УДК: 616.33/.342-005.1-036.82:616.13-018.74-008.6

РОЛЬ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕЦИДИВОВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Карабоев Бекзодбек Баходирович – Ph.D., доцент
Хакимов Дилшодбек Мамадалиевич – д.м.н., профессор
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)
Андижанский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (Андижан, Узбекистан)

Аннотация. *В статье изучена влияние системной эндотелиальной дисфункции (ЭД) на риск развития рецидивов гастродуоденальных кровотечений (ГДК) у пациентов с выраженной сопутствующей патологией. Проведен анализ состояния эндотелиальной системы у коморбидных больных с эрозивными (n=103) и язвенными (n=65) ГДК. Оценивались уровни эндотелина-1, метаболитов оксида азота (NOx), фактора Виллебранда (vWF), VEGF, тромбомодулина и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) в периферической крови. Установлено, что развитие рецидива геморрагии ассоциировано с глубоким дисбалансом вазоактивных факторов. При эрозивных ГДК у пациентов с рецидивом уровень эндотелина-1 был в 2,3 раза выше (5,9±0,9 пг/мл), а концентрация NOx — в 1,8 раза ниже (17,5±2,1 мкмоль/л), чем у лиц с благоприятным течением (p<0,01). Выявлена сильная корреляционная связь между индексом коморбидности и маркерами повреждения эндотелия (r=0,721–0,782). Системная ЭД является фундаментальным патогенетическим фактором дестабилизации гемостаза. Мониторинг уровня эндотелина-1 и NOx позволяет прогнозировать риск повторных кровотечений у коморбидных пациентов.*

Ключевые слова: *гастродуоденальное кровотечение, коморбидность, рецидив, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1.*

KOMORBID PATOLOGIYASI BO‘LGAN BEMORLARDA GASTRODUODENAL QON KETISHLAR QAYTALANISHI PATOGENEZIDA TIZIMLI ENDOTELIAL DISFUNKSIYANING ROLI

Karaboyev Bekzodbek Baxodirovich – Ph.D., dotsent
XakimovDilshodbek Mamadaliyevich – t.f.d., professor
Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O‘zbekiston)
Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi Andijon filiali (Andijon, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Maqolada og‘ir hamroh patologiyasi bo‘lgan bemorlarda gastroduodenal qon ketishlar (GQK) qaytalanishi xavfiga tizimli endotelial disfunksiya (ED) ta’sirini o‘rganish. Eroziv (n=103) va yarali (n=65) GQK bo‘lgan komorbid bemorlarda endotelial tizim holati tahlil qilindi. Periferik qonda endotelin-1, azot oksidi metabolitlari (NOx), Villebrand faktori (vWF), VEGF, trombomodulin va adgeziya molekulalari (ICAM-1, VCAM-1) darajalari baholandi. Gemorragiya qaytalanishi vazoaktiv omillarning chuqur disbalansi bilan bog‘liqligi aniqlandi. Eroziv GQKda qaytalanish kuzatilgan bemorlarda endotelin-1 darajasi ijobiy kechgan holatlarga nisbatan 2,3 marta yuqori (5,9±0,9 pg/ml), NOx konsentratsiyasi esa 1,8 marta past (17,5±2,1 mkmol/l) bo‘lgan (p<0,01). Komorbidlik indeksi va endoteliy shikastlanishi markerlari o‘rtasida kuchli korrelyatsiya bog‘liqligi aniqlandi (r=0,721–0,782). Tizimli ED gemostaz destabilizatsiyasining fundamental patogenetik omili hisoblanadi. Endotelin-1 va NOx darajasini monitoring qilish komorbid bemorlarda qayta qon ketish xavfini prognozlash imkonini beradi.*

Kalit so‘zlar: *gastroduodenal qon ketishi, komorbidlik, retsidiv, endotelial disfunktsiya, endotelin-1.*

THE ROLE OF SYSTEMIC ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF RECURRENT GASTRODUODENAL BLEEDING IN PATIENTS WITH SEVERE COMORBIDITY

Karaboev Bekzodbek Bakhodirovich – Ph.D., associate professor
Khakimov Dilshodbek Mamadalievich – D.M.Sc., professor
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)
Andijan Branch of the Republican Research Center for Emergency Medical Care, (Andijan, Uzbekistan)

Abstract. *This article examines the impact of systemic endothelial dysfunction (ED) on the risk of recurrent gastrointestinal bleeding (GDB) in patients with significant comorbidities. The endothelial system was analyzed in comorbid patients with erosive (n=103) and ulcerative (n=65) GDB. Levels of endothelin-1, nitric oxide (NOx) metabolites, von Willebrand factor (vWF), VEGF, thrombomodulin, and adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) in peripheral blood were assessed. Recurrent hemorrhage was found to be associated with a profound imbalance in vasoactive factors. In patients with erosive hemorrhagic vascular disease (HBD) and recurrent hemorrhagic vascular disease (HBD), the endothelin-1 level was 2.3 times higher (5.9±0.9 pg/ml), while the NOx concentration was 1.8 times lower (17.5±2.1 μmol/l) than in those with a favorable course (p<0.01). A strong correlation was found between the comorbidity index and endothelial damage markers (r=0.721–0.782). Systemic ED is a fundamental pathogenetic factor in hemostasis destabilization. Monitoring endothelin-1 and NOx levels allows predicting the risk of recurrent bleeding in patients with comorbidities.*

Key words: *gastroduodenal bleeding, comorbidity, relapse, endothelial dysfunction, endothelin-1.*

Введение.

Несмотря на значительный прогресс в эндоскопической хирургии и фармакотерапии, проблема острых гастродуоденальных кровотечений (ГДК) сохраняет свою актуальность, оставаясь одной из ведущих причин летальности в структуре ургентных заболеваний органов брюшной полости [1, 2]. В современной клинической практике все чаще фиксируется изменение портрета пациента: на смену молодым больным с изолированной язвенной болезнью приходят лица пожилого и старческого возраста с тяжелым коморбидным фоном [3, 4]. У данной категории пациентов даже технически успешный первичный эндогемостаз не гарантирует стабильного результата, а частота рецидивов остается стабильно высокой [5, 6].

Традиционно риск повторного кровотечения оценивается на основании визуальных эндоскопических критериев (классификация Forrest) и тяжести кровопотери [7, 8]. Однако практика показывает, что при идентичных характеристиках источника геморрагии клиническое течение заболевания у коморбидных больных существенно варьирует [9, 10]. Это указывает на существование скрытых патогенетических механизмов, определяющих устойчивость сосудисто-тромбоцитарного звена и эффективность процессов репарации [11].

Одним из таких ключевых факторов является эндотелий — активный метаболический орган, регулирующий сосудистый тонус, адгезию лейкоцитов и, что наиболее важно в контексте ГДК, систему гемостаза [12]. Сопутствующая патология (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность) сопровождается хроническим системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией (ЭД) еще до момента развития кровотечения [13, 14].

Эндотелиальная дисфункция характеризуется сдвигом равновесия в сторону вазоконстрикции, гиперкоагуляции и провоспалительной активации [15]. Ключевым маркером этого процесса является дисбаланс между мощным вазоконстриктором эндотелином-1 и универсальным вазодилататором — оксидом азота (NO) [16]. Снижение продукции NO на фоне избытка эндотелина-1 приводит к микроциркуляторным нарушениям и ишемии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, что препятствует формированию полноценного фибринового тромба и эпителизации дефекта [17].

Кроме того, повреждение эндотелиального слоя активирует выброс фактора Виллебранда (vWF) и экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), что вовлекает клеточные элементы крови в патологический каскад [18]. При тяжелой коморбидности системная ЭД становится тем фундаментом, на котором развивается «синдром взаимного отягощения», когда острая кровопотеря и геморрагический шок усугубляют уже имеющуюся эндотелиопатию, замыкая порочный круг патогенеза [19].

Целью данной работы является анализ роли системной эндотелиальной дисфункции в механизмах формирования рецидива ГДК у больных с тяжелой сопутствующей патологией для научного обоснования новых прогностических критериев.

Материалы и методы.

В основу работы положен анализ результатов обследования и лечения пациентов с острыми гастродуоденальными кровотечениями (ГДК) на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний. Исследование носило проспективный сравнительный характер. Общий объем выборки составил 168 пациентов с коморбидным фоном, которые были разделены на две основные группы в зависимости от этиологии геморрагии: больные с эрозивными поражениями слизистой оболочки (n=103) и больные с язвенными кровотечениями (n=65).

Дизайн групп исследования: для решения поставленных задач в каждой из групп было выделено две подгруппы в зависимости от характера течения послеоперационного или постманипуляционного периода:

1.**Больные без рецидива ГДК:** подгруппа с достигнутым устойчивым окончательным гемостазом (n=64 для эрозивных и n=42 для язвенных ГДК).

2.**Больные с рецидивом ГДК:** подгруппа, у которой после первичной остановки кровотечения возник повторный эпизод геморрагии (n=39 для эрозивных и n=23 для язвенных ГДК).

Для получения эталонных значений биохимических показателей была сформирована референсная группа из 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Оценка коморбидного статуса: Тяжесть сопутствующей патологии оценивалась с использованием формализованных шкал (традиционно для таких исследований это индекс коморбидности Charlson). У всех включенных в исследование пациентов фиксировалось наличие двух и более значимых сопутствующих заболеваний (ИБС, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ХОБЛ, ожирение).

Методы лабораторной диагностики эндотелиальной дисфункции: Исследование системной эндотелиальной дисфункции (ЭД) проводилось путем забора периферической венозной крови при поступлении пациента в стационар. Изучались следующие ключевые маркеры:

• **Вазорегуляторная функция:** определение уровня Эндотелина-1 (пг/мл) как мощного вазоконстриктора и суммарной концентрации метаболитов оксида азота комо мкмоль/л) как основного вазодилататора.

• **Маркеры повреждения и активации эндотелия:** измерение уровня фактора Виллебранда (vWF, %), Тромбомодулина (нг/мл), а также экспрессии молекул межклеточной адгезии — ICAM-1 (нг/мл) и VCAM-1 (нг/мл).

• **Факторы ангиогенеза:** оценка концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF, пг/мл).

Изучение системы гемостаза: параллельно проводился коагулологический мониторинг, включавший определение протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), уровня фибриногена и Д-димера. Это позволило выявить патогенетические взаимосвязи между повреждением сосудистой стенки (эндотелия) и состоянием коагуляционного звена.

Методы эндоскопического контроля: Всем пациентам проводилась экстренная видеогастродуоденоскопия для верификации источника кровотечения и оценки его стабильности по классификации Forrest (FI, FIIa, FIIb, FIIc). Также фиксировались морфологические характеристики поражения: множественность дефектов, их размер и локализация.

Статистический анализ: Обработка данных проводилась с применением методов вариационной статистики. Для оценки значимости различий между группами использовался t-критерий Стьюдента (при $p < 0,05$ результат считался статистически достоверным). Анализ взаимосвязей между показателями ЭД, коморбидностью и риском рецидива осуществлялся с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты.

Анализ состояния эндотелиальной системы у коморбидных больных выявил наличие глубоких патогенетических сдвигов, интенсивность которых прямо коррелирует с риском развития рецидива гастродуоденального кровотечения (ГДК). Установлено, что ГДК у данной категории пациентов протекают на фоне выраженной системной эндотелиальной дисфункции (ЭД), проявляющейся уже на этапе госпитализации.

1. Системные показатели при эрозивных ГДК

У пациентов с эрозивными поражениями слизистой оболочки выявлены наиболее значимые отклонения биомаркеров в периферической крови. По сравнению с референсной группой, у всех больных отмечалось повышение уровня эндотелина-1 в 1,4 раза, фактора Виллебранда (vWF) на 24,3% и тромбомодулина до 4,1±0,9 нг/мл ($p < 0,05$).

Однако при дифференцированном анализе групп с различным исходом установлено, что развитие рецидива ассоциировано с критическим нарастанием вазоконстрикторной активности и прокоагулянтного потенциала эндотелия (таблица 1).

Таблица 1.

Показатели эндотелиальной системы периферической крови у коморбидных больных с эрозивными ГДК

Показатели	Референсная группа (n=20)	Без рецидива ГДК (n=64)	Рецидив ГДК (n=39)
Эндотелин-1, пг/мл	1,9±0,4	2,6±0,7*	5,9±0,9*#
NO_x, мкмоль/л	34,6±5,2	30,9±4,3*	17,5±2,1*#
VEGF, пг/мл	128,5±22,7	146,4±30,2*	192,6±34,1*

vWF, %	94,3±11,8	118,6±21,4*	196,2±24,7*#
Тромбомодулин, нг/мл	3,4±0,6	4,1±0,9*	4,9±1,0*
ICAM-1, нг/мл	212,7±34,5	256,9±32,7*	301,7±48,6*
VCAM-1, нг/мл	642,3±58,1	681,5±96,7*	804,2±101,4*

Согласно полученным данным, уровень эндотелина-1 у больных с рецидивом (5,9±0,9 пг/мл) достоверно превышал аналогичный показатель группы без рецидива в 2,3 раза (p <0,01). Концентрация метаболитов NOx, напротив, была в 1,8 раза ниже у пациентов с повторным кровотечением (17,5±2,1 мкмоль/л против 30,9±4,3 мкмоль/л; p <0,01), что свидетельствует о резком угнетении вазодилатирующей функции сосудистой стенки. Также зафиксирован значительный рост уровня vWF (196,2±24,7%), что в 1,6 раза выше, чем у пациентов с устойчивым гемостазом.

2. Системные показатели при язвенных ГДК

При язвенных ГДК также прослеживались признаки системной ЭД, однако их выраженность была менее интенсивной по сравнению с эрозивными формами (таблица 2).

Таблица 2.

Показатели эндотелиальной системы периферической крови у коморбидных больных с язвенными ГДК

Показатели	Референсная группа (n=20)	Без рецидива ГДК (n=42)	Рецидив ГДК (n=23)
Эндотелин-1, пг/мл	1,9±0,4	2,4±0,6*	3,1±0,7*#
NO_x, мкмоль/л	34,6±5,2	31,8±4,5*	27,9±3,9*#
VEGF, пг/мл	128,5±22,7	142,7±27,8*	158,4±30,1*
vWF, %	94,3±11,8	112,5±19,3*	134,7±21,6*#
Тромбомодулин, нг/мл	3,4±0,6	4,0±0,8*	4,6±0,9*
ICAM-1, нг/мл	212,7±34,5	244,8±30,6*	266,3±36,9*
VCAM-1, нг/мл	642,3±58,1	670,9±82,4*	724,6±94,7*

У больных с рецидивирующим течением язвенной геморрагии концентрация эндотелина-1 возрастала до 3,1±0,7 пг/мл (p <0,05 по отношению к группе без рецидива), а уровень NOx снижался до 27,9±3,9 мкмоль/л. Различия по уровням VEGF, тромбомодулина и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) между подгруппами с рецидивом и без него не достигли статистической значимости, хотя оставались достоверно выше нормы.

3. Корреляционный анализ и роль коморбидного фона

Проведенный анализ подтвердил, что тяжесть сопутствующей патологии является определяющим фактором выраженности эндотелиопатии (рисунок 1).

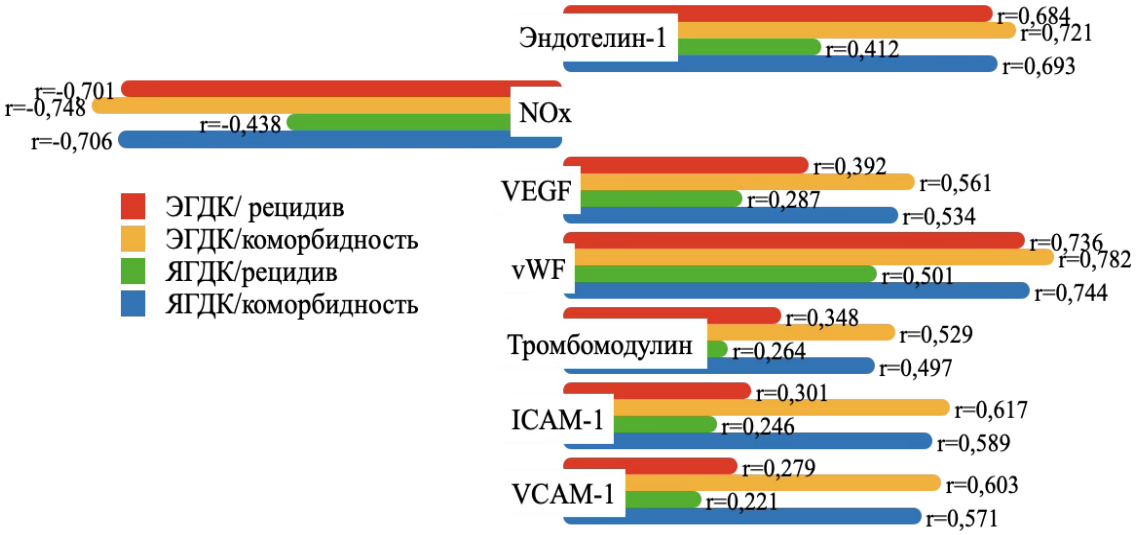


Рисунок 1. **Корреляционная связь показателей эндотелиальной системы периферической крови с выраженностью коморбидности и рецидива ГДК**

Выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем эндотелина-1 и индексом коморбидности как при эрозивных (r=0,721), так и при язвенных ГДК (r=0,693). Аналогично, vWF демонстрировал тесную связь с коморбидным фоном (r=0,782 и r=0,744 соответственно). Примечательно, что связь маркеров ЭД непосредственно с фактом рецидива была максимальной при эрозивных поражениях (для эндотелина-1 r=0,684; для NOx r=-0,701), тогда как при язвенных ГДК она носила умеренный характер.

4. Взаимосвязь ЭД и системы гемостаза

Исследование показало, что системная ЭД тесно сопряжена с активацией коагуляционного каскада, что создает условия для дестабилизации сформированного тромба (рисунок 2).

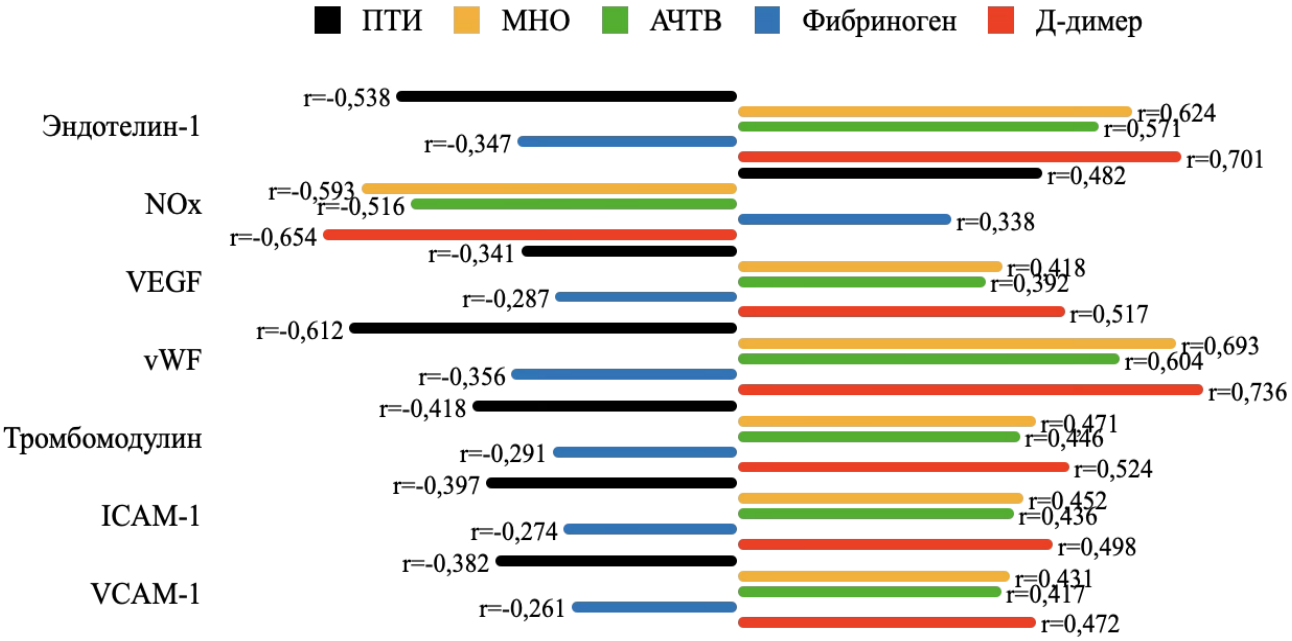


Рисунок 2. **Корреляционная связь показателей эндотелиальной системы периферической крови с показателями систему гемостаза у коморбидных больных с эрозивными ГДК**

Наиболее сильные взаимосвязи установлены для vWF, который продемонстрировал положительную корреляцию с МНО (r=0,693) и уровнем Д-димера (r=0,736), а также отрицательную связь с протромбиновым индексом (ПТИ) (r=-0,612). Уровень эндотелина-1 также показал выраженную прямую связь с Д-димером (r=0,701), что подтверждает роль ЭД в стимуляции процессов внутрисосудистого микротромбообразования и последующего фибринолиза, истощающего факторы свертывания.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что системная эндотелиальная дисфункция у коморбидных больных формирует патологический фон («сосудисто-гемостатический дисбаланс»), который напрямую детерминирует риск рецидива ГДК.

Обсуждение.

Результаты проведенного исследования подтверждают гипотезу о том, что у коморбидных больных с гастродуоденальными кровотечениями (ГДК) системная эндотелиальная дисфункция (ЭД) выступает в роли фундаментального патогенетического фактора, определяющего риск рецидива геморрагии. Традиционный взгляд на патогенез рецидива, фокусирующийся преимущественно на местных факторах (размер язвы, калибр сосуда), в случае с коморбидными пациентами оказывается недостаточным, так как не учитывает «сосудисто-гемостатический дисбаланс», формирующийся на фоне сопутствующих заболеваний.

Ключевым патофизиологическим механизмом, выявленным в ходе работы, является глубокая дезорганизация вазорегуляторной функции эндотелия. Значительное повышение уровня системного эндотелина-1, коррелирующее с тяжестью сопутствующей патологии (r=0,721), свидетельствует о состоянии стойкой вазоконстрикции. В сочетании с выраженным дефицитом оксида азота (NOx), уровень которого у пациентов с рецидивом был в 1,8 раза ниже нормы, это создает условия для хронической ишемии слизистой оболочки. Подобная ишеми-

зация не только препятствует адекватной репарации тканей, но и делает микроциркуляторное русло крайне уязвимым даже к минимальным гемодинамическим колебаниям.

Особого внимания заслуживает роль эндотелиального повреждения в активации коагуляционного каскада. Выявленная сильная прямая связь фактора Виллебранда (vWF) с уровнем Д-димера (r=0,736) и МНО (r=0,693) указывает на то, что поврежденный эндотелий перестает выполнять антитромботическую функцию, становясь источником провоспалительных и прокоагулянтных стимулов. Повышение уровня vWF до 196,2±24,7% у больных с рецидивом эрозивного ГДК отражает массивную десквамацию эндотелиоцитов, что ведет к дестабилизации первичного фибринового тромба.

Сравнительный анализ показал, что роль системной ЭД наиболее критична при эрозивных поражениях желудка и ДПК. Это объясняется диффузным характером поражения сосудистой сети слизистой оболочки при эрозивном процессе, в то время как при язвенных кровотечениях эндотелиальные сдвиги носят более локализованный характер и в меньшей степени зависят от системного статуса. Данный вывод согласуется с исследованиями D.O. Kang и соавт., указывающими на специфичность микроциркуляторных нарушений при эрозиях.

Сформированная нами патогенетическая модель демонстрирует каскад событий: коморбидный фон → хроническая системная ЭД → вазорегуляторный и коагуляционный дисбаланс → нестабильность сосудистого гемостаза → рецидив ГДК. Таким образом, системная ЭД является тем звеном, которое объединяет тяжесть сопутствующей патологии и неблагоприятный исход хирургического лечения.

Выводы.

1.У коморбидных пациентов с ГДК уже на этапе поступления выявляется выраженная системная эндотелиальная дисфункция, интенсивность которой напрямую зависит от тяжести сопутствующей патологии (r=0,693–0,721 для эндотелина-1).

2.Развитие рецидива кровотечения у данной категории больных ассоциировано с критическим нарастанием уровня эндотелина-1 (до 5,9±0,9 пг/мл при эрозивных ГДК) и двукратным снижением продукции оксида азота, что формирует ишемический фон, препятствующий устойчивому гемостазу.

3.Системное повреждение эндотелия тесно сопряжено с коагулопатией потребления, проявляющейся корреляцией уровня фактора Виллебранда с повышением Д-димера (r=0,736) и удлинением АЧТВ, что свидетельствует о несостоятельности защитных функций сосудистой стенки.

4.Выявленные биохимические маркеры (эндотелин-1, NOx, vWF) могут рассматриваться как объективные прогностические критерии риска рецидива геморрагии, что требует интеграции оценки эндотелиального статуса в лечебно-диагностические алгоритмы у коморбидных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barkun A.N., Almadi M., Kuipers E.J. et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. Ann Intern Med. 2019;171(11):805-822.

2. Lanas A., Dumonceau J.M., Hunt R.H. et al. non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18020.

3. Lee H., Choi J., Park S. et al. Transformation of epidemiological structure and clinical outcomes in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. J Gastroenterol. 2020;55(5):484-490.

4. Vara-Luiz F., Silva A., Sousa M. Gastrointestinal bleeding in elderly as a syndrome of polymorbidity: the impact of antithrombotic therapy. Gastroenterol Hepatol. 2021;44(8):550-558.

5. Kawaguchi K., Kurumi H., Takeda Y. et al. Risk factors for rebleeding and mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeding: systemic vs local factors. J Gastroenterol. 2021;56(11):1012-1022.

6. Шаповальянц С.Г., Михалев А.И., Чернякевич С.А. Прогнозирование рецидивов кровотечения из язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):22-30.

7. Arai J., Nishiumi S., Fujigaki S. et al. Chronology of rebleeding and unfavorable outcomes in elderly patients with peptic ulcers. Digestion. 2021;102(3):350-358.

8. Fujishiro M., Iguchi M., Kakushima N. et al. Guidelines for endoscopic management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Dig Endosc. 2022;34(2):447-469.

9. Тарасова Е. Е., Иванов А. И. Клинические исходы неварикозных гастродуоденальных кровотечений и факторы неблагоприятного прогноза у коморбидных больных. Хирургия. 2021; (4):31-37.

10. Alruzug I. M., Bzeizi K. I., Al Otaibi F. et al. The role of comorbid background in shaping the clinical course of upper gastrointestinal bleeding. Saudi J Gastroenterol. 2020;26(1):28-34.

11. Kang D.O., Kim J.Y., Kim Y.S. et al. Endothelial regulation and microcirculatory disturbances in

erosive gastroduodenal lesions. Dig Dis. 2020;38(4): 280-288.

12. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. Acta Physiol (Oxf). 2017;219(1):22-96.

13. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Коморбидность у больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;(10):14-19.

14. Soriani P., Tontini G.E., Neumann H. et al. Modern approaches to the diagnosis and management of peptic ulcer bleeding. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;14(8):665-673.

15. Матвеева Л. В., Капкаева Р. Х., Чумаков П. А. Роль васкулоэндотелиального фактора роста в патогенезе гастродуоденальных язв. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;(5):165-171.

16. Yachimski P.S., Friedman L.S. Gastrointestinal bleeding in the elderly. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(2):80-93.

17. Османов З.Х. Оптимизация эндоскопического гемостаза при язвенных кровотечениях. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;(4): 109-116.

18. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation. 2007;115(10):1285-1295.

19. Nigam G.B., Fathima F., Singh S. et al. UK national audit of upper gastrointestinal bleeding: a multicentre study. Gut. 2022;71(4):760-771.