

На правах рукописи

ЛИТОВКИНА ТАТЬЯНА ЕВГЕНЬЕВНА

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ
ИНСУФФЛЯЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ РАЗРЫВНО–ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО
СИНДРОМА (МЕЛЛОРИ–ВЕЙССА)**

14.01.17 – Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Малеев Юрий Валентинович**

Официальные оппоненты:

Хоробрых Татьяна Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 лечебного факультета

Шапкин Юрий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей хирургии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 года в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

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

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Песков О.Д.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Разрывно–геморрагический синдром (синдром Меллори–Вейсса) занимает одно из первых мест среди неязвенных желудочно-кишечных кровотечений и встречается в 23,0–37,0% случаев (Баткаев А.Р., 2010; Тимербулатов Ш.В., 2013; Малеев Ю.В. и др., 2019; Cherednikov E.F. et al., 2016). К увеличению числа пациентов с СМВ привело постоянное совершенствование эндоскопических методов обследования (Назаров Ш.К. и др., 2013; Шапкин Ю.Г. и др., 2018; Ji Wan Kim et al., 2015).

Значительное число рецидивов кровотечения и проводимые операции на высоте кровотечения у больных с СМВ продолжают вызывать опасения у большинства хирургов. Число возобновившихся кровотечений при СМВ достигает 42%, общая летальность – 12%, а послеоперационная летальность – 10- 17% (Чередников Е.Е., 2011; Матвеева Е.А., 2012; Неверов П.С. и др., 2015; Ponte A. et al., 2016; Lee S. et al., 2016).

Значение консервативного лечения при СМВ трудно преувеличить. В лечении больных с разрывно–геморрагическим синдромом целесообразно максимально использовать возможности малоинвазивных способов достижения гемостаза (Шапкин Ю.Г. и др., 2014; Хоробрых Т.В. и др., 2016; Park H.W., 2018; Rich K., 2018; Rawla P., 2019).

Опыт лечения больных в Воронежском Центре желудочно–кишечных кровотечений (ЖКК) с использованием гидрогелей для эндоскопической остановки гастродуоденальных кровотечений дает право на использование их и в лечении больных с СМВ (Деряева О.Г., 2014; Budnevskii A.V. et al., 2017). В последнее время появились публикации о применении гемостатических средств для остановки язвенных гастродуоденальных кровотечений (Баранников С.В., 2018; Романцов М.Н., 2018; Cherednikov E.F. et al., 2016).

Перспективным видится разработка комбинированного применения гемостатиков и гранулированных сорбентов для остановки кровотечения и лечения пациентов с синдромом Меллори–Вейсса.

Цель исследования

Разработать метод лечения синдрома Меллори–Вейсса, позволяющий повысить эффективность местного гемостаза, снизить риск повторного кровотечения и сократить сроки лечения пациентов.

Задачи исследования

1. В эксперименте изучить влияние порошкообразных гемостатических средств и гранулированных сорбентов на систему регуляции свертывания крови и выявить наилучший вариант их оптимальной комбинации для достижения надежного гемостатического результата.
2. Разработать метод эндоскопического гемостаза путем комбинированных инсуффляций желпластана с гранулированным сорбентом и оценить его эффективность по окончательной остановке кровотечения у больных с разрывно–геморрагическим синдромом.
3. Оценить процесс репаративной регенерации желпластана в сочетании с сефадексом марки G–25 при местном лечении кровоточащих дефектов пищеводно–желудочного перехода при синдроме Меллори–Вейсса.
4. Изучить эффективность клинического применения разработанного способа эндоскопического лечения у больных с синдромом Меллори–Вейсса по показателям частоты рецидивов кровотечения и срокам госпитализации.

Новизна исследования

Экспериментально исследована и доказана целесообразность применения новой комбинации желпластана и сефадекса G–25 для достижения наилучшего гемостатического результата.

Впервые разработан способ эндоскопического лечения разрывно–геморрагического синдрома (синдрома Меллори–Вейсса), предусматривающий последовательную инсуффляцию порошкообразного желпластана в количестве 0,2 г, а затем сефадекса марки G–25 в количестве 0,3 г (Патент на изобретение РФ № 2633925).

Изучена и клинически доказана эффективность комбинированного применения порошкообразного гемостатического средства и гранулированного

сорбента для местного гемостаза кровоточащих дефектов как важного компонента комплексной терапии при синдроме Меллори–Вейсса.

В повседневной работе Воронежского городского специализированного Центра по лечению ЖКК успешно применяются методические рекомендации по использованию предложенного метода лечения.

Практическая и теоретическая значимость исследования

В проведенном исследовании углубляются теоретические и практические знания по вопросам влияния медикаментозных средств на систему свертывания крови. Использование желпластана и сефадекса G–25 для эндоскопического гемостаза у больных с СМВ показало их высокую эффективность.

Применение разработанного способа комбинированных пневмоинсуффляций местного гемостатика и сефадекса позволило улучшить результаты лечения больных с СМВ. Разработанная комплексная методика лечения больных с разрывно–геморрагическим синдромом повысила надежность гемостаза, сократила число рецидивных кровотечений, позволила предотвратить экстренные операции и снизить летальность.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Гранулированные сорбенты и порошкообразные гемостатические средства обладают в разной степени неспецифическими гемостатическими свойствами. Лучший гемостатический результат был получен при сочетании желпластана и сефадекса марки G–25, что делает целесообразным их комбинированное применение.
2. Цитопротективная защита кровоточащего дефекта гидрогелевым лечебным комплексом после эндоскопической пневмоаппликации дает возможность надежно остановить кровотечение в 98,1% у больных с СМВ.
3. Применение разработанного способа эндоскопического лечения больных с синдромом Меллори–Вейсса позволяет обеспечить не только надежный гемостаз, но и приводит к качественному ускорению заживления кровоточащих дефектов с $9,7 \pm 0,55$ до $4,7 \pm 0,25$ суток ($p < 0,05$).

4. Разработанная комплексная методика лечения больных с разрывно–геморрагическим синдромом (синдромом Меллори–Вейсса) с использованием цитопротективных технологий даёт возможность уменьшить частоту возобновления кровотечения с 14,0% до 1,9% ($p < 0,05$) и сократить сроки пребывания в стационаре с $8,0 \pm 1,2$ до $5,0 \pm 0,5$ койко–дней ($p < 0,05$).

Апробация результатов и степень достоверности

Полученные результаты исследований подтверждены достаточным количеством клинических наблюдений, современным уровнем статистической обработки и высокой доказательностью полученных результатов.

Положения диссертационного исследования доложены на: международной научной конференции, посвященной 70–летию университета им. Н. Тестемицану (Кишинев, 2015); научной конференции с международным участием «Весенние анатомические чтения» (Беларусь, Гродно, 2016, 2017); научно–практической конференции с международным участием, посвященной 120–летней годовщине со дня рождения Б.М. Соколова (Рязань, 2016); научно–практической конференции «Достижения и инновации в современной морфологии» (Беларусь, Минск, 2016); Республиканской научно–практической конференции «Актуальные вопросы хирургии и онкологии» (Симферополь, 2017); Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 160–летию ГБКUZ ЯО "Городская больница им. Н.А. Семашко" (Москва, 2018), 10–м Международном симпозиуме по клинической и прикладной анатомии (Москва, 2018); Республиканской с международным участием научно–практической конференции (Беларусь, Гродно, 2018); научно–практической конференции с международным участием «Современная морфология: проблемы и перспективы развития» (Минск, 2019).

Личный вклад

Автором проведен патентный поиск, составлен план диссертационной работы. Автор лично участвовал в проведении экспериментального исследования, разработке способа эндоскопического лечения синдрома Меллори–Вейсса, в обследовании и лечении больных с

разрывно–геморрагическим синдромом. Самостоятельно проводил обработку полученных данных. Выступал с результатами исследования на Всероссийских, международных и межрегиональных конференциях.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 27 печатных работ, из которых 5 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и 1 – в журнале, индексируемом в базе данных Web of Science. Получен патент РФ на изобретение № 2633925 «Способ лечения разрывно–геморрагического синдрома – синдрома Меллори–Вейсса».

Структура и объем диссертации

Диссертация напечатана на 108 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы. В диссертации 8 рисунков и 7 таблиц. Список литературы содержит 225 источников (155 – отечественных авторов и 70 – зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Дизайн диссертационного исследования формировался в соответствии с поставленными задачами. Исследование проводилось в двух направлениях.

Первое направление включало экспериментальную оценку влияния порошкообразного гемостатического препарата и гранулированных сорбентов на систему регуляции агрегатного состояния крови и выявлению их наилучшей комбинации для достижения стойкого оптимального результата.

Второе направление рассматривало разработку простого эффективного метода эндоскопической остановки кровотечения у больных с разрывно–геморрагическим синдромом.

Экспериментальный раздел выполнен с кровью здоровых доноров *in vitro*. Оценка влияния порошкообразного гемостатического средства и гранулированных сорбентов на систему гемостаза производилась на

электрокоагулографе Н-334. В качестве гемостатика использован порошкообразный желпластан, из гранулированных сорбентов исследовали асептисорб-Д, асептисорб-ДТ, сефадекс марки G-25.

Исследования *in vitro* проводили с кровью каждого донора в трех сериях. Каждая серия включала в себя по 17 опытов ($n=17$). В первой контрольной серии опытов использовалась кювета с кровью донора без порошкообразных исследуемых препаратов. Донорскую кровь брали из кубитальной вены стерильной иглой. Пробирку с 3,8%-м раствором цитрата натрия, после удаления первых капель крови, заполняли кровью в соотношении 9:1. Ячейки коагулографа Н-334 прогревались до 37°C. Затем записывалась электрокоагулограмма цитратной крови. Для этого в ячейку с цитратной кровью дополнительно добавляли раствор хлорида кальция и помещали ее в термостатирующую камеру с качающимся ячейкодержателем. После закрытия камеры включали мотор, останавливая при этом секундомер. Для определения реальных временных значений показателей электрокоагулограммы, фиксируемое секундомером, использовалось время от начала добавления раствора кальция до момента записи электрокоагулограммы (t_0).

Во второй серии опытов ($n=17$) для оценки гемостатической активности исследуемых порошкообразных препаратов использовалась следующая методика. В прогретую ячейку коагулографа вводили 0,1 мл цитратной крови, а затем добавляли порошкообразный препарат (желпластан, асептисорб-Д, асептисорб-ДТ или сефадекс G-25) по 1,0 мг и раствор кальция хлорида – по 0,1 мл 0,025 М, включая при этом секундомер. Затем эту ячейку помещали в термостатирующую камеру качающегося ячейкодержателя, после закрытия камеры и включения мотора останавливали секундомер.

Перед выполнением третьей серии опытов было проведено исследование *in vitro* по выявлению лучшей совместимости желпластана с одним из гранулированных сорбентов. Проведенные исследования показали лучшую совместимость желпластана с сефадексом G-25. При этом использовалась следующая методика. В прогретую ячейку электрокоагулографа вводили 0,1 мл

цитратной крови, затем в ячейку добавляли желпластан 0,5 мг в сочетании с 0,5 мг сефадекса G-25 и раствор кальция хлорида 0,1 мл 0,025 М, после чего включали секундомер. Ячейку, заполненную порошкообразными препаратами и цитратной кровью с раствором кальция хлорида, вставляли в термостатирующую камеру с качающимся ячейкодержателем. После закрытия камеры включался мотор и останавливался секундомер.

В эксперименте *in vitro* определяли следующие параметры: t_0 – время с момента забора крови до записи электрокоагулограммы (сек), t_1 – начало свёртывания крови (сек), t_2 – окончание свёртывания крови (сек), T – продолжительность свёртывания крови (сек), t_3 – начало ретракции и фибринолиза (сек); скорость процесса свёртывания в относительных единицах – $Vc1$ – в первую минуту, $Vc2$ – во вторую минуту, $Vc3$ – в третью минуту; A_0 – минимальная амплитуда, определяющая плотность сгустка (относительные единицы), A_m – максимальная амплитуда (показатель гематокрита).

Клиническая часть исследования была посвящена разработке способа лечения разрывно–геморрагического синдрома, который позволил бы улучшить результаты лечения больных с СМВ и повысить эффективность местного гемостаза. При разработке нового способа лечения в качестве средств воздействия на кровоточащие дефекты было предложено использовать лекарственную субстанцию на основе порошкообразного желпластана и гранулированного сорбента сефадекса марки G-25, которые наносятся на кровоточащие дефекты при эндоскопической инсуффляции.

Клинический раздел **второго** направления основан на анализе результатов лечения 102 больных с синдромом Меллори–Вейсса, находившихся на лечении в ВГКБСМП № 1 г. Воронежа. Из всех пациентов с СМВ мужчин было 82 человек (80,4%), женщин – 20 человек (19,6%). Пик заболеваемости у мужчин приходился на возраст 32 – 52 лет. У женщин пик заболеваемости был отмечен дважды: в 33 – 53 года и в 60 – 75 лет.

В полиэтиологическом механизме возникновения СМВ у лиц обоего пола в возрасте 30 – 55 лет выявлена приоритетность злоупотребления алкоголем

(79/77% всех наблюдений). У женщин в возрасте 60–75 лет второй пик заболеваемости объясняется наличием возрастных гормональных изменений и сопутствующей патологией. СМВ встречался у 45% мужчин, чья работа была связана с тяжелым физическим трудом, а также у пациентов с вредными привычками (злоупотребление алкоголем и курение – слесари–сантехники, монтажники, каменщики, грузчики и т.д.). У неработающих пациентов заболевание встречалось в 2 раза реже – 22%, у лиц умственного труда – в 17% и у больных пожилого и старческого возраста – в 16% всех наблюдений. Пусковыми факторами, приведшими к развитию разрывно-геморрагического синдрома, явились: злоупотребление алкоголем (79 чел/77,5%), многократная рвота различного происхождения (9 чел/8,8%), тяжелые физические нагрузки (5 чел/4,9%), тяжелый кашель (4 чел/3,9%), хроническая почечная недостаточность (3 чел/2,9%). Проведенные эндоскопические исследования показали, что из 102 пациентов с СМВ скользящая грыжа диафрагмы выявлена в 7/6,9% случаях; язвенная болезнь желудка и ДПК – у 22/21,3% пациентов; гастрит – у 87/85,5% больных; расширение вен пищевода – у 5/4,9% пациентов с циррозом печени, эзофагит и недостаточность механизма замыкательного аппарата кардии были отмечены лишь у 12/11,8% больных.

Кровоточащие дефекты при СМВ по своей локализации распределились следующим образом: пищеводно–желудочный переход – у 88/86,3% больных, кардиальные – у 3/2,9%, пищеводные – у 11/10,8%. Дефекты располагались на правой стенке у 39/38,2% больных, на задней – у 35/34,3% пациентов, на передней – у 16/15,7% и на левой стенке – у 12/11,8%.

Длина дефектов варьировала в пределах 0,4 – 2,7 см. По размерам выделяли малые дефекты (до 1,0 см), средние (1,0 – 2,5 см) и большие дефекты (от 2,5 см и больше). Малые размеры дефектов в настоящем исследовании встречались у 77/75,5% больных, средние – у 23/22,5% и редко наблюдались большие дефекты – всего лишь у 2/2% пациентов.

Дефекты по глубине находились в пределах слизистого слоя (I стадия) – у 40/39,2% больных, слизисто–подслизистого слоя (II стадия) – у 57/55,9% и

дефекты с повреждением мышечной основы (III стадия) – были обнаружены лишь у 5/4,9% пациентов. Синдром Меллори–Вейсса IV стадии не встретился.

Дефекты имели единичный характер в 72/70,6% случаях. Реже отмечались множественные дефекты – у 30/29,4% больных. У больных со скользящей грыжей пищеводного отверстия диафрагмы чаще встречались множественные разрывы. Количество разрывов и их длина на объём кровопотери не влияли.

Больные с синдромом Меллори-Вейсса по эндоскопической картине распределились таким образом: продолжающееся кровотечение было у 10/9,8% больных; тромбированный сосуд или сгусток (признаки неустойчивого гемостаза) отмечались у 57/55,9% пациентов и видимые пятна гематина (признаки состоявшегося кровотечения) наблюдались у 35/34,3% больных.

По степени тяжести ЖКК (Горбашко А.И., 1985) пациенты распределились: легкая степень отмечалась у 54/52,9% пациентов, степень средней тяжести – у 34/33,4% и тяжелая степень – у 14/13,7% больных.

102 больных были разделены на две группы: контроля и наблюдения. При этом использовался метод случайной выборки. В группу наблюдения вошли 52 пациента, при лечении которых использовали разработанный способ лечения СМВ, включающий комбинированное применение с помощью эндоскопа гемостатического средства и гранулированного сорбента. Больным с продолжающимся кровотечением (6 чел.) применяли комбинированный способ эндоскопического гемостаза: активное кровотечение вначале останавливали инфльтрационным или коагуляционным методом (предпочтение – аргоно–плазменная коагуляция), а затем для повышения надежности гемостаза и профилактики возобновления кровотечения на область разрыва с помощью инсуффлятора наносили порошкообразный желпластан в количестве 0,2 г с последующей инсуффляцией сефадекса марки G–25 в количестве 0,3 г (Патент на изобретение РФ № 2633925).

У больных с признаками неустойчивого гемостаза (28 чел.) использовали разработанный способ цитопротективного воздействия на сгусток или

тромбированный сосуд комбинированным нанесением на область дефекта местного гемостатика желпластана 0,2 г в сочетании с гранулированным сорбентом сефадексом G-25 в количестве 0,3 г во время проведения лечебной эндоскопии с целью профилактики возобновления кровотечения. При этом, выделяли больных с локализацией разрывов по правой стенке пищеводно-желудочного перехода, которых относили к группе с высокой угрозой рецидива кровотечения. Этим пациентам вначале производили аргоно-плазменную коагуляцию (АПК) тромбированного сосуда, а затем – пневмоинсуффляцию желпластана и сефадекса G-25 также с целью предотвращения рецидива кровотечения.

У пациентов с состоявшимся кровотечением (18 чел.) на область дефекта с помощью эндоскопа наносили гемостатический порошкообразный желпластан в сочетании с сефадексом G-25 по разработанной методике. Повторную лечебную эндоскопию с комбинированным применением желпластана и сефадекса у больных с разрывно-геморрагическим синдромом осуществляли через 4–5 дней.

Пациенты группы наблюдения (52 чел.) и группы контроля (50 чел.) по этиологии кровотечений, возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, характеру кровотечения, размерам кровоточащего дефекта, продолжительности наблюдения были сопоставимы.

В группе контроля (50 чел.) использовали общеизвестные методы эндоскопической остановки кровотечения (обкалывание аминокaproновой кислотой, сосудосуживающими препаратами, диатермокоагуляция, аргоно-плазменная коагуляция и др.) без применения местного гемостатического средства и гранулированного сорбента.

В комплексную терапию больным обеих групп включали: антациды, ингибиторы протонной помпы (омепразол, омез, нексиум), инфузионно-трансфузионную, гемостатическую, симптоматическую терапии.

Все исследования проведены с учетом требований этического комитета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 1 от 26.05.2015 г.),

при письменном согласии всех больных, при соблюдении соответствующего законодательства Российской Федерации и международных нормативно-правовых актов, ратифицированных Российской Федерацией в сфере научных исследований.

Оценка результатов лечения пациентов проводилась по клиническим и эндоскопическим критериям: сроки окончательного гемостаза, частота возобновления кровотечения, динамическое наблюдение за размерами кровоточащих дефектов, качеством их заживления, наличие неотложных оперативных вмешательств, цифры летальности и сроки лечения в стационаре.

Результаты исследования статистически обрабатывались в программе MS Excel. Рассчитывали показатели: медиана (Me), верхний (Qв) и нижний (Qн) квартили, максимальное и минимальное значения. Статистические различия показателей в клинических группах считались достоверными при доверительной вероятности 0,95 и более ($p \leq 0,05$) и проводились с использованием непараметрических статистических критериев Стьюдента, Манна–Уитни, Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальная часть. Проведенный эксперимент *in vitro* позволил нам получить данные о влиянии различных гранулированных сорбентов на систему свертывания крови. Сравнительные результаты проведенных исследований представлены в таблице 1 ($n=17$ – в каждой серии экспериментов).

Как видно из данных таблицы 1, исследуемая кровь здорового человека начинает процесс свертывания t_1 на 186 ± 9 секунде. При добавлении различных гранулированных сорбентов происходит ускорение начала свертывания крови (t_1): асептисорб–ДТ – на 64 ± 3 секунде, асептисорб–Д – на $58 \pm 2,6$ секунде и сефадекс марки G–25 – на $42 \pm 1,87$ секунде.

Процесс окончания свертывания крови у здорового человека (t_2) был зафиксирован на 384 ± 20 секунде. Заканчивается этот процесс в присутствии

гранулированных сорбентов: асептисорб–Д – на $178 \pm 9,5$ секунде, сефадекс марки G–25 – на $162 \pm 8,6$ секунде, асептисорб–ДТ – на 202 ± 11 секунде.

Таблица 1 – Сравнительные результаты исследования системы гемостаза *in vitro* с использованием гидрофильных гранулированных сорбентов ($p < 0,01$)

Показатели (n=17)	Кровь здорового человека	Асептисорб–Д	Асептисорб–ДТ	Сефадекс марки G–25
t_0 (сек)	10	10	10	10
t_1 (сек)	186 ± 9	$58 \pm 2,6$	64 ± 3	$42 \pm 1,87$
t_2 (сек)	384 ± 20	$178 \pm 9,5$	202 ± 11	$162 \pm 8,6$
T (сек)	198 ± 8	120 ± 8	138 ± 9	$120 \pm 5,3$
t_3 (сек)	456 ± 28	430 ± 27	442 ± 29	$360 \pm 22,5$
Vc1	$0,183 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$	$0,383 \pm 0,04$
Vc2	$0,283 \pm 0,04$	$0,48 \pm 0,07$	$0,16 \pm 0,025$	$0,216 \pm 0,034$
Vc3	$0,016 \pm 0,002$	–	$0,43 \pm 0,077$	–
A_m (см)	$4,0 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,7$	$3,6 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,7$
A_0 (см)	$0,2 \pm 0,03$	$0,1 \pm 0,017$	$0,1 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,017$

Длительность свертывания крови у здорового человека составила T – 198 ± 8 секунд. У асептисорба–Д и сефадекса G–25 время продолжительности свертывания крови (T) составило 120 секунд, а у асептисорба–ДТ – 138 ± 9 секунд (таблица 1).

Скорость свёртывания крови у здорового человека в течение первых трёх минут в итоге составила: $V_{c1} = 0,183 \pm 0,02$, $V_{c2} = 0,283 \pm 0,04$, $V_{c3} = 0,016 \pm 0,002$. Асептисорб–ДТ отставал от базовой скорости на первых двух минутах и только на третьей минуте скорость свёртывания крови у него возросла и составила $V_{c3} = 0,43 \pm 0,077$, $V_{c2} = 0,16 \pm 0,025$, и $V_{c1} = 0,13 \pm 0,01$, соответственно. Асептисорб–Д образовывал сгусток в первые две минуты. При этом скорость свёртывания на первой минуте вначале отставала от скорости свёртывания крови и составляла $V_{c1} = 0,13 \pm 0,01$, а на второй минуте у асептисорба–Д скорость свёртывания увеличилась до $V_{c2} = 0,48 \pm 0,07$ (таблица 1).

Сефадекс G–25, как показали наши исследования, образовывал сгусток также за две минуты, но основная скорость свертывания в его присутствии приходилось на первую минуту. Как видно из данных таблицы 1, скорость

свертывания крови у сефадекса G-25 на первой минуте составила $V_{c1}=0,383\pm 0,04$, на второй минуте она несколько уменьшилась до $V_{c2}=0,216\pm 0,034$, оставаясь при этом достаточно высокой. Плотность сгустка у всех исследуемых препаратов была примерно идентичной. У всех гранулированных сорбентов показатель фибринолиза, характеризующий устойчивость сгустка, также был примерно одинаковым.

Таким образом, асептисорб-Д, асептисорб-ДТ и сефадекс марки G-25 обладают хорошей гемостатической активностью. По времени сокращения свертывания все исследуемые сорбенты находятся примерно на одинаковом уровне, но при использовании сефадекса марки G-25 процесс свертывания крови начинается раньше всех, но, важно отметить, что и скорость свертывания крови в присутствии сефадекса G-25 максимальна на первой минуте. Выявленные гемостатические преимущества позволили отдать предпочтение сефадексу G-25.

Другая серия опытов *in vitro* дала возможность оценить гемостатический эффект сефадекса марки G-25 в комбинации с желпластаном.

Таблица 2 – Сравнительные результаты исследования системы свёртывания крови *in vitro* с использованием желпластана и сефадекса G-25 (при $p < 0,01$)

Показатели (n=17)	Кровь здорового	Кровь + желпластан	Кровь + сефадекс G-25	Кровь + желпластан + сефадекс G-25
t_0 (сек)	10	10	10	10
t_1 (сек)	186±9	54±2,5	42±1,87	36±1,55
t_2 (сек)	384±20	144±7,6	162±8,6	150±7,93
T (сек)	198±8	90±3,88	120±5,3	114±4,92
t_3 (сек)	456±28	618±38,65	360±22,5	408±24,75
V_{c1}	0,183±0,02	0,083±0,008	0,383±0,04	0,166±0,017
V_{c2}	0,283±0,04	0,016±0,0025	0,216±0,034	0,216±0,03
V_{c3}	0,016±0,002	–	–	–
A_m (см)	4,0±0,5	2,4±0,34	6,4±0,7	3,4±0,48
A_0 (см)	0,2±0,03	0,1±0,016	0,1±0,017	0,1±0,01

Как видно из данных таблицы 2, лучшие итоговые результаты (быстрое начало и окончание свертывания крови, минимальная продолжительность

свертывания, увеличение времени начала фибринолиза) выявлены при взаимодействии на цитратную кровь желпластана в сочетании с сефадексом марки G–25.

Обобщая проведенный эксперимент *in vitro* о влиянии порошкообразного гемостатика и гранулированных сорбентов на систему агрегатного состояния крови, можно заключить, что желпластан и гранулированные сорбенты являются в разной степени гемостатическими средствами, способными ускорять скорость свертывания крови и удлинять время начала фибринолиза. При этом самый хороший результат был получен при сочетании желпластана и сефадекса марки G–25, что дало основание для их комбинированного применения при лечении пациентов с разрывно-геморрагическим синдромом.

Клиническая часть. Из общего числа больных с синдромом Меллори-Вейсса продолжающееся кровотечение было отмечено у 10 пациентов. У больных группы наблюдения с продолжающимся кровотечением (6 человек) первичная эффективность эндоскопического гемостаза была отмечена в 100%. После непосредственной остановки кровотечения всем больным группы наблюдения проводили профилактику возникновения повторного кровотечения разработанным методом путем нанесения на область источника геморрагии желпластана в сочетании с сефадексом марки G–25. Необходимо отметить, что ни у одного больного кровотечение не возобновилось, первичный эндоскопический гемостаз у них был надежным и окончательным. Летальных исходов и операций в группе наблюдений у больных с продолжающимся кровотечением не отмечалось.

В группе контроля у больных с продолжающимся кровотечением (4 человека) первичный эндоскопический гемостаз также был отмечен у всех больных, но рецидивное кровотечение наблюдалось у 2 пациентов: одному больному с кровотечением из разрыва пищеводно-желудочного перехода по правой стенке была проведена экстренная операция – прошивание кровоточащего дефекта. Больной выписался с улучшением. Другому больному повторное кровотечение было остановлено эндоскопически. Летальных

исходов у больных с продолжающимся кровотечением в группе контроля не отмечалось.

У больных с разрывно-геморрагическим синдромом признаки неустойчивого гемостаза (сгусток или тромбированный сосуд в дефекте) были выявлены у 57 пациентов. В группе наблюдения 28 пациентам проводилась превентивная эндоскопическая профилактика возобновления кровотечения путем разработанной методики. Возобновление кровотечения было отмечено у 1 больного с глубоким разрывом (III стадия), расположенным по правой стенке пищеводно-желудочного перехода. Повторный эндоскопический гемостаз у этого пациента проводили разработанным комбинированным способом: сначала проводилась аргоно-плазменная коагуляция тромбированного сосуда, а затем осуществляли нанесение желпластана и сорбента. Экстренных операций и летальных исходов в этой группе не было.

При наблюдении за 29 больными группы контроля с СМВ и признаками неустойчивого гемостаза рецидив кровотечения был отмечен у 5 больных. Кровотечение у них было остановлено традиционными методами эндоскопического гемостаза. Хирургического лечения не потребовалось. В группе контроля умерло 2 пациента: у больного К., 51 года, страдающего хроническим алкоголизмом, смерть наступила в результате острой кровопотери на фоне алкогольной болезни. У больного Т., 85 лет, летальный исход был связан с прогрессированием основного заболевания на фоне анемии.

В группе наблюдения с состоявшимся кровотечением из 18 больных с разрывно-геморрагическим синдромом ни у одного из пациентов кровотечение не возобновлялось. Летальных исходов и операций здесь также не отмечалось.

В группе контроля с состоявшимся кровотечением из 17 пациентов с синдромом Меллори-Вейсса повторных кровотечений выявлено не было. Летальных исходов и операций в этой группе не отмечено.

Анализ причин рецидивов кровотечения у пациентов с разрывно-геморрагическим синдромом показал, что важное значение для эндоскопического гемостаза имеют глубина кровоточащего дефекта и его

локализация. У всех больных рецидивы кровотечения возникали при глубоких разрывах, проникающих сквозь всю слизисто-подслизистую основу и имеющих пищеводно-желудочную локализацию с преимущественным расположением на правой стенке, где проходят крупные сосуды. Такое расположение кровоточащих дефектов представляет определенные технические трудности при проведении лечебной эндоскопии, что влияет на качество гемостаза.

Подводя итог проведенным клиническим исследованиям, следует отметить, что у всех больных группы наблюдения, которым проводилось эндоскопическое лечение разработанным способом, после пневмоинсуффляции порошкообразных желпластана и сефадекса марки G-25 на поверхности кровоточащих дефектов образовывался защитный нерастворимый гидрогелевый слой, обладающий гемостатическими и цитопротективными свойствами. Этот гидрогелевый гемостатический состав, благодаря своим адгезивным свойствам, плотно лежал на кровоточащем дефекте и защищал его от воздействия агрессивного желудочного сока, создавая при этом условия для активного протекания репаративных процессов.

При повторных осмотрах во время ЭФГДС установлено, что гидрогелевый состав удерживался на поверхности дефекта до 4-5 суток. При этом обратили внимание, что репаративный процесс в группе наблюдения при таком цитопротективном лечении протекал быстрее и качественнее по сравнению с контролем. Так, сроки заживления дефектов в группе наблюдения составили $4,7 \pm 0,25$ дня ($p < 0,05$). В группе контроля сроки заживления дефектов соответствовали $9,7 \pm 0,55$ дня ($p < 0,05$).

Важно отметить, что при разрывах слизистой оболочки и подслизистого слоя (I – II стадия синдрома) заживление дефектов при лечении желпластаном и сефадексом марки G-25 происходило путем эпителизации без образования рубца (в группе наблюдения – 49/94,2%, в противоположность группе контроля – 32/64,0%).

Итоговые результаты лечения больных с СМВ представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты лечения пациентов с разрывно-геморрагическим синдромом в группе наблюдения и в группе контроля (абс/%)

Показатели	Группа наблюдения (n=52)	Группа контроля (n=50)	p – уровень
Окончательная остановка кровотечения стойкий гемостаз	51/98,1%	43/86%	p<0,05
Повторные кровотечения	1/1,9%	7/14%	p<0,001
Неотложная операция	–	1/2%	p>0,05
Летальность	–	2/4%	p>0,05
Сроки заживления дефектов (дни)	4,7±0,25	9,7±0,55	p<0,05
Эпителизация дефектов	49/94,2%	32/64,0%	p<0,05
Сроки госпитализации (койко-дни)	5,0±0,5	8,0±1,2	p<0,05

Как видно из данных таблицы 3, применение желпластана в сочетании с сефадексом марки G–25 является эффективным методом остановки геморрагии и профилактики рецидивных кровотечений у больных с разрывно-геморрагическим синдромом (СМВ).

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальные исследования по оценке гемостатических свойств гранулированных сорбентов и порошкообразных гемостатических средств позволили констатировать, что все они обладают в разной степени неспецифическими гемостатическими свойствами. Лидирующими по своей гемостатической активности оказались асептисорб–Д, сефадекс марки G–25 и желпластан. При этом, лучший гемостатический результат был получен при сочетании желпластана и сефадекса G–25, что делает целесообразным их комбинированное применение.

2. Разработанный метод эндоскопического гемостаза путем комбинированных инфузий желпластана и гранулированного сорбента сефадекса марки G–25 позволил добиться окончательной остановки кровотечения у больных с разрывно–геморрагическим синдромом в 98,1% случаев.

3. Инсуффляция желпластана в сочетании с сефадексом G–25 при синдроме Меллори–Вейсса способствует цитопротективному воздействию на кровоточащие дефекты образовавшимся крупнозернистым гидрогелем, который стимулирует репаративную регенерацию, ускоряет процессы эпителизации дефектов с 64,0% до 94,2% ($p < 0,05$) и сокращает сроки их заживления с $9,7 \pm 0,55$ до $4,7 \pm 0,25$ дней ($p < 0,05$).

4. Применение в клинической практике разработанного способа эндоскопического лечения разрывно–геморрагического синдрома (синдрома Меллори–Вейсса) в комплексе со средствами консервативной терапии привело к снижению частоты возобновления кровотечения с 14,0% до 1,9% ($p < 0,001$) и сокращению сроков госпитализации с $8,0 \pm 1,2$ до $5,0 \pm 0,5$ койко-дней ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В программу лечения больных с разрывно–геморрагическим синдромом (синдромом Меллори–Вейсса) следует включать способ эндоскопического лечения с применением местного гемостатического средства в комбинации с гранулированным сорбентом.

2. При выборе гемостатического средства и гранулированного сорбента для проведения эндоскопического гемостаза пищеводно–желудочных кровотечений следует использовать желпластан в сочетании с сефадексом G–25.

3. При диагностике синдрома Меллори–Вейсса обращать внимание на локализацию дефекта, тип кровотечения, стадию разрыва. При продолжающемся кровотечении рекомендуется применять комбинированный эндоскопический гемостаз: в начале следует применять инфильтрационный метод путем обкалывания дефекта аминокaproновой кислотой с последующей аргоноплазменной коагуляцией (АПК), а затем на область разрыва инсуффлировать порошкообразный желпластан и сефадекс марки G–25.

4. У больных с признаками неустойчивого гемостаза следует использовать способ цитопротективного воздействия на сгусток и тромбированный сосуд комбинированным нанесением на область дефекта местного гемостатика желпластана 0,2 г в сочетании с гранулированным сорбентом сефадексом

марки G–25 в количестве 0,3 г во время проведения лечебной эндоскопии с целью профилактики рецидива кровотечения.

5. У пациентов с состоявшимся кровотечением на область дефекта с помощью эндоскопа следует наносить гемостатический порошкообразный желпластан в сочетании с сефадексом G–25. Повторную лечебную эндоскопию следует осуществлять через 4 – 5 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Прогнозирование характера кровотечения при синдроме Меллори-Вейсса с учетом конституциональных особенностей больных / Е.Ф. Чередников, Ю.В. Малеев, **Т.Е. Литовкина**, Е.Е. Чередников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Материалы Междунар. науч. конф. «Актуальные вопросы морфологии». – Кишинев, 2015. – С. 393 – 396.

2. Алгоритмы изучения типовой анатомии человека / Ю.В. Малеев, Н.Ф. Фомин, **Т.Е. Литовкина** [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Весенние анатомические чтения: сб. ст. науч.-практ. конф., посвящ. памяти доцента М.А. Колесова. – Гродно: ГрГМУ, 2016. – С. 227 – 236. – (Соавт.: А.Х. Ахмедов, Д.Н. Голованов, А.И. Неровный).

3. Влияние размеров и локализации разрывов при синдроме Меллори-Вейсса на клиническое течение заболевания / Е.Ф. Чередников, Ю.В. Малеев, А.Р. Баткаев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – № 65. – С. 34 – 41. – (Соавт.: **Т.Е. Литовкина**, К.О. Фурсов, А.В. Попов, Е.А. Беднякова, В.П. Шалкин).

4. Изучение типовой анатомии человека на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко / Ю.В. Малеев, А.В. Черных, А.Н. Шевцов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Материалы науч.-практ. конф. «Учителя и ученики: преемственность поколений», посвящ. 250-летию со дня рождения проф. Е.О. Мухина. – Москва, 2016. – С. 317 – 319. – (Соавт.: Д.Н. Голованов, А.Х. Ахмедов, **Т.Е. Литовкина**, Г.В. Авилов, А.И. Неровный).

5. Малеев, Ю.В. Типовые особенности разрывов при синдроме Меллори-Вейсса / Е.Ф. Чередников, Ю.В. Малеев, **Т.Е. Литовкина**. – Текст (визуальный) : непосредственный // Материалы науч.-практ. конф. «Учителя и ученики: преемственность поколений», посвящ. 250-летию со дня рождения проф. Е.О. Мухина. – Москва, 2016. – С. 322 – 324.

6. Малеев, Ю.В. Хирургическая анатомия пищеводно-желудочного перехода в аспекте развития синдрома Меллори-Вейсса / Ю.В. Малеев Е.Ф. Чередников, **Т.Е. Литовкина**. – Текст (визуальный) : непосредственный //

Весенние анатомические чтения: сб. ст. науч.-практ. конф., посвящ. памяти доцента М.А. Колесова. – Гродно: ГрГМУ, 2016. – С. 138 – 144.

7. Определение гемостатической активности гидрофильных гранулированных сорбентов с использованием электрокоагулографа Н-334 / Е.Ф. Чередников, М.Н. Романцов, С.В. Баранников [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Материалы VII Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы эндоскопии - 2016». – Санкт-Петербург, 2016. – С. 137 – 139. – (Соавт.: Арт.В. Попов, **Т.Е. Литовкина**, С.Г. Путилин, И.А. Сергеев).

8. Оптимизация эндоскопической и медикаментозной терапии у больных с желудочно-кишечными кровотечениями / И.Ф. Овчинников, Е.Ф. Чередников, А.А. Глухов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Вестник экспериментальной и клинической хирургии.** – 2016. – Т. 9, № 2 (31). – С. 102 – 107. – (Соавт.: Ю.В. Малеев, **Т.Е. Литовкина**, О.Г. Деряева).

9. Особенности локализации разрывов при синдроме Меллори-Вейсса / Е.Ф. Чередников, Ю.В. Малеев, **Т.Е. Литовкина**, А.Р. Баткаев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Достижения и инновации в современной морфологии: сб. тр. науч.-практ. конф. с Междунар. участием, посвящ. 115-летию со дня рождения академика Д.М. Голуба: в 2-х т. – Минск, 2016. – Т. 2. – С. 212 – 215.

10. Современные взгляды на диагностику, лечение и профилактику разрывно-геморрагического синдрома (синдрома Меллори-Вейсса). – Текст (визуальный) : непосредственный / Е.Ф. Чередников, Ю.В. Малеев, А.В. Черных [и др.] // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 161 – 172. – (Соавт.: **Т.Е. Литовкина**, А.А. Бондаренко, Е.Е. Чередников, А.В. Попов).

11. Современные взгляды на этиологию и патогенез разрывно-геморрагического синдрома (синдрома Меллори-Вейсса) / Е.Ф. Чередников, Ю.В. Малеев, А.В. Черных [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Журнал анатомии и гистопатологии.** – 2016. – Т. 5, № 1 (17). – С. 86 – 98. – (Соавт.: **Т.Е. Литовкина**, Е.Ф. Чередников, А.Н. Шевцов).

12. Сравнение информативной значимости параметров электрокоагулографии для оценки гемостатических свойств гидрофильных гранулированных сорбентов / С.В. Баранников, **Т.Е. Литовкина**, Арт.В. Попов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Молодежный инновационный вестник. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 12 – 14. – (Соавт.: С.Г. Путилин, М.Н. Романцов).

13. Сравнение эффективности сочетанного применения местных и системных гемостатических средств в лечении гастродуоденальных кровотечений / И.Ф. Овчинников, Е.Ф. Чередников, М.А. Кашурникова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Материалы I Съезда хирургов Приволжского Федерального округа. – Нижний Новгород, 2016. – С. 246. – (Соавт.: М.Н. Романцов, С.В. Баранников, **Т.Е. Литовкина**).

14. Чередников, Е.Ф. Конституционально-типологические особенности разрывов при синдроме Меллори-Вейсса / Е.Ф. Чередников, Ю.В. Малеев, **Т.Е. Литовкина.** – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский медико-

биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2016. – № 2 (Прил.). – С. 232. – (Содерж. журн.: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с Междунар. участием, посвящ. 120-летней годовщине со дня рождения проф. Б.М. Соколова).

15. Малеев, Ю.В. Конституциональные особенности клинического течения разрывно-геморрагического синдрома / Ю.В. Малеев, Е.Ф. Чередников, **Т.Е. Литовкина**. – Текст (визуальный) : непосредственный // Альманах института хирургии А.В. Вишневого «Тезисы национального хирургического конгресса совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ». – 2017. – С. 1301 – 1302.

16. Особенности артериального кровоснабжения пищеводно-желудочного перехода как анатомо-физиологический фактор развития кровотечения при синдроме Меллори-Вейсса / Ю.В. Малеев, Е.Ф. Чередников, **Т.Е. Литовкина** [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Весенние анатомические чтения: сб. ст. науч.-практ. конф., посвящ. памяти доцента Д.Д. Смирнова. – Гродно, 2017. – С. 108 – 110. – (Соавт.: С.В. Баранников, А.В. Черных, К.О. Фурсов, Н.А. Малюков, А.А. Паршутина, Д.А. Писков).

17. Писков, Д.А. Особенности хирургической анатомии пищеводно-желудочного перехода как факторы развития разрывно-геморрагического синдрома / Д.А. Писков, **Т.Е. Литовкина**, Ю.В. Малеев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Молодежный научный форум: естественные и медицинские науки. – 2017. – № 1 (40). – С. 120 – 124.

18. Экспериментальное изучение возможности применения биологически активного дренирующего сорбента и обогащенной тромбоцитами плазмы в эндоскопическом лечении моделированных язв кровоточащих язв желудка / С.В. Баранников, **Т.Е. Литовкина**, К.О. Фурсов, В.А. Кузьменок. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Врач-аспирант**. – 2017. – Т. 81, № 2.1. – С. 170 – 176.

19. Экспериментальное изучение новых комбинированных инсуффляций для местного гемостаза кровоточащих дефектов желудка / Е.Ф. Чередников, Ю.В. Малеев, **Т.Е. Литовкина** [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневого. «Тезисы национального хирургического конгресса совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ». – 2017. – № 1. – С. 1366 – 1367. – (Соавт.: С.В. Баранников, М.Н. Романцов, К.О. Фурсов).

20. Экспериментальное обоснование применения биологически активного дренирующего сорбента и обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении кровоточащих дефектов желудка / Е.Ф. Чередников, С.В. Баранников, Ю.В. Малеев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2017. – Т. 24, №2. – С. 114 – 118. – (Соавт.: К.О. Фурсов, **Т.Е. Литовкина**, Е.И. Закурдаев).

21. Experimental justification of using aseptisorb-A and platelet-rich plasma in endoscopic treatment of mold bleeding stomach defects / E.F. Cherednikov, S.V. Barannikov, Yu.V. Maleev [et al.]. – Text : visual // **International Journal of**

Biomedicine. – 2017. – Vol. 7, No 4. – P. 298 – 301. – (Co-auth.: К.О. Fursov, **Т.Е. Литовкина**, Е.И. Zakurdaev, Е.С. Ovsyannikov).

22. Малеев, Ю.В. Морфологические предпосылки развития синдрома Меллори-Вейсса / Ю.В. Малеев, **Т.Е. Литовкина**. – Текст (визуальный) : непосредственный // Однораловские морфологические чтения: сб. науч. тр., посвящ. 120-летию со дня рождения профессора Н.И. Одноралова и 100-летию ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2018. – С. 161 – 164.

23. Малеев, Ю.В. Разрывно-геморрагический синдром (Меллори-Вейсса) / Ю.В. Малеев, **Т.Е. Литовкина**. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сб. науч. тр. 10-го Междунар. симпозиума клинической и прикладной анатомии. – Москва, 2018. – С. 117.

24. Малеев, Ю.В. Этиология и клинические аспекты разрывно-геморрагического синдрома / Ю.В. Малеев, **Т.Е. Литовкина**. – Текст (визуальный) : непосредственный // Сб. материалов Респ. с Междунар. участием науч. – практ. конф. – Гродно, 2018. – С. 521 – 524.

25. Эндоскопические технологии в лечении больных с разрывно-геморрагическим синдромом (Меллори-Вейсса) / **Т.Е. Литовкина**, К.О. Фурсов, Е.Ф. Чередников [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Харизма моей хирургии: материалы Всерос. конф. с Междунар. участием, посвящ. 160-летию ГБКУЗ ЯО "Городская больница имени Н.А. Семашко". – Москва, 2018. – С. 168 – 171. – (Соавт.: Ю.В. Малеев, О.А. Шлыков).

26. Малеев, Ю.В. Комбинированные эндоскопические инсуффляции в лечении разрывно-геморрагического синдрома / Ю.В. Малеев, Е.Ф. Чередников, **Т.Е. Литовкина**. – Текст (визуальный) : непосредственный // Современная морфология: проблемы и перспективы развития: сб. тр. науч. – практ. конф. с междунар. участием. – Минск, 2019. – Часть 1. – С. 148 – 150.

27. Малеев, Ю.В. Морфологические основы лечения и профилактики синдрома Меллори-Вейсса / Ю.В. Малеев, **Т.Е. Литовкина**, Е.Ф. Чередников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2019. – Т. 3, № 2. – С. 71 – 72.

Патент на изобретение

1. Патент № 2633925, Российская Федерация, МПК А61М13/00, А61В17/94, А61К35/16, А61К35/32, А61К31/721, А61Р1/04. Способ лечения разрывно-геморрагического синдрома (синдрома Меллори-Вейсса): № 2016110561 : заявл. 22.03.2016 : опубл. 25.09.2017 / Чередников Е.Ф., Литовкина Т.Е., Малеев Ю.В. [и др.]; Воронеж. гос. мед. университет им. Н.Н. Бурденко. – (Соавт.: А.В. Будневский, В.В. Адианов, М.Н. Романцов, А.В. Попов). – Текст (визуальный) : непосредственный.