у вагітних з ранім токсикозом та ін. Саме ці факти приводять до думки про існування додаткового, морфологічного, субстрату для виникнення стравохідно-шлункового розривно-геморагічного синдрому, що на теперішній час не викликає сумнівів у світової наукової медичної спільноти.

Аналізуючи вітчизняну та зарубіжну літературу, можна зробити висновок, що на теперішній час не існує єдиної, чіткої обґрунтованої думки щодо морфологічних передумов виникнення СМВ. Погляди різноманітні, часто розбіжні з цього приводу.

Отже, необхідно розглянути супутню патологію у цих хворих, що зустрічається найчастіше, так звані фонові захворювання. Серед них в літературі найчастіше зустрічаються захворювання шлунково-кишкового тракту [41, 119, 143]. За даними різних досліджень у хворих на СМВ супутньо виявляють виразкову хворобу шлунку та ДПК (2,97% - 40,5%). Зокрема значно частіше зустрічається виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (6,2% - 33,5%), в той час, як виразкова хвороба шлунку рідше (0,2% - 7%) [3, 7, 31, 33, 38, 55, 59, 61]. Хронічний гастрит спостерігається у 14,5% –

28,44% хворих [7, 55, 61]. Деякі дослідники відмічають високий відсоток наявності атрофічного гастриту у хворих СМВ – 36,9% - 77,2% і вважають його наявність одним з етіологічних факторів [31, 33]. Ерозивний гастрит зустрічається у 2,22% - 14% [7, 38, 55]. Досить часто серед фонових захворювань зустрічаються езофагіти (3,56% - 47,7%) [7, 31, 38, 55]. У патогенезі СМВ вагомим фактором деякі дослідники вважають наявність у хворих грижі стравохідного отвору діафрагми, що за їхніми даними зустрічається у 14% - 63,6% випадків [3, 31, 33, 55, 59]. При цьому грижі, як правило, невеликих розмірів та ковзні, майже завжди супроводжуються розвитком гастроєзофагальної рефлюксної хвороби. Водночас з цим недостатність кардіального сфінктера в деяких дослідженнях відмічають до 100% хворих [3, 33, 59]. Інші автори до етіологічних факторів розвитку СМВ відносять наявність у хворих патології печінки з розвитком портальної гіпертензії. Так, цироз печінки знаходять у 3,3% - 23% хворих [3, 31, 55], в той же час наявність варикозно розширених вен стравоходу у 2,22% - 9% хворих [7, 55]. Водночас в структурі шлунково-кишкових кровотеч у хворих з цирозом печінки СМВ, як джерело кровотечі, займає незначну частку – 1,5 – 6,35% [84, 146].

Багато дослідників вказують на дистрофічні та атрофічні зміни слизової оболонки стравоходу та шлунку у хворих з СМВ. Деякі автори відзначають розвиток атрофічного гастриту, як передумови розвитку СМВ. Інші вважають причиною дистрофічних змін ГЕРХ, ГСОД [128].

Останнім часом все більшу увагу приділяють наявності субклінічної портальної гіпертензії у цих хворих. Так, згідно даних різних досліджень у хворих СМВ наявна транзиторна, або стійка портальна гіпертензія, наслідком якої є структурна перебудова гематомікроциркуляторного русла зони езофагокардіального переходу у вигляді підслизового варикозу. Це зумовлює венозний застій, порушення трофіки та розвиток портальної гастропатії, що і призводить до слабкості слизової оболонки [4, 8, 18]. Є поодинокі дослідження, що вказують на гіперплазію G-клітин слизової оболонки

шлунку у 33,3% хворих. При цьому з рецидивною кровотечею гіперплазія G-клітин зустрічається у 80% хворих. Це свідчить про наявність ще одного фактора ризику розвитку СМВ, особливо ризику рецидиву кровотечі, а також про системний характер захворювання [64].

Щодо ролі мікроорганізмів, які функціонують на слизовій оболонці шлунку думки різних дослідників суперечливі. Так, одні автори, віддають вагому роль в етіології СМВ обсіменінню слизової *H. Pylori* [123], вказуючи на мікробний поліморфізм з переважанням *E. Coli*, *Streptococcus β-haemoliticus*, *Klebsiella pneumonia*, *Candida albicans* [64]. Інші ж відмічають відсутність вірогідної різниці мікробної флори у хворих з диспепсією та хворих на СМВ [32].

Згідно даних деяких досліджень СМВ протікає на фоні вторинного імунodefіциту, з автоімунними реакціями, інтенсивність яких корелює з тяжкістю перебігу захворювання, рецидивами кровотеч, запально - атрофічними змінами слизової оболонки стравоходу та шлунку [64].

Безумовно поєднання вищеописаних етіологічних факторів може бути ще більш вагомою рушійною силою у розвитку СМВ.

Серед хворих з СМВ переважну більшість складають особи чоловічої статі (75% - 90%). Хоча дана патологія зустрічається у будь якого віці, все ж найчастіше хворіють особи працездатного віку (70% - 75%) [150, 152].

За локалізацією розривів переважає розташування в стравохідно-шлунковому переході 58% - 76,8%, приблизно порівно в дистальній частині стравоходу 7,6% - 19,7% та кардіальному відділі шлунку 6,7% - 23% [4, 13, 31, 38, 55]. Найбільш часто розриви локалізовані на задній та правих стінках 55% - 74,8% [4, 8, 59, 99]. Поодинокі розриви зустрічаються у 63,5% - 80% випадків, в той час як 2 і більше розривів у 20% - 36,4% [4, 26, 31, 55].

Для визначення глибини розривів використовують класифікацію Н. Bellman (1974р.):

I ступінь – обмежений слизовим шаром

II ступінь – обмежений слизовим і підслизовим шаром

III ступінь – розрив аж до м'язового, або серозного шару

I ступінь зустрічається у 52% - 67,4%, II ступінь у 29% - 47,7%, III ступінь у 1% - 3,6% [8, 31, 55, 59].

Синдром Меллорі – Вейсса в більшості випадків супроводжується легким ступенем крововтрати, а саме: I ступінь крововтрати зустрічається у 36% - 80%; II ступінь у 17% - 37%; III ступінь у 2,9% - 27% [31, 38, 55].

Для оцінки стану гемостазу запропонована модифікована щодо СМВ шкала за Forrest [18]:

F_{Ia} – струменева пульсуюча (артеріальна) кровотеча, що дозволяє візуалізувати джерело;

F_{Ib} – млява (венозна) кровотеча;

F_{Ic} – підтікання крові з-під фіксованого згортка, що знаходиться в ділянці розриву;

F_{Id} – масивна кровотеча, що перешкоджає візуалізації джерела.

F_{II} – ознаки кровотечі, що відбулася:

F_{IIa} – тромбована судина в ділянці розриву;

F_{IIb} – фіксований згусток в ділянці розриву;

F_{IIc} – сліди гемосидерину в розривах та в навколишніх тканинах.

F_{III} – ознаки кровотечі відсутні (розрив вкритий фібрином).

Згідно шкали, за даними різних досліджень, стан гемостазу у пацієнтів при зверненні відповідає: F_I – 12% - 59,8%; F_{II} – 35,4% - 76%; F_{III} – 5,4% - 48,8% [4, 26, 54, 55, 59].

1.3. Особливості клінічного перебігу, діагностики, тактичних підходів в лікуванні СМВ.

Клініка синдрому Меллорі – Вейсса тотожна з клінікою шлунково-кишкової кровотечі з верхніх відділів ШКТ з інших джерел. Однак, існують свої особливості [139]. Так, «візитною карткою» СМВ можна назвати блювоту з домішками свіжої крові, якій передувала одно - чи кількаразова блювота шлунковим вмістом. Загалом блювота, як перша ознака СМВ

зустрічається у 82,2% - 96% випадків. Блювота часто буває вмістом по типу кавової гущі. Що характерно для СМВ і не характерно для інших ШКК, мелена зустрічається лише у 29,7% - 32% випадках [31, 33, 55]. Окрім цього анамнестично СМВ супроводжується загальною слабкістю, головокружінням, сонливістю, спрагою, нудотою, мерехтінням «мушок» перед очима, та ін. При об'єктивному огляді відмічається гіпотонія, тахікардія, блідість шкірних покривів та слизових. Ступінь вираженості клінічних ознак прямопропорційно залежить від ступеню крововтрати. Розвиток геморагічного шоку та поліорганної недостатності є кінцевою клінічною ознакою СМВ. Лабораторно також спостерігається схожість з іншими ШКК з верхніх відділів ШКТ.

В діагностиці використовуються загально-клінічні лабораторні методи обстеження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограма. Визначається дефіцит об'єму циркулюючої крові, шоківий індекс та ін. На теперішній час ключову роль в діагностиці відіграє виконання невідкладної езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) з метою верифікації діагнозу, встановлення ступеня активності кровотечі та можливості виконання ендоскопічного гемостазу у випадку потреби [104, 128].

Існує думка про необхідність дуплексного сканування лівої шлункової артерії для оцінки кровопостачання та динаміки зміни товщини стінки кардіоезофагальної ділянки [81]. Досліджено, що при СМВ відбувається потовщення стінки стравоходу, шлунку на 2 - 3 добу після кровотечі з поступовим наближенням товщини до вихідної на 6 - 8 добу. При цьому змінюється і кровотік даної ділянки з нормалізацією на 6 - 8 добу: підвищення пікової систолічної швидкості кровотоку та зниження індексу резистентності кровотоку лівої шлункової артерії. Встановлено, що відсутність тенденції до зменшення товщини стінки та нормалізації показників кровотоку кардіоезофагального переходу на 6 - 8 добу

захворювання є прогностичним критерієм ризику розвитку повторної кровотечі [58].

До появи фіброезофагогастроуденоскопії (ФЕГДС) існував такий діагностичний метод, як R-графія шлунку з контрастуванням. Цей метод є вкрай неінформативним на даний час при цій патології. Хоча, інколи, навіть в теперішній час, СМВ діагностують при виконанні R-графії шлунку з контрастуванням.

Синдром Меллорі - Вейсса, як і будь яка інша кровотеча шлунково-кишкового тракту, потребує невідкладних заходів діагностики та лікування.

Лікувальна тактика хворих на СМВ полягає в досягненні остаточного гемостазу, профілактиці рецидивів кровотечі та подальшому загоєні дефектів езофаго - кардіального переходу [42, 50, 68, 114]. Згідно сучасних підходів лікування складається з консервативної гемостатичної, інфузійної, протишокової терапії та ендоскопічного гемостазу в разі потреби [86, 89, 91]. Лише за неефективності зазначених засобів потрібно виконувати оперативне лікування. Тим не менше, більшість пацієнтів не потребують виконання ендоскопічного гемостазу, так як гемостаз та загоєння розривів вдається досягти за допомогою консервативної терапії. Існують дослідження в яких описується метод прогнозування необхідності в переливанні препаратів крові, ендоскопічних втручаннях, чи оперативному лікуванні на основі об'єктивних показників гемодинаміки – шкала Глазго – Блетчфорда [102, 112, 120]. Згідно їхніх даних 50 % пацієнтів що мають ≥ 6 балів потребуватимуть вищеописаних втручань [88, 130]. Лікування розпочинається з інтубації та декомпресії шлунку та подальшої езофагогастроуденоскопії.

В разі наявності шоку, необхідно першочергово провести заходи спрямовані на стабілізацію гемодинаміки хворого [132]. Ендоскопічний гемостаз необхідно виконувати при активній кровотечі [104, 118]. Ми не знайшли чітких рекомендацій стосовно необхідності ендоскопічної терапії в хворих з нестійким гемостазом [98, 114, 117]. Проте розділяєм думку деяких

авторів про необхідність використання ендоскопічного лікування при наявності факторів ризику рецидиву кровотечі, таких як наявність портальної гіпертензії, коагулопатії та ін.[129].

Запропоновано більше 50 методик ендоскопічної зупинки кровотеч [11, 46], щорічно з'являються нові або модифікуються існуючі способи впливу на джерело кровотечі. Незважаючи на різноманіття мініінвазивних способів гемостазу, як правило, в кожній клініці застосовується не більше 2–3 методик, що пов'язано не стільки з конкретними показаннями та протипоказаннями до застосування методів ЕГ, скільки з відсутністю відповідного оснащення та фахівців для надання необхідної допомоги. При СМВ описано використання наступних методів ендоскопічного гемостазу:

1) ін'єкційні:

- розчин адреналіну в розведенні 1:10000; 1:20000;
- склерозанти.

2) абляційні:

- контактні: термокоагуляція, радіохвильова та електрокоагуляція;
- неконтактні: аргано-плазмова коагуляція.

3) механічні:

- лігування латексними кільцями;
- кліпування.

Основним завданням ендоскопії при кровотечі, обумовленій СМВ є :

- зупинка кровотечі, що продовжується;
- профілактика рецидиву кровотечі;
- пришвидшення термінів епітелізації дефектів слизової.

Методи ендоскопічного лікування активних кровотеч при СМВ, що найбільш часто використовуються є ін'єкційна терапія, контактна термокоагуляція, аргано - плазмова коагуляція, кліпування та лігування латексними кільцями [97]. Щодо вибору методу ендоскопічного гемостазу (ЕГ) єдиної думки немає. Нами проаналізовані ефективність та результати використання ЕГ за даними літератури (Табл. 1.1). В багатьох дослідженнях

не використовується монотерапія. Автори дотримуються диференційованого підходу до вибору методу гемостазу в залежності від місцевого статусу та часто використовують їх різноманітні поєднання. Маючи в арсеналі різні методи ендоскопічного гемостазу, доцільно їх використовувати зважаючи на стан місцевого гемостазу. Вибір окремого методу ендоскопічного гемостазу, або їх комбінації для конкретного хворого слід виконувати у відповідності з характеристиками джерела кровотечі та гемостатичними особливостями самого методу. Адже використання певних методів при неблагоприємному місцевому гемостазі може стати причиною невдачі, або навіть і збільшення кровотечі [154]. При малоефективності одного з методів ендоскопічного гемостазу доцільно доповнювати його іншим.

Поодинокі дослідження вказують на переваги того чи іншого методу, але мала кількість досліджених випадків не дають вичерпної відповіді на питання вибору методу ендоскопічного гемостазу [101].

Ін'єкційний метод – полягає в виконанні ін'єкцій лікарських препаратів в ділянці кровотечі. Зупинка кровотечі відбувається, як за рахунок механічного здавлення судини, так і внаслідок фармакологічної дії використаного препарату (вазоконстрикція, агрегація тромбоцитів, склерозування та ін.). В ендоскопічній ін'єкційній терапії використовуються різні препарати, але адреналін розведений у фізіологічному розчині використовується найбільш часто. Також використовується введення склерозантів, 96% етанолу, амінокапронової кислоти та навіть звичайного фізіологічного розчину. Ін'єкційна терапія є простою у виконанні та відносно не дороговартісною методикою. Однак, використання адреналіну для ін'єкційної терапії може призводити до серцево - судинних ускладнень, таких як шлуночкова тахікардія. Це пояснюється попаданням в системний кровотік минувши першу печінкову трансформацію. Ін'єкційної терапії розчином адреналіну слід уникати у пацієнтів з анамнезом захворювання коронарних артерій. Механічне стиснення кровоточивої судини навколишніми тканинами є найбільш істотним фактором при лікуванні кровотеч даним методом.

Ін'єкційна терапія при СМВ дає можливість досягти первинного гемостазу до 100 %, але рівень рецидиву кровотечі може сягати від 5,8% до 44% [116, 144]. Деякі дослідження показали, що ін'єкції адреналіну, як монотерапії активної кровотечі можуть привести до збільшення повторних кровотеч у порівнянні з механічним гемостазом або комбінованою терапією. Тому ін'єкційна терапія, як монотерапія, не повинна використовуватись як метод гемостазу першої лінії.

Описано дослідження в якому з метою ендоскопічного гемостазу при активній кровотечі спричиненій СМВ використовувалась рідинна діатермокоагуляція в поєднанні з ін'єкційною терапією тканин навколо джерела кровотечі розчином амінокапронової кислоти. Після досягнення гемостазу на дефект слизової наносився гранульований сорбент (діовен, або гелевін). Дренуючі сорбенти володіють вираженими неспецифічними гемостатичними властивостями за рахунок підтримки вологого середовища, збереження бікарбонатного бар'єру і таким чином зниження ризику лізису тромбу під дією соляної кислоти. В результаті створюються благоприємні умови для репаративних процесів. За результатами дослідження первинний гемостаз вдалось досягти у 93,5 % випадків. Рецидиви кровотечі спостерігались у 6,5 %, оперативне лікування знадобилось 1,9 % хворим, летальність 3,9 % [11].

Метод аплікації лікарських препаратів полягає в нанесенні на місце кровотечі плівкоутворюючих полімерів з метою захисту від дії кислотного – пептичного фактору. За допомогою цього методу також виконують нанесення денатуруючих агентів, які сприяють згортанню крові та фіксації згортка крові. Недоліком даної методики є низька ефективність при активній кровотечі.

Електрокоагуляція полягає у використанні електричного струму, під дією якого відбувається термічне скорочення колагену судинної стінки і навколишніх тканин, потовщення стінки судини та звуження її просвіту, утворення фібринового тромбу. При електрокоагуляції можливе одночасне

застосування тепла і тиску. Метод високоефективний, але має ряд своїх недоліків. Ефективність коагуляції в мокрому полі, такому як активна кровотеча, зменшується, так як рідина швидко розсіює тепло. Недоліком даного методу є наявність прямого контакту, отже вірогідність ураження великої площі живих тканин, що може призвести до збільшення кровотечі чи перфорації органу. Важливу роль відіграє правильне розташування коагулятора, використання біполярної коагуляції. Однак повторні коагуляції несуть ризик трансмурального ушкодження і перфорації стравоходу, через відносно малу товщину стінки стравоходу і відсутність серозної оболонки. Також доведено, що використання даного методу викликає більш виражені гемодинамічні зміни езофаго-кардіального переходу ніж кліпування чи місцеве зрошення [58]. Описано поєднання діатермокоагуляції зі зрошенням розчинами гемостатиків та послідовним нанесенням на місце розриву плівкоутворюючих речовин. При цьому частота рецидивів кровотеч складає 13,6 % [45].

Аргоно - плазмова коагуляція – електрохірургічний, монополярний, безконтактний метод впливу на біологічні тканини високочастотним струмом за допомогою іонізованого і, як наслідок, електропровідного аргону – аргонової плазми. Цей метод має суттєву перевагу над електрокоагуляцією, так як є безконтактним та зумовлює швидку коагуляцію і утворення тонкого шару надійного струпу, має лише поверхневу дію. Це значно зменшує вірогідність розвитку ускладнень та забезпечує надійний гемостаз. Ці фактори в свою чергу різко зменшують ризик пошкодження небажаних тканин і перфорації. Особливість методу також полягає в здатності досягати гемостазу в важкодоступних місцях. Недоліком є необхідність утримання постійної відстані між зондом та ділянкою коагуляції, що не завжди можливо за умов перистальтики. Останні дослідження показують високу ефективність методу з можливістю досягнення первинного гемостазу до 100 % випадків при відсутності рецидивів кровотечі [103, 151].

До найбільш ефективного та надійного способу ЕГ низка авторів відносить метод ендокліпування шляхом фіксації на джерелі кровотечі танталових кліпс. Для зупинки кровотечі перевагу віддають кліпсам, дистальний кінець яких зігнутий під гострим кутом. Механізм гемостатичного впливу фіксованими кліпсами розцінюється як аналог хірургічного шва. Ендоскопічне кліпування є доволі простим у використанні методом для лікування кровотеч з нефіброваних тканин, такі як СМВ, або синдром Дюлафуа. Проте, через розташування СМВ у гастроезофагальному переході, розміщення гемокліпс є складним завданням. Цей метод гемостазу можна успішно використовувати при глибоких дефектах. Існує 2 види кліпування: 1) зближення країв розриву, починаючи з каудального до цефалічного кінця; 2) кліпування чітко візуалізованого джерела кровотечі [28]. Недавні дослідження показують високу ефективність методу [141–141] та низький відсоток рецидивів кровотеч.

Основна перевага ендоскопічного лігування є його технічна простота в порівнянні з іншими процедурами. Цей метод гемостазу гарно зарекомендував себе при кровотечах з варикозно розширених вен стравоходу. Ендоскопічне лігування використовується при кровотечі з нефіброваних тканин, при цьому ризик перфорації стравоходу майже відсутній. Згідно останніх досліджень цей метод гемостазу є високоефективним [137] та має нижчий ризик розвитку рецидиву кровотечі у порівнянні з кліпуванням.

В дослідженні Young-Seok Cho вказано на відсутність суттєвої різниці в результатах лігування та кліпування, водночас відмічається можливість досягнення первинного гемостазу до 100 % та розвитку рецидивів кровотеч 6 – 10 % [108]. Інше дослідження S. Lecleire вказує на перевагу ендоскопічного лігування над кліпуванням у зв'язку з відсутністю рецидивів кровотеч - 0 % проти 18 % [109]. Водночас відмічається вища ефективність і кліпування і лігування в профілактиці рецидивів кровотеч порівняно з ін'єкційною терапією [107]. При неефективності ендоскопічного гемостазу додатково

виконується транскатетерна емболізація лівої шлункової артерії. Слід мати на увазі, що дана методика несе ризик розвитку гострих виразок кардії у зв'язку з порушенням трофіки. Це ускладнення частіше виникає на попередньо оперованому шлунку та небезпечно розвитком кровотечі з нового джерела. Описані випадки комбінації методів кліпування та лігування при СМВ. Виконано кліпування країв великого розриву та досягнення стійкого гемостазу при рецидиві кровотечі шляхом зведення його країв за допомогою нейлонової петлі затягнутої навколо кліпс [100, 145].

Описано також використання радіохвильового ендоскопічного гемостазу. Радіохвильовий ендоскопічний гемостаз здійснюється за допомогою тепла, яке утворюється в тканинах при проходженні через них направлених високочастотних хвиль, що виходять з активного електроду. При цьому утворюється компактний шар поверхневого некрозу з мінімальними змінами глибше розташованих шарів [47]. Особливостями методики є відсутність ефекту приварювання тканини до електроду. Це досягається завдяки тому, що сам електрод не нагрівається, але забезпечує нагрівання клітин та їх руйнування. Результати поєднання радіохвильової коагуляції та ін'єкційної терапії дають можливість забезпечити первинний гемостаз у 86 % хворих на СМВ. Рецидиви спостерігаються у 13,9 % пацієнтів при ефективності повторного ендоскопічного гемостазу 80 %, потребі оперативного лікування у 2,8 % та летальності 2,8 % [55].

У своєму дослідженні Ю.М. Панцирев (2003р.) та ін. вказують на необхідність диференційованого підходу до вибору методу ендоскопічного гемостазу. Так, при активній кровотечі, при неможливості чітко диференціювати кровоточиву судинну рекомендують використовувати ін'єкційну методику. У разі чіткої візуалізації судини можливе використання термічного методу. В разі наявності глибоких розривів до м'язового шару доцільно використовувати аргано - плазмову коагуляцію. Також при глибоких розривах та наявності крупних тромбованих судин доцільним є кліпування цих судин, або самого дефекту. Використання даних принципів

дало можливість зменшити кількість рецидивів кровотечі до 4 %, необхідність в оперативному лікуванні зменшилась до 0,4 % та летальності 4,7 % [31].

А.Е. Борисов та ін. (2011р.) використовували диференційований підхід до гемостазу: ін'єкційний, термічний (діатермокоагуляція та аргоноплазмова коагуляція), механічний (кліпування кровотокової судини, лігування зони розриву латексними кільцями) та комбіновані методики. За результатами первинний гемостаз був досягнутий у 100 % випадків. Рецидиви кровотечі виникли у 11,4 % хворих. Повторний гемостаз ефективний у 87 %, необхідність оперативного лікування 1,5 %, летальність 0,58 % [30].

Таблиця 1.1

**Порівняння досліджень ефективності різних методик
ендоскопічного гемостазу при СМВ**

Автори	К-сть пацієнтів	Ступінь гемостазу	Метод гемостазу	Ефект-сть первинного гемостазу	Рецидив кровотечі	Ефективність вторинного гемостазу	Оперативне лікування	Летальність
Баткаєв А.Р. [10]	31	FІа,b	Ін'єкційна+діатермокоагуляція+зрошення сорбентом	93,5%	12,9%	83,3%	3,2%	6,4%
Субулка В. [103]	11	FІа,b FІІа,b	Аргоноплазменна коагуляція, ін'єкційна	100%	0	-	0	0
YS. Cho [108]	20	FІа,b	Лігування	100%	10%	100%	0	0
	21		Кліпування	100%	6%	100%	0	0
S.Lecleire [109]	29	FІа,b	Лігування	100%	0	-	-	-
	27	FІІа	Кліпування+ін'єкційна	100%	18%	83%	0	0
Р. Б.Мумладзе [55]	50	FІа,b	Ін'єкційна	58%	42%	71%	12%	8%
	36	FІІа,b FІІІ	Радіохвильова+ін'єкційна	86%	13,9%	80%	2,8%	2,8%
Ю. М.Панцырєв [31]	90	FІа,b	Ін'єкційна+термічна	100%	7,8%	-	1,1%	5,6%
	137	FІІа,b	Аргоноплазмова коагуляція Кліпування	100%	2,9%	-	0	5,8%
А. Е.Борисов [30]	171	FІа,b	Ін'єкційна Діатермокоагуляція Аргоноплазмова коагуляція Лігування Кліпування Комбіновані методики	100%	11,4%	87%	1,5%	0,58%

Проаналізувавши публікації з результатами ендоскопічної гемостатичної терапії (Табл. 1.1), можна сформулювати загальну тенденцію щодо вибору методу гемостазу.

При активній кровотечі та неможливості чіткої візуалізації кровоточивої судини можна користуватись ін'єкційним методом [65]. Ін'єкційна терапія, як монотерапія, не повинна використовуватись як метод гемостазу першої лінії. В наступному його слід доповнювати іншими методами ендоскопічного гемостазу. При можливості перевагу слід надавати неконтактним методам. При наявності глибоких розривів та великокаліберної тромбованої судини доцільно використовувати кліпування судини. У разі неможливості чіткої візуалізації джерела кровотечі у зв'язку з певними анатомічними особливостями розташування тріщин доброго результату можна досягти завдяки аргоно-плазмовому методу коагуляції. Аплікаційний метод гемостазу не доцільно застосовувати при активній кровотечі. Ефективність цього методу можна спостерігати в разі неактивної капілярної кровотечі. Використовувати електрокоагуляцію слід з обережністю через небезпеку перфорації, особливо, якщо джерело кровотечі розташоване в стравоході. Нерідко у хворих з СМВ зустрічаються супутньо варикозно розширені вени стравоходу з, чи без кровотечі. В будь якому випадку таке поєднання є прогностично надзвичайно неблагоприємним. Деякі автори рекомендують проводити склеротерапію з лігуванням варикозно розширених вен стравоходу для зупинки чи профілактики кровотечі. При необхідності доповнювати ендоваскулярною емболізацією лівої шлункової артерії [28, 56, 66, 79].

Згідно даних літератури, завдяки впровадженню методів ендоскопічного гемостазу вдалось досягти значного зменшення кількості рецидивів, оперативної активності та загальної летальності [14, 19, 30, 33, 46, 121]. Незалежно від виконаного чи не виконаного ендоскопічного гемостазу та його результату хворим проводиться відповідна консервативна терапія.

При крововтраті важкого та вкрай важкого ступеня необхідне застосування інгаляції киснем через носовий катетер – до 4 л/хв. Доцільно застосовувати місцеву гемостатичну терапію, шляхом прийому перорально суміші 0,9% натрію хлориду 200 мл з 5% розчином амінокапронової кислоти 100 мл та 1 мл 0,2% розчину норепінефрину. Разом з цим виконується загальна гемостатична терапія шляхом введення етамзилату, вікасолу, аprotиніну, транексамової кислоти внутрішньовенно та внутрішньом'язево. З антисекреторною метою застосовуються інгібітори протонної помпи, H₂-гістаміноблокатори. В останні роки вченими різних країн приділяється увага застосуванню, при лікуванні шлунково - кишкових кровотеч, сандостатину. За різними даними сандостатин пригнічує секрецію гормонів та біологічно активних речовин (гормону росту, гастрину, вазоактивного інтестинального поліпептиду, глюкагону, інсуліну, холецистокініну, мотіліну, серотоніну), які регулюють секрецію та моторику ШКТ; пригнічує екзокринну секрецію шлунка; зменшує кровообіг в органах черевної порожнини. Сандостатин має вазоконстрикторну дію на артерії черевної порожнини, в зв'язку з чим повернення крові в портальну систему зменшується, зменшується тиск в портальній вені на 10 - 15%, а тиск у судинах стравоходу – на 35%. При наявності езофагіту використовуються сукральфат, алюмінію гідроксид з магнієм гідроксидом [17, 56].

Всім хворим при надходженні до стаціонару призначають інфузійно-трансфузійну терапію, яку починають з поповнення об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Погляди різних авторів загалом збігаються при формуванні алгоритму лікування гострої ШКК. З метою уникнення гіповолемії застосовують колоїдні кровозамінники гемодинамічної дії. Спочатку вводять препарати середньо молекулярного декстрану (поліглюкін, рондекс, макродекс та ін.), які здатні здійснювати тривалу полемічну дію, тобто здатні протягом тривалого часу (до 6 год.) збільшувати та утримувати ОЦК за рахунок активного залучення води з інтерстиціального простору, що сприяє покращенню показників центральної гемодинаміки – збільшенню венозного

повернення, ударного об'єму серця, хвилинного об'єму кровообігу та артеріального тиску (АТ). Одночасно проводиться інфузія низькомолекулярного декстрану (реополіглюкін, реомакродекс, ломодекс) або желатину, які покращують реологічні властивості крові та периферійну гемодинаміку. Для поповнення інтерстиціальної рідини введення колоїдних кровозамінників проводиться паралельно з інфузією кристалоїдних розчинів, які швидко покидають судинне русло, переміщуючись у міжклітинний простір (0,9% р-н NaCl, р-н Рінгера, лактосол, 5% р-н глюкози). З метою іотропної підтримки міокарда при масивній крововтраті (41-70%) використовують 0,5% р-н дофаміну в/в крапельно. З метою зниження ЦВТ (при ЦВТ = 80-120 мм.вод.ст.) використовують діуретики. Для усунення дефіциту циркулюючих еритроцитів необхідно проводити переливання одноступінчастої еритроцитарної маси. Еритроцитомісткі трансфузійні середовища переливають в кількості, яка не перевищує 50% загального об'єму кровотрати, при концентрації гемоглобіну в крові хворого нижче 75 г/л та гематокриту менше 25%. Для відновлення факторів згортання крові та білків використовують також переливання свіжозамороженої плазми, альбуміну людини. З метою попередження рецидивів кровотечі використовують протиблювотні препарати центральної дії. Ці препарати пригнічують викид серотоніну, гальмують аферентні рецептори вагуса, що знижує схильність до скорочень діафрагми [104, 128, 147].

Окремі автори відмічають необхідність застосування антибактеріальної терапії з метою пригнічення мікробної флори шлунку. Зокрема пропонують включати препарати для ерадикації *H.pylori*, цефалоспорини третього покоління та фторхінолони. Також вважають, що застосування імунотропної терапії в комплексі загального лікування сприяє відновленню функціональної активності Т-системи та веде до швидшого загоєння розривів слизової [64].

Існує думка про необхідність застосування гепатопротекторів, у зв'язку з етіологічним чинником – портальною гіпертензією [18, 25].

У більшості випадків успішного гемостазу та загоєння дефектів вдається досягти шляхом консервативної терапії. Лише в крайніх випадках, коли адекватна консервативна терапія не призводить до остаточного гемостазу, хворим ставляться покази до термінового оперативного лікування. Операція полягає в лапаротомії, високій гастротомії, ушиванні повздожних розривів езофаго-кардіального переходу. Розриви рекомендують ушивати П-подібними швами [64]. Якщо розриви рвані, нелінійної форми рекомендується проводити внутрішньослизове висічення розривів та прошивання П-подібними швами. При активній кровотечі додатково проводиться перев'язка лівої шлункової артерії. Існують методики прошивання розривів через товщу стінки шлунка, під контролем ендоскопа. Також виконують лапароскопічне внутрішньошлункове ушивання розривів.

В післяопераційному періоді проводиться інфузійна дезінтоксикаційна, при потребі замісна, аналгетична, протизапальна терапія. Виконується профілактична антибактеріальна терапія. Продовжується антисекреторна терапія – інгібітори протонної помпи, H₂-гістаміноблокатори, при наявності езофагіту використовуються сукральфат, алюмінію гідроксид з магнієм гідроксидом.

Таким чином в сучасній літературі недостатньо висвітлені, або суперечливі у трактовці наступні питання: етіопатогенетичні фактори виникнення та механізм розвитку, патогенетично обґрунтована діагностично-лікувальна тактика, фактори ризику розвитку рецидиву кровотечі, причини незадовільних результатів лікування СМВ. Саме це і обумовлює актуальність даної проблеми і вимагає удосконалення всіх цих питань.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях здобувача [21, 22, 23, 74].

Розділ 2. Характеристика об'єктів та методів дослідження.

У відповідності до мети та завдань дисертаційної роботи нами була розроблена структура, визначений об'єкт дослідження. Обрані методи клінічного, інструментального, лабораторного та експериментального досліджень. Всі клінічні дані вносились в розроблений нами протокол обстеження та лікування хворого. Всі дані експериментального дослідження відображались в протоколі експериментального дослідження.

2.1. Об'єкти дослідження.

Робота носить експериментально-клінічний характер, що зумовлено завданнями, частину з яких можна було виконати тільки в умовах експерименту.

Експериментальна частина роботи виконана на 27 щурах масою 160–250г, які утримувались на стандартному раціоні віварію. Оскільки ряд авторів вказують на зв'язок захворювання печінки та її ускладнень з розвитком СМВ, нами був змодельований хронічний гепатит, що супроводжується портальною гіпертензією шляхом створення внутрішньопечінкового та допечінкового блоку системи ворітної вени. Вивчались гістологічні зміни езофагокардіальної ділянки та печінки.

Експериментальне дослідження проведене у відповідності до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» [29], рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України [12], Закону України про захист тварин від жорстокого поводження [34].

Під час виконання клінічної частини дослідження керувалися «Етичними принципами проведення наукових медичних досліджень за участю людини» (Хельсінська декларація всесвітньої медичної асоціації) [57].

Клінічне дослідження ґрунтоване на аналізі результатів лікування 253 хворих на синдром Меллорі - Вейсса. Пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні у Хмельницькій міській та обласній лікарнях, Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М.І. Пирогова в період з 2007 по 2018 роки. Усі пацієнти були розподілені на три групи:

- ретроспективну (I група) – 182 хворих Хмельницької міської лікарні (2007 - 2012 роки) та Хмельницької обласної лікарні (2007 - 2016 роки);

- проспективні (II група) – 41 хворий Хмельницької міської лікарні (2013 - 2015 роки) та (III група) – 30 хворих ВОКЛ ім. М.І. Пирогова (2016 – 2018 роки).

Критерієм вибору I та II груп хворих була наявність синдрому Меллорі - Вейсса. Критеріями вибору III групи хворих були наявність синдрому Меллорі - Вейсса, в лікуванні якого застосовувалась ендоскопічна гемостатична терапія.

В статевому співвідношенні переважали чоловіки – 216 (85,38 %), жінки - 37 (14,62 %). З них 211 (83,4 %) пацієнтів були працездатного віку. Чітко визначеної сезонності захворюваності СМВ ми не виявили, хоча спостерігається її збільшення зимою та весною та зменшення влітку та осінню, з найнижчими показниками у серпні-вересні (Рис.2.1).

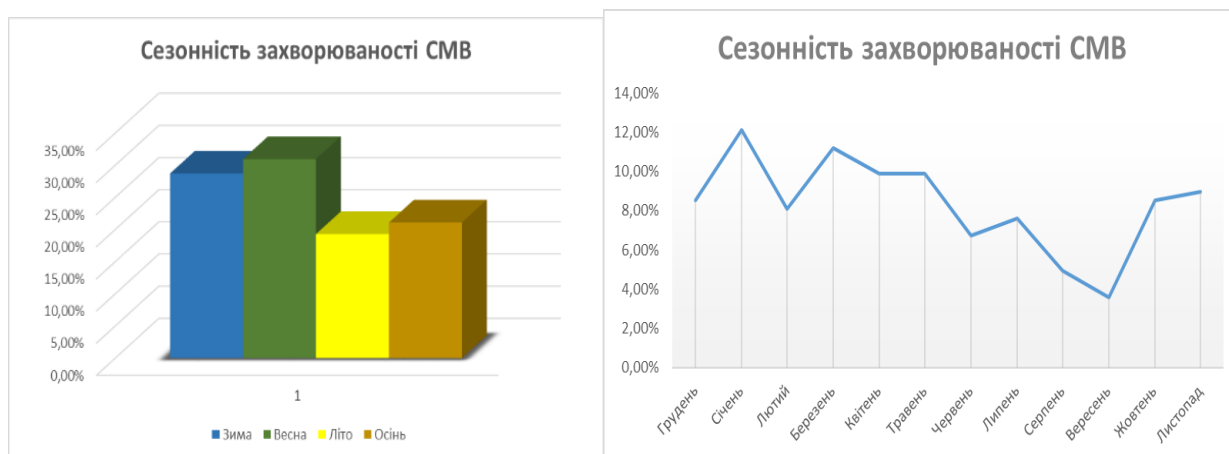


Рис 2.1 Сезонність захворюваності СМВ

Переважна більшість пацієнтів – 198 (78,3 %) були доставлені швидкою медичною допомогою, 55 (21,7 %) – звернулись самостійно. Всім пацієнтам визначався шоківий індекс Альговера та визначався дефіцит ОЦК (Рис. 2.2), проводилась інфузійна терапія кристалоїдними та колоїдними розчинами. Показники гемодинаміки відповідали ступеню важкості крововтрати (Табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Показники гемодинаміки в залежності від ступеню важкості крововтрати

Ступінь важкості крововтрати	Ps, уд/хв	Систолічний АТ, мм.рт.ст.	Шоківий індекс Альговера
T ₁ – легкий ступінь	<90	>120	0,54-0,78
T ₂ – середній	90-110	120-80	0,78-1,38
T ₃ – важкий	>120	80-70	1,38-1,5
T ₄ - вкрай важкий	>120	<70	>1,5

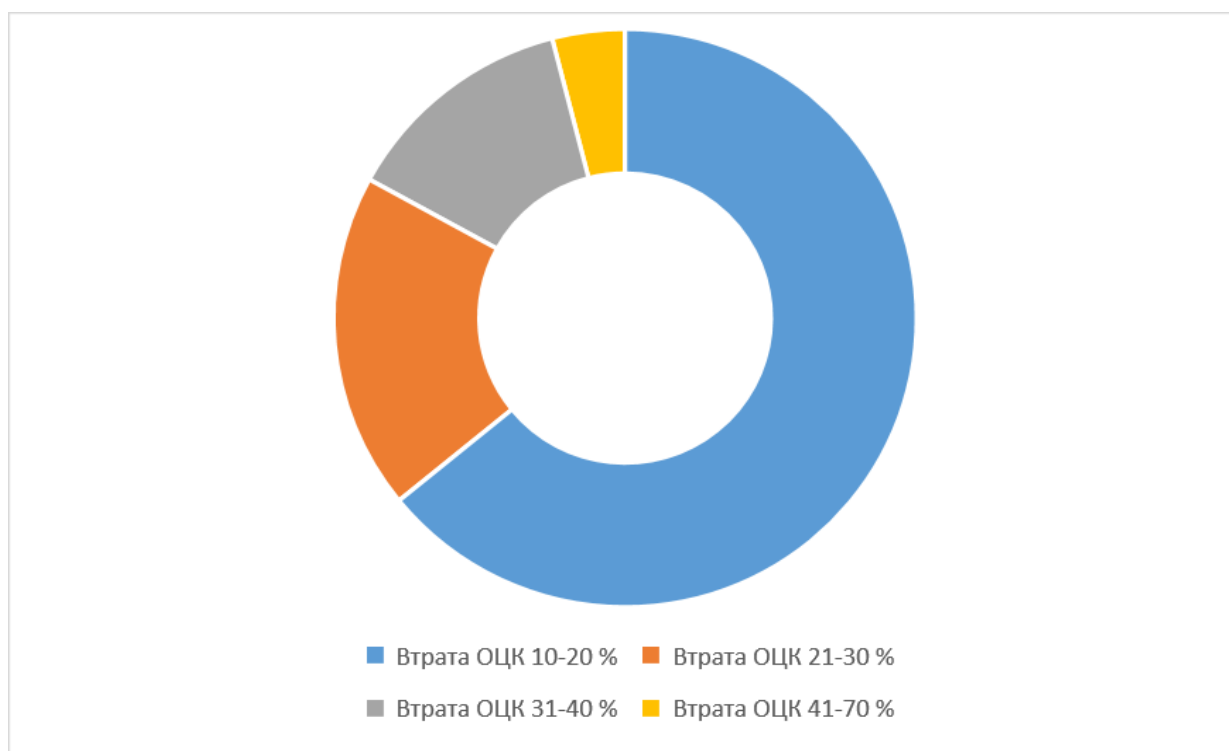


Рис 2.2 Розподіл хворих за орієнтовною втратою ОЦК.

В межах 30 хвилин від моменту госпіталізації, в разі компенсації шоку проводилась невідкладне ендоскопічне дослідження.

2.2. Методи дослідження.

1. Експериментальне дослідження.

Експериментальне дослідження проводили в умовах науково-експериментального віварію ВНМУ ім. М.І. Пирогова згідно наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012р. «Про затвердження порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Моделювання хронічного гепатиту, що супроводжується портальною гіпертензією здійснювали шляхом поєднання внутрішньопечінкового та допечінкового блоку системи ворітної вени. Внутрішньопечінковий блок системи ворітної вени здійснювали шляхом інтоксикації тетрахлорметаном (CCl_4) [82]. Для цього щурам протягом двох місяців 2 рази на тиждень підшкірно вводили CCl_4 в розрахунку 0,5 мл/кг маси тіла; допечінковий блок системи ворітної вени здійснювали шляхом неповної перев'язки основного стовбура ворітної вени. Після лапаротомії під внутрішньоочеревинним тіопенталовим наркозом, перед входженням в печінку ворітна вена звужувалась на 50 % капроною лігатурою шляхом перев'язки разом з катетером розміром 20G та подальшим видаленням катетера [82].

З експерименту тварини виводили через 4, 6 та 8 тижнів. У тварин що виводили з експерименту брали матеріал печінки, стравоходу, стравохідно-шлункового переходу та шлунку для подальшого гістологічного дослідження. Препарати фіксували у 10 % водному розчині нейтрального формаліну, об'єм якого у 10 – 20 разів перевищував об'єм вміщеного матеріалу. Вирізку останнього проводили після фіксації. У кожному випадку отримували 4-6 шматочків завтовшки 2-3 мм та площею до 1 см². Проводили заливку шматочків в целоїдин. Фіксовані в рідині Карнуа і 80⁰ спирті, шматочки заливали в парафін.

Гістологічні дослідження препаратів проводили стандартним способом. Мікротомні зрізи завтовшки 4-5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином,

пікрофуксином за Ван Гізоном. Потім їх вивчали під мікроскопом “OLYMPUS”, описували та фотодokumentували за допомогою цифрової фотокамери TUCSEN CAMERA, SCIENCELAB T500.

2. Клінічне спостереження.

Критерієм вибору було наявність СМВ, критерієм виключення наявність шлунково-кишкової кровотечі з іншого джерела.

Дослідження ретроспективної групи, у яку увійшло 182 хворих полягало в аналізі медичних карт хворих. Досліджувались анамнестичні дані, вік, стать, можливі причини захворювання, ступінь важкості крововтрати, анатомічні особливості розривів, ступінь активності кровотечі згідно даних ендоскопії, виявлена супутня патологія, безпосередні результати лікування. Було досліджено дві проспективні групи, що умовно названі II та III групи.

II групу склали 41 хворий, що перебували на обстеженні та лікуванні в хірургічному відділенні №1 Хмельницької міської лікарні у період з 2013 по 2015 роки. Пацієнти даної групи були всебічно обстеженні. Детально збирались скарги, анамнез захворювання, анамнез життя, особлива увага приділялась скаргам та анамнезу для виявлення супутньої патології. Оцінювався загальний стан хворого - проводилось об'єктивне обстеження: огляд шкірних покривів та слизових оболонок, аускультация та перкусія грудної клітки, живота, пальпація живота, ректальне пальцеве дослідження, вимірювання АТ, пульсу. Визначався шоковий індекс Альговера та дефіцит ОЦК. Проводились додаткові інструментальні та лабораторні дослідження для виявлення супутньої патології: рентгенскопічне дослідження органів черевної порожнини з контрастуванням шлунку барієм, ультрасонографія печінки, селезінки, судин портальної системи, визначення загального білка в крові, сечовини, креатиніну, білірубіну, АсТ та АлТ, HBsAg та антитіл анти – HCV. Хворі даної групи, поряд з основними призначеннями, отримували консервативну терапію згідно запропонованої нами методики (Патент на корисну модель МПК А61К 31/100). Методика полягає в тому, що пацієнтам

з стравохідно-шлунковим розривно-геморагічним синдромом одразу після госпіталізації в першу добу до стандартної інфузійної, гемостатичної, антисекреторної терапії призначається п/ш болюсна ін'єкція октреотиду 0,05 мг. Для пролонгації ефекту виконується в/в крапельна інфузія розчиненого у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду 0,05 мг октреотиду на протязі 2 год. З метою покращення функціонального стану печінки введення есенціальних фосфоліпідів 500 мг в/в струминою 1 раз на добу. З метою підвищення тонуусу кардіального сфінктера та профілактики підвищення внутрішньошлункового тиску введення метоклопраміду 10 мг в/м 3 рази на добу. Ендоскопічна гемостатична терапія не проводилась.

ІІІ групу склали 30 хворих, що перебували на обстеженні та лікування в хірургічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова у період з 2016 по 2018 роки. Ця група хворих відрізнялась лише тим, що додатковим критерієм включення було використання ендоскопічної гемостатичної терапії в лікувально – діагностичному алгоритмі.

Також були вивчені гістологічні зміни печінки, стравоходу та шлунку аутопсійного матеріалу 3 померлих І групи та інтраопераційної біопсії хворого ІІ групи. Гістологічні дослідження препаратів проводили стандартним способом. Мікротомні зрізи завтовшки 4-5 мкм забарвлювали гематоксилін - еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном. Потім їх вивчали під мікроскопом "OLYMPUS", описували та фотодокументували за допомогою цифрової фотокамери TUCSEN CAMERA, SCIENCELAB T500.

Ступінь важкості крововтрати у хворих на синдром Меллорі-Вейсса класифікували на легкий, середній, важкий та вкрай важкий [67]:

T1 – легкий ступінь важкості (крововтрата 10-20%, пульс до 90 уд. за 1 хв., систолічний АТ > 120 мм рт.ст., шоківий індекс П/АТ = 0,54-0,78; Ер. = $4,0-3,5 \times 10^{12}/л$; Нб = 120-100 г/л; Нт = 44-38%; діурез = 50-60 мл/год.)

T2 – середній ступінь важкості (крововтрата 21-30%, пульс 90-110 уд. за 1 хв., систолічний АТ 120 - 80 мм рт.ст., шоківий індекс П/АТ = 0,78-1,38; Ер. = $3,5-2,5 \times 10^{12}/л$; Нб = 100-80 г/л; Нт = 38-32%; діурез = 40-50 мл/год.)

T3 – важкий ступінь (крововтрата 31-40%, пульс >120 уд. за 1 хв., систолічний АТ 80 - 70 мм.рт.ст., шоківий індекс П/АТ = 1,38-1,5; Ер. = 2,5-2,0 x 10¹²/л; Нь = 80-60 г/л; Нт = 32-22%; діурез = 30 - 40 мл/год.)

T4 - вкрай важкий ступінь (крововтрата 41-70%, пульс >120 уд. за 1 хв., систолічний АТ <70 мм рт. ст., шоківий індекс П/АТ >1,5; Ер <2 x10¹²/л; Нь <60 г/л; Нт <22%; діурез <30 мл/год.)

3. Лабораторні методи дослідження.

Рутині загальноклінічні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі) ми доповнили додатковими методами. Вміст загального білка в крові, вміст сечовини, креатиніну, білірубину. Визначали АсТ та АлТ, час згортання крові, протромбіновий індекс, активований час рекальцифікації, визначення HBsAg та антитіл анти-HCV.

Вміст загального білка в крові визначали рефрактометричним методом, вміст сечовини – за методом Коварського, креатиніну за методом Яффе, білірубину за Ієндрашиком. Визначали АсТ та АлТ методом Райтмана-Френкеля [40], час зсідання крові за методикою Лі-Уайта, протромбіновий індекс (ПІ), активований час рекальцифікації за методикою Д. Беркергорфа і Л.Рока, визначення HBsAg та антитіл анти – HCV методом ІФА.

Дані лабораторних досліджень використовувались для визначення ступеня важкості крововтрати, виявлення супутньої патології, контролю ефективності лікування.

4. Інструментальні методи дослідження.

Золотим стандартом діагностики СМВ, як і інших кровотеч з верхніх відділів ШКТ, є ендоскопічна діагностика. Ми проводили езофагогастроуденоскопію всім хворим на протязі 30 хвилин після госпіталізації. Виключення складала лише пацієнти в стані шоку. Цій категорії пацієнтів ендоскопічний огляд виконували після проведення інтенсивної терапії та стабілізації загального стану та гемодинаміки.

Ендоскопічне дослідження проводили апаратами Olympus Gif – E3 та Pentax FG – 29V згідно методичних рекомендацій Нікішаєва В.І. [27], затверджених МОЗ України. Під час огляду визначали джерело кровотечі, кількість та локалізацію розривів, їх приблизні розміри, ступінь активності кровотечі, наявність грижі стравохідного отвору діафрагми, недостатність кардіального сфінктера, наявність запальних, атрофічних чи дегенеративних змін слизової, варикозно - розширених вен стравоходу, виразок. В хворих III групи проводили ендоскопічну гемостатичну терапію.

Повторна ЕГДС виконувалась через 2 години та на 2-3 добу захворювання для контролю ефективності терапії, або при клінічних ознаках рецидиву кровотечі. Для визначення ступеня активності кровотечі ми використовували модифіковану для СМВ шкалу по Forrest [18]:

F Ia – струменева пульсуюча (артеріальна) кровотеча, що дозволяє візуалізувати джерело;

F Ib – млява (венозна) кровотеча;

F IIa – тромбована судина в ділянці розриву;

F IIb – фіксований згусток в ділянці розриву;

F IIc – сліди гемосидерину в розривах та в навколишніх тканинах.

F III – ознаки кровотечі відсутні (розрив вкритий фібрином).

Ультрасонографію органів черевної порожнини виконували апаратом НІТАСНІ НА 500, Японія. Стандартне ультразвукове обстеження включало прецизійний огляд із застосуванням спектрального і кольорового доплерівського методів [111]. Оцінювали параметри печінки, селезінки, судин портальної системи (ворітної вени, верхньої брижової, селезінкової та печінкових вен, печінкової артерії). Ступінь враження печінки та порушення печінкової гемодинаміки оцінювали за морфометричними показниками печінки та селезінки, ехо-структури паренхіми печінки, зернистості, діаметру ворітної вени, V_{max} кровотоку ворітної вени, діаметру печінкової артерії, V_{max} кровотоку печінкової артерії, кровотік в печінкових венах, індекс резистентності загальної печінкової артерії (IP) [39, 44, 110].

Всім пацієнтам проспективних груп виконувалось рентгенскопічне дослідження органів черевної порожнини з контрастуванням шлунку барієм на предмет виявлення грижі стравохідного отвору діафрагми, або недостатності кардіального сфінктера. Рентгенологічні дослідження виконувались на апараті Siemens Iconos R - 100 в положенні Тренделенбурга за стандартною методикою.

5. Математичні методи дослідження.

На основі отриманих результатів дослідження хворих I та II груп (223 хворих) нами була створена математична модель прогнозування ризику рецидиву кровотечі (РК). Нами було обрано ряд показників, які б могли мати вплив на ризик рецидиву кровотечі:

- Локалізація розривів стінки кардіоезофагальної зони (стравохід, шлунок, стравохідно-шлунковий перехід).
- Вік пацієнта.
- Стать - чоловіки та жінки.
- Зловживання алкоголю напередодні.
- Ступені активності кровотечі (F1a, F1b, F2a, F2b, F2c, F2d).
- Ступінь крововтрати (легкий, середній, важкий та вкрай важкий).
- Кількість розривів слизової стравохідно-шлункового переходу.
- Розміри розривів (до 1см, 1-2см, 2-3см).
- Наявність хронічного гепатиту, гепатиту в анамнезі, ГСОД, недостатності кардії, ВХШ, ВХДПК, алкоголізму, гастриту, езофагіту.
- Група крові та резус фактору.
- Повнота попередньої інформації про пацієнта.

Ці показники були розглянуті у вигляді гіпотез, в контексті, що кожен з них окремо достовірно обумовлює вірогідність РК. Оцінивши вірність, або хибність кожної гіпотези ми встановили які саме показники мають достовірний вплив на ризик РК. Далі ми вирахували коефіцієнт, що

відображає ступінь впливу на розвиток РК, що дозволило створити математичну модель прогнозування ризику РК при СМВ.

МСМС оцінювач моделі прогнозу РК.

Загальна концепція класичного оцінювача полягає в максимізації функції правдоподібності $f(y|\theta, x)$ шляхом знаходження похідних першого порядку за вектором шуканих параметрів θ і оцінки останніх знаходяться з системи диференціальних рівнянь:

$$\frac{\partial f(y|\theta, x)}{\partial \theta} = 0$$

Одна з переваг МСМС оцінювачів в тому, що вони використовують на додаток до функції правдоподібності також інформацію про параметри θ з попередніх досліджень у вигляді розподілів параметрів $f(\theta)$ у вигляді $f(\theta|y, x) \propto f(y|\theta, x) \cdot f(\theta)$, тобто оцінює апостеріорний розподіл параметрів θ на основі узагальнення апріорної інформації $f(\theta)$ і даних дослідження $f(y|\theta, x)$. Саме тому, що функція $f(y|\theta, x) \cdot f(\theta)$ як правило не має закритого виразу, і, отже, недиференційована, застосовують семплери МСМС. Ми використали найбільш вживаний семплер Гіббса (Gibbs sampler).

Семплер Гіббса оснований на повному умовному постеріорному розподілу $f(\theta_j|\theta_{\setminus j}, y)$, де $\theta_{\setminus j} = (\theta_1, \dots, \theta_{j-1}, \theta_{j+1}, \dots, \theta_d)$. Згенеровані у такий спосіб нові значення параметрів θ завжди приймаються алгоритмом. Зручність ще й у тому, що нові значення генеруються з однорозмірних розподілів. Так, на кроці t алгоритму значення параметрів $\theta_1^{(t)} \dots \theta_p^{(t)}$ генеруються як послідовність:

$$\begin{aligned} \theta_1^{(t)} &\sim f(\theta_1|\theta_2^{(t-1)}, \theta_3^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\ \theta_2^{(t)} &\sim f(\theta_2|\theta_1^{(t)}, \theta_3^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\ \theta_3^{(t)} &\sim f(\theta_3|\theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \theta_4^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\ &\vdots \\ \theta_j^{(t)} &\sim f(\theta_j|\theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \dots, \theta_{j-1}^{(t)}, \theta_{j+1}^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\ &\vdots \\ \theta_p^{(t)} &\sim f(\theta_p|\theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \dots, \theta_{p-1}^{(t)}, \mathbf{y}). \end{aligned}$$

Алгоритм семплера Гіббса має два кроки:

1. Вводяться початкові значення параметрів $\theta^{(0)}$

2. На кроках $t = 1, \dots, T$:

а. встановлюють $\theta = \theta^{(t-1)}$

б. для $j = 1, \dots, d$ генерують нові значення θ'_j з пропозиційного розподілу $f(\theta_j | \theta_{-j}, y)$

в. оновлюють $\theta^{(t)} = \theta'$

Моделювання проводилось в 2 стадії. На першій ми провели ідентифікацію рівнянь двох рівнів моделі. Як початкові значення для МСМС оцінщика на першій стадії ми використали малоінформативні праярси (з нульовими середніми та великими дисперсіями від 10 до 100). На другій стадії ми використали оцінки параметрів разом з обмеженнями на параметри, отримані на першій стадії моделювання.

б. Статистичні методи дослідження.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики. Використовували наступні показники: середнє квадратичне та арифметичне відхилення, середню похибку середнього арифметичного відхилення. Достовірність відмінності визначали з використанням t – критерію Стюдента для середніх та відносних величин та однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Для статистичних підрахунків використовували програмне забезпечення Statistica 13.3.0.

Комітетом з біоетики ВНМУ імені М.І. Пирогова встановлено, що проведені дослідження не суперечать основним біоетичним нормам (Протокол № 11 від 6 грудня 2018р.)

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях здобувача [24, 71].

Розділ 3. Гістологічні зміни езофагокардіальної ділянки під впливом хронічного гепатиту, що супроводжується портальною гіпертензією в експерименті.

Ряд авторів [4, 8, 18] вказують на зв'язок захворювань печінки та їх ускладнень з розвитком СМВ тому нами була змодельована хронічна портальна гіпертензія шляхом змішаного печінкового блоку.

3.1. Структура печінки, стравоходу та шлунку у інтактних щурів.

Печінка. Для порівняння впливу змішаного блоку на структуру печінки щурів ми дослідили структуру печінки інтактних щурів. Макроскопічно печінка коричневого кольору, рівномірно забарвлена, консистенція щільна. Чітко виражена часткова будова органу. Кровоносні судини помірно наповнені кров'ю. При мікроскопічному дослідженні встановлено наступне. Печінкові часточки побудовані з печінкових пластинок та синусоїдних капілярів. В центрі класичних печінкових часточок розташовані центральні вени. Печінкові пластинки та синусоїди мають радіальний напрямок від периферії до центру. У інтактних щурів класичні печінкові часточки полігональної форми. Міжчасточкові сполучнотканинні перетинки слабо розвинені. В кутах між часточками розташовані прошарки пухкої сполучної тканини, в яких виявляли міжчасточкові кровоносні і лімфатичні судини та жовчні протоки. В клітинному складі пухкої сполучної тканини міжчасточкових трабекул переважали фібробласти, але виявляли також і поодинокі лімфоцити та макрофаги. Кровоносні судини та міжчасточкові жовчні протоки в портальних трактах мали звивисту структуру. Просвіти лімфатичних судин були не розширеними. На поперечних розрізах печінкові балки мали радіальний напрямок і були представлені двома рядами гепатоцитів. Просвіти центральних вен у інтактних щурів помірно повнокровні. Ендотеліальна вистелка в стінках центральних вен суцільна. Ендотеліоцити однорідні за будовою. Гепатоцити в класичних печінкових часточках інтактних щурів полігональної форми,

однорідні за формою та розміром. При забарвленні гематоксилін-еозином цитоплазма більшої частини клітин світла і рівномірно забарвлена. Ядра гепатоцитів нормохромні, найчастіше розташовані в центрі клітин. Як правило, вони містили одне або два ядерця. Подекуди виявляли гепатоцити, які мали два ядра. Рідко, в центролобулярній зоні класичних печінкових часточок, виявляли поодинокі апоптозно змінені або некротизовані клітини. В мідлобулярній зоні класичних печінкових часточок виявляли поодинокі гепатоцити з вакуолями в цитоплазмі. Між печінковими балками розташовані синусоїди, просвіти яких були однорідними, помірно повнокровними. В просвітах синусоїдів розташовані поодинокі лейкоцити. В стінках синусоїдів розташовані ендотеліоцити і зірчасті макрофагоцити. Гепатоцити щільно прилягали до стінок синусоїдів. В перисинусоїдальних просторах ідентифікували відростки гепатоцитів, зірчастих макрофагоцитів та перисинусоїдальних жиронакопичувальних клітин, а також еластичні та колагенові волокна (Рис. 3.1; Рис. 3.2).

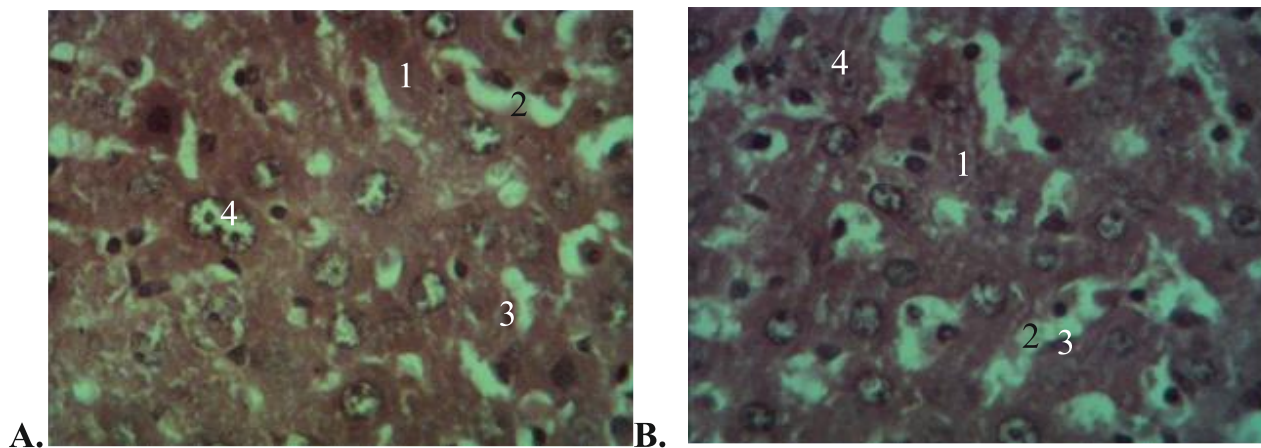


Рис 3.1 Просторова організація морфологічних структур печінки інтактних щурів. 1 - печінкові балки; 2 - синусоїди; 3 - зірчасті макрофагоцити; 4 - двоядерні гепатоцити. Об'єктив x 40 Окуляр x 10. **А.** Забарвлення за Ван Гізон. **В.** Забарвлення гематоксилін – еозином.

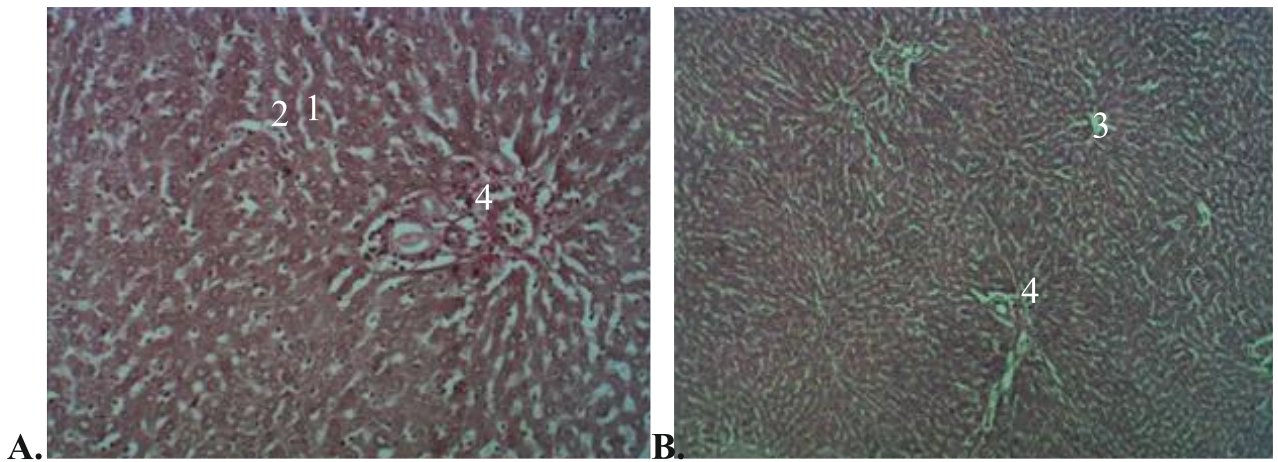


Рис 3.2 Просторова організація морфологічних структур печінки інтактних щурів. 1 - печінкові балки; 2 - синусоїди; 3 - центральні вени; 4 - портальні тракти. **А.** Об'єктив x 10 Окуляр x 10. Забарвлення за Ван Гізон. **В.** Об'єктив x 4 Окуляр x 10 . Забарвлення гематоксилін – еозином.

Шлунок. Мікроскопічно стінка шлунку складається з слизової з підслизовою основою, м'язової та серозної оболонок. Для рельєфу внутрішньої поверхні шлунку характерно наявність складок, полів та ямок. Глибина шлункових ямок не однакова в різних відділах шлунку. Так, в кардіальному відділі і в тілі шлунку вони не глибокі і складають чверть, а в пілоричному відділі займають майже половину товщини слизової оболонки. На дні шлункових ямок відкриваються залози шлунку, які розташовані у власній пластинці слизової оболонки і розділені прошарками пухкої сполучної тканини. Поверхню слизової оболонки вистеляє одношаровий залозистий призматичний епітелій. В базальній частині цих епітеліоцитів розташоване ядро, в апікальній – гранули слизового секрету. Власна пластинка утримує чисельні лімфоцити. В місці переходу шлунку в дванадцятипалу кишку скупчення лімфоцитів утворюють лімфатичні вузлики або дифузні інфільтрати. Власні залози розташовані в ділянці дна та тіла, кардіальні та пілоричні в однойменних ділянках шлунку. Власні залози прості, трубчасті, не розгалужені. Просвіт залоз вузький і на препаратах не виявляється. Пілоричні залози мають ширший просвіт. Кардіальні залози

мають розгалужені кінцеві відділи. Їх вивідні протоки короткі, вистелені призматичними клітинами. Вони мають світлу цитоплазму, сплющене ядро, що розташоване в базальній частині клітини. М'язова пластинка складається із трьох шарів гладких міоцитів. В підслизовій основі розташовані чисельні артеріальні та венозні судини, сітка лімфатичних судин та нервові закінчення. Кровоносні судини помірно повнокровні. Просторова організація та взаємовідношення перерахованих структур показані на Рис. 3.3.

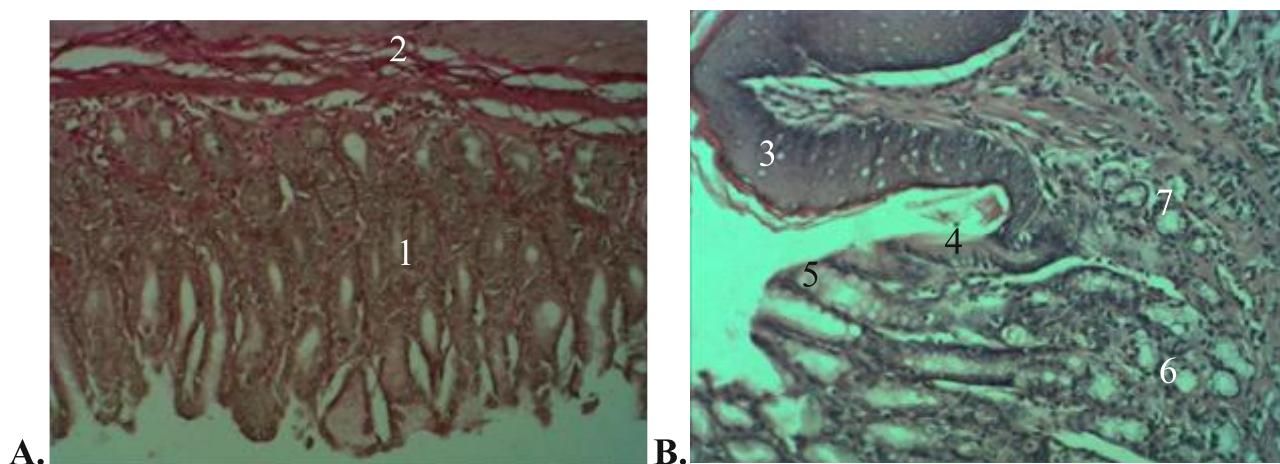


Рис 3.3. Просторова організація морфологічних структур стінки шлунку та стравоходу інтактних щурів. 1 - слизова оболонка; 2 - підслизова основа; 3 - багатошаровий плоский зроговілий епітелій слизової оболонки стравоходу; 4 - одношаровий призматичний епітелій слизової оболонки стравоходу; 5 - одношаровий призматичний секреторний епітелій слизової оболонки шлунку; 6 - кардіальні залози слизової оболонки шлунку; 7 - кардіальні залози слизової оболонки стравоходу. **А.** Об'єktiv x 4 Окуляр x 10. Забарвлення за Ван Гізон. **В.** Об'єktiv x 10 Окуляр x 10. Забарвлення гематоксилін – еозином.

Стравохід. Мікроскопічно стінка стравоходу складається з слизової з підслизовою основою, м'язової, адвентиційної, а в місці переходу стравоходу в шлунок серозної оболонки. У слизовій оболонці добре виражені епітеліальна, власна та м'язова пластинки. Епітелій багатошаровий плоский зроговілий. При переході в шлунок багатошаровий плоский зроговілий

епітелій стравоходу заміщується одношаровим призматичним. Власна пластинка слизової оболонки стравоходу утворена пухкою сполучною тканиною вrostання якої в епітелій формують сосочки. В ділянці переходу стравоходу в шлунок у власній пластинці слизової оболонки розташовані кінцеві відділи кардіальних залоз стравоходу. Це трубчасто – альвеолярні розгалужені залози. Їх вивідні протоки представлені одношаровим циліндричним епітелієм який переходить у багатошаровий епітелій слизової оболонки стравоходу. М'язова пластинка слизової оболонки стравоходу утворена одним шаром повздовжньо орієнтованих гладких міоцитів. Підслизова основа стравоходу утворена пухкою сполучною тканиною в якій розташовані кінцеві відділи власних залоз стравоходу, кровоносні та лімфатичні судини, лімфатичні вузлики зовнішнє та внутрішнє нервові сплетення. Разом із слизовою оболонкою утворює повздовжні складки. М'язова оболонка стравоходу утворена гладкою м'язовою тканиною яка формує 2 шари: внутрішній циркулярний та зовнішній повздовжній (Рис. 3.3; Рис. 3.4).

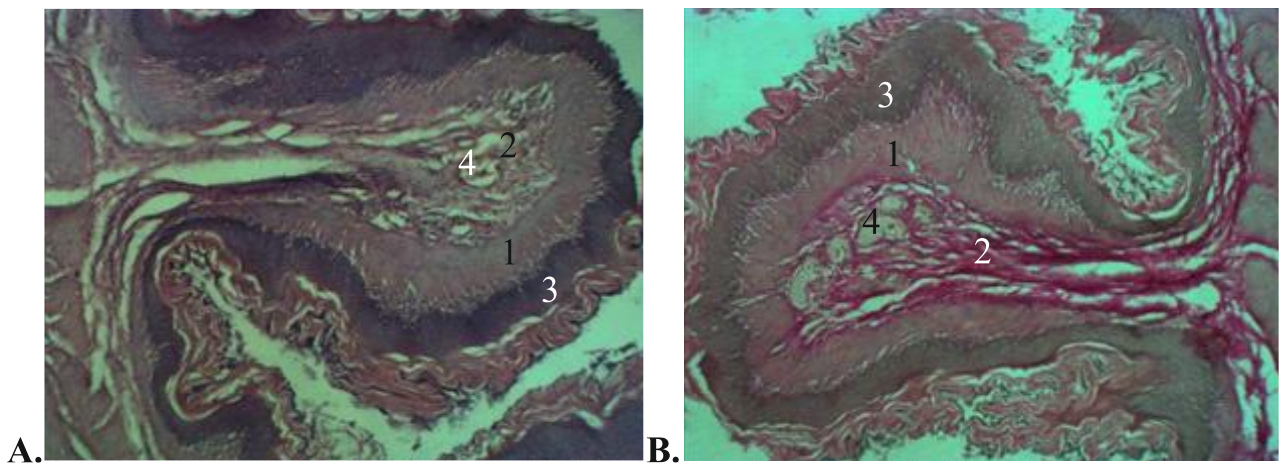


Рис 3.4 Просторова організація морфологічних структур стінки стравоходу у інтактних щурів. 1 - слизова оболонка; 2 - підслизова основа; 3 - багатошаровий плоский зроговілий епітелій слизової оболонки стравоходу; 4 - Помірно повнокровні венули в підслизовій основі. Об'єктив x 10 Окуляр x 10. **А.** Забарвлення гематоксилін – еозином. **В.** забарвлення за Ван Гізон.

В місці переходу стравоходу в шлунок утворює сфінктер. Зовнішня

оболонка стравоходу утворена пухкою сполучною тканиною в якій розташовані повздовжньо направлені кровоносні та лімфатичні судини та нервові волокна. у місці переходу стравоходу в шлунок адвентиційна оболонка переходить у серозну.

3.2. Структура печінки, стравоходу та шлунку у щурів зі змодельованим хронічним гепатитом, що супроводжується портальною гіпертензією через 4, 6, 8 тижнів.

3.2.1. Структура печінки, стравоходу та шлунку через 4 тижні.

Печінка. Макроскопічно печінка коричневого кольору, рівномірно забарвлена, консистенція щільна. Виявили зміни в судинах мікроциркуляторного русла, а також гістологічній структурі гепатоцитів. Часточкова будова печінки збережена, однак цитоархітектоніка в печінкових часточках порушена. Так, в III зоні класичних часточок траплялись чисельні осередки в яких порушена балкова будова. Більшість гепатоцитів в таких вогнищах дистрофічно та некротично змінені. Клітинні мембрани в деяких клітинах не суцільні. Цитоплазма вакуолізована, ядра гіперхромні. Часто виявлялись клітини з лізованими ядрами. Частина клітин мала цілісну оболонку, цитоплазма в таких клітинах набрякла, вакуолізована. Ядра в таких клітинах також з ознаками нагубання. Такі клітини не формували балок і розташовані хаотично. Чисельність 2-х ядерних гепатоцитів значно менша, ніж в інтактній групі щурів. У більшості випадків осередки дистрофії виявлялись в III зоні класичних часточок і рідше в II зоні. В вогнищах некрозу гепатоцитів розташовані активні зірчасті макрофагоцити, а також чисельні лімфоцити та фібробласти. В клітинах II зони класичних часточок ми виявили виражену жирову дистрофію.

Просвіти кровоносних судин печінки повнокровні. Просвіти синусоїдів і центральних вен розширені, в них розташовані пристінкові тромби. Ендотеліоцити в стінці синусоїдів не однорідні по забарвленню. Їх

цитоплазма з ознаками нагубання, ядра темні, часто виступали в просвіт. В просвітах синусоїдів, а також в перисинусоїдальних просторах була збільшена чисельність зірчастих макрофагоцитів. Кровоносні судини в портальних трактах повнокровні. Стінки артеріол потовщенні за рахунок розростання гладких міоцитів в середній оболонці, а також фіброзу зовнішньої оболонки. Ендотеліальна вистелка артеріол не суцільна, ми виявили ділянки десквамації ендотеліоцитів, а також вогнища їх регенерації. Просвіти міжчасточкових вен розширені, часто в них були розташовані пристінкові тромби. В міжчасточкових жовчних протоках епітеліоцити не однорідні по будові. Так, ми виявили темні і світлі клітини, а також ділянки в яких були розташовані деструктивно змінені епітеліоцити. Просвіти лімфатичних судин заповнені лімфою, розширені.

Таким чином, через 4 тижні у кровоносних судинах печінки зміни проявлялись у вигляді повнокрів'я, десквамації ендотеліоцитів в міжчасточкових артеріях і венах, потовщенні стінок міжчасточкових артерій, розширенні просвітів центральних вен і синусоїдів, дистрофічними змінами в ендотеліоцитах стінок синусоїдів, збільшенні чисельності зірчастих макрофагоцитів в просвітах синусоїдів та перисинусоїдальних просторах.

Ми також виявили зміни в гепатоцитах у вигляді жирової дистрофії, набряку та некрозу окремих гепатоцитів. Жирова дистрофія була більше виражена в гепатоцитах розташованих в II зоні класичних часточок, тоді як некротично змінені гепатоцити були розташовані в III зоні.

При мікроскопічному дослідженні печінки відмічали ознаки порушення кровоплину і лімфоутворення з формуванням морфологічної картини венозного застою, що характеризувався розширенням і повнокрів'ям синусоїдів, розширеними просторами Дісе, перипортальними просторами Малла, лімфатичними судинами перипортальних трактів, атрофією печінкових балок, їх частковим некрозом. Будова печінкових балок порушена. Поряд з гепатоцитами звичайної форми та розмірів виявлені чисельні дистрофічно та некротично змінені гепатоцити. Просвіти

центральных вен і синусоїдні капіляри розширені, повнокровні. Стінки центральных вен потовщені за рахунок розростання сполучної тканини. Міжчасткова сполучна тканина компактна. Виявлено ознаки набряку, фіброзу, лейкоцитарної інфільтрації (Рис. 3.5; Рис. 3.6).

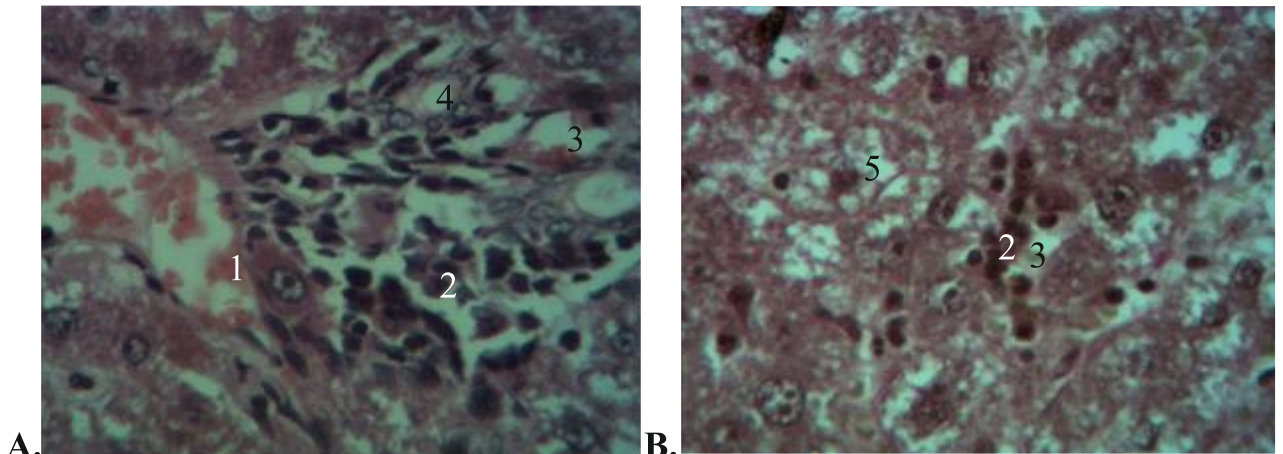


Рис 3.5 Просторова організація морфологічних структур печінки щурів через 4 тижні після застосування змішаного блоку. 1 – пристінкові тромби в міжчасточкових венах; 2 – вогнища некрозів гепатоцитів; 3 – синусоїди. 4 – міжчасточкові жовчні протоки; 5 – вакуолярна дистрофія цитоплазми гепатоцитів. Об'єктив x 40 Окуляр x 10 **А.** Забарвлення гематоксилін – еозином. **В.** Забарвлення за Ван Гізон.

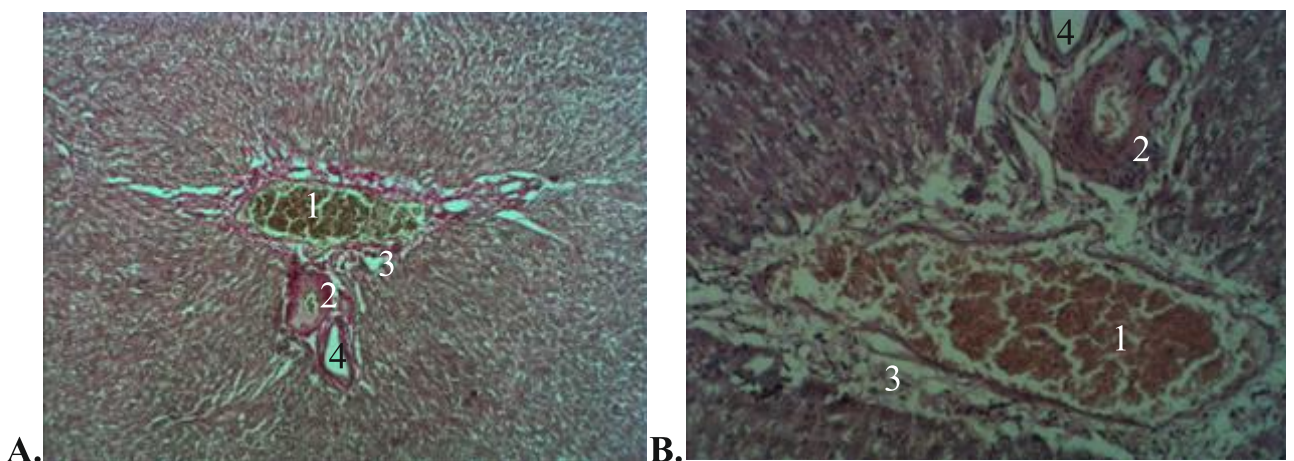


Рис 3.6 Просторова організація морфологічних структур печінки щурів через 4 тижні після застосування змішаного блоку. 1 - застійне повнокрів'я міжчасточкових вен; 2 - потовщення стінок міжчасточкових артерій; 3 - периваскулярний набряк інтерстицію; 4 - розширені просвіти лімфатичних судин. **А.** Об'єктив x 4. Окуляр x 10. Забарвлення за Ван Гізон. **В.** Об'єктив x

40 Окуляр х 10. Забарвлення гематоксилін – еозином.

Шлунок. Макроскопічно анатомічна будова органа змінена. Рельєф слизової оболонки відрізнявся від такого у інтактних щурів, так, складки та ямки згладженні також наявні, ерозії та виразки епітелію. Гістологічно в кардіальному відділі шлунку відзначали атрофію поверхневого епітелію, дистрофію епітелію залоз, ерозії та виразки епітелію, а також морфологічні ознаки розповсюдженого помірною і вираженого хронічного гастриту. Які проявлялись лейкоцитарною інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки та підслизової основи стінки шлунка, а також периваскулярним набряком інтерстицію в слизовій та в підслизовій оболонці, які не виявили під час дослідження інтактних щурів (Рис. 3.7). Одночасно з цим, власна пластинка слизової оболонки представлена грубоволокнистою тканиною з набряком, осередками склерозу, проліферації фібробластів та їх попередників. Виявлено, що товщина слизової оболонки кардіального відділу шлунку менша ніж в стравоході. Одночасно в підслизовій основі виявлений набряк, потоншення, фрагментування та вогнищева елімінація волокнистих структур. Виявляється велика кількість нерівномірно розширених капілярів, венул та вен всіх калібрів з агрегацією еритроцитів в їх просвітах. По всій площині зрізів визначалась велика кількість розширених вен та венул. Поряд з цим спостерігали потоншення і навіть повне зникнення еластичних волокон в окремих ділянках венозної стінки. В деяких випадках, в препаратах кардіального відділу шлунку, в цих розширених венах знаходили вирости інтими, які формують перемички з утворенням кавернозно-подібних структур (кавернозна трансформація вен). Такі лакуноподібні розширені вени мають хвилястий або гофрований контур, стінки їх значно витончені розволокнені, з редукцією клітинного компоненту та склерозом.

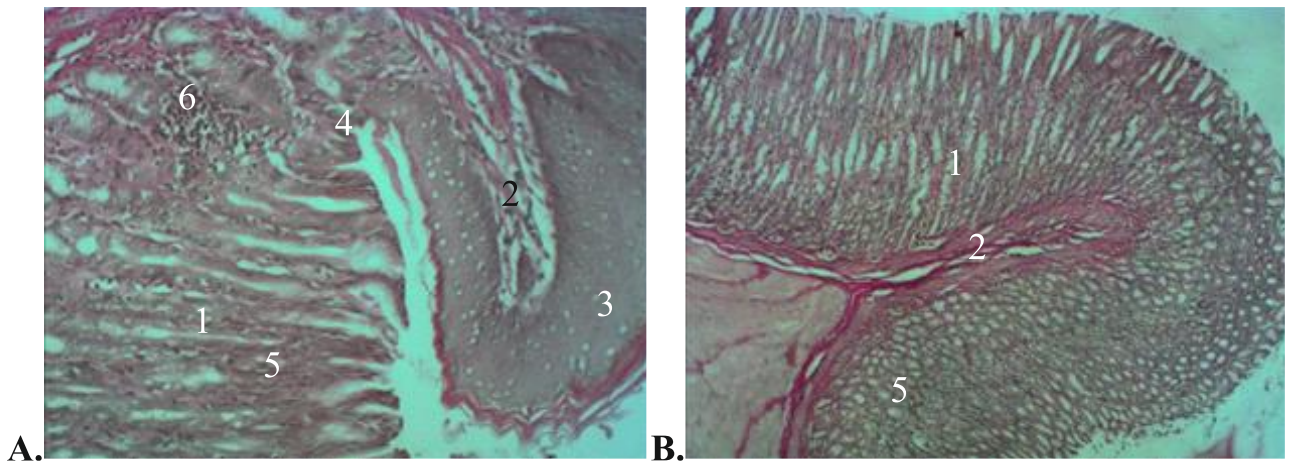


Рис 3.7 Просторова організація морфологічних структур стінки шлунку та стравоходу у щурів через 4 тижні після застосування змішаного блоку. 1 - слизова болонка; 2 - підслизова основа; 3 - багат шаровий плоский зроговілий епітелій слизової оболонки стравоходу; 4 - одношаровий призматичний секреторний епітелій слизової оболонки шлунку; 5 - кардіальні залози слизової оболонки шлунку; 6 - вогнища некрозу та лейкоцитарної інфільтрації в слизовій оболонці кардіального відділу шлунку.

А. В. Об'єктив x 10 Окуляр x 10. Забарвлення за Ван Гізон.

Стравохід. У всіх мікропрепаратах стравоходу відслідковували патогістологічні зміни, всіх оболонок стінки. Багат шаровий плоский епітелій на даних сегментах потоншений та атрофований. Між ділянками атрофії багат шаровий плоский епітелій нерівномірно потовщений за рахунок клітин зернистого, остистого та, в меншій мірі, базального шарів. Кровоносні капіляри сосочкових зон повнокровні, відмічали проліферацію адвентиціальних клітин. Ознаки езофагіта доповнювали вогнищеворозповсюджений розпад клітин поверхневих шарів епітелію (поверхневі ерозії), а на деяких ділянках відзначали розпад всіх шарів епітелію з оголенням власної пластинки слизової оболонки стравоходу (глибокі ерозії). Одночасно з цим, власна пластинка слизової оболонки представлена грубоволокнистою тканиною з набряком, осередками склерозу, проліферації фібробластів та їх попередників. По всій площині зрізів визначали велику кількість розширених вен та венул. Поряд з цим спостерігали потоншення і

навіть повне зникнення еластичних волокон в окремих ділянках венозної стінки. Багатошаровий плоский епітелій в ділянках розташованих над такими судинами значно витончений, атрофічно та некротично змінений, що призводило до утворення вогнищ ерозій. За ходом розширених вен відмічали розширені лімфатичні капіляри, спостерігали велику кількість лімфатичних вузликів та смугастоподібних нагромаджень лімфоцитів. М'язовий шар власної пластинки слизової оболонки був фрагментований та склерозований, місцями не виявлявся. При цьому в препаратах грудного відділу стравоходу і кардіального відділу шлунку великі вени візуалізувались в підслизовій оболонці, в той час як у власній пластинці слизової оболонки цих відділів розмір вен та їх кількість значно менша.

В абдомінальному відділі стравоходу картина інша – крупні вени в великій кількості знаходились і у власній пластинці слизової оболонки за рахунок чисельних проникнень вен підслизової основи через м'язову пластинку слизової оболонки, при цьому спостерігали більш виражені зміни їх стінок. М'язова та серозна оболонка на всіх рівнях з явними ознаками набряку сполучно тканинних прошарків, ектазією та повнокрів'ям капілярів, венул та мілких вен (Рис. 3.8; Рис. 3.9).

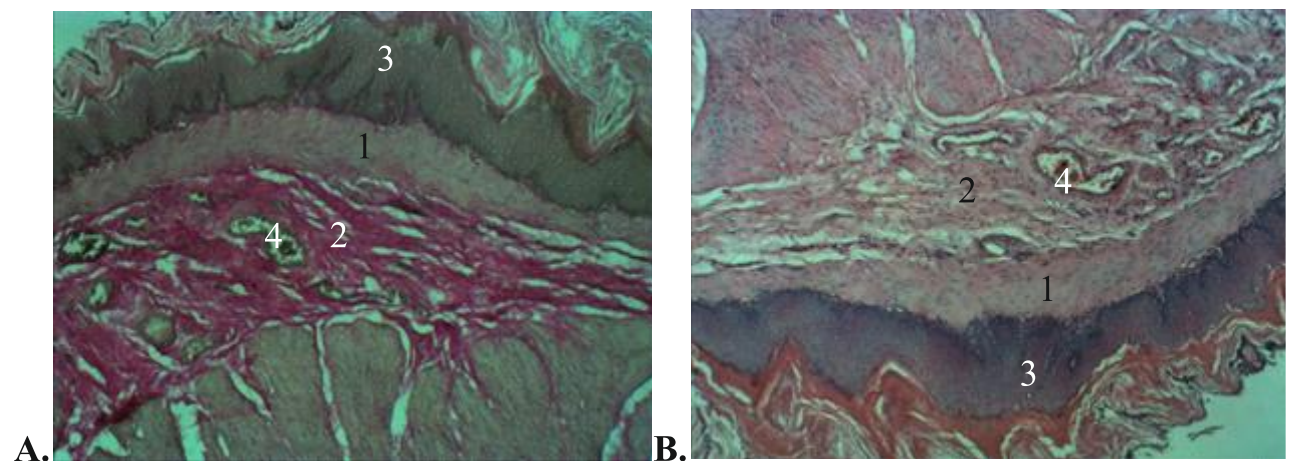


Рис 3.8 Просторова організація морфологічних структур стінки стравоходу у щурів через 4 тижні після застосування змішаного блоку. 1 - слизова оболонка; 2 - підслизова основа; 3 - багатошаровий плоский зроговілий епітелій слизової оболонки стравоходу; 4 - помірно повнокровні венули в підслизовій основі. Об'єктив x 10 Окуляр x 10. А. Забарвлення за Ван Гізон.

В. Забарвлення гематоксилін – еозином.

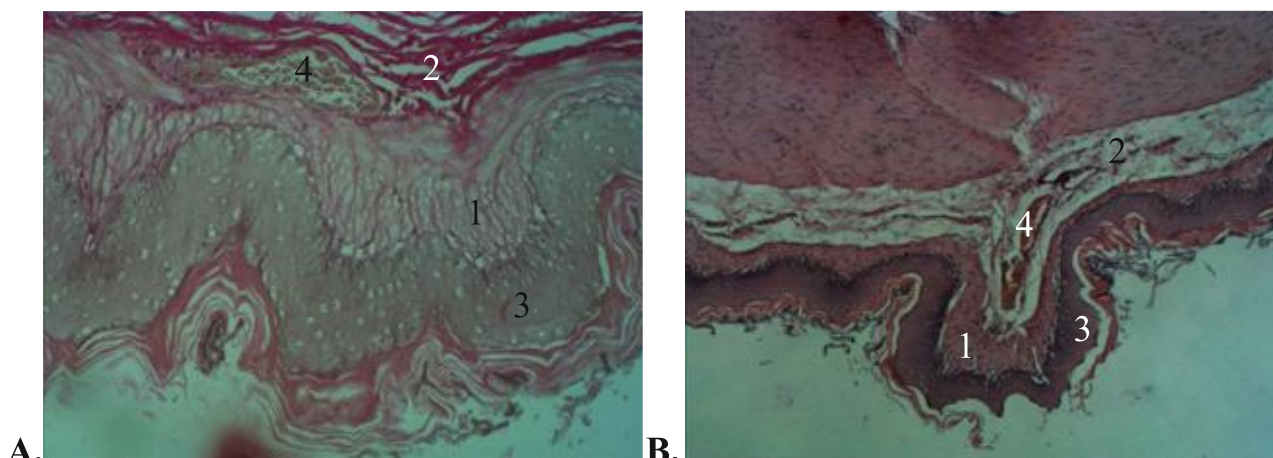


Рис 3.9 Просторова організація морфологічних структур стінки стравоходу у щурів через 4 тижні після застосування змішаного блоку. 1 - слизова болонка; 2 - підслизова основа; 3 - багат шаровий плоский зроговілий епітелій стравоходу; 4 - повнокровні венули в підслизовій основі стравоходу. **А.** Об'єктив x 10 Окуляр x 10. Забарвлення за Ван Гізон. **В.** Об'єктив x 4 Окуляр x 10. Забарвлення гематоксилін – еозином.

3.2.2. Структура печінки, стравоходу та шлунку через 6 тижнів.

Печінка. Макроскопічно структура органа після застосування змішаного блоку подібна до такої в попередній групі тварин. Через 6 тижнів у щурів часточкова будова печінки збережена. Однак, прошарки сполучної тканини навколо часточок значно потовщені. Виявляли портоцентральні трабекули. Судини портальних трактів повнокровні. В міжчасточкових артеріях і венах виявляли пристінкові тромби. Стінки міжчасточкових артерій потовщені, склерозовані. В середній оболонці стінок міжчасточкових артерій виражена гіперплазія і гіпертрофія гладких міоцитів. В сполучнотканинній стромі навколо судин виявлена гістіолімфоцитарна інфільтрація. Просвіти міжчасточкових жовчних протоків розширені. Їх стінка складалась із епітеліоцитів кубічної форми. Вони мали просвітлену цитоплазму і світле ядро розташоване в центрі клітин. Однак, часто зустрічались деструктивно змінені епітеліоцити з темними ядрами. Навколо

міжчасточкових жовчних вивідних протоків був виражений фіброз та склероз інтерстицію, а також гістіолімфоцитарна інфільтрація. Просвіти центральних вен та синусоїдів розширені, заповнені еритроцитами і лейкоцитами. Стінки центральних вен потовщені. Навколо центральних вен виражена гіпертрофія і гіперплазія фібробластів та колагенових волокон, а також гістіолімфоцитарна інфільтрація. В просвітах центральних вен пристінкові тромби. Навколо деяких судин виявили діapedезні крововиливи. В III зоні класичних печінкових часточок гепатоцити дистрофічно і некротично змінені. В ділянках некрозів наявна гістіолімфоцитарна інфільтрація, гіпертрофія і гіперплазія фібробластів та колагенових волокон. В гепатоцитах розташованих в II зоні класичних печінкових часточок наявна жирова дистрофія. Також збільшена чисельність зірчастих макрофагоцитів та фібробластів в перисинусоїдальних просторах. Тоді як типові жиронакопичувальні клітини виявляли рідко. Ми також відмітили зміни в клітинах I зони класичних печінкових часточок, так, в деяких клітинах виявлена жирова дистрофія цитоплазми. Зменшена чисельність 2-х ядерних клітин.

Таким чином, через 6 тижнів після застосування змішаного блоку зміни виявляються у всіх структурних компонентах печінки та більш виражені ніж в попередньому терміні дослідження. Так, кровоносні судини портальних триад повнокровні, їх стінки склерозовані. Просвіти артеріол звужені за рахунок утворення пристінкових тромбів, а також гіперплазії та гіпертрофії гладких міоцитів. В центральних венах також виявлені пристінкові тромби та діapedезні крововиливи через їх стінки. Навколо центральних вен виражена проліферація фібробластів і склероз інтерстицію. В синусоїдах просвіти звужені, повнокровні, чисельність зірчастих макрофагоцитів в просвітах і в перисинусоїдальних просторах збільшена. В перисинусоїдальних просторах гіперплазія та гіпертрофія фібробластів. Чисельність дистрофічно та некротично змінених гепатоцитів навколо центральних вен в III зоні класичних часточок, а також гепатоцитів з ознаками жирової дистрофії

збільшена. В міжчасточковій сполучній тканині виявлено ознаки набряку, фіброзу, лейкоцитарної інфільтрації (Рис. 3.10; Рис. 3.11).

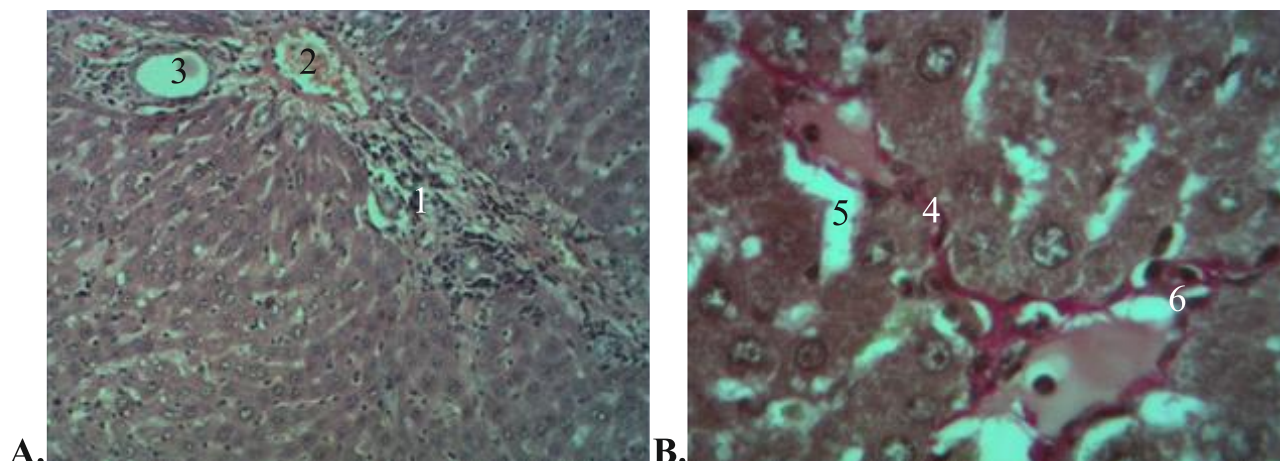


Рис 3.10 Фрагменти печінки щурів через 6 тижнів після застосування змішаного блоку. 1 - периваскулярна та перидуктальна лейкоцитарна інфільтрація в портальних трактах; 2 - повнокровні міжчасточкові вени; 3 - розширені просвіти міжчасточкових жовчних проток; 4 – центрo-портальні анастомози сполучної тканини в печінкових часточках; 5 - синусоїди; 6 - потовщені стінки центральних вен. **А.** Об'єктив x 10 Окуляр x 10. Забарвлення гематоксилін еозин. **В.** Об'єктив x 40 Окуляр x 10. Забарвлення за Ван Гізон.

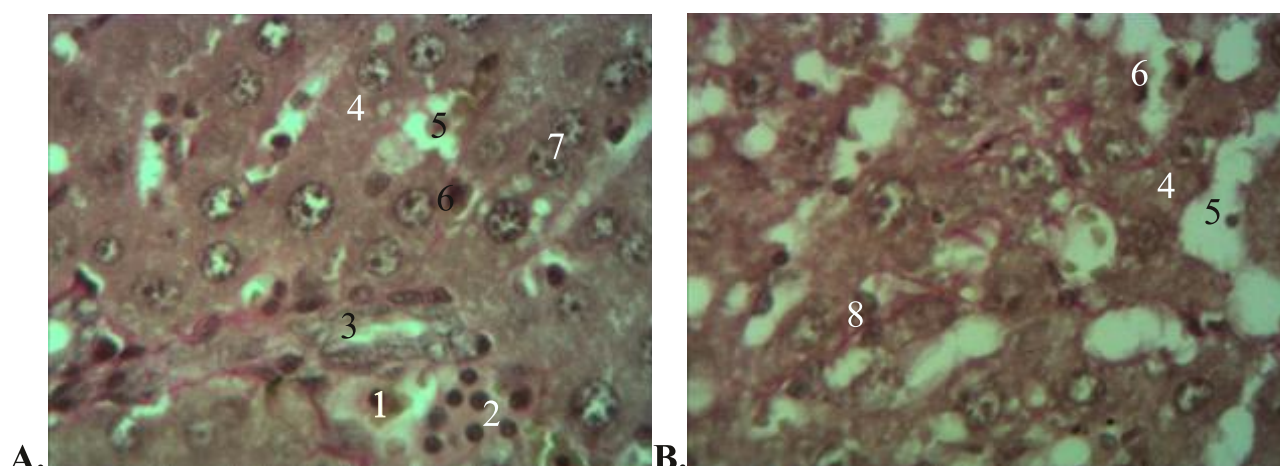


Рис 3.11 Фрагменти печінки щурів через 6 тижнів після застосування змішаного блоку. 1 - портальні тракти; 2 - міжчасточкові вени; 3 - міжчасточкова жовчна протока; 4 - печінкові балки; 5 - синусоїди; 6 - зірчасті макрофагоцити; 7 - двоядерні гепатоцити; 8 – періцелюлярний склероз

інтерстицію в печінкових часточках. **А. В.** Об'єктив x 40 Окуляр x 10. Забарвлення за Ван Гізон.

Стравохід. В стравоході були відмічені значні морфологічні зміни на рівні середньої і нижньої його третин: було виявлено збільшення щільності капілярів у власній пластинці слизової оболонки, в середній третині і в нижній третині – збільшення щільності вен в підслизовій оболонці всіх рівнів, а також збільшення лімфатичних судин в підслизовій оболонці на всіх рівнях в порівнянні з величинами аналогічних показників у інтактних щурів. Отримані результати свідчили про активацію кровотоку в судинах мікроциркуляторного русла у всіх трьох оболонках стінки стравоходу, адаптогенний ефект проявлявся у вигляді посиленого функціонування як артеріального ланцюга, так і венозного і лімфатичного ланцюгів мікроциркуляторного русла (Рис. 3.12; Рис. 3.13).

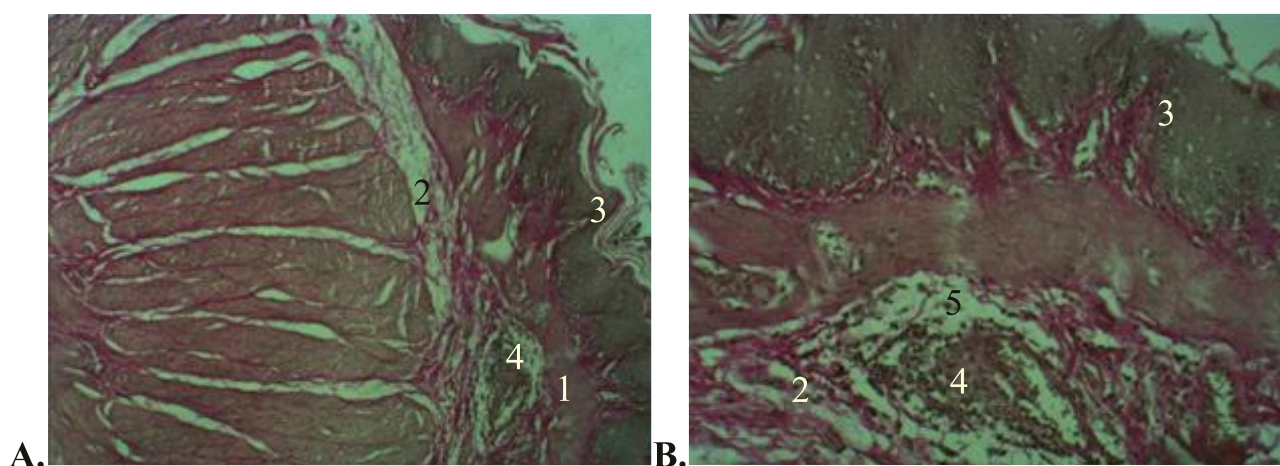


Рис 3.12 Просторова організація морфологічних структур стінки стравоходу у щурів через 6 тижнів після застосування змішаного блоку. 1 - слизова болонка; 2 - підслизова основа; 3 - багат шаровий плоский зроговілий епітелій стравоходу; 4 - повнокровні венули в підслизовій основі стравоходу; 5 - периваскулярний набряк інтерстицію в підслизовій основі стравоходу. **А. В.** Об'єктив x 10 Окуляр x 10. Забарвлення гематоксилін – еозином.

Шлунок. Макроскопічно анатомічна будова органа подібна до такої в попередньому терміні спостереження. Складки та ямки слизової оболонки згладжені, також наявні ерозії та виразки епітелію. Гістологічно в

кардіальному відділі шлунку відзначали атрофію поверхневого епітелію, дистрофію епітелію залоз, ерозії та виразки епітелію, а також морфологічні ознаки розповсюдженого помірною і вираженого хронічного гастриту. (Рис. 3.13). Одночасно з цим, власна пластинка слизової оболонки представлена грубоволокнистою тканиною з набряком, осередками склерозу, проліферації фібробластів та їх попередників. В підслизовій основі виявлений набряк, потоншення, фрагментування та вогнищева елімінація волокнистих структур. По всій площині зрізів визначали велику кількість нерівномірно розширених капілярів, розширених вен та венул. В препаратах кардіального відділу шлунку, в розширених венах вирости інтими, формують перемички з утворенням кавернозно-подібних структур. Стінки їх значно витончені розволоknені з редукцією клітинного компоненту та склерозом (Рис. 3.14).

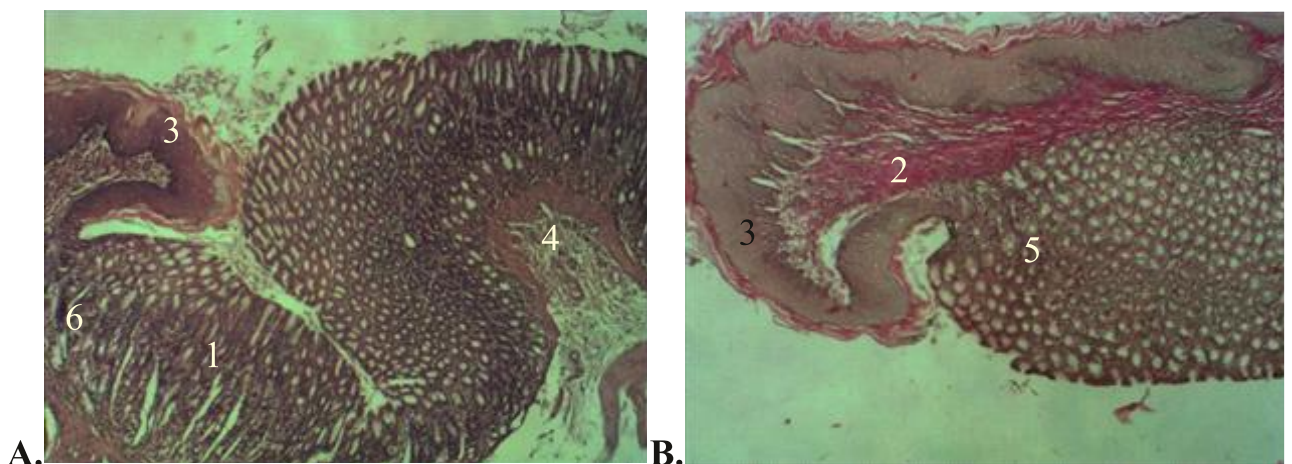


Рис 3.13 Просторова організація морфологічних структур стінки шлунку та стравоходу у щурів через 6 тижнів після застосування змішаного блоку. 1 - слизова болонка; 2 – склероз підслизової основи; 3 - багатошаровий плоский зроговілий епітелій слизової оболонки стравоходу; 4 - лейкоцитарна інфільтрація підслизової основи оболонки шлунку; 5 - кардіальні залози слизової оболонки шлунку; 6 - вогнища некрозу та лейкоцитарної інфільтрації в слизовій оболонці кардіального відділу шлунку. Об’єктив x 4 Окуляр x 10. **А.** Забарвлення гематоксилін – еозином. **В.** Забарвлення за Ван Гізон.

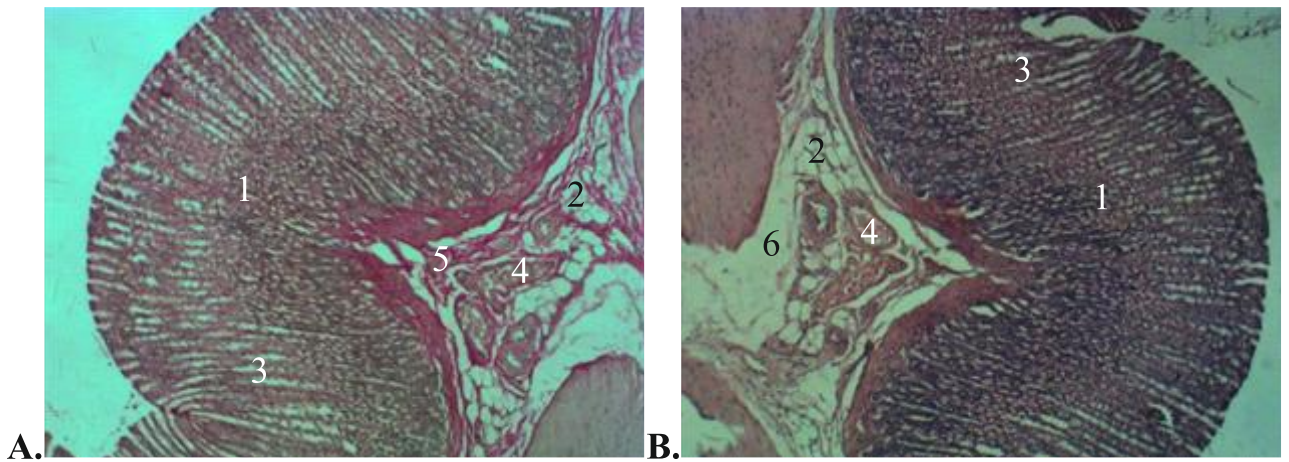


Рис 3.14 Просторова організація морфологічних структур стінки шлунку у щурів через 6 тижнів після застосування змішаного блоку. 1 - слизова оболонка; 2 - підслизова основа; 3 - кардіальні залози слизової оболонки шлунку; 4 - виражене повнокрів'я в підслизовій основі кардіального відділу шлунку; 5 - склероз та набряк інтерстицію в підслизовій основі кардіального відділу шлунку. Об'єктив x 4 Окуляр x 10. **А.** Забарвлення за Ван Гізон. **В.** Забарвлення гематоксилін еозин.

3.2.3. Структура печінки, стравоходу та шлунку через 8 тижнів.

Печінка. Через 8 тижнів ми виявили застійне повнокрів'я в кровоносних судинах портальних трактів. Склероз стінок артерій та вен, деструкція епітеліоцитів міжчасточкових жовчних протоків, периваскулярна та перидуктальна лейкоцитарна інфільтрація. Пристінкові тромби в центральних венах. Значне розширення просвітів центральних вен і потовщення їх стінки за рахунок гіпертрофії та гіперплазії фібробластів. Дистрофію і некроз гепатоцитів розташованих навколо центральних вен зони III класичних часточок.

Просвіти синусоїдних капілярів звужені, в них розташовані складжі еритроцитів. Ми також відмітили гіперплазію зірчастих макрофагоцитів в перисинусоїдальних просторах і в просвітах синусоїдів.

В II зоні класичних часточок ми виявили виражену жирову дистрофію гепатоцитів.

В більшій частині гепатоцитів ядра темні, хроматин в них конденсований.

Таким чином, через 8 тижнів патологічні зміни в печінці були найбільш демонстративні в порівнянні з попередніми термінами дослідження і проявлялись в усіх структурних компонентах.

В судинах портальних трактів вони призводили до деструкції ендотеліоцитів, порушення цілісності ендотеліальної вистелки судин, набряку інтими, гіпертрофії і гіперплазії гладких міоцитів в медії артеріол, звуженню просвітів за рахунок пристінкових тромбів. В міжчасточкових жовчних протоках було виявлено деструкцію епітеліоцитів і склероз стінки. Ми також відмітили периваскулярну і перидуктальну гістіолімфоцитарну інфільтрацію строми, а також гіпертрофію та гіперплазію фібробластів і розростання колагенових волокон.

В центральних венах і синусоїдах гіперемія і пристінкові тромби зустрічались частіше, ніж в попередніх термінах спостереження.

Ендотеліоцити синусоїдів мали більшу товщину, ніж в контрольній групі тварин і були набряклими. В перисинусоїдальних просторах гіперплазія та гіпертрофія фібробластів були більш виражені, ніж в попередніх термінах спостереження. В гепатоцитах ми виявили дистрофічні та некротичні зміни, а також гістіолімфоцитарну інфільтрацію ділянок некрозу і гіперплазію та гіпертрофію фібробластів, які утворювали вузли фіброзу. Некротичні зміни гепатоцитів були більше виражені в III зоні класичних часточок, а жирова дистрофія в II зоні. В гепатоцитах розташованих в I зоні патологічні зміни були найменше виражені (Рис. 3.15; Рис. 3.16; Рис. 3.17).

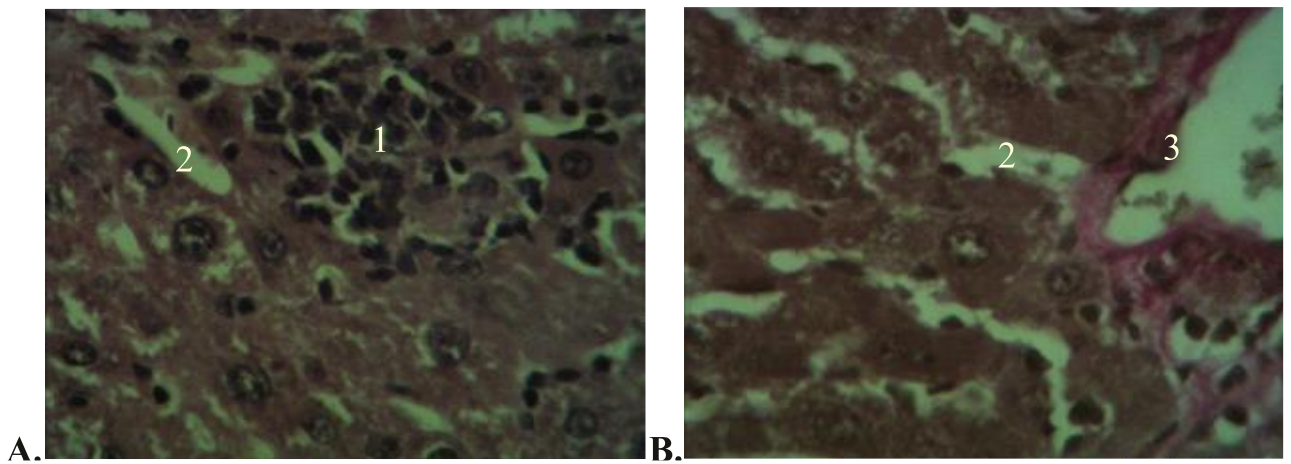


Рис 3.15 Фрагменти печінки щурів через 8 тижнів після застосування змішаного блоку. 1 - вогнища некрозу та лейкоцитарної інфільтрації; 2 - синусоїди; 3 - склеротично змінені та потовщені стінки центральних вен. Об'єктив x 40 Окуляр x 10. **А.** Забарвлення гематоксилін еозин. **В.** Забарвлення за Ван Гізон.

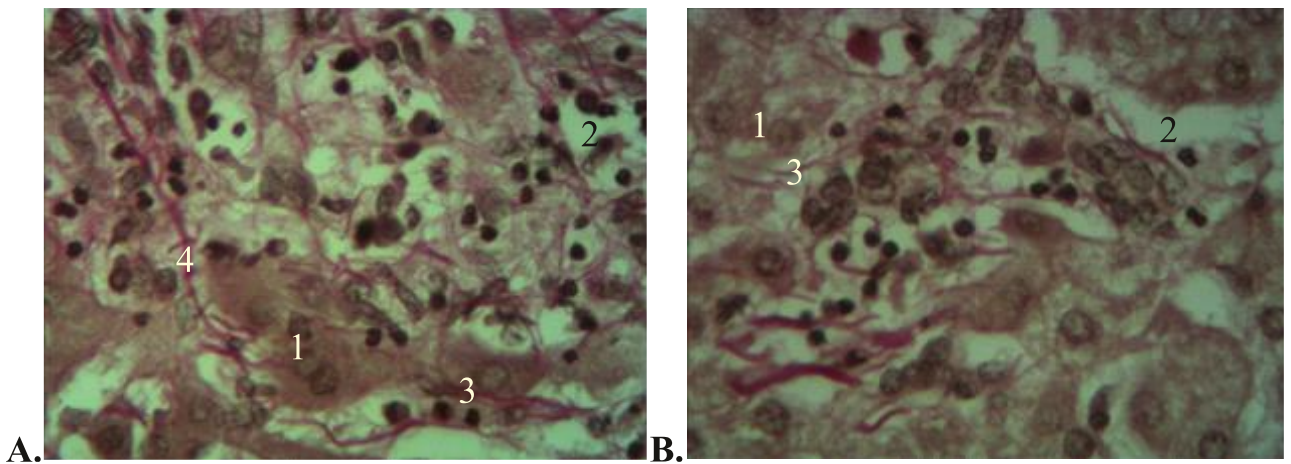


Рис 3.16 Фрагменти печінки щурів через 8 тижнів після застосування змішаного блоку. 1 - печінкові балки; 2 - синусоїди; 3 - періцелюлярний склероз інтерстицію в печінкових часточках; 4 – центрально-портальні анастомози сполучної тканини в печінкових часточках; Об'єктив x 40 Окуляр x 10. **А. В.** Забарвлення за Ван Гізон.

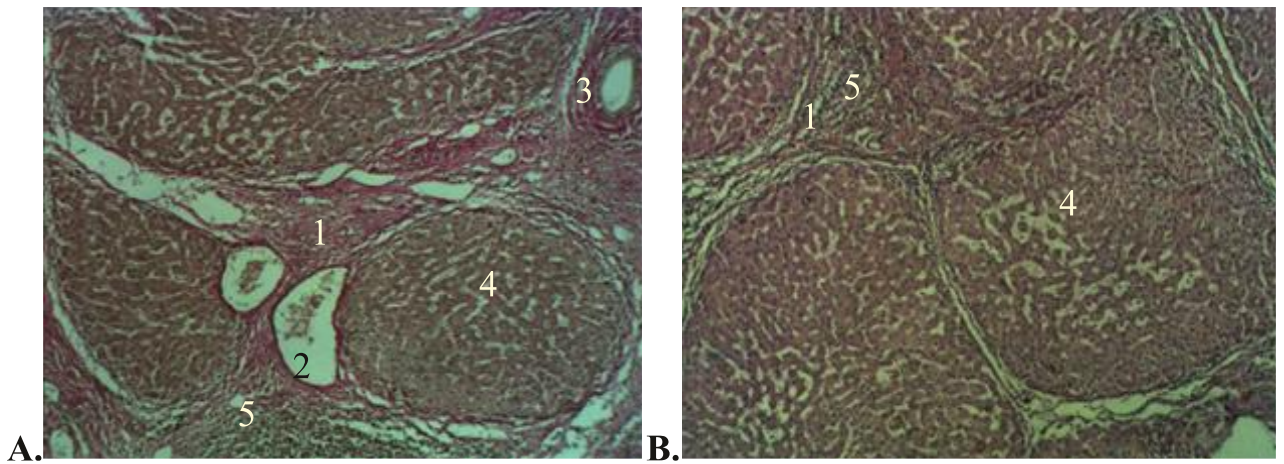


Рис 3.17 Фрагменти печінки щурів через 8 тижнів після застосування змішаного блоку. 1 - склерозовані портальні тракти; 2 - склероз стінок міжчасточкових вен; 3 - склероз стінок міжчасточкових жовчних проток; 4 - несправжні печінкові часточки; 5 - лейкоцитарна інфільтрація портальних трактів. Об'єктив x 40 Окуляр x 10. **А.** Забарвлення за Ван Гізон. **В.** Забарвлення гематоксилін еозин.

Таким чином, в печінці щурів, зі змодельованою портальною гіпертензією через 8 тижнів, мали місце деструктивні та дистрофічні зміни в гепатоцитах: гідропічна дистрофія гепатоцитів, осередки некрозу. В стінках кровоносних судин реєстрували деструкцію ендотеліоцитів, що призводило до порушення цілісності гематотканиних бар'єрів.

Застосування змішаного блоку портального кровопостачання мікроциркуляторного русла призводить до порушення ендотеліоцитів в судинах МЦР печінки, до збільшення чисельності зірчастих макрофагоцитів в просвітах синусоїдальних і в перисинусоїдальних просторах, до склерозу стінок міжчасточкових артерій і вен, а також міжчасточкових жовчних протоків, до некрозу гепатоцитів і гістіолімфоцитарної інфільтрації, проліферації фібробластів і фіброзу інтерстицію, який найбільше виражений навколо центральних вен та в перисинусоїдальних просторах, до утворення портоцентрального трабекул та псевдочасточок.

Портальні тракти були склерозовані, розширені, міжчасточкові вени повнокровними, стінки артерій потовщеними. В міжчасткових перегородках навколо тріад розташовані гістіолімфоцитарні інфільтрати.

Стравохід. У всіх мікропрепаратах стравоходу характерні для портальної гіпертензії патогістологічні зміни, всіх оболонок стінок органів, були більше виражені ніж в попередніх термінах дослідження. Багатошаровий плоский епітелій на даних сегментах потоншений та атрофований. Ці ділянки відповідають вогнищам варикозного розширення вен власної пластинки слизової оболонки стравоходу. Між ділянками атрофії багатошаровий плоский епітелій нерівномірно потовщений за рахунок проліферації клітин зернистого, остистого та, в меншій мірі, базального шарів, помірно вираженого папіломатозу. Кровоносні капіляри сосочкових зон повнокрівні, відмічали проліферацію адвентиціальних клітин. Ознаки езофагіта доповнювали вогнищево-розповсюджений розпад клітин поверхневих шарів епітелію (поверхневі ерозії), а на деяких ділянках відзначали розпад всіх шарів епітелію з оголенням власної пластинки слизової оболонки стравоходу (глибокі ерозії). Одночасно з цим, власна пластинка слизової оболонки представлена грубоволокнистою тканиною з набряком, осередками склерозу, проліферації фібробластів та їх попередників. По всій площині зрізів визначали велику кількість розширених вен та венул. Поряд з цим спостерігали потоншення і навіть повне зникнення еластичних волокон в окремих ділянках венозної стінки. За ходом розширених вен відмічали розширені лімфатичні капіляри, спостерігали велику кількість лімфатичних вузликів та смугастоподібних нагромаджень лімфоцитів. М'язовий шар власної пластинки слизової оболонки був фрагментований та склерозований, місцями не виявлявся. При цьому в препаратах грудного відділу стравоходу і кардіального відділу шлунку великі вени візуалізувались в підслизовій оболонці, в той час як у власній пластинці слизової оболонки цих відділів розмір вен та їх кількість значно менша. В абдомінальному відділі стравоходу картина інша – крупні

вени в великій кількості знаходились і у власній пластинці слизової оболонки за рахунок чисельних проникнень вен підслизової основи через м'язову пластинку слизової оболонки, при цьому спостерігали більш виражені зміни їх стінок. М'язова та серозна оболонка на всіх рівнях з явними ознаками набряку сполучнотканинних прошарків, ектазією та повнокрів'ям судин кровеносного мікроциркуляторного русла. Відмічали дистрофію міофібрил, контрактурні скорочення м'язових волокон, нагубання та редукцію ядер міоцитів (Рис. 3.18; Рис. 3.19; Рис. 3.20).

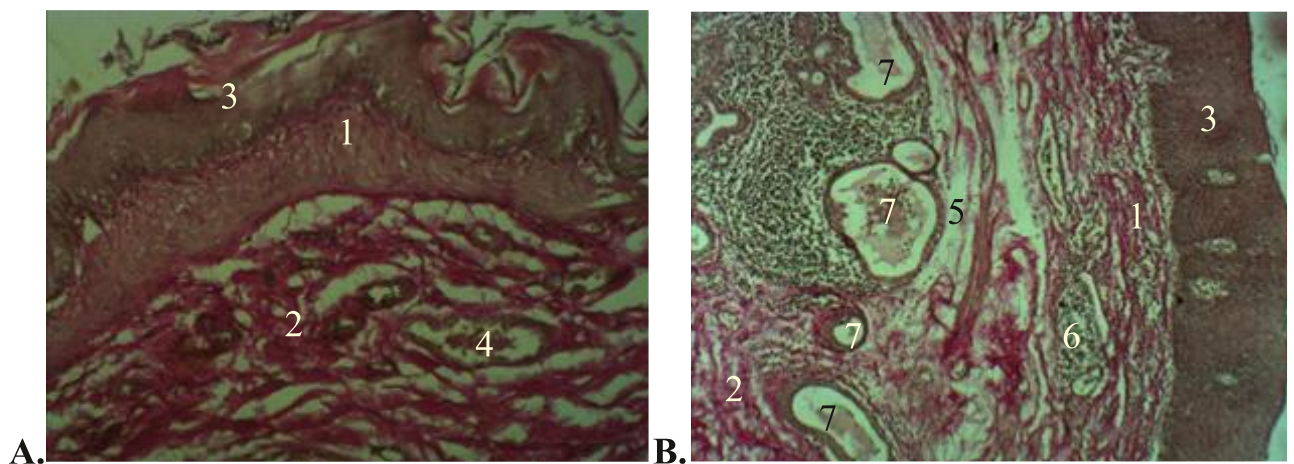


Рис 3.18 Просторова організація морфологічних структур стінки стравоходу у щурів через 8 тижнів після застосування змішаного блоку. 1 - склероз інтерстицію слизової болонки; 2 - склероз інтерстицію підслизової основи; 3 - багат шаровий плоский зроговілий епітелій стравоходу; 4 - повнокрівні венули в підслизовій основі стравоходу; 5 - периваскулярний набряк інтерстицію в підслизовій основі стравоходу; 6 - лейкоцитарна інфільтрація стінки стравоходу; 7 - кавернозна трансформація вен в підслизовій основі стінки стравоходу. Об'єктив x 10 Окуляр x 10. **А. В.** Забарвлення за Ван Гізон.

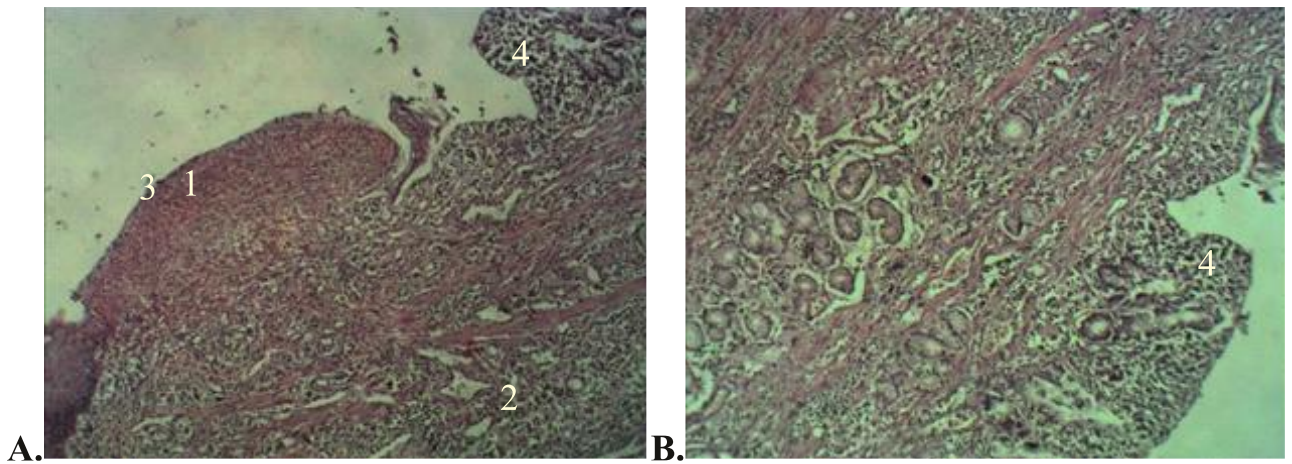


Рис 3.19 Просторова організація морфологічних структур стінки стравоходу та кардіального відділу шлунку щурів через 8 тижнів після застосування змішаного блоку. 1 - лейкоцитарна інфільтрація слизової болонки стравоходу; 2 - лейкоцитарна інфільтрація підслизової основи; 3 - ерозія багатошарового плоского зроговілого епітелію стравоходу; 4 - вогнищевий некроз та лейкоцитарна інфільтрація слизової болонки шлунку. Об'єктив x 10 Окуляр x 10. **А. В.** Забарвлення гематоксилін – еозином.

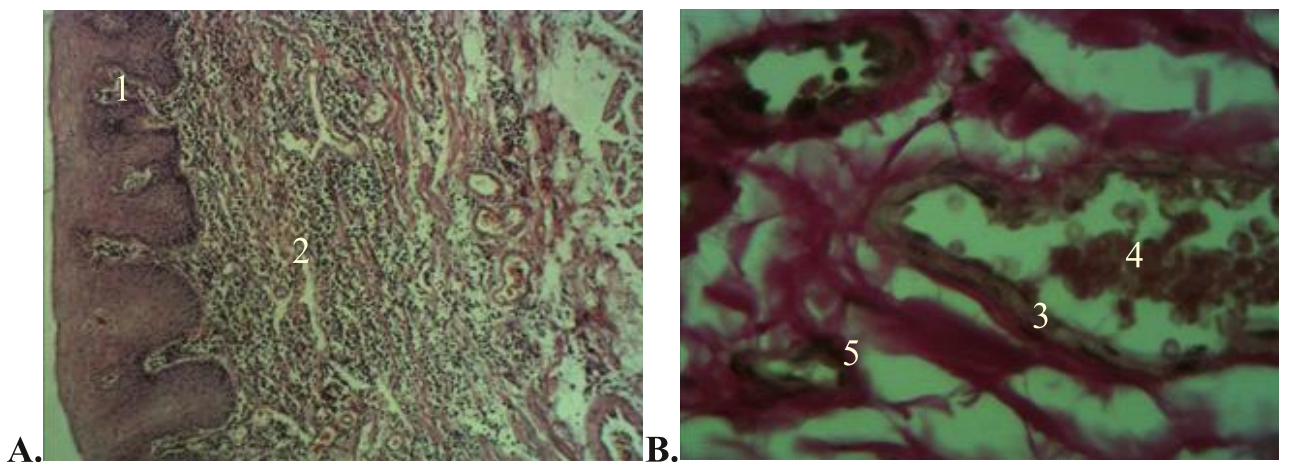


Рис 3.20 Просторова організація морфологічних структур стінки стравоходу у щурів через 8 тижнів після застосування змішаного блоку. 1 - лейкоцитарна інфільтрація слизової болонки стравоходу; 2 - лейкоцитарна інфільтрація підслизової основи; 3 - витончені та склерозовані стінки вен; 4 - повнокрівні венули в підслизовій основі стравоходу; 5 - склероз та периваскулярний набряк інтерстицію в підслизовій основі стравоходу. **А.** Об'єктив x 10 Окуляр x 10. Забарвлення гематоксилін – еозином. **В.** Об'єктив x 40 Окуляр x 10. Забарвлення за Ван Гізон.

Шлунок. Макроскопічно анатомічна будова органа змінена. Рельєф слизової оболонки відрізнявся від такого у інтактних щурів, так складки та ямки згладжені, також наявні, ерозії та виразки епітелію. Гістологічно в кардіальному відділі шлунку відзначали атрофію поверхневого епітелію, дистрофію епітелію залоз, ерозії та виразки епітелію, а також морфологічні ознаки розповсюдженого помірної і вираженого хронічного гастриту, які проявлялись лейкоцитарною інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки та підслизової основи стінки шлунка, а також периваскулярним набряком інтерстицію в слизовій та в підслизовій оболонці. Власна пластинка слизової оболонки кардіального відділу стінки шлунка представлена грубоволокнистою тканиною з набряком, осередками склерозу, проліферації фібробластів та їх попередників. Виявлено, що товщина слизової оболонки кардіального відділу стінки шлунка менша ніж в стравоході. В підслизовій основі кардіального відділу стінки шлунка виявлений набряк, потоншення, фрагментування та вогнищева елімінація волокнистих структур. Виявляється велика кількість нерівномірно розширених капілярів, венул та вен всіх калібрів з агрегацією еритроцитів в їх просвітах. По всій площині зрізів визначалась велика кількість розширених вен та венул. Поряд з цим спостерігали потоншення і навіть повне зникнення еластичних волокон в окремих ділянках венозної стінки. В деяких випадках, в препаратах кардіального відділу стінки шлунка, просвіти вен розширені стінки їх значно витончені розволоknені, з редукцією клітинного компоненту та склерозом. Вирости інтими, в таких венах формують перемички з утворенням кавернозно-подібних структур (Рис. 3.19; Рис. 3.21; Рис. 3.22).

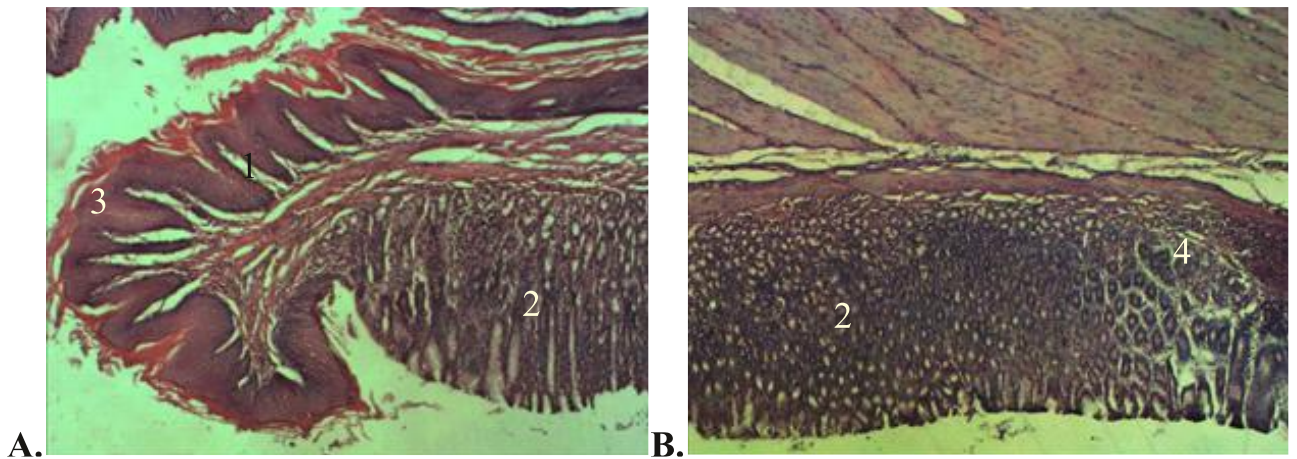


Рис 3.21 Просторова організація морфологічних структур стінки кардіального відділу шлунку у щурів через 8 тижнів після застосування змішаного блоку. 1 - слизова оболонка стравоходу; 2 - слизова оболонка шлунку; 3 - багат шаровий плоский зроговілий епітелій слизової оболонки стравоходу; 4 - вогнища некрозу та лейкоцитарної інфільтрації в слизовій оболонці кардіального відділу шлунку. Об'єктив x 4 Окуляр x 10. **А. В.** Забарвлення гематоксилін – еозином.

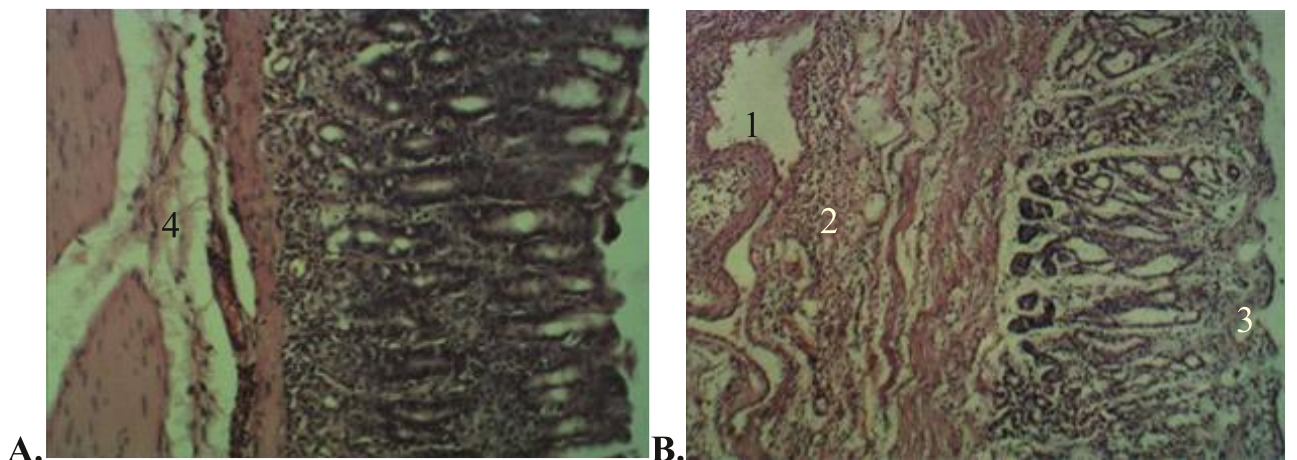


Рис 3.22 Просторова організація морфологічних структур стінки кардіального відділу шлунку у щурів через 8 тижнів після застосування змішаного блоку. 1 - кавернозна трансформація вен в підслизовій основі шлунку; 2 - лейкоцитарна інфільтрація стінки шлунку; 3 - згладжені ямки в слизовій оболонці шлунку; 4 - набряк інтерстицію в підслизовій основі шлунку. Об'єктив x 10 Окуляр x 10. **А. В.** Забарвлення гематоксилін еозином.

В результаті проведеного гістологічного дослідження встановлено, що при портальній гіпертензії у відповідь на підвищення портального венозного

тиску в ділянці стравохідно-шлункового переходу відбувається виражене новоутворення судин – «палісадної структури». Вени тут, головним чином, знаходяться у власній пластинці слизової оболонки, та є продовженням кардіального венозного сплетіння. Велика кількість венозних судин, порівняно з грудним відділом стравоходу та кардіальним відділом шлунку, обумовлено саме з їх новоутворенням в умовах портальної гіпертензії. Такі новоутворені вени не мають повноцінної судинної стінки, котра була значно потоншена, атрофована та більш схильна до розриву. В дистальній частині стравоходу ознаки езофагіта доповнювали вогнищево-розповсюджений розпад клітин поверхневих шарів епітелію (поверхневі ерозії), а на деяких ділянках відзначали розпад всіх шарів епітелію з оголенням власної пластинки слизової оболонки стравоходу (глибокі ерозії). В кардіальному відділі шлунку відзначали атрофію поверхневого епітелію, дистрофію епітелію залоз, ерозії та виразки епітелію, а також морфологічні ознаки розповсюдженого помірного і вираженого хронічного гастриту. Виявлені зміни венозної архітектоніки та ерозійно–виразкові ураження багат шарового плоского епітелію, під котрим вони безпосередньо розташовані, є головними патоморфологічними факторами, виникнення кровотеч з даної ділянки. Морфологічні зміни кардіального відділу шлунку при портальній гіпертензії проявлялися значним розширенням існуючих вен та венул. Одночасно з цим відбувалися дегенеративні зміни їх стінок з пошкодженням еластичного каркасу судин та кавернозною трансформацією, що обумовлювало виникнення кровотеч з вказаного відділу шлунку.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях здобувача [24, 72, 73, 76].

Розділ 4. Математичне моделювання ризику рецидиву кровотечі у хворих на синдром Меллорі – Вейсса.

Одним з основних завдань при діагностиці та лікуванні хворих на СМВ є попередження розвитку рецидиву кровотечі. Згідно даних літератури рецидив кровотечі відбувається у 10-35% хворих [59, 90], згідно наших даних у 8,07 % хворих. При цьому ми не знайшли досліджень, в яких чітко вказані фактори, що мають достовірний зв'язок з розвитком рецидиву кровотечі (РК). Зрозуміло, що прогнозування ризику рецидиву кровотечі дозволяє застосовувати додаткові заходи для її попередження.

В результаті проведеного ретроспективного та проспективного аналізу 223 хворих на СМВ ми отримали фактори, які на нашу думку та згідно даних літератури могли б мати достовірний вплив на РК [125, 126, 136].

Нами була створена статистична модель, що описує зв'язок ризику РК з обраними нами факторами, які були представлені у вигляді гіпотез. Створено 2 рівні моделі. Перший рівень використаний для тестування обраних нами гіпотез. Протестувавши гіпотези, ми встановили які саме фактори мають достовірний вплив на РК.

Основними для тестування були наступні гіпотези:

1. Локалізація розривів стінки кардіоезофагальної зони (стравохід, шлунок, стравохідно-шлунковий перехід) достовірно обумовлює вірогідність РК.
2. Вік пацієнта достовірно збільшує вірогідність РК.
3. Вірогідність РК достовірно відрізняється у чоловіків та жінок.
4. Зловживання алкоголю напередодні достовірно збільшує вірогідність РК.
5. Вищі ступені активності кровотечі (F1a, F1b, F1a, F1b, F1c, F1d) достовірно збільшують вірогідність РК.
6. Вищі ступені крововтрати достовірно збільшують вірогідність РК.

7. Більша кількість розривів слизової стравохідно-шлункового переходу достовірно збільшує вірогідність РК.

8. Більші розміри розривів (до 1см, 1-2см, 2-3см) достовірно збільшують вірогідність РК.

9. Вірогідність РК достовірно вища за наявності хронічного гепатиту, гепатиту в анамнезі, ГСОД, недостатності кардії, ВХШ, ВХДПК, алкоголізму, гастриту, езофагіту.

10. Вірогідність РК достовірно залежить від групи крові та резус фактору.

11. Вірогідність РК достовірно залежить від повноти попередньої інформації про пацієнта.

4.1. Статистичне обґрунтування першого та другого рівнів моделі.

Вид моделі задається характером виміру ефекту і функцією зв'язку $y=f(w|\theta, \mathbf{x})$. У нашому випадку респонсивною змінною y є подія РК (змінна Y в тексті програмного модулю) із значеннями 1 (з РК) і 0 (без РК). Відповідно респонсивна змінна визначена статистичним розподілом Бернуллі ($Y[i] \sim \text{dbern}(pY[i])$ в тексті програмного модулю). Функція зв'язку, зважаючи на невелику кількість спостережень, обрана логіт ($\text{logit}(pY[i]) \leftarrow LP$). Таке поєднання призводить до класичного рівняння логістичної регресії, а саме:

$$\text{Prob}(Y=1) = (1 + \text{Exp}(-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p)))^{-1} \quad (\text{ф.4.1})$$

$$\text{Prob}(Y=0) = 1 - \text{Prob}(Y=1),$$

де \mathbf{x} – незалежні змінні (фактори ризику, діагностичні дані),

Y -бінарна залежна змінна,

$\text{Prob}(Y=1)$ -функція вірогідності того, що Y приймає ціле значення 1,

$\text{Prob}(Y=0)$ -функція вірогідності того, що Y приймає ціле значення 0,

Exp – експонента,

b_i – коефіцієнт регресії на i -й змінній.

Склад лінійного предиктору (LP) представлений в Таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Склад лінійного предиктору першого ступеню моделі (Y)

Змінна моделі	β ефект	Зміст предиктора	Шкала виміру*	Градації
Age	ba1[1]	вік	К	від 18 до 92 років
Male	bm[1]	стать	Б	чоловіча (1), жіноча (0)
Alcohol	balc[1]	Зловживання алкоголю напередодні	Б	Ні (0), Так(1)
Bleed1	bbleed1[1]	легкий ступінь крововтрати	Б	Ні (0), Так(1)
Bleed2	bbleed2[1]	середній ступінь крововтрати	Б	Ні (0), Так(1)
Bleed3	bbleed3[1]	важкий ступінь крововтрати	Б	Ні (0), Так(1)
Bleed4	bbleed4[1]	вкрай важкий ступінь крововтрати	Б	Ні (0), Так(1)
BA	bBA[1]	активність кровотечі	О	F1a (1), F1b (2), F1a(3), F1b(4), F1c(5), F1I(6)
Local	blocal[1]	локалізація	Т	Стравохід (1), шлунок (2), стравохідно-шлунковий перехід (3)
Rlocal	bRlocal[1]	відома локалізація	Б	Ні (0), Так(1)
Rupture	brupt[1]	кількість розривів	Б	1(0), 2 і більше (1)
Size	bSize[1]	розмір розриву	О	до 1см (1), 1-2см(2), 2-3см(3)
Hepatitis	bHep[1]	хронічний гепатит	Б	Ні (0), Так(1)
Hepatitis2	bHep2[1]	гепатит в анамнезі	Б	Ні (0), Так(1)
Cfailure	bCfail[1]	ГСОД, недостатність кардії	Б	Ні (0), Так(1)
Ulcer	bUlc[1]	ВХШ, ВХДПК	Б	Ні (0), Так(1)
Alcoholism	balc2[1]	алкоголізм	Б	Ні (0), Так(1)
Gasritis	bGast[1]	гастрит, езофагіт	Б	Ні (0), Так(1)
BG	bBG[1]	група крові	Б	Ні (0), Так(1)
BR	bBR[1]	резус фактор	Б	Ні (0), Так(1)

* К – безперервна, Б – бінарна, О-ординальна, Т - типологічна

Такий склад лінійного предиктору першого рівня моделі обґрунтований клінічно та гіпотезами спостереження. Використавши дане класичне рівняння логістичної регресії за допомогою створеного нами програмного модуля ми вираховували b_i – коефіцієнт регресії на i -й змінній.

Для отримання достовірних результатів ми об'єднали ступені активності кровотечі FІа та FІб в градацію 1 (FІ), FІа та FІІб в 2 (FІІ). Ми виключили з розгляду фактор «локалізації розриву» з градаціями «права», «ліва», «передня», «задня» внаслідок лише 45 відомих значень з 223.

Статистичне обґрунтування другого рівня моделі.

За результатами ретроспективного аналізу у частини хворих були відсутні відомості про деякі з обраних нами факторів, а зокрема: 18 пропущених значень фактору «локалізація», 28 пропущених значень фактору «кількість розривів», 40 пропущених значень фактору «активність кровотечі», 120 пропущених значень фактору «розмір розриву». В зв'язку з цим використання першого рівня моделі не давало можливості визначити b_i – коефіцієнт регресії на i -й змінній, що й зумовило необхідність 2-го рівня моделі.

В основу другого рівня ми поклали селекційний підхід (selection approach) факторизації спільного розподілу предиктора (R) з масивними пропущеними значеннями та респонсивної змінної Y . Якщо позначити предиктори X , параметри першого рівня моделі β , параметри другого рівня λ , η то факторизація виглядає як:

$$P(Y, X, R, | \eta, \beta, \lambda) = P(R | Y, X, \eta) \cdot P(Y | X, \beta) \cdot P(X | \lambda)$$

$P(Y | X, \beta)$ описується першим рівнем моделі, тоді як $P(R | Y, X, \eta)$ та $P(X | \lambda)$ другим рівнем.

Для робастного тестування заданих гіпотезами ефектів на виникнення РК ми завідомо знизили потужність тесту через виключення Y з $P(R | Y, X, \eta)$, залишивши лише $P(R | X, \eta)$. Це продиктовано ще й малою вірогідністю залежності факту відсутності інформації щодо факторів рецидиву кровотечі

від самого рецидиву, тоді як зворотна залежність логічна і вихоплена через включення до першого рівня моделі незалежної змінної «відома локалізація». Виключення Y з $P(R|Y, X, \eta)$, ще й виключає проблему одночасності детермінації $Y \rightarrow R$ $R \rightarrow Y$, що значно сприяє ідентифікації системи рівнянь моделі. Таким чином, якщо ефекти першого рівня моделі виявляться достовірними, це переконливо свідчитиме ще й про їх робастність.

Слід відмітити, що ми застосували найбільш генеральний фрейм $P(R|X, \eta)$, а саме, ми залишили можливість залежності статусу пропущеного значення (ПЗ) від його реального невідомого значення (non-ignorable missingness). А саме, у рівнянні для R як залежної змінної присутній ефект відповідної змінної з заміщеними ПЗ. Крім того, ми враховували серед незалежних також факт ПЗ попередніх змінних, що розширило $P(R|X, \eta)$ до

$$P(R|X, R^-, \eta) = P(r_4|r_1, r_2, r_3, x_1, x_2, x_3, x_4, W, \eta_3) \bullet P(r_3|r_1, r_2, x_1, x_2, x_3, W, \eta_3) \bullet P(r_2|r_1, x_1, x_2, W, \eta_2) \bullet P(r_1|x_1, W, \eta_1) \quad (\text{ф.4.2})$$

де W – фактори без пропущених значень, а саме: вік, стать, зловживання алкоголю напередодні, ступінь крововтрати, наявності хронічного гепатиту, гепатиту в анамнезі, ГСОД, недостатності кардії, ВХШ, ВХДПК, алкоголізму, гастриту, езофагіту, група крові, резус фактор;

x_1 – фактор «локалізація»;

x_2 – фактор «кількість розривів»;

x_3 – фактор «активність кровотечі»;

x_4 – фактор «розмір розриву»

r_1 – статус ПЗ фактору «локалізація»;

r_2 – статус ПЗ фактору «кількість розривів»;

r_3 – статус ПЗ фактору «активність кровотечі»;

r_4 – статус ПЗ фактору «розмір розриву».

Фактично багатомірний сумісний розподіл $P(R|X, \eta)$ ми специфікували за пропозицією як послідовну серію одномірних умовних розподілів. Послідовність розкладу співпадає з такою для розкладу багатомірного сумісного розподілу $P(X|\lambda)$.

Сумісний розподіл $P(X|\lambda)$ незалежних змінних, ряд яких мають пропущені значення ми специфікували за пропозицією Ibrahim et al. (1999) як послідовну серію одномірних умовних розподілів, а саме:

$$P(X|\lambda) = P(x_4|x_1, x_2, x_3, W, \lambda_2) \cdot P(x_3|x_1, x_2, W, \lambda_2) \cdot P(x_2|x_1, W, \lambda_2) \cdot P(x_1|W, \lambda_1) \quad (\text{ф.4.3})$$

де W – фактори без пропущених значень, а саме: вік, стать, зловживання алкоголю напередодні, ступінь крововтрати, наявності хронічного гепатиту, гепатиту в анамнезі, ГСОД, недостатності кардії, ВХШ, ВХДПК, алкоголізму, гастриту, езофагіту, група крові, резус фактор;

x_1 – фактор «локалізація»;

x_2 – фактор «кількість розривів»;

x_3 – фактор «активність кровотечі»;

x_4 – фактор «розмір розриву».

Ми обрали саме таку послідовність, так як це одночасно і послідовність заміщення ПЗ від факторів з найменшою кількістю ПЗ («локалізація») до фактору з найбільшою кількістю ПЗ («розмір виразки»). Звертаємо увагу, що заміщені ПЗ попереднього фактору (напр., x_1) використовуються для заміщення ПЗ наступних факторів (x_2 - x_4). Чітка послідовність заміщення ПЗ теж значно сприяє ідентифікації сумісного розподілу, а отже, моделі в цілому.

Об'єднання (ф.4.2) та (ф.4.3) в симуляціях ПЗ на ланцюгах МСМС дозволяє максимально використати всю можливу інформацію первинних даних для відтворення ПЗ.

Шкали виміру (Табл. 4.1) факторів з ПЗ специфікують конкретні форми компонент рівнянь за (ф.4.2) та (ф.4.3). А саме, при типлогічній шкалі (фактор «локалізація») відповідний компонент ф.4.3 реалізовано через мультиномінальну модель:

$$\Pr(R_i = j | j = 1 \dots J - 1) = \frac{\exp(a[j] + \lambda[j] * X[i])}{1 + \sum_{j=1}^{J-1} \exp(a[j] + \lambda[j] * X[i])}$$

$$\Pr(R_i = J) = \frac{1}{1 + \sum_{j=1}^{J-1} \exp(a[j] + \lambda[j] * X[i])}$$

де $J=3$ кількість градацій (варіантів) локалізації, $a[j]$ – константи відповідно кожному варіанту j , $\lambda[j]$ – вектор коефіцієнтів регресії відповідних факторів $X[i]$ i -го пацієнта.

У разі бінарної шкали, тобто усі компоненти (ф.4.2) та більшість (ф.4.3) реалізовано через логістичну модель, яка є спрощеним варіантом мультиномінальної з $J=2$, див. (ф.4.1).

Заміщення ПЗ факторів з ординальною шкалою (напр., «розмір розриву» відбувалось за ординальною мультиномінальною моделлю:

$$\Pr(R_i = 1) = \pi(1)$$

$$\Pr(R_i = j | j = 2 \dots J - 1) = \pi(j + 1) - \pi(j)$$

$$\Pr(R_i = J) = 1 - \pi(J - 1)$$

$$\pi(j | j = 1 \dots J - 1) = F(k[j] - \lambda[j] \bullet X[i])$$

де $J=3$ кількість градацій розміру, $k[j]$ – константи відповідно кожному варіанту j , $\lambda[j]$ – вектор коефіцієнтів регресії відповідних факторів $X[i]$ i -го пацієнта, $F(\bullet)$ – кумулятивна функція логістичного розподілу.

Ідентифікація моделі.

Перед оцінкою параметрів слід провести ідентифікацію рівнянь моделі, тобто переконатись у змістовності та можливості однозначної оцінки параметрів моделі. За ліквідацією одночасності оцінок $Y \rightarrow R$ $R \rightarrow Y$ та багатоваріантності послідовності заміщень до значно розмитих і неоднозначних оцінок параметрів може призвести лише висока колінеарність незалежних змінних X рівнянь моделі.

Для ідентифікації рівнянь ми поступово виключали з них надлишкові змінні, тобто ті фактори, які мали недостовірний вплив по мірі приєднання нових рівнянь до моделі.

Текст програмного модуля, що дозволяє оцінювати і виключати надлишкові змінні моделі з його результатами (змінні до виключення) наведені в підрозділах А і Б Додатку. В результаті до предикторів РК, тобто першого рівня моделі, увійшли фактори:

- вік
- активність кровотечі
- локалізація
- ступінь крововтрати
- кількість розривів
- зловживання алкоголю напередодні
- наявність ВХІІІ, ВХДПК
- група крові

При цьому ступінь впливу їх на ризик РК був різний та виражався в b_i – коефіцієнті регресії на i -й змінній.

Вказані виключення сформували систему обмежень на параметри рівнянь (ідентифікаційні обмеження), включені до основного програмного модуля під заголовком CONSTRAINTS.

4.2. Результати та тестування гіпотез.

Особлива потужність МСМС методології полягає в можливості отримання розподілів оцінок параметрів на основі апостеріорних розподілів, чого не можливо уявити в рамках оцінщиків класичної статистики. Це одна із суттєвих переваг, яка доклала до швидкої популярності аналізу даних за МСМС алгоритмами. Ми виділили лише значення 5% (0,05) і 95% (0,95) центилів апостеріорних розподілів оцінок параметрів (Таблиця 4.2, Рис. 4.1). Оцінки усіх параметрів моделі наведені. В тексті наведені лише ефекти першого рівня моделі, на основі яких ми тестували гіпотези 1-12. Для

діагностики конвергенції ми використали тести Гюке (Geweke's Z) та Хейделберга-Велча (Heidelberg - Welch halfwidth test, H-W). Тест Гюке ґрунтується на співставленні середніх значень серій початкових 10% та останніх 50% згенерованих в одиночному ланцюгу оцінок параметрів. Оцінками дисперсій середніх значень взято оцінки спектральної щільності відповідних серій. Оперативним тестом являється класичний Z – тест співставлення вибірових середніх. Значення $|Z| > 2$ свідчать про достовірну відмінність середніх, і, отже, відсутність конвергенції. На схожому принципі працює і тест Хейделберга-Велча. Оперативною статистикою якого теж являється Z – тест, проте останній ґрунтується на половинній довжині (hl) міжцентильного (0,5 і 0,95 центилі) інтервала апостеріорного розподілу оцінок параметрів. Якщо відношення hl до середньої величини параметра перевищує 0,1, конвергенції не досягнуто. З даних таблиці випливає, що конвергенція досягнута для всіх параметрів моделі.

Тестування гіпотези 1 «Локалізація враження достовірно обумовлює вірогідність РК». Парціальний регресійний ефект $b_{Local}[1,2]$ (2 означає локалізацію в шлунку) із медіанним значенням -1,018 є достовірним, так як 0 знаходився поза межами 95% інтервалу [-2,025; -0,205]. Він свідчить про достовірно вищу вірогідність РК при локалізації в стравоході та стравохідно-шлунковому переході. Порівняно локалізація в шлунку супроводжується достовірно нижчою вірогідністю РК.

Таблиця 4.2

Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів моделі прогнозу РК з тестами конвергенції параметрів на ланцюгах Маркова

Ефекти	Центильні значення			Тести конвергенції	
	0,05	Медіана	0,95	Geweke's Z	H-W hl
bBA[1]	-1,275	-0,658	-0,120	0,78	0,000035
bBG[1]	-1,612	-0,887	-0,189	-0,20	0,000015
bLocal[1,2]	-2,025	-1,018	-0,205	-0,25	0,000022
bUlc[1]	0,2695	1,977	3,928	0,96	0,000017
ba[1]	0,0196	0,0597	0,1004	-0,31	0,000020
balc[1]	-0,540	0,728	2,093	-1,97	0,000017
bbleed1[1]	-8,112	-5,617	-3,908	-0,96	0,000011

bbleed2[1]	-4,072	-2,376	-0,960	-0,84	0,000011
brupt[1]	0,292	1,926	3,778	-0,56	0,000019

Тестування гіпотези 2. «Вік пацієнта достовірно збільшує вірогідність РК». Медіанне значення ефекту $ba[1]$ склало 0,0597. Ефект достовірний, з межами 95% інтервалу [0,0196; 0,1004] підтримує гіпотезу 2.

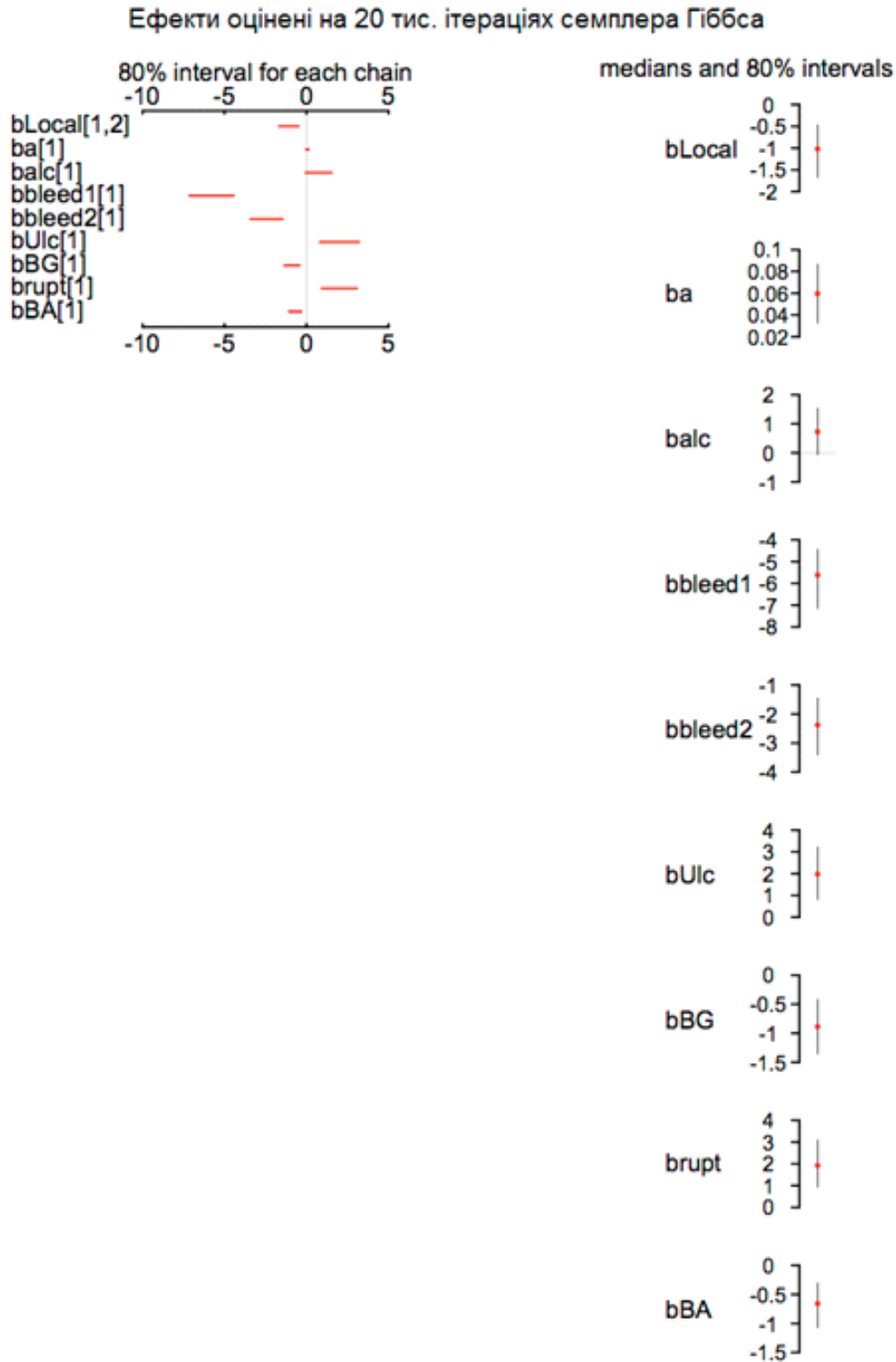


Рис. 4.1 Результати МСМС тестування гіпотез.

Тестування гіпотези 3. «Вірогідність РК достовірно відрізняється у чоловіків та жінок». Ефект $b_{\text{Male}}[1]$ виявився недостовірним і вилучений з подальшої побудови моделі на стадіях ідентифікації. Таким чином, вірогідність РК не проявляла достовірних розбіжностей у чоловіків та жінок. Гіпотезу відхилено.

Тестування гіпотези 4. «Зловживання алкоголю напередодні достовірно збільшує вірогідність РК». Гіпотеза гранично підтверджена ефектом $b_{\text{alc}}[1]$ з медіанним значенням 0,728. Межі 95% інтервалу $[-0,540; 2,093]$ гранично включають 0.

Тестування гіпотези 5. «Вищі ступені активності кровотечі (FIII, FIIc, FIIb, FIIa, FIb, FIa) достовірно збільшують вірогідність РК». Тестування гіпотези за ефектом $b_{\text{VA}}[1]$ -0,658 показало достовірне зменшення ризику РК при нижчих ступенях активності кровотечі у порівнянні з FIII. При переходах (FIa,FIb)→(FIIa,FIIb)→FIIc→FIII вірогідність РК в середньому зменшується в $\exp(-0,658) = 1,93$ рази, тобто фактично вдвічі. Таким, чином, гіпотеза підтверджена.

Тестування гіпотези 6. «Вищі ступені крововтрати достовірно збільшують вірогідність РК». Тестування гіпотези за ефектами $b_{\text{bleed1}}[1]$ та $b_{\text{bleed2}}[1]$ з достовірними медіанними значеннями -5,617 та -2,376 показало достовірне підвищення ризику РК при вищих ступенях крововтрати, а саме важкій та дуже важкій, у порівнянні з середньою та особливо з легкою. Таким, чином, гіпотеза підтверджена.

Тестування гіпотези 7. «Більша кількість розривів стінки ШКТ достовірно збільшує вірогідність РК». Ефект, на основі якого тестується гіпотеза $b_{\text{rupt}}[1]$. Позитивне значення медіани його апостеріорного розподілу 1,926 свідчить про підвищення вірогідності РК за більшої кількості розривів стінки. Ефект достовірний, так як 0 знаходиться за межами 95% довірчого інтервалу $[0,292; 3,778]$, що підтримує гіпотезу.

Тестування гіпотези 8. «Більші розміри розриву (до 1см, 1-2см, 2-3см) достовірно збільшують вірогідність РК». Ефект $b_{\text{Size}}[1]$ виявився

недостовірним і вилучений з подальшої побудови моделі на стадіях ідентифікації. Таким чином, вірогідність РК не проявляла достовірних розбіжностей за розміром розриву. Гіпотезу відхилено.

Тестування гіпотези 9. «Вірогідність РК достовірно вища за наявності хронічного гепатиту, гепатиту в анамнезі, ГСОД, недостатності кардії, ВХШ, ВХДПК, алкоголізму, гастриту, езофагіту». З усіх перерахованих достовірними виявились лише ефект $bUlc[1]$ з позитивним медіанним значенням 1,977 та 95% довірчим інтервалом $[0,2695; 3,928]$). Тобто, підтверджена лише гіпотеза достовірно вищої вірогідності РК за наявності виразки шлунку чи 12-палої кишки. Вірогідність РК за наявності виразки шлунку чи 12-палої кишки збільшується в $\exp(1,977) = 7,22$ разів.

Тестування гіпотези 10. «Вірогідність РК достовірно залежить від групи крові та резус фактору». Тестування гіпотези здійснюється за ефектами $bVG[1]$ та $bBR[1]$. Достовірним виявився лише ефект $bVG[1]$ з негативним медіанним значенням -0,887 та 95% довірчим інтервалом $[-1,612; -0,189]$). Тобто, за першої групи крові вірогідність РК виявилась достовірно вищою. Ефект $bBR[1]$ виявився недостовірним і вилучений з подальшої побудови моделі на стадіях ідентифікації. Таким чином, вірогідність РК не проявляла достовірних розбіжностей за резус фактором.

Тестування гіпотези 11. «Вірогідність РК достовірно залежить від повноти попередньої інформації про пацієнта». Тестування гіпотези здійснено за ефектом $bRlocal[1]$. Ефект виявився недостовірним і вилучений з подальшої побудови моделі на стадіях ідентифікації. Таким чином, вірогідність РК не проявляла достовірних розбіжностей за відсутності / наявності повної попередньої інформації про пацієнта. Гіпотезу відхилено.

4.3. Інформаційні та прогностичні характеристики моделі.

Щодо інформаційної цінності моделей на різних етапах ідентифікації, останні виявились фактично однаковими, з дещо кращими описовими властивостями фінальної специфікації з $DIC= 135,9$, порівняно з $DIC=138,4$

базової моделі з заміщенням ПЗ лише фактору «локалізація» і без обмежень на параметри першого рівня моделі.

Прогностичні характеристики моделей за специфічністю та чутливістю за різних порогових значень наведені в Таблиці 4.3.

Дані таблиці свідчать про гарні характеристики чутливості і специфічності моделі, що доводить її ефективність для практичного застосування. **Чутливість** використовується як статистичний індекс прогностичної точності моделі і означає спроможність моделі вірно ідентифікувати осіб з ризиком РК. Наприклад, на пороговому рівні 0,1 0,9 чутливість означає, що 90% осіб, у яких виникне РК, будуть виявлені прогнозуванням, і лише 10% випадків РК буде прокласифіковано невірно. **Специфічність** означає спроможність моделі вірно ідентифікувати осіб, у яких РК не виникне, тобто отримувати “вірно-негативні” результати. Так, на пороговому рівні 0,1 0,849 специфічність прогнозу означає, що 84,9% осіб, у яких РК не виникне, за результатами прогнозу будуть ідентифіковані вірно як “негативні”, і лише 15,1% осіб будуть хибно ідентифіковані як особи, у яких виникне РК.

Таблиця 4.3

Прогностичні характеристики моделей за специфічністю та чутливістю за різних порогових значень класифікації

Поріг	Чутливість			Специфічність		
	0,05	Медіана	0,95	0,05	Медіана	0,95
0,1	0,8	0,9	0,967	0,787	0,849	0,896
0,2	0,7	0,8	0,9	0,849	0,896	0,927
0,3	0,6	0,733	0,833	0,885	0,927	0,958
0,4	0,5	0,667	0,8	0,912	0,948	0,979
0,5	0,4	0,6	0,733	0,932	0,969	0,990
0,6	0,3	0,5	0,667	0,953	0,979	0,995
0,7	0,23	0,4	0,567	0,969	0,984	1,0
0,8	0,167	0,3	0,467	0,974	0,995	1,0
0,9	0,067	0,2	0,367	0,990	0,995	1,0

Зважаючи на важливість своєчасної підозри на РК, поріг повинен забезпечувати максимальну чутливість. У нашому випадку це 0,1. Останній забезпечує гарну чутливість (90%) і специфічність прогнозу (84,9%). Тобто, якщо прогностичне значення вірогідності РК перевищує 0,1, ми констатуємо позитивність випадку (РК високоїмовірний).

За результатами проведений ROC (Receiver operating characteristic) аналіз, результати якого наведені на Рис. 4.2. простір ROC діаграми визначений часткою вірно-позитивних результатів (вісь y) та хибно-позитивних результатів (вісь x), і графічно зображує співвідношення, в класичних термінах аналізу «trade-offs» між вірно-позитивними результатами і хибно - позитивними. Так як частка вірно позитивних результатів еквівалентна чутливості, а хибно позитивних специфічності ($1 - \text{чутливість}$), саме така інтерпретація ROC графу є поширеною і застосована в роботі. Найкращий прогностичний тест позиціонується точкою у верхньому лівому кутку координат (0,1) ROC діаграми, тобто має 100% чутливість (0% хибно негативних результатів) і 100% специфічність (0% хибно позитивних результатів). Координати (0, 1) виражають досконалу безпомилкову класифікацію. Повністю випадковий тест відображується точкою на діагоналі (лінія відсутності дискримінації). По мірі збільшення вибірки випадковий тест наближається до координат (0.5,0.5).

Видно, що межі розсіювання ROC значень досить вузькі і навіть нижня частина розподілу відстоїть далеко від діагоналі, тобто має глибокий профіль, що набагато ефективніше, ніж середні значення, що утворюють класичну ROC криву, свідчать про високу прогностичну валідність моделі.

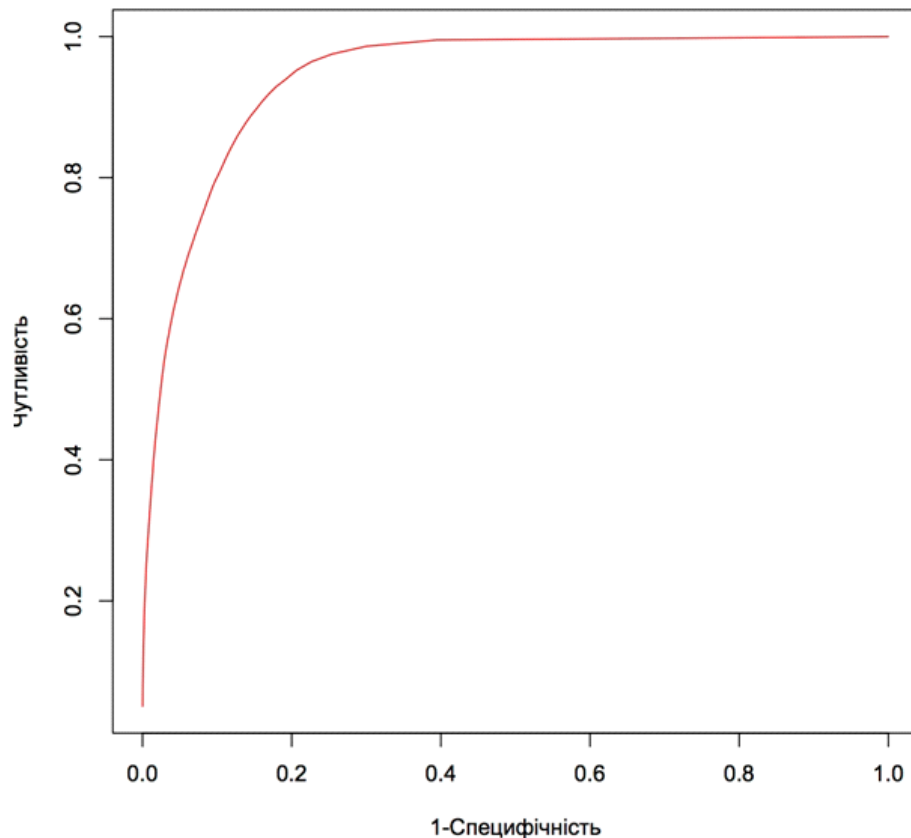


Рис. 4.2 ROC аналіз прогнозу ризику рецидиву кровотечі у хворих на СМВ.

4.4. Практичне застосування.

Є два способи практичного прогнозування вірогідності РК: із набором значень ідентифікованого сету змінних першого рівня моделі (тобто при наявності відомостей про всі фактори, що мають достовірний зв'язок з РК), а саме: (перелік А)

- вік
- активність кровотечі
- локалізація розривів
- ступінь крововтрати
- кількість розривів
- зловживання алкоголю напередодні
- наявність ВХШ, ВХДПК
- група крові

Другий спосіб враховує всю можливу інформацію, а саме: (перелік Б)

- вік
- стать
- активність кровотечі

- локалізація розривів
- ступінь крововтрати
- кількість розривів
- розмір розривів
- зловживання алкоголю напередодні
- наявність хронічного гепатиту
- наявність гепатиту в анамнезі
- наявність ГСОД, недостатності кардії
- наявність ВХШ, ВХДПК
- наявність алкоголізму
- наявність гастриту, езофагіту
- група крові
- резус фактор

Причому інформація щодо:

- локалізації розривів
- розміру розривів
- активність кровотечі
- кількості розривів

може бути частково або навіть повністю відсутня. Саме вона є важкою для визначення в клінічній практиці, що доводить переваги моделі порівняно із прогностичними моделями з повною інформацією.

Перший спосіб:

прогностична *logit* модель фактично представлена першим рівнем моделі і за вищевказаними оцінками (Таблиця 4.3) виглядає так:

$$r = \{1 + \exp(-regpred)\}^{-1},$$

де r - прогнозована вірогідність РК

\exp - експонента

$regpred$ - регресійний предиктор виду

$regpred = 0,0597*(\text{вік}) - 0,658*(\text{ступінь активності кровотечі } \{F_{Ia}, F_{Ib}\}=0, \{F_{IIa}, F_{IIb}\}=1, F_{IIc}=2, F_{III}=3) - 1,018*(\text{локалізація розриву в кардіальному відділі шлунку}) + 1,926*(2 \text{ і більше розривів}=1; \text{ відсутні, одиночний } =0) + 0,728*(\text{зловживання алкоголю напередодні}=1) - 5,617*(\text{легкий ступінь крововтрати}) - 2,376*(\text{середній ступінь крововтрати}) + 1,977*(\text{наявність ВХШ / ВХДП}) - 0,887*(\text{ група крові } 0(I); \text{ група крові } \{A(II), B(III), AB(IV)\}=1)$

Використання:

Приклад 1.

Пацієнт 60 років (вік =60) з підозрою на РКШКТ зі ступенем активності кровотечі FІ (0), третьою групою крові (3), локалізацією розриву в стравоході (0), наявністю ВХШ (Ulc=1), без зловживання алкоголю напередодні (0), важким ступенем крововтрати (не вводиться в модель), з трьома розривами (2)

Індивідуальний прогноз:

$$regpred = 0,0597*60 - 0,658*0 - 1,018*0 + 1,926*2 + 0,728*0 - 5,617*0 - 2,376*0 + 1,977*1 - 0,887*1$$

Обчислений регресійний предиктор $regpred = 8,524$. За *logit* моделі вірогідність РК $r = \{1 + \exp(-8,524)\}^{-1} = 99,98\%$, тобто фактично 100%. Навіть якби $r = 0,15$, ми все одно віднесли б цього пацієнта як високомовірного щодо РК, так як це більше рекомендованого порогу (0,1).

Другий спосіб:

Така ж ситуація, проте невідома кількість і локалізація розривів. Ми додаємо основні дані ще одним записом, який містить доступну інформацію з переліку Б. Невідому інформацію слід позначити кодом NA. У ситуації з прикладу NA ставиться на стовпчиках Y , $Rrupture$, $Rlocal$. Обрахована вірогідність РК становить 92,44%. Замість NA в стовпчику Y , для даного пацієнта проставлено 1. Тобто обидва способи однозначно стверджують виникнення рецидиву кровотечі.

Приклад 2.

Пацієнт 20 років (вік =20) з підозрою на РК зі ступенем активності кровотечі FІс (2), третьою групою крові (3), локалізацією розриву в шлунку (1), наявністю ВХШ (Ulc=1), без зловживання алкоголю напередодні (0), легким ступенем крововтрати, без розривів (0)

Індивідуальний прогноз:

$$regpred = 0,0597*20 - 0,658*2 - 0,887*1 - 1,018*1 + 1,977*1 + 0,728*0 - 5,617*1 - 2,376*0 + 1,926*0$$

Обчислений регресійний предиктор $regpred = -5,667$. За *logit* моделі вірогідність РК $r = \{1 + \exp(5,667)\}^{-1} = 0,35\%$, тобто фактично 0%. Тобто вірогідність РК менше 1% і ми характеризуємо цього пацієнта як негативного щодо виникнення РК, так як розраховане значення r не перевищує рекомендованого порогу (10%).

Така ж ситуація, проте знову невідома кількість і локалізація розривів. Ми добавляємо основні дані ще одним записом, який містить доступну інформацію з переліку Б. Невідому інформацію слід позначити кодом NA. У ситуації з прикладу NA ставиться на стовпчиках Y , $Rrupture$, $Rlocal$. Обрахована вірогідність РК становить 1,53%. Замість NA в стовпчику Y , для даного пацієнта проставлено 0. Тобто обидва способи однозначно стверджують виникнення рецидиву кровотечі ($1,53\% < 10\%$).

Таким чином встановлено фактори, які мають достовірний зв'язок з виникненням РК у хворих на СМВ: вік, активність кровотечі, локалізація розривів, ступінь крововтрати, кількість розривів, факт зловживання алкоголю напередодні, наявність супутньо ВХШ, ВХДПК, хронічного гепатиту, група крові. До факторів, що достовірно збільшують ризик РК відносяться: старший вік, зловживання алкоголю напередодні, більша кількість розривів слизової, наявність супутньо ВХШ чи ВХДПК, перша група крові. Розроблена прогностична модель дає можливість спрогнозувати вірогідність виникнення РК у хворих на СМВ з високою прогностичною валідністю, про що свідчать характеристики побудованої ROC-кривої. При цьому дворівнева ієрархія моделі дає можливість прогнозу навіть за відсутності відомостей щодо деяких факторів ризику.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях здобувача [24, 71].

Розділ 5. Результати лікування хворих на СМВ.

5.1 Клінічна характеристика хворих I та II груп.

Проблема СМВ займає вагомую частку в структурі шлунково-кишкових кровотеч. Згідно аналізу динаміки кількості хворих на СМВ, спостерігається стала кількість хворих з тенденцією до збільшення захворюваності за останні 10 років (Рис. 5.1), що відповідає світовим тенденціям захворюваності СМВ та пов'язано з покращенням якості та можливостей діагностики, збільшенням впливу шкідливих факторів.

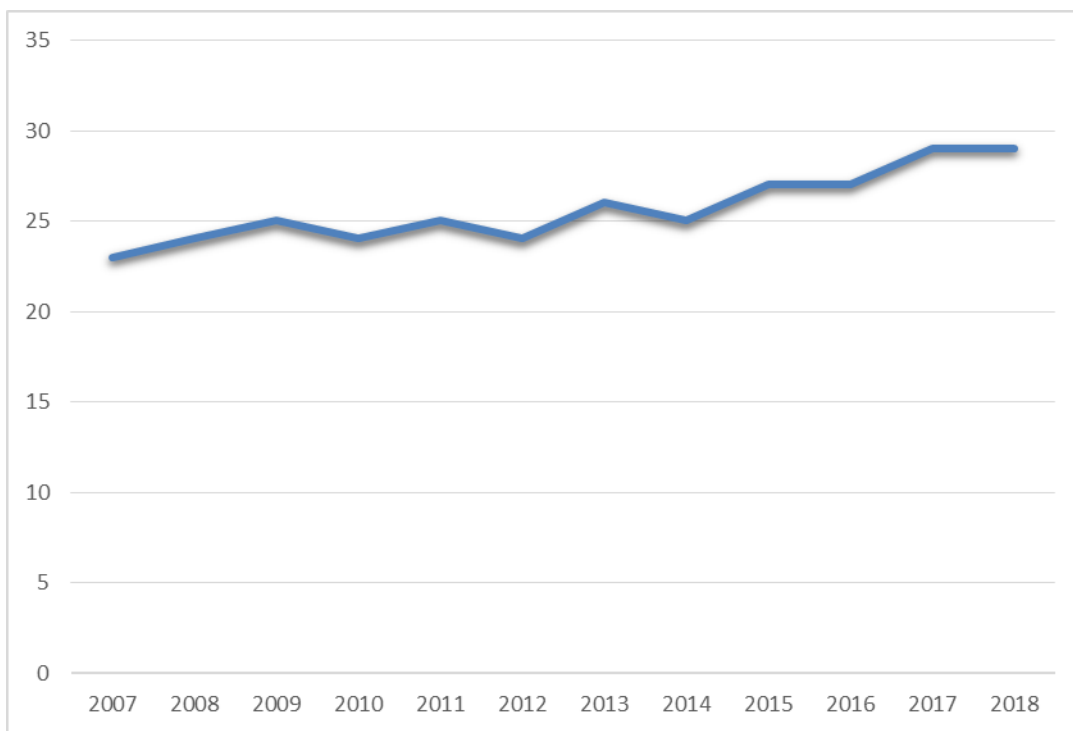


Рис. 5.1 Динаміка захворюваності СМВ.

Разом з цим проблема непропорційно та не всебічно висвітлена в медичній літературі та сучасних наукових дослідження. Багато в чому це пов'язано з анамнестичними аспектами виникнення СМВ та особливостями цієї категорії пацієнтів.

Загальноприйнятою причиною виникнення розривів вважають різке підвищення внутрішньошлункового тиску. Більшість практикуючих лікарів

пов'язують розвиток захворювання з інтоксикацією алкоголем та послідуною блювотою. Зокрема такий причино – наслідковий зв'язок ми спостерігали лише у 76 (34,08 %), а діагноз хронічного алкоголізму встановлений у 15 (6,73 %) хворих. У інших пацієнтів виникнення захворювання було пов'язано з переїданням, надмірним фізичним навантаженням, вагітністю, черепно-мозковою травмою, отруєнням, загостренням хронічного панкреатиту чи холецистити, виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, шлунку, або їх комбінацією. При цьому у великого числа пацієнтів, незважаючи на деталізацію анамнезу, встановити провокуючий чинник не вдалось – 68 (30,4 %). Дані сучасної літератури, як і дані наших досліджень висвітлюють багатогранність і глибину проблеми.

Звичними симптомами кровотечі з верхніх відділів ШКТ є блювота «кавовою гущею», згортками крові, або з домішками свіжої крові. При СМВ, блювота, що є фактором різкого підвищення ВШТ, може виступати в ролі причини утворення розривів слизової та кровотечі з них. Загально відомо, що блювоті з кров'ю часто передують блювота шлунковим вмістом. При кровотечах з виразки шлунку, чи ДПК, ВРВ стравоходу блювота не є причиною, а є наслідком переповнення шлунку кров'ю. Тобто при СМВ кров не встигає піддатись впливу соляної кислоти. Тому у хворих на СМВ більшою характерною є блювота зі згортками крові, або зі свіжою кров'ю – у 152 (68,2 %) хворих. Блювота «кавовою гущею» зустрічалась лише у 47 (21%) хворих. У вагомої частки пацієнтів першим проявом захворювання не була блювота взагалі - 25 (11 %), а першими симптомами виступали загальна слабкість, потемніння в очах, головокружіння, поява стільця чорного кольору.

Ще одним характерним симптомом є поява мелени – чорного, дигтеподібного стільця, що є наслідком взаємодії соляної кислоти шлунку та гемоглобіну. При ректальному дослідженні в момент звернення мелена була наявна лише у 85 (38,1 %) хворих. Це можна пояснити тим що СМВ настає гостро, зненацька, в більшості випадків з бурхливою клінікою блювоти свіжою кров'ю, що «лякає» пацієнтів та скорочує термін госпіталізації.

Важкість стану хворих на СМВ без сумніву залежить від ступеня важкості крововтрати. Згідно наших даних, даних вимірювання показників гемодинаміки, лабораторного дослідження показників крові вираховувався ступінь важкості крововтрати (Табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Гематологічні показники у хворих на СМВ в залежності від ступеню важкості крововтрати

Показник	Ступінь важкості крововтрати			
	T ₁ – легкий	T ₂ – середній	T ₃ – важкий	T ₄ – вкрай важкий
Пульс / 1 хв	< 90/хв	90 - 110/хв	110-120/хв	> 120/хв
Систолічний АТ мм.рт.ст	> 120	120 – 80	80 – 70	< 70
Шоковий індекс	0,54-0,78	0,78-1,38	1,38-1,5	> 1,5
Еритроцити / л	4,0-3,5x10 ¹²	3,5-2,5 x10 ¹²	2,5-2,0 x10 ¹²	2 x10 ¹²
Гемоглобін г/л	120-100	100-80	80-60	< 60
Гематокрит %	44-38%	38-32%	32-22%	< 22%

Переважавав легкий ступінь важкості крововтрати у 64,13 % (143) хворих. У 18,83 % (42) хворих був середній ступінь важкості крововтрати, у 13 % (29) та 4,04 % (9) важкий та вкрай важкий відповідно (Рис. 5.2).

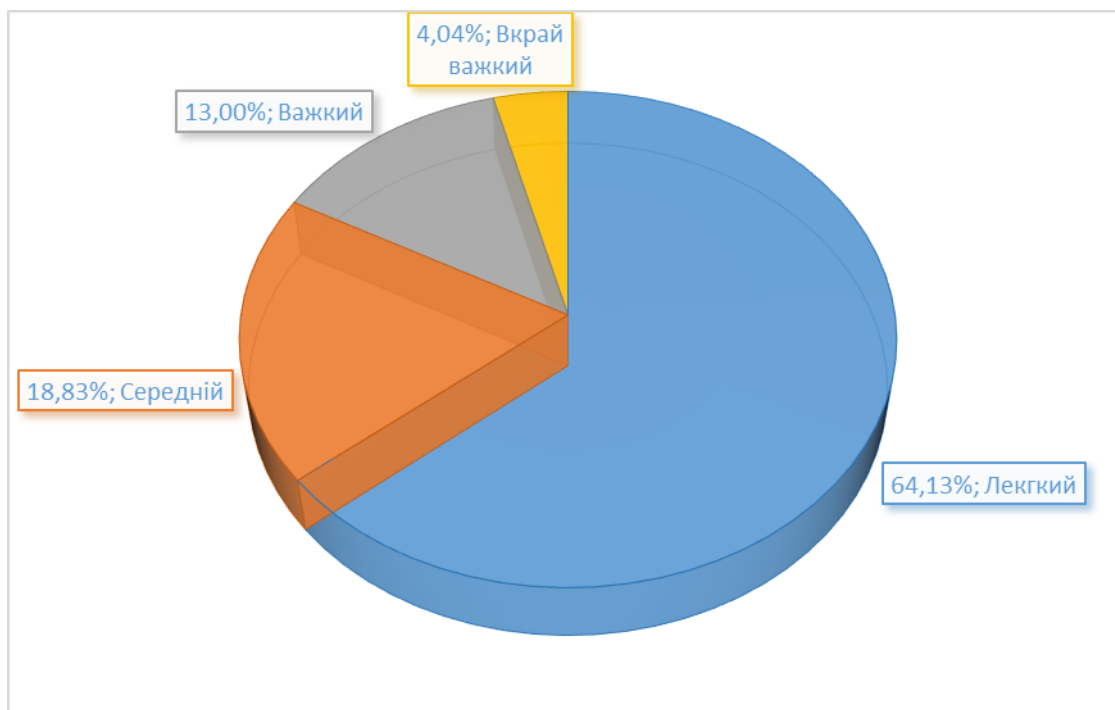


Рис. 5.2 Розподіл за ступенем важкості крововтрати.

Серед пацієнтів з легким ступенем важкості крововтрати основною причиною, стимулом, до звернення за допомогою було виявлення свіжої чи згортків крові в блювотних масах, або поява стільця чорного кольору. У більшості випадків їх загальний стан та самопочуття не бентежили. Цей факт наводить на думку про немалу частку пацієнтів, які взагалі не звертались за медичною допомогою, а ознаки захворювання у них пройшли самостійно. Особливо це стосується категорії пацієнтів старечого віку та пацієнтів з хронічним алкоголізмом.

Беручи до уваги «молодий» середній вік (43,9 років) та високий відсоток осіб працездатного віку серед хворих на СМВ - 186 (83,4 %), проблема має високу соціально - економічну вагу. Важливу роль відіграє середній ліжко/день перебування в хірургічному стаціонарі. Провівши статистичний аналіз ми знайшли чітку залежність кількості л/днів від ступеня важкості крововтрати, розділивши пацієнтів на 3 типи:

- з перебуванням в хірургічному стаціонарі до 3 днів;
- з перебуванням в хірургічному стаціонарі від 4 до 6 днів;

- з перебуванням в хірургічному стаціонарі 7 та більше днів.

Як видно з графіка (Рис. 5.3.), серед хворих з легким та середнім ступенем важкості крововтрати - 36,22 % (67) перебували на лікуванні в хірургічному стаціонарі до 3 днів, що статистично достовірно ($p < 0,05$) більше ніж 15,79 % (6) хворих з важким та вкрай важким ступенем важкості крововтрати. Відповідно серед хворих з легким та середнім ступенем важкості крововтрати - 21,08 % (39) перебували на лікуванні 7 та більше днів, що статистично достовірно ($p < 0,001$) менше ніж 55,26 % (21) хворих з важким та вкрай важким ступенем важкості крововтрати.

Також статистично достовірною ($p < 0,001$) є різниця в перебуванні хворих з легким та середнім ступенем важкості крововтрати до 3 днів – 36,22 % та 7 і більше днів – 21,08 %. Відповідно статистично достовірна різниця ($p < 0,001$) в перебуванні на лікуванні хворих з важким та вкрай важким ступенем крововтрати до 3 днів – 15,79 % та 7 і більше днів – 55,26 %. При цьому достовірної різниці між перебуванням на лікуванні до 3 днів та 4 – 6 днів немає, але є різниця ($p < 0,001$) між перебуванням на лікуванні 4-6 днів та 7 і більше днів.

Отже важкий та вкрай важкий ступінь важкості крововтрати достовірно збільшує термін перебування хворих на лікуванні в хірургічному стаціонарі.

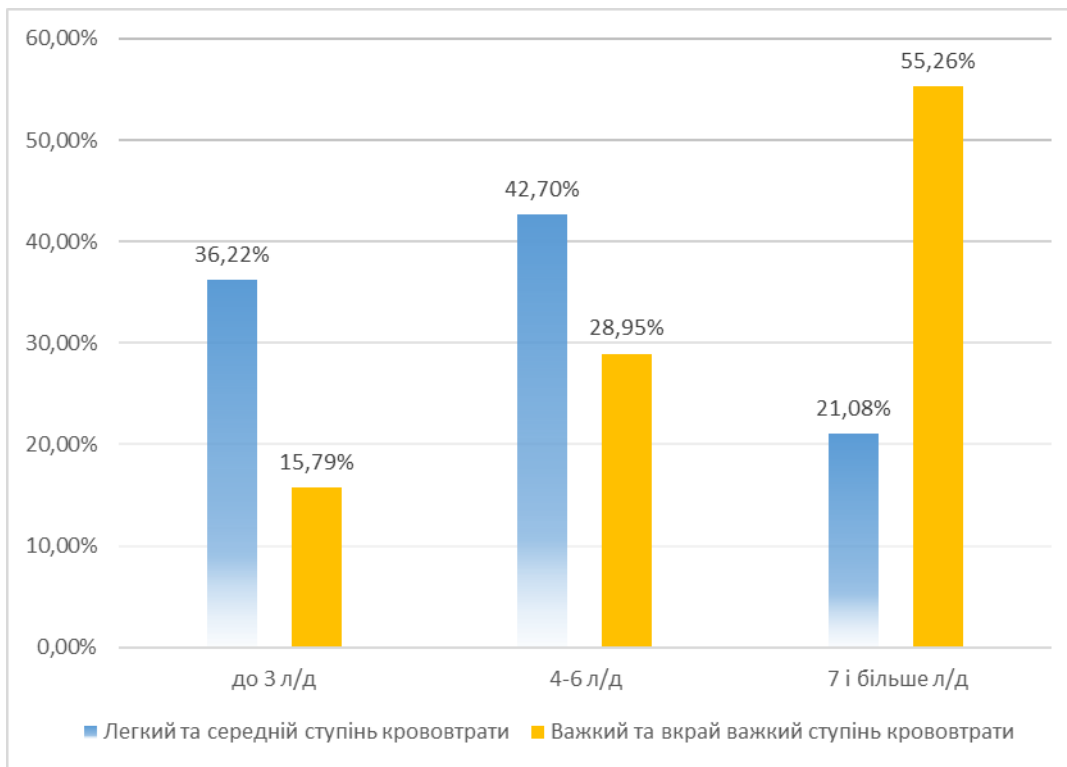


Рис. 5.3 Залежність ліжко/днів від ступеню важкості крововтрати.

Згідно даних сучасної літератури до етіопатогенетичних факторів виникнення СМВ різні автори відносять фонові захворювання: патологію печінки, запальні захворювання стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки, ВХШ, ВХДПК, грижу стравохідного отвору діафрагми, алкоголізм. Згідно наших даних, оснований на проведенні ретроспективного дослідження (І група), серед супутньої патології у хворих на СМВ, виділено ознаки хронічного гепатиту у 13,74 % (25), перенесеного гепатиту в анамнезі у 4,4 % (8) хворих, у багатьох випадках з проявами портальної гіпертензії, грижі стравохідного отвору діафрагми, або недостатність кардії у 23,82 % (47) хворих, ВХШ та ВХДПК у 8,24 % (15) хворих, запальні захворювання стравоходу, шлунку чи дванадцятипалої кишки у 33,52 % (61) хворого, алкоголізм у 6,59 % (12) хворих (Рис. 5.4). Слід відмітити, що у більшості випадків у хворих не був повно зібраний анамнез, вони не були предметно обстежені з приводу супутньої патології. Після досягнення гемостазу хворі виписувались з відділення під нагляд гастроентеролога за місцем проживання, чи переводились в гастроентерологічне відділення.

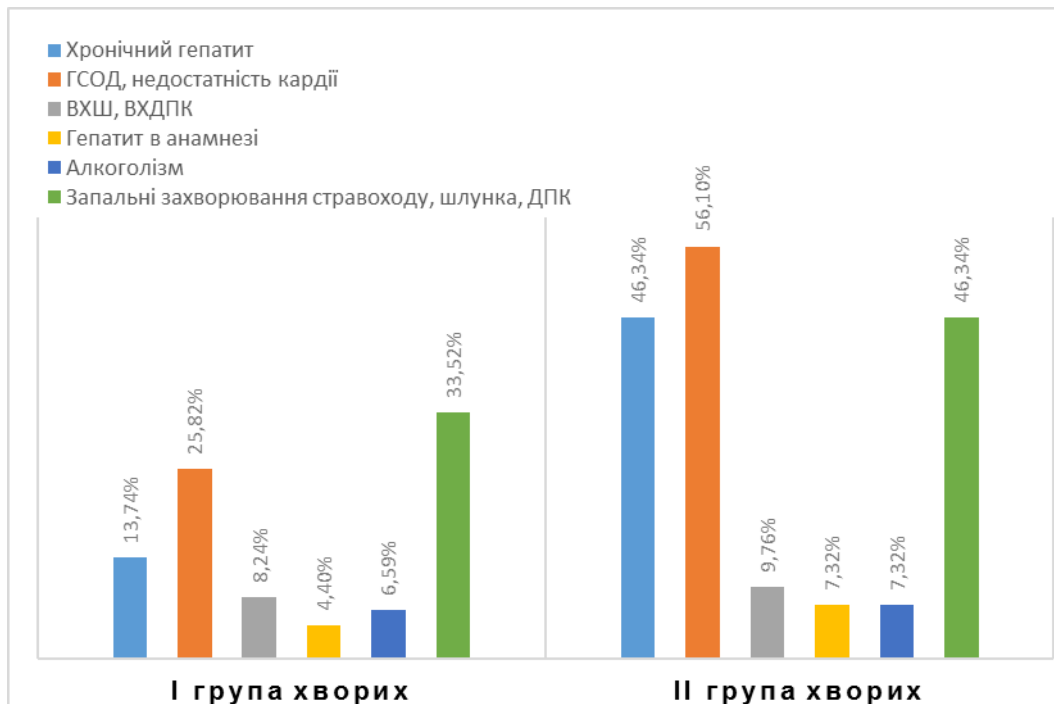


Рис. 5.4 Частота супутньої патології у хворих I та II груп.

Хворим ретроспективної групи не у всіх випадках виконувалось УЗД внутрішніх органів. А у тих, у яких виконувалось, зверталась увага на антропометричні показники та структуру органів і не досліджувались показники кровоплину в басейні ворітної вени. Також при ендоскопічному дослідженні більша увага приділялась виявленню джерела кровотечі та ступеню активності кровотечі. Не у всіх дослідженнях описані характеристики кардіального сфінктера, розташування Z – лінії. Не завжди вказується точна кількість розривів, їх розміри та локалізація, не береться до уваги ендоскопічна картина супутніх захворювань стравоходу, шлунку чи ДПК. Цим можна пояснити низьку частоту виявлення супутньої патології. Проводячи аналіз даних 1-ї групи хворих до статистичних розрахунків брались ті дослідження, в яких були вказані параметри, що нас цікавили. Так, УЗД ОЧП виконувалось лише у 15% хворих. Деталізація езофагогастродуоденоскопічного дослідження в частині анатомічної локалізації розривів була у 90,66 % (165), просторової локалізації у 15,4 % (28), розмірів у 45,6 % (83) хворих.

Хворі проспективної групи (II група) були поглиблено обстежені на предмет супутньої патології. При ретельному зборі анамнезу встановлено, що 7,32 % (3) з них лікувались з приводу гепатиту в минулому. Під час ендоскопічного дослідження зверталась увага на наявність ГСОД чи недостатності кардії. Також проводилось рентгеноскопічне дослідження з контрастуванням шлунку барієм в положенні Тренделенбурга. Патологію виявлено у 56,1 % (23) хворих. У 73,9 % (17) – ГСОД I ступеня, або недостатність кардії, у 21,7 % (5) – ГСОД II та у 4,4 % (1) – ГСОД III ступеня.

Враховуючи близькість етіології, патогенезу та клініки езофагіту, гастропатії, дуоденопатії їх було об'єднано в одну групу запальних захворювань цієї зони. Також об'єднано виразкову хворобу шлунку та ДПК. Наявність ВРВ стравоходу зустрічалась лише у 2,69 % (6) хворих (Табл. 5.2). Поєднання декількох супутніх патологій спостерігалось у 10,3 % (23) хворих.

Таблиця 5.2

Діагностована патологія за допомогою езофагогастродуоденоскопії.

Супутня патологія	Кількість пацієнтів						Всього	
	I група			II група				
	n*	n**	%	n*	n**	%	n**	%
Езофагіт	21	61	34,86	7	19	10,86	80	45,75
Гастропатія	35			13				
Дуоденопатія	39			10				
ГСОД		47	26,86		23	13,14	70	40
ВРВ стравоходу		4	2,29		2	1,14	6	3,4
ВХДПК	13	15	8,57	4	4	2,29	19	10,86
ВХШ	4			0				
Загалом		127	72,57		48	27,43	175	100

Примітки: n* - абсолютна кількість окремих патологій у хворих

n** - абсолютна кількість об'єднаних патологій, з урахуванням наявності декілької патологій з об'єднаної групи (Наприклад: гастро- та дуоденопатія у одного і того ж хворого)

Пацієнти II групи проходили поглиблене дослідження на виявлення патології печінки. Досліджувались лабораторні показники крові: загальний білок крові, загальний білірубін крові, АлТ, АсТ, HBsAg, анти – HCV.

При УЗД зверталась увага на розміри печінки та селезінки, ехогенність паренхіми, судинний малюнок, параметри кровоплину в басейні портальної вени, печінкової артерії (Табл. 5.3). Наявність гепатомегалії розраховували за косим вертикальним розміром (КВР), спленомегалії за довжиною та шириною. Гіпоехогенність паренхіми печінки є ознакою застійних змін, лімфопроліферативних процесів, гострого гепатиту, гіперехогенність – жирового гепатозу, хронічного гепатиту, циротичних змін. В нормі паренхіма печінки на 70 % забезпечується надходженням крові з ворітної вени. При наявності патології печінки приплив крові через ворітну вену зустрічає прогресивно наростаючий опір, зменшується швидкість кровотоку та збільшується діаметр самої вени. Збільшення діаметру загальної печінкової артерії, збільшення максимальної швидкості кровотоку (V_{max}) по ній, збільшення індексу резистентності (IP) загальної печінкової артерії свідчить про перерозподіл кровопостачання печінки з ворітної вени на загальну печінкову артерію [39, 44].

Таблиця 5.3

Розподіл пацієнтів II групи за біохімічними показниками крові та УЗ показниками печінки, селезінки, судин портального басейну

Показники дослідження крові		
Загальний білок	< 62 г/л	> 62-80 г/л (N)
	22 (53,7 %)	19 (46,3 %)
Білірубін загальний	> 21 мкмоль/л	< 21 мкмоль/л (N)
	10 (24,4 %)	31 (75,6 %)
Білірубін прямий	> 3,5 мкмоль/л	<= 3,5 мкмоль/л (N)
	7 (17,1 %)	34 (82,9 %)
Аланінамінотрансфераза (АлТ)	> 41 од/л	< 41 од/л (N)
	15 (36,6 %)	26 (63,4 %)
Аспаратамінотрансфераза (АсТ)	> 38 од/л	< 38 од/л (N)
	17 (41,5 %)	24 (58,5%)
HBsAg	> 1 (позитивний)	< 1 (негативний)
	4 (9,8 %)	37 (90,2 %)
Анти-HCV антитіла	> 1 (позитивний)	< 1 (негативний)

сумарні	7 (17,1 %)	34 (82,9 %)	
Ультразвукове дослідження печінки, селезінки, судин портального басейну			
Косий вертикальний розмір печінки	> 155 мм	<= 155 мм (N)	
	46,3 %	53,7 %	
Довжина селезінки	> 125 мм	<= 125 мм (N)	
	14,6 %	85,4 %	
Ширина селезінки	> 50 мм	<= 50 мм (N)	
	17,1 %	82,9 %	
Ехоструктура печінки	Гіпоехогенна	Ізоехогенна	Гіперехогенна
	34,1 %	26,8 %	39 %
Зернистість	Крупнозерниста	Дрібнозерниста (N)	
	12,2 %	87,8 %	
Діаметр ворітної вени	> 13 см	<= 13 см (N)	
	7,3 %	92,7 %	
V кровотоку ворітної вени	< 13 см/с	>= 18 ± 5 см (N)	
	9,8 %	90,2 %	
Діаметр печінкової артерії	> 5 мм	<= 5 мм (N)	
	39 %	61 %	
V _{max} кровотоку печінкової артерії	> 40 см/с	<= 35 ± 5 см/с (N)	
	46,3 %	53,7 %	
Індекс резистентності загальної печінкової артерії	> 0,7	<= 0,7 (N)	
	29,3 %	70,7 %	

Зниження загального білка крові є закономірним явищем при втраті крові. Також явища гіпопротеїнемії посилювались за рахунок зменшення білковосинтезуючої функції печінки при її дифузному ураженні. Підтвердженням порушення функції печінки виступали зміни показників білірубину крові, аланінамінотрансферази (АлТ) та аспартатамінотрансферази (АсТ). Так гіпербілірубінемію, при відсутності механічної жовтяниці нами виявлено у 24,4 % (10) хворих. Підвищений рівень АлТ у 36,6 % (15) та АсТ у 41,5 % (17) хворих свідчить про цитолітичне ураження печінки. Позитивні маркери вірусних гепатитів В у 9,8 % (4) та С у 17,1 % (7) хворих є прямими ознаками вірусного ураження печінки.

Виявлені ультрасонографічні зміни розмірів печінки, селезінки, гемодинаміки портального басейну також свідчать про ураження паренхіми

печінки. Так гепатомегалія виявлена у 46,3 % (19) хворих, спленомегалія у 14,6 % (6) хворих. У 87,8 % (36) хворих структура паренхіми була дрібнозерниста, у 12,2 % (5) – крупнозерниста. Підвищення ехогенності печінки у 39 % (16) хворих свідчить про фіброзні, склеротичні зміни паренхіми. Ізоехогенна структура спостерігалась у 26,8 % (11) пацієнтів. Гіпоехогенна структура - у 34,1 % (14) пацієнтів, що свідчить про застійні явища, або токсичні враження печінки. Розширення ворітної вени, як і сповільнення швидкості кровотоку по ній виявлено лише у 7,3 % (3) та 9,8 % (4) пацієнтів відповідно. Тобто, прямі ознаки портальної гіпертензії у даної категорії пацієнтів спостерігались рідко. Разом з тим збільшення діаметра печінкової артерії у 39 % (16), V_{\max} кровотоку по ній у 46,3 % (19) та ІР печінкової артерії у 29,3 % (12) хворих є ознаками перерозподілу кровопостачання печінки. Переважання дрібнозернистої структури паренхіми печінки, малий відсоток спленомегалій та розширень ворітної вени може вказувати на ранні стадії розвитку патології печінки та початковість процесів перебудови печінкового кровотоку, тобто на початкові стадії портальної гіпертензії.

Ознаки хронічного гепатиту виявлені у 46,34 % (19) пацієнтів. Виразкова хвороба шлунку, або ДПК у 9,76 % (4) хворих. Запальні захворювання стравоходу, шлунку та ДПК виявлені у 46,34 % (19) хворих. Алкоголізм – у 7,32 % (3) (Рис.5.4).

Ми дослідили зв'язок ступеня важкості крововтрати з наявними фоновими захворюваннями. Серед дослідженої супутньої патології вплив на важкість крововтрати мали наявність ГСОД, ВХШ/ВХДПК, хронічний гепатит та їх поєднання (Табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Розподіл за ступенем крововтрати при наявності супутньої патології
Ступінь важкості крововтрати

<i>Наявна супутня патологія</i>	Легкий	Середній	Важкий	Вкрай важкий
<i>ГСОД</i>	44 (62,86%)	13 (18,57%)	11 (15,71%)	2 (2,86%)
<i>ВХШ/ВХДПК</i>	10 (52,63%)	3 (13,79%)	5 (26,32%)	1 (5,26%)
<i>Хронічний гепатит</i>	22 (50%)	8 (18,18%)	9 (20,45%)	5 (11,36%)
<i>Поєднання хронічного гепатиту та ГСОД</i>	6 (33,3%)	4 (22,2%)	6 (33,3%)	2 (11,1%)

Проаналізувавши зв'язок ступеня крововтрати та наявності фонових захворювань можна відмітити чіткий зсув до більшої крововтрати (Рис. 5.5). Якщо загалом у всіх пацієнтів переважає легкий ступінь крововтрати, то при наявності фонових захворювань частка середніх, важких та вкрай важких крововтрат зростає ($p < 0,05$).

При поєднанні у хворих таких захворювань, як хронічний гепатит та ГСОД зсув до більш важкого ступеня крововтрати ще більш помітний. Так, легкий та середній ступінь важкості крововтрати спостерігається лише у 55,6% хворих з ГСОД та ХГ, що достовірно менше ($p < 0,05$) ніж у загальній кількості хворих на СМВ. Відповідно важкий та вкрай важкий ступінь важкості крововтрати був у 44,4 % хворих з поєднанням супутньої патології – ХГ та ГСОД, що достовірно більше ($p < 0,05$) ніж загалом. Таке поєднання супутньої патології безумовно є високим фактором ризику важкої крововтрати.

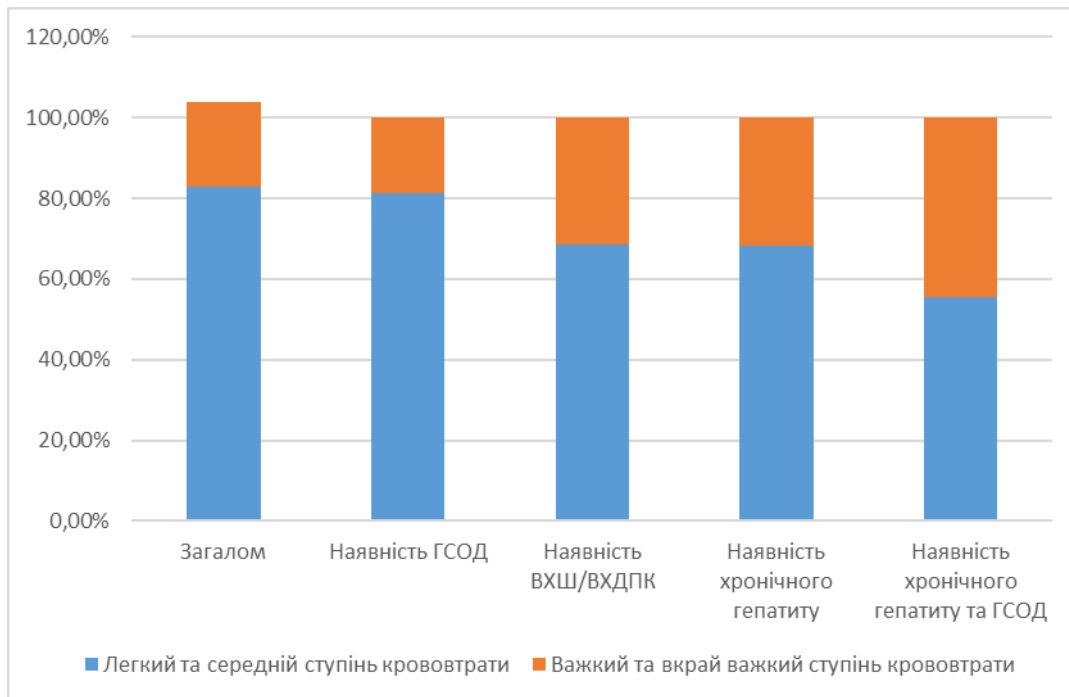


Рис. 5.5 Залежність ступеня важкості крововтрати від супутньої патології.

При поступленні в лікарню всім хворим проводилась ЕГДС з метою виявлення джерела кровотечі, ступеня активності кровотечі, локалізації, розмірів та кількості розривів. У випадку важкої крововтрати та нестабільної гемодинаміки, першочергово проводився комплекс консервативних протишокових заходів. Після досягнення стабілізації стану виконувалось ендоскопічне дослідження. У випадках агресивної, неадекватної поведінки хворого, дослідження проводили з застосування седації розчином Сибазону 2% 2,0 за попередньої згоди близьких родичів. Самому дослідженню передувало зондове промивання шлунку проточною прохолодною водою, що давало змогу досягти дві цілі: покращити візуалізацію слизової та джерела кровотечі, внаслідок очищення шлунка від вмісту та досягти вазоконстрикції за рахунок впливу прохолодної води на судини слизової шлунку та стравоходу – гемостатичний ефект.

За анатомічною локалізацією більшість розривів знаходились в стравохідно – шлунковому переході - у 46,60 % (96) пацієнтів. Розташування в кардіальному відділі шлунку спостерігалось у 25,24 % (52), в абдомінальній

частині стравоходу у 28,16 % (58) хворих. Просторово найчастіше розриви були розташовані по задній – у 42,03 % (29) та правій (зі сторони малої кривизни) стінках – у 31,88 % (22) хворих. Дещо рідше були розташовані по передній стінці у 18,84 % (13) хворих. Найбільш рідкою була локалізація по лівій (зі сторони великої кривизни шлунку) стінці - у 15,94 % (11) хворих. Одинарні розриви були виявлені у 76,26 % (151) та множинні у 23,74% (47) хворих.

Достовірної залежності ступеню важкості крововтрати від кількості розривів ми не знайшли. Навіть при множинних розривах кількість легких крововтрат була більша (Рис. 5.6), але статистично достовірно не відрізнялась.

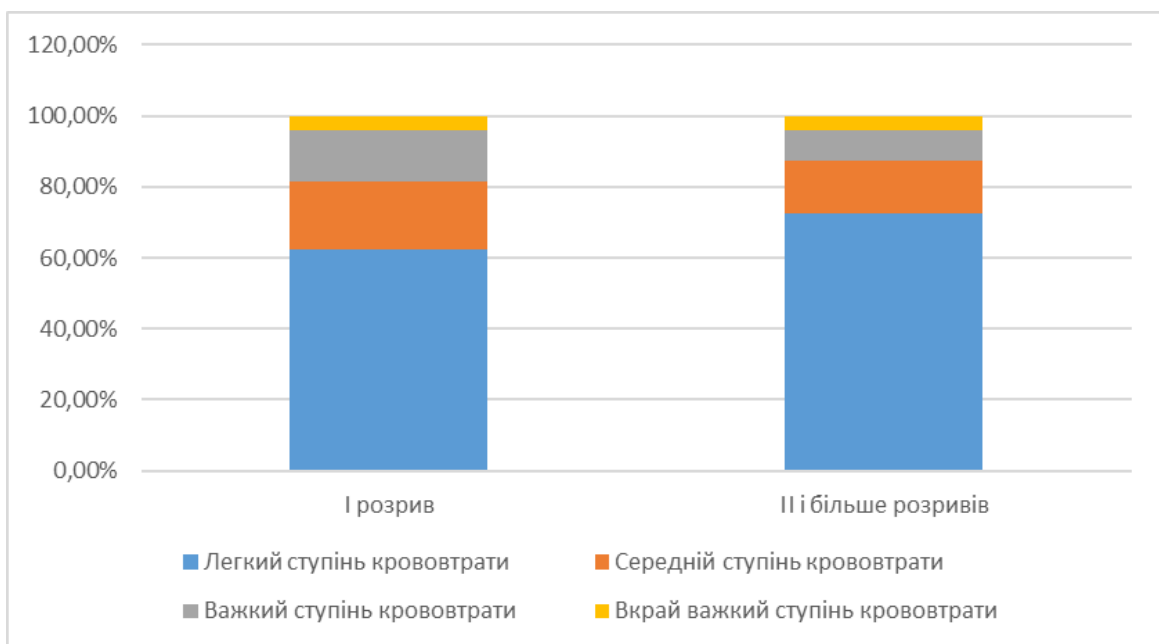


Рис. 5.6 Залежність ступеня важкості крововтрати від кількості розривів.

Таблиця 5.5

Аналіз об'єктивних даних хворих на СМВ

Характеристика розривів		Анатомічна локалізація розривів			Ступінь важкості крововтрати				Ступінь активності кровотечі			Кількість розривів	
		Дистальна частина стравоходу	Езофаго-кардіальний перехід	Кардіальний відділ шлунку	Легкий	Середній	Важкий	Вкрай важкий	F I	F II	F III	Одиничний розрив	Множинні розриви
Просторова локалізація розривів (стінка)	Права	7 (9,3%)	8 (10,7%)	7 (9,3%)	12 (16%)	5 (6,7%)	3 (4%)	2 (2,7%)	5 (6,8%)	16 (21,9%)	1 (1,4%)	15 (27,8%)	7 (33,3%)
	Задня	10 (13,3%)	14 (18,7%)	5 (6,7%)	15 (20%)	5 (6,7%)	7 (9,3%)	2 (2,7%)	6 (8,2%)	15 (20,5%)	7 (9,6%)	20 (37%)	9 (42,9%)
	Ліва	5 (6,7%)	2 (2,7%)	4 (5,3%)	8 (10,7%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	10 (13,7%)	0	8 (14,8%)	3 (14,3%)
	Передня	5 (6,7%)	4 (5,3%)	4 (5,3%)	7 (9,3%)	3 (4,0%)	2 (2,7%)	1 (1,3%)	2 (2,7%)	9 (12,3%)	1 (1,4%)	11 (20,4%)	2 (9,5%)
Розмір розривів	До 1 см	21 (17,2%)	35 (28,7%)	20 (16,4%)	49 (39,5%)	14 (11,3%)	12 (9,7%)	2 (1,6%)	14 (12,8%)	43 (39,4%)	9 (8,3%)	58 (61,7%)	17 (60,7%)
	До 2 см	14 (11,5%)	15 (12,3%)	8 (6,6%)	25 (20,2%)	7 (5,6%)	3 (2,4%)	3 (2,4%)	3 (2,8%)	23 (21,1%)	9 (8,3%)	31 (33,0%)	7 (25%)
	До 3 см	2 (1,6%)	5 (4,1%)	2 (1,6%)	3 (2,4%)	2 (1,6%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)	1 (0,9%)	7 (6,4%)	0	5 (5,3%)	4 (14,3%)
Кількість розривів	Одиничний	44 (22,4%)	70 (35,7%)	37 (18,9%)	94 (47,5%)	29 (14,6%)	22 (11,1%)	6 (3%)	27 (15,5%)	85 (48,9%)	22 (12,6%)		
	Множинні	10 (5,1)	23 (11,7%)	12 (6,1%)	34 (17,2%)	7 (3,5%)	4 (2%)	2 (1%)	6 (3,4%)	34 (19,5%)	0		
Ступінь активності кровотечі	F I	12 (6,6%)	16 (8,8%)	7 (3,9%)	19 (10,2%)	8 (4,3%)	4 (2,2%)	7 (3,8%)				27 (20,1%)	6 (14%)
	F II	35 (19,3%)	54 (29,8%)	32 (17,7%)	85 (45,7%)	21 (11,3%)	15 (8,1%)	1 (0,5%)				85 (63,4%)	34 (79,1%)
	F III	6 (3,3%)	12 (6,6%)	7 (3,9%)	16 (8,6%)	4 (2,2%)	5 (2,7%)	1 (0,5%)				22 (16,4%)	3 (7%)
Ступінь важкості крововтрати	Легкий	44 (21,4%)	57 (27,7%)	31 (15%)					19 (10,2%)	85 (45,7%)	16 (8,6%)	94 (62,3%)	34 (72,3%)
	Середній	7 (3,4%)	21 (10,2%)	10 (4,9%)					8 (4,3%)	21 (11,3%)	4 (2,2%)	29 (19,2%)	7 (14,9%)
	Важкий	6 (2,9%)	14 (6,8%)	7 (3,4%)					4 (2,2%)	15 (8,1%)	5 (2,7%)	22 (14,6%)	4 (8,5%)
	Вкрай важкий	1 (0,5%)	4 (1,9%)	4 (1,9%)					7 (3,8%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	6 (4%)	2 (4,3%)

При ендоскопічній оцінці ступеня активності кровотечі ми використовували модифіковану для СМВ шкалу по Forrest [18]. При поступленні у більшості хворих переважав нестійкий гемостаз. Відсутність ознак кровотечі (тріщина вкрита фібрином) при поступленні зустрічались рідко. Це пояснюється коротким терміном до госпіталізації порівняно з іншими кровотечами шлунково-кишкового тракту. Активна кровотеча спостерігалась у 1,08 % (2) хворих - F Ia та у – 19,35 % (36) хворих F Ib. Зупинена кровотеча зустрічалась у 4,84 % (9) хворих - F IIa, F IIb - у 34,95 % (65), F IIc - у 25,81 % (48). Відсутність ознак кровотечі F III - у 13,98 % (26) хворих.

Таблиця 5.6

Ступінь активності кровотечі при поступленні у хворих I та II груп

Ступінь активності кровотечі по Forrest		I група	II група
F I	a	2 (1,23 %)	0
	b	33 (22,67 %)	3 (7,32 %)
F II	a	7 (4,98 %)	2 (4,88 %)
	b	48 (34,55 %)	17 (41,46 %)
	c	34 (22,63 %)	14 (34,25)
F III		21 (13,95 %)	5 (12,2 %)

Проаналізувавши взаємозв'язок ступеня активності кровотечі з важкістю крововтрати можна зробити висновок, що більш важкий ступінь крововтрати спостерігається у пацієнтів з ступенем активності кровотечі при поступленні F I та F III. Водночас легший ступінь крововтрати спостерігається у хворих з ступенем активності кровотечі при поступленні у вигляді F II (Рис. 5.7.). При цьому статистично достовірний зв'язок ($p < 0,05$) виявлений у хворих з FI, у яких була менша частка крововтрат легкого та середнього ступеня важкості - 71,05 % та більша частка крововтрат важкого та вкрай важкого ступеня важкості – 28,95 % порівняно з хворими з FII, у

яких кровотечі легкого та середнього ступеня були у 86,89 %, важкого та вкрай важкого ступеня у 13,11 % відповідно ($p < 0,05$). Високий відсоток важких та вкрай важких крововтрат у хворих з F III пояснюється тривалим догоспітальним періодом та пізніми термінами госпіталізації. Пацієнти цієї категорії звертались за допомогою на 3 – 5 добу, зі скаргами на виражену загальну слабкість, головокружіння, безсилля, стілець чорного кольору. Тобто характерні скарги для постгеморагічної анемії, в той час як ендоскопічна картина відповідала наслідкам захворювання СМВ, коли самі розриви слизової езофагокардіальної ділянки були без ознак кровотечі, вкриті фібрином, або на стадії загоєння.

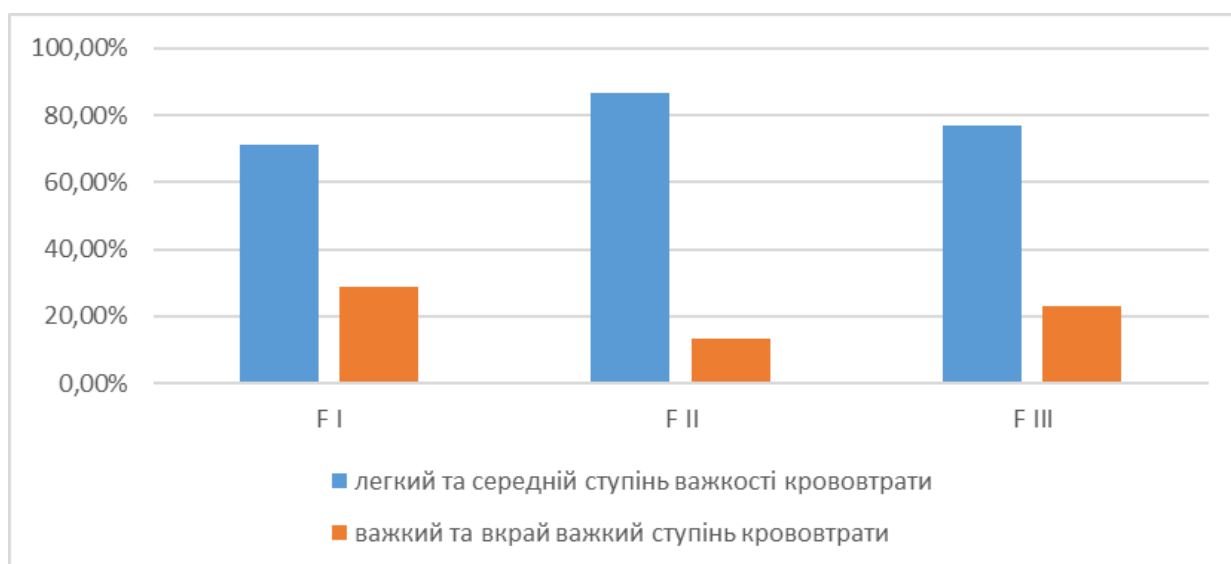


Рис. 5.7 Зв'язок ступеня важкості крововтрати зі ступенем активності кровотечі по Forrest.

Також ми знайшли залежність терміну перебування пацієнта в хірургічному стаціонарі від ступеня активності кровотечі в момент поступлення (Рис. 5.8). Так більшість хворих з активною кровотечею F I – 39,47 % (15) перебували на лікуванні 7 та більше днів, хворі з нестабільним гемостазом F II в більшості своїй – 50 % (61) перебували від 4 до 6 днів. В той час, основна частина, 46,15 % (12) хворих з відсутністю ознак кровотечі F III – лікувались до 3 днів.

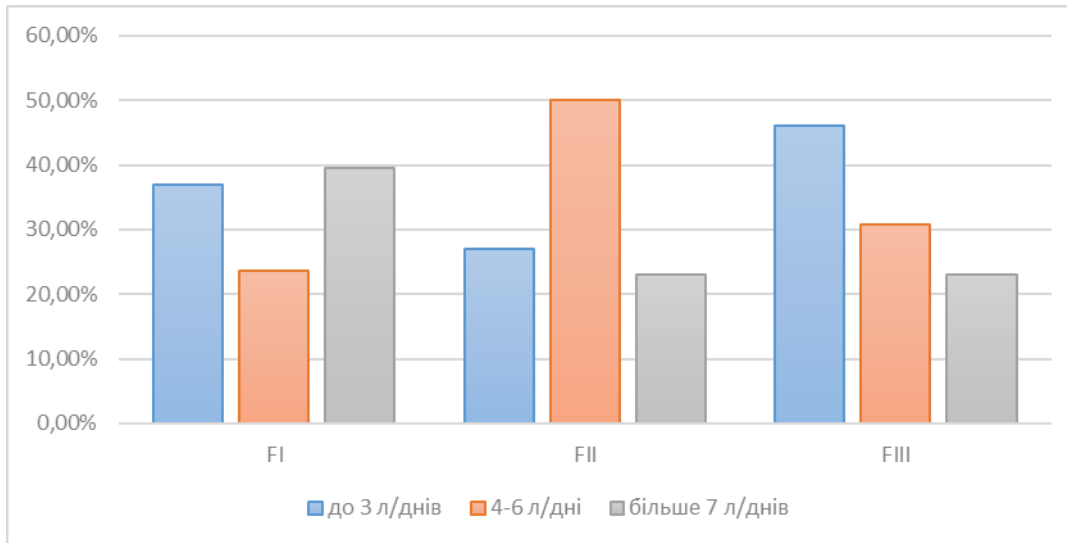


Рис. 5.8 Залежність кількості л/днів від ступеню активності кровотечі.

Щодо розмірів дефекту, то в жодному дослідженому випадку вони не перевищували 3 см. Зокрема повздовжні розриви до 1 см зустрічались у 62,1 % (77), до 2 см у 30,65 % (38), до 3 см у 7,26 % (9) хворих. Проаналізувавши взаємозв'язок довжини розривів з важкістю крововтрати ми не знайшли статистично значимої закономірності (Рис. 5.9).

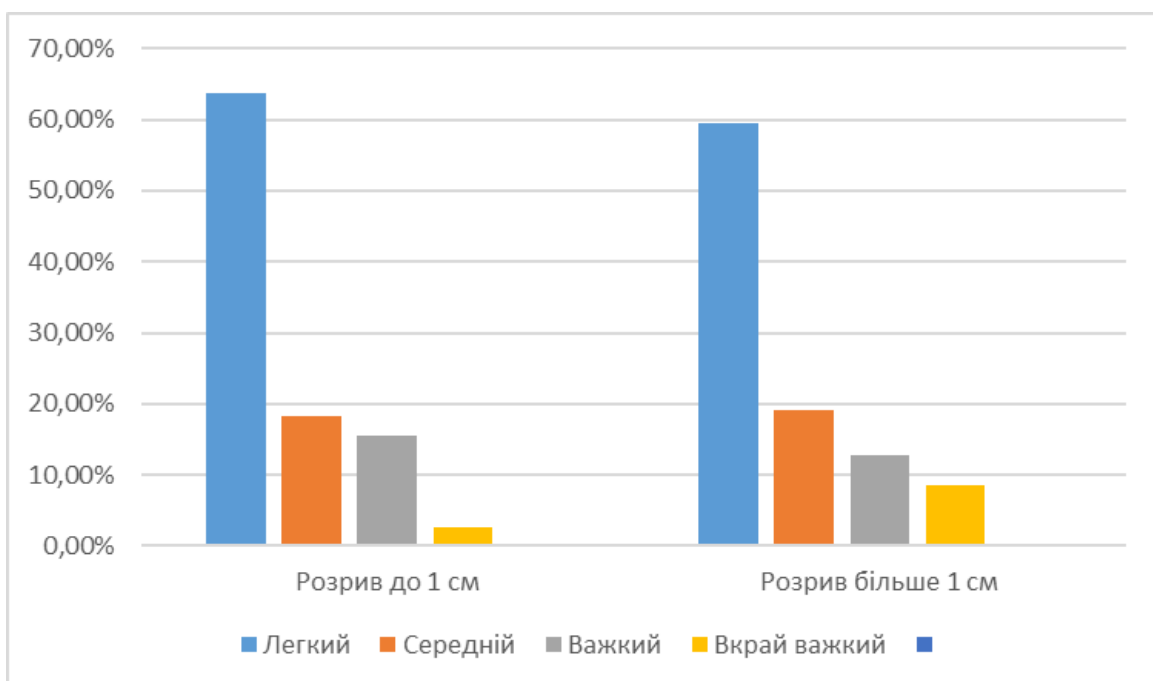


Рис. 5.9 Залежність ступеню важкості крововтрати від розмірів розривів.

Загалом під час ендоскопічного дослідження при госпіталізації у хворих на СМВ в більшості випадків бувають одиничні (76,26 %) розриви слизової, або глибше розташованих шарів стінки шлунково-стравохідного переходу (46,6 %), що розташовуються по задній стінці (42,03%), довжиною до 1 см (62,1 %) з фіксованим згортком крові – Forrest Ів (34,95 %).

5.2 Клінічна характеристика хворих ІІІ групи.

Додатковим критерієм включення пацієнтів ІІІ групи було проведення ендоскопічного гемостазу. ІІІ групу склали 30 хворих, що перебували на обстеженні та лікуванні в хірургічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова у період з 2016 по 2018 роки.

Переважну більшість пацієнтів цієї групи складали чоловіки – 86,67 % (26), працездатного населення – 83,33 % (25), з середнім віком 46,1 роки. Показами до ендоскопічної гемостатичної терапії була активна кровотеча Forest I, або нестабільний гемостаз – Forrest II. Відповідно структура за ступенем активності кровотечі серед пацієнтів цієї групи відрізнялась від попередніх груп (Табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Структура хворих ІІІ групи в залежності від ступеню активності кровотечі

Ступінь активності кровотечі по Forest		ІІІ група
F I	A	3 (10 %)
	B	16 (53,3 %)
F II	A	1 (3,3 %)
	B	10 (33,3 %)
	C	0
F III		0

В цій групі також переважали одиничні розриви – у 86,67 % (26), множинні – у 13,33 % (4) хворих. Анатомічна локалізація у більшості була в

езофагокардіальному переході – у 70 % (21) хворих, в абдомінальній частині стравоходу у 16,7 % (5) та кардіальному відділі шлунка у 13,3 % (4) хворих. За просторовою локалізацією розриви в більшості випадків були розташовані по задній стінці – у 46,7 % (14) та по правій стінці – у 36,7 % (11), рідше по передні та лівій стінках – у 23,3 % (7) та 6,7 % (2) хворих відповідно. У 50 % (15) хворих до 1 см, у 26,7 % (8) до 2 см та у 23,3 % (7) до 3 см завдовжки.

5.3 Морфологічна характеристика гастро – езофагального переходу та печінки хворих на СМВ.

Нами було досліджено аутопсійний морфологічний матеріал стравохідно - шлункового переходу та печінки 3 хворих I групи та матеріал інтраопераційної біопсії кардіального відділу шлунку хворого II групи. При аутопсії 3 хворих на СМВ I групи, які померли, виявили лінійні розриви слизової оболонки кардіального відділу шлунку та абдомінального відділу стравоходу (Рис. 5.10).

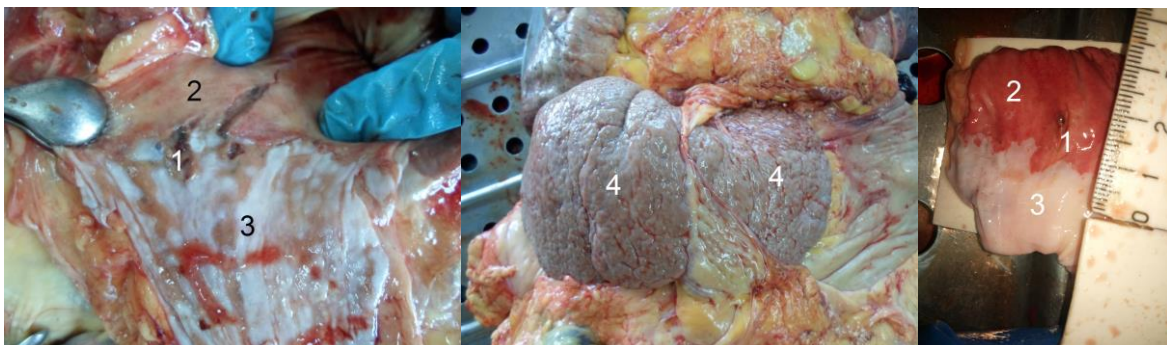


Рис. 5.10 Макроскопічна картина аутопсійного матеріалу хворих I групи:

1. розриви слизової оболонки та глибше розташованих шарів кардіо – езофагального переходу;
2. кардіальний відділ шлунку;
3. абдомінальний відділ стравоходу;
4. патологічно змінена печінка.

При гістологічному дослідженні аутопсійного матеріалу хворих виявили характерні для синдрому Меллорі - Вейсса патогістологічні зміни, слизової оболонки стравоходу, кардіального відділу шлунку. На всіх мікропрепаратах стравоходу виявляли характерні для портальної гіпертензії

та езофагіта патологічні зміни, всіх оболонок стінки. Багатошаровий плоский не зроговілий епітелій атрофований. Між ділянками атрофії багатошаровий плоский не зроговілий епітелій нерівномірно потовщений за рахунок проліферації клітин остистого та базального шарів, а також помірно вираженого папіломатозу. Також виявляли вогнищево - розповсюдженні поверхневі та глибокі ерозії епітеліального пласта в грудному відділі стравоходу. Власна пластинка слизової оболонки стравоходу представлена грубоволокнистою тканиною з ознаками набряку, осередками склерозу. По всій площині зрізів в слизовій оболонці підслизовій основі виявляли велику кількість розширених та повнокровних просвітів кровоносних капілярів та венул, а також розширені просвіти лімфатичних капілярів. Стінка грудного та абдомінального відділу стравоходу інфільтрована лейкоцитами, також виявляли чисельні лімфоїдні вузлики та нагромадження лімфоцитів в периваскулярних просторах. М'язовий шар власної пластинки слизової оболонки був фрагментований та склерозований, місцями не виявлявся. При цьому в препаратах грудного відділу стінки стравоходу і кардіального відділу стінки шлунку великі вени виявляли в підслизовій основі, в той час як у власній пластинці слизової оболонки цих відділів діаметр вен значно менший. В абдомінальному відділі стінки стравоходу вени розташовані у власній пластинці слизової оболонки проникають через м'язову пластинку слизової оболонки в підслизову основу і формують там сплетення. Просвіти таких вен розширені повнокровні. В їх стінках ендотеліоцити вогнищево десквамовані та не утворюють суцільного шару. Навколо таких вен виявляли переваскулярні набряки та крововиливи. В м'язовій оболонці стінки стравоходу в грудному та очеревинному відділах виявляли лейкоцитарну інфільтрацію та ознаки набряку сполучнотканинних прошарків. Просвіти обмінної ланки судин кровоносного мікроциркуляторного русла у м'язовій оболонці розширені та повнокровні (Рис. 5.11 - 5.12).

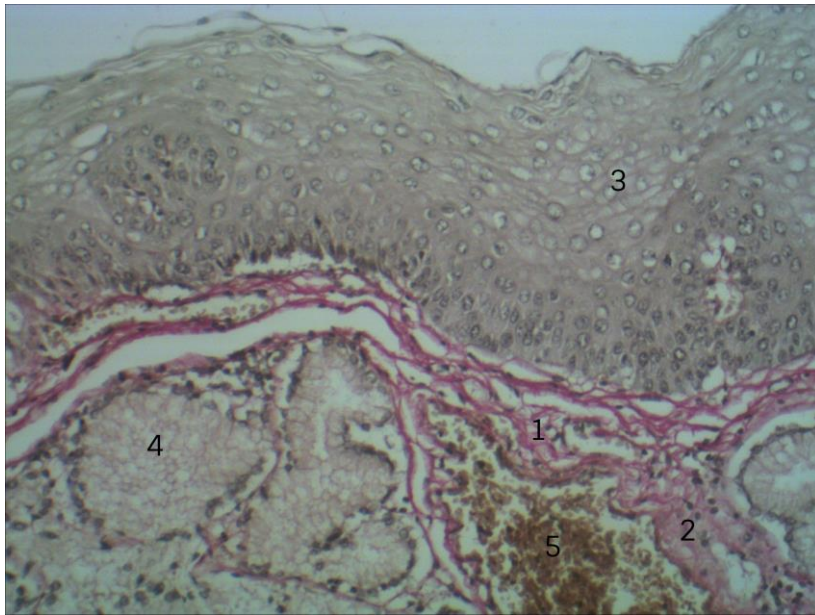


Рис. 5.11 Фрагмент стінки абдомінального відділу стравоходу у хворого Гончаров (Протокол аутопсії №1). 1- склероз інтерстицію слизової болонки; 2 - склероз інтерстицію підслизової основи; 3 - дистрофічно змінений багатошаровий плоский не зроговілий епітелій стравоходу; 4 - залози стравоходу; 5 - кавернозна трансформація вен в підслизовій основі стравоходу. Об'єктив x10 Окуляр x10. Забарвлення за Ван Гізон.

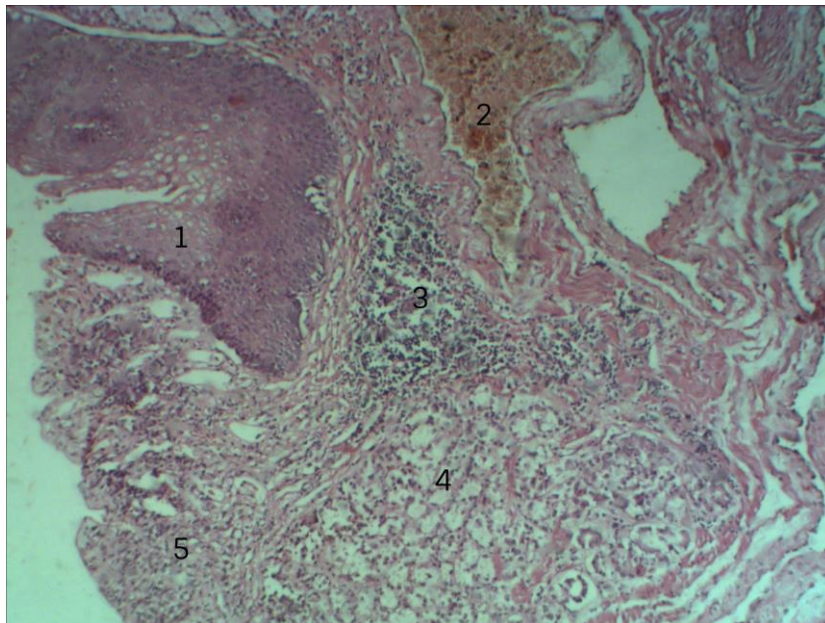


Рис 5.12 Фрагмент стінки абдомінального відділу стравоходу та кардіального відділу шлунка хворого Філатов (Протокол аутопсії №3). 1 - багатошаровий плоский незроговілий епітелій стравоходу; 2 - повнокрівні венули в підслизовій основі стравоходу; 3 – лейкоцитарна інфільтрація в

підслизовій основі стравоходу; 4 - кардіальні залози шлунка; 5 – лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки шлунку. Об'єктив x 10 Окуляр x 10. Забарвлення гематоксилін еозин.

Макроскопічно у хворих з СМВ складки та ямки слизової болонки шлунка згладжені, також наявні, ерозії та виразки одношарового залозистого призматичного епітелію в кардіальному відділі шлунка а також в ділянці дна та тіла.

Гістологічно в кардіальному відділі шлунку відзначали атрофію, ерозії та виразки одношарового залозистого призматичного епітелію, дистрофію епітеліоцитів кардіальних та власних залоз шлунка, а також морфологічні ознаки розповсюдженого помірної і вираженого хронічного гастриту, які проявлялись лейкоцитарною інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки та підслизової основи стінки шлунка, а також периваскулярним набряком інтерстицію в слизовій оболонці та в підслизовій основі. Власна пластинка слизової оболонки кардіального відділу стінки шлунка представлена грубоволокнистою тканиною з набряком, вираженою гістіолейкоцитарною інфільтрацією, осередками склерозу. Виявляли велику кількість нерівномірно розширених капілярів, венул та вен з агрегацією еритроцитів в їх просвітах. В кардіальному відділі стінки шлунка, просвіти вен повнокровні, розширені їх стінки значно витончені, склеротично змінені, навколо вен виявляли вогнищеві крововиливи (Рис. 5.13 - 5.15).

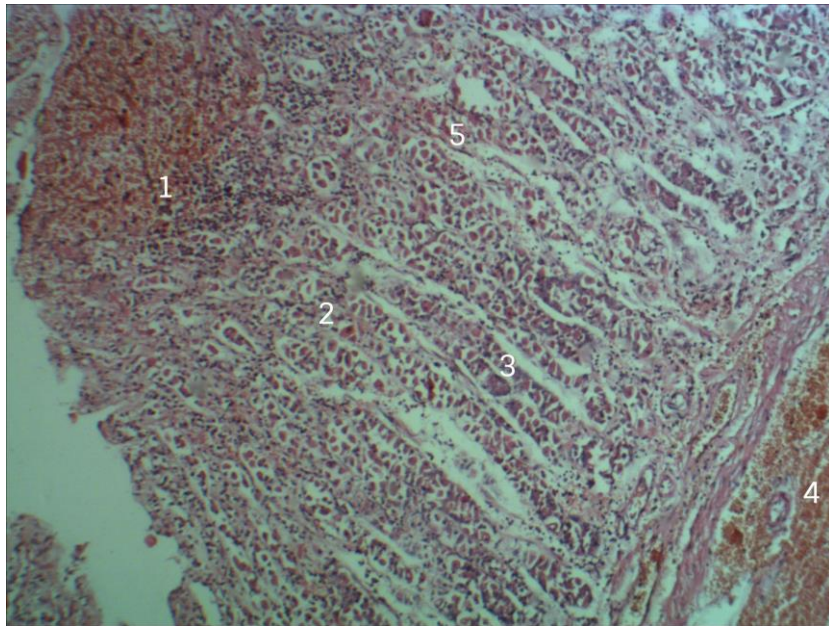


Рис 5.13 Фрагмент стінки шлунку хворого Поляков (Протокол аутопсії №2). 1 - вогнищеві крововиливи в слизовій оболонці; 2 - лейкоцитарна інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки; 3 - власні залози шлунка; 4- вогнищеві крововиливи в підслизовій основі; 5 - розширені та повнокровні просвіти венул. Об'єktiv x 4 Окуляр x 10. Зabarвлення гематоксилін – еозин.

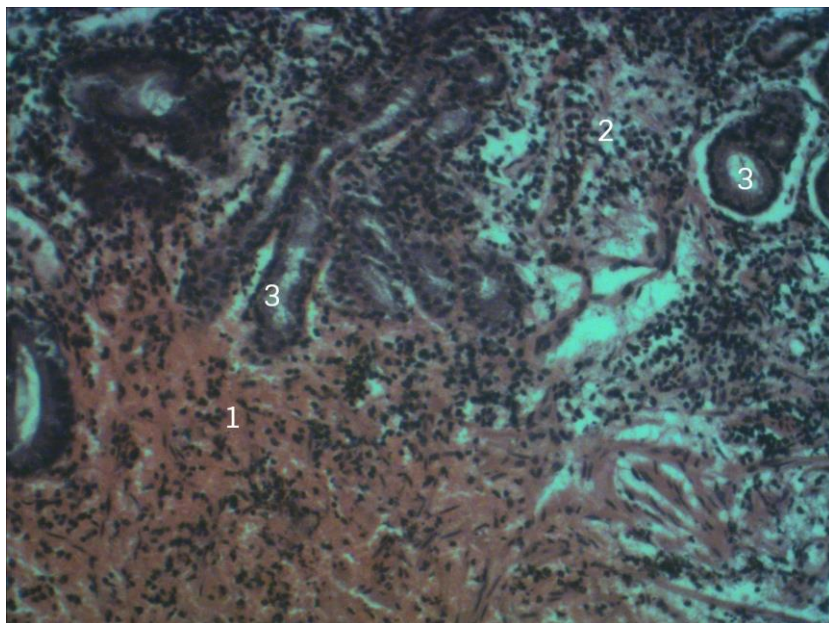


Рис. 5.14 Фрагмент стінки кардіального відділу шлунку у хворого Тростинський (Протокол операції №632) (Інтраопераційна біопсія). 1 - вогнищеві крововиливи в слизовій оболонці кардіального відділу шлунка; 2- лейкоцитарна інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки

кардіального відділу шлунка; 3 – кардіальні залози шлунка; Об'єктив x 4
Окуляр x 10. Забарвлення гематоксилін – еозин.

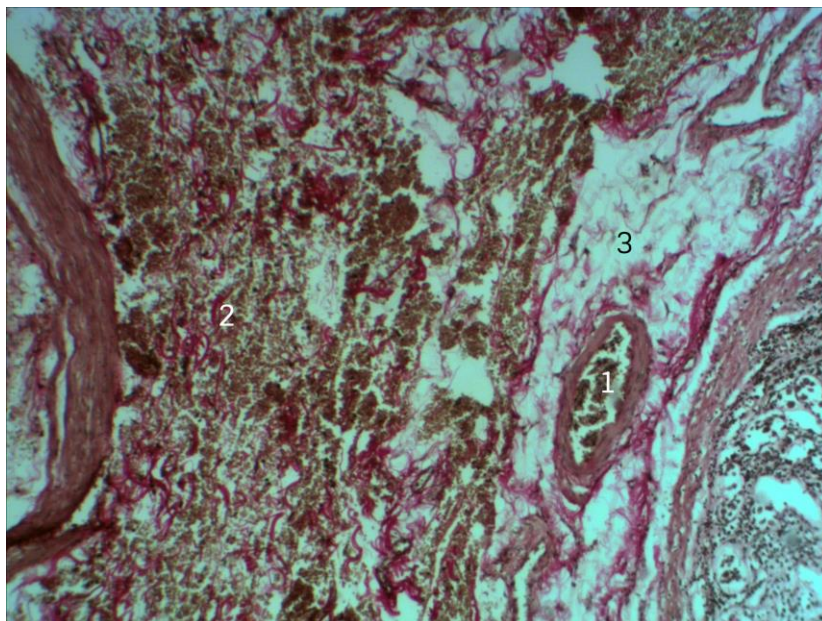


Рис 5.15 Фрагмент стінки кардіального відділу шлунку хворого Поляков (Протокол аутопсії №2). 1 - розширені та повнокровні вени в підслизовій основі шлунку; 2 – обширні крововиливи в підслизовій основі шлунку; 3 - набряк інтерстицію в підслизовій основі шлунку. Об'єктив x 10 Окуляр x 10. Забарвлення за Ван Гізон.

В результаті проведеного гістологічного дослідження встановлено, що у хворих на синдром Меллорі - Вейсса в ділянці стравохідно - шлункового переходу розташована велика кількість венозних судин, порівняно з грудним відділом стравоходу та кардіальним відділом шлунку які утворюють «палісадні структури». Вени розташовані у власній пластинці слизової оболонки, є продовженням кардіального венозного сплетення, а значне збільшення їх чисельності та розширені просвіти маніфестують портальну гіпертензію. Такі вени мали тонку судинну стінку, навколо них часто виявляли крововиливи. В дистальній частині стравоходу ознаки езофагіта доповнювали поверхневі та глибокі ерозії багат шарового плоского незроговілого епітелію. Виявлені зміни венозної архітекτονіки та ерозійно-виразкові ураження багат шарового плоского епітелію, під котрим вони безпосередньо розташовані, є головними патоморфологічними факторами,

виникнення кровотеч з даної ділянки. В кардіальному відділі шлунку відзначали атрофію поверхневого епітелію, дистрофію епітелію залоз, ерозії та виразки одношарового кубічного залозистого епітелію, а також морфологічні ознаки розповсюдженого помірної і вираженого хронічного гастриту. Морфологічні зміни кардіального відділу шлунку хворих з синдромом Меллорі - Вейсса, проявлялися значним повнокрів'ям та розширеними просвітами мікросудин обмінної ланки кровоносного мікроциркуляторного русла. Одночасно з цим відбувалися дегенеративні зміни їх стінок, що обумовлювало виникнення кровотеч.

Патологічні зміни в печінці хворих на синдром Меллорі - Вейсса проявлялись в усіх структурних компонентах. На препаратах печінки взятих при аутопсії виявили значне розширення просвітів синусоїдів та центральних вен і потовщення їх стінок. Дистрофію та вогнищевий некроз гепатоцитів розташованих навколо центральних вен, лейкоцитарну інфільтрацію ділянок некрозу а також гіпертрофію та гіперплазію фібробластів і розростання колагенових волокон (Рис. 5.16).

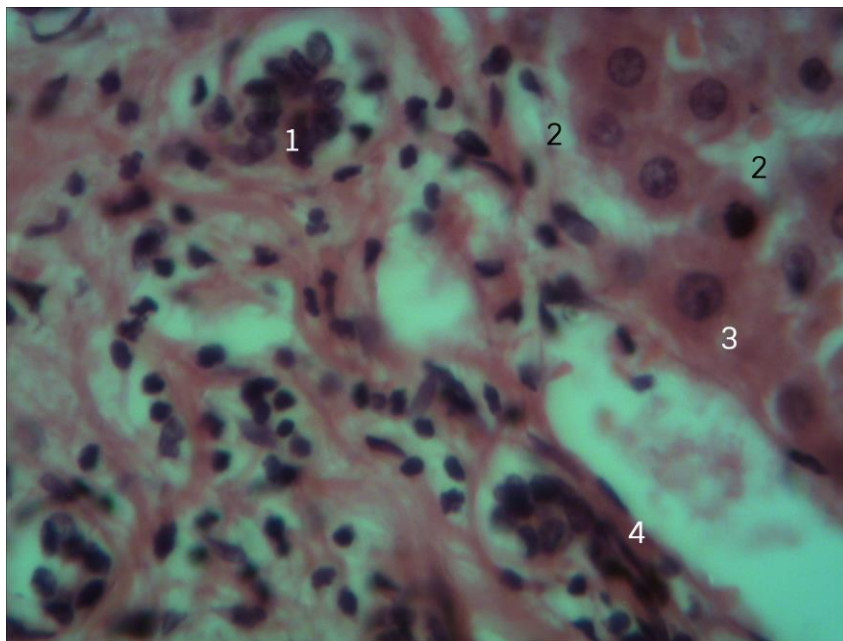


Рис 5.16 Фрагмент печінки хворого Гончаров (Протокол аутопсії №1). 1 - вогнища некрозу та лейкоцитарної інфільтрації; 2 - синусоїди; 3 - печінкові

пластинки; 4 - потовщені стінки центральних вен. Об'єктив x 40 Окуляр x 10. Забарвлення гематоксилін еозин.

Також, виявили виражену жирову дистрофію гепатоцитів та гіперплазію зірчастих макрофагоцитів в перисинусоїдальних просторах і в просвітах синусоїдів (Рис. 5.17).

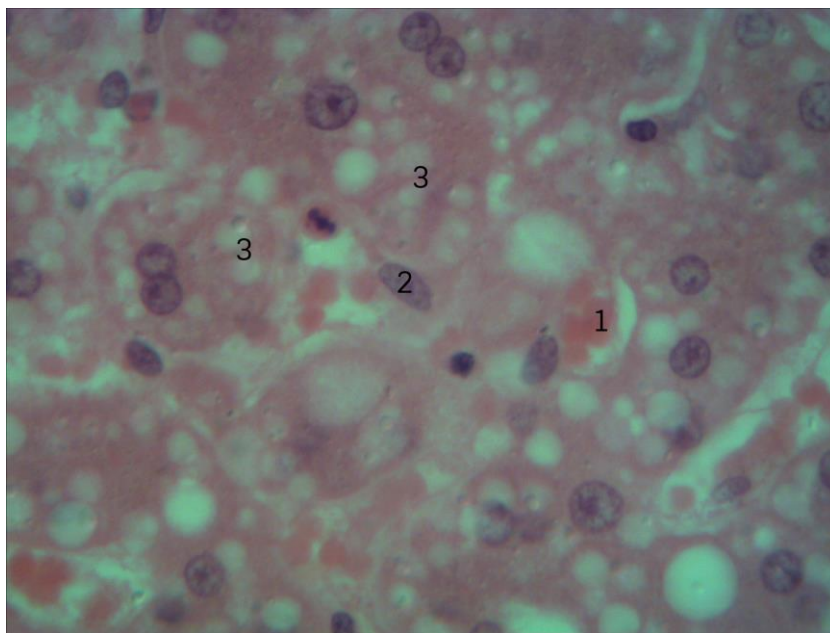


Рис 5.17 Фрагменти печінки хворого Поляков (Протокол аутопсії №2). 1 – розширені та повнокровні просвіти синусоїдів; 2 – зірчасті макрофагоцити; 3 – жирова дистрофія гепатоцитів. Об'єктив x 40 Окуляр x 10. Забарвлення гематоксилін еозин.

Застійне повнокров'я та пристінкові тромби в кровоносних судинах портальних трактів, порушення цілісності ендотеліальної вистелки судин, набряку інтими, гіпертрофії і гіперплазії гладких міоцитів в медії артеріол. Склероз стінок артерій та вен, деструкцію епітеліоцитів міжчасточкових жовчних протоків, периваскулярну та перидуктальну лейкоцитарну інфільтрацію (Рис. 5.18 – 5.19).

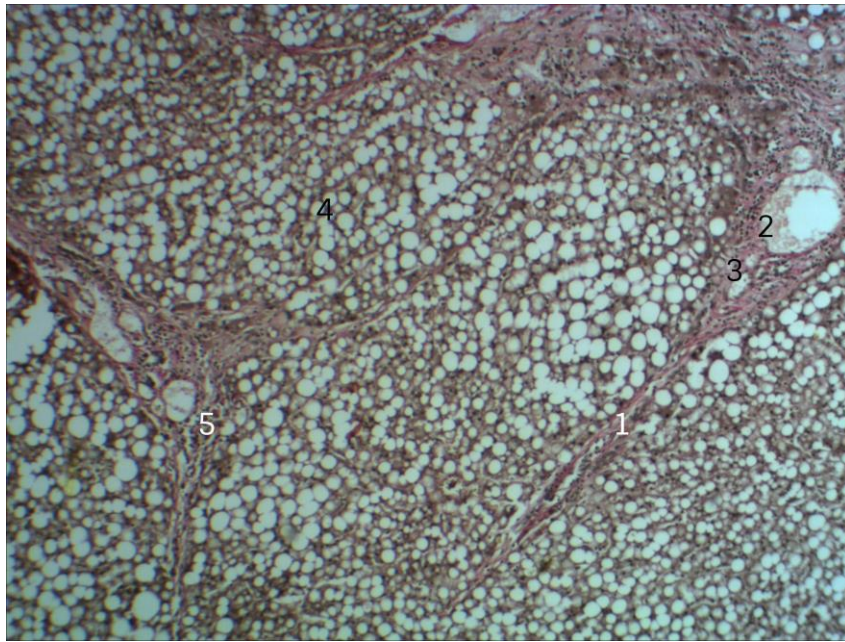


Рис 5.18 Фрагменти печінки хворого Філатов (Протокол аутопсії №3). 1 - склерозовані портальні тракти; 2 - склероз стінок міжчасточкових вен; 3 - склероз стінок міжчасточкових жовчних проток; 4 - несправжні печінкові часточки; 5 - лейкоцитарна інфільтрація портальних трактів. Об'єктив x 10 Окуляр x 10. Зabarвлення за Ван Гізон.

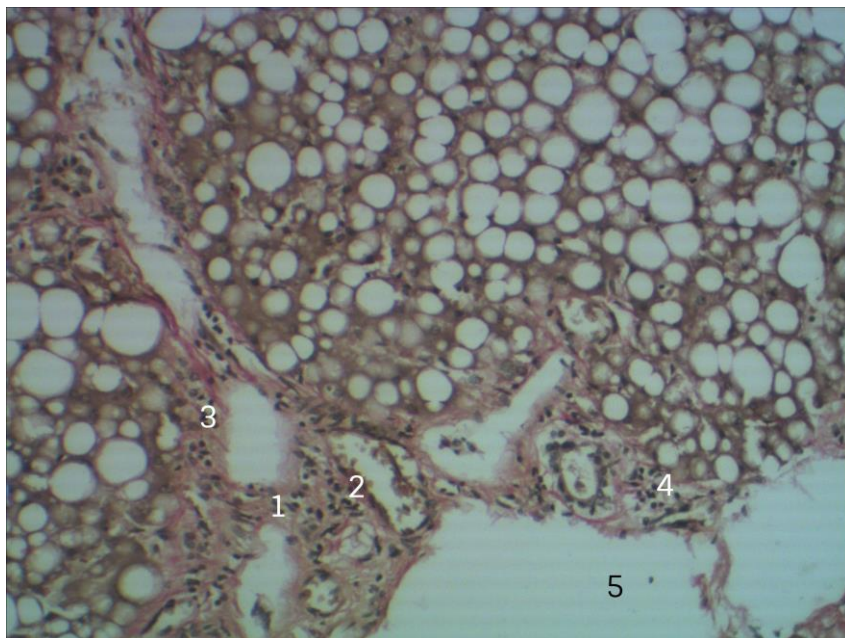


Рис 5.19 Фрагменти печінки хворого Філатов (Протокол аутопсії №3). 1 - склерозовані портальні тракти; 2 - склероз стінок міжчасточкових вен; 3 - склероз стінок міжчасточкових жовчних проток; 4 - лейкоцитарна інфільтрація портальних трактів; 5 - розширені просвіти лімфатичних судин. Об'єктив x 10 Окуляр x 10. Зabarвлення за Ван Гізон.

Таким чином, в печінці мали місце деструктивні та дистрофічні зміни в гепатоцитах: гідропічна дистрофія гепатоцитів, осередки некрозу. В стінках кровоносних судин реєстрували деструкцію ендотеліоцитів, склероз стінок міжчасточкових артерій і вен, а також міжчасточкових жовчних протоків, некроз гепатоцитів і гістіолімфоцитарну інфільтрацію, проліферацію фібробластів і фіброз інтерстицію, утворення портоцентрального трабекул та псевдочасточок. Портальні тракти були склерозовані, розширені, міжчасточкові вени повнокровними, стінки артерій потовщеними. В міжчасточкових перегородках навколо триад розташовані гістіолімфоцитарні інфільтрати. Виявлені зміни являлись морфологічними проявами гепатиту.

5.4 Результати лікування хворих на СМВ.

Загалом алгоритм лікувально – діагностичної тактики хворих на СМВ (Рис. 5.24) розпочинається з встановлення самого факту наявності шлунково – кишкової кровотечі. Це відбувається ще на догоспітальному етапі та в більшості випадків не складає труднощів для лікаря швидкої допомоги чи лікаря первинної ланки. Першочергово виконується катетеризація периферичної вени та розпочинається інфузійна терапія. Незалежно від джерела кровотечі пацієнт потребує лікування, направлено на відновлення ОЦК та досягнення консервативного гемостазу.

В межах лікувального закладу виконується дослідження загального стану хворого (скарги, анамнез, об'єктивний огляд, пальцеве ректальне дослідження), показників гемодинаміки (пульс, артеріальний тиск, шоківий індекс), лабораторних показників (крові та сечі). Після зондового промивання порожнини шлунку прохолодною водою, виконується ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунку, ДПК. В разі нестабільності гемодинамічних показників в першу чергу виконуються дії, направлені на усунення шоку. Ендоскопічне дослідження дає змогу верифікувати джерело

кровотечі та, в разі необхідності, вплинути на нього з метою зупинки чи профілактики рецидиву кровотечі.

Сучасний розвиток фармацевтичних засобів та ендоскопічних методик дає гарні можливості для досягнення консервативного гемостазу. Використання оперативних методик зупинки кровотечі є методом вибору лише в тих крайніх випадках, коли консервативна та ендоскопічна гемостатична терапія не дає результату та кровотеча продовжується.

Але лікування хворих на СМВ не може бути завершене досягненням гемостазу. Адже сама по собі кровотеча – це не причина, а наслідок захворювання.

Основним етіологічним фактором виникнення СМВ на теперішній час вважається різке підвищення внутрішньошлункового тиску. Згідно досліджень останніх років провокуючим фактором виникнення стравохідно-шлункового розривно-геморагічного синдрому є наявність у хворих недостатності кардіального сфінктера, або грижі стравохідного отвору діафрагми, як правило, невеликих розмірів та ковзних. Останні дослідження вказують на вагомую роль патології печінки та субклінічної портальної гіпертензії в розвитку стравохідно-шлункового розривно-геморагічного синдрому. Наслідком є структурна перебудова гематомікроциркуляторного русла зони езофагокардіального переходу у вигляді підслизового варикозу, що зумовлює венозний застій, порушення трофіки та розвиток портальної гастропатії, що і призводить до слабкості слизової оболонки.

На нашу думку в лікуванні слід враховувати доведений зв'язок захворювання з запально – дистрофічними змінами слизової оболонки та підслизових шарів езофаго – кардіальної ділянки, що виникають на фоні ГСОД, чи субклінічної портальної гіпертензії пов'язаної з патологією печінки.

Нами запропонований спосіб консервативного лікування хворих на СМВ, що направлений на досягнення стійкого гемостазу, попередження рецидивів кровотечі та створення передумов для послідуєчого швидкого

загоєння дефектів (Патент на корисну модель МПК А61К 31/100). Корекція портальної гіпертензії проводиться за рахунок застосування синтетичного аналогу соматостатину - октреотиду, який знижує внутрішньопортальний тиск [65]. Октреотид також знижує секрецію гастрину та інших пептидів гастроентеропанкреатичної ендокринної системи, що призводить до зниження секреції ферментів шлунково-кишкового тракту; знижує секрецію глюкагону та інших гастроінтестинальних вазодилатуючих пептидів, що призводить до послаблення вісцерального кровотоку. З метою підвищення тонуусу кардіального сфінктера та профілактики підвищення внутрішньошлункового тиску використовується стимулятор перистальтики метоклопрамід. Для покращення функціонального стану печінки застосовується введення есенціальних фосфоліпідів.

Всі хворі при надходженні до стаціонару отримували інфузійно-трансфузійну терапію, яку починали з поповнення об'єму циркулюючої крові. З метою уникнення гіповолемії застосовували колоїдні кровозамінники гемодинамічної дії. Для поповнення інтерстиціальної рідини введення колоїдних кровозамінників проводилось паралельно з інфузією кристалоїдних розчинів, які швидко покидають судинне русло, переміщуючись у міжклітинний простір (0,9% р-н NaCl, р-н Рінгера, 5% р-н глюкози). З метою інотропної підтримки міокарда при масивні крововтраті (41-70%) використовували 0,5% р-н допаміну в/в крапельно. При важкому та вкрай важкому ступені крововтрати для усунення дефіциту циркулюючих еритроцитів проводили переливання однокрупної еритроцитарної маси. Для відновлення факторів згортання крові та білків використовували також переливання свіжозамороженої плазми, альбуміну людини. З метою попередження рецидивів кровотечі використовують протиблювотні препарати центральної дії. Водночас проводилась консервативна антисекреторна терапія. Для цього використовувались інгібітори протонної помпи (пантопразол 40 мг в/в крапельно 1 р/д), H₂ – гістаміноблокатори (р-н ранітидину 2 мл 50 мг в/м чи в/в крапельно 3 р/д). З гемостатичною метою

використовували інгібітори фібринолізу (р-н транексамової кислоти 100мг/мл в/в), ангіопротектори (12,5 % р-н етамзилату 2 мл в/м та в/в), вітамін К (1 % р-н вікасолу 1 мл в/м та в/в).

Загальноприйнята інфузійна, гемостатична та антисекреторна терапія хворих проспективних груп (II та III групи) була доповнена згідно запропонованої нами методики (Патент на корисну модель МПК А61К 31/100) призначенням октреотиду 50 мкг п/ш болюсно, з послідуючою в/в крапельною інфузією на протязі 2 год ще 50 мкг октреотиду (0,05 мг розчину октреотиду розчиняли у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду). Для покращення функціонального стану печінки отримували введення есенціальних фосфоліпідів 500 мг в/в струминою 1 раз на добу. З метою профілактики рецидиву кровотечі вводився метоклопрамід 10 мг в/м 3 рази на добу.

Приклад

Хворий О., 1958 р.н., був госпіталізований до хірургічного відділення №1 Хмельницької міської лікарні 07.01.14р. з клінікою шлунково-кишкової кровотечі. Після дообстеження був встановлений діагноз: Синдром Меллорі – Вейсса. Хронічний гепатит В. Грижа стравохідного отвору діафрагми II ст.

Виконано ФЕГДС: два дефекти слизової стравохідно – шлункового переходу, розташовані по задній та правій стінках, довжиною 1 см та 2,5 см, заповнені фіксованим згортком крові. Ознак продовження кровотечі немає. Ерозивний рефлюкс – езофагіт.

ФЕГДС на 3 день.: С-м Меллорі – Вейсса. Дефекти вкриті фібрином.

УЗД ОЧП: КВР – 164 мм, довжина селезінки – 94 мм, ширина 48 мм. Ехогенність паренхіми печінки підвищена, структура мілкозерниста. D ворітної вени 10,2 см, V кровотоку 16,4 см/с, D печінкової артерії 5 см, V_{max} кровотоку печінкової артерії 38 см/с, індекс резистентності 0,65. Гепатомегалія. Хронічний панкреатит.

R-графія ОЧП з контрастуванням барієм: Стравохід вільно прохідний. Перистальтика збережена. Кила стравохідного отвору діафрагми II ст. в

положені Тренделенбурга. Шлунок каскад в субкардії. Рельєф слизової без патології. Цибулина ДПК в нормі.

Хворому виконано лабораторне обстеження:

ЗАК: Нь – 96 г/л, еритроцити $3,2 \cdot 10^{12}$ /л, ШОЕ – 38 мм/год, Нт – 0,36%, час згорт: поч. 4,05 кін. 4,15

Біохімічний аналіз крові : загальний білок 49 г/л, загальний білірубін 19 мкмоль/л за рах непрямого, АсТ 35, АлТ 39 ммоль/л, НВsAG – позитивний.

ЗАС – к-сть – 60,0, колір с/ж, рН 8,0, щільність 1015, білок – сліди, епітелій – 2-3 в п/з, лейкоцити – 3-5 в п.з., слиз +

Гр.крові – А(II) Rh (+);

Хворий отримував консервативну терапію: стерофундин 500 мл, пантопразол 40 мг 1 раз на добу, гелофузин 500 мл, 5% р-н глюкози 400 мл, етамзилат 2 мл 3 рази на добу, вікасол 1 мл 1 раз на добу, р-н транексамової к-ти 5 мл 3 рази на добу, октреостатин 50 мкг п/ш 1 раз на добу, октреостатин 50 мкг розчинений у 400 мл 0,9% р-ні натрію хлориду 1 раз на добу, розчин есенціальних фосфоліпідів 500 мг 1 раз на добу, метоклопрамід 10 мг 3 рази на добу. Завдяки застосованому консервативному лікуванню вдалось досягти стійкого гемостазу та створити передумови для загоєння дефекту. Рецидиву кровотечі не спостерігалось. На 4 добу в задовільному стані хворий виписаний на амбулаторне лікування.

В I та II групі хворих в разі неефективності консервативного гемостазу та продовжені чи рецидиві кровотечі ставились покази до термінового оперативного лікування. Всього оперативне лікування було виконано 6 (3,3 %) та 1 (2,44 %) хворим I та II груп відповідно. Операція полягає в лапаротомії, високій гастротомії, ушиванні повздожніх розривів езофаго - кардіального переходу (Рис. 5.20). В післяопераційному періоді проводилась інфузійна дезінтоксикаційна, при потребі замісна, аналгетична, протизапальна терапія. Виконувалась профілактична антибактеріальна терапія. Продовжувалась антисекреторна терапія – інгібіторами протонної помпи, H₂-гістаміноблокаторами.

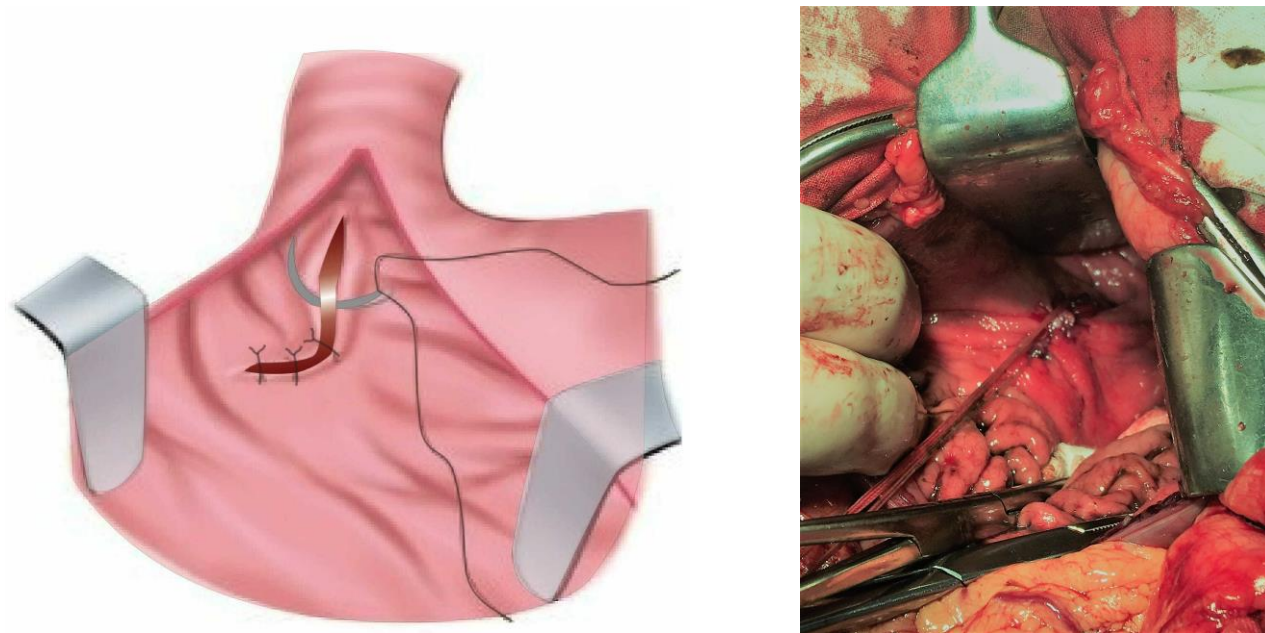


Рис. 5.20 Оперативне ушивання розриву при СМВ.

Хворим 3 групи при активній кровотечі (F I), або при високому ризику рецидиву кровотечі (F IIa, F IIb) виконувалась ендоскопічна гемостатична терапія. На сьогоднішній день існує велике різноманіття методів ендоскопічного гемостазу [31, 45, 55, 59, 60, 66, 108, 116, 141], але достовірних критеріїв методу вибору немає. Встановлення визначених критеріїв до використання тих чи інших методик потребує подальшого глибокого вивчення. Багато в чому вибір методу ендоскопічної зупинки кровотечі залежить від володіння певною методикою, її доступністю та від характеристик самого джерела кровотечі. На нашу думку, на сьогоднішній день не існує універсального способу ендоскопічного гемостазу, і вибір повинен робитись в кожному індивідуальному випадку. В 76,7% (23) випадках серед хворих III групи це була аргонеплазмова коагуляція джерела кровотечі, в 13,3% (4) кліпування, в 10 % (3) ін'єкційна гемостатична терапія. В разі рецидиву кровотечі – у 2 хворих - 6,67 % виконувалась повторна ендоскопічна гемостатична терапія АПК. Активну кровотечу нам вдалось зупинити у всіх випадках, що дало можливість уникнути оперативного втручання у хворих цієї групи. Всі пацієнти виписані в задовільному стані.

Результати ефективності лікування оцінювали за частотою виникнення рецидиву кровотечі, необхідності в оперативному лікуванні, проведеним ліжко - дням в хірургічному стаціонарі, необхідності в трансфузії препаратів крові, з розрахунку кількості гемоконів еритроцитарної маси та свіжозамороженої плазми крові на одного пацієнта, рівня летальності.

У переважній більшості хворих - у 92,89 % (235) за допомогою консервативної терапії був досягнутий адекватний гемостаз з послідуочим загоєнням дефектів. Найвищий рівень рецидивів кровотеч виявлений серед пацієнтів ретроспективної групи (I групи) –8,02 % (16) і відповідно кількості оперативних втручань –3,3 % (6). У пацієнтів II групи кількість рецидивів кровотечі була меншою – 4,88 % (2). Оперативне лікування знадобилось лише 2,44 % (1) пацієнтів. В III групі хворих, незважаючи на використання ендоскопічного гемостазу з метою профілактики рецидивів кровотечі, їх кількість була порівняно висока –6,67 % (2). Проте використання повторного ендоскопічного гемостазу в разі рецидиву кровотечі в цій групі хворих дало можливість уникнути оперативного втручання. Також у хворих проспективних груп (II та III група) не було летальних випадків, в I групі летальність складала 1,83 % (4 хворих) (Рис 5.21) .

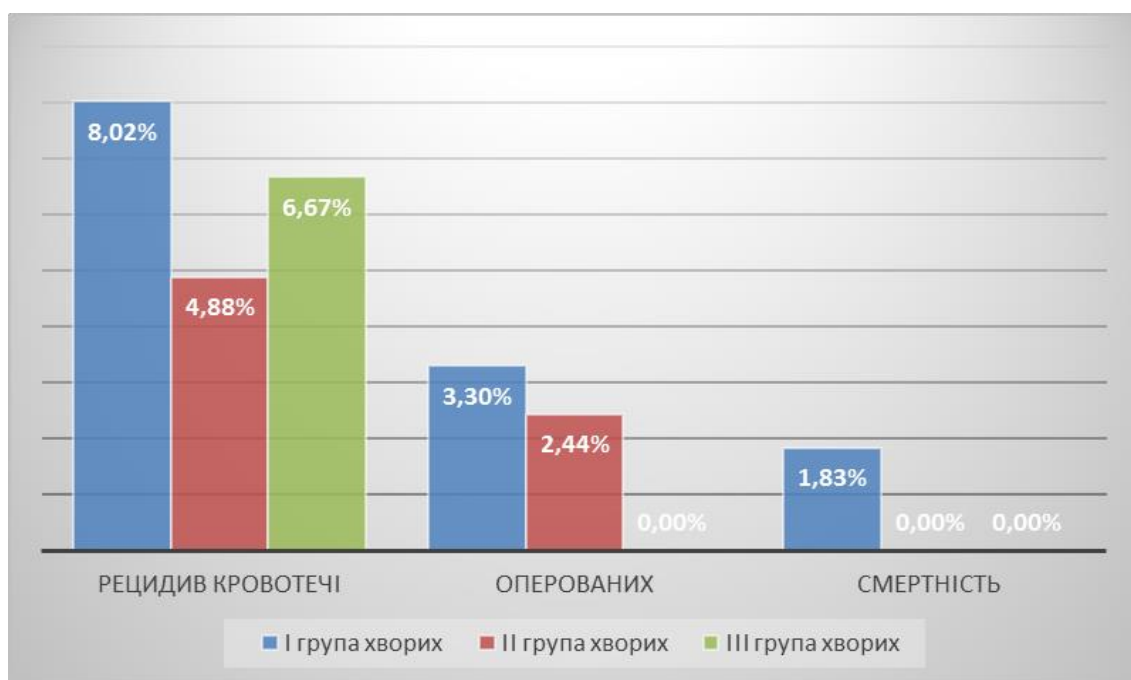


Рис. 5.21 Результати лікування I, II та III груп.

Пацієнти III групи потребували меншої кількості трансфузій еритроцитарної маси – 0,4 гемокона на 1 пацієнта, в порівнянні з I та II групами – 0,45 та 0,41 гемоконів відповідно. Також пацієнтам III групи виконано трансфузію меншої кількості гемоконів свіжозамороженої плазми крові, з розрахунку на 1 пацієнта – 0,33 гемокона. Хворим I та II груп – 0,4 та 0,37 гемоконів відповідно (Рис. 5.22).

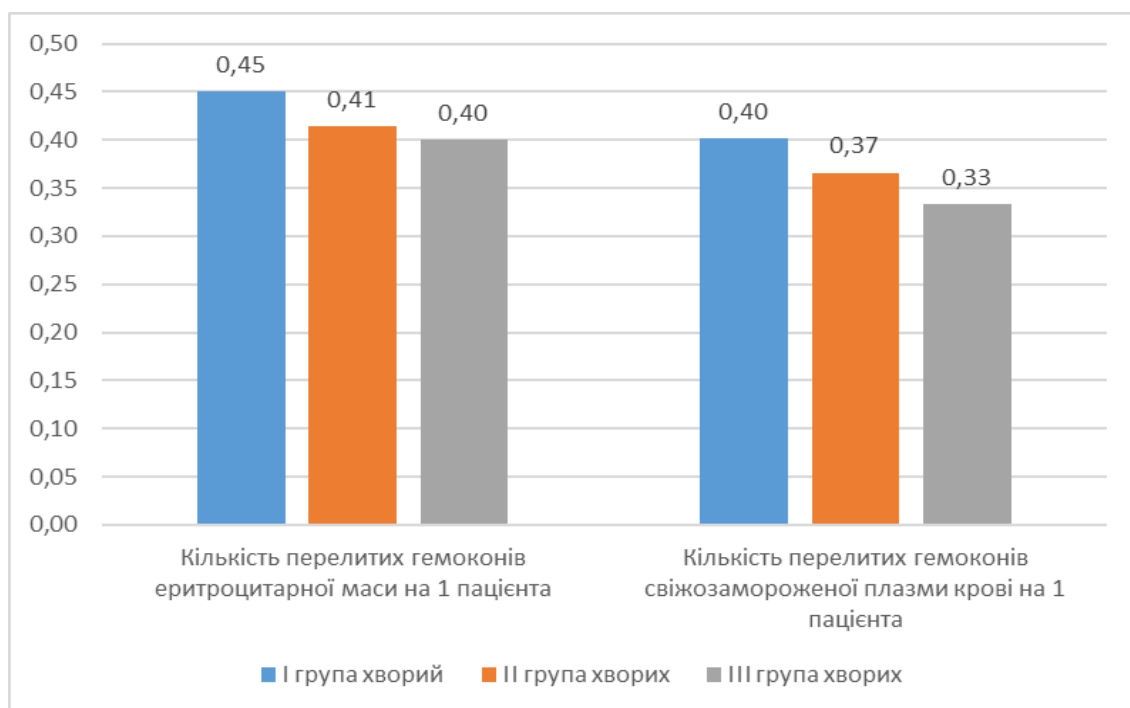


Рис. 5.22 Результати лікування I, II та III груп.

Середній ліжко - день перебування в хірургічному стаціонарі хворих першої групи склав 5,43 дні, в другій та третій групі достовірно менший ($p < 0,05$) – 4,61 та – 4,4 відповідно (Рис. 5.23).



Рис. 5.23 Результати лікування I, II та III груп.

Враховуючи сучасний розвиток ендоскопічних технологій, нові підходи прийнятті світовою медичною спільнотою, алгоритм лікувально – діагностичної тактики у хворих на СМВ повинен відрізнитись від загального алгоритму при шлунково – кишкових кровотечах. Аналіз сучасних світових досліджень та власних результатів дозволяє стверджувати, що основу лікування хворих на СМВ відіграє консервативна терапія з використанням ендоскопічних методів гемостазу. При нестабільному гемостазі (F II) необхідно розрахувати ризик рецидиву кровотечі за допомогою розробленої математичної моделі. При високому ризику рецидиву кровотечі потрібно виконувати ендоскопічну гемостатичну терапію. При низькому ризику рецидиву кровотечі проводиться консервативна терапія. В разі виникнення рецидиву кровотечі необхідно виконувати повторний ендоскопічний гемостаз. Лише в тих рідких випадках, при неможливості досягти зупинки кровотечі консервативно, вдаватись до оперативного втручання (Рис. 5.24).

Таким чином на протязі останніх 10 років спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на СМВ. Пацієнти з СМВ в більшості чоловіки (85,38 %), працездатного віку (83,4 %), що становить соціально - економічну проблему.

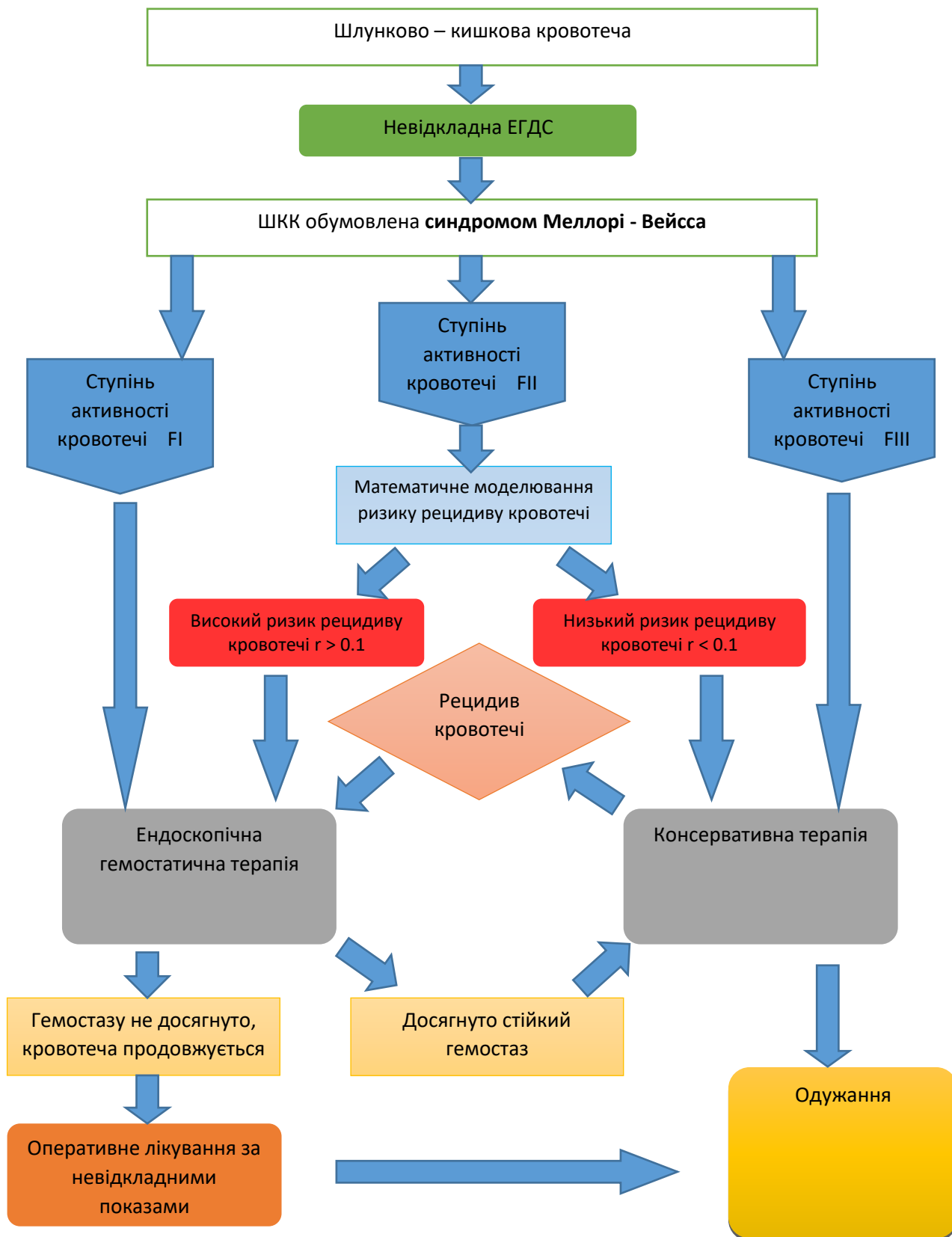


Рис. 5.24 Алгоритм лікувально - діагностичної тактики хворих на СМВ.

Клінічними відмінностями захворювання в більшості випадків є блювота з свіжою кров'ю, або зі згортками свіжої крові (68,2 %), відсутність

мелени при первинному зверненні (61,9 %), факт зловживання алкоголю напередодні захворювання (34,78 %), перший акт блювоти без ознак кровотечі. У більшості хворих кровотеча зупиняється самостійно, або гемостазу можна досягти за допомогою консервативної терапії. Переважає легкий ступінь важкості крововтрати (64,13%).

Хворі на СМВ потребують дослідження біохімічних показників крові, визначення HBsAG та анти HCV-антитіл, виконання УЗД печінки, селезінки, судин портального басейну, рентгеноскопії шлунку з контрастуванням барієм. Поглиблене обстеження пацієнтів з СМВ дозволяє виявити більший відсоток супутньої патології, яка має вплив на виникнення та перебіг захворювання. Зокрема ХГ виявлено у 46,3 % хворих 2 групи проти 12,83 % хворих 1 групи, ГСОД та недостатності кардії у 56,1 % проти 23,6 %, ВХШ та ВХДПК у 9,76 % проти 7,33 %, хронічного алкоголізму у 7,32 % проти 6,86 %, запальних захворювань верхнього відділу ШКТ у 46,34 % проти 32,96 %. Наявність ХГ та ГСОД достовірно збільшують ступінь важкості крововтрати.

Більшість розривів у хворих на СМВ одиничні (77,63 %), розташовані в стравохідно-шлунковому переході (49,58 %) по задній (43,43 %) та правій (33,33 %) стінках. Ступінь важкості крововтрати та ризик рецидиву кровотечі не залежить від просторово-анатомічної локалізації розривів.

За ступенем активності кровотечі при поступленні переважає нестабільний гемостаз – F II (39,79 %). Тривалість перебування хворих в стаціонарі та кількість перелитих гемоконів плазми та еритроцитарної маси прямо залежить від ступеня активності кровотечі при поступленні, ступеня важкості крововтрати. Використання запропонованого нами способу консервативного гемостазу дозволяє уникнути летальних випадків, зменшити кількість оперативних втручань (2,44 % проти 3,3 %), рецидивів кровотеч (4,88 % проти 6,65 %). При наявності активної кровотечі при поступленні, або при високому ризику рецидиву кровотечі ($r > 0,1$) та нестабільному гемостазі необхідно використовувати ендоскопічні методи зупинки кровотечі. Це дозволяє уникнути летальності, а повторне виконання

ендоскопічного гемостазу при рецидиві кровотечі дає змогу уникнути оперативних втручань.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях здобувача [24, 73, 75, 76].

Аналіз і узагальнення результатів дослідження

Одними з найважчих патологій в структурі захворюваності на сьогоднішній день залишаються шлунково - кишкові кровотечі. Незалежно від джерела, шлунково - кишкова кровотеча становить велику небезпеку для здоров'я та життя пацієнта. Незважаючи на значний розвиток медицини в діагностичних та лікувальних можливостях проблему кровотеч так і не вирішено.

Синдром Меллорі – Вейсса посідає вагоме місце (5 – 15%) в структурі кровотеч з верхніх відділів ШКТ. Зберігається висока летальність - 1,8 – 8,6 % [1, 15, 27, 33, 70] при даній патології. Особливої значимості проблемі додає той факт, що переважна більшість хворих на СМВ (72,3 – 89,7%) є особами працездатного віку, що є соціально – економічною проблемою [8, 13, 61].

Перші відомості про дане захворювання датовані ще 1879р. [16]. До розвитку та широкого впровадження ендоскопії діагноз СМВ встановлювався лише по смертно. Поява ендоскопії дала змогу диференціювати шлунково – кишкову кровотечу в залежності від джерела, оцінити ступінь активності кровотечі та інші характеристики та патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Сучасні технології дають можливість впливу на джерело кровотечі, що змінює підходи до лікувальної тактики таких пацієнтів. Від моменту появи перших згадок у літературі багато науковців досліджували синдром Меллорі – Вейсса. Але дотепер немає чіткої відповіді на питання причин виникнення хвороби, методів її профілактики. Відповідно немає етіопатогенетичного лікування.

Першопричиною виникнення розривів при СМВ вважається різке підвищення внутрішньошлункового тиску, причиною якого, в більшості випадків є блювота. Але підвищення внутрішньошлункового тиску зазвичай не призводить до виникнення розривів у хворих з панкреатитом, тонкокишковою непрохідністю, гострою кишковою інфекцією та ін. Тому

існують додаткові чинники виникнення стравохідно – шлункового розривно – геморагічного синдрому.

Встановлення етіології та патогенезу виникнення СМВ дозволить покращити діагностичну та лікувальну тактику хворих на СМВ, що і було метою та завданням нашого дослідження.

Робота складалась з двох частин: експериментальної та клінічної.

Експериментальна робота виконана на 27 щурах, у яких за допомогою змішаного печінкового блоку був змодельований хронічний гепатит, що супроводжується портальною гіпертензією. Змішаний блок полягав у використанні до печінкової моделі шляхом неповної перев'язки портальної вени та внутрішньо печінкової моделі шляхом інтоксикації CCl_4 . Тварин виводили з експерименту через 4, 6 та 8 тижнів. Гістологічно досліджувались печінка, стравохід, шлунок.

Уже через 4 тижні про ефективність моделі свідчили характерні зміни печінки в порівнянні з інтактними щурами: повнокрів'я, десквамація ендотеліоцитів в між часточкових артеріях і венах, розширення просвітів центральних вен і синусоїди, порушення кровоплину і лімфоутворення з формуванням морфологічної картини венозного застою. Водночас у мікропрепаратах стравоходу відмічалось повнокрів'я капілярів соскових зон, проліферація адвентиціальних клітин. На деяких ділянках відзначали розпад всіх шарів епітелію з оголенням власної пластинки слизової оболонки – глибокі ерозії. По всій площині зрізів відзначали велику кількість розширених вен та венул. При цьому в препаратах кардіального відділу шлунка великі вени візуалізувались в підслизовій оболонці. Зі збільшенням терміну експерименту відмічались більш вираженні гістологічні зміни, зокрема у відповідь на підвищення портального венозного тиску в ділянках стравохідно - шлункового переходу відбулось виражене новоутворення судин – «палісадної структури». Такі новоутворенні вени не мали повноцінної стінки, яка значно потоншена, атрофована, більш схильна до розриву. Також в дистальній частині стравоходу відмічались вираженні

ознаки езофагіту, що супроводжувались розповсюдженим розпадом клітин поверхневих шарів епітелію. В кардіальному відділі шлунку відзначалась атрофія поверхневого епітелію, дистрофія епітелію залоз, ерозії та виразки епітелію, а також морфологічні ознаки розповсюдженого помірно і вираженого хронічного гастриту.

Таким чином виявленні морфологічні зміни езофагокардіальної ділянки в умовах хронічного гепатиту, що супроводжується портальною гіпертензією слугують тим додатковим субстратом для виникнення синдрому Меллорі – Вейсса.

Клінічна частина дослідження основана на аналізі результатів лікування 253 хворих на СМВ. Критерієм вибору було наявність СМВ, критерієм виключення наявність шлунково - кишкової кровотечі з іншого джерела. 182 з них склали ретроспективну групу (І група). ІІ групу склали 41 хворий, що перебували на обстеженні та лікуванні в хірургічному відділенні №1 Хмельницької міської лікарні у період з 2013 по 2015 роки. Пацієнти даної групи були поглиблено обстеженні. Хворі, поряд з основними призначеннями, отримували консервативну терапію згідно запропонованої нами методики (Патент на корисну модель МПК А61К 31/100). Методика полягає в тому, що пацієнтам з стравохідно - шлунковим розривно - геморагічним синдромом одразу після госпіталізації в першу добу до стандартної інфузійної, гемостатичної, антисекреторної терапії призначається п/ш болюсна ін'єкція октреотиду 0,05 мг. Для пролонгації ефекту виконується в/в крапельна інфузія розчиненого у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду 0,05 мг октреотиду на протязі 2 год. З метою покращення функціонального стану печінки – введення есенціальних фосфоліпідів 500 мг в/в струминою 1 раз на добу. З метою підвищення тонуусу кардіального сфінктера та профілактики підвищення внутрішньошлункового тиску введення метоклопраміду 10 мг в/м 3 рази на добу. Ендоскопічна гемостатична терапія не проводилась.

III групу склали 30 хворих, що перебували на обстеженні та лікування в хірургічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова у період з 2016 по 2018 роки. Ця група хворих відрізнялась лише тим, що додатковим критерієм включення було використання ендоскопічної гемостатичної терапії в лікувально – діагностичному алгоритмі.

Нами було досліджено аутопсійний морфологічний матеріал стравохідно - шлункового переходу та печінки 3 хворих I групи та матеріал інтраопераційної біопсії кардіального відділу шлунку хворого II групи. Виявленні морфологічні зміни екстраполюються зі змінами отриманими в результаті експериментального дослідження. В абдомінальному відділі стравоходу виявлені зміни венозної архітекτονіки, ерозійно – виразкові ураження багат шарового плоского епітелію, ознаки езофагіту. Морфологічні зміни кардіального відділу шлунку проявлялись значним повнокрів'ям, розширеними просвітами судин обмінної ланки та водночас дегенеративними змінами їх стінок. В печінці мали місце деструктивні та дистрофічні зміни в гепатоцитах, некроз та гістіолімфоцитарна інфільтрація, проліферація фібробластів та фіброз інтерстицію, що являлось ознаками хронічного гепатиту.

За останні роки спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на СМВ. В статевому співвідношенні переважали чоловіки – 216 (85,38 %), жінки - 37 (14,62 %). З них 211 (83,4 %) пацієнтів були працездатного віку. Чітко визначеної сезонності захворюваності СМВ ми не виявили, хоча спостерігається її збільшення зимою та весною та зменшення влітку та восени, з найнижчими показниками у серпні - вересні. У більшості хворих переважає легкий ступінь важкості крововтрати - 64,13 %. У 18,83 % хворих був середній ступінь важкості крововтрати, у 13 % та 4,04 % важкий та вкрай важкий відповідно. Провівши статистичний аналіз ми знайшли достовірну залежність кількості ліжок/днів від ступеню важкості крововтрати. Важкий та вкрай важкий ступінь крововтрати збільшує термін перебування хворих на СМВ на лікуванні в хірургічному стаціонарі ($p < 0,05$).

У пацієнтів II групи хронічний гепатит виявлено у 46,34 %. ГСОД, або недостатність кардії у 56,1 %, виразкову хворобу у 9,76 %, запальні захворювання стравоходу, шлунку, ДПК у 46,34 % хворих. Ми дослідили зв'язок ступеня важкості крововтрати з наявними фоновими захворюваннями. Серед дослідженої супутньої патології вплив на важкість крововтрати мали наявність ГСОД, ВХШ/ВХДПК, хронічний гепатит та їх поєднання. Проаналізувавши зв'язок ступеня крововтрати та наявності фонівих захворювань встановили зсув до більшої крововтрати при наявності додатково іншої патології ШКТ. При поєднанні у хворих таких захворювань, як хронічний гепатит та ГСОД зсув до більш важкого ступеня крововтрати статистично достовірний ($p < 0,05$). Таке поєднання супутньої патології безумовно є високим фактором ризику важкої крововтрати.

При поступленні в лікарню всім хворим проводилась ЕГДС з метою виявлення джерела кровотечі, ступеня активності кровотечі, локалізації, розмірів та кількості розривів. За анатомічною локалізацією більшість розривів знаходились в стравохідно – шлунковому переході - у 46,60 % пацієнтів. Розташування в кардіальному відділі шлунка спостерігалось у 25,24 %, в абдомінальній частині стравоходу у 28,16 % хворих. Просторово найчастіше розриви були розташовані по задній – у 42,03 % та правій (зі сторони малої кривизни) стінках – у 31,88 % хворих. Дещо рідше були розташовані по передній стінці у 18,84 % хворих. Найбільш рідкою була локалізація по лівій (зі сторони великої кривизни шлунку) стінці - у 15,94 % хворих. Одинарні розриви були виявлені у 76,26 % та множинні у 23,74% хворих. За розмірами у більшості хворих розриви не перевищували 1 см – 62,1 %, у 30,65 % не перевищували 2 см і у 7,26 % 3 см. Розривів понад 3 см не спостерігалось. Проаналізувавши взаємозв'язок довжини, кількості, розмірів та локалізації розривів з важкістю крововтрати ми не знайшли статистично достовірної закономірності.

При ендоскопічній оцінці ступеня активності кровотечі ми використовували модифіковану для СМВ шкалу по Forrest [27]. Активна

кровотеча спостерігалась у 1,08 % хворих - F Ia та у –19,35 % хворих - F Ib. Зупинена кровотеча зустрічалась у 4,84 % хворих - F IIa, F IIb - у 34,95 %, F IIc - у 25,81 %. Відсутність ознак кровотечі F III - у 13,98 % хворих. Важчий ступінь крововтрати спостерігається у пацієнтів з ступенем активності кровотечі при поступленні F I та F III.

Виявлено, що ступінь активності кровотечі при поступленні F I достовірно збільшує важкість крововтрати ($p < 0,05$). Закономірною і є залежність терміну перебування пацієнта в хірургічному стаціонарі від ступеня активності кровотечі в момент поступлення. Так більшість хворих з активною кровотечею F I –39,47 % перебували на лікуванні 7 та більше днів, хворі з нестабільним гемостазом F II в більшості своїй – 50 % перебували від 4 до 6 днів. В той час, основна частина, 46,15 %, хворих з відсутністю ознак кровотечі F III – лікувались до 3 днів.

На основі отриманих даних I та II груп нами виділено фактори, які б могли мати достовірний вплив на виникнення рецидиву кровотечі. Ці фактори прийняті як гіпотези, кожен з яких ми протестували за допомогою статистичної моделі, яка описує зв'язок ризику РК з обраними нами факторами. В результаті тестування гіпотез встановлено, які з них достовірно ($p < 0,05$) мають вплив на виникнення РК: вік, активність кровотечі, локалізація розривів, ступінь крововтрати, кількість розривів, факт зловживання алкоголю напередодні, наявність супутньо ВХШ, ВХДПК, хронічний гепатит, група крові. При цьому ступінь впливу їх на вірогідність виникнення РК різна, що дозволило нам створити математичну модель прогнозу вірогідності РК у хворих на СМВ:

$$r = \{1 + \exp(-regpred)\}^{-1}$$

де r - прогнозована вірогідність РК

\exp - експонента

$regpred$ - регресійний предиктор виду

$regpred = 0,0597 * (\text{вік}) - 0,658 * (\text{ступінь активності кровотечі } \{F Ia, F Ib\} = 0, \{F IIa, F IIb\} = 1, F IIc = 2, F III = 3) - 1,018 * (\text{локалізація розриву в кардіальному$

відділі шлунку) + **1,926***(2 і більше розривів=1; відсутні, одиночний =0) + **0,728***(зловживання алкоголю напередодні=1) – **5,617***(легкий ступінь крововтрати) – **2,376***(середній ступінь крововтрати) + **1,977***(наявність ВХШ / ВХДП) – **0,887***(група крові 0(I); група крові {A(II),B(III),AB(IV)}=1).

Розроблена математична модель дає можливість спрогнозувати вірогідність виникнення РК у хворих на СМВ з високою прогностичною валідністю.

Додатковим критерієм включення пацієнтів III групи було проведення ендоскопічного гемостазу. Переважну більшість пацієнтів цієї групи склали чоловіки – 86,67 %, працездатного населення – 83,33 %, з середнім віком 46,1 роки. Показами до ендоскопічної гемостатичної терапії була активна кровотеча Forrest I, або нестабільний гемостаз – Forrest II. З метою забезпечення гемостазу використовувались методи аргано-плазмової коагуляції, ін'єкційної терапії, кліпування. При виникненні рецидиву кровотечі виконувалась аргано-плазмова коагуляція. В цій групі також переважали одиночні розриви – у 86,67 %, множинні – у 13,33 % хворих. Анатомічна локалізація у більшості була в езофагокардіальному переході – у 70 % хворих, в абдомінальній частині стравоходу у 16,7 % та кардіальному відділі шлунка у 13,3 % хворих. За просторовою локалізацією розриви в більшості випадків були розташовані по задній стінці – у 46,7 % та по правій стінці – у 36,7 %, рідше по передні та лівій стінках – у 23,3 % та 6,7 % хворих відповідно. У 50 % хворих до 1 см, у 26,7 % до 2 см та у 23,3 % до 3 см завдовжки.

В III групі хворих, незважаючи на використання ендоскопічного гемостазу з метою профілактики рецидивів кровотечі, їх кількість була порівняно висока – 6,67 %. Проте використання повторного ендоскопічного гемостазу в разі рецидиву кровотечі в цій групі хворих дало можливість уникнути оперативного втручання. Також у хворих проспективних груп (II та III група) не було летальних випадків, в I групі летальність склала 1,83 %.

Пацієнти III групи потребували меншої кількості трансфузій еритроцитарної маси – 0,4 гемокона на 1 пацієнта, в порівнянні з I та II групами – 0,45 та 0,41 гемоконів відповідно. Також пацієнтам III групи виконано трансфузію меншої кількості гемоконів свіжозамороженої плазми крові, з розрахунку на 1 пацієнта – 0,33 гемокона. Хворим I та II груп – 0,4 та 0,37 гемоконів відповідно. Середній ліжко - день перебування в хірургічному стаціонарі хворих першої групи склав 5,43 дні, другої та третьої групи достовірно менше – 4,61 та 4,4 відповідно ($p < 0,05$).

Лікувально – діагностичний алгоритм хворих на СМВ повинен включати поглиблену діагностику направлену на виявлення супутньої патології ШКТ, математичне моделювання ризику рецидиву кровотечі та ендоскопічну гемостатичну терапію при виникненні рецидиву.

Висновки

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення наукової задачі, яка полягає у покращенні результатів лікування хворих на синдром Меллорі – Вейсса шляхом уточнення етіології, патогенезу захворювання та обґрунтування лікувальної тактики.

1. Встановлено фактори, що безпосередньо створюють умови для виникнення розривів та кровотечі з них у хворих на синдром Меллорі-Вейсса: грижа стравохідного отвору діафрагми та недостатність кардії (56,1 %), хронічний гепатит (46,34 %), запальні захворювання езофагокардіальної ділянки (46,34 %). Наслідками цих фонових захворювань є перебудова слизової оболонки на клітинному рівні, втрата своїх захисних можливостей до дилатації, перебудова мікроциркуляції, тобто створення передумов для розриву та кровотечі при різкому підвищенні внутрішньошлункового тиску.

2. При змодельованому хронічному гепатиті, що супроводжується портальною гіпертензією, виявлено, що в ділянці стравохідно – шлункового переходу відбувається виражене новоутворення судин «палісадної структури»: вени знаходяться у власній пластинці слизової і є продовженням кардіального венозного сплетення, не мають повноцінної судинної стінки, котра потоншена, атрофована та схильна до розривів та кровотечі. Виявлені зміни венозної архітектоніки та ерозійно - виразкові ураження багатошарового епітелію, під яким вени безпосередньо розташовані, є головними патоморфологічними факторами виникнення кровотеч з даної ділянки. В печінці мають місце деструктивні і дистрофічні зміни в гепатоцитах, їх гідропічна дистрофія, осередки некрозу. В стінках кровоносних судин визначається деструкція ендотеліоцитів, що приводила до порушення цілісності гепатотканинних бар'єрів. Портальні тракти розширені, склерозовані, міжчасточкові вени повнокровні, стінки артерій потовщені.
3. До факторів ризику виникнення рецидиву кровотечі при синдромі Меллорі – Вейсса відносяться: вік ($p < 0,05$), факт зловживання алкоголем напередодні захворювання ($p < 0,05$), 2 та більше розривів слизової ($p < 0,05$), наявність супутньої патології, а саме виразкова хвороба шлунку чи дванадцятипалої кишки ($p < 0,05$), хронічний гепатит ($p < 0,05$), перша група крові ($p < 0,05$). Розроблена прогностична математична модель визначення ризику рецидиву кровотечі є високоінформативною (90 %), високочутливою (90 %) та високоспецифічною (84,9 %).
4. За даними ендоскопічного та морфологічного дослідження аутопсійного та біопсійного матеріалу встановлено, що розриви слизової оболонки і глибше розташованих структур стінки у більшості хворих на СМВ одиничні (76,26 %), частіше (42,03 %) локалізуються на задній стінці, мають лінійний та вертикальний

характер, довжиною до 1 см (62,1 %), розташовані в ділянці стравохідно - шлункового переходу (46,6 %). Кількість, розміри та локалізація розривів не мають достовірного впливу на ступінь важкості крововтрати ($p>0,05$). Гістологічні зміни езофаго – кардіальної ділянки характеризуються перебудовою судинної архітекτονіки, повнокрівними з розширеними просвітами та деструктивно зміненими стінками вен, виразково – ерозійними змінами, що є наслідком фонових захворювань: хронічного гепатиту, грижі стравохідного отвору діафрагми, або недостатності кардії.

5. Використання розробленої діагностично – лікувальної тактики, що включає консервативні та ендоскопічні методи лікування, прогнозування ризику рецидиву кровотечі та застосування розробленого лікувально – діагностичного алгоритму, дозволило досягти стабільного гемостазу у 93,33 % хворих, зменшити кількість рецидивів кровотеч (6,67 % проти 8,02 %), скоротити ліжко - день (4,4 проти 5,43), уникнути відкритого оперативного лікування та летальних випадків.

Практичні рекомендації.

В усіх хворих на СМВ повинен бути ретельно зібраний анамнез на предмет виявлення хронічних захворювань печінки, шлунку, дванадцятипалої кишки і проведене всебічне обстеження, яке включає не тільки лабораторні, біохімічні дослідження крові, екстрену ЕГДС, а також УЗД печінки, селезінки, судин портального басейну.

Усім хворим на СМВ необхідно визначати ступінь ризику виникнення рецидиву кровотечі за розробленою математичною моделлю з метою її профілактики.

Методом вибору лікування хворих на СМВ поряд з консервативною терапією має бути застосування ендоскопічного гемостазу з наступним контролем через 2-3 години. В подальшому після закінчення стаціонарного лікування пацієнт повинен лікуватись під наглядом у гастроентеролога.

Хворим на СМВ в комплексне консервативне лікування, окрім гемостатичної терапії, необхідно включати терапію фонових захворювань. Виконання ендоскопічної гемостатичної терапії забезпечує надійний гемостаз у 93,3 % хворих. При виникненні рецидиву кровотечі використання ендоскопічних методик зупинки кровотечі дає змогу досягти гемостазу та уникнути оперативного лікування у абсолютної кількості хворих. Методом вибору ендоскопічного гемостазу є аргоноплазмова коагуляція.

Список використаних літературних джерел

1. Алгоритм застосування ендоваскулярних методик у діагностиці, лікуванні і профілактиці неварикозних гастродуоденальних кровотеч / Б. О. Матвійчук, М. Р. Бубняк, Я. А. Король, І. М. Тумак. // Art of Medicine. – 2018. – №4. – С. 118–120.
2. Ананко О. А. Хірургічна тактика при синдромі Мелорі-Вейса, поєданому з виразковою хворобою / О. А. Ананко, П. Д. Фомін // Український науково-медичний молодіжний журнал. - Київ, 2000. - № 2-3. - С. 74-76.
3. Ананко О. А. Синдром Меллорі-Вейсса: клініко-діагностичні особливості та хірургічна тактика / О. А. Ананко // Львівський медичний часопис. - Львів, 2000. - № 3. - С. 36-38.
4. Ананко О. А. Особливості клініки, діагностики та лікування шлунково-кишкових кровотеч при синдромі Мелорі-Вейсса : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03. «Хірургія» / О. А. Ананко ; Нац. МУ ім. О.О. Богомольця. - Київ, 2000. – 18 с.
5. Андреев Г. Н. Лечебная тактика при кровотечениях портального генеза / Г. Н. Андреев, С. Т. Турмаханов, В. Л. Любинский, Р. В. Кадырбаев // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2004. –№ 6. – с. 84-86.
6. Андреева І. В. Спостереження поєднання синдрому Маллорі-Вейсса і розриву стінки стравоходу / І. В. Андреева, О. А. Виноградов // Клінічна хірургія. - 2001. - № 9. - С. 61-62.
7. Андреева І. В. Особливості діагностики синдрому Маллорі-Вейсса / І. В. Андреева, О. А. Виноградов // Шпитальна хірургія. - 2002. - № 4. - С. 41-43.
8. Андреева І. В. Механізми розвитку стравохідно-шлункових кровотеч : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук : спец. 14.01.03. "Хірургія" / І. В. Андреева ; Харків. ДМУ. – Харків, 2007. –с. 41-43

9. Аничков Н. М. Фрэнк Барр Мэллори - выдающийся американский патолог / Н.М. Аничков // Архив патологии. - 2008. - № 1. - С. 56-58.
10. Баткаев А. Р. Комплексное лечение неязвенных гастродуоденальных кровотечений с использованием внутрисветной эндоскопии (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.00.27 "хирургия" / Баткаев Альберт Рястямович – Воронеж, 2010. – 48 с.
11. Березницький Я. С. Вибір методу ендоскопічного гемостазу при гострих шлунково-кишкових кровотечах / Я. С. Березницький, В. П. Сулима, К. О. Ярошенко. // ШПИТАЛЬНА ХІРУРГІЯ. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. – 2016. – С. 108–111.
12. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах /методичні рекомендації/ – Київ: Національний Комітет з питань біоетики при Президії НАН України Комітет з біоетики при Президії АМН України Інститут фармакології і токсикології АМН України Державний фармакологічний центр МОЗ України, 2006. – 28 с.
13. Бондаренко Н. М. Синдром Мэллори-Вейсса как одна из причин желудочного кровотечения / Н. М. Бондаренко, В. Н. Барвинский, Н. Ф. Витвицкий // Клинічна хірургія. - Київ, 1998. - № 6. - С. 45-46.
14. Борисов Д.Н. Эндоскопическая диагностика и лечение больных с синдромом Меллори-Вейсса, осложненным кровотечением: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2001.
15. Братусь В. Д. Нові тенденції в лікуванні хворих з гострими шлунково-кишковими кровотечениями / В. Д. Братусь, П. Д. Фомін // Журнал академії медичних наук України. – 1995. – № 1. – с. 106-117.
16. Братусь В. Д. Дифференциальная диагностика и лечение острых желудочно-кишечных кровотечений / В. Д. Братусь. – К.: Здоровья, 1997. – 272 с.

17. Герасимов Д. В. Досвід лікування стравохідно-шлункових кровотеч у хворих з портальною гіпертензією / Д. В. Герасимов // Шпитальна хірургія. Український науково-практичний журнал. – 2001. - № 1. – с. 62-65.
18. Голик Ю. Й. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хворих на синдром Меллорі-Вейса у хірургічній клініці : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03. "Хірургія" / Ю. Й. Голик ; Львів. НМУ ім. Данила Галицького. – Львів, 2011. - 20 с.
19. Горпинич А. Б. Опыт диагностики и лечения синдрома Маллори-Вейсса / А. Б. Горпинич, С. В. Мангилев. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – С. 32–35.
20. Гринчук Ф. Гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини / Ф. Гринчук, В. Білоокій, І. Полянський. – Чернівці: Букрек, 2012. – 268 с.
21. Дзьоба А. І. Невирішені питання синдрому Мелорі-Вейса / А.І. Дзьоба. // Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – 2012. – С. 33–34.
22. Дзьоба А. І. Кровотечі обумовлені синдромом Мелорі-Вейса / А.І. Дзьоба. // Матеріали II науково-практичної конференції "Актуальні питання медицини залізничного транспорту"(присвяченої 65 річчю з дня заснування вузлової клінічної лікарні ст. Вінниця). – 2012. – С. 28–30.
23. Дзьоба А. І. Актуальні питання синдрому Мелорі-Вейса / А.І. Дзьоба // Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – 2013. – С. 28.
24. Дзьоба А. І. Обґрунтування лікувальної тактики хворих на синдром Меллорі-Вейсса / А.І. Дзьоба // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – 2014. – С. 94-95.
25. Дифференцированный подход к диагностике и прогнозу развития геморрагических осложнений у больных с хронической патологией печени / [О. А. Тарабрин, В. В. Грубник, А. В. Симовских, и др.]. // Біль, Знеболювання і інтенсивна терапія. – 2010. – № 2. – с. 58-64.

26. Дуданов И. П. Хирургическая тактика при синдроме Маллори-Вейсса / И. П. Дуданов, Г. А. Шаршавицкий, А. М. Меженин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - СПб., 1998. - № 3. - С. 67-69.
27. Ендоскопічна діагностика і мініінвазивна ендохірургія при неварикозних кровотечах з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту : Методичні рекомендації. / В. І. Нікішаєв, Г. Г. Рошін, П. Д. Фомін та ін. – Київ, 2002. – 22 с.
28. Ендоскопічне лікування синдрому Меллорі-Вейса при портальній гіпертензії на тлі цирозу печінки / [В. І. Русин, К. Є. Болдіжар, І. Б. Румянцев та ін.]. // Львівський медичний часопис. Acta Medica Leopoliensia. – 2010. №4. – С. 28–31.
29. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року – Київ: Парламентське видавництво, 2000. – 654 с. – (Збірка договорів Ради Європи: Українська версія / Рада Європи ; Пер.та під ред. Є.М. Вишневський .).
30. Эндоскопический гемостаз в лечении синдрома Мэллори-Вейсса / А. Е.Борисов, К. Г. Кубачев, Д. М. Ризаханов, Ш. А. Шарипов. // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. Научно-практический журнал. – 2011. – №1. – С. 25–28.
31. Эндоскопическое лечение кровотечений, обусловленных синдромом Меллори-Вейсса / Ю. М.Панцырев, Е. Д. Федоров, М. Е. Тимофеев, А. И. Михалев. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2003. – С. 35–40.
32. Задорожній О.М. Клінічний перебіг, діагностика та лікування кровотеч при синдромі Меллорі - Вейсса: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.03 / О. М. Задорожній ; НАМН України, Нац. ін-т хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова. — К., 2011. — 24 с.

33. Зайцев В. Г. К оптимизации исходов лечения больных с синдромом Маллори-Вейса / В. Г. Зайцев, В. В. Бойко, Н. П. Донец // Лікарська справа. - Київ, 1999. - № 3. - С. 100-103.
34. Закон України про захист тварин від жорстокого поводження – Київ: Офіційний вісник України. – 43 с.
35. Кариакиди С. Ф. Лапароскопическое внутрижелудочное ушивание разрыва при синдроме Мэллори-Вейса / С. Ф. Кариакиди, А. В. Ботов // Эндоскопическая хирургия. - Москва, 1999. - Т. 5, № 5. - С. 53-54.
36. Карицкий А. П. Сочетание синдрома Мэллори-Вэйсса с острыми язвами желудка и 12-перстной кишки / А. П. Карицкий // Вестник хирургии. – 1994. – Т.152. - № 5-6. – с. 38-42.
37. Клініко-морфологічні особливості перебігу синдрому Меллорі-Вейса / М. В. Трофімов, О. В. Желтяков, В. І. Діденко, М. Є. Кононенко // Шпитальна хірургія. Український науково-практичний журнал. – 2005. - № 3. – с. 79-82.
38. Клініко-статистичні аспекти синдрому Меллорі-Вейсса / [С. О. Мунтян, В. П. Кришень, М. В. Трофімов та ін.]. // Шпитальна хірургія. - 2004. - № 4. - С. 7-12.
39. «Клінічна доплерівська ультрасонографія» / [П. Л. Аллан, П. А. Даббінс, М. А. Даббінс та ін.]. – Львів: Медицина світу, 2001. – 293 с.
40. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования : (Учебное пособие) / [И. А. Зупанец, С. В. Мисюрева, В. В. Прописнова та ін.]. – Харьков: НФаУ «Золотые страницы», 2005. – 200 с. – (3-е изд., перераб. И до.).
41. Коморбідна патологія в невідкладній абдомінальній хірургії (на прикладі гострого перитоніту) / Ф. В.Гринчук, І. Ю. Полянський, В. В. Максим'юк, А. Ф. Гринчук. – Чернівці: Видавництво БДМУ, 2018. – 262 с.
42. Ковальчук Л. Я. Хірургія / Л. Я. Ковальчук. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – 1056 с.

43. Кондратенко П.Г. Острое кровотечение в просвет органов пищеварительного канала: Практическое руководство / П.Г. Кондратенко, Н.Л. Смирнов, Е.Е. Раденко – Донецк 2006. – 420 с.
44. Конькова М. В. Доплеросонографія у прогнозуванні стравохідно-шлункової кровотечі при цирозі печінки (перший досвід) / М. В. Конькова, В. Д. Гайошко // Шпитальна хірургія. Український науково-практичний журнал. – 2008. - № 4. – с. 135-138.
45. Кришень В. П. Особливості ендоскопічного лікування синдрому Маллорі-Вейсса / В. П. Кришень, М. В. Трофімов, В. В. Васильченко. // Клінічна хірургія. – 2007. – С. 19.
46. Кушнір Р. Я. Ендоскопічний гемостаз у комплексному лікуванні гострих шлунково-кишкових кровотеч / Р. Я. Кушнір, І. Л. Коршовський. // Шпитальна хірургія. – 2016. – №3. – С. 94–96.
47. Лечебная эзофагогастродуоденоскопия / Н. Е.Чернеховская, В. Г. Андреев, Д. П. Черепянцеv, А. В. Поваляев. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 176 с.
48. Матвійчук Б. О. Оцінка патоморфологічних змін печінки та слизової оболонки стравохідно-шлункового переходу при синдромі Меллорі-Вейсса / Б. О. Матвійчук, Ю. Й. Голик, Ю. В. Бісярин // Львівський медичний часопис. Acta Medica Leopoliensia. Журнал. - 2010. - № 2. - С. 42-45.
49. Нікішаєв В. Профілактика і лікування варикозного розширення вен стравоходу і шлунка та варикозних кровотеч при цирозі печінки / В. Нікішаєв, І. Тумак, А. Патій // Медицина світу – 2009. – Т. 26, № 2. – с. 98-109.
50. Острые желудочно-кишечные кровотечения (клиника, диагностика, терапия) / И. В.Маев, А. А. Самсонов, Г. А. Бусарова, Н. Р. Агапова. // Лечащий врач. – 2003. – №5. – С. 18–23.
51. Павлов А. Л. Роль суррогатов алкогольных напитков в возникновении кровотечений при синдроме Мэллори—Вейсса / А. Л. Павлов,

- Д. В. Богомолов, А. А. Савин. // учебно-медицинская экспертиза.. – 2015. – №1. – С. 22–25.
52. Пат. 100088 Україна, МПК (2015.01) А61К 31/100. Спосіб лікування стравохідно - шлункового розривно-геморагічного синдрому (синдрому Меллорі-Вейсса). В.О. Шапринський, А.І. Дзьоба; патентовласник ВНМУ ім. М.І. Пирогова. - №и 201500097; заявл. 06.01.2015; опубліков. 10.07.2015, Бюл.№13.
53. Перцюх В. Г. Сочетание гангренозно-перфоративного аппендицита с синдромом Маллори-Вейсса, осложненного кровотечением / В. Г. Перцюх // Клінічна хірургія. - Київ, 1998. - № 9-10. - С. 95-96.
54. Пинчук Т. Кровотечения при синдроме Мэллори-Вейса / Т. Пинчук, С. Волков, Е. Кислухина // Врач. - М., 1998. - № 9. - С. 22-23.
55. Применение эндоскопического радиоволнового воздействия на источник кровотечения при пищеводно-желудочных кровотечениях у больных с синдромом Меллори-Вейсса / Р. Б.Мумладзе, Ю. Ш. Розиков, Д. Г. Соловьев, Д. Г. Гоголашвили. // Анналы хирургии. *Annals of surgery*. – 2007. – №5. – С. 29–32.
56. Принципы современной консервативной терапии пищеводно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии / Г. Н.Андреев, С. Т. Турмаханов, В. Л. Любинский, Р. В. Кадырбаев. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2008. – С. 84–86.
57. Решетилов Ю.И. Хельчинская декларация всемирной медицинской ассоциации: этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека / Ю. И. Решетилов // Запорожский медицинский журнал. – 2005. - № 1. – С. 148 – 150.
58. Салмина Н. Н. Состояние кровотока желудка при синдроме Мэллори-Вейсса : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.13 "Лучевая диагностика, лучевая терапия" / Салмина Наталья Николаевна – Уфа, 2010. – 21 с.

59. Соловьев А. С. Применение сочетанных эндоскопических методов гемостаза при пищеводно-желудочных кровотечениях у больных с синдромом Меллори-Вейсса / А. С. Соловьев // *Анналы хирургии. Annals of surgery.* – 2007. - № 1. – с. 29-33.
60. Сотников В. Н. Эндоскопическая диагностика и эндоскопические методы лечения кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта: Учебное пособие / В. Н. Сотников, Т. К. Дубинская, А. А. Разживина. – М.: РМАПО, 2000. – 48 с.
61. Тимербулатов Ш. В. Этиопатогенетические вопросы синдрома Маллори-Вейсса / Ш. В. Тимербулатов, М. В. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2010 - № 10. – С. 42-45.
62. Тимербулатов Ш. В. Редкие причины синдрома Маллори-Вейсса / Ш. В. Тимербулатов, В. М. Тимербулатов // *Вестник хирургии имени И. И. Грекова.* – 2009. – № 2. – С. 114-116
63. Трофімов М. В. Клінічно-статистичні аспекти синдрому Меллорі-Вейсса / М. В. Трофімов, О. В. Желтяков // *Львівський медичний часопис. Acta Medica Leopoliensia. Журнал.* - 2005. - № 3. - С. 143-144.
64. Трофімов М.В. Принципи визначення та формування лікувальної тактики у хворих на синдром Меллорі - Вейсса: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.03 / М.В. Трофімов; Дніпропетр. держ. мед. акад. — Д., 2007. — 20 с.
65. Тутченко М. І. Діагностика та лікування неварикозних кровотеч з верхніх відділів травного каналу / М. І. Тутченко, Б. І. Слонецький, Г. Г. Рошин. // *Хірургія України.* – 2016. – С. 117–120.
66. Фуркало С. Н. Возможности эндоваскулярной хирургии в лечении желудочно-кишечного кровотечения / С. Н. Фуркало, В. А. Кондратюк, И. В. Хомяк // *Клінічна хірургія.* - 2007. - № 2-3 (768-769). - С. 136.
67. Фомін П. Д. Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання

- медичної допомоги) / П. Д. Фомін, О. Ю. Усенко, Я. С. Березницький. – Київ: "Бібліотека "Здоров'я України", 2018. – 354 с.
68. Хірургічні хвороби. Підручник : Частина 1 / ред. А. Г. Іфтодій, В. П. Пішак. – Чернівці : Х50 Медуніверситет, 2007. – 420 с.
69. Чамсутдинов Н. У. Забор цитологического материала со слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта методом эндоскопической катетеризации / Н. У. Чамсутдинов // Вестник новых медицинских технологий. – 2005. – № 1. – с. 72-73.
70. Чередников Е. Ф. Топографо-анатомические особенности пищеводно-желудочного перехода как факторы риска развития разрывно-геморрагического синдрома (синдрома Меллори-Вейсса) / Е. Ф. Чередников, Ю. В. Малеев, А. Р. Баткаев // Вісник морфології. - 2010. - № 2. - С. 369-373.
71. Шапринський В. О. Аналіз результатів лікування хворих на синдром Меллорі-Вейсса / В. О. Шапринський, А. І. Дзьоба. // Харківська хірургічна школа. – 2014. – №1. – С. 140–143.
72. Шапринський В. О. Гістологічні зміни езофагокардіальної ділянки під впливом портальної гіпертензії в експерименті на щурах / В. О. Шапринський, А. П. Король, А. І. Дзьоба. // Вісник морфології. – 2014. – №2. – С. 263–268.
73. Шапринський В. О. Причини, діагностика та лікування синдрому Меллорі-Вейсса / В. О. Шапринський, А. І. Дзьоба. // Науковий вісник Ужгородського університету Серія медицина. – 2014. – №1. – С. 186–191.
74. Шапринський В. О. Аналіз сучасного стану ендоскопічного лікування хворих на синдром Меллорі - Вейсса / В. О. Шапринський, А. І. Дзьоба. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2017. – №1. – С. 56–61.
75. Шапринський В. О. Ендоскопічний гемостаз у хворих на синдром Меллорі – Вейсса / В. О. Шапринський, А. І. Дзьоба, Н.Н. Закі. // Харківська хірургічна школа. – 2017. – №1. – С. 125–129.

76. Шапринський В.О. Синдром Мелорі-Вейса, етіологія та підходи до лікування / В.О. Шапринський, А.І. Дзьоба // XXIII З'їзд хірургів України [Електронний ресурс]: Зб. наук. робіт. – Київ, Клінічна хірургія, 2015. – С. 717-718.
77. Шепетько Є. М. Сучасний підхід до прогнозування рецидиву гострої кровотечі з виразки дванадцятипалої кишки / Є. М. Шепетько, В. В. Єфремов. // Клінічна хірургія. – 2013. – №9. – С. 9–12.
78. Шепетько Є. М. Фактори прогнозування повторної кровотечі у віддаленому періоді після перенесеної гострої виразкової дуоденальної кровотечі / Є. М. Шепетько, П. Д. Фомін, В. В. Єфремов. // Art of Medicine. – 2018. – №4. – С. 199–203.
79. A Mallory–Weiss tear treated with transarterial embolization complicated by disseminated intravascular coagulation [Електронний ресурс] / [Y. J. Choi, M. Park, S. Park та ін.] // Endoscopy. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1377366>.
80. A study of intragastric and intravesicular pressure changes during rest, coughing, weight lifting, retching, and vomiting. / [A. Iqbal, M. Haider, R. J. Stadlhuber та ін.]. // Surg Endosc.. – 2008. – №22. – P. 2571–2575.
81. A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. [Електронний ресурс] / [A. D. Beggs, M. P. Dilworth, S. L. Powell та ін.] // Clin Exp Gastroenterol. – 2014. – Режим доступу до ресурсу: doi: 10.2147/CEG.S56725.
82. Abraldes J. G. Animal models of portal hypertension. / J. G. Abraldes, M. Pasarin, C. J. Garcia-Pagan. // World J Gastroenterol. – 2006. – №12. – P. 6577–6584.
83. Acute Hemodynamic Effects of Octreotide and Terlipressin in Patients with Cirrhosis: A Randomized Comparison / [S. K. Baik, P. H. Jeong, W. S. Ji та ін.]. // American Journal of Gastroenterology. – 2005. – №100. – P. 631–635.

84. Acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis patients. / [P. Svoboda, M. Konecny, A. Martinek та ін.]. // Biomedical papers. – 2012. – №156. – P. 266–270.
85. Akhtar A. J. Natural history of Mallory-Weiss tear in African American and Hispanic patients. / A. J. Akhtar, M. S. Padda. // J Natl Med Assoc.. – 2011. – №103. – P. 412–415.
86. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018 [Електронний ресурс] / [J. S. Joseph, W. C. Philip, K. C. Francis та ін.] // Gut. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1136/gutjnl-2018-316276.
87. Asymptomatic Free Air Caused by Mallory-Weiss Tears during Endoscopy / [T. Kono, J. Watari, K. Hara та ін.]. // Intern Med. – 2015. – №54. – P. 1865–1868.
88. Banerjee S. The Blatchford score is an useful index in the management of Mallory-Weiss tear and gastrointestinal bleeding: experience from an urban community hospital. / Banerjee S., Bellamkonda S. Gumaste VV. // Acta Gastroenterol Belg. - 2012 - №75 – P. 432-437.
89. Barkun A. N. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. / A. N. Barkun, P. Sinclair. // Ann Intern Med. – 2010. – №152. – С. 101–113.
90. Bharucha A. E. Clinical and endoscopic risk factors in the Mallory-Weiss syndrome / A. E. Bharucha, C. J. Gostout, R. K. Balm // Am J Gastroenterol. – 1997. – Vol.92, №5. – P. 805-808.
91. Biecker E. Diagnosis and therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. [Електронний ресурс] / Biecker // World J Gastrointest Pharmacol Ther. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: doi: 10.4292/wjgpt.v6.i4.172.
92. Brown J. D. Hiccups: An Unappreciated Cause of the Mallory-Weiss Syndrome / Joel Brown. // The American Journal of Medicine. – 2015. – №12. – P. 19–20.

93. Busch M. Acute hemorrhage in the upper gastrointestinal tract. [Электронный ресурс] / М. Busch, А. Schneider, Т. Lankisch // Internist (Berl). – 2017. – Режим доступа до ресурсу: doi: 10.1007/s00108-016-0184-x.
94. Cannon R.A. Gastrointestinal hemorrhage due to Mallory-Weiss syndrome in an infant. / Cannon R.A, Lee G., Cox K.L. // J PediatrGastroenterolNutr. – 1985. - №4 – P. 323-324.
95. Cappell MS.Characterization of the syndrome of UGI bleeding from a Mallory-Weiss tear associated with transesophageal echocardiography. / Cappell MS, Dass K., Manickam P. // - Dig Dis Sci - 2014 - №59 – P. 2381-2389.
96. Case report Mallory-Weiss tear as a rare complication during esophageal endoscopic submucosal dissection [Электронный ресурс] / [W. Jing, Y. Jing, L. Zhongsheng та ін.] // Videosurgery Miniinv; 14 (1): 133–136. – 2019. – Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.5114/wiitm.2018.76088>.
97. Chen Y. I. Hemostatic Powders in Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review. [Электронный ресурс] / Y. I. Chen, A. N. Barkun // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2015. – Режим доступа до ресурсу: doi: 10.1016/j.giec.2015.02.008.
98. Chang M. A. Endoscopic Management of Nonvariceal, Nonulcer Upper Gastrointestinal Bleeding [Электронный ресурс] / М. А. Chang, Т. J. Savides // Gastrointest Endoscopy Clin N Am. – 2018. – Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2018.02.003>.
99. Circumferential distribution and location of Mallory-Weiss tears: recent trends [Электронный ресурс] / М. Okada, N. Ishimura, S. Shimura та ін. // Endosc Int Open. – 2015. – Режим доступа до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1392367>.
100. Combined Use of Clips and Nylon Snare (“Tulip-Bundle”) as a Rescue Endoscopic Bleeding Control in a Mallory-Weiss Syndrome [Электронный ресурс] / [Н. Ivekovic, В. Radulovic, S. Jankovic та ін.] // Case Reports in Gastrointestinal Medicine. – 2014. – Режим доступа до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/972765>.

101. Comparison of heater probe coagulation and argon plasma coagulation in the management of Mallory-Weiss tears and high-risk ulcer bleeding. / [M. Akin, E. Alkan, Y. Tuna та ін.]. // Arab Journal of Gastroenterology. – 2017. – №18. – P. 35–38.
102. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. [Електронний ресурс] / [A. J. Stanley, L. Laine, H. R. Dalton та ін.] // BMJ. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: i6432 10.1136/bmj.i6432.
103. Cybulka B. Mallory-Weiss syndrome based on own experience - diagnostics and modern principles of management / Bartosz Cybulka. // Polski przeglad chirurgiczny. – 2016. – №88. – P. 77–86.
104. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. [Електронний ресурс] / [I. M. Gralnek, J. M. Dumonseau, E. J. Kuipers та ін.] // Endoscopy. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1055/s-0034-1393172.
105. Dwivedi S. Mallory-Weiss tear after violent hiccups: a rare association / Dwivedi S., Al-Hamid H., Warren BJ // Journal of Community hospital internal medicine perspectives. – 2017. – №1. – P. 37–39.
106. Ebana H. Mallory–Weiss syndrome diagnosed after tracheal extubation [Електронний ресурс] / H. Ebana, S. Obara, M. Murakawa // Journal of Anesthesia. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.1007/s00540-017-2445-9>.
107. Effective endoscopic treatment of Mallory-Weiss syndrome using Glasgow-Blatchford score and Forrest classification. [Електронний ресурс] / [S. Lee, J. Ahn, H. Jung та ін.] // J Dig Dis. – 2016. – №17. – P. 676–684.
108. Endoscopic band ligation and endoscopic hemoclip placement for patients with Mallory-Weiss syndrome and active bleeding / [YS. Cho, HS. Chae, HK. Kim та ін.]. // World Journal of Gastroenterology. – 2008. – №14. – P. 2080–2084.

109. Endoscopic band ligation could decrease recurrent bleeding in Mallory–Weiss syndrome as compared to haemostasis by hemoclips plus epinephrine / [S. Lecleire, M. Antonietti, I. Iwanicki-Caron та ін.]. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2009. – №30. – P. 399–405.
110. Endoscopic Doppler Probe in the Diagnosis and Management of Upper Gastrointestinal Hemorrhage [Електронний ресурс] / [S. Sagarika, D. Perica, A. Meer та ін.] // *ACG Case Reports Journal*.. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: doi: 10.14309/crj.2018.68.
111. Gerstenmaier J. F. Ultrasound in chronic liver disease / J. F. Gerstenmaier, R. N. Gibson. // *Insights Imaging*. – 2014. – №5. – P. 441–455.
112. Is the AIMS 65 Score Useful in Predicting Clinical Outcomes in Korean Patients with Variceal and Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding? [Електронний ресурс] / [J. W. Choe, S. Y. Kim, J. J. Hyun та ін.] // *Gut and Liver*, Vol. 11, No. 6 - 2017 – Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.5009/gnl16607>.
113. Impact of ethnicity in upper gastrointestinal hemorrhage. / C. S. Wollenman, R. Chason, J. S. Reisch, D. C. Rokey. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2014. – №48. – С. 343–350.
114. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding / [A. Barkun, M. Bardou, E. Kuipers та ін.]. // *Annals of Internal Medicine*. – 2010. – №2. – P. 101–115.
115. John P. Decker, M.D., Norman Zamcheck, M.D., and G. Kenneth Mallory, M.D. // *N Engl J Med* – 1953. - №249 – P. 957-963.
116. Kim HS. Endoscopic Management of Mallory-Weiss Tearing / Hyun-Soo Kim. // *Clin Endosc*. – 2015. – №48. – P. 102–105.
117. Kumar N. L. Initial management and timing of endoscopy in nonvariceal upper GI bleeding. [Електронний ресурс] / N. L. Kumar, A. C. Travis, J. R. Saltzman // *Gastrointest Endosc*. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: DOI: 10.1016/j.gie.2016.02.031.

118. Kyoungwon J. Role of endoscopy in acute gastrointestinal bleeding in real clinical practice: An evidence-based review [Электронный ресурс] / J. Kyoungwon, M. Won // *World J Gastrointest Endosc.* – 2019. – Режим доступа до ресурсу: doi: 10.4253/wjge.v11.i2.68.
119. Lanas A. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. [Электронный ресурс] / A. Lanas, J. M. Dumonceau, R. H. Hunt // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – Режим доступа до ресурсу: doi: 10.1038/nrdp.2018.20.
120. Lei G. Comparison of AIMS65, Glasgow–Blatchford and Rockall scoring approaches in predicting the risk of in-hospital death among emergency hospitalized patients with upper gastrointestinal bleeding: a retrospective observational study in Nanjing, China [Электронный ресурс] / G. Lei, X. Fei, Y. Jie // *BMC Gastroenterology.* – 2018. – Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0828-5>.
121. Mallory-Weiss syndrome: clinical and endoscopic characteristics. / [A. Yin, Y. Li, Y. Jiang та ін.]. // *Eur J Intern Med.* – 2012. – №23. – P. 92–96.
122. Mallory – Weiss syndrome in children. / L. Bak-Romaniszyn, E. Malecka-Panas, E. Czkwianianc, I. Planeta-Malecka. // *Dis Esophagus.* – 1999. – №12. – P. 65–70.
123. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. [Электронный ресурс] / [P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O'Morai та ін.] // *Gut.* – 2017. – Режим доступа до ресурсу: doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
124. Meltzer A. C. Upper gastrointestinal bleeding: patient presentation, risk stratification, and early management. / A. C. Meltzer, J. C. Klein. // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2014. – №43. – С. 665–675.
125. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory–Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study / [N. Ljubičić, I. Budimir, T. Pavić та ін.]. // *Scand J Gastroenterol.* – 2014. – №49. – P. 458–464.

126. Mortality from nonulcer bleeding is similar to that of ulcer bleeding in high-risk patients with nonvariceal hemorrhage: a prospective database study in Italy. / [R. Marmo, M. Del Piano, G. Rotondano та ін.]. // *Gastrointest Endosc.* – 2012. – №75. – P. 263–272.
127. Nasher O. Upper Gastrointestinal Bleeding in Children: A Tertiary United Kingdom Children's Hospital Experience. [Електронний ресурс] / O. Nasher, D. Devadason, R. J. Stewart // *Children (Basel)*. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: doi: 10.3390/children4110095.
128. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline [Електронний ресурс] / [G. K. John, E. Alanna, A. Lars та ін.] // *Endosc Int Open*. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: DOI: 10.1055/a-0677-2084.
129. Nojkov B. Distinctive aspects of peptic ulcer disease, Dieulafoy's lesion, and Mallory-Weiss syndrome in patients with advanced alcoholic liver disease or cirrhosis / B. Nojkov, M. S. Cappell. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – №22. – P. 446–466.
130. Performance of the Glasgow-Blatchford score in predicting clinical outcomes and intervention in hospitalized patients with upper GI bleeding. / [R. V. Bryant, P. Kuo, K. Williamson та ін.]. // *Gastrointest Endosc.* – 2013. – №78. – P. 576–583.
131. Powell T.W. Mallory-Weiss syndrome in a 10-month-old infant requiring surgery. / Powell T.W., Herbst C.A., Ulshen M. // *J Pediatr Surg*, - 1984. - №19.- P. 596-597.
132. Predictive Factors of Recurrent Bleeding in Mallory-Weiss Syndrome / [J. W. Kim, H. S. Kim, J. W. Byun та ін.]. // *Korean J Gastroenterol*. – 2005. – №46. – P. 447–454.
133. Prediction and feature selection for fatal gastrointestinal bleeding recurrence in hospital via machine learning. [Електронний ресурс] / [Z. Wei, J. Li, X. Li та ін.] // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.020.

134. Rich K. Overview of Mallory-Weiss syndrome [Электронный ресурс] / Kathleen Rich // JOURNAL OF VASCULAR NURSING. – 2018. – Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2018.04.001>.
135. Risk Factors for an Iatrogenic Mallory-Weiss Tear Requiring Bleeding Control during a Screening Upper Endoscopy [Электронный ресурс] / [S. Na, J. Yong Ahn, K. W. Jung та ін.] // Gastroenterology Research and Practice. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/5454791>.
136. Risk factors for mortality in patients with Mallory-Weiss syndrome. / [N. Fujisawa, M. Inamori, Y. Sekino та ін.]. // Hepatogastroenterology.. – 2011. – №58. – P. 417–420.
137. Role of endoscopic band ligation in management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding / [A. Krishnan, V. Velayutham, J. Satyanesan та ін.]. // Tropical Gastroenterology. – 2013. – №34. – P. 91–94.
138. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. / Rotondano. // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2014. – №43. – С. 643–663.
139. Severity and Outcomes of Upper Gastrointestinal Bleeding With Bloody Vs. Coffee-Grounds Hematemesis. [Электронный ресурс] / [L. Laine, S. B. Laursen, L. Zakko та ін.] // Am J Gastroenterol.. – 2018. – Режим доступа до ресурсу: doi: 10.1038/ajg.2018.5.
140. Sostres C. Epidemiology and demographics of upper gastrointestinal bleeding: prevalence, incidence, and mortality. / C. Sostres, A. Lanás. // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. – 2011. – №21. – С. 567–581.
141. Sung J. Y. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. / J. Y. Sung, K. F. Tsoi. // Gut. – 2007. – №56. – P. 1364–1372.
142. Tielleman T. Epidemiology and risk factors for upper gastrointestinal bleeding. / T. Tielleman, D. Bujanda, B. Cryer. // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. – 2015. – №25. – С. 415–428.

143. Transition of a Mallory-Weiss syndrome to a Boerhaave syndrome confirmed by anamnestic, necroscopic, and autopsy data A case report [Электронный ресурс] / [M. Cucci, F. Caputo, G. F. Orcioni та ін.] // *Medicine* 97:49(e13191). – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000013191>.
144. The role of etiopathogenetic aspects in prediction and prevention of discontinuous-hemorrhagic (Mallory-Weiss) syndrome. / Cherednikov E.F., Kunin A.A., Cherednikov E.E., Moiseeva N.S. // *The EPMA Journal* – 2016. - №7 – P. 7.
145. The esophagus as a working channel: successful closure of a large Mallory–Weiss tear with clips and an endoloop / [H. Ivekovic, N. Rustemivic, T. Brkic та ін.]. // *Endoscopy*. – 2011. – №43. – P. E170.
146. The etiology of upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients / A. A. Romcea, M. Tanțău, A. Seicean, O. Pascu. // *Clujul Medical*. – 2013. – №1. – P. 21–23.
147. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. [Электронный ресурс] / [C. Villanueva, A. Colomo, A. Bosch та ін.] // *N Engl J Med*. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1056/NEJMoa1211801.
148. Understanding and Challenging Hiv Stigma [Электронный ресурс] // USAID – Режим доступу до ресурсу: <http://www.hivpolicy.org/Library/HPP001877.pdf>.
149. Upper Gastrointestinal Bleeding of Unusual Causation. [Электронный ресурс] / [C. J. Okwara, R. Gulati, T. Rustagi та ін.] // *Dig Dis Sci*. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: DOI: 10.1007/s10620-018-5260-8.
150. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. / [J. P. Hreinsson, E. Kalaitzakis, S. Gudmundsson та ін.]. // *Scand. J. Gastroenterol*. – 2013. – №48. – С. 439–447.
151. What Is the Best Endoscopic Strategy in Acute Non-variceal Gastrointestinal Bleeding? [Электронный ресурс] / [L. Cipolletta, F. Cipolletta, A.

Granata та ін.] // Curr Treat Options Gastroenterol. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1007/s11938-018-0192-0.

152. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort studies. / V. Jairath, M. Martel, R. F. Logan, A. N. Barkun. // Can. J. Gastroenterol. – 2012. – №26. – С. 537–543.

153. Wuerth B. A. Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis. [Електронний ресурс] / B. A. Wuerth, D. C. Rockey // Dig Dis Sci. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1007/s10620-017-4882-6.

154. Yoshino O. Old technique revisited with surgical innovation: complicated Mallory-Weiss tear with bleeding gastric ulcer exclusion / O. Yoshino, P. J. Prichard, J. Choi. // Journal of Surgical Case Reports. – 2016. – №1. – P. 1–3.