ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Омаров Магомед Дибирович

Оптимизация лечебно-диагностической тактики у пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки

3.1.9. Хирургия
(Экспериментально-клинические исследования)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Магомедов М.М.

Махачкала 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 14

1.1 Современная тактика хирургического лечения перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки 14

1.2 Видеоэндоскопические методы лечения ПГДЯ 21

1.3 Антибактериальная активность и механизм действия ионов серебра 26

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 28

2.1 Экспериментальные исследования 29

2.2 Экспериментальное моделирование перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки 31

2.3 Группы исследования экспериментальных животных 35

2.4 Методы морфологического и бактериологического исследования 38

2.5 Методы оценки системы гемостаза 40

2.6 Обоснование введения сулодексида при перфоративной гастродуоденальной язве 40

2.7 Клиническое обследование больных 44

2.8 Предоперационные обследования пациентов перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки 51

ГЛАВА III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ИХ РЕЗУЛЬТАТЫ 63

3.1 Результаты послеоперационного лечения экспериментальных животных ПГДЯ 63

3.2 Показатели анализа крови у экспериментальных животных 66

3.3 Показатели биохимического исследования крови у кроликов в послеоперационном периоде 68
3.4 Свертываемость крови у экспериментальных животных при перфоративной гастродуоденальной язве 70
3.5 Морфологические изменения в желудке и двенадцатиперстной кишке после моделирования перфоративной язвы 71
3.6 Морфологическая характеристика желудка и двенадцатиперстной кишки у экспериментальных животных контрольной группы 77
3.7 Результаты экспериментальных исследований с применением П-образного шва с введением сулодексида у экспериментальных животных основной группы..... 82
3.8 Обсуждения результатов лечения экспериментальных животных с введением сулодексида при перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки 86
3.9 Сравнительная оценка бактериальных исследований ПГДЯ у экспериментальных животных основной и контрольной групп..... 87
3.10 Результаты допплеровской флоуметриИ у экспериментальных животных до и после операции 89

ГЛАВА IV. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПЕРФОРАТИВНОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ И ОТКРЫТОЙ ТЕХНОЛОГИИ (собственное исследование) 91
4.1 Общая характеристика обследованных пациентов 91
4.2 Клиническая характеристика у пациентов с перфоративной гастродуоденальной язвой 92
4.3 Сравнительные методы лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки 94

ГЛАВА V. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПЕРФОРАТИВНОЙ ЯЗВОЙ 99

5.1 Динамика сравнительного анализа результатов лечения пациентов и их выздоровления 109

5.2 Предикторы послеоперационных осложений при гастродуоденальной перфорации 119

5.3 Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с гастродуоденальной перфорацией 123

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 130

ВЫВОДЫ 137

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 138

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 139

ЛИТЕРАТУРА 140

ВВЕДЕНИЕ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки представляет собой всемирную проблему здравоохранения.

Во всем мире 4 миллиона человек ежегодно страдают язвенной болезнью (ЯБ), частота которой составляет 1,5 – 3 % (Chung K.T., et al, 2017).

Язвенные перфорации способствуют от 5 % до 20 % осложненных язв с высокой заболеваемостью и смертностью (Munoz Abraham A.S., et al, 2019). Географический характер язвенной перфорации изменяется в зависимости от преобладающего социально-демографического статуса и условий окружающей среды. Факторами риска развития язвенной перфорации являются: курение, алкоголь, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, нерегулярное и острое питание, стрессовый образ жизни и низкий социально-экономический статус (Coco D., et al, 2022; Сажин В.П. соавт., 2015). Задержка лечения >12 ч приводит к трехкратному увеличению смертности, в то время как 24 ч и более – вызывает девятикратное увеличение смертности (Svannesc et al, 2014). По данным (Ревишвили А.Ш. и соавт., 2022) в Российской Федерации, сохраняется высокая госпитальная (12,11 – 13,23 %) и послеоперационная (10,77 – 11,4 %) летальность.

В глобальном масштабе заболеваемость язвенной болезнью в последние годы снизилась (Lanas A., et al, 2017; Sivaramp et al, 2018; Сажин А.В., 2021). Несмотря на это и недавние достижения в диагностике и лечении язвенной болезни, а именно улучшение эндоскопического оборудования, эрадикация H. pylori и введение ингибиторов протонной помпы, такие осложнения, как перфорация язвенной болезни, остаются существенной проблемой здравоохранения. Это может быть связано с увеличением факторов риска развития осложнений язвенной болезни (Сажин А.В. и соавт., 2019., Florev et al., 2018).

Перфорация язвенной болезни – серьезное осложнение, которое поражает в среднем почти 2 – 10 % больных язвенной болезнью [7, 48]. При перфорации язвенной болезни общая смертность составляет 10 % [47, 49], хотя некоторые

авторы сообщают, что она колеблется от 1,3 % до 20 % [9, 14, 23, 66]. Будучи опасным для жизни осложнением язвенной болезни, она нуждается в особом внимании с своевременной реанимацией и соответствующим хирургическим лечением, чтобы избежать заболеваемости и смертности [20, 21].

Совершенствование технологии хирургических операций в лечении ПГДЯ с использованием малоинвазивных видеоэндоскопических технологий является одной из актуальных задач современной абдоминальной хирургии. В последнее десятилетие значительно расширилось представление об этиологии и патогенезе язвенной болезни [12, 37, 41, 51]. Не отрицая таких неспецифических факторов ульцерогенеза, как нарушение питания, вредные привычки, нервно-психические перенапряжения, воздействие на слизистую оболочку желудка некоторых лекарственных препаратов, а также генетическую предрасположенность к гастродуоденальной язве, наличие гастрита, Helicobacter pylori.

В настоящее время ежегодная заболеваемость язвенной болезнью составляет от 0,03 % до 0,19 % во всем мире [18, 37, 106]. Хирургия остается стандартным методом лечения пациентов с ПГДЯ. Преимущества лапароскопического доступа для пациентов с перфоративной язвой хорошо известны даже пожилым пациентам [132, 149]. О первой лапароскопической операции ПГДЯ сообщили Mouret et al. [165]. Лапароскопия ассоциируется с меньшей интраоперационной кровопотерей, улучшением функции легких, уменьшением послеоперационной боли, более быстрым восстановлением функции кишечника, более коротким пребыванием в стационаре и более низкой частотой послеоперационных грыж по сравнению со стандартной открытой операцией [102]. Впоследствии ретроспективные исследования выявили приемлемые исходы лапараскопической технологии при ПГДЯ. Совершенствование технологии хирургических операций в лечении ПГДЯ с использованием малоинвазивных видеоэндоскопических технологий является одной из актуальных задач современной абдоминальной хирургии [114]. Целью нашего обзора была критическая оценка

использования лапароскопического доступа при лечении ПГДЯ, сравнивая его с открытой технологией.

Степень разработанности темы исследования. Анализ отечественной и зарубежной литературы, ее критическая оценка обоснованности видеолапароскопических операций у пациентов с перфоративной гастродуоденальной язвой с осложнениями и развитием различных форм перитонита имеет ряд вопросов, требующих уточнения. Проблема хирургического лечения с ПГДЯ, осложненным перитонитом различной степени тяжести: перитонит ограниченный > 6 ч с момента перфорации и перитонит > 12 ч с интраабдоминальным давлением, – применение лапароскопического ушивания перфоративной язвы от 6 до 12 ч продемонстрировало свою эффективность.

Существуют в отечественной и зарубежной литературе противоречивые результаты исследований, изучающих влияние карбоксиперитонеума на частоту развития спаечного процесса и пневмонии, сепсиса путем увелечения бактериального перитонита (Di Saverio S. соавт., 2014; Магомедов М.М. соавт., 2021).

Для прогнозирования осложнений перформативной язвы желудка двенадцатиперстной кишки используются различные операционно-анестезиологические шкалы, такие, как шкалы Boey, ASA, МПИ (Chung K.T. с соавт., 2017). В зарубежных и отечественных исследованиях имеются сравнения между собой различных шкал для прогнозирования и точности послеоперационных осложнений и летальности с доказательством их хорошей прогностической тонкости.

Создание множества различных шкал для определения точности и прогнозирования является допустимым подходом, когда не существует идеальной шкалы, которая определяет точность прогнозирования различных условий течения болезни и ее осложнений. Все, что не создает определенных трудностей при создании универсальной шкалы прогнозирования.

Цель исследования. Изучить эффективность лечения пациентов перфоративной гастродуоденальной язвы в сравнительном аспекте с оценкой прогнозирования факторов риска осложнения в эксперименте и клинике.

Задачи исследования:

1. Изучить в эксперименте моделированной перфоративной язвы роль нарушения кровообращения на микроциркуляторном уровне и показателей патоморфологических изменений в области язвенного дефекта.

2. На разработанной модели экспериментальной перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки изучить влияние сулодексида на динамику микроциркуляторных нарушений и на репаративный процесс области язвенного дефекта, ушитой П-образным швом, обработанным раствором арговита.

3. Проанализировать результаты лечения больных с общими и местными осложнениями лапараскопической технологии и традиционной хирургической операции при перфоративной гастродуоденальной язве.

4. Изучить клиническое значение прогностических шкал в выборе метода хирургического лечения ПГДЯ с позиции прогноза и факторов риска.

5. Провести сравнительный анализ результатов лечения пациентов с выявлением гастодуоденальной перфорации и изучением непосредственных и отдаленных результатов.

Научная новизна полученных результатов.

1. Выявлено, что ушивание перфоративной язвы после моделирования экспериментальной язвы способствует развитию микроциркуляторных нарушений, следствием которой является снижение динамики репаративных процессов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

2. Вперые установлено, что ушивание перфоративной язвы п-образным швом с введением сулодексида экспериментальным животным способствует устранению микроциркуляторных нарушений и ускорению репоративных процессов в язве (заявка на изобретение № 2023118525 от 14.07.23 г.).

3. В эксперименте и клинике изучено антибактериальное действие ионов серебра, дано обоснование эффективности его использования при ушивании

ПГДЯ при перитоните с целью профилактики инфекции в области хирургического вмешательства.

4. Обоснован системный подход лечения гастродуоденальной перфоративной язвы у 114 пациентов с использованием современных методов диагностики с оценкой их тяжести.

5. Оценена эффективность шкал при ПГДЯ и их осложнений с применением подсчета очков ASA, Boey и МПИ при перфоративной язве, осложненной перитонитом, что может применяться в качестве инструмента для прогнозирования осложнения и летального исхода пациентов.

Личный вклад соискателя в получении результатов научных исследований. Автором сомостоятельно выполнялись оперативные вмешательства больным с перфоративной язвой желудка и двенацатиперстной кишки, выполнил экспериментальную часть работы на 18 кроликах. Организовал и провёл обследования 114 больных с перфоративной гастродуоденальной язвой после выполнения различных операций, рандомизированы, анализированы полученные результаты. Самостоятельно выполнил статистическую обработку полученных результатов, обобщены и проанализированы полученные результаты, подготовлены к печати научные статьи, написана диссертация.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость научного исследования заключается в том, что на основании полученных экспериментальных и клинических данных произведена оптимизация методов лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Современная тактика лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки с учетом российских и международных методических рекомендаций лежит в основе научного исследования, что реализовано в диссертационном исследовании. В настоящем исследовании учтены результаты экспериментальных исследований других авторов и их применение в клинической практике. Сформулированы основные критерии отбора пациентов для проведения традиционных и лапароскопических оператвных вмешательств при перфоративной гастродуоденальной язве. В исследовании оценены такие

параметры, как пол, возраст сопутствующие заболевания, наличие перитонита, осложнений, смертность и критерии в соответствии с классификацией Клавьена – Диндо. Оценена целесообразность и безопасность лапароскопического оперативного вмешательства в лечении гастродуоденальной перфорации у пациентов с критериями перитонита по сравнению с открытым доступом. Проведенная экспериментально-клиническая работа продемонстрировала эффективность лапароскопической технологии лечения ПГДЯ.

Методология и методы исследования. Клиническая картина ПГДЯ, лабораторные методы (общеклинические и биохимические) инструментально-аппаратные методы исследования (обзорная рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ) эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)), КТ, интраоперационная аспирационная pH-метрия) метод оценки послеоперационного болевого синдрома (визуальная аналоговая шкала) оценка послеоперационной качества жизни в ранний и поздний послеоперационный периоды; статистические методы.

При проведении диссертационного исследования были соблюдены существующие стандарты лечения НКР

Положения, выносимые на защиту.

1. Разработанная модифицированная экспериментальная модель перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки является аналогом развития перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки в клинической практике, что позволяет изучить механизмы развития патоморфологических и микроциркуляторных изменений в желудке и двенадцатиперстной кишки.

2. При ушивании перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в эксперименте с применением адаптированных одноименных слоев желудка и кишечной стенки с учетом ее футлярного строения и применением П-шва с обработкой викрила арговитом обеспечивает оптимальные условия для заживления, что позволяет обосновать целесообразность их применения при перфоративной язве в клинике.

3. Введение сулодексида интраоперационно и после операции способствует устранению микроциркуляторных нарушений, ускоряет репоративные процессы в проекции язвы, что позволяет улучшить ближайщие и отдаленные результаты лечения больных с перфоративной гастродуоденальной язвой.

4. Обоснована и доказана эффективность лапароскопических операций у больных с ПГДЯ у пациентов, с риском по шкале ASA I-III, МПИ <26 баллов и прогнозируемую летальность по шкале J. Boey 0-1 балл, диаметр перфорационного отверстия – менее 1,0 см, ширину инфильтративно-язвенного поражения вокруг перфорационного отверстия – менее 0,8 см, что позволяет надежно ушить перфорацию лапароскопическим способом.

5. Применение раствора арговита для профилактики инфекции в области хирургического вмешательства при перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки в эксперименте и клинике, позволил снизить процент послеоперационных осложнений (заявка на патент № 2023118525).

Степень достоверности результатов исследования. Использование адекватных современных методик, обработка полученной информации одномерного и многомерного статистического анализа, позволяющей осуществить коррекцию оцениваемых параметров и вносить правки в отношении действия влияющих факторов.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры хирургии ФПК и ППС с курсом эндоскопической хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России). Хирургическая тактика при патологии органов брюшной полости, брюшной стенки.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании комиссии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России по специальности «Хирургия» и заседании ученого совета ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 20 августа 2020 года).

Диссертационная работа соответствует инициативному плану НИР ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, выполнена в рамках комплексной темы кафедры хирургии ФПК и ППС с курсом эндоскопической хирургии «Совершенствование хирургических способов лечения острой хирургической патологии органов брюшной полости . Диссертационная работа соответствует паспорту научной деятельности- 3.1.9 – хирургия.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, из них 4 – в журналах, рекомендуемых ВАК (заявка на патентт №2023118525 от 14.06.2023).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, который содержит 222 источников, из них 80 отечественных и 142 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 40 таблицами и 28 рисунками.

Внедрение результатов исследования.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу хирургических отделений №1,2,3 ГБУЗ Республиканская клиническая больница СМП г. Махачкала, Кумторкалинской и Гергебильской ЦРБ.

Диссертационные материалы исследования используют в учебном процессе на кафедре хирургии ФПК и ППС с курсом эндоскопической хирургии

Апробация работы. Научные результаты и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены: на заседании общества хирургов Республики Дагестан (Махачкала, 2022 г.); VIII Международном съезде хирургов Юга России (Пятигорск, 2021 г.); Национальном хирургическом конгрессе (25-27 ноября 2022 г., Москва); XX Съезде хирургов Дагестана (Махачкала, 2023 г.); Конференции «Новое в хирургии и кардиологии Дагестана» (Махачка-

ла, 2023 г.); XV Съезде хирургов России, IX Конгрессе московских хирургов (24-26 октября 2023 г., Москва). Диссертационная работа апробирована 13.11.2023 г. на совместном заседании кафедры хирургии ФПК и ППС с курсом эндоскопической хирургии, общей хирургии, госпитальной 1, 2 и факультетской хирургии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.

ГЛАВА I
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФОРАТИВНЫХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Частота ЯБ, осложненной перфорацией, не уменьшается, несмотря на применение современных медикаментозных средств. Широкое внедрение высокоэффективных противоязвенных препаратов, а именно ИПП, блокаторов Н2 – рецепторов, способствовало эффективному лечению больных ЯБ и сокращение числа оперативных вмешательств, однако частота такого осложнения, как перфорация, что требует экстренного хирургического вмешательства, не уменьшилось [12, 37, 41, 48, 51, 102].

Язвенная болезнь (ЯБ) возникает в результате дисбаланса между желудочной кислотой – пепсином, и защитными барьерами слизистой оболочки. Ежегодно она поражает 4 миллиона человек во всем мире [9, 12, 114, 163, 205]. Заболеваемость ЯБ оценивается примерно в 1,5 – 3 % [106]. Систематический обзор семи исследований из развитых стран показал, что ежегодные показатели заболеваемости ЯБ составляет 0,10 – 0,19 % для ЯБ, диагностированных врачом, и 0,03 – 0,17 % на основе данных о госпитализации [18, 106]. Перфорация является серьезным осложнением ЯБ и среди пациентов [6, 14, 16, 38, 102]. Распространенность перфорации у пациентов с ЯБ составляет около 5 % [96, 106]. Установлено, что заболеваемость перфоративной язвой и смертность при данной патологии не имеет тенденции к снижению [64]. Возраст пациентов увеличивает риск летального исхода. Таким образом, среди пациентов > 60 лет летальность была более чем в 15 – 20 раза чаще [96, 161].

За последние 30 лет заболеваемость перфоративной язвой менялась от 11,7 до 23,5 % на 100 тыс. населения, несмотря на эффективность лечения с применением препаратов с противоязвенной терапией [47, 54, 114]. Ежегодная частота перфораций в европейских странах колеблется от 0,004 до 0,014 %, а средневзвешенная по размеру выборки 30-дневная смертность составляет 23,5 % [114].

Хотя перфорация встречается реже, при соотношении перфорация: кровотечение – примерно 1:6, она является наиболее распространенным показателем к экстренной операции и вызывает около 40 % всех случаев летального исхода, связанных с язвой [193].

Неблагоприятные социально-экономические и экологические факторы, повышенный стрессовый фон, недостаточное и несбалансированное питание приводят к росту заболеваемости ЯБ [75, 102, 138, 158, 210]. Все эти факторы являются причиной частых рецидивов и осложненного течения заболеваний и в 31,3–57,9 % случаев сопровождаются потерей трудоспособности и инвалидизации [20, 44]. Наблюдается также расширение возрастных рамок ЯБ, которое у молодых людей составляет 10 –16 % всех случаев, а у лиц старше 60 лет – до 10 – 25 % [57, 70, 135].

Целесообразность хирургического лечения должна быть взвешена с доказательствами того, что увеличение хирургической задержки операции значительно ухудшает хирургический исход [5, 6, 14, 53]. На самом деле, кагорное исследование, проведенное в 2016 году из клинического регистра неотложной хирургии [99] показало, что в течение первых 24 ч после поступления каждый час хирургической задержки после госпитализации был связан с скорректированным снижением вероятности выживаемости на 2,4 % по сравнению с предыдущим часом в течение всего периода наблюдения. Другие исследования подчеркивали важность оперативного хирургического подхода к ПГДЯ: ретроспективное одноцентровое исследование Weledji E.P [216] показало увеличение несостоятельности швов с операцией после задержки > 12 ч, а от язвенной перфорации, перенесших лапаротомию и ушивание прядью сальника в значительной степени был связан с увеличением послеоперационной летальности. Кроме того, систематический обзор [216], выполненный в 2020 году, включая 50 исследований с прогностическими факторами, предоставил убедительные доказательства связи старшего возраста, сопутствующей патологии и использования НПВП или стероидов со смертностью; шок при поступлении, предоперационный метаболический ацидоз, тахикардия, острая почечная недостаточность,

низкий уровень сывороточного альбумина, высокий балл ASA и предоперационная задержка > 24 ч также были связаны с плохим прогнозом. Таким образом, ограничение предоперационной задержки, по-видимому, имеет большое значение [216].

В ходе недавнего мета-анализа, проведенного Siow et al. [187], было осуществлено сравнение лапароскопической и открытой хирургии у пациентов с перфоративной язвой. В общей сложности в мета-анализе приняли участие 131 пациент (63 пациента, перенесших лапароскопическую пластику, и 68 пациентов, перенесших открытую пластику). Однако все включенные исследования были подвержены высокому риску предвзятости. Сравнение показало значительное преимущество лапароскопической пластики при меньшей послеоперационной боли впервые 24 ч после операции и меньшем количестве послеоперационных раневых инфекций [189]. Не выявлено достоверных различий между лапароскопической и открытой хирургией по общей послеоперационной летальности, несостоятельность шовного материала, внутрибрюшных абсцессов и частота повторных операций [36, 39, 75]. Это является наиболее существенным доказательством, представленным до сих пор в литературе, и позволяет предположить, что целесообразно проводить лапароскопический подход для стабильных пациентов и при наличии соответствующих хирургических навыков [23, 25, 26, 27].

Влияние повышенного внутрибрюшного давления и гиперкапния за счет инсуффляции CO2 во время лапароскопии хорошо известны: увеличение интроабдоминального давления, среднего артериального давления, постнагрузки, ЧСС, частота дыхания, пиковое давление дыхательных путей, PaCO2, снижение ударного объема, венозный возврат, сердечный выброс, [202] и исключает лапароскопический подход к гемодинамически нестабильным пациентам или пациентам с выраженной сердечно-сосудистой или легочной сопутствующей патологией.

Ушивание без завязывания узлов было предложено с целью сокращения времени операции и упрощения хирургической техники, что позволило бы ее

беспрепятственно выполнять тем, кто имеет ограниченный опыт лапароскопической хирургии. Однако он не получил широкого распространения из-за своей высокой скорости несостоятельности швов по сравнению с завязыванием узлов. В проспективном исследовании, проведенном с января 1992 по декабрь 1998 года, приняли участие 374 пациента с перфоративной язвой желудка [202]; 219 пациентов были пролечены открытым способом, 109 пациентов получили лапароскопическое восстановление с применением фибринового клея, а остальные 46 пациентов были пролечены лапароскопическим ушиванием язвы. Лапароскопическая репарация фибриновым клеем была первоначально предпринята у 149 пациентов, но 40 пациентов потребовалось перевести на ушивание язвы. Общие коэффициенты конверсии для лапароскопической репарации фибринового клея и лапароскопического ушивания составили 27 и 15 % соответственно. Основными причинами конверсии были большая (>1см) перфорация язвы и невозможность локализации места перфорации. Общая частота несостоятельности после лапароскопической клеевой пластики и лапароскопической шовной пластики составила 16 и 6 % соответственно, а частота повторных операций при клинической недостаточности после лапароскопической клеевой пластики и лапароскопической шовной пластики –10 и 4 % соответственно. С другой стороны, ретроспективное кагорное исследование, проведенное с января 2008 по декабрь 2012 года, показало противоречивые результаты [213]. Пациенты высокого риска с баллами Boey 2 и 3 или с перфорацией более 10 мм были исключены. Временной интервал до приема воды был значительно короче у пациентов, перенесших пластику сальниковой прядью без швов (p = 0,007), а также среднее время пребывания в стационаре (p = 0,007). Все пациенты в обеих группах дожили до конца исследования, и ни у одного пациента не было перитонита после операции. Приведенные выше данные основаны на низкокачественных исследованиях и не позволяют дать рекомендацию по его рутинному применению [202]. Перфоративная язва почти неизменно приводит к перитониту вследствие пролития гастродуоденального содержимого в брюшную полость; это событие несет большое бремя заболеваемости, которое колеблется от

17 % до 63 % и обычно представлено легочными и раневыми инфекциями [66]. Бактерии, участвующие в перитонеальном сепсисе, варьируют в зависимости от этиологии перитонита, включая место перфорации. Они обычно представлены грамположительными, грамотрицательными и анаэробными видами [7]. В начале XXI века в связи с развитием лапароскопической хирургии и применением ИПП появилась возможность малоинвазивной герметизации язвенного кратера, который является источником перитонита, санации брюшной полости, использования эффективных антибиотиков, назначения антисекреторных препаратов и эффективного лечения ПЯ с последующим использованием современных схем, согласно Маастрихтским соглашениям и получением хороших и отличных результатов [122]. С точки зрения многих авторов [40, 48, 61, 63, 211], в основе улучшения результатов хирургического лечения осложнений гастродуоденеальной перфорации, а именно перфорации у больных пожилого и старческого возраста, лежит снижение доли экстренных паллиативных операций и резекции желудка, сопровождающихся большим числом ранних и поздних послеоперационных осложнений, в пользу выполнения органосохраняющих операций.

Значительная частота летальных исходов и функциональных нарушений после хирургического вмешательства позволяет сделать выводы, что резекция желудка у больных пожилого возраста, особенно в экстренной ситуации, не может быть операцией выбора у больных с ПЯ [48, 138].

Большинство иностранных хирургов считают, что резекционные способы не следует широко применять при хирургическом лечении больных с ПЯ в связи с высокой летальностью до 10-12 % [117, 126, 128, 131, 134, 139].

Наиболее распространенным методом хирургического лечения ПЯ в настоящее время остается ушивание из традиционного или лапароскопического доступа. Данные литературы [14] указывают на то, что качество жизни больных, которые были прооперированы по поводу ПЯ, традиционной так и без нее, в срок 2 года и в более отдаленный период, не отличаются, поскольку не было

установлено статистически достоверной разницы между жалобами больных. Качество жизни было идентичным в обеих группах больных.

Перфорация язвы передней стенки ДПК в 3 – 18 % пациентов сочетается с расположением язвы на задней стенке ДПК, так называемые "зеркальные" язвы. Язва задней стенки ДПК, совмещенная с ПЯ передней стенки, привлекает значительное внимание, так как она является причиной возникновения пилородуоденального стеноза после устранения перфорации в отдаленном послеоперационном периоде [43, 63]. При этом задняя стенка ДПК остается практически неподвижной, и деформация возникает за счет ее переднебоковой стенки в направлении слева направо, снизу вверх.

Важным моментом при выборе метода лечения ПЯ является интраоперационная ревизия гастродуоденальной зоны, определяет дальнейший выбор метода лечения гастродуоденальной перфорации. Так, выполнение интрадуоденальной ревизии значительно повышает количество выявленных объединенных язв и их осложнений. П.Н. Косенко и соавторы [28] определили, что у больных с ПЯ ДПК «зеркальные» и циркулярные оказываются интраоперационно в 18 % при выполнении иссечения язвы и дуоденопластика, а пилородуоденальный стеноз определяется практически у 26 % больных. Примерно у 11 % больных с ПЯ ДПК интраоперационно оказывается рубцево-язвенный пилородуоденальный стеноз, «зеркальные» язвы и язвы пенетрирующих. Таким больным рекомендуется выполнять открытые хирургические операции.

Если рассматривать в историческом аспекте методы герметизации ПЯ, то наблюдались следующие этапы.

В 1843 году Edward Crisp описал 50 случаев перфорации гастродуоденальная перфорации и определил ее клинические симптомы. В 1887 году году впервые Johan Mikulicz-Radecki выполнил ушивание ПЯ.

Одним из методов хирургического лечения ПЯ, используемого в мире, является первичное закрытие перфоративного отверстия язвы ДПК прядью большого сальника, которая была описана CJ Cellan-Jones в 1929 и RR Graham в 1937. Данная методика оперативного вмешательства широко внедрена в лапа-

роскопической хирургии ПЯ в западных странах и является основной операцией в сочетании с применением ИПП [82].

С 1980 года лапароскопические малоинвазивные технологии начали внедряться как в плановой, так и в ургентной хирургии. Малоинвазивные лапароскопические технологии при ПЯ позволяют не только идентифицировать патологический очаг, но также позволяют выполнить закрытие перфорации, санацию брюшной полости лапараскопическим способом, как и при традиционной технологии [23, 26, 27, 34, 50, 62, 69, 75, 123, 130, 134, 139, 140, 176, 199, 204].

На современном этапе хирургического лечения перфоративной гастродуоденальной язвы нет единого мнения в вопросе выбора оптимального способа оперативного вмешательства. В условиях ургентной хирургии при лечении осложненных язв перфорацией некоторые клиники берут на вооружение простое ушивание перфоративного отверстия, считая данный способ наиболее приемлемым, или же пропагандируют его как один из этапов хирургического лечения.

Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту ушивания перфоративной язвы и возможность выбора конкретного способа ушивания из обширного арсенала модификаций, адаптированных для различных ситуаций, результаты лечения далеки от желаемых, так как сохраняется высокая послеоперационная летальность, высокий процент стенозов и рецидивов заболевания, а следовательно, и повторных оперативных вмешательств. Неудовлетворенность результатами этого метода лечения заставляет хирургов продолжать поиски более оптимальных способов лечения этого грозного осложнения язвенной болезни.

Впервые лапароскопическая герметизация ПЯ большим сальником и фибриновым клеем выполнил P. Mouret в 1989 году. В 1990 году LK Nathanson выполнил лапароскопическое ушивание ПЯ с дополнительной герметизацией прядью большого сальника [6, 70, 189]. Другие методы включают методы без швов, включающие использование желатиновой губчатой пробки с герметизацией фибриновым клеем или использование эндоскопических методов отсечения, но уровень осложнений и смертности довольно высок, что ограничивает их

использование [213, 216]. Другой минимально инвазивной альтернативой является установка саморасширяющихся металлических стентов и дренажа. Это один из новых вариантов лечения ПЯ, который может использоваться в первую очередь или во вторую очередь для устранения послеоперационной недостаточности шва после операции. Исследование с участием 10 пациентов с ПЯ показало хорошие клинические результаты [93]. Началом программы Fast Track Surgery (FTS) – хирургии считается 90-годы внедряя мультимодальной программы Fast Track Surgery (FTS) – хирургии [2, 72]. Основная цель программы Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) – максимальное ограничение операционной травмы, обусловленной хирургическим вмешательством, устранение послеоперационного болевого синдрома, а также обеспечения быстрого восстановления пациента без сопутствующих осложнений в максимально короткий срок госпитализации. Эти положения разработаны для плановых хирургических вмешательств, но некоторые основные положения также внедряются и используются в ургентной хирургии [2, 3, 160].

1.2 ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПГДЯ

Имеет место применение лапароскопической техники лечения перфоративной язвы. Описано закрытие острых перфораций эндоскопическими клипсами, однако клипсы могут быть неэффективны при перфоративных язвах из-за фиброзной ткани с потерей компетентности. Описаны комбинированные лапароскопические и эндоскопические подходы к закрытию перфоративных язв. У пациентов с тяжелой сопутствующей патологией или несвоевременной диагностикой гастроскопия и установка стенда с последующим рентгенологическим контролем дренажа могут быть альтернативой стандартному лечению. Эндоскопический захват сальника и вытягивание также описывают как эффективное дополнение наряду с аппликацией двенадцатиперстной кишки. Кроме того, эндоскопия также позволяет выполнить биопсию и исключить непроходимость желудочного выхода при больших перфорациях. Несмотря на эти се-

рии случаев, все вышеперечисленные способы не призваны стандартными подходами к перфоративной язве и нуждаются в дальнейшей валидации.

За последние десятилетия в лапароскопической хирургии и значительное развитие различного лапароскопического хирургического оборудования и новых методов анестезиологии привели к повышению безопасности и осуществимости лапароскопических операций [42, 172, 211]. Как следствие, большое распространение минимально инвазивных подходов для выполнения более сложных и требовательных операций наблюдается также в условиях неотложной помощи [86, 102, 125]. Хирургический подход к лечению перфоративной язвы существенно изменился за последние десятилетия. В 1970-х годах чаще выполнялись ваготомия и пилоропластика со всеми рисками, связанными с этим типом операции. Тем не менее, клиническая реальность отличается от результатов рандомизированных исследований сложной серией не вызывающих возражений реальных данных, влияющих на планы лечения. В свете этого чрезвычайно важно определить, каким пациентам подходит лапароскопический доступ [107, 114]. Лапароскопические операции ПГДЯ были описаны еще в 1990 году, но темпы внедрения этого подхода были неясны. В некоторых международных исследованиях сообщалось о частоте лапароскопических операций в диапазоне от 41 до 76 % [168, 181]. Более того, в рекомендациях WSES 2020 лапароскопический подход предлагается в качестве метода лечения первой линии для стабильных пациентов с небольшими язвами при условии, что хирурги знакомы с навыками, и имеется соответствующее оборудование [202]. Лапароскопическое ушивания ПГДЯ показано больным более молодого возраста и пациентам, которые не имеют язвенного анамнеза, при условии отсутствия разлитого гнойного перитонита. Операции с использованием лапароскопической техники у больных с перфоративной язвой двенадцатиперстной кишки на передней стенке с длительностью заболевания не более 12 ч, имеют преимущества в ранний послеоперационный период за операциями, выполненными традиционным открытым способом [52, 86, 88, 102]. Они характеризуются меньшей продолжительностью выполнения, меньшей интенсивностью боли в 3-4

послеоперационные сутки и количеством применяемых доз анальгетиков, уменьшением койко-дня. Также преимуществами лапароскопических операций является лучший косметический эффект и отсутствие послеоперационных вентральных грыж [73, 76, 86]. Многими хирургами в настоящее время ведутся исследования, направленные на оптимизацию техники зашивания ПГДЯ. Наиболее технически сложным моментом лапароскопического ушивания перфорации является интракорпоральных шов, что требует от хирурга специфических умений, при этом нет возможности тактильного ощущения тканей, возможности достичь необходимой герметичности и сопоставления краев дефекта, в некоторых, случаях приводит к прорезывания стенки кишки нитью. Предложено зашивать перфоративное отверстие язвы ДПК однорядным Z-образным швом через 3 троакара с эксттракорпоральным формированием одного конца нити, что значительно повышает тактильное ощущение [20, 70, 72, 87].

Основными клиническими системами оценки, используемыми для прогнозирования заболеваемости и смертности у пациентов с ПГДЯ, являются Boey, PULP Score и Jabalpur score [102]. Они часто используются в сочетании с индексом перитонита Мангейма и ASA для улучшения сравнения тяжести физиологического расстройства [142]. По данным Mirabella et al., смертность в большей степени зависит от факторов риска пациента и агрессивности язвы, чем от хирургического подхода [163]. У пациентов без фактора риска по шкале Boey ушивания перфоративного отверстия по применению малоинвазивных методик должно быть операцией выбора, а увеличение оценки по данной шкале более 2 баллов является предиктом увеличения летальности и послеоперационных осложнений, являются показаниями к применению лапаротомии [153, 87, 88, 152]. Аналогично тому, что выполняли другие авторы, на основе большого количества собранных данных мы ретроспективно рассчитали несколько общих показателей. Общее среднее значение баллов было одинаковым в группах открытым доступом и лапароскопических операций, как до, так и после сопоставления показателей склонности. Крупное английское популяционное когортное исследование Leusink et al. подтвердило, что лапароскопическое лечение ПГДЯ

связано со значительным снижением 30- и 90-дневной смертности, послеоперационной пневмонии и продолжительности пребывания в стационаре [157]. Согласно литературным данным, при перфорации уровень смертности составляет 10 – 40 % [102]. В литературе сообщается, что послеоперационные осложнения обычно возникают в 30 % случаев. По проведенным исследованиям отдельных авторов, уровень заболеваемости соответствует литературным данным с общим уровнем заболеваемости 30,2 %, который снижается до 21 % в случае лапароскопического доступа с простым ушиванием [102, 130, 153]. Более того, тяжесть послеоперационных осложнений статистически отличалась только для двенадцатиперстной кишки C–D 1-2, однако необходимо отметить, что при учете C–D 4 соотношение шансов в группе открытой операции было почти в три раза результативнее. Прогностическая ценность заболеваемости по всем проанализированным показателям была достаточно низкой, эквивалентной вероятности. По литературным данным, когда точность оценок обеспечивалась при прогнозировании смертности, оценка Пульпы и МПИ имели приемлемую точность, при этом первый вид оценки имел наиболее высокое значение AUC [102]. Основной причиной повторной операции после хирургического вмешательства является несостоятельность швов, диаметр язвы (> 2 см) и гнойного выпота брюшной полости [102, 156]. В ряде исследований сообщалось о полезности показателей Boey и PULP score для прогнозирования эффективности лапароскопической пластики ПГДЯ, в то время как Müller G. at all., заявили, что эффективность перехода к открытому доступу можно оценить только интраоперационно [167, 212]. По литературным данным, что касается перехода к открытому хирургическому вмешательству, оценка пульпы и оценка Джабалпура были определены как факторы риска только при PULP score однофакторном анализе, в то время как оценка Boey не была связана с переходом. Согласно литературе за последные пять лет, многомерный анализ показал, что SIRS, уровень тромбоцитов, сывороточный лактат, МПИ и размер язвы были статистически значимыми факторами риска, и основными причинами конверсии являются перфорация задней стенки двенадцатиперстной кишки, которая не позволяла

должным образом осмотреть язву перфорации (> 2 см), тяжелое воспалительное поражение окружающих тканей, спайки и подозрение на опухоль [136, 167]. В свете исследования по доступным кратким обзорам мы не смогли определить действительные причины, потребовавшие перехода к лапаротомии, поскольку собранные данные из многих источников не содержали достаточной информации по этому вопросу. В тактике хирургического лечения больных с перитонитом существует единое мнение, что основным методом является срочная операция, направленная на устранение источника перитонита и санацию брюшной полости [48, 52, 165].

По показаний к дренирование брюшной полости, способов декомпрессии тонкой кишки, видов, частоты продолжительности послеоперационного лаважа брюшной полости, а также критериев его завершения, несмотря на многочисленность научных публикаций, нет единых взглядов [86, 198].

Что касается применения антисептических средств для санации брюшной полости, актуальность проблемы поиска качественных антисептиков обусловила появление большого количества исследований по изучению биологической активности химических соединений. Существует мнение, что внедрение в хирургическую практику динамической лапароскопии способствует решению проблемы рационального дренирования брюшной полости у больных с разлитым, диффузным и местным перитонитом. Разработанные методики пролонгированного лапароскопического дренирования дают возможность не только санировать различные отделы брюшной полости, но и осуществлять прямой визуальный контроль за ходом процессов репарации в области хирургического вмешательства, своевременно диагностировать возможные осложнения в раннем послеоперационном периоде. Методика лапароскопического дренирования и пролонгированного санации брюшной полости позволяет снизить летальность среди больных с перитонитом в 2 раза и значительно улучшить течение послеоперационного периода [189, 196, 199].

Однако краткий обзор позволил обнаружить, что основной причиной конверсии был размер язвы, за которым последовало решение анестезиолога по

медицинским показаниям и технические трудности из-за спаек. Следовательно, переход на открытую операцию следует оценивать только интраоперационно. В сравнительном аспекте течение послеоперационного периода при использовании лапаротомии и лапароскопии существенно не отличается, но реабилитация больных после малоинвазивных видеоэндоскопическим операций проходит быстрее. Поэтому прослеживается некоторый пересмотр тактики ведения пациентов при применении лапароскопических технологий [7, 11, 33, 48, 73, 92, 116].

1.3 АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИОНОВ СЕРЕБРА

С древних времен было известно, что ион серебра эффективен против широкого спектра микроорганизмов. Сегодня ионы серебра используются для контроля роста бактерий в различных медицинских целях, включая стоматологическую работу, катетеризацию и заживление ожоговых ран [83, 98, 100, 112, 120, 164]. Очевидно, что мы сталкиваемся с широким спектром в основном незнакомых применений серебросодержащих препаратов, предназначенных для функционирования в качестве антимикробных биоцидов. Поэтому необходимо выяснить антимикробную активность иона серебра, который широко используется в медицинских целях. Механизм противомикробного действия ионов серебра тесно связан с их взаимодействием с тиоловыми (сульфгидрильными) группами [83, 98, 100], хотя возможны и другие участки-мишени [100, 112, 164]. Устойчивость к антибиотикам стала серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Ситуация усугубляется отсутствием новых лекарств, развитием механизмов резистентности у большинства клинических изолятов бактерий, а также рецидивирующими инфекциями, снижающими эффективность лечения заболеваний. Данные in vitro показали, что комбинации антибиотиков могут быть эффективными, когда микроорганизмы устойчивы к отдельным лекарствам. В последнее время наблюдаются достижения в направлении комбинированной терапии для лечения бактериальных инфекций с мно-

жественной лекарственной устойчивостью. Наночастицы могут проникать через клеточную мембрану микроорганизмов и блокировать важнейшие молекулярные пути, демонстрируя уникальные антибактериальные механизмы. В сочетании с оптимальными лекарственными средствами ионы серебра обеспечивают синергию и могут помочь в регулировании общей угрозы возникновения бактериальной резистентности. Этот обзор содержит стратегии комбинирования антибиотиков для лечения микробных инфекций. Обсуждается потенциал комбинаций антибиотиков с ионами серебра как нового препарата в области противомикробной терапии. Также было высказано предположение, что серебро действует путем связывания с ключевыми функциональными группами ферментов. Ионы серебра вызывают высвобождение ионов K+ из бактерий; таким образом, бактериальная плазма и цитоплазматическая мембрана, которая связана со многими важными ферментами, является важным участком-мишенью для ионов серебра [83, 98, 100, 164]. В дополнение к их воздействию на бактериальные ферменты ионы серебра вызывали заметное ингибирование роста бактерий и откладывались в вакуоли и клеточной стенке в виде гранул [83, 98]. Они ингибировали деление клеток и повреждали клеточную оболочку и содержимое бактерий [100, 112, 121]. Бактериальные клетки увеличивались в размерах, а цитоплазматическая мембрана, цитоплазматическое содержимое и внешние клеточные слои демонстрировали структурные аномалии. Наконец, ионы серебра взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами [83, 98]; они взаимодействуют преимущественно с основаниями в ДНК, а не с фосфатными группами, хотя значение этого с точки зрения их летального действия неясно [83, 100, 112]. Ион серебра может быть получен электролизом металлического серебра или растворением соединений серебра. Известно, что электрически генерируемый ион серебра, по-видимому, превосходит соединения серебра по противомикробной активности [83, 164]. Широкую известность получило применение в хирургии арговита. Применение арговита показано лишь в первой фазе раневого процесса как эффективного антибиотика.

ГЛАВА II
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа представляет собой экспериментально-клиническое исследование. Экспериментальное исследование проведено на базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Экспериментальные исследования проводились в соответствии с требованиями к работе с экспериментальными животными: «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», Федеральный закон «О защите животных от жесткого обращения» от 01.01.1997 г., приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Клинические исследования выполнены на базе клинической кафедры ФПК и ППС с курсом эндоскопической хирургии в ГБУ РД Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи (г. Махачкала), ГБУ РД «Кумторкалинская ЦРБ» и ГБУ РД «Гергебильской ЦРБ».

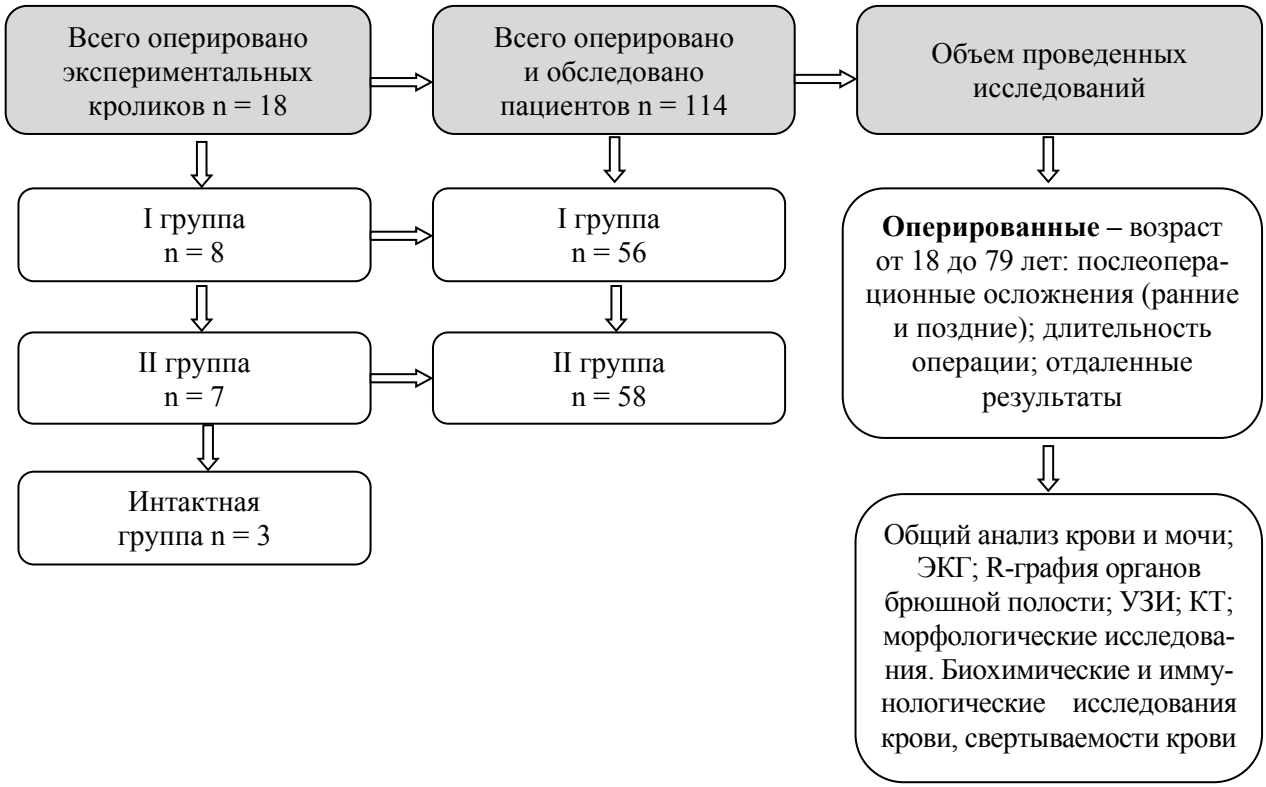


Рисунок 1. Дизайн иссследования

2.1 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной целью нашего диссертационного исследования было экспериментальное моделирование перфоративной язвы обоснование эффективности применения различных видов шва с обработкой арговита и без него в области перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки. Исследование проведено на кроликах обоего пола весом 3500 – 4000 г породы шиншилл. Для выполнения задач исследования был разработан экспериментальная модель перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки. Моделирование перфорации осуществлялось по методике Okabe S (1971). В соответствии с задачами экспериментального исследования оценивали результаты применения викрила с обработкой 5 % раствора арговита и введение сулодексида и без него.

Наше исследование было запланировано и проведено в соответствии нормативнными и локальными актами этического комитета ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России для проведения эксперимента.

Первый этап. Экспиримент проводили у кроликов через сутки после приема пищи при свободном доступе воды. На этом этапе проводилось моделирование перфоративой язвы под внутривенным обезболиванием. В настоящем научном исследовании, чтобы обработать различные методы ушивания перфоративной язвы, были поставлены эксперименты на кроликах в условиях перитонита давностью 12 и 24 ч. Ушивание перфоративного отверстия производилось синтетической рассасывающей нитью викрил 3\0 на атравматической игле после обработки 5 % раствором арговита.

На **II этапе** эксперимента производилась оценка результата ушивания перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях перитонита давностью 12 ч и 24 ч. В первой группе экспериментальным животным на перфоративное отверстие желудка и двенадцатиперстной кишки накладывают два или три П-образных серозно-мышечных шва продольно к оси двенадцатиперстной кишки. Нити натягивают до полного соприкосновения тканей и завязывают один узел, лишь после этого подкладывается прядь сальника над узла-

ми П-образного шва. При затягивании нити исключается возможность прорезывания нити и сужения просвета двенадцатиперстной кишки. После завершения ушивания перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки производят подслизистое введение в две противоположные точки по краям язвы на расстоянии 4 – 5 см по 0,5 мл сулодексида и в проекции фиксированного сальника 0,5 мл. Преимуществом предлагаемого способа является улучшение микроциркуляции в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, коррекция нарушенного терминального кровотока в зоне ушитой язвы, снижение вероятности прорезывания шва за счет уменьшения натяжения в зонах в месте соприкосновения при ушивании. Использование серозно-мышечного шва обработанной 5 % раствором викрила препятствует инфицированию проблемной зоны. Прохождение нити паралельно интрамуральных сосудов не способствует их компрессии. Препарат сулодексид является слабым антикоагулянтом и хорошим ангипротектором, что улучшает микроциркуляцию и неоангиогенез в зоне перфорации и за ее пределами. До введения сулодексида и спустя 25 – 30 минут проведено изучение микроциркуляции в проекции ушитой перфорации и в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки методом лазерной допплеровской флоуметрии.

Во второй группе экспериментальным животным контрольной группы проведено ушивание узловым швом и укрепление шва сальником на ножке, швы накладываются через все слои перпендикулярно по ходу трасмуральных сосудов.

На **III этапе** были изучены результаты операции, лабараторные, морфологические, биохимические, коагуляционные показатели у экспериментальных животных.

Экспериментальные животные и их общая характеристика

Диссертационное исследование было проведено на 18 кроликах породы шиншилл обоего пола массой 3500 – 4000 г. Лабараторные животные содержались в виварии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.

Общее количество экспериментальных животных

Для диссертационного исследования были сформированы группы животных не менее, чем по 8 кроликов, что представляет собой репрезентативную выборку и позволяет получить статистически значимые результаты исследования.

2.2 Экспериментальное моделирование перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки

Суть разработанной модели заключается в определении возможности применения различных методик ушивания при перфорации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у экспериментальных животных. Однако ни одна модель не является общепринятым способом моделирования перфоративного процесса, что определяет невозможным сравнение результатов исследований, которые осуществлены различными учеными. При разработке метода моделирования мы отдавали преимущество тому, что модель обладает простотой использования, может быть стандартизирована и воспроизведена в экспериментальных условиях.

До операции животные содержались в условиях виварий при температуре 24 °С с 12 ч светло-темным циклом и питались водой и кормом.

До и после операции проводилось лабораторное исследование с определением лейкоцитов, эритроцитов, свертываемости крови, биохимическое исследование. Перед операцией и после операции находились под контролем ветеринарного врача. До операции и после операции в течение 24 ч – режим голодания. Все оперативные вмешательства проводились в стерильных условиях. Для обработки до и после операции использовали аквазан и шовный материал викрил 3/0 с обработкой 5 % раствором арговита и без обработки.

Хирургическое вмешательство

Шерсть на передней брюшной стенки сбрили и кожу обработали аквазаном (Рисунок 2). Премедикация с димедролом 1 % – 0,5 мл, атропином 0,1 % – 0,5 мл внутримышечно. В бедренную вену катетиризировали для анестезии. Обезболивание золетилом – 38 мг/кг капельно внутривенно. Верхняя срединная лапаротомия размером 5 см (Рисунок 3).

Моделирование язвы желудка и двенадцатиперстной кишки осуществлялось по модифицированной методике Okabe S [171], которая является общепринятой методикой с химическим повреждением стенки желудка и двенадцатиперстной кишки 75 % раствором уксусной кислоты. Суть методики заключается введением 0,5 мл уксусной кислоты в толщу стенки желудка и двенадцатиперстной кишки подслизистой оболочки.

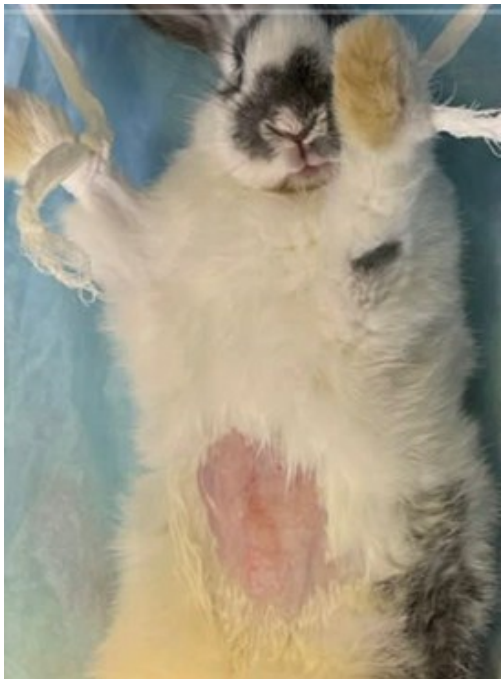


Рисунок 2. Подготовка операционного поля

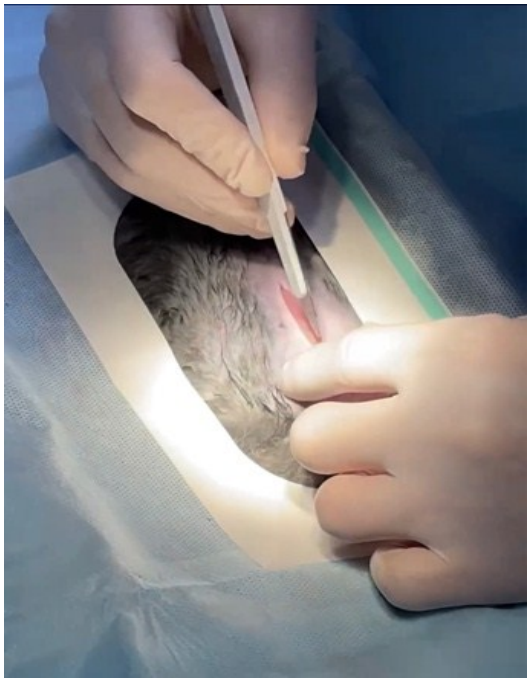


Рисунок 3. Операционный доступ

После инъекции уксусной кислоты спустя 5 – 6 минут в антральном отделе производился прокол через все слои инъекционной иглой 18 G диаметром 1,2 мм (Рисунок 4, 5).

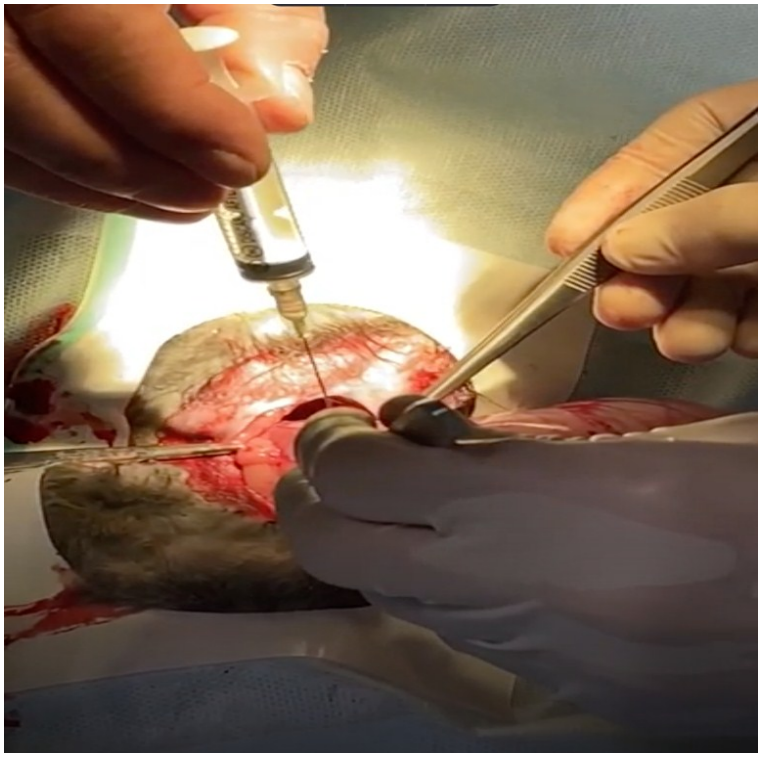


Рисунок 4. Повреждение стенки желудка инъекционной иглой

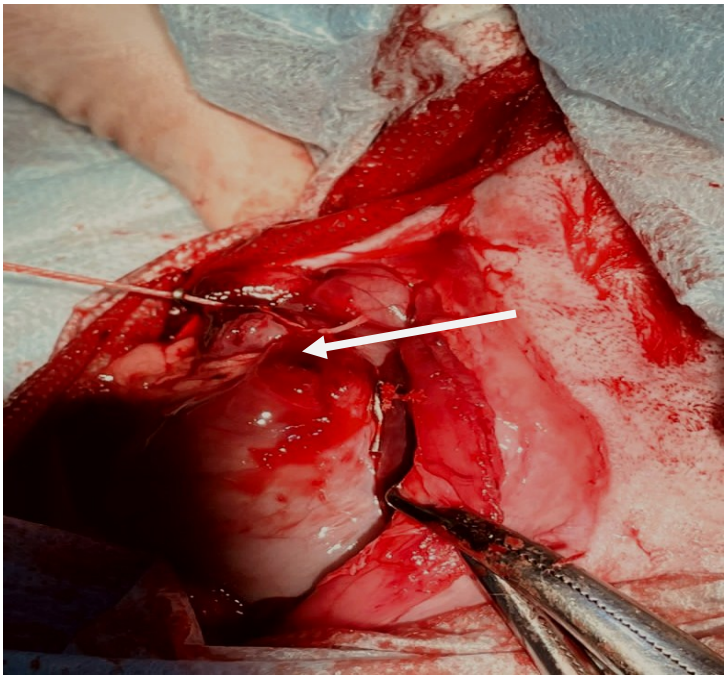


Рисунок 5. Место перфорации двенадцатиперстной кишки

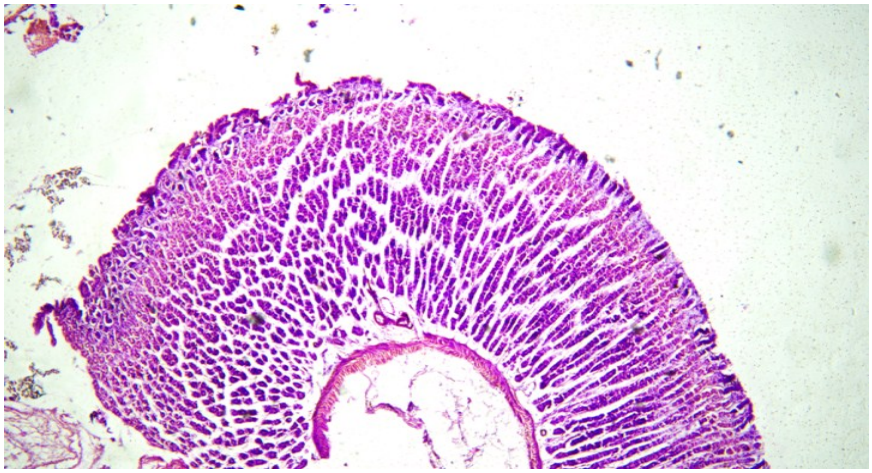


Рисунок 6. Желудок в норме до экспериментального моделирования
Окр. гематоксилин – эозином. ув.40 х10.

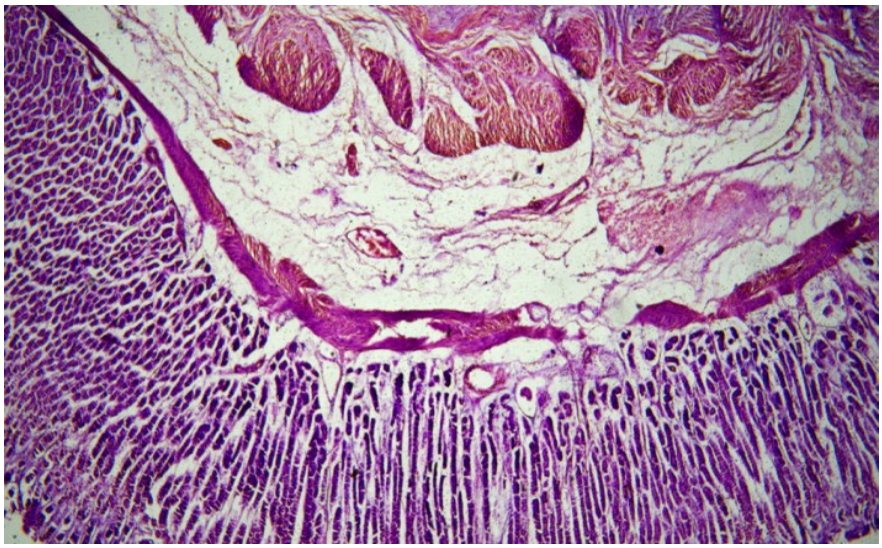


Рисунок 7. Желудок экспериментальных животных
спустя 3 ч после перфорации. Окр. гематоксилин – эозином, ув.40х10.

В подслизистой желудка экспериментального кролика после префорации определяется кровоизлияние в рыхлую соединительную ткань в результате выхода эритроцитов за пределы кровеносных сосудов (Рисунок 7).

В послеоперационном периоде за животными проводили наблюдение. Определяли температуру, частоту дыхательных движений, анализ крови с определением гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, а также биохимические морфологические исследования.

Хирургическая тактика оперативного лечения перфоративной язвы

Спустя 12 ч и через сутки проводили оперативное вмешательство ушивания перфоративной язвы. В качестве аналгетиков применяли кетамик 60 мг/кг и 12 мг/кг ксизалин внутривенно. Для обработки в качестве асептика применяли повидон-йод – 10 % и антибиотик цефепим 100 мг/кг для профилактики инфекции внутримышечно. До ушивания перфоративной язвы спустя 12 ч после перфорации при лапаратомии определялись инфильтрация, кровоподтек и вокруг перфорации серозно-геморрагический выпот. Размер перфорации до 5 – 6 мм (Рисунок 5).

В течение 12 ч с момента перфорации 4 животным проведена операция. На операции был выявлен серозно-геморрагический выпот около 20 – 25 мл. В течение 24 ч с момента перфорации оперативное вмешательство проводилось 4 животным суточным перитонитом. На операции при всрытии брюшной полости было выявлено около 35-50 мл гнойного выпота при суточном перитоните. Сальник был припаян к месту перфорации у 4 животных. Для гистологического исследования брали макропрепарат желудка и двенадцатиперстной кишки у 3 животных.

2.3 Группы исследования экспериментальных животных

В основной части эксперимента животные распределены на две группы.

В первой группе (n = 8) экспериментальным 4 животным применялись П-образные викриловые швы, обработанные 5 % раствором арговита. Интраоперационно введены в подслизистые желудка и двенадцатиперстной кишки и проекции фиксированного сальника сулодексид в количестве по 0,5 мл. Проведено 4 животным ушивание язвы П-образным швом викрилом, обработанным 5 % раствором арговита, но без фиксации сальника.

Во второй группе (n = 7) ушивание перфорации узловым однорядным швом 3 животным без фиксации сальника и 4 ушивания с фиксацией прядью сальника без обработки 5 % раствором арговита.

В основной группе проведена обработка перфоративного дефекта гастродуоденальной зоны 5 % раствором арговита в течение 2 – 3 минут до ушивания. Санацию брюшной полости в контрольной группе проводилась раствором фурациллина после удаления гнойного выпота. В основной группе в начале сушились подпеченочное пространство, боковые каналы живота и малый таз замоченными физиологическим раствором салфетками, а промывание раствором фурацилина не проводилось. Для осуществления способа санации был приготовлен раствор из 5 % арговита и 20 % альбумина в соотношении 2,5 мл 5 % готового раствора арговита и 10 мл 20 % альбумина с добавлением бидистиллированной воды 15 мл. В течение 25 – 30 минут до ушивания в готовом растворе оставляют викрил. Санацию брюшной полости – боковые каналы и малый таз проводили салфетками замоченным раствором 5 % раствора арговита. Антибиотики вводили внутимышечно только контрольной группе, цефотаксимом – 25 мг/кг один раз в сутки. Через 36 ч после операции у 2 животных из группы контрольной и только у одного кролика из группы основной отметили тяжесть общего состояния t0 39 – 40, рвота.

В основной и контрольной группе 3 кроликам с тяжестью состояния проводили релапаратомию путем снятия швов, чтобы наблюдать местные грубые патологические изменения. При вскрытии брюшной полости были обнаружены: девитализированная ткань, умеренное количество гнойного характера экссудат, у 2 кроликов контрольной группы – несостоятельность шва с развитием перитонита. В основной группе у одного кролика – инфильтрат в области сальниковой сумки, несостоятельности швов не обнаружено. В контрольной группе после повторного ушивания проводили санацию раствором диоксида. Спустя 6 ч – летальный исход. В основной группе случаев летального исхода не было после ушивания перфорации. Из края перфорации для гистоисследования взяты кусочки из желудка и двенадцатиперстной кишки. Через 36 ч после перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки мы отобрали для релапаратомии двух животных из контрольной группы с тяжестью общего состояния после ушивания узловым швом с прикрытием сальника. У 1 кролика – инфильтрат в

проекции сальника, и у 1 – абсцесс малого таза. У всех животных для гистологического исследования брали материал. Летальный исход был у одного кролика. После ушивания П-образным швом с обработкой 5 % раствором арговита с введением сулодексида летальность не была выявлена, был обнаружен лишь инфильтрат у 2 кроликов в проекции подпеченочного пространства. На 4 сутки у одного кролика летальный исход с нагноением раны с развитием эвентарации и сепсиса. С макроскопической точки зрения у всех обследованных животных контрольной группы перфорация желудка вызывала ряд серьезных осложнений, а именно: образование множество спаек, покрывающих место перфорации желудка, включая сальник и печень с образованием абсцесса. В основной группе наблюдалось минимальное количество внутрибрюшинного экссудата и нормально выглядящие петли кишечника без изменений, что свидетельствует о благоприятной эволюции по сравнению с контрольной. На Рисунках 8 и 9 представлен процесс ушивания П-образным швом и фиксация сальника над П-образным швом.

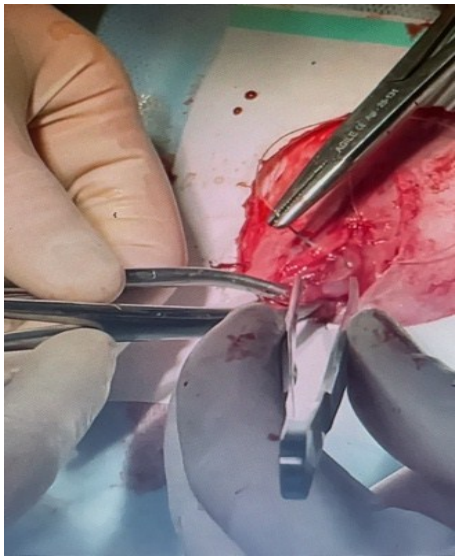


Рисунок 8. Ушивание желудка

Рисунок 9. Фиксация сальника над П-образным швом

На Рисунке 10 показано введение сулодексида в проекции фиксированного сальника, а на Рисунке 11 – завершение операции.

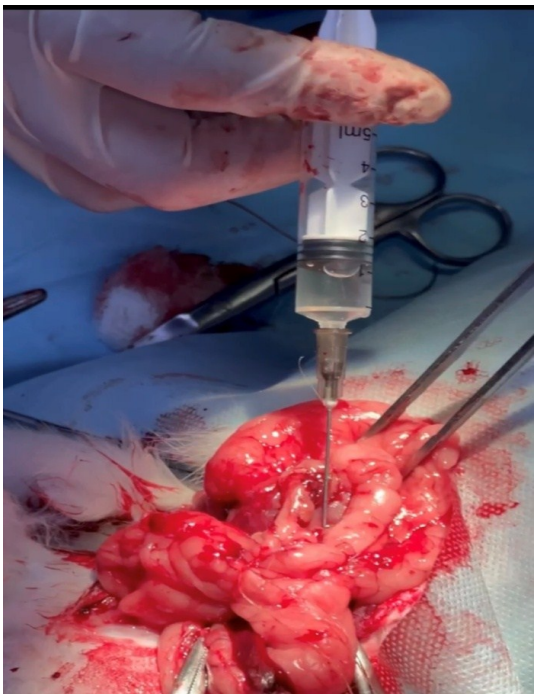


Рисунок 10. Введение сулодексда в проекции фиксированного сальника

Рисунок 11. Завершение оперативного вмешательства после ушивания перфорации

2.4 Методы морфологического и бактериологического исследования

Утром натощак путѐм венепункции из подкожной вены брали кровь до и после операции. Затем забор крови производился в вакуумные пробирки. Для биохимических исследований использовали BD Vacutainer с антикоагулянтом.

Исследования крови проводились на иммуноферментном анализаторе автомате Biochem Analette с использованием диагностических наборов для биохимии фирмы Human. Лабораторные исследования проводилась общедоступным методом и включали показатели гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, гематокрита, а среди биохимических исследований определялись: общий белок, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ; уровень электролитов в крови, мочевина, креатинин, глюкоза крови, показатели системы свертывания крови, группу крови и резус-фактор.

Морфологические исследования проводились на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. В ходе исследования было изучено 50 гистологических препаратов стенки желудка и ДПК. При этом проводилась качественная и количественная оценка патоморфологических изменений в области краев перфорации, проекции швов, а также в окружающих участках стенки кишки, в том числе в ее слизистой оболочке. Морфологическую структуру двенадцатиперстной кишки и стенки желудка на уровне язвенного дефекта изучали при помощи световой микроскопии. Для патоморфологического исследования отдельности изучали фрагменты двенадцатиперстной кишки, иссеченные на расстоянии 3 – 5 см от перфорации. Получение гистологического препарата выполнялось следующим образом: материал фиксированный в 10% растворе нейтрального формалина, сохранял в спиртах восходящей концентрации и фиксировали в парофинови блоки по общепринятой методике. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты изучали при применении световой микроскопии с использованием микроскопа DMRB (Leika, Germany).

В процессе морфологического исследования на срезе стенки двенадцатиперстной кишки определяли численную плотность тканевых нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, плазмоцитов, лимфатических и кровеносных сосудов.

Выражение признательности. Автор благодарен зав. кафедры патанатомии Шахназарову А.М. и главному врачу РПАБ Баллаевой Б.Н. за консультацию и по интерпретации морфологических результатов исследования.

Бактериологические исследования. Культивирование микроорганизмов является наиболее точным способом подтверждения бактериальных инфекций. К сожалению, данный золотой стандарт требует длительного времени и может зависеть от нескольких факторов, включая предыдущее применение антибиотиков. Используемые в настоящее время традиционные маркеры инфекции, такие как уровень СРБ, количество лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов, обладают относительно низкой дискриминационной способностью отличать пациентов с бактериальными инфекциями.

Повышение эффективности диагностики, возможно,заключается в проведении посев из брюшной полости и из раны в различные сроки.

Исследоване обсемененности ушитых швов в области желудка и двенадцатиперстной кишки проводились в лабаратории против чумной станции. Из области ушитого шва путем отпечатков с его поверхности ватным стирильным тампоном брали материал и отправляли в микробиологическую лабараторию. Инкубировали содержимое пробирки при 37^0С в течение суток.

2.5 Методы оценки системы гемостаза

Показатели системы гемостаза показатели у экспериментальных животных до и после моделирования перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Проведены исследования показателей свертывания крови до и после введения сулодексида. Анализы проведены на автоматическом анализаторе гемостаза *STA Compast* (Франция).

Оценки изменения микроциркуляции стенки желудка и двенадцатиперстной кишки после ушивания П-образным швом основной группы до введения сулодексида и после его введения опрелеляли с использованием аппарата ЛАКК-01. Метод базируется на зондировании сигнала, что определяет скорость движения эритроцитов в зондируемом объекте в различных участках желудка и двенадцатиперстной кишки до и после введения сулодексида. Параметрами изучения были: показатель микроциркуляции (ПМ), среднее квадратичное отклонение (СКО) и коэффициент вариации (K v), характеризующий величину колебаний кровотока в изучемом объекте.

2.6 Обоснование введения сулодексида при перфоративной гастродууоденальной язве

В случаях применения сулодексида возможно ускорить заживление ран за счет улучшения микроциркуляции, увеличения неоваскуляризации и уменьшения последующих осложнений. Введение сулодексида и наложения швов обработанной арговитом в место проекции перфорации может ускорить процесс за-

живления ран. Мы предположили, что эта комбинация может помочь в герметизации перфорации поврежденной области за счет формирования неоваскуляризации и клеточной пролиферации, чтобы ускорить заживление язв и потенциально предотвратить рецидив. Поэтому эффект комбинации введения сулодексида и операционного шва, обработанного 5 % раствором арговита, при ушивании перфоративной язвы с высокой вероятностью имеет значение количество фибробластов как один из маркеров процесса заживления. Данное исследование показало значительную разницу в уровнях фибробластов среди групп лечения, в которых наиболее высокий уровень был обнаружен в группе комбинаций применения обработанного шва викрилом и введения сулодексида. Увеличение фибробластов после введения сулодексида было значительно выше, видимо, связанных с увеличением количества коллагена, что приводит к ускорению заживления ран. Также было показано, что положительно регулирует пролиферацию и миграцию клеток, помимо увеличения экспрессии фибробластов. Было предложено, что в механизме заживления ушитой раны путем улучшения реэпителизации, формирования ангиогенеза, роста грануляционной ткани после применения сулодексида. Обозначенный аспект соответствует, по нашему мнению, наблюдаемому значительному повышению уровня коллагена в группе лечения, а также положительной корреляции с уровнями фибробластов. Накопление коллагена существенно влияет на заживление ран. Таким образом, исследование демонстрирует, что комбинация применения сулодексида и обработанная нить викрила 5 % расвором арговита является мерой профилактики несостоятельности шва при перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки.

Заключение. Экспериментальные исследования выполнены на 18 кроликах. Для профилактики несостоятельности шва используется сулодексид как антикоагулянт, что улучшает микроциркуляцию в проекции перфорации. Местная инъекция сулодексида была более эффективной и способствовала заживлению зашитых перфораций желудка и двенадцатиперстной кишки за счет

противовоспалительного процесса, усиленной клеточной пролиферации и более раннего начала грануляции.

Несостоятельность швов перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки может вызвать осложнение и увеличить риск смерти. Было обнаружено, что сулодексид способствует заживлению повреждений органов посредством клеточной дифференцировки и секреции цитокинов, которые стимулируют клеточную пролиферацию и ангиогенез, а также подавляют воспаление. В этом исследовании изучался терапевтический потенциал сулодексида заживления ушитых гастродуоденальной перфорации. Сулодексид, применяемый путем местной инъекции, значительно улучшил заживление перфораций желудка и двенадцатиперстной кишки с уменьшением тяжести адгезии раны и снижением частоты расхождения раны и абсцесса брюшной полости. Повышенная экспрессия трансформирующего фактора роста β1, ядерного антигена пролиферирующих клеток и пониженный уровень интерлейкина 6 свидетельствуют об усилении процесса заживления. Данное доклиническое исследование показывает, что сулодексид может выполнять потенциальную терапевтическую роль. В настоящем исследовании изучались: временная последовательность, гистологические особенности формирования и эволюции экспериментальных язв желудка, вызванных уксусной кислотой, у кроликов. Изменения слизистой оболочки желудка оценивали через 1, 3, 5,7 сутки путем визуального осмотра, количественной и качественной световой микроскопии. После воздействия уксусной кислоты самые ранние морфологические изменения произошли через 5 – 10 минут и состояли из расширения крупных подслизистых вен и артерий и собирающих венул слизистой оболочки. Через 15 минут после введения уксусной кислоты в подслизистых венах и собирательных венулах образовались тромбы, что привело к застою микрососудов и некрозу слизистой оболочки. К 12 ч некротические массы начали отделяться, гистологически характеризующиеся наличием грануляционной ткани на дне и появлением переходной зоны заживления по краям. К 7 суткам наблюдалось увеличение количества грануляционной ткани, а желудочные железы в переходных зонах на краю язвы демон-

стрировали кистозное расширение. Основываясь на обозначенном исследовании, мы пришли к выводу, что ключевой особенностью образования язв, вызванных уксусной кислотой, является раннее повреждение сосудов и микрососудов, которое препятствует заживлению язвы.

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов выполнена в программе STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA). Количественные данные были выражены как среднее значение ± стандартное отклонение (SD), а качественные данные были преставлены по частоте (%). Для анализа мы использовали точный критерий Фишера и Х- квадрат для сравнения качественных данных по частоте распределения. Основываясь на результате теста Колмогорова-Смирнова, указывающего на нормальность распределения данных, мы использовали t-критерий независимых выборок для сравнения количественных данных по каждому полу. Если распределение признака не являлось нормальным хотя бы в одной из двух групп или при неравенстве дисперсий нормального распределения использовался непараметрический дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису. Статистическая значимость результатов Kruskal-Wallis ANOVA позволяла провести парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни, учитывая поправку Бонферрони при оценке значений p. Для описания номинальных параметров использовали абсолютные значения и процентные доли. Сравнения их проводили при помощи критерия $\chi 2$ Пирсона, критерия $\chi 2$ с поправкой Йейтса. Прогностическая оценка сравнительной способности различных анестезиолого-операционных шкал выполнена при помощи ROC – анализа (receiver operating characteristic, кривая ошибок) с подсчетом площади под кривой – AUC (Area Under Curve).

2.7 Клиническое обследование больных

В основу диссертационной работы положен опыт лечения 114 пациентов с ПЯ желудка и двенадцатиперстной кишки, которые были прооперированы в течение 2019 – 2023 гг. на клинических базах кафедры хирургии ФПК и ППС с курсом эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, ГБУ РД Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи (г. Махачкала), ГБУ РД «Кумторкалинская ЦРБ» и ГБУ РД «Гергебильская ЦРБ». Все больные были разделены на 2 рандомизированные и репрезентативные по полу, возрасту и однородностью патологии группы.

После постановки диагноза перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки лечение было стратифицировано в зависимости от тяжести заболевания. Балл Boey, используемый для оценки тяжести заболевания, основан на имеющейся информации о следующих трех критериях: шок при поступлении (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.), тяжелое заболевание (ASA III – V) и отсроченное проявление (продолжительность симптомов > 24 ч). По этой системе оценки пациенту присваивается один балл за каждый положительный критерий с возможными оценками 0 – 3. Пациенты с оценкой Boey 0 – 2 подвергались лапароскопии. Пациенты с оценкой Boey>2 рассматривались для лапаротомии. В основную группу вошло 56 пациентов перфоративной гастродуоденальной язвой (ПГДЯ), которые были прооперированы с помощью малоинвазивной лапароскопической технологии.

В группу контроля включены 58 пациентов, которые были прооперированы с помощью традиционной открытой методики.

В разработанной нами карте фиксировались жалобы, данные анамнеза, результаты объективных и лабораторно-инструментальных методов обследования, клинический диагноз, объем операции, течение послеоперационного периода. На основе собранных данных была создана база данных для последующей статистической обработки.

Показаниями к включению в исследование были:

– ПГДЯ;

– перитонит (по распространенности – местный, диффузный, общий).

Исключения из исследования были:

– стеноз выхода из желудка с перфорацией ДПК;

– наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, которая является противопоказанием к созданию условий для карбоперитонеума;

– беременные.

Все больные были оперированы по ургентным показаниям. Оперативные вмешательства выполнялись под эндотрахиальным наркозом.

Из общего числа больных в основной группе мужчины составляли 43 (76,8 %) в возрасте от 19 до 68 лет. Женщин было – 13 (22,8 %), возрастной диапазон составлял от 30 до 70 лет. Данные представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу

Пол	Основная группа n = 56		Контрольная группа n = 58		Значимость различий
М	43	76,8 %	43	74,1 %	$\chi 2^* = 0{,}051$; $p = 0{,}991$
Ж	13	22,8 %	15	25,9 %	$\chi 2 = 0{,}047$; $p = 0{,}919$
Возраст пациентов	43,6±12,21		45,21±13,31		$t = 0{,}685$; $p = 0{,}28$

Примечание: $\chi 2^*$ – критерий; $\chi 2$ – квадрат; t – критерий Стьюдента для не связанных выборок.

В группе контроля – мужчин было 43 (74,1 %), женщин – 13 (22,4 %). Распределение больных по гендерно-возрастному признаку в группе сравнения представлены в Таблице 2, 3.

Таблица 2

Распределение пациентов по гендерно-возрастному признаку основной группы

Возраст	Пол				Всего	
	мужчины		женщины			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18-20	6	10,7	–	–	6	10,3
20-30	8	14,3	–	–	8	14,3
31-40	10	17,9	3	5,4	13	23,2
41-50	7	12,5	5	8,9	12	21,4
51-60	8	14,3	3	5,4	11	19,6
61-70	7	7,1	2	3,6	6	10,3
Всего	43	76,8	13	23,2	56	100,0

Таблица 3

Распределение больных по гендерно-возрастному признаку контрольной группы

Возраст	Пол				Всего	
	мужчины		женщины			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18-20	4	9,3	–	–	4	9,3
20-30	6	14,0	–	–	6	14,0
31-40	10	23,2	2	13,3	12	20,7
41-50	9	20,9	4	26,7	13	22,4
51-60	11	25,6	4	26,7	15	25,9
61-70	2	4,7	3	20,0	5	8,6
71 и старше	1	2,3	2	13,3	3	5,2
всего	43	74,1	15	25,9	58	100,0

Среди оперированных больных в основной и группе сравнения преобладали мужчины. Следует отметить, что 30 % пациентов были мужчины трудоспособного возраста, которые длительное время работали за пределами основного места жительства на производствах, где применялась физическая работа. Наибольшее число операций выполнялось в возрасте от 30 до 50 лет.

Средний возраст больных основной группы составил 43,61 ± 12,21 лет (ДИ 95 %, 35,60-39,7), группы контрольной – 45,21 13,31 (ДИ 95 %, 42,6-47,8) (Рисунок 12).

Больные с ПГДЯ основной группы были более молодого возраста по сравнению с больными группы контроля.

Время госпитализации больных в хирургический стационар с момента возникновения клинической картины ПГДЯ в основной группе составлял от 1 до 24 ч. Большая часть больных – 27 (48,2 %) госпитализирована от 2 до 6 ч от начала заболевания, от 6 до 12 – 21 (37,5 %), от 12 до 24 – 9 (16,1 %).

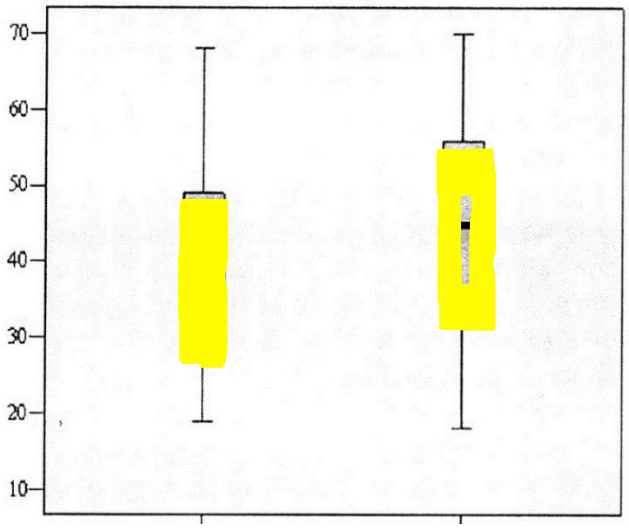


Рисунок 12. Возраст пациентов основной группы и группы контрольной

В группе контроля время госпитализации в < 2 ч от начала заболевания был у 6 (10,3 %) больных, от 2 до 6 ч – 25 (43,1 %) больных, от 6 до 12 ч – 20 (34,5 %), от 12 до 24 ч – 5 (18,6 %), более 24 ч – 2 (3,4 %) больных.

Таким образом, основная доля пациентов была госпитализирована в срок от 2 до 12 ч с момента заболевания.

Распределение пациентов по шкале Boey J. показало, что пациенты в исследуемых группах исходно были сопоставимы по степени тяжести воспалительного процесса при поступлении.

Анализируя виды госпитализации в хирургический стационар, было установлено, что основная часть из 114 пациентов была доставлена скорой помощи – 90,5 % пациентов, госпитализация по направлению с других медицинских учреждений – 6 (5,2 %), самостоятельно обратились за медицинской помощью в больницу – 5 (4,3 %) больных.

Анализ анамнестических данных у пациентов основной группы и группы контроля показал, что у 12 (21,4 %) основной и 15 (25,9 %) пациентов группы контроля отсутствовал язвенный анамнез, до 1 года болели язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки 18 (31,1 %) основной и 19 (32,8 %) больных группы контроля. В 14 (24,1 %) больных основной и 10 (17,2 %) больных группы сравнения возникали периодические боли в верхних отделах живота, с которыми больные не обращались за медицинской помощью.

У пациентов 25 (44,6 %) основной группы и 27 (46,6 %) группы контрольной в анамнезе была диагностирована ЯБЖДК от 1 до 10 лет, из них – 21 (37,5 %) и 23 (39,7 %) больных обеих групп получали противоязвенное терапию по современным схемам (ИПП, при наличии НР – эрадикационной терапии согласно Маастрихтского консенсуса), проходили периодические обследования у гастроэнтеролога, терапевта и находились на диспансерном учете (Таблица 4).

Таблица 4

Продолжительность язвенного анамнеза больных основной группы и группы контроля

Язвенный анамнез	Основная группа n = 56		Контрольная группа n = 58	
	абс.	%	абс.	%
Язвенный анамнез отсутствует	12	21,4	15	25,9
Язвенный анамнез до 1 года	18	32,1	19	32,8
Язвенный анамнез от 1 до 5 лет	12	21,4	10	17,2
Язвенный анамнез более 5 лет	14	25,0	14	24,1

Хронический гастродуоденит, хронический гастрит ранее была обнаружена при эндоскопическом исследовании у 9 (16,1 %) и 11 (19,6 %) больных основной и группы сравнения соответственно.

Диагностика хеликобактерной инфекции ранее проводилась у 11 (19,6 %) больных основной и 12 (20,7 %) больных группы контроля с последующей эрадикационной терапии согласно Маастрихтского консенсуса.

Сопутствующая патология была представлена в основном заболеваниями сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца 9 (16,1 %) и 12 (21,4 %) больных, гипертоническая болезнь – 6 (10,7 %) и 8 (14,3 %), стенокардия – 2 (3,6 %) и 1 (1,9 %) больных в основной и группе сравнения. Также ранее диагностированными были: хронический бронхит – 5 (8,9 %) и 4 (7,1 %) больных, заболевания опорно-двигательного аппарата – 14 (25 %) и 12 (21,4 %), хронический холецистит – 8 (14,3 %) и 8 (14,3 %) больных, хронический пиелонефрит – 7 (12,5 %) и 6 (10,3 %) больных, варикозное расширение вен – 7 (12,1 %) и 6 (10,3 %) и сахарный диабет – 7 (12,5 %) и 6 (10,3 %) больных основной и контрольной группы соответственно (Таблица 5).

Таблица 5

Сопутствующая патология у больных ПГДЯ

Сопутствующие заболевания	Основная группа (n = 56)		Группа контрольная (n = 58)		χ2	P
	абс. 35	%	абс. 32	%	абс.	%
Ишемическая болезнь сердца	4	7,1	5	8,6	0,587	0,479
Гипертоническая болезнь	6	10,7	4	6,9	1,162	0,785
Стенокардия	1	1,8	1	1,7	1,356	0,988
Хронический бронхит	2	3,6	3	5,2	1,045	0,644
Заболевания опорно-двигательного аппарата	7	12,5	5	8,6	2,154	0,410
Хронический холецистит	5	8,9	4	6,9	0,581	0,479
Хронический пиелонефрит	3	5,4	4	6,9	0,256	0,461
Варикозное расширение	7	12,5	6	10,3	0,513	0,411
Сахарный диабет 2 типа	7	12,5	6	10,3	0,513	0,411

Примечание: χ^2* – критерий; χ^2 – Пирсона множественной сравнении.

Основными жалобами у больных при поступлении были: интенсивная боль по всему животу – 54 (96,4 %) больных основной группы и 55 (94,8 %) группы контроля, интенсивная боль в верхних отделах живота – 39 (69,6 %) и 34 (58,6 %) больных в основной и контрольной группе, не интенсивная боль в эпигастральной области – 9 (16,1 %) и 11 (19,0 %), боль в правом подреберье – 4 (7,1 %) и 5 (8,6 %).

Тошнота и рвота отмечались у 28 (50,0 %) и 30 (53,6 %) больных обеих групп. Симптомы раздражения брюшины оказались положительными в 55 (98,9 %) и 56 (96,6 %) больных (Таблица 6).

Таблица 6

Клинические симптомы у больных ПГДЯ

Симптомы	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Симптом Щеткина-Блюмберга	55	98,2	56	96,6
Симптом Делафуа	51	91,1	53	91,4
Напряжение мышц передней брюшной стенки	52	92,9	54	93,1
Интенсивные боли в животе	55	98,2	54	93,1
Интенсивные боли в верхних отделах живота	39	69,6	31	53,4
Боль в правом подреберье с иррадиацией в плечо, лопатку и шею	8	14,3	12	20,9
Боли в правом подреберье	14	25,0	15	25,9

У 39 (67,2 %) больных отмечали появление боли в эпигастральной области за 3 – 4 дня до появления клинической картины перфорации гастродуоденальной язвы.

Интенсивное возникновение симптомов заболевания, анамнез болезни, типичная клиническая картина указывали на перфоративную язву и ускоряли диагностику.

2.8 Предоперационные обследования пациентов перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки

Первоначально всем пациентам с подозрением на ПГДЯ выполнялась обзорная рентгенография органов брюшной полости в прямой проекции, имело целью определения наличия свободного газа в брюшной полости под куполами диафрагмы (симптом Спижарского), который был обнаружен у 45 (80,4 %) пациентов основной и у 47 (83,9 %) больных группы контрольной. Требовали повторной рентгеноскопии после проведения пневмогастрография или ЭГДС 12 (21,4 %) больных основной и 10 (17,2 %) – группы контроля. Проведения КТ исследования нуждались 6 (10,6 %) основной группы и 5 (8,6 %) контрольной группы.

Локализация язвы основной группы при ЭГДС была следующей – у 4 (7,1 %) больных выявлена язва передней стенки ДПК ближе к ее верхнему контуру с перфорацией, у 3 (5,4 %) – по передней стенке ДПК. В группе контрольной было выявлено: язва, локализации передней стенки ДПК у 4 (6,9 %); у 1,7 % – язва передней стенки ДПК с перфорацией и язва задней стенки до 7 мм («зеркальные» язвы). Основными эндоскопическими признаками перфорации язвы – плохое расправление стенок желудка и ДПК, язвенный кратер без дна, отек слизистой оболочки вокруг язвенного кратера, усиление боли в животе при инсуффляции воздуха в полость желудка – были показаниями к прекращению выполнения исследования.

По данным ЭГДС, у больных было установлено размеры ПГДЯ в основной группе: до 5 мм – 4 (7,1 %) больных, от 5 до 10 мм – 3 (5,4 %) больных. В группе контрольной размеры ПГДЯ были следующие: до 5 мм – 4 (6,9 %), от 5 до 10 мм 4 (6,9 %).

У 2 (3,4 %) больных основной группы была выполнена пневмогастрография. Повторное рентгенологическое исследование после эндоскопической пневмогастрография или пробы Хенольта выявило у всех больных обеих групп свободный газ в брюшной полости.

Первоочередной задачей при выполнении УЗИ брюшной полости у больных с подозрением на ПГДЯ было определение наличия свободной жидкости в брюшной полости. Обычно, свободная жидкость в незначительном количестве в подпеченочном и поддиафрагмальном просторах и в большем количестве в малом тазу. При УЗИ исследование у 28 больных основной группы показало следующее – свободная жидкость в брюшной полости не выявлена, только у 8 (14,3 %) выпот в правом боковом канале, а в контрольной группе – у 11 (19%) больных определялась свободная жидкость в подпеченочном пространстве, у 8 (13,8 %) – определялась свободная жидкость в малом тазу, подпеченочном и поддиафрагмальном пространстве.

Свободный газ в брюшной полости при выполнении УЗИ оказывался в поддиафрагмальном пространстве в положении больного на левом боку в виде эхогенной полосы с наличием в ней акустической тени. Место эхогенной полосы менялось при изменении положения тела пациента. Такая акустическая картина наблюдалась у 6 (10,3 %) пациентов основной группы.

Методы клинического исследования

Госпитализированным пациентам с ПГДЯ проводилось комплексное обследование. Перед оперативным вмешательством всем пациентам с диагнозом ПГДЯ использовали шкалу стратификации риска летальности Boey. Оценка Boey является наиболее часто используемой оценкой, но с различной степенью точности. Оценка PULP шкала более точная, но она более сложна и не была применена в нашем исследовании.

В целях объективности тяжести перитонита и уровня эндогенной интоксикации и для прогнозирования риска у пациентов ПГДЯ наиболее часто был применен Мангеймский перитонеальный индекс (Таблица 7).

Лабораторные исследования с определением общего анализа крови и мочи, биохимических показателей таких, как: уровень мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, лактата и СРБ, а также коагулограммы проводили перед хиругическим вмешательством на аппаратах Д×Н500 фирмы Beckman Coulter (США). Биохимический анализ крови выполнялся при помощи аппарата Fuis DRI-CHEM N×500.

Таблица 7

Мангеймский перитонеальный индекс

Фактор риска	Оценка тяжести, баллы
Возраст старше 50 лет	5
Женский пол	5
Наличие органной недостаточности	7
Наличие злокачественной опухоли	4
Продолжительность перитонита более 24 ч	4
Толстая кишка как источник перитонита	4
Перитонит диффузный	6
Экссудат (один ответ): Прозрачный Мугно-гнилостный Каловый	 0 6 12

Исследование включала: рентгенографию, УЗИ, ФГДС, лапароскопию.

Рентгенографию проводили цифровым рентген-аппаратом General Electric DR-F (Китай). Ультразвуковое исследование проводили на ультразвуковом сканере Mindray Resona 6 (Китай). При исследовании использовался конвексный мультичастотный датчик со средней частотой 7МГц. Кроме того, для выделения пациентов с ФГДС нами проводили исследования на аппарате видеогастроскопе EG 2990ZI (Япония). В ходе исследования оценивались: локализация, размеры язвы и размеры перфорации, а также выявления ее осложнений.

Использование лапароскопии проводилось по необходимости в связи с диагностической целью при несоответствии клиники перфоративной язвы.

Преимуществом диагностической лапароскопии была оценка язвы и ее характер, определение распространенности и характера перитониального выпота и решения с учетом шкал оперативного вмешательства.

Данные дооперационных и послеоперационных лабораторных исследований с первых по пятые сутки описаны в Таблице 8. До операции уровни СРБ, креатинин, АСТ и АЛТ были значительно выше в группе с тяжелыми осложне-

ниями. Кроме того, уровни гемоглобина и альбумина были значительно ниже в группе с тяжелыми осложнениями.

Таблица 8

Лабораторные данные до и после операции,
в зависимости от тяжести состояния пациентов

Показатели послеоперационного течения			**Сутки**			
			1	**2**	**3**	**5**
Показатели	Тяжесть состоя-ния	До операции	После операции			
Креатинин (мг/дл)	Легкое Тяжелое р-значен.	1,07±0,78 1,30±0,63 0,076	0,98±0,63 1,54±0,88 0,005	1,02±0,79 1,42±1,04 0,127	0,89±0,64 1,59±1,50 0,049	0,86±0,58 1,62±1,47 0,028
Гемоглобин (г/дл)	Легкое Тяжелое р-значен.	13,3±2,2 11,4±2,3 0,009	11,9±2,35 10,7±2,4 0,062	10,8±1,5 10,5±1,9 0,311	11,2±2,1 10,1±1,7 0,058	11,5±2,6 10,1±1,7 0,02
Альбумин (г/дл)	Легкое Тяжелое р-значен.	3,5±0,7 2,5±0,7 < 0,001	3,0±0,5 2,6±0,4 0,005	2,9±0,4 2,8±0,3 0,446	3,0±0,4 2,7±0,4 0,033	3,2±0,4 2,7±0,4 0,009
АСТ (МЕ/Л)	Легкое Тяжелое р-значен.	27,4±16,7 123,9±222,1 0,001	27,9±15,6 140,1±250,1 0,001	23,6±11,6 167,4±463,8 0,113	21,0±12,4 148,6±399,9 0,01	22,7±18,9 49,4±63,7 0,099
АЛТ (МЕ/Л)	Легкое Тяжелое р-значен.	21,5±13,4 77,4±103,5 0,005	21,7±12,3 72,6±91,8 0,001	15,1±8,0 68,6±147,5 0,006	15,2±7,9 68,1±156,7 0,011	15,3±9,6 32,4±38,4 0,144

В период наблюдения альбумин был значительно ниже в группе тяжелых пациентов, а АСТ и АЛТ были значительно выше и нормализовались только на 5-6 сутки после операции. Уровень креатинина был значительно выше в группе с тяжелым состоянием пациентов и ухудшился в течение послеоперационного периода, при этом значительно более высокий уровень наблюдался на 5 и 7 сутки послеоперации. Уровень гемоглобина был стабильно выше в группе с легкими осложнениями до и после операции. Глюкоза не показала значимой разницы между двумя группами. Однако уровень глюкозы стабильно сохранял-

ся в группе с легкими осложнениями в течение послеоперационного периода, в то время как в группе с тяжелыми осложнениями он повышался.

Динамика показателей лейкоцитоза, нейтрофилов, уровень С-реактивного белка в качестве маркеров ПГДЯ и его осложнения

Показатели общего анализа крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево) во многих случаях является основанием для установления диагноза ПГДЯ и, соответственно, хирургического вмешательства.

С целью оценки и сравнения показателей лейкоцитоза, общего числа нейтрофилов и уровней СРБ у пациентов с подтвержденным диагнозом ПГДЯ основной и контрольной группы, а также наличием перитонита применяли ROC кривую с определением AUC, LR, значение чувствительности, специфичности, ППЦ и НПЦ.

Результаты лабораторного обследования пациентов в зависимости от формы перитонита по сравнению с основной и контрольной группой представлены в Таблице 9.

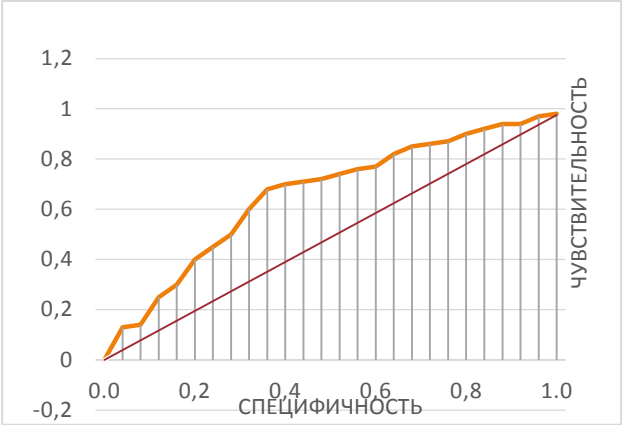
Результаты определения ROC кривой для этих показателей представлены на Рисунке 13.

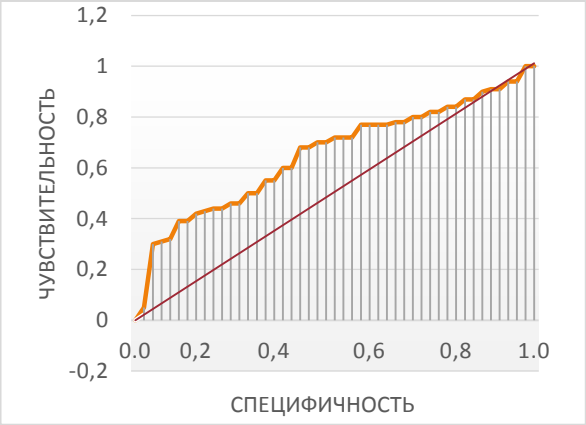
Таблица 9

Показатели лабораторного обследования (M±ш)

Показатель	Основная группа (n = 56)	Контрольная группа (n = 58)	Значимость различий
Лейкоциты (на 109/л)	11,82* ± 0,48	12,01* ± 0,59	t = 1,289, p = 0,09
Нейтрофилы (%)	81,26 ± 1,43	88,95 ± 1,97*	t = 1,281, p = 0,08
СРБ (мг/дл)	6,59 ± 0,14	6,83 ± 0,16*	z = 1,598, p = 0,09

Примечание: * t – критерия Стьюдента, * z – U критерий Манн-Уитни.





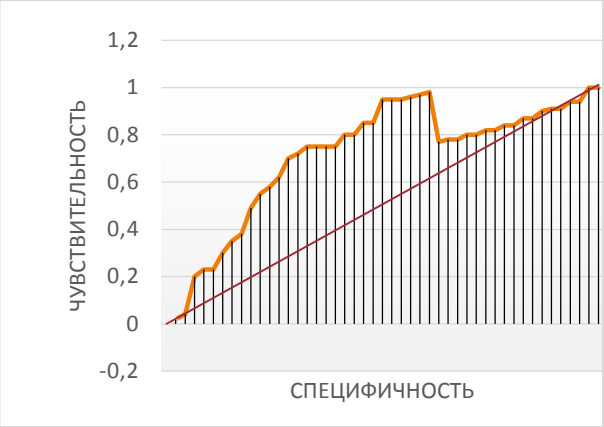


Рисунок 13. ROC-кривые по диагностике. (А) лейкоцитоз. (Б) количество нейтрофилов. (В) уровень СРБ

Значение AUC, отражающее точность показателей для диагностики, составляло: для лейкоцитоза – 0,653 (p = 0,005), количества нейтрофилов – 0,738 (p = 0,000) и для СРБ – 0,649 (p = 0,009). Все эти результаты соответствуют оценке «среднее».

Таким образом, наибольшую точность по диагностике ПГДЯ, по данным AUC, обнаруживает количество нейтрофилов, зато уровень СРБ и количество лейкоцитов имеют низкую точность.

По данным ROC кривых, предельные показатели для определения прогностической значимости этих лабораторных маркеров в целях диагностики ПГДЯ составили: 10,5 х 109/л – для лейкоцитоза > 75 % – для количества нейтрофилов и > 4,0 мг/дл – для СРБ.

Результаты определения прогностической ценности этих лабораторных маркеров представлены в Таблице 10. Данные результаты подтвердили, что для диагностики ПГДЯ большее значение имеет количество нейтрофилов, чем лейкоцитоз и уровень СРБ.

В то же время показатели LR (+) свидетельствуют о неубедительности изменения нейтрофилов или редко существенно изменяют вероятность лейкоцитов и СРБ.

Таблица 10

Прогностическая ценность количества лейкоцитов, нейтрофилов и показателя СРБ для диагностики ПГДЯ

Показатель	Лейкоциты	Нейтрофилы	СРБ
Чувствительность	71,1 %	86,5 %	63,7 %
Специфичность	69,3 %	45,2 %	69,6 %
ППЦ	49,8 %	78,7 %	65,6 %
НПЦ	16,2 %	14,1 %	26,3 %
LR +	8,59 %	2,39 %	3,91
LR-	0,68 %	0,38 %	0,78

Примечание: ППЦ – прогнотическая ценность; НПЦ – непрогностическая ценность; LR+ – отношения правдоподобия; LR- – отношения правдоподобия.

Наличие развитой боли, диффузного напряжения мышц передней брюшной стенки и высокого лейкоцитоза не у всех пациентов свидетельствует о развитии перитонита.

Для определения прогностической ценности количества лейкоцитов, нейтрофилов, уровня СРБ и креатинина в целях диагностики с поступлением позже 24 ч с развитием перитонита ПГДЯ. Значения AUC при диагностике ПГДЯ отражены в Таблице 11 и на Рисунке 14.

Таблица 11

Значение AUC для диагностики

Показатель	Лейкоцитоз	СРБ	Уровень креатинина
AUC	0,588	0,781	0,801
P	0,184	0,000	0,000

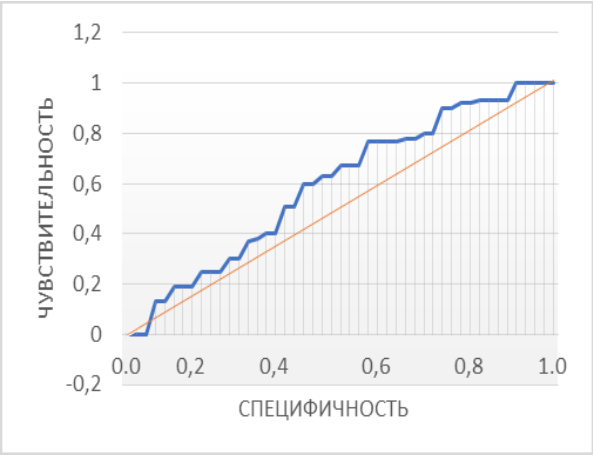


Рисунок 14. ROC-кривые по диагностике ПГДЯ. 1. Лейкоцитоз. 2. Уровень СРБ. 3. Креатинин

Полученные результаты свидетельствуют, что среди всех показателей худшие значение имеет количество лейкоцитов (0,588 – неудовлетворительно). Значения числа уровня СРБ и креатинина соответствуют хорошим результатам – 0,741 и 0,881 соответственно. Основываясь на этих предельных значениях, определенная прогностическая ценность количества лейкоцитов, уровня СРБ и

креатинина для предоперационной диагностики ПГДЯ у пациентов, поступивших позже 24 ч с момента заболевания (Таблица 11).

Диагностические критерии обследованных пациентов ПГДЯ с изучением анамнеза, физикального обследования лабораторного и инструментального исследования с определением чувствительности и специфичности (Таблица 12).

Таблица 12

Анамнез пациентов ПГДЯ при поступлении

Методы исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %	П	О	Р
Язвенная	85,0	78,0	14,0	99,0	12,1
болезнь	75,9-87,0	41,0-47,6	92,3	19,2	2,8
Боль в животе	62,6-88,0	30,0-61,9	93,2	16,7	–
Тошнота и рвота	74,1-88,0	19,0-47,6	92,8	19,6	–
Вздутие живота	18,0-56,3	38,0-90,0	88,2	9,5	–

Примечание: П – положительная прогностическая ценность; О – отрицательная прогностическая ценность; Р – относительный риск.

Клинические показатели обследованных пациентов представлены в Таблице 13.

Таблица 13

Клинические показатели при обследовании пациентов

Исследуемые показатели	Чувствительность, %	Специфичность, %	П	О	Р
Вздутый живот	67,0-88,0	44,0-96,0	39,0	99,0	13,1
Болезненность в животе	69,0-88,0	72,0	10,0	,0	–
Дефанс	33,0-63,0	47,0-60,0	5,0	97,0	–
Отсутствие перистальтики кишечника	42,0-76,0	28,6-88,0	22,0-86,8	16,7-99,0	–

Примечание: П – положительная прогностическая ценность; О – отрицательная прогностическая ценность; Р – относительный риск.

Показатели иструментального исследования отражены в Таблице 14.

Таблица 14

Инструментальные исследования

Лабораторные исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Рентгенограмма	79,0-83,0	69,1-71,2	85,7-88,1
КТ	90,0-94,0	67,0-83,0	75,0-82,0
ФГДС	91,0-95,0	91,0	90,0-95,0
УЗИ	76,0-89,0	97,0	99,0-100,0

Кроме того, определяли чувствительность, специфичность, положительную (ППЦ) и отрицательную прогностическую ценность (НПЦ) показателей. Также определяли коэффициент вероятности (Likelihood Ratio – LR). Выделяли положительный (LR +) и отрицательный (LR-) коэффициент. Показатели LR определяли по формулам:

LR (+) = Чувствительность / [1– Специфичность]

LR (-) = [1 – Чувствительность] / Специфичность

Чем больше были значения LR (+), тем лучше результаты маркера для диагностики, и чем меньше значение LR (-), тем лучше результат для исключения заболевания. Критерии оценки LR приведены в Таблице 15.

Таблица 15

Критерии оценки значений LR

Значение LR	Оценка
LR (+)> 10 LR (-) <0,1	убедительные изменения
LR (+) 5-10 LR (-) 0,1-0,2	умеренные изменения
LR (+) 2-5 LR (-) 0,2-0,5	неубедительные изменения
LR (+) 1-2 LR (-) 0,5-1	Редко существенно изменяют вероятность

Таким образом, результаты наших исследований показали, что ROS кривая может использоваться в сочетании с результатами объективного и инструмен-

тального обследования как маркер наличия перфоративной язвы с развитием перитонита.

Обсуждение. При поступлении пациентов позже 24 ч уровень СРБ исследуемых групп был значительно выше. Уровень СРБ 50 мг/л характерно для синдрома системной воспалительной реакции, что может быть прогнозом для диагностики инфекции при госпитализации в отделение интенсивной терапии. При использовании СРБ в качестве контрольной точки положительная прогностическая ценность СРБ при диагностике составила 63,7 % против отрицательной прогностической ценности в 80,5 %. Количество лейкоцитов в основной группе существенно не отличалось от количества лейкоцитов в контрольной группе (11,6 ± 6,6 × 109/ л против 10,9 ± 5,2 × 109/л). Количество лейкоцитов ниже 4,0 × 109 /л или выше 12,0 × 109/л используется при определении синдрома системного воспалительного ответа. В исследуемой контрольной группе у 5/58 пациентов количество лейкоцитов было ниже 4,0 × 109/ л, а у 48/58 пациентов количество лейкоцитов было выше 12,0 × 109/ л (чувствительность 61,3 %). В основной группе не было пациентов с количеством лейкоцитов ниже 4,0 × 109/л, а у 12/56 пациентов количество лейкоцитов превышало 12,0 × 10 9/л (специфичность 62,3 %). Аналогично, не наблюдалось существенной разницы в количестве нейтрофилов между контрольной группой и основной группой (12,1 ± 6,1 × 109/ л против 10,7 ± 5,1 × 109/л). В основной группе у 15/56 пациентов количество нейтрофилов превышало произвольно установленную пороговую величину 10,0 × 109/л (чувствительность 86,6 %) против 17/58 пациентов в контрольной группе (специфичность 45,7 %). Количество лимфоцитов в контрольной группе было значительно ниже по сравнению с основной группой (0,8 ± 0,5 × 109/ л против 1,2 ± 0,7 × 109/ л; $P < 0,0001$). В контрольной группе у 4/58 пациентов была абсолютная лимфоцитопения (чувствительность 73,9 %) против 9/58 пациентов в осовной группе (специфичность 67,6 %).

В качестве численного инструмента для исследования переменных применялись однопробный критерий Стьюдента и критерий Хи-квадрат: среднее значение, медиана, доверительный интервал (O), средняя разница (MD), степень

свободы (df). Для категориальных данных применялся непараметрический критерий. Связь между числовыми и категориальными данными исследуемых переменных оценивалась по площади под кривой оператора приемника. ROC-анализа для оценки эффективности модели по AUC.

Анализ нормальности распределения изучаемых показателей вычислен с помощью теста Шапиро-Уилка, а парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни. Относительный риск выражался отношением шансов (OR) и 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Соответствующий балл был установлен в соответствии с коэффициентом β каждого фактора риска, а сумма баллов каждого фактора риска составляла общий балл риска пациента. Диагностическую эффективность системы оценки оценивали по площади под кривой ROC (AUC). AUC колебалась от 0,5 до 1,0. При этом значение $p < 0,7$ указывало на низкую диагностическую ценность; значение $p = 0,7 – 0,9$ указывало на умеренную диагностическую ценность; значение $p > 0,9$ указывало на высокую диагностическую ценность. Кроме того, было проведено для каждого из показателей ASA, МИП и Boey, чтобы сравнить показатели точности по всем моделям. Различия считались статистически значимыми при ($p < 0,05$).

ГЛАВА III
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ИХ РЕЗУЛЬТАТЫ

Суть разработанной экспериментальной модели заключается в определении возможности ушивания места перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки различными способами в сравнительном аспекте. После операции проводили лабораторные исследования с определением лейкоцитов, эритроцитов, а также биохимическое исследование. Перед операцией и до операции исследуемые животные находились под контролем ветеринарного врача. После операции в течение 24 ч – режим голодания. Все оперативные вмешательства проводились в стерильных условиях. Для обработки до и после операции использовали аквазан и для ушивания перфорации шовный материал викрил 3/0.

3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПГДЯ

Экспериментальным животным с перитонитом лечение проводилось путем введения цефазолина 100 мг внутримышечно 2 раза в сутки, метрогила 5 мг внутривенно 2 раза в сутки. Инфузионная терапия включала введение растворов (0,9 % натрия хлорид, 5 % растворов глюкозы) в объеме 100 мл в сутки после завершения операции. Обезболивание: кетарол 0,3 мл с димедролом 0,5 мл. В основной группе лечение идентичное за исключением антибиотика.

Исследование основной группы показало, что массивного спаечного процесса не выявлено после операции с применением разработанной методики (Рисунок 15).

После выведения 4 животных из эксперимента на 14-е сутки и макроскопической оценки спаечного процесса проведено изъятие желудка и двенадцатиперстной кишки со спаечным макроконгломератом. Макроскопическая картина у подопытных животных основной группы: сосуды всех прослоек желудка и двенадцатиперстной кишки умеренно полнокровные, явления видимого стаза и тромбоза в сосудах нет, были визуализированы единичные спайки в области

послеоперационного рубца, представленные сальником, однако явления механической кишечной непроходимости отсутствуют.

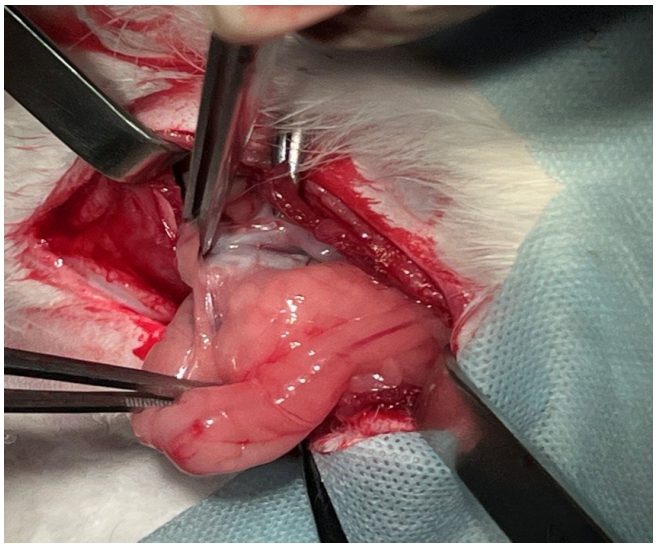


Рисунок 15. На 14 сутки после ушивания перфорации основной группы животных в стадии перитонита

В период наблюдения животные были активны, передвигались в клетке, объемы потребления пищи и жидкости, поведение не отличались от интактных животных. В связи с ухудшением состояния у 1 кролика основной группы была проведена релапаротомия, несостоятельности швов не обнаружено, однако был обнаружен инфильтрат подпеченочном пространстве, проведено консеративное лечение с назначением антибиотика. Летальных случаев в послеоперационном периоде у кроликов основной группы с развитием несосоятельности после ушивания не отмечалось. Поведение животных основной группы не менялось в течение всего периода наблюдения. В контрольной группе у 3 животных было отмечено вздутие живота, отсутствие стула, уменьшение двигательной активности и объема потребляемой пищи, что было интерпретировано как явления несостоятельности шва. При вскрытии брюшной полости у 2 кроликов после ушивания развился разлитой гнойный перитонит и у одного животного наблюдался подпеченочный абсцесс. У этих животных в области проекции фиксированного сальника был обнаружен некроз и инфильтрация, в области перфорации двенадцатиперстной кишки – несостоятельность шва, что привело к ле-

тальному
исходу 3 кроликов.

На 7 сутки эксперимента повторно был оперирован 1 кролик контрольной группы. При вскрытии брюшной полости определяли небольшое количество серозного гнойного выпота, лечение которого было проведено ушиванием без обработки викрила арговитом. При ревизии брюшной полости был выявлен поддиафрагмальный абсцесс. Вскрытие и дренирование. Производили фотосъемку выявленных изменений. Для гистологического исследования материал фиксировали в 10 % растворе формалина в течение 2–3 суток. После фиксации вырезали кусочки для гистологического исследования. Гистологические срезы толщиной 3 – 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по методу Ван Гизона.

У экспериментальных животных основной группы после операции были обнаружены осложнения у 1 кролика с последующим летальным исходом. Нагноения послеоперационной раны с развитием эвентрации и перитонита. Несостоятельность ушитой раны выявлено не было. В послеоперационном периоде экспериментальные животные находились под ежедневным наблюдением. Осмотр проводился с учетом того, что есть локальная воспалительная реакция с появлением отека, экссудации, температурной реакции в области операции. Температуру измеряли термометром NF-3102.

В первые сутки после операции у всех экспериментальных кроликов состояние было угнетенным, температура тела находилась в пределах 39,4 – 40,8 °С (Рисунок 17). При клиническом наблюдении в течение 5 – 6 ч послеоперационного периода животные были малоподвижны, спустя 6 ч – активность и подвижность восстановились в полном объеме. Послеоперационная рана зажила на 6 – 7 сутки у 6 животных основной группы, у 2 кроликов при том прослеживалось нагноение раны. Среди экспериментальных животных контрольной группы нагноение раны было выявлено у 4 животных. Все сроки наблюдения и общее состояние животных оставались удовлетворительным. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами был исполь-

зован непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). На Рисунке 16 отображена температурная реакция 1-7 сутки.

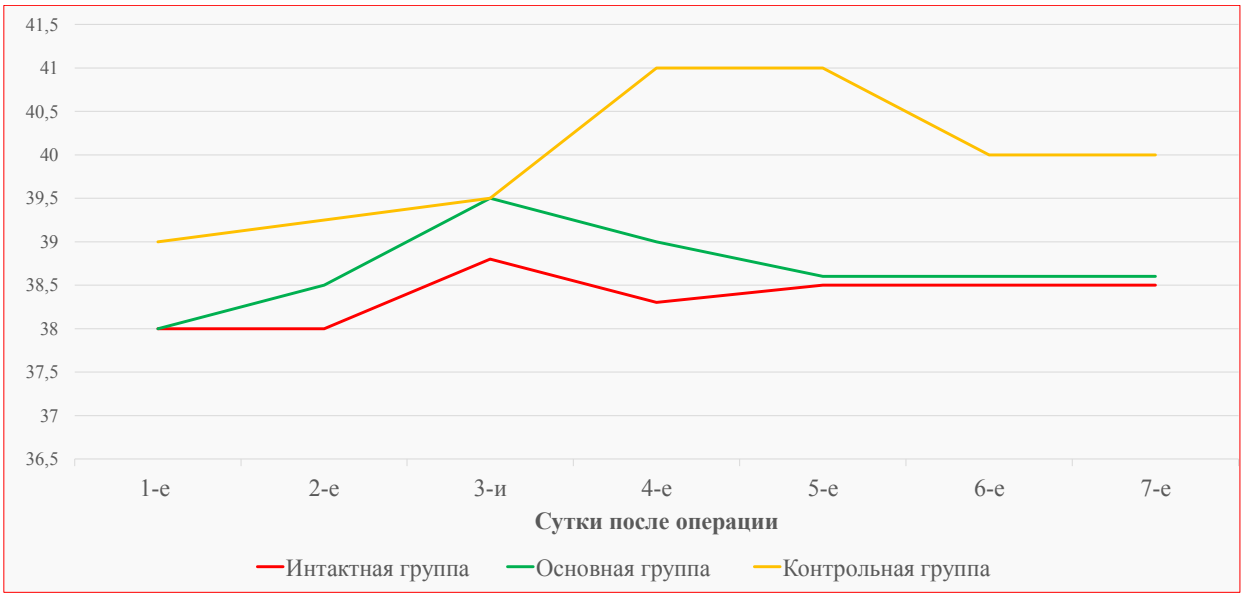


Рисунок 16. Динамика температурной реакции в раннем послеоперационном периоде

3.2 ПОКАЗАТЕЛИ АНАЛИЗА КРОВИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Изменения крови в той или иной степени зависит от их общего состояния и развития осложнения. Системно-воспалительная реакция вызывает определенные изменения морфологического и биохимического состава крови в зависимости от оперативного вмешательства и их осложнений.

На протяжении 1 – 2 суток послеоперационного периода у кроликов основной и контрольной группы регистрировали определенные колебания исследуемых гематологических показателей, которые не выходили за пределы референтных значений. Показатели гемоглобина, эритроцитов, эозинофилов, нейтрофилов не имели достоверных различий с исходными данными. При этом на 3 – 5 сутки послеоперационного периода у кроликов контрольной группы отмечалось достоверное увеличение СОЭ, лейкоцитов, нейтрофилов на фоне понижения количества лимфоцитов.

На третьи сутки у кроликов отмечено снижение содержания эритроцитов, гематокрита. Динамика показателей отражена в Таблице 16.

Таблица 16

Лабораторные показатели у экспериментальных животных контрольной группы

Показатели	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Эритроциты, 1012/л	5,35±0,06	4,11±0,08*	4,16±0,09
Гематокрит, %	40,3±0,94	36,1±0,19	38,11±0,6
Гемоглобин, г/л	121,2±1,8	119,7±0,89*	114,09±1,6
Лейкоциты, 109/л	8,11±0,18	13,1±1,4*	10,98±0,19
Лимфоциты, 109/л	3,8±0,9	2,11±0,9	2,51 ±0,14
Тромбоциты, 109/л	210,88±8,1	221,19±8,1	139*,1±9,1
СОЭ мм/ч	12,5±0,5	19,5 ±0,9	11,8 ±0,5

Примечание: * – достоверные изменения по сравнению с 1 сутками, $p < 0,05$.

У кроликов контрольной группы на 4-5 сутки исследований отмечалось повышение СОЭ на 31,8 % ($p < 0,05$). Количество лейкоцитов 20 %, нейтрофилов – 31,7 %) ($p < 0,05$). На 7 сутки показатель СОЭ составил 22,6 %, количество лейкоцитов и нейтрофилов соответственно 24,3 % и 26 %, а количество лимфоцитов понизилось на 13,12 % по сравнению с данными, полученными до проведения операции (Таблица 16).

У кроликов основной группы на 3 – 5 сутки после операции СОЭ повышалась только на 12,3 %, количество лейкоцитов - на 15,2%, нейтрофилов – на 19,9 %, а количество лимфоцитов уменьшалось только на 5,8 % в сравнении с исходными данными. На 7 сутки после операции СОЭ повышалась на 8,5 %, количество лейкоцитов – на 8,2 %, количество нейтрофилов – на 11,6 %. Динамика показателей отражена в Таблице 17.

Таким образом, анализируя изложенный материал, можно утверждать, что показатели крови у кроликов основной и контрольной групп были адекватны в

зависимости от стадии перитонита, а репаративная регенерация протекала на фоне асептического воспаления.

Таблица 17

Лабораторные показатели у экспериментальных животных основной группы

Показатели	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Эритроциты, 10 12/л	6,35±0,06	5,1±0,08*	5,16±0,09
Гематокрит, %	40,3±0,94	36,1±0,19	40,11±0,6
Гемоглобин, г/л	121,2±1,8	119,7±0,89*	118,09±1,6
Лейкоциты, 109/л	7,11±0,18	8,1±1,4*	6,98±0,19
Лимфоциты, 109/л	3,8±0,9	2,11±0,9	3,11±0,14
Тромбоциты, 109/л	210,88±8,1	221,19±8,1	139,1*±9,1
СОЭ мм/ч	11,5±0,85	10,5±0,19	9,8±0,25

Примечание: * – достоверные изменения по сравнению с 1 сутками, $p < 0,05$.

3.3 ПОКАЗАТЕЛИ БИОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ У КРОЛИКОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Репаративные процессы после операции при ПЯ оценивали по показателям изменений общего белка и альбумина в крови. При развитии осложнений ПГДЯ в сыворотке крови отмечается снижения концентрации альбумина и высокая концентрация глобулинов, которые направлены на защиту организма.

У кроликов контрольной группы на 1 сутки после операции отмечено снижение содержания альбумина на 8,69 % ($p < 0,05$) и увеличение концентрации АСТ и АЛТ на 21,34 % в сравнении со значениями до операции (Таблица 18).

На 3- 5 сутки наблюдалось снижение уровня альбумина на 9,2 %, АЛТ АСТ на 3,89 % в сравнении после операции ($p < 0,05$) в Таблице 18.

Таким образом, анализируя изложенный материал, можно утверждать, что показатели крови у кроликов основной и контрольной групп были адекватны в

зависимости от стадии перитонита, а репаративная регенерация протекала на фоне асептического воспаления.

Содержание общего белка и альбумина в крови у кроликов основной группы после послеоперационного периода 1 – 3 сутки показало снижение на 3,27 % и повышение на 13,4 % АСТ (p<0,05). На 5 сутки уровень альбумина снижался на 1,25 % (p<0,05) в сравнении с данными на 3 сутки исследований и достигал отметки дооперационных значений.

Таблица 18

Биохимические показатели у кроликов контрольной группы

Показатели	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	Норма
Общий белок, г/л	44,18±0,28	41,18±1,19*	42,1±0,36	49-68
Альбумин, г/л	25,92±0,24	23,18±0,11**	25,9±0,29***	28-40
АЛТ, Ед/л	41,9±0,62	40,8±0,87	39,8±0,6	38-56
АСТ, Ед/л	26,1±0,86	29,1±0,28	30,8±0,81*	15-38

*Примечание: * –* уровень значимости критерия достоверности (p<0,05) относительно на 1-е сутки; ** – уровень значимости критерия достоверности (p<0,05) относительно на 3-и сутки; *** – уровень значимости критерия достоверности (p<0,05) относительно на 7-е сутки.

Из Таблицы 19 видно, что у кроликов основной группы на 7 сутки было отмечено повышение уровня альбумина на 4,2 % (p<0,05), а уровень АЛТ и АСТ понижался на 8,9 % (p<0,05) в сравнении со значениями, полученными на 5 день исследования. На протяжении всего эксперимента у кроликов основной группы содержание общего белка и альбумина не выходило за физиологические нормы.

Таблица 19

Биохимические показатели у кроликов основной группы

Показатели	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	Норма
Общий белок, г/л	49,18±0,28	44,18±1,19*	50,1±0,36	49-68
Альбумин, г/л	30,12±0,24	26,8±0,11**	27,9±0,29***	28-40
АЛТ, Ед/л	47,9±0,62	51,8±0,87	49,8±0,6	38-69

АСТ, Ед/л	37,1±0,86	49,1±0,28	40,8±0,81*	15-48

Примечание: * – уровень значимости критерия достоверности (р< 0,05) относительно на 1-е сутки;** – уровень значимости критерия достоверности (р<0,05) относительно на 3-и сутки;*** – уровень значимости критерия достоверности (р<0,05) относительно на 7-е сутки.

3.4 СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПЕРФОРАТИВНОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

Эксперименты показали, что свертываемость крови у кроликов основной группы была нарушена в меньшей степени по сравнению с идентичным процессом у животных контрольной группы. Капиллярный фильтрат увеличивался в 1,63 раза (р = 0,003). Вязкость крови повышалась на 20,15 % (р = 0,0144).

Отмечалось уменьшение скорости оседания эритроцитов на 18,49 % (р = 0,0047) (Таблица 20).

Таблица 20

Основные показатели свертываемости основной и контрольной группы

Показатели гемостаза	Интактные кролики	Контрольная группа	Основная группа, сулодексид
Время свертывания цельной крови по Ли-Уайту	8,11±0,13	5,8±0,29*	7,87±0,3
Протромбиновое время	13,15±0,5	9,8±0,3*	12,81±0,9
Антитромбин III (с)	22,9±0,8	13,99±0,4*	22,11±0,9*±
Фибриноген Г/Л	2,29±0,06	1,08±0,08	1,98±0,02

Примечание: р <0, 001

Характеризуя коагуляционную активность крови, нами не было обнаружено не столь выраженное ее изменение. Время свертывания венозной крови увеличивалось в 1,3 раза (р=0,0002). Протромбиный индекс и протромбиновое отношение возрастало соответственно на 14, 1 % (р=0,01) и 20,7 % (р=0,02).

Активация коагуляции в крови начиналась в основной и контрольной группе через 2,5 ч после ушивания перфоративной язвы. Наши исследования показа-

ли, что регионарный кровоток в области перфорации после ушивания значительно нарушался. После введения сулодексида отмечалось увеличение протромбинового времени на 15,8 % (p = 0,05). Нарушения свертываемости венозной крови в основные и контрольные группы не отличались на 7 сутки (p>0,05).

3.5 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЖЕЛУДКЕ И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКЕ ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПЕРФОРАТИВНОЙ ЯЗВЫ

На биоптатних срезах в области ульцерозного валика наблюдаются массивные фибриноидные некрозы во всех слоях стенки желудка и ДПК, края перфоративного отверстия образованы слоем детрита, густо инфильтрирована полинуклеарами – плазматическими клетками, лимфоцитами, фибробластами. В параульцерозной зоне под влиянием факторов агрессии и цитологических биологически активных веществ возникает отек, явления дистрофии и десквамации эпителия слизистой оболочки, наблюдается межклеточная лимфоидная инфильтрация и кровоизлияние (Рисунок 17). Эпителиальные клетки теряют свою защитную функцию и несут деструкции. При исследовании желудка определяются деструктивные изменения (Рисунок 18). Висцеральная брюшина показала дискретное утолщение с минимальной перитонеальной реакцией. В серозной оболочке желудка и мышечных слоях обнаружено утолщение, отек и гиперемия с базофильными мезотелиальными клетками.

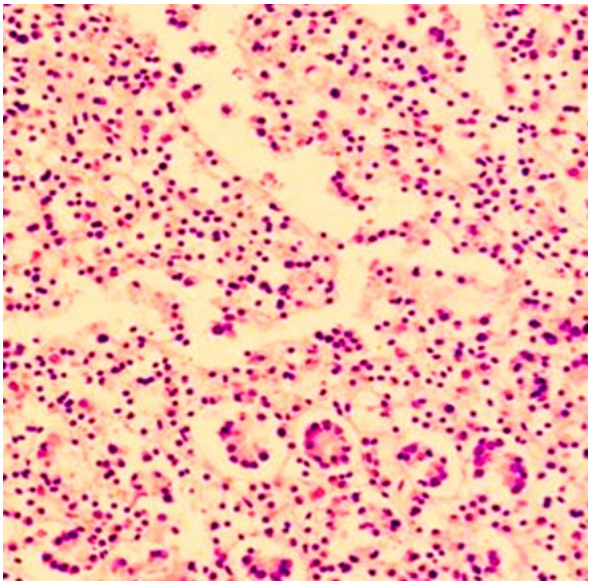


Рисунок 17. Патогистологические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на 1 сутки эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином, ув.40х10.

В стенке двенадцатиперстной кишки возникают тяжелые патоморфологические изменения. На расстоянии приводного отдела кишки наблюдается некроз слизистой оболочки. Наиболее выражены изменения в ближайших к лигатуре участках.

Таким образом, если суммировать полученные результаты, то можно утверждать, что в двенадцатиперстной кишке при моделировании перфоративной язвы определяются патоморфологические изменения, которые являются выразительными в участках вблизи перфорации. Выраженность и протяженность изменений зависела от срока перфоративной язвы.

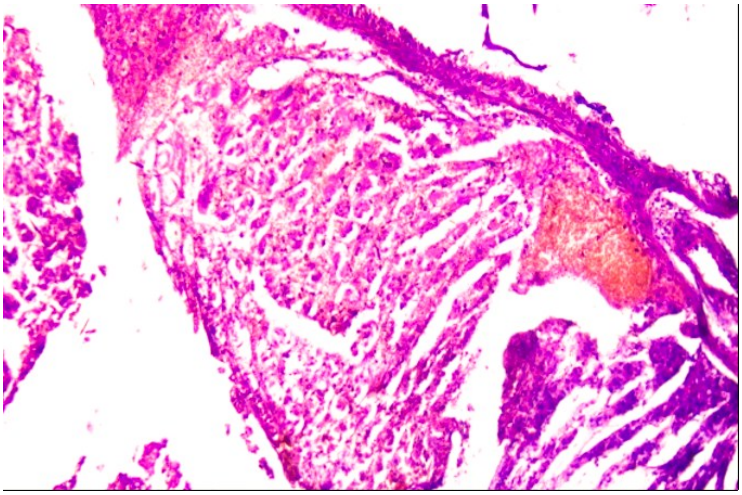


Рисунок 18. Перфоративная язва желудка на 1 сутки.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40х10.

Перфоративные язвы всегда сопровождались выраженными сосудистыми изменениями, но с минимальным строго ограниченным слоем некроза, который не превышал от 1 – 1,5 см. В собственной пластинке слизистой оболочки определяются полнокровие сосудов гемомикроциркуляторного русла, стаз, лимфоплазмоцитарная инфильтрация, подэпителиальный отек и отек соединительной ткани. В целом представлены морфологические картины слизистой оболочки у животных без проведенного курса лечения.

Посредством экспериментальных животных было проведено изучение патоморфологических структур в участках перфорационного валика, параульцерозных инфильтратов и дальнейших макроскопически неизмененных тканей, при иссечении у 5 экспериментальных животных на разном расстоянии от перфоративного отверстия. Язвенный процесс, который развивается интенсивно, свидетельством чего является тромбирование сосудов, гиперплазия и плазмоцитарная инфильтрация тканей в области язвы. Перфорация язвы является типичным обострением язвенного процесса, когда наступает внезапный прорыв серозной оболочки и некротических тканей дна язвы, что подтверждается морфологически – перфоративное отверстие имеет форму правильного круга с равными отвесно краями. Поскольку сосуды тромбированные, после перфорации не наблюдается кровотечения из язвенного дефекта.

Для контроля были выбраны 3 интактных животных после лапаротомии без моделирования перфорации, но с небольшим 0,2 – 0,4 см разрезом в области серозной оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Отмечено, что уже в 1 сутки язвообразования происходит максимальное увеличение нейтрофилов.

Это подтверждается также увеличением их процентного содержания, производимого путем подсчета в (%). Подсчет количества нейтрофилов, макрофагов, зрелых фибробластов, фиброцитов, а также количества тучных клеток в 100 полях зрения также показал их значимое увеличение.

К концу первых суток язвообразования происходит значимое увеличение нейтрофилов, достигая в среднем 32,6 ± 3,7 % (контроль 0,83 ± 0,47 % $p<0,001$), в последующие сутки постепенно снижаясь, достигая уровня их содержания у животных интактной группы к 7 суткам: 3,5 ± 0,76 %. Содержание макрофагов в первые сутки эксперимента увеличивалось значительно медленнее, составляя в среднем к концу первых суток 28,33 ± 1,97 % (контроль 11,5 ± 3,25 %). Однако, начиная с третьих суток, их увеличение прогрессивно нарастает, составляя в среднем 43,0 ± 4,6 % (контроль 12,5 ± 3,25 %).

Одновременно с ростом общего количества нейтрофилов и макрофагов происходит умеренное увеличение зрелых фибробластов, количество которых к концу первых суток составляло 26,0 ± 6,1 % (контроль14,3 ± 2,1 %).

В последующее их содержание продолжилось увеличиваться, достигая к 7 суткам значения 40,5 ± 4,8 %, а к 14 суткам – достигая максимального роста. В то же время отмечено значимое снижение фиброцитов, количество которых к концу первых суток составляло 13,5 ± 2,8 % (контроль 60,8 ± 4,5 %), что почти в 5 раз ниже, чем у животных интактной группы.

Состояние тучных клеток в области язвенного субстрата и их подсчет количества в первые сутки эксперимента в зоне язвы составил 345,5 ± 3,27 % в 100 полях зрения (контроль 483,1 ± 68,4, $p>0,1$).

Сосуды брыжейки расширенные, полнокровные, стаз, наблюдалась умеренно выраженная диффузная лейкоцитарная инфильтрация сальника и сероз-

ного слоя двенадцатиперстной кишки. Здесь же выявлялись фибробласты, фиброциты, полибласты, короткие, тонкие коллагеновые волокна, то есть осуществлялось созревание соединительной ткани.

В то же время их общее количество вне зоны язвы существенно не изменялось, оставаясь в пределах их содержания у интактных животных, составляя в среднем 506,5 ± 16,8 в 100 полях зрения в 1 сутки и 529,5 ± 21,4 в 100 полях зрения к концу эксперимента.

Содержание тучных клеток в зоне язвы к концу первых суток так же уменьшалось, их абсолютное число составляло 28,8 ± 6,5 %, что в 3 раза меньше их количества у животных интактной группы (87,25 %, $p < 0,001$). В то же время отмечается увеличение дегранулированных тучных клеток, количество которых составляло 71,2 ± 6,54 % (контроль 15,7 %, $p < 0,01$).

Морфологические изменения 1 – 3 сутки обнаруженные при исследовании язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, имели патогистологическую картину острой язвы. В области дна и краев язвенного дефекта обнаружены широкая зона фибриноидного некроза и наслоения фибрина, содержащих смешанно-клеточный инфильтрат с преобладанием нейтрофилов. В тканевом детрите присутствовали скопления гранул гемоглобиногенных пигментов, которые свободно размещались в некротических массах. Зона некроза ограничена участками грануляционной ткани различной степени созревания с большим количеством тонкостенных сосудов и коллагеновых пучков различной толщины; грануляции также содержали смешанноклеточный инфильтрат (гранулоциты, макрофаги). Непосредственно под грануляционной тканью размещался слой фибротизованной соединительной ткани с участками ангиоматоз, по одному с лимфоцитарными инфильтратами и фоликулоподибнимы скоплениями лимфоцитов. Стенки сосудов, утолщенные вследствие участков фибриноидного набухания, и во многих сосудах просвет сужен, в отдельных сосудах заполнены тромботическими массами. В отдельных случаях встречались очаги дезорганизации соединительной ткани в виде участков мукоидного и фибриноидного набухания. Далее вглубь стенки желудка располагалась зона тромбоза

сосудов в стадии организации, распространявшейся на все слои и в большинстве случаев достигала субсерозной жировой ткани. Пучки гладкомышечных клеток мышечной оболочки были окружены слоями фиброзной соединительной ткани, а гладкомышечные клетки имели признаки вакуольной дистрофии.

Таким образом, анализ динамики морфологических изменений наступают уже в раннем периоде. Возникшие дегенеративные изменения в слизистой желудка сохраняются длительное время, часто не имея тенденции к восстановлению к концу эксперимента. Нами отмечено, что средний диаметр артериол стенки желудка в среднем составлял 11,73 мкм, венул – 25,09 мкм, артериовенулярное соотношение равнялось 0,47. В первые сутки у животных артериальные кровеносные сосуды всех калибров преимущественно микроциркуляторного русла были уменьшены в диаметре, спазмированы, венулы расширены, но тромбоза сосудов не обнаружено. В последующие сутки внутри- и внесосудистые изменения, хотя и оставались, но их выраженность была значительно меньше.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что язвообразование сопровождается выраженными внутри- и внесосудистыми изменениями в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Они проявляются в спазме артериол и венозном тромбозом, приводя к нарушению артериоло-венулярного соотношения, периваскулярному отеку. Указанные изменения наиболее выражены в 1 – 3 сутки моделирования язвы, продолжая быть выраженными в последующие сутки с постепенным восстановлением к 14 суткам, однако, полностью не нормализуясь даже к 18 суткам эксперимента. Патоморфологические изменения у эксперимeтальных животных протекали на фоне микроциркуляторных расстройств, спастических нарушений артериол со значительным их запустеванием и выраженными микротромбозами.

3.6 МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Для изучения гистоструктуры слизистой оболочки желудка по (2 случая) и двенадцатиперстной кишки (3 случая) производился забор ткани из зоны язвенного дефекта и места ушивания контрольной группы. На 3 – 5 сутки после ушивания контрольной группы двенадцатиперстной кишки выявили наличие в дне язвы и на ее стенках толстого слоя фибринозного некроза в виде глыбчатых оксифильных масс, которые густо инфильтрированы нейтрофильными и эозионофильными лейкоцитами (Рисунок 19).

Поверхность слизистой оболочки, окружающей перфоративную язву, покрыта большим количеством слизи и клетками поверхностного эпителия.

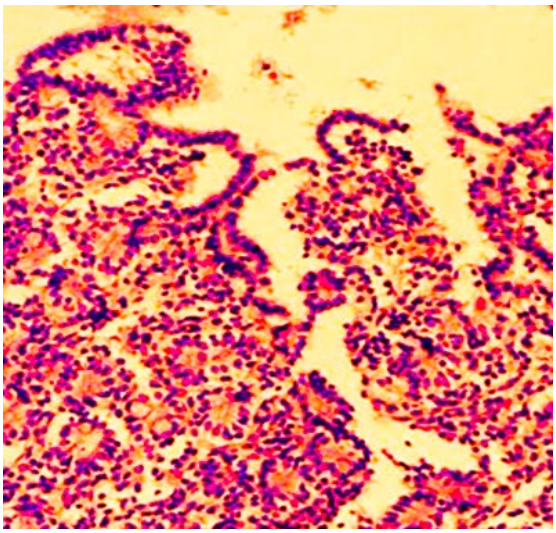


Рисунок 19. Край перфорационного отверстия с неполной резорбцией некротических масс на 3 сутки после ушивания однорядным узловым швом контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозиномю ув.40х10.

В грануляционной ткани присутствовали лимфоидные элементы, плазматические клетки, эозинофильные лейкоциты, а также единичные тучные клетки. Разрушенная мышечная ткань вокруг перфорационного отверстия частично замещалась густоволокнистой соединительной тканью, распространяющейся за пределы язвенного дефекта с перфорационным отверстием. Соединительная

ткань инфильтрирована клеточными элементами. Пучки коллагеновых волокон были сильно набухшими. Отмечается наличие фибриноидного набухания, местами переходящее в фибриноидный некроз, нередко обнаруживается тромбирование просвета сосудов.

Полнокровие и отек наблюдается также в серозной оболочке двенадцатиперстной кишки в 3 случаях. В субсерозном слое нередко обнаруживались очаговые кровоизлияния, которые распространялись на наружные слои мышечной оболочки. Наблюдаются циркулярные утолщения интимы-медиа, сопровождающейся сужением просвета сосудов, и периваскулярная воспалительная инфильтрация.

В собственном слое слизистой оболочки, представленном рыхлой соединительной тканью и эластическими волокнами, постоянно присутствовали в умеренном количестве гистоциты, лимфоциты, плазматические и тучные клетки. Значительно уменьшается воспалительная инфильтрация.

Слабо развиты капилляры кровеносной и лимфатической систем. От мышечного слоя слизистой оболочки обнаруживаются пучки гладкомышечных клеток, проникающих между железами. Аналогичные изменения претерпевают гистоструктуры двенадцатиперстной кишки. Волокнистое вещество соединительной ткани собственного слоя заполнено небольшим количеством преколлагеновых волокон с меньшим числом эластических и коллагеновых волокон.

Эпителий крипт представлен малодифференцированными, бокаловидными и панетовскими клетками. Обнаруживаются в малодифференцированных клетках достаточно небольшое количество фигур митоза. Признаки дистрофических изменений клеток кишечного эпителия наблюдаются лишь на верхушках ворсинок (Рисунок 20).

Исследование состояния гистоструктур слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки кроликов, перенесших оперативное вмешательство по поводу перфоративной язвы и ушиванием однорядным узловым швом, наблюдается отек вокруг швов значительный, перефакальным воспалением. В слизистой оболочке желудка обнаруживались слущенные клетки поверхност-

ного эпителия. Соединительная ткань инфильтрирована гистиоцитами, плазматическими и тучными клетками.

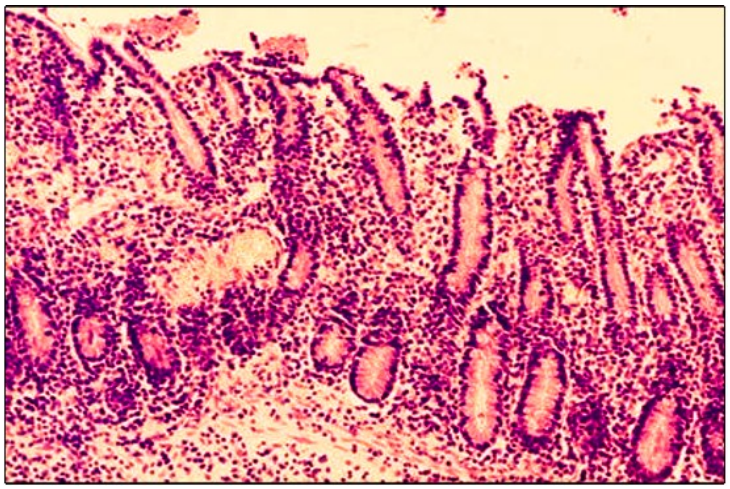


Рисунок 20. Полиморфноклеточная инфильтрация соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы стенки двенадцатиперстной кишки на 5 сутки. Окраска гематоксилином и эозином, ув.40х10.

Капилляры микроциркуляторного русла кровеносной и лимфатической систем желудка и двенадцатиперстной кишки не имели видимых патологических изменений. В эпителии двенадцатиперстной кишки в значительном количестве присутствовали малодифференцированные клетки, в которых можно было наблюдать в умеренном количестве фигуры митоза. У кроликов контрольной группы на 6 – 8 сутки эксперимента в проекции язвенного дефекта идет слабая регенерация эпителиальных структур, сохраняются лейкоцитарно-некротические массы и воспалительные изменения. Обозначенные воспалительные изменения и некротические массы сохраняются вокруг шовного материала. Морфологические изменения при ушивании перфоративной язвы однорядным узловым викриловым швом привели к тому, что у экспериментальных животных контрольной группы с применением пряди сальника обнаружены деформации стенки двенадцатиперстной кишки, а именно с формированием дуплика-

тур и присутствием значительного числа элементов шовного материала у 3 кроликов.

Таким образом, в послеоперационном периоде способствуют медленное восстановление типичной структуры капилляров микроциркуляторного русла желудка и двенадцатиперстной кишки.

Гистологическое исследование в зоне ушивания позволяет в полной мере раскрыть процессы регенерации у экспериментальных животных. Динамика гистологических изменений послеоперационной язвы стенки желудка у экспериментальных животных выявила следующее. На 3 сутки после операции в области однорядного узлового шва (контрольная группа) в слизистой оболочке обнаружена выраженная воспалительная реакция. В подслизистом слое воспалительная инфильтрация сохраняется. В месте, где был наложен узловой швов, вокруг него присутствовал гнойно-воспалительный инфильтрат со значительным количеством нейтрофилов и тонкими волокнами фибрина. На 3 сутки вокруг шовного материала присуствовал гнойно-воспалительный процесс с большим количеством нейтрофилов. В зоне ушивання наблюдается образование и распространение лимфоидных инфильтратов, вследствие чего происходит рост количества лимфоцитов и плазматических клеток во всех слоях стенки желудка или ДПК в десятки раз (Рисунок 21). В особенности данные процессы выражены в участках слизистой оболочки, прилегающих к дефекту.

На 14 сутки контрольной группы слизистая оболочка была покрыта умеренно выраженной созревающим эпителием. Количество лимфоцитов и лимфоидных инфильтратов уменьшается от края перфоративного отверстия к периферии инфильтрата, однако не приближается к норме в макроскопически неизмененных участках. Так, на расстоянии 0,5 – 1,0 см от края параульцерозного инфильтрата количество лимфоцитов превышает норму в 2 – 3 раза, наблюдаются жидкие лимфоидные инфильтраты, которые, как правило, размещены в подслизистой основе, что свидетельствует о распространении воспалительных изменений также вне макроскопически видимых повреждений.

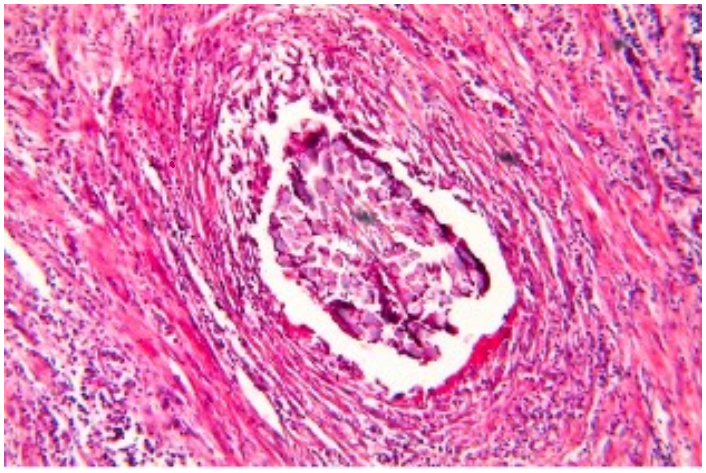


Рисунок 21. Инфильтрат вокруг шовного материала на 14 сутки при ушивании однорядным узловым швом перфоративной язвы желудка. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40х10.

При патогистологическом исследовании в стенке желудка кроликов на 7 сутки контрольной группы на фоне нарушений микроциркуляции микротромбозы также обнаружены отек и выраженные дистрофические изменения. У экспериментальных животных некротизированный эпителий десквамировался в просвет желудка с образованием мелких и глубоких эрозий, доходящих до слизистой. Таким образом, в послеоперационном периоде прослеживается медленное восстановление типичной структуры капилляров микроциркуляторного русла желудка и двенадцатиперстной кишки. На 14 сутки у экспериментальных кроликов наблюдается полное отторжение некротических масс, замещение грануляционной тканью и эпителизация язвенных дефектов, грануляция с периферии к центру. При этом полной эпителизации дна язвенных дефектов не наблюдалось у 3 кроликов контрольной группы.

3.7 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ П-ОБРАЗНОГО ШВА С ВВЕДЕНИЕМ СУЛОДЕКСИДА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ

В экспериментальных моделях перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки при макро- и микроскопическом исследовании во всех сериях исследования происходило формирование язвенных дефектов, структура и динамика соответствовали патоморфологическим изменениям острой язвы с развитием воспалительного процесса. Обращает на себя внимание, что в сосудистой системе и особенно в зоне локализации перфоративной язвы с применением сулодексида и ушивания перфорации, обработанной 5 % раствором арговита, патоморфологические изменения менее выражены. На срезах слизистой оболочки обнаруживались единичные слущенные клетки эпителия и небольшое количество слизи. На 3 сутки основной группы слизистая оболочка была покрыта умеренно выраженным созревающим эпителием. В подслизистой основе наблюдалась воспалительная реакция не выраженного характера и полнокровия сосудов.

К 5 суткам после эксперимента выявлены патоморфологические изменения, характерные заживлению язвенных дефектов с полной резобцией некротических масс, снижение острых воспалительных изменений с формированием соединительной ткани. Все операции проведены с применением сулодексида и с ушиванием перфорации П-образным швом, обработанным 5 % арговита. При макроскопическом исследовании в брюшной полости прослеживался небольшой спаечный процесс, ограничивающийся сальником в области перфорации. Проходимость выходного отдела желудка и начального отрезка двенадцатиперстной кишки сохранена. На 7 сутки слизистая оболочка в проекции язвы определяется в виде плоской площадки со сглаженным рельефом. В составе ее превалируют фибробластические элементы различной степени зрелости, содержится небольшое количество полиморфиоядерных лейкоцитов с лимфоцитарным инфильтратом. На 7 сутки после ушивания с наложением П-образного шва викрилом, обработный арговитом на расстоянии 2 – 3 см прослеживались

полнокровие и полиморфноклеточная инфильтрация соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы, слизистая оболочка была покрыта хорошо сформированным эпителием. В соединительной ткани собственной пластинки морфологически проявляются признаки воспалительного процесса. В проекции шовного материала формировались соединительнотканные капсулы. В подслизистом слое наблюдалось полнокровие сосудов, воспалительная инфильтрация не сохранилась. Вокруг шовного материала имело место уменьшение количества нейтрофилов, а также возрастание числа фибробластов. В мышечной оболочке сохранялись периваскулярные инфильтраты. В серозной оболочке прослеживались полнокровие сосудов и стадия завершения воспалительной инфильтрации. На 14 сутки основной группы слизистая оболочка была покрыта умеренно выраженным созревающим эпителием. В подслизистой основе не наблюдалась воспалительная реакция.

В результате анализа макро- и микроскопических изменений в брюшной полости и в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки не выявлено изменений с применением раствора 5 % арговита на серозную оболочку и в области экспериментальных язв. На всех сроках эксперимента нитки отграничены подшитой прядью большого сальника.

На 14 сутки после ушивания перфорации с обработкой боковых каналов брюшной полости салфеткой замоченным раствором арговита не обнаружено воспалительного процесса, а также значимых спаечных изменений в брюшной полости. Вокруг П-образных швов выявлено формирование широкой соединительнотканной капсулы из слоев коллагеновых волокон и преимущественно фибробластами. После ушивания перфоративной язвы наблюдалась лимфоидная инфильтрация на 7 сутки. На Рисунке 22 представлена регенерация эпителия на ворсинках отводящего отдела слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки до ушивания П-образным швом и после ушивания 14 сутки.

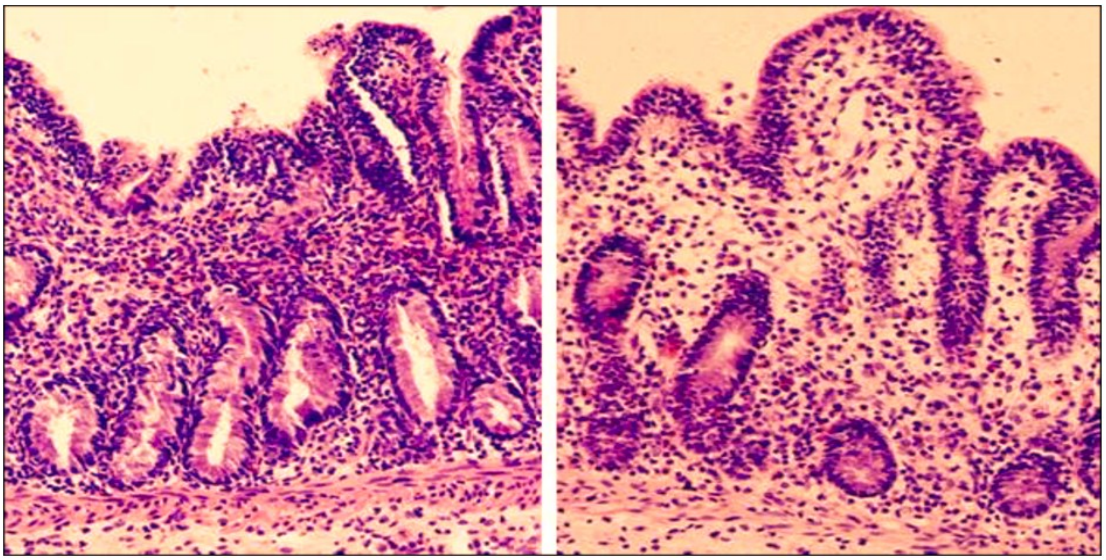


Рисунок 22. Регенерация эпителия на ворсинках отводящего отдела слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки до ушивания П-образным швом и после ушивания на 7 сутки. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40х10.

Результаты экспериментальных исследований с применением обработанного викрила 5 % раствором арговита и с введением сулодексида с целью улучшения микроциркуляции в зоне перфорации показали, что применение П-образных швов обеспечивает полноценную репаративную регенерацию стенки желудка и двенадцатиперстной кишки в достаточно короткие сроки (12 – 14 сутки) (Рисунок 23).

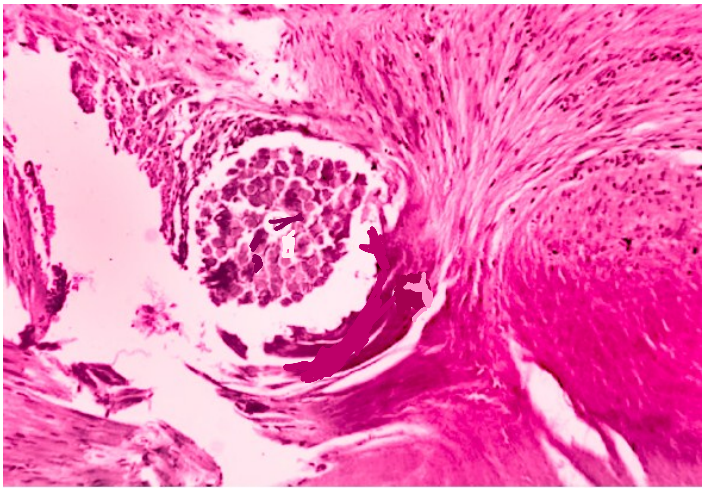


Рисунок 23. Фиброзная капсула вокруг шовного материала на 14 сутки. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40х10

После ушивания П-образным швом отмечалось хорошее сопоставление гистологически однородных слоев стенки желудка (Рисунок 24).

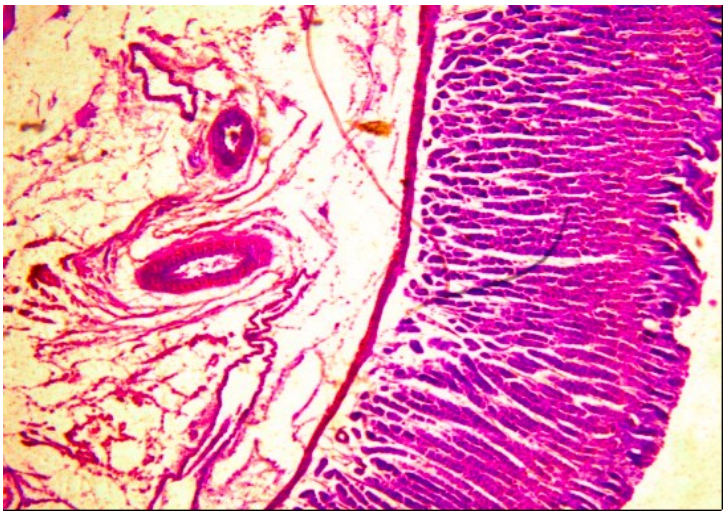


Рисунок 24. Слизистая желудка у экспериментальных животных на 21 сутки после ушивания П-образным швом. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40х10

Сегодня не существует универсального способа интраоперационной профилактики, улучщающего микроциркуляцию в зоне перфорации и вокруг инфильтрата. При изучении влияния сулодексида у экспериментальных кроликов основной группы с ушиванием перфорации П-образным швом обработанной 5 % раствора арговита улучшает репаративный процесс и микроциркуляцию. Полученные данные приводят к вероятности проведения в клиническиой практике методики ушивания с применением сулодексида.

Таким образом, П-образный шов в зависимости от величины перфоративного отверстия дает более выраженное сопоставление тканей перфоративного отверстия, и при правильном наложении до тугого соприкосновения не приводит к прорезыванию.

3.8 ОБСУЖДЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С ВВЕДЕНИЕМ СУЛОДЕКСИДА ПРИ ПЕРФОРАТИВНОЙ ЯЗВЕ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Целью введения сулодексида была оценка действия при интраоперационном и подкожном введении препарата на улучшения микроциркуляции в зоне ушивания гастродуоденальной перфорации. Обозначенный факт важен для успешной профилактики несостоятельности шва, поскольку это сократит послеоперационные осложнения, время госпитализации, страдания пациента и финансовые затраты в будущем.

Проведенные экспериментальные исследования показали улучшение жизнеспособности ушитой ткани перфорации, увеличение площади жизнеспособной ткани с последующим уменьшением площади инфильтрата вокруг викрилового шва. Важно отметить, что грануляционная ткань состояла из обильного сосудистого компонента под зоной ишемии.

Гистологическая оценка исследуемой ткани показала: увеличение количества сосудов в проксимальном, промежуточном и дистальном сегментах от перфорации; усиление ангиогенеза произошло в двух сегментах; эффекты сулодексида наблюдались уже через три дня после его введения. Увеличение количества сосудов также наблюдалось под зоной инфильтрата по сравнению с группой контроля. Проангиогенные эффекты сулодексида на ишемизированные ткани наблюдались на 3 – 5 сутки лечения. Биохимические и гистопатологические данные свидетельствуют о том, что низкие дозы сулодексида могут эффективно уменьшить ишемическое повреждение в экспериментальной модели перфоративной язвы. Введение сулодексида в дозе 20 мг/кг в сутки, подкожно кроликам, показало, что в области ушитой перфоративной язвы улучшается микроциркуляция, снижается инфильтрация в зоне ушивания и увеличивается число капилляров в зоне перфорации.

В данном исследовании морфометрический анализ показал снижение плотности коллагена и лучшую организацию соединительной ткани при длительном введении сулодексида. Доказательства этих изменений были обнару-

жены спустя 3 – 5 сутки. Результаты исследования показывают, что преимуществом являются: простота введения, высокий терапевтический эффект, хорошие результаты.

Актуальность преимуществ сулодексида, вводимого интраоперационно и подкожно в течение 6-7 суток, позволяет сделать вывод относительно его эффективности, стимуляции ангиогенеза и снижении фиброгенеза. Точные механизмы действия при подкожном введении требуют дальнейших исследований для уточнения дозы.

3.9 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПГДЯ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП

Забор материала для бактериалогического исследования удалось осуществить у 4 кроликов контрольной и 5 кроликов основной группы. Результаты сравнительного анализа в первые сутки эксперимента позволили получить статистически значимые результаты исследования ($p<0,01$) обсемененности зон в основной и контрольной группах. Результаты бактериологического исследования отражены в Таблице 21.

Динамика результатов бактериологических исследований экспериментальных животных контрольной и основной групп позволяет утверждать, что качественный и количественный состав микробной флоры у животных достоверно снижался на 14 сутки после операции ушивания перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (Таблица 21).

При однорядном узловом ушивании перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в 1 сутки микрофлора присутствовала в основной группе, и количество колониеобразующих единиц было значительным E.Coli – 6,1 x107, Enterobacter spp – 2,7 x107, Staphylococcus saprophyticus – 1,6x104, что свидетельствовало о более выраженной микробной проницаемости однорядного узлового шва. Данные исследований основной группы показали, что с ушиванием перфоративной язвы П-образным швом с обработкой 5 % раствором ар-

говита микрофлора с ушитой зоны желудка и двенадцатиперстной кишки была в 3 – 4 раза меньше, чем результаты контрольной группы.

Таблица 21

Результаты бактериологического исследования основной и контрольной групп

Сутки	Исследуемые группы	
	Основная группа	Контрольная группа
1-е сутки	Enterobacter spp 6,5x103	Eco1i-6,1x107
	Eco1i-1,3x104	Enterobacter spp 2,7x107
		Micrococcus agi1is 2,8x10s
3-и сутки	Enterobacter spp 2,4x10	Enterobacter spp 3,8x107
	Eco1i-3,4x104	Eco1i-4,9x106
		Micrococcus agi1is 3,0x104
7-е сутки	Enterobacter spp 2,5x102	StaphyIococcus Epidermidis 2,8x105
14-е сутки	Enterobacter spp 1,9x102	Eco1i-1,5x104
		Enterobacter spp 2,8x104
		StaphyIococcus Epidermidis 2,8x105

3.10 РЕЗУЛЬТАТЫ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Экспериментальные исследование с оценкой показателей микроциркуляции у животных мы проводили интраоперационно при лапаротомии. Микроциркуляция осуществлялась лазерным зондом на передней поверхности желудка и в нисходящей части двенадцатиперстной кишки у интактных животных без моделирования перфорации для контроля. Исходный показатель микроциркуляции составил 18,09±1,22 п.е. Измерение показателей микроциркуляции проводили на расстоянии 15 – 25 мм от линии ушитых швов у экспериментальных животных после ушивания перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки. Динамика результатов представлена в Таблице 22. Эксперименты показали, что ушивание перфоративного отверстия у кроликов с применением П-образного викрилового шва после обработки расвором арговита и с введением 1 мл сулодексида улучшает показатели микроциркуляции по сравнению с контрольной группой. Введение сулодоксида свидетельствует об улучшении микроциркуляции в зоне ушитых тканей, что способтвует снижению степени гипоксических нарушений в желудке и двенадцатиперстной кишке. Более благоприятное состояние микроциркуляции в исследуемой основной группе способствовало развитию менее выраженных деструктивных изменений по сравнению контрольной. У экспериментальных животных введение сулодексида способствует снижению количества осложнений, несосотоятельность шва, особенно, как перитонит, абсцесс сальниковой сумки. Анализ показателей контрольной группы показал сопровождение глубоким нарушением микроциркуляции в проекции ушитой язвы стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, что обусловлено стазом и дисфункциональной дилятацией капилляров. Динамика результатов допплеровского исследования отражена в Таблице 22.

Таблица 22

Показатели микроциркуляции у экспериментальных животных при различных способах ушивания перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки

Способ ушивания	Показатели микроцир-куляции	Интактная группа	Сутки			
			3-е	5-е	7-е	14-е
Узловой, однородный шов (n=8)	ПМ, п.е.	17,18±1,19	10,12±1,21	11,78±1,08	14,03±1,09	15,81±0,92*
	СКО, п.е.	6,15±0,12	4,11±0,68	4,71±1,08	5,81±0,86	6,19±1,14*
	К, %	39,16±1,92	24,18±1,16	29,18±1,76	32,12±1,16	36,09±1,16
П-образный шов (n=8)	ПМ, п.е.	17,18±1,19	10,22±0,99	11,97±1,25	14,41±1,05*	16,01±1,12*
	СКО, п.е.	6,91±1,08	4,19±1,01	4,89±1,16	5,96±0,97*	6,29±1,02*
	К, %	39,91±1,73	24,19±1,68	32,01±1,98	34,08±1,78	38,05±0,99*

Примечание: * – различие межгрупповые периоды, достоверность в пределах р =0,001, ** – различие между группами в сравнении с исходным показателем Р < 0,001.

Резюме. Таким образом, в проведенном экспериментальном исследовании установлено, что П-образный шов обработанный 5 % раствором арговита и введением сулодексида улучшает микроциркуляцию и репаративный процесс и не влияет на естественную динамику заживления язвы. Использование однорядного узлового шва сопровождается сравнительно выраженными воспалительными изменениями в месте ушитой стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, поздним наступлением стадии организации, в том числе в условиях перитонита. На основе полученных экспериментальных результатов разработан и внедрен в клиническую практику способ ушивания перфоративной язвы.

ГЛАВА IV
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПЕРФОРАТИВНОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ И ОТКРЫТОЙ ТЕХНОЛОГИИ
(собственное исследование)

4.1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Исследования выполнены в 2019 – 2023 годы в ГБУ РД Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи (г. Махачкала), ГБУ РД «Кумторкалинская ЦРБ» и ГБУ РД «Гергебильской ЦРБ». На лечении находились 114 пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Исследование рандомизированное с распределением пациентов на две группы, а именно основная и контрольная.

В основную группу вошли 56 (49,1 %) пациентов, прооперированные по лапароскопической технологии. В контрольную группу вошли 58 (50,9 %) пациентов, прооперированные по традиционной технологии. Обе группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, частоте и структуре сопутствующей патологии. Все поступившие пациенты были распределены для оценки тяжести и выбора тактики оперативного лечения ПГДЯ на три прогнозируемые группы: шкала J. Boey, ASA и индекс перитонита Мангеймский (МИП).

При анализе распределения пациентов с перфоративной гастродуоденальной язвой были получены и обработаны данные в зависимости от количества баллов по шкале J. Boey по клиническим группам, что отображено в Таблице 23.

Таблица 23

Характеристика обследованных пациентов

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Значимость различий
Возраст, медиана (диапазон) [годы]	43,6 (18–63)	43,2 (19–89)	U**= 2956,2 p = 0,698
Предоперационная задержка, медиана (диапазон) [ч]	4,1 (0,4–12)	6,7 (0,5–14)	**χ2=1,114, p=0,156
Класс ASA, n (%):	56 (49,1)	58 (50,9)	
I	33(58,9)	34 (58,6)	0,979
II	17 (30,4)	14 (24,1)	0,3681
III	6 (10,7)	10 (58,6)	0,4820
Балл по шкале J. Boey, n (%):			
0	32 (57,1)	31(53,4)	0,910
1	20 (35,7)	18 (31,03)	0,899
2	4 (7,1)	7 (12,1)	0,595
3	0	2 (3,44)	0,961
Продолжительность операции, медиана (диапазон) [мин]	97 (45–149)	126 (54–170)	*χ2 = 41,251, p = 0,001
Всего	56 (49,1)	58 (50,9)	

Примечание: χ2 – критерий χ2 Пирсона; **U-критерий Манн-Уитни , **χ2- критерий χ2 Пирсона с поправкой Йетса

4.2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРФОРАТИВНОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ

Все поступившие пациенты с ПГДЯ были оперированы. Из 114 оперированных пациентов по поводу перфоративной язвы у 40 (35,1 %) больных язва располагалась по передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки, 28 (24,6 %) – имели язву верхней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки, 6 (5,3 %) – по задней стенке, 11 (9,6 %) – язву пилорического канала, и 14 (12,3 %) пациентов имели прободную язву малой кривизны (Рисунок 25).

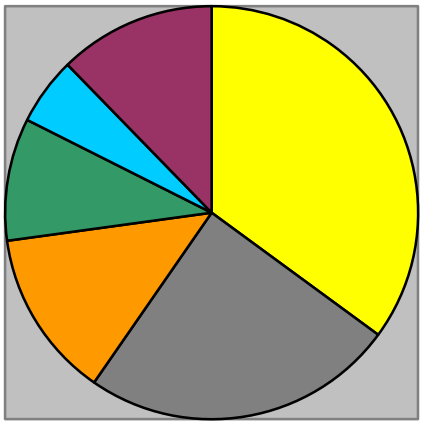


Рисунок 25. Распределение пациентов по локализации язвы при ПГДЯ

– 40 (35,1 %) передняя стенка луковицы двенадцатиперстной кишки
– 28 (24,6 %) верхняя стенка луковицы двенадцатиперстной кишки
– 15 (13,2 %) язва антрального отдела желудка
– 11 (9,6 %) язва пилорического канала
– 6 (5,3 %) задняя стенка луковицы двенадцатиперстной кишки
– 14 (12,3 %) язва в области малой кривизны желудка

У 110 (96,5 %) пациентов при ПГДЯ был перитонит, что отражено на Рисунке 26.

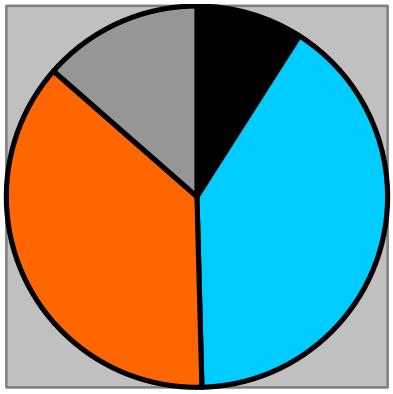


Рисунок 26. Распределение пациентов по характеру перитонита

– 45 (40,9 %) серозный перитонит
– 41 (37,3 %) серозно-фибринозный
– 14 (12,7 %) фибринозно-гнойный
– 10 (9,1 %) гнойный

4.3. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФОРАТИВНОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Всем поступившим пациентам по неотложной помощи проводили диагностику и лечение ПГДЯ в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России, принятой в 2023 г.

Всем поступившим пациентам с ПГДЯ проводилось комплексное обследование. Лечение пациентов основной группы (n=56) осуществлялось путем проведения операции с использованием малоинвазивных лапароскопических технологий, а в группе контрольной (n=58) – традиционным открытым способом с помощью лапаротомии. Все хирургические вмешательства проводились с определением места расположения перфорации язвы, ее размеров, диаметра язвенного инфильтрата, оценивалась распространенность перитонита и характер экссудата. Следующим этапом был забор экссудата для бактериологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам, ушивание перфоративной язвы и заключительная санация брюшной полости. При анализе выполненных операций проведены лапароскопические и ассистированные операции ушивания гастродуоденальной перфорации – 53 (94,6). Так, 43 (76,8 %) больным проведено лапароскопическое ушивание перфоративной язвы. При этом 3 (5,4 %) пациентам выполняли конверсию и 10 (17,9 %) пациентам проводилось видеоэндоскопические ассистированные ушивания перфоративной язвы (Таблица 24).

Традиционным открытым способом были оперированы 41 (70,7 %) больных и выполнено ушивание ПГДЯ однорядным узловым швом. Решение об ушивании прядью большого сальника было прерогативой оперирующего хирурга. Ушивание перфоративной язвы – 15 (25,9 %) было проведено по разработанной методике с применением П-образного шва викрила 3\0 обработанной 5 % раствором арговита и введением 2 мл сулодексида, в 2 (3,4 %) случаях выполняли – резекцию желудка по Бильрот-2. Для оценки коморбидности у поступивших пациентов с перфоративной гастродуоденальной язвой применяли

индекс Charlson-Deyo в целях определения индекса сопутствующего заболевания с присвоением оценки.

Данные о количестве и виде операции в основной и контрольной группах отражены в Таблице 24, 25.

Таблица 24

Виды операций у больных основной группы

Вид операции	**Количество больных (n = 56)**	
	абс.	**%**
Лапароскопическое ушивание перфорации язвы желудка	43	76,8
Конверсия	3	5,4
Видеоэндоскопические ассистированные операции ушивания перфоративной язвы	10	17,9
Всего	56	100

Таблица 25

Виды операций у больных группы контрольной ПГДЯ

Вид операции	**Количество больных (n = 58)**	
	абс.	**%**
Лапаротомия, ушивание перфоративной язвы	56	96,6
Лапаротомия, резекция желудка по Бильрот-2	2	3,4

При ревизии брюшной полости оценивалось распространение перитонита, характер экссудата. При визуализации перфоративного отверстия определялись: локализация, диаметр перфорации, размер язвенного инфильтрата. Диаметр перфорации измерялся с помощью эндоскопической линейки.

Противопоказанием лапароскопической операции являлись: шок, задержка проявления (> 24 ч), сопутствующее заболевание, возраст >70 лет, оценка в соответствии с классификацией Американского общества анестезиологов III-IV

степени и 1 балл и более Boey – все вышеперечисленное следует рассматривать как факторы риска. Неадекватная локализация язвы, большой размер перфорации (диаметр >9-10 мм язвы с рыхлыми краями рассматриваются как факторы риска лапароскопической пластики: каждый из факторов независимо является показанием к конверсии и открытой пластике).

При сравнительном исследовании в группах преобладали открытые вмешательства 56(96,6 %), миниинвазивные операции 53(94,6%) (критерия ($\chi 2$ Пирсона = 3,452, P=0,219).

При анализе у 36 (64,3 %) пациентов основной группы размер перфорации было от 2 до 5 мм, у 20 (35,7 %) – от 6 до 10 мм. Средний диаметр перфоративного отверстия язвы составил 5,3±0,16 мм (ДИ – 95 %, 4,97–5,62).

Размер перфорации язвы у пациентов контрольной группы был: у 35 (60,3 %) больных – от 2 до 5 мм, у 17 (29,3 %) – от 6 до 10 мм, у 6 (3,4 %) – от 11 до 12 мм. Средний диаметр перфоративного отверстия составлял 7,1±0,45 мм (ДИ – 95 %, 6,26–8,12).

Язвенный инфильтрат в области перфорации был обнаружен у 28 (50 %) больных основной группы. Средний диаметр его составлял 14,4±0,37 мм (ДИ 95 %, 13,69–15,31). От 7 до 10 мм – у 6 (10,7 %), от 11 до 15 мм – у 9 (16,1 %), от 16 до 20 мм – у 12 (12,4 %), 25 мм – у 1 (1,78 %). У 28 (50 %) больных язвенный инфильтрат не определялся.

В группе контрольной язвенный инфильтрат был обнаружен у 27 (46,6 %) больных. Средний размер его составлял 18,9±1,50 мм (ДИ 95 %, 15,88–21,94). От 6 до 10 мм – у 12 (20,9 %), от 12 до 15 мм – у 5 (8,6 %), от 16 до 20 мм – у 3 (5,17 %), от 21 до 25 мм – у 2 (3,44 %), 30 мм – у 2 (3,44 %), 35 мм – у 2 (3,44 %), 40 мм – у 1 (1,72 %). У 31 (53,4 %) больных язвенный инфильтрат не определялся. У оперированных больных с ПГДЯ основной группы и группы сравнения при ревизии брюшной полости определялся перитонит, продолжительность которого составляла от 1 до 24 ч.

Так, местный перитонит определялся у 24 (42,9 %) пациентов основной группы и у 22 (37,9 %) пациентов контрольной группы, диффузный – у 18 (32,1

%) и 20 (34,5 %) пациентов обеих групп соответственно, распространенный – у 14 (25,0 %) и 16 (27,6 %) пациентов основной и группы контрольной соответственно (Таблица 26).

Таблица 26

Распределение больных по распространению перитонита

Распространенность	Основная группа		Контрольная группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Местный	24	42,9	22	37,9	46	40,4
Диффузный	18	32,1	20	34,5	38	33,3
Распространенный	14	25	16	27,6	30	26,3
Всего	56	100	58	100	114	100

Характер экссудата в брюшной полости был следующим: серозный у 24 (42,9 %) пациентов основной группы и 23 (39,7 %) пациентов группы сравнения, серозно-фибринозный – у 18 (32,1 %) и у 14 (25 %), фибринозно-гнойный – у 19 (32,8 %) и 16 (27,6 %) пациентов соответственно (Таблица 27).

Таблица 27

Распределение больных по характеру перитонеального экссудата

Характер экссудата	Основная группа		Контрольная группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Серозный	24	42,9	23	39,7	47	41,2
Серозно-фибринозный	18	32,1	19	32,8	37	32,5
Фиброзно-гнойный	14	25	16	27,6	30	26,3
Всего	56	100	58	100	114	100

Всем пациентам основной группы проводилось микробиологическое исследование экссудата из брюшной полости. У 37 (32,5 %) пациентов, прооперированных в течение 6 ч после начала заболевания и имели серозный и серозно-фибринозный характер жидкости, микрофлоры в экссудате брюшной полости не выявлено, у 8 (14,3 %) выявлено Staphylococcus. У 43 (37,7 %) больных при

бактериологическом исследовании экссудата из брюшной полости в срок заболевания от 6 до 12 ч было обнаружено Enterobacterium и в ассоциации Staphylococcus и Streptococcus, грибковой микрофлорой (Candida albicans) у 2 (1,8 %) больных. У 4 (3,5 %) больных микрофлора экссудата брюшной полости не определялась. У 15 (13,2 %) больных были выявлены грамотрицательные палочки (Klebs. Pneumoniae, Proteus spp) в сочетании с грамположительными кокками (Staph. Aureus, Staph. Epidermidis).

У больных, оперированных в срок от 12 до 24 ч, пейзаж микрофлоры несколько менялся и оказывалась E. Coli у 18 (15,8 %) больных с грамм положительными кокками, что было связано с транслокацией микрофлоры тонкой кишки на фоне паралитической непроходимости. У 1 (1,3 %) больного было выявлено P. aeruginosa вместе с Citrobacter. Сопутствующая патология была представлена в основном заболеваниями сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, стенокардия. Также ранее диагностированными были: хронический бронхит, заболевания опорно-двигательного аппарата, хронический холецистит, хронический пиелонефрит, варикозное расширение вен (Таблица 5). Медиана индекса Charlson-Deyo составила 1,4 [Q1-Q3=0-3, минимум 0, максимум 22 балла]. При этом в большей части (75,4 % (n=114)) клинических наблюдений индекс коморбидности Charlson-Deyo составил 0 – 4 балла (74,6 %), а Charlson-Deyo > 4 баллов (25,4 %).

Распределение осложнений по шкале Clavien-Dindo в общей выборке пациентов представлено I-II степень 11,4 % (n=13), III степень 5,3 % (n=6), IV степень 0,9 % (n=1), V степень 1,8 % (n=2).

Таким образом, в основной группе больных, которые были прооперированы лапароскопически, попадание при перфорации содержимого желудка, ДПК и проксимальных отделов тонкой кишки в свободную брюшную полость, сопровождается незначительным обсеменением, преимущественно грамположительной флорой.

ГЛАВА V
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПЕРФОРАТИВНОЙ ЯЗВОЙ

В послеоперационном периоде анализировались следующие показатели: продолжительность операции, выраженность болевого синдрома и количества доз обезболивающих препаратов и их эффективность, динамика изменения ЛИ, пребывание больного в стационаре (койко-день) в основной и контрольной группах, регистрация и анализ послеоперационных осложнений.

В послеоперационном периоде пациентам проводилась инфузионная, антибактериальная терапия, введение ИПП, обезболивающих препаратов, при перитоните – инфузионная и трансфузионная терапия.

В комплекс инфузионной терапии входили растворы кристаллоидов и растворы электролитов. Инфузионная терапия после операции проводится с учетом центрального венозного давления, уровня дегидратации, анализа крови, биохимического исследования, диуреза: 1 стадии дегидратации – 50-80 мл/кг, 2 стадии дегидратации – 80-120 мл/кг, 3 стадии дегидратации – 120-160 мл/кг. Обеспечение стабильной системной гемодинамики путем интенсивного восстановления объема циркулирующей крови и предотвращения чрезмерного накопления жидкости в интерстициальном пространстве является основой стратегии инфузионной терапии у больных с ПГДЯ.

Антибактериальная терапия проводилась цефалоспоринами III поколения (цефтриаксон, цефперазон) – цефтриаксон 1 грамм 3 раза в сутки в течение 3 – 5 суток. Антибактериальная терапия корректируется согласно полученным результатам бактериологического исследования экссудата из брюшной полости.

Антисекреторная терапия проводилась ИПП квамателом 40 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней до начала питания пациента. В дальнейшем все больные принимали ИПП per os к моменту выписки из стационара с последующей рекомендацией приема в течение 14 дней. При обнаружении НР у пациента предна-

значалась антихеликобактерная терапия согласно Маастрихтского консенсуса (омепразол 40 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки 10–14 дней). Анализ данных в послеоперационном периоде показал, что назогастральный зонд удалялся на 2 сутки в основной группе и на 3 – 4 сутки в группе сравнения. Показаниями к его удалению было восстановление перистальтики и отсутствие выделения секреторной жидкости по нему. Восстановление перистальтики в основной группе происходило через 1,8 ± 0,12 дней, а в группе контрольной – 3,4 ± 0,32 дней ($t = 4,68$, $p < 0,05$). Восстановление перистальтики контролировалось с помощью УЗИ, выполнялось течение 1 – 3 суток. Начало энтерального питания в основной группе больных начиналось на 2 сутки, в группе контрольной восстановление питания происходило на 3 – 4 сутки. Таким образом, было достоверно установлено, что восстановление перистальтики при лечении перитонита при ПГДЯ с применением лапароскопического доступа происходит раньше.

Удаление дренажей с малого таза у 45 (80,4 %) пациентов после лапароскопических операций основной группы выполнялось в следующем порядке: удаление дренажа с малого таза на 2 сутки послеоперационного периода, удаление дренажа с подпеченочного пространства на следующий день.

У 18 (32,1 %) пациентов основной группы, ушивание перфоративной язвы с местным серозным перитонитом, была применена методика интенсивного восстановления после хирургических операций быстрого выздоравливания – Enhanced recovery after surgery, включавших в послеоперационном периоде: удаление назогастрального зонда через 12 ч, ранняя активизация больного – через 12 ч после окончания операции, начало питания на конец 2 суток (жидкая пищи, до 100 мл 2 раза в день), удаление дренажа с подпеченочного пространства – на 1 сутки.

Среднее время операций в основной группе составило (114,9±1,9) минуты (ДИ–95 % 114,0–153,3), в группе контрольной – (156,1±14,6) минут (ДИ 95 %, 156,9–215,1). Продолжительность лапароскопических операций была достоверно меньше на 31,9 % ($t = 7,47$, $p < 0,01$), что мы связываем с продолжительностью ушивания лапаротомной раны и установлением дренажей через контра-

пертуры. Было установлено, что лапароскопические операции, а именно зашивание ПГДЯ в основной группе были достоверно менее длительными по сравнению с группой, где ушивание ПГДЯ выполнялось доступом через лапаротомию (t = 2,61, p<0,01).

Для оценки результатов лечения больных с перфоративной гастродуоденальной язвы была проведена стратификация 4 групп. В основную группу вошли 56 (49,1 %) пациентов из них лапароскопическое ушивание 43 (76,8 %), видио-эндоскопическое ассистированное ушивание ПЯ 10 (17,9 %) и конверсия 3 (5,4 %). В контрольную группу вошли 58 (50,9 %) пациентов, из них лапаратомное ушивание перфоративной язвы – 56 (96,6 %), резекия желудка по Бильрот 2 – (3,4 %). Анализ результатов исследования основной и контрольной групп в ходе сравнения статистически значимых различий по полу и возрасту не было. Необходимо отметить, что различия наблюдались в отношении МПИ, шкалы ASA и индекса тяжести Boye (Таблица 28).

Таблица 28

Сравнительная характеристика основной и контрольной групп обследованных пациентов

Основные показатели	**Основная группа n = 56 (49,1 %)**	**Контрольная группа n = 58 (50,9 %)**	**P**
Мужчины, n (%) Женщины, n (%)	43 (76,8 %) 13 (23,2 %)	43 (74,1 %) 15 (25,9 %)	*χ^2 = 1,187 p= 0,54
Язвенный анамнез, n (%)	44 (78,6 %)	46 (79,3 %)	*χ^2 = 7,418 p =0,001
Локализация ПЯ: двенадцатиперстной кишки, n (%) Желудок, n (%)	35 (17,3 %) 19 (47,5 %)	39 (52,7 %) 21 (52,5 %)	*χ^2 = 7,516 p = 0,015
Средний диаметр перфорации, мм	6,18 (6-7)	7,17 (6-8)	*χ^2 = 68,919, p =0,001
Мангеймский индекс перитонита < 29, n (%)	55 (98,2 %)	54 (93,1 %)	**χ^2 =2 9,81

> 29, n (%)	1 (1,8 %)	4 (6,9 %)	p =0,001

Примечание: * χ^2 – критерий χ^2 Пирсона; ** χ^{2-} - криттери* χ^2 – Пирсона с поправкой Йетса

При анализе результатов выполненных хирургических вмешательств выявлено, что лапароскопические ушивание перфоративной гастродуоденальной язвы было в превалирующем большинстве (76,8 %), а ассистированные операции – только (17,9 %) случаев. В контрольной группе (96,6 %) проведено лапаратомное ушивание ПГДЯ, а минимальную долю операции составили резекция желудка по Бильрот 2 (3,4 %). В Таблице 29 отражены прогностические факторы перехода к открытому доступу.

Таблица 29

Многомерный анализ для оценки прогностических факторов перехода к открытому доступу

Показатели	**Значение P**	**Верхний предел (95 % ДИ)**	**Нижний предел (95 % ДИ)**	**Отношение шансов**
Возраст	0,456	1,031	0,921	1,121
Индекс сопутствующей паталогии Charleson	0,536	0,854	0,402	1,562
Оценка Boye	0,056	0,211	0,062	1,101
Индекс перитонита Мангейма	0,623	1,036	0,852	1,210
Предыдущие операции на брюшной полости	0,014*	0,085*	0,011*	0,610
Размер язвы	<0,0001*	0,010*	0,010*	0,213*
Расположения язвы (задней стенки двенадцатиперстной кишки	0,012*	0,012*	0,014*	0,401*

Примечание: * выделены статистически значимые факторы (p < 0,05).

Для многофакторного анализа были определены: предшествующая абдоминальная операция (ОШ – 0,085, 95 % – ДИ 0,011–0,610; *p* = 0,014), размер язвы (ОШ –

0,045, 95 % ДИ 0,010–0,213; p<0,0001) и расположение язвы на задней стенке двенадцатиперстной кишки (ОШ – 0,015, 95 % – ДИ 0,001–0,401; p = 0,012) как прогностические факторы для перехода к открытой хирургии (Таблица 29).

Пациентам с ПГДЯ первичная лапароскопическая операция может быть полезна, если она не противопоказана по анестезиологическим причинам. Большой размер язвы, ее расположение и наличие спаек вследствие предыдущей абдоминальной операции могут потребовать перехода от лапароскопического подхода к открытому хирургическому вмешательству для надлежащего лечения перфорации. Поскольку эти факторы можно выявить только интраоперационно, невозможно дооперационно выявить пациентов с высоким риском конверсии.

Сравнительный анализ результатов лечения пациентов основной и контрольной групп отражен в Таблице 30.

В 3 случаях потребовалась конверсия доступа в связи с выраженным спаечным процессом. Пациенты, которым было выполнено лапароскопическое вмешательство, были моложе, с более короткой длительностью симптомов и I, II и III классом ASA. Большинство пациентов с ASA III и IV класса были в группе открытого оперативного вмешательства. В группе лапароскопического вмешательства был один летальный исход от сердечно-сосудистой недостаточности с развитием ТЭЛ 3 баллами по шкале J. Boey. В группе контрольной причинами смерти были сердечно-сосудистые осложнения – в 1 случае и послеоперационный перитонит – в 1 случае. Несостоятельность шва с развитием перитонита в 3 случаях в контрольной группе. Осложения по классификации Клавиена –Диндо в основной группе 9 (16,1 %), контрольной – 16(27,6 %) (Таблица 31). Во всех случаях осложнения были выявлены с помощью дренажного контроля. Два пациента умерли после повторной операции из-за развития третичного перитонита. Множественный логистический регрессионный анализ с поправкой на соответствующие сопутствующие заболевания показал, что лапароскопическое оперативное вмешательство ассоциируется с меньшей продолжительностью пребывания в клинике (Таблица 32).

Таблица 30

Результаты оперативного лечения пациентов в сравнительном аспекте

Характеристика оперативного вмешательства	Основная группа, % n=53	Контрольная группа, % n=58	Конверсия, n=3	Р-значение
Послеоперационные осложнения, случаи	6 (11,3 %)	21 (36,2 %)	2 (66,7)	0,001
Без послеоперационных осложнений, случаи	47 (88,7 %)	37 (63,8 %)		
Осложнения по классификации Клавиена-Динго, n (%):	9 (16,1 %)	16 (27,6 %)		
Класс I-II	5 (55,6)	8 (10,3)	0	0,025
Класс III	2 (3,6)	4 (5,2)	1	0,4522
Класс IV	2 (3,6)	3 (5,2)	1	0,4522
Класс V	0	1 (1,7)	0	0,3621
Несостоятельность шва	0	3 (5,2)	0	0,3689
с развитием перитонита (%)			0	0,2681
Абсцесс брюшной полости, %	0	2 (3,4)		0,3511
Раневая инфекция, n (%)	1 (1,9)	4 (6,9)		
Легочные осложнения, n (%)	3 (5,7)	1 (1,7)	1	0,039
Непроходимость кишечника, n	1 (1,9)	3 (5,1)		0,018
(%)	1 (1,9)	1 (1,7)	0	0,05
Другие осложнения, n (%)	0	2 (3,4)		
Релапоротомия, n (%)			0	0,001
Продолжительность пребыва-	6 (3-14)	9,8 (6-31)	0	
ния в стационаре, медиана			0	< 0,001
(диапазон) [сут.]				
Смертность, n (%)	1 (1,8)	5 (8,6)		0,031
Всего осложнений	7 (13,2)	21 (36,2)	2 (66,7)	

В послеоперационном периоде наблюдались осложнения, как в первой, так и во второй группе. Нагноение послеоперационной раны наблюдалось у 5 (8,6 %) пациентов контрольной группы, оперированных традиционной технологией.

У пациентов, оперированных лапароскопической технологией, нагноение не наблюдалось. Такие осложнения, как серома послеоперационной раны, было у 1 (1,8 %) пациента основной группы и у 5 (8,6 %) пациентов контрольной группы. Спаечная кишечная непроходимость первые 3 суток послеоперационного периода была у 1 пациента основной группы и у 3 (5,3 %) пациентов контрольной группы. У 3 (5,3 %) контрольной группы была несостоятельность с развитием перитонита.

Были статистически значимые различия по количеству осложнений между основной и контрольной группы (p = 0,05). Результаты лечения ПГДЯ в обеих группах оценивали следующим образом:

– хорошим результатом считали выписку из клиники без осложнения;

– удовлетворительным результатом считали при наличии выздоровления после небольших осложнений, не влияющих на исход операции;

– неудовлетворительным результатом лечения считали повторную операцию (релапаротемия), задержку в стационаре более 30 суток после операции;

– плохим результатом считали летальный исход.

Послеоперационные осложнения в области хирургического вмешательства представлены в Таблице 31.

Таблица 31

Послеоперационные осложнения в области хирургического вмешательства при ПГДЯ (n=114)

№	Осложнения после операции	I группа n=56	II группа n=58	Всего
1	Инфильтрат послеоперационной раны	0 (0 %)	3 (5,2 %)*	3 (2,6 %)
2	Инфильтрат области троакарной раны	2 (3,8 %)	0 (0 %)	2 (1,8 %)
3	Нагноение операционной раны	2 (3,8 %)	5 (8,6 %)*	7 (6,1 %)
4	Поддиафрагмальный абсцесс	0 (0 %)	2 (3,4 %)	2 (1,8 %)
5	Несостоятельность шва	0	3 (5,3 %)	3 (2,6 %)
6	Серома послеоперационной раны	1(1,9)	2 (3,4)	3 (2,6 %)
	Всего	5 (8,9 %)	15 (25,9 %)*	20 (17,5 %)

Примечание: 1-я основная группа; 2-я контролная группа. * – $p < 0,05$ по сравнению с I группой.

Таким образом, хороший результат был получен в основной группе – у 51 (91,16 %) пациента, а во контрольной группе – у 46 (79,3 %) пациентов. Разница в количестве больных с достигнутым хорошим результатом лечения в I и II группах была статистически значимой (p=0,018).

Удовлетворительный результат был достигнут у 3 (5,4 %) пациентов основной группы и у 7 (12,1 %) пациентов контрольной группы. Разница в количестве больных с достигнутым удовлетворительным результатом лечения в основные и контрольные группы была статистически значимой (p=0,04).

Неудовлетворительный результат получили 1 (1,9 %) пациент основной группы и 5 (8,6 %) пациентов контрольной группы.

Смертность в контрольной группе – 5 (8,6 %), умерли 2 пожилых пациентов от перитонита на 2 и 4 послеоперационные сутки. Молодой пациент в возрасте 28 лет умер через 6 ч после операции. Данный пациент пребывал в состоянии шока при поступлении и имел количество баллов более 29 по МПИ. Посмертное обследование подтвердило смерть из-за тяжелого перитонита с поздным поступлением более 24 ч с момента заболевания. Одна пожилая женщина в возрасте 68–70 лет умерла на 13 сутки после операции из-за дыхательной недостаточности, вторичной по отношению к госпитальной пневмонии. В основной группе 1 пациент умер от ТЭЛА в возрасте 67 лет.

С точки зрения оценки краткосрочного исхода, основная группа была связана со значительно более короткой продолжительностью пребывания в стационаре (6 суток в основной группе против 9 контрольной) ($p<0,05$). Другие показатели результатов существенно не различались между двумя группами, хотя результаты, как правило, были в пользу группы лапароскопической технологии. Чтобы оценить влияние тяжести перитонита, мы рапределили пациентов по баллам МПИ тех, кто меньше 21, и тех, кто имеет баллы > 21. Эта величина отсечения была ранее подтверждена, основываясь на нашей локальной серии наблюдений, как связанная с более высоким риском послеоперационных

осложнений. Множественный логистический регрессионный анализ с поправкой показал, что основная группа ассоциируется с более короткой продолжительностью пребывания в стационаре (Таблица 33).

Скорректированные нечетные коэффициенты были рассчитаны с использованием логистического регрессионного анализа. Анализы были скорректированы с учетом возраста, класса ASA, показателя МПИ и времени операции.

Основные преимущества лапароскопической хирургии – это небольшие разрезы, меньше инфицированности раны, раннее востановление физической активности и косметический эффект по сравнению с открытой операцией. Результаты исследования показали, что лапароскопический подход является целесообразным, безопасным вариантом. Обозначенные результаты коррелируют с результатами ряда других исследований (Таблица 32).

Исследование также показало меньшую частоту септических осложнений, инфекций в месте операции, послеоперационной кишечной непроходимости и повторных операций в группе лапароскопической технологии.

Таблица 32

Логистический регрессионный анализ хирургического лечения между лапароскопической и открытой технологиями с ассоциированными переменными

Показатели	**Основная группа (95 % ДИ)**	**Значение p**	**Контрольная группа (95 % ДИ)**	**Значение p**
Коэфициет шансов OR	0,33 (0,07; 1,50)	0,150	0,25 (0,04; 1,55)	0289
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	4,08 (0,55; 30,32)	0,170	4,45 (0,18; 111,11)	0,363
Пребывание в отделении интенсивной терапии	0,53 (0,06; 4,66)	0,138	1,84 (0,10; 33,78)	0,124
Пребывание в больнице ≈ 6 дней	2,24 (0,77; 6,49)	0,022	3,20 (0,73; 14,09)	0,004

Значительное различие, наблюдаемое в медиане основной группы по сравнению с контрольной группой, когда МПИ составляет >21 (6 дня против 9 дней), оправдывает теоретическое преимущество и безопасность подхода основной группы у пациентов с ПГДЯ с тяжелым перитонитом. Действительно, было показано, что лапароскопическая хирургия связана с более низким системным воспалительным ответом по сравнению с открытой хирургией. Кроме того, лапароскопический доступ позволяет лучше визуализировать брюшную полость и ее углубления, что способствует удовлетворительному промыванию брюшной полости по сравнению с открытым доступом.

Результаты лечения основной и контрольной групп отражены на Рисунке 27.

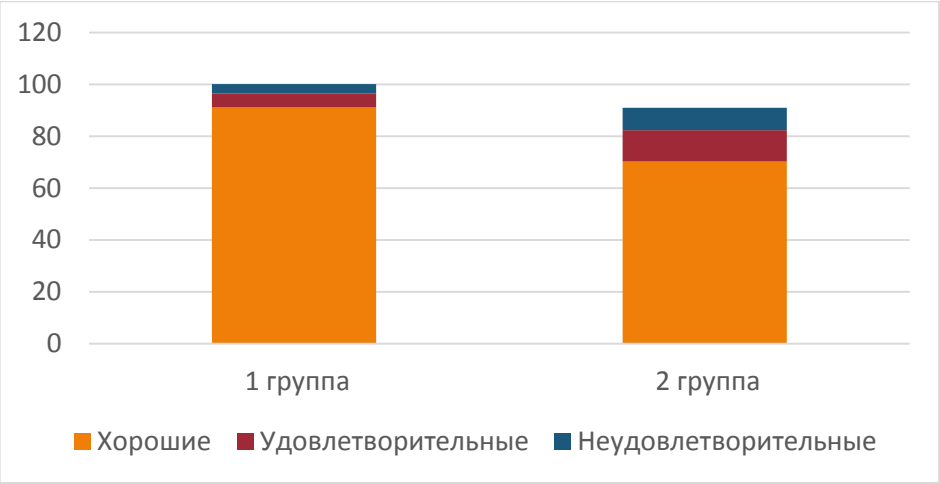


Рисунок 27. Результаты лечения пациентов основной (1) и контрольной (II) групп

Таким образом, сравнительные результаты лечения пациентов основной и контрольной групп обращает на себя внимание, что в группе лапароскопической технологии, в сравнении с открытой группой, традиционной тактикой имеется хороший результат лечения 91,11 основной и 79,3 % контрольной группы; снижение числа удовлетворительных результатов лечения с 8,6 % до 3,6 %, а неудовлетворительных – с 8,6 % до 1,9 %.

5.1 ДИНАМИКА СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ИХ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ

В динамике прослеживались темпы выздоровления пациентов в послеоперационном периоде на фоне применяемой лапароскопической и открытой технологий.

Наблюдали сроки появления перистальтики у пациентов основной и контрольной групп. В 1 сутки послеоперационного периода аускультативно перистальтика появилась у 9 (16,1 %) больных основной группы и у 2 (3,44 %) больных контрольной группы. На 2 сутки перистальника появилась у 30 (53,6 %) больных основной группы и у 10 (17,2 %) больных контрольной группы. На 3 сутки послеоперационного периода появились перистальтические шумы у 11 (18,96 %) больных основной группы и у 15 (25,86 %) больных контрольной. На 4 сутки послеоперационного периода аускультативно перистальтика появилась у 3 (5,35 %) больных основой группы и у 14 (24,13 %) больных контрольной группы. На 5 сутки послеоперационного периода впервые перистальтика выслушана у 1 (1,78 %) пациента основной группы и у 13 (24,41 %) пациентов контрольной группы. На 6 сутки перистальтика у всех выживших пациентов основной группы уже появилась, а у больных контрольной группы появилась лишь у 2 (3,77 %) пациентов. Также на 7 сутки перистальтика выявлена у 2 (3,44 %) пациентов контрольной группы.

Анализ статистического результата показывает, что между пациентами, оперированными по лапароскопической и открытой технологии, получены статистически значимые различия по количеству пациентов с появлением перистатических шумов на 1, 2, 3, 4 и 5 сутки послеоперационного периода ($p = 0,049$, $p = 0,015$ соответственно) (Таблица 33).

Был проведен сравнительный анализ сроков появления отхождения газов у пациентов основной и контрольной групп. У 3 (5,35 %) пациентов основной группы после операции начали отходить газы. На 2 сутки газы начали отходить у 8 (14,28 %) пациентов основной группы и 3 (5,44 %) пациентов после традиционной операции. На 3 сутки после лапароскопической операции отхождение

газов началось у 28 (50,0 %) пациентов и у 9 (15,51 %) пациентов после традиционной операции контрольной группы. На 4 сутки отхождение газов отмечено у 12 (21,42 %) пациентов после лапароскопической операции и у 18 (31,03 %) контрольной группы. На 5 сутки после лапароскопической операции газы начали отходить у 3 (5,44 %) пациентов и у 19 (35,75 %) – после открытых операций. На 6 сутки газы начали отходить у 1 (1,78 %) основной группы и у 3 (5,44 %) – контрольной группы пациентов. На 7 сутки отхождение газов только у одного пациента после традиционной операции контрольной группы (Таблица 33).

Таблица 33

Динамика появления перистальтики шумов кишечника у пациентов с ПГДЯ (n=114)

№	Сроки появления перистальтики	Основная группа	Конирольная группа	p
1	Перистальтика на 1-е сутки	9 (16,16 %)	2 (3,77 %)	p = 0,398
2	// -- // на 2-е сутки	30 (53,57 %)	10 (17,24 %)	p = 0,018
3	// -- // на 3-е сутки	11 (19,60 %)	15 (25,81 %)	p = 0,015
4	// -- // на 4-е сутки	3 (5,35 %)	14 (24,52 %)	p = 0,016
5	// -- // на 5-е сутки	1 (1,78 %)	13 (24,52 %)	p = 0,672
6	// -- // на 6-е сутки	–	2 (3,77 %)	p = 0,496
7	// -- // на 7-е сутки	–	2 (3,77 %)	p = 0,496
	Всего	56 (100 %)	58 (100 %)	

Примечание: * p<0,05 по сравнению с основной группой

Таким образом, между пациентами после лапароскопической и открытой операциями получены статистически значимые различия с появлением отхождения газов на 2, 3, 4 и 5 сутки после операции (p = 0,021, p = 0,045, p = 0,060 и p = 0,042 соответственно) (Таблица 34).

Таблица 34

Сроки отхождения газов у пациентов с перфоративной гастродуоденальной язвой

№	Сроки отхождения газов	Основная группа	Контрольая группа	p
1	1-е сутки после операции	3 (5,35 %)	0 (0 %)	p = 0,236
2	2-е сутки после операции	8 (14,28 %)	3 (5,44 %)	p = 0,021
3	3-и сутки после операции	28 (50,90 %)	9 (17,00 %)*	p = 0,045
4	4-е сутки после операции	12 (21,82 %)	18 (34,03 %)*	p = 0,601
5	5-е сутки после операции	3 (5,35 %)	19 (32,75 %)*	p = 0,042
6	6-е сутки после операции	1 (1,78 %)	3 (5,44 %)	p = 0,206
7	7-е сутки после операции	–	1 (1,72 %)	p = 0,119
	Итого	55 (98,2 %)	53 (91,4 %)	

Примечание: * p<0,05 по сравнению с основной группой. Статистический анализ – -критерия *χ^2 Пирсона с поправкой Йется

Сравнивались сроки появления самостоятельного стула у пациентов, оперированных по лапароскопической и открытой технологиям, что отражено в Таблице 35.

Таблица 35

Сроки появления стула после операции ПГДЯ

№	Сроки появления стула	Лапароскопическая группа (n = 55)	Открытая группа (n = 55)	p
1	1-е сутки после операции	–	–	
2	2-е сутки после операции	8 (14,54 %)	–	p = 0,027
3	3-и сутки после операции	36 (65,45 %)	4 (7,27 %)*	p = 0,026
4	4-е сутки после операции	6 (10,90 %)	9 (16,36 %)	p = 0,208
5	5-е сутки после операции	2 (3,63 %)	30 (54,54 %)*	p = 0,308
6	6-е сутки после операции	1 (1,81 %)	6 (10,90 %)*	p = 0,031
7	7-е сутки после операции	2 (3,63 %)	4 (7,27 %)	p = 0,126
8	Летальность 1(1,78 %)		5 (8,60 %)	
	Итого	55 (98,2 %)	55 (94,8 %)	

Примечание: * p<0,05 по сравнению с I группой. Статистического анализа –. критерия *χ^2 Пирсона с поправкой Йется

В исследовании не включены пациентов с летальным исходом.

Таким образом, результаты исследования показывают, что у пациентов после операции по лапароскопической технологии по сравнению с контрольной группой исследования значимые различия по срокам появления самостоятельного стула на 2, 3 и 4 сутки после операции имеются (p = 0,027, p = 0,026 и p = 0,208 соответственно).

Для оценки динамики выздоровления в группе лапароскопической и открытой технологий вычисляли коэффициенты корреляции (r) Спирмана и их значимости. Корреляционные исследования проводили между сроками появления перистальтики, отхождением газов и стула и среднего срока нахождения в клинике, размером операционной раны у оперированных по лапароскопической и открытым технологиям (Таблица 36). Была обнаружена значимая зависимость сроков восстановления перистальтики контрольной группы в зависимости от длины хирургического разреза: чем меньше длина разреза, тем быстрее появляется перистальтика (r=0,889).

Таблица 36

Корреляционная связь в зависимости от сроков появления перистальтики, отхождения газов и стула и нахождения пациента в стационаре

Корреляционный Коэффициент Спирмана	Сроки			
	Появления перистальтики	Отхождение газов	Появления стула	Длительность госпитализации
Лапароскопическая технология – основная группа	0,889	0,748	0,758	0,676
Открытая технология – контрольная группа	0,439	0,416	0,459	0,301

Примечание: уровень значимости: < 0,3 – слабая, 0,4–0,7 – средняя, > 0,7 – высокая. Метод статистического анализа – критерий Спирмана.

При хирургических операциях выделяют несколько компонентов, влияющих на иммунореактивность.

К ним относятся: предоперационный эмоциональный стресс, анестезия, особенности хирургической операции, потеря крови и переливание крови.

В хирургических операциях, в общем, можно выделить три основные составляющие, влияющие на иммунную реактивность больного: размер операционной раны, продолжительность оперативного вмешательства и характер непосредственного оперативного вмешательства.

Лейкоцитарный индекс (ЛИ) был выбран для изучения действия хирургической операции на иммунную реакцию больного. ЛИ определялся у 30 больных основной группы и 30 больных контрольной группы (Таблица 38). Было установлено, что в первые сутки ЛИ у больных основной группы составил 3,7 ± 0,22 (ДИ 95 %, 3,34–4,02), а в группе сравнения 4,9 ± 0,25 (ДИ 95 %, 4,37–5,09) ($p<0,05$). На 3 сутки отмечали следующие показатели в основной группе: 3,1 ± 0,14 (ДИ 95 %, 2,91–3,35), в группе сравнения: 5,7 ± 0,23 (ДИ 95 %, 5,07–-6,09) ($p<0,05$). На 7 сутки в основной группе отмечалось вхождение ЛИ в пределы, соответствующие нормальным показателям звеньев гуморального и клеточного иммунитета: 2,7 ± 0,31 (ДИ 95 %, 2,63–2,87) (Таблица 37).

Таблица 37

Динамика изменения ЛИ у пациентов основной и контрольной групп

	Основная группа (n = 30)		Группа контрольная (n = 30)	
1 день	3,7 ± 0,22	(p1 <0,05)	4,9 ± 0,25	(p1 <0,05)
3-и сутки	3,1 ± 0,14	(p2 <0,001) (p3 <0,05)	5,7 ±0,23	(p2 <0,001) (p3 <0,05)
7-е сутки	2,7 ± 0,31	(p2 <0,05) (p3 <0,05)	4,3 ± 0,46	(p2 <0,05) (p3 <0,05)

Примечание: p1 – по сравнению с контрольной группой (статистически значимо); p2 – по сравнению с предыдущими сутками в этой же группе (статистически значимо); p3 – по сравнению с аналогичным временем контрольной группы (статистически значимо).

Таким образом, анализ данных показал, что ЛИ в 1 сутки в основной группе был меньше на 24,8 % по сравнению с показателем контрольной группы. Динамика изменения эндогенной интоксикации в соответствии с нейтрофилами – ЛИ на 3 сутки в основной группе уменьшилась, а в контрольной группе имела тенденцию к увеличению. ЛИ в основной группе на 3 сутки по сравнению с контрольной уменьшилась на 16,2 %, в группе контрольной увеличилась на 14 %.

На 7 сутки было отмечено снижение ЛИ в обеих группах, но в основной группе этот показатель вошел в диапазон, соответствующий нормальному показателю индекса, а в контрольной группе показатель соответствовал среднему уровню эндогенной интоксикации при отсутствии ее клинических проявлений.

Результаты динамического наблюдения и анализ ЛИ показал преимущества применения малоинвазивных лапароскопических технологий у больных с ПГДЯ. Негативное влияние на иммунитет пациента самого оперативного вмешательства значительно уменьшается при применении лапароскопического доступа. Оперативные вмешательства, выполняемые с применением лапаротомии, имеют иммунодепрессивное влияние на иммунитет больного, что связано с травматичностью лапаротомного доступа.

Оценка болевого синдрома в послеоперационном периоде проводилась по визуальной аналоговой шкале.

Анализ результатов в основной группе показал, что у больных, оперированных лапароскопическим способом, болевой синдром, который возникал в точках установки дренажей и портов во время операции, был достоверно меньше по сравнению с группой больных, которым выполнялась лапаротомия ($p<0,05$). На 1 сутки в основной группе больных медиана балла по шкале боли составила 3, а в контрольной группе – 5. На 2 сутки в основной группе подавляющее большинство пациентов жаловалось на боль до 2 баллов – 88 (52,4 %), а в контрольной группе – до 4 – 5 баллов – 65 (61,9 %) и 29 (27,6 %) соответственно. Аналогичная ситуация отмечалась на 3 сутки.

На 6 сутки у больных в основной группе болевого синдрома не было, в отличие от контрольной группы, в которой у 81 (85,1 %) отмечалась боль в 2 балла.

В обеих группах к больным применялись обезболивания по стандартным схемам с применением промедола 2 % 1 мл – 2 раза в сутки. Также было применено дополнительно внутривенное введение кетарола 2 мл – 2 раза в сутки – 3 суток больным, у которых по визуальной аналоговой шкале была определена боль более 5 баллов.

В основной группе количество доз анальгетиков составило 2,2 ± 0,21 (от 1 до 3 доз) у одного больного, в то время как в контрольной группе 3,5 ± 0,42 (от 2 до 4 доз) дозы ($t = 2,77$, $p < 0,01$).

Таким образом, болевой синдром в группе больных, оперированных лапароскопически, был достоверно меньше по сравнению с группой больных, оперированных с помощью традиционного открытого доступа ($p<0,01$).

В послеоперационном периоде в обеих группах у больных отмечались осложнения.

В основной группе больных, прооперированных с помощью лапароскопических технологий, наблюдались местные осложнения со стороны троакарных ран у 2 (3,8 %) пациентов. У 1 (1,7 %) пациента, 70 лет, на 3 сутки была диагностирована госпитальная нижнедолевая правосторонняя пневмония. В контрольной группе у больных осложнения были следующие: инфильтрат послеоперационной раны – у 5 (8,6 %), поддиафрагмальный абсцесс – у 2 (3,4 %) пациентов, несостоятельность ушитой перфоративной язвы на 3 сутки – у 3 (5,2 %) пациентов, ранняя спаечная кишечная непроходимость – у 2 (3,4 %). Инфильтраты послеоперационных ран у 3 пациентов: лечились по применению растворов антисептиков и физиотерапевтических процедур (электрофорез с лидокаином 10 % и дексаметазоном, 5 сеансов). При выписке больных из стационара явления инфильтрации практически исчезали, что существенно не влияло на ход и продолжительность послеоперационного периода.

Диагностированная несостоятельность перфорации на 2 сутки была устранена при повторной ургентной операции путем иссечения язвы, санации с применением разработанной тактики и дренирования брюшной полости. Послеоперационный период протекал без особенностей, и на 8 сутки больной был выписан на амбулаторное лечение. Под диафрагмальный абсцесс, который был

диагностирован у больного на 4 сутки послеоперационного периода, проявлялся повышением температуры до 38,2 °С и визуализацией по данным УЗИ ограниченного объемного скопления жидкости. Была проведена пункция под контролем УЗИ, эвакуация содержимого абсцесса и дренирование его полости катетером 8 Fr, для проведения санации полости абсцесса 5 % раствором арговита 1 раз в сутки по подключению аспирациной системы. На 9 сутки состояние больного улучшилось, температура тела нормализовалась. Во время контрольного УЗИ полости абсцесса не было обнаружено, дренаж удален.

Таким образом, осложнения в послеоперационном периоде составляли в контрольной группе у 20 (34,5 %) пациентов, а в основной группе у 5 (8,9 %) пациентов.

В послеоперационном периоде была проведена контрольная аспирационная pH-метрия у 10 пациентов. В 1 сутки послеоперационного периода было зафиксировано гипоацидное состояние желудочной секреции у 6 пациентов, нормоацидное состояние – у 2, субацидное состояние – у 2 (20 %) пациентов. В среднем pH желудочной секреции составило 2,8 ± 0,3 Ед ($p<0,05$).

Одним из показателей эффективности проведенной хирургической операции является длительность пребывания больного в стационаре. Проведенный анализ продолжительности пребывания больных в стационаре в основной группе показал, что она составляла 6,1 ± 0,07 койко-дня, а в группе сравнения – 7,9 ± 0,12 койко-дня ($t = 12,96$, $p<0,001$). Новейшее направление в хирургии, а именно принципы Fast Track Surgery, которые были применены у 25 (21,9 %) пациентов, позволили уменьшить длительность пребывания больного в стационаре до 3,7 ± 0,25 койко-дня ($t = 9,29$), ($p <0,01$), входивших в основную группу, и было достигнуто благодаря раннему удалению назогастрального зонда, дренажей брюшной полости и ранней активации больного через 2 – 4 ч после операции. Длительность пребывания больного в стационаре не зависела от вида выполненной лапароскопической операции и была достоверно меньше по сравнению с операциями, выполненными открытым способом.

Проведенный анализ непосредственных результатов хирургического лечения больных с ПГДЯ позволяет сделать следующие выводы. Применение лапароскопии является эффективным и надежным способом лечения больных с ПГДЯ и доказывает свои неоспоримые преимущества.

Время выполнения лапароскопических операций в основной группе было достоверно меньше на 31,5 % ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой больных, что связано с продолжительностью ушивания лапаротомии. Также было определено, что продолжительность ушивания ПГДЯ меньше ($p<0,001$) по сравнению с традиционным способом операции при ПГДЯ.

Эффективность лапароскопического лечения и влияние его на иммунный статус был изучен с помощью индекса ЛИ, показавший преимущества применения малоинвазивных лапароскопических технологий у больных с ПГДЯ, а операции, выполняемые традиционным открытым доступом, имеют иммунодепрессивное влияние на иммунитет больного, а следовательно, увеличивается продолжительность реабилитации больного и вероятность возникновения осложнений в послеоперационном периоде.

Неоспоримым преимуществом лапароскопических операций является значительно меньший болевой синдром в послеоперационном периоде, что определено по данным анкетирования больных по визуально-аналоговой шкале, независимо от вида лапароскопической операции и требовало применения наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде только 1 сутки.

Таким образом, лапароскопические технологии и внедренные методики позволяют выполнять операции при ПГДЯ, соответствующие аналогичным операциям в открытой хирургии, но за менее длительное время, с более интенсивной реабилитацией и восстановлением больного в послеоперационном периоде. Сочетание доказанных преимуществ лапароскпичних технологий с внедренными методами операций и принципами Fast Track Surgery у пациентов основной группы доказало эффективность мультидисциплинарного подхода в лечении больных с ПГДЯ, проявлялось в процессе интенсивной реабилитации больного в послеоперационном периоде и, как следствие, значительном уменьшении пребывания больного в стационаре.

Время до выписки было идентичным в двух группах, со средней разницей в 1,5 сутки. Назогастральную декомпрессию можно было завершить через 2 – 3 дня в обеих группах (Таблица 38).

Таблица 38

Продолжительность пребывания в стационаре и назогастральная декомпрессия пациентов ПГДЯ

Показатели	Лапороскопические операции n = 56	Открытые операции n = 58	Значение P
Медиана пребывания в стационаре (сут.) + IQR	От 6,6 до 9,1	От 9,1 до14,1)	0,654
Средняя продолжительность нозогастральной декомпрессии (сут.) + IQR	2,1 (3,2)	2,1 (3,2)	0,321

Примечание: межквартильные интервалы (IQR).

Визуальные аналоговые показатели боли были в пользу лапароскопического лечения (таблица 5; $p < 0,005$). Хотя средняя продолжительность применения анальгетиков в двух группах составила 1,0; средняя продолжительность в открытой группе оказалась на 0,6 сутки больше, чем в лапароскопической группе (Таблица 39).

Оценка по ВАШ внешнего вида рубца, оставленного после операции (субъективно регистрируемая так же, как и боль), отличалась на 2,3 балла в пользу лапароскопической оперативной технологии (7,6 против 5,4; $P = 0,033$).

Показатель ВАШ на 1, 3 и 7 сутки послеоперационного периода был достоверен ниже ($P<0,05$) в лапароскопической группе. Осложнения были распределены равномерно. Пребывание в больнице также было сопоставимым: 6,5 дней в группе лапароскопии по сравнению с 9,6 сутки в открытой группе ($P = 0,235$).

Таблица 39

Показатели послеоперационной боли у пациентов основной и контрольной группы

Показатели	Средний балл боли по ВАШ основной группы	Средний балл по ВАШ контрольной группы	Значение критерий U
Сутки 1+ IQR	3,8 (1,8)	5,20 (2,16)	0,001
Сутки 3+ IQR	2,1 (2,6)	3,0 (2,5)	0,035
Сутки 7+ IQR	1,0 (2,1)	1,82 (2,9)	0,037

5.2 ПРЕДИКТОРЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖЕНИЙ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПЕРФОРАЦИИ

Рвота в качестве основной жалобы была предиктором послеоперационных осложнений (p = 0,005). Раняя спаечная кишечная непроходимость также предсказывала отсроченные осложнения (p = 0,027). Шок (систолическое артериальное давление (САД) < 100 мм рт. ст.) при поступлении коррелировал с плохим прогнозом (p = 0,013). Среди показателей крови повышенный сывороточный креатинин (p = 0,043) и коагулопатия (МНО > 1,5) (p = 0,017) предсказывали послеоперационные осложнения. Показана связь между различными степенями послеоперационных осложнений по классификации Клавьена-Диндо и предоперационными переменными. Представлена связь между необходимостью госпитализации в отделение интенсивной терапии и предоперационными параметрами. У пациентов, которым потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии, частота пульса при поступлении была выше (W = 2782,500, p = 0,011). Медиана (межквартильный диапазон; IQR) систолического АД в группе госпитализации в отделение интенсивной терапии составила 103 (90-120) мм рт. ст. Наблюдалась значительная разница в показателях систолического АД (W = 1627,500, p = 0,029) между группами, причем медиана систолического АД была наиболее высокой в группе, которой не требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии. Анализ групп выявил достовер-

ную разницу между группами, САД < 100 и САД ≥ 100 ($\chi 2$ = 12,194, p = <0,001). Нарушение функции почек было достоверно связано с поступлением в отделение интенсивной терапии, при этом уровни мочевины в крови (W = 2299,000, p = 0,030) и креатинина в сыворотке крови значительно повышались (W=2192,500, p=0,045). Предоперационная коагулопатия также предсказывала госпитализацию в ОИТ ($\chi 2$ = 6,773, p = 0,017). Гипоальбуминемия также была сильным предиктором госпитализации в отделение интенсивной терапии (t = – 2,515, p = 0,016), при этом вероятность госпитализации в 2,17 раза выше у пациентов с альбумином <2,5 г / дЛ (95 % ДИ = 0,79-5,94). Причина задержки операции также была значимым предиктором госпитализации в отделение интенсивной терапии ($\chi 2$ = 17,780, p = 0,016). Представлена связь между осложнениями и предоперационными параметрами. Тахикардия на момент поступления была связана с более высокой послеоперационными осложненями (t = 2,443, p = 0,020). Однако при анализе не наблюдалось различий между с частотой пульса (PS) < 100 и PS ≥ 100 ($\chi 2$ = 3,722, p = 0,054). Гипотензия была связана с повышенными послеоперационными осложнениями ($\chi 2$ = 18,214, p = <0,001) при в 3,15 раза более высоком риске осложнений в группе с систолическим АД ≤ 100 мм рт.ст. (95 % ДИ = 2,19 – 6,22). Диастолическое АД также было достоверно связано с послеоперационными осложнениями (U = 988,500, p = <0,001). Уровень гемоглобина (Hb) в группе послеоперационных осложнений был значительно ниже (t = –3,134, p = < 0,001). Однако при анализе не было выявлено различий в уровне Hb ≤ 8 г/дл и Hb > 8 г/дЛ ($\chi 2$ = 4,925, p = 0,061) между основной и контрольной группами. С другой стороны, уровень мочевины в крови влиял на послеоперационные осложнения контрольной группы (U = 1967,000, p = 0,012). МНО ≥ 1,5 также было связано с более высокой ($\chi 2$ = 15,140, p = <0,001). Среднее значение (стандартное отклонение; SD) уровня альбумина в группе смертности составило 1,89 (0,77) г /дл и был достоверно связан с послеоперационными осложнениями и смертностью (t = – 2,348, p = 0,027). При анализе групп не было выявлено различий между альбумином ≤ 2,5 г/дл и > 2,5 г /дл ($\chi 2$ = 3,685, p = 0,089).

Резюме. Основываясь на результатах этого исследования, гипотензия, азотемия, коагулопатия и задержка в операции увеличивают риск послеоперационных осложнений и смертности пациентов, перенесших экстренную лапаротомию по поводу перфоративной язвы с развитием перитонита. Тахикардия, гипотензия, азотемия, гипоальбуминемия и предоперационная коагулопатия были хорошими предикторами госпитализации в отделение интенсивной терапии. Шок при поступлении, нарушение функции почек и коагулопатия были связаны с повышенным риском послеоперационных осложнений. Распространенный перитонит является показанием к неотложной хирургии и одной из ведущих причин осложнений и смерти до 20 % [2, 3]. Несколько модифицируемых и немодифицируемых факторов могут влиять на клинический исход у пациентов с перфорационным перитонитом. Необходимо предпринять попытки выявить и оптимизировать состояние пациента высокого риска до операции, одновременно готовясь к экстренной операции. Для прогнозирования исхода могут быть использованы определенные факторы и лабораторные параметры, и с их использованием было разработано несколько систем оценки, таких, как оценка Boey, оценка полиорганной недостаточности (MOF) и индекс перитонита Мангейма. Эти оценки не просты в использовании и не требуют длительного времени. Предоперационное функциональное состояние также используется для прогнозирования послеоперационного исхода. В клинических условиях широко можно использовать простые параметры, которые могут предсказать послеоперационные осложнения и смертность пациентов. Нами проведен ROS анализ для изучения показателей влияющие осложнения и смертности, такие, как возраст, размеров перфорации, поступления пациента позже 24 ч с момента заболевания и продолжительность пребывание в клинике.

Площадь под кривой ROC показывает взаимосвязь возрастом 0,721, размеров перфорации 0,875, поступления пациента позже 24 ч с момента заболевания 0,701 и продолжительность пребывание в клинике 0,314, что показано на Рисунке 28.

ROC кривая

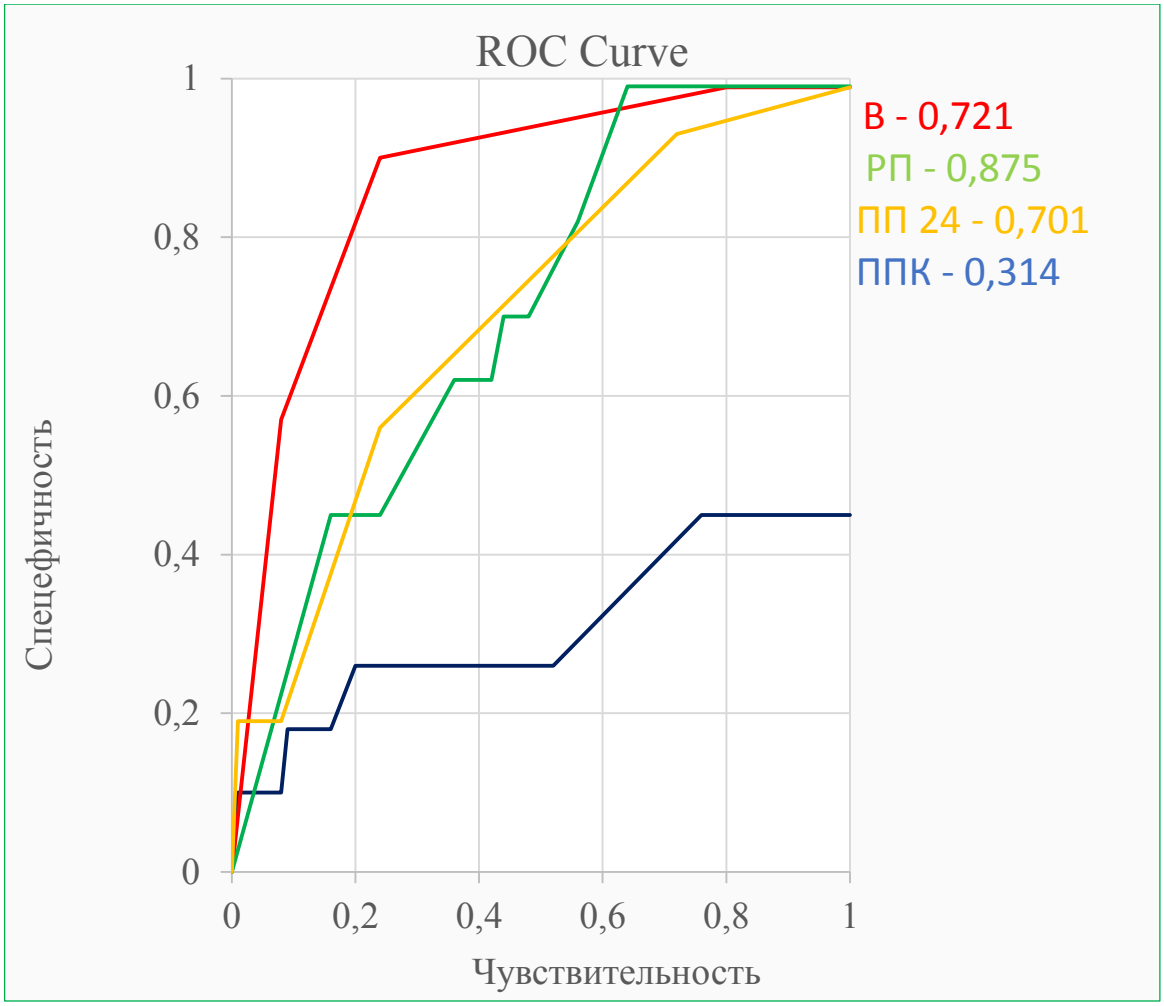


Рисунок 28. Кривая оператора приемника, показывает взаимосвязь возраста (В), размеров перфорации (РП), поступления пациента позже 24 ч с момента заболевания (ПП24 ч) и продолжительность пребывания в клинике (ППК)

Таким образом, на послеоперационные осложнения и смертности значительное влияние оказывает не только вышеперечисленные факторы и несостоятельность шва после ушивания или после резкции желудка. С негерметичностью шва были связаны несколько факторов, таких, как, стероиды, употребление табака, лейкоцитоз, сердечно-сосудистые заболевания, употребление алкоголя, а также неоптимальное кровоснабжение в проекции перфорации, время операции более 24 ч, ранняя спаечная непроходимость кишечника, периоперационное переливание крови и интраоперационные септические состояния.

5.3 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПЕРФОРАЦИЕЙ

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения с ПГДЯ проводился с помощью модифицированной шкалы Visick в срок 3,6 ,12 и 24 месяца.

Были проанализированы результаты лечения 55 пациентов – основной группы и 53 больных группы контроля.

Информация о состоянии пациентов была получена путем телефонного анкетирования, по электронной почте, при амбулаторных осмотрах. В исследование не включены больные с летальным исходом.

В основной группе через 3 месяца были получены следующие результаты: отличные – у 42 (76,4 %) пациентов, хорошие – у 10 (18,2 %), достаточно удовлетворительные – у 3 (5,45 %). В группе контроля: у 36 (67,9 %) – отличные, 8(15,1 %) – хорошие, у 9 (17,0 %) – удовлетворительные.

Больные, имевшие отличные результаты в основной группе, в этот период принимали курсы консервативной противоязвенной терапии с применением ИПП и антибактериальной терапией при наличии HP инфекции (амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, пантопразол 40 мг 2 раза в день – 14 дней). По данным ЭГДС у пациентов, перенесших лапароскопическое ушивание ПЯ, был обнаружен розовый рубец линейной или звездообразной формы, признаков активного язвенного процесса и деформации ДПК не было обнаружено.

Таким образом, в срок наблюдения 3 месяца были получены отличные и хорошие результаты в основной группе в 94,5 %, а в группе контроля – в 89,7 % соответственно. Рецидивов язв не было.

В срок наблюдения 6 месяцев были следующие результаты: в основной группе 41 (74,5 %) пациент имел отличные результаты, 12 (34,3 %) – хорошие, 2 (3,6 %) – удовлетворительные. В контрольной группе: отличные результаты – 32 (60,4 %), хорошие – 9 (17 %), удовлетворительные – 12 (22,6 %) пациентов.

В контрольной группе, имевших отличные и хорошие результаты вошли пациенты, которым было выполнено ушивание перфоративной язвы по разра-

ботанной методике. По данным ЭГДС, изменений слизистой оболочки желудка не было обнаружено, а данные экспресс pH-метрии отвечали гипоацидному состоянию желудочной секреции.

Удовлетворительные результаты в контрольной группе были связаны у (22,6 %) пациентов с развитием спаечной болезни, периодически проявлялось вздутием живота, спастическими болями.

У 1 (1,7 %) пациента контрольной группы после ушивания ПГДЯ через 6 месяцев возникло желудочно-кишечное кровотечение. При ЭГДС была обнаружена язва задней стенки ДПК размером 0,7 см с множественными мелкими тромбированными сосудами Forest I и язва передней стенки размером 3 мм. Проведен курс комбинированного эндогемостаза в условиях стационара, впоследствии – выздоровление.

У 3 (5,3 %) больных была диагностирована язва диаметром до 7 мм, которая проявлялась болями в животе, изжогой. Был проведен противорецидивный курс консервативной противоязвенной антихеликобактерной терапии. У 1 больного при выполнении ЭГДС выявлена гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Назначен курс ИПП продолжительностью 8 недель, больной отметил значительное улучшение состояния. Рецидив гастродуоденальной язвы через 6 месяцев в контрольной группе составил 7,5 %.

Результаты лечения через 12 месяцев были следующими в основной группе: отличные – у 32 (58,1 %), хорошие – у 15 (37,1 %), удовлетворительные – у 8 (14,5 %) пациентов. В контрольной группе были получены несколько иные результаты: отличные – у 29 (54,7 %), хорошие – у 12 (22,6 %), удовлетворительные – у 9 (17 %), неудовлетворительные – у 3 (5,7 %) пациентов.

Удовлетворительный результат в основной группе у 8 (14,5 %) пациентов был связан с несоблюдением очередного курса противоязвенной терапии, курением и приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в связи с заболеванием опорно-двигательного аппарата. Во время ЭГДС был обнаружен эрозивный гастрит.

Удовлетворительный результат в группе контроля был получен у 9 (17,0 %) пациентов и связан у 9 больных с рецидивом ГДЯ после ушивания перфорации. Неудовлетворительный результат – у 3 (5,7 %) больных, у 2 пациентов диагностирована грыжа пищеводного отверстия диафрагмы с рефлекс-эзофагитом, у 1 – послеоперационная вентральная грыжа. В отношении 5 (9,4 %) больных после назначения консервативной терапии ИПП было достигнуто заживление язвы и отсутствие симптомов эзофагита. Рецидив язвы через 12 месяцев в контрольной группе больных наблюдался в 11,3 % случаях.

Анализ отдаленных результатов через 24 месяца показал следующие данные.

В основной группе отличные результаты были получены у 28 (50,9 %), хорошие – у 18 (32,7 %), удовлетворительные – у 9 (16,4 %) пациентов.

Удовлетворительный результат в основной группе был связан с возникновением рецидива язвы и диагностированной Hp у 3 пациентов, которая была обнаружена во время ЭГДС.

У 2 пациентов диагностирован хронический панкреатит, на фоне которого больной не соблюдал лечебного режима и приема ИПП. После назначения лечения пациенты отмечали значительное улучшение и исчезновение симптомов.

У 3 пациентов диагностирован рефлекс-эзофагит с выраженной изжогой. После выполнения ЭГДС и экспресс pH-метрии был диагностирован рефлюкс-эзофагит и гиперацидное состояние желудочной секреции. После проведения 8-недельного курса лечения ИПП симптомы исчезли.

В группе контроля были следующие результаты: отличные – у 29 (54,2 %), хорошие – у 13 (24,5 %), удовлетворительные – у 8 (15,1 %), неудовлетворительные – у 7 (13,2 %) пациентов.

Удовлетворительные результаты были у 13 (24,5 %) пациентов, а неудовлетворительные результаты – у 7 (13,2 %) пациентов были связаны с рецидивом язвы после ее ушивания. Было установлено, что причиной рецидива стало несоблюдение больными режима приема ИПП, курение. Язвы диагностированы во время эндоскопического исследования по проведению pH-метрии, было

определено, что больные имели гиперацидное состояние желудочной секреции, которое было скорректировано назначением антисекреторной терапии – ИПП.

Данные результатов лечения по шкале Visick представлены в Таблице 40.

Таблица 40

Структура отдаленных результатов лечения больных с ПГДЯ по шкале Visick

Месяцы	Visick	Основная группа		Контрольная группа		P
		n = 55		n = 53		
		абс.	%	абс.	%	
3	I	42	76,4	36	67,9	x2=2,417 p<0,05
	II	10	18,2	8	15,1	
	III	3	5, 45	9	17	
	IV	0	0	0	0	
6	I	41	74,5	32	60,4	x2=7,528 p<0,05
	II	12	34,3	9	17,0	
	III	2	3,6	12	22,6	
	IV	0	0	0	0	
12	I	32	58,1	29	54,7	x2=5,477 p<0,05
	II	15	37,1	12	22,6	
	III	8	14,5	9	17,0	
	IV	0	0	3	5,7	
24	I	29	50,9	25	47,2	x2=4,023 p<0,05
	II	18	32,7	13	24,5	
	III	9	16,4	8	15,1	
	IV	0	0	7	13,2	

Примечание: x^2 для множественных сравнений.

Обсуждение. Представленные данные свидетельствуют о том, что большинство пациентов 82 (71,9 %) были прооперированы менее чем через 24 ч после появления симптомов. Между двумя группами не было обнаружено различий в отношении временного интервала от симптомов до операции.

Биопсия стенки язвы взята интраоперационно у 26 (22,8 %) пациентов: 8 (14,3 %) – в группе лапароскопии, и 18 (31,0 %) пациентов в группе лапаро-

томии (p < 0,05). Признаков злокачественности у всех пациентов не было обнаружено.

Ранние осложнения (< 30 сут.) выявлены у 29 (25,4 %) пациентов: 21 (36,2 %) в группе лапаротомии и 8 (14,3 %) в группе лапароскопии, p=0,004. Согласно классификации Клавьена-Диндо, осложнения I и II степени в основном респираторные или раневые инфекции, после антибиотикотерапии наблюдались у 16 (14,0 %) пациентов, осложнения III степени были зарегистрированы у 12 (10,5 %) пациентов, а осложнения IV степени – у 14 (12,3 %).

Общая летальность составила 6 (5,3 %) в группе лапароскопии 1 (1,8 %) и 5 (8,6 %) в группе лапаротомии (p=0,02). Наиболее частой причиной смерти была системная воспалительная реакция с развитием третичного перитонита с полиорганной недостаточностью.

Было зарегистрировано случаев несостоятельности швов: 0 (0 %) в лапароскопической группе и 3 (5,2 %) – в группе вмешательств открытым доступом (p=0,980). Наличие перитонита не может считаться абсолютным противопоказанием для лапароскопической технологии ПЯ, однако необходимы дополнительные исследования для оценки целесообразности и безопасности исходов у данной подгруппы пациентов. Применение разработанной тактики и ее внедрениее среди пациентов перитонитом могут наблюдать положительные результаты.

В однофакторном анализе было выявлено факторов риска, которые были достоверно связаны с возникновением осложнений: возраст > 66 лет ($p < 0,001$), ИМТ > 24 кг/м2 ($p = 0,002$), наличие сопутствующей патологии ($p < 0,001$), прием стероидов перед операцией ($p = 0,010$), значительно ухудшенное общее состояние перед операцией ($p < 0,001$), локализация перфорации в проксимальном отделе желудка или двенадцатиперстной кишки ($p = 0,037$), предоперационный гемоглобин ≤ 90 г/л ($p < 0,001$), предоперационный креатинин > 1,0 мг/дл ($p < 0,001$), время операции > 94 мин ($p < 0,001$), интраоперационная кровопотеря > 100 мл ($p < 0,001$). Многофакторный анализ выявил значительно сниженное общее состояние перед операцией (ОР 9,2 (1,1–78,1), $p = 0,042$), предоперационный гемоглобин ≤ 90 г/дл (ОР 2,3 (1,0–5,1), $p = 0,043$) и предопе-

рационный креатинин > 1,0 мг/дл (ОР 2,3 (1,0–5,3), $p = 0.044$) как независимые факторы риска заболеваемости. Понимание данных факторов, выявление пациентов из группы риска и раннее вмешательство могут помочь в снижении послеоперационной заболеваемости и смертности при перфорации язвы.

Анализ статистической обработки материала с корреляцией на метод оперативного вмешательства и гендерно-возрастную характеристику позволил установить факт того, что лапароскопия снижала вероятность послеоперационных осложнений и летальности на 6,8 %, (ДИ–95 % 0,140-0,707, p = 0,005) и 5,4 % (ДИ–95 % 0,016-0,967, p = 0,047) соответственно, а женский пол (2,378; ДИ–95 % 1,175-4,812, p = 0,016) и возраст (057; ДИ–95 % 1,034-1,081, p<0,001) были факторами риска для послеоперационных ранних осложнений и смертности (4,301; ДИ–95 % 1,574-11,752, p = 0,004 и 1,047; ДИ–95 % 1,016-1,079, p = 0,003 соответственно).

Стратификация риска проводилась с использованием оценки Boey, одной из наиболее специфичных валидированных оценок, используемых для ПГЖДК [4,11]. Пациенты с распространенным перитонитом были прооперированы преимущественно посредством лапаротомии и имели более высокие показатели послеоперационных осложнений и летальности. Хотя оценка Boey > 2 считается маркером плохого прогноза, в данном исследовании только у 34 из 52 пациентов (оценка Boey > 2) наблюдался разлитой гнойный перитонит.

Хирургическое лечение выбиралось в каждом конкретном случае с учетом опыта хирургов в лапароскопии. Мы наблюдали, что лапароскопическая технология ПЯЖДК была выполнена у 49,1 % пациентов, что согласуется с недавно опубликованными данными о том, что лапароскопическая технология используется у 13 – 33 % пациентов.

Коэффициент конверсии 5,4 % ниже, чем у других исследований 25–44 %.

У этого исследования есть несколько ограничений. Во-первых, исследование проводилось ретроспективно в основном в одном учреждении. Во-вторых, некоторые предоперационные клинические данные, такие как APACHE II, не были включены в анализ, поскольку в большинстве случаев отсутствовали данные. Обозначенные меры могут быть потенциальными факторами риска кон-

версии, и необходимы дальнейшие исследования для рассмотрения этой возможности.

В-третьих, выбор оперативного подхода осуществлялся по усмотрению дежурного хирурга, и может зависеть не только от состояния пациента, но также от других факторов. Несмотря на указанные ограничения, данные, полученные от относительно небольшой группы пациентов, включенных в текущее исследование, должны стать значимыми.

Исходы после лапароскопических операции не уступают результатам открытой операции, даже при наличии критериев тяжести. По мере постоянного совершенствования хирургического опыта и периоперационной помощи в ближайшем будущем мы сможем наблюдать полный спектр преимуществ, приписываемых малоинвазивным методам, как это описано для других оперативных вмешательств. Результаты нашего исследования показали, что по сравнению с открытой операцией, лапароскопическая технология связана с более коротким оперативным временем, уменьшением послеоперационной боли, меньшей продолжительностью пребывания в стационаре и ранним возвращением к нормальной повседневной деятельности. Частота осложнений при лапароскопической операции снижена по сравнению с открытым оперативным вмешательством. Наличие перитонита или сепсиса не может считаться абсолютным противопоказанием для лапароскопической технологии ПЯ, но необходимы дополнительные исследования для оценки целесообразности и безопасности исходов у данной подгруппы пациентов. Применение разработанной тактики и внедрением его у пациенов перитонитом могут наблюдаться достаточно благоприятные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе проблема хирургического течения перфоративной язвы не может считаться решенной в полном объеме. Нерешенность ее объясняется отсутствием единого взгляда как в вопросе патогенеза язвенной болезни, в том числе перфорации, так и в тактическом подходе к данной проблеме. В настоящее время изменилась структура заболеваемости язвенной болезнью. За последние 10 лет значительно уменьшилось число людей, страдающих язвенной болезнью, возросло количество больных с атипичными проявлениями болезни, выросло количество пациентов с бессимптомным течением заболевания, первым проявлением которого является перфорация. Среди пациентов, оперирующихся по поводу перфоративной язвы, все чаще встречаются люди молодого и юношеского возраста. В последние годы растет число больных, которые поступают в клинику на поздней стадии заболевания с запущенными формами перитонита, обусловленного диагностическими ошибками, допускаемые на догоспитальном этапе. Поэтому считаем на нынешнем этапе вопросы выбора оптимального способа хирургического пособия больным с перфоративной язвой должны быть пересмотрены.

Выбор оптимального способа операции должен строиться с учетом возраста больного, времени с момента перфорации до поступления больного в стационар, локализации язвы, характера перитонита, наличия сопутствующих заболеваний и кислотности желудочного содержимого. Кроме того, планируемая операция, должна соответствовать современным взглядам патогенеза язвенной болезни. При этом необходимо учитывать изменения в области язвенного субстрата и прилегающих тканях вокруг язвы.

Поэтому целью настоящего исследования является разработка оптимального способа оперативного пособия больным с перфоративной гастродуоденальной язвой с учетом конкретной ситуации.

Эксперименты проведены на 18 кроликах самцах весом 6-8,5 кг, которые были распределены на 3 группы. Сравнительная (интактная) группа состояла из

3 животных, у которых подсчитывали клеточный состав слизистой оболочки желудка, измеряли диаметр артериол и венул. Подсчитывали артериоло-венулярное соотношение. После моделированной язвы на 1, 3, 7, 14 сутки изучали количество клеточного состава слизистой оболочки желудка в процентах. Считали содержание нейтрофилов, макрофагов, зрелых фибробластов, фиброцитов, общее количество тучных клеток в 100 п.з. и процентное содержание интактных и дегранулированных форм. Состояние микроциркуляции оценивали по диаметру артериол и венул, а также по их соотношению.

В основной группе животных после моделирования язвы выполнялось ушивание язвы П-образным швом обработанной 5 % раствора арговита по разработанной нами методике и вводился после операции сулодексид 0,5 мл в проекции желудка и двенадцатиперстной кишки по расстоянии 2-5 см от перфорации.

В контрольной группе животных проводили ушивание дефекта узловым однорядным швом с применением 3/0 викрила без обработки арговитом.

Для оценки конечного кровотока и клеточного состава слизистой желудка препараты готовили из иссеченного язвенного субстрата и участков слизистой, взятых вдали от язвы.

В области язвенного субстрата обнаруживаются выраженные нарушения кровообращения на микроциркуляторном уровне, выражающиеся спазмом артериол, расширением венул, снижением артериоло-венулярного коэффициента (А/В). Отмечены значительные внутри- и внесосудистые нарушения агрегационных свойств крови.

В язвенном субстрате тканях стенки желудка и двенадцатиперстной кишки крае после ушивания язвы приводит к нарушению микроциркуляции русле, в ответ на которое организм реагирует выбросом эндогенных аминов из транспортных источников (тучных клеток), которые подвергаются разрушению источника конечного кровотока. Повышение количества гистамина, по-видимому, следует объяснить продолжающимся воспалительно-деструктивным процессом, происходящим в слизистой желудка за счет роста биогенных аминов.

При гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка в области язвенного субстрата и вне его также выявлены различные изменения. Отмечено, что уже в первые сутки язвообразования происходит максимальное увеличение нейтрофилов. Это подтверждается и увеличением их процентного содержания. Подсчет количества макрофагов, зрелых фибробластов, фиброцитов, количество тучных клеток также показал их значимое увеличение. Анализ изменений их в динамике показал, что они наступают уже в раннем периоде, как в ответ на агрессивное воздействие, так и в качестве воспалительно-дегенеративного процесса в зоне язвообразования. Возникшие дегенеративные изменения в слизистой желудка сохраняются длительное время, часто не имея тенденции к восстановлению к концу эксперимента. Параллельно морфологическим изменениям, происходящим в слизистой оболочке желудка в области язвенного субстрата, возникают нарушения в системе микроциркуляции ульцерогенной зоны. Отмечено, что уже в первые сутки в ответ на стресс артериальные кровеносные сосуды всех калибров преимущественно микроциркуляторного русла были уменьшены в диаметре (спазмированы), венулы расширены. В просвете сосудов определяется агрегация эритроцитов и микротромбов.

На третьи сутки эксперимента отмечается стабилизация сосудистых изменений, снижается отек тканей, окружающих сосуды. Увеличивается диаметр артериол, что косвенно может свидетельствовать о прекращении спазма, однако продолжает оставаться венозное полнокровие.

В последующие сутки внутри- и внесосудистые изменения, хотя и оставались, однако их выраженность была значительно меньше. К 14 суткам эти изменения практически отсутствовали. Диаметр артериол и венул, а также А/В мало чем отличались от аналогичных показателей животных интактной группы.

Нами отмечено, что после введения сулодексида кроликам 0,3 мл перед моделированием и в последующие до 5 суток в/м 1мл приводит к улучшению микроциркуляции в зоне перфорации, что показала допплеровская флуометрия на 3 – 5 сутки эксперимента. Применение раствора арговита при гистологическом изучении препаратов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки

области показало значительные снижения в них нейтрофильно-макрофагальной реакции, которая отмечается не только на первые, но и на третьи сутки эксперимента.

Это подтверждается также снижением их процентного содержания. Подсчет количества нейтрофилов, макрофагов, зрелых фибробластов и фиброцитов показал их значимые снижения не только с этими показателями интактных животных, но и с их содержанием у кроликов основной группы.

Изучение влияния предварительного введения сулодексида на микроциркуляторное русло показало, что у животных, которым вводили препарат, отмечалось улучшение кровообращения в зоне язвы, что подтверждалось значительным увеличением среднего диаметра артериол, который к концу первых суток значимо превышал их диаметр. Введение сулодексида способствовало заметному снижению венозного застоя, что подтверждено значимым увеличением их диаметра ($p<0,05$). У этих животных не определялась внутрисосудистая агрегация эритроцитов, значительно в меньшей степени был выражен диапедез, уменьшены площади кровоизлияний.

Из приведенных исследований видно, что при язвенной болезнью страдают всасывающая, секреторная и моторная функции желудка и ДПК.

Анализируя динамику восстановления микроциркуляции желудка и двенадцатиперстной кишки, в сравнении с не получивших лечение сулодексидом в послеоперационном периоде и получавших, следует отметить, что под воздействием сулодексида процесс реабилитации ультраструктур осуществляется более интенсивно. Его введение стимулирует репаративные процессы эндотелиоцитов микроциркуляторного русла желудка и двенадцатиперстной кишки.

Наши клинические наблюдения охватывают 114 пациентов с перфоративной гастродуоденальной язвой.

В настоящем исследовании сравнивались две группы пациентов, которым были выполнены открытые или лапароскопические подходы 4-летний период. Большинство (64,1 %) наших пациентов прибыли в наше учреждение уже с запоздалыми симптомами. Более пятой части этих пациентов (22,1 %) имели по-

казатели перитонита Мангейма на уровне 27 и более баллов, что связано с более высоким риском осложнений и смертности, а также риском конверсии при лапароскопии. Наиболее распространенным местом перфорации была передняя стенка луковицы двенадцатиперстной кишки. Демографические данные, характеристики пациентов, сопутствующие заболевания, показатели Boey, ASA и показатели перитонита Мангейма, а также время операции были хорошо сопоставимы в обеих группах. Пациенты в группе лапароскопии имели значительно меньшую общую заболеваемость (p = 0,005) по сравнению с пациентами в открытой группе. Частота инфицирования места операции была основной разницей между двумя группами (p = 0,003), без существенных различий в других специфических осложнениях.

Лапароскопическая хирургия в нашем исследовании так же эффективна и безопасна, как и открытая хирургия, с преимуществом уменьшения инфицирования места операции. В настоящем исследовании использовалась оценка Boey, которая прогнозирует заболеваемость и смертность конкретно у пациентов с ПГДЯ, а также индекс перитонита Мангейма для лучшего сравнения тяжести физиологических нарушений между обеими группами. Однако оценка Boey не использовалась в качестве метода отбора пациентов, и мы продолжили выполнять лапароскопическую реконструкцию даже у пациентов с 2 и 3 баллами. Мы заметили, что оценка Boey, по-видимому, более точно предсказывала осложнения в группе открытого лечения, где у 25 из 28 пациентов (89,3 %) с счетом 2 или 3 прослеживались послеоперационные осложнения. Это не было аналогично замечено в группе лапароскопического ушивания, где только у 50 % (9 из 18 пациентов) с такими показателями наблюдались послеоперационные осложнения. Мы уверены в том, что более высокий балл Boey не должен препятствовать лапароскопическому лечению пациентов. Вопрос о том, способна ли лапароскопическая операция снизить риск послеоперационной заболеваемости и смертности у пациентов с высокими показателями Boey, нуждается в дальнейшей оценке при более широком контингенте пациентов. Инфекция в месте хирургического вмешательства показала, что лапароскопическая технология, по-

видимому, связана с меньшим разрезом, меньшим количеством манипуляций с тканями и меньшим повреждением тканей, что приводит к снижению ИОХВ.

Таким образом, у пациентов не часто требуется некоторое количество адгезиолиза для высвобождения воспалительных спаек в попытке определить место перфорации, а также мобилизовать кишечник, чтобы обеспечить адекватную санацию и избежать остаточных межкишечных скоплений.

Поэтому тщательное промывание брюшины чрезвычайно важно для обеспения очистки от гнойно-фибриозного процесса, но не застраховано появлением ограниченного гнойного процесса. Предлагаемый нами метод с ушиванием П-образным швом обработанной 5 % раствором арговита и удалением выпота отсосом, а последующая обработка боковых поверхностей замоченным раствором арговита без промывания брюшной полости обеспечивает обнадеживающие результаты (патент на изобретение № 12336). При анализе определения факторов для открытой операции были: предшествующая абдоминальная операция (ОШ 0,085, 95 % ДИ – 0,011-0,621; p=0,014), размер язвы (ОШ – 0,042, 95 % ДИ–0,010-0,211; p=0,0001) и локализация язвы на задней стенке двенадцатиперстной кишки (ОШ – 0,014, 95 % ДИ– 0,001-0,398; p=0,012).

Преимущества, связанные миниинвазивной хирургией, такие как меньшее использование послеоперационных анальгетиков и более низкий балл боли, были четко продемонстрированы в наших исследованиях. Однако при одной лапароскопии продемонстрировано значительное снижение потребности в анальгетиках, а также баллы боли. Визуальные аналоговые показатели боли в пользу лапароскопической хирургии ($p<0,005$). Хотя средняя продолжительность употреблнния анальгетиков в двух группах составила 1,0, средняя продолжительность в контрольной группе оказалась на 0,6 сут. больше, чем основной группе.

Уменьшение послеоперационной боли имеет первостепенное значение, поскольку оно способствует ранней мобилизации пациентов. Пациенты с плохими показателями боли колеблются нерешительно и отказываются сотрудничать при выполнении дыхательной гимнастики, что в послеоперационном пе-

риоде увеличивает риск ателектаза и внутрибольничной пневмонии. Лапароскопическое лечение связано с более низкой частотой легочных осложнений по сравнению с открытой технологией. У двух пациентов в группе лапароскопии наблюдалась дыхательная недостаточность, требующая дополнительного кислорода. Лапароскопическая технология продемонстрировала сокращение продолжительности пребывания в больнице с 6 до 9,8 суток для пациентов, по сравнению с открытой хирургией. В нашем исследовании наблюдалась более низкая частота общих послеоперационных осложнений и меньшая послеоперационная боль, что привело к значительно более короткому периоду госпитализации в группе лапароскопического вмешательства. Среднее снижение составило 2,9 дня, что было статистически значимым снижением, способствующим лапароскопическому лечению. Лапароскопический доступ к перфорации язвенной болезни является процедурой выбора для случаев низкого риска (оценка Boey: 0-1). Предоперационное определение риска смертности с использованием балла Boey является точным и благоприятным для выбора хирургического подхода. Были статистически значимые различия в возрасте, шкале ASA и Boey между исследуемыми группами, что позволяет предположить, следующее – пациентам с более низким риском, как правило, показана лапараскопическая технология.

Согласно нашим данным, риск несотоятельности швов значительно выше у пациентов, перенесших открытым доступом. Однако это, по-видимому, связано со значительно более высокой частотой тяжелых послеоперационных осложнений и смертности. Более высокая смертность в обозначенных случаях, вероятно, связана с их худшим исходным клиническим состоянием.

Таким образом, лапароскопическое восстановление ПГДЯ приводит к меньшей послеоперационной боли и более кратковременной госпитализации по сравнению с открытой технологией. В целом в группе лапароскопии осложнений меньше, хотя для подтверждения этого необходимо более крупное рандомизированное исследование. Улучшенное послеоперационное обезболивание имеет важное значение для того, чтобы пациенты могли на ранней стадии прийти к выздоровлению и избежать послеоперационных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. При проведении экспериментальных исследований на модели перфоративной гастродуоденальной язвы с изучением патоморфологии желудка и двенадцатиперстной кишки установлено, что значимыми паказателями, определяющими возможность возникновения послеоперационных осложнений, являются: степень нарушения микроциркуляции, распространенность перифокальных и инфильтративных изменений.

2. П-образный шов, по сравнению узловым, увеличивает площадь соприкосновения с ушиваемыми тканями, тем самым, снижается давление непосредственно в области ушивания в связи с этим не нарушается кровоток в микроциркуляторном русле, а также обеспечивает плотную фиксацию на уровне подслизистого слоя и в связи с чем является надежным и безопасным способом.

3. В эксперименте на животных доказано применение сулодексида и ушивание перфорации П-образным швом, обработанным раствором арговита, дает возможность улучшению микроциркуляции в зоне перфорации, снижению воспалительного процесса в дефекте стенки желудка и двенадцатиперстой кишки.

4. К основным факторам риска развития осложнений и летальных исходов при лечении ПГДЯ относятся: значения шкалы WSES – более 5 баллов (ОШ = 24,9), МИП – более 29 баллов, диаметр язвы – более 10 мм, значения шкалы Boey – более 1 балла.

5. Использование лапароскопической технологии с учетом показателей оценки тяжести состояния пациента, по шкале ASA, МПИ, Boey, сопровождается снижением количества послеоперационных осложнений с 15,5 до 3,8 %, показателя летальности с 8,6 до 3,8 % и сокрашением сроков пребывания в стационаре после операции с 9,6±1,0 до 6,7±1,2 сут.

6. Оценка отдаленных результатов лечения перфоративной гастродуоденальной язвы по шкале Visick сроком наблюдения 3, 6, 12 и 24 месяца с приме-

нением лапароскопической технологии показали лучшие результаты (7,9 %, 10,5 %, 9 %, и 7,9 %) соответственно, чем с открытым доступом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе способа хирургического вмешательства перфоративной гастродуоденальной язвы оперирующий хирург должен учитывать патоморфологические изменения в проекции язвенного дефекта, определяющие вероятность возникновения послеоперационных осложнений.

2. При ушивании перфоративной язвы следут рекомендовать те способы, которые хорошо фиксируют подслизистый слой в гастродуоденальной зоне и не вызывают при этом нарушения микроциркуляции.

3. Прогнозирование послеоперационных осложнений при перфоративной язве с подключением шкал ASA, Boey и МПИ позволит определить осложнения и летальность после операции.

4. Показания к лапароскопическому доступу должны рассматриваться индивидуально с учетом показателей ASA, Boey и МПИ и в решающей степени зависят от опыта лапароскопического хирурга.

5. Сопутствующая патология неизменно ассоциируется с повышением осложнений и смертностью у пациентов с ПГДЯ. Количество и тип сопутствующих заболеваний у пациентов с ПЯ должны быть тщательно оценены и учтены при разработке первоначальной стратегии ведения.

6. Внедрение классификации рисков может быть ценным, поскольку это позволяет уделять целенаправленное внимание и применять персонализированные терапевтические подходы к пациентам высокого риска на послеоперационном этапе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСР – абсолютное снижение риска неблагоприятного исхода
ДИ – доверительный интервал
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ИР – интерквартильный размах
ЛВС – лапароскопические вмешательства
МПИ – Мангеймский перитонеальный индекс
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ПГДЯ – прободные гастродуоденальные язвы
ПЯ – перфоративная язва
САД – систолическое артериальное давление
СП – специфичность
УЗИ – ультразвуковое исследование органов брюшной полости
ЧВ – чувствительность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШИ – шоковый индекс
ЯБ – язвенная болезнь
ASA – American Society of Anesthesiologists
AUROC – area under ROC-curve
ROC-curve – receiver operating characteristic curve

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдулжалилов М.К.* Оценка эффективности современных способов хирургического лечения пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. / М.К. Абдулжалилов, Ш.М. Саиддибиров // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2022. – № 2. – С. 70–77.

2. *Алимов А.Н.* Морфологическое обоснование лапароскопического способа ушивания прободной язвы желудка с формированием прикрытой перфорации / Сажин И.В., Хрипун А.И., Саликов А.В., Шурыгин С.Н., Цулая А.З., Петренко Н.В., Асратян С.А., Ваганов А.Г., Алимов А.Н., Исаева Д.А. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 4. – С. 27–33.

3. *Алимов А.Н.* Сравнительная оценка методов стандартной и ускоренной реабилитации пациентов с перфоративной дуоденальной язвой / Хрипун А.И., Алимов А.Н., Сажин И.В., Чуркин А.А. //Доказательная гастроэнтерология. – 2022. – Т. 11. – №4. – С. 32–40.

4. *Абрамов Д.В., Зубарев А.П., Афанасьев В.М., Смолькина А.В., Каримова Э.А.* Перфоративная язва двенадцатиперстной кишки у пациента в остром периоде ишемического инсульта. Клинический случай. Consilium Medicum. – 2023.– Т. 25. – №5. – С. 357–360.

5. *Антонов О.Н.* Влияние способа хирургическою лечения у больных с перфоративными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки на результаты в отдаленном периоде/ Александров А.В., Негребова М.М., Рыбальченко А.В. // Материалы III Съезда хирургов Юга России с международным участием. – 2013. – С. 89–90.

6. *Антонов О.Н., Рыбальченко А.В.* Эволюция хирургического лечения перфоративных пилородуоденальных язв // Анналы хирургии. – 2013. – № 2. – С. 22–28.

7. *Бебуришвили А.Г., Панин С.И., Постолов М.П., Михин И.В., Михин Е.С.* Отдаленные результаты и качество жизни пациентов после лапароскопи-

чески ассистированного ушивания прободной язвы из минидоступа // Эндоскопическая хирургия. – 2022. – № 4. – С.12–18.

8. *Бебуришвили А.Г.* Возможности консервативного лечения прободной язвы / Панин С.И., Михайлов Д.В. Постолов М.Л. // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 5. – С. 69–73.

9. *Белоногов Н.И.* Клинико-морфологические аспекты язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной пенетрацией и стенозом [Текст] / Н.И. Белоногов, С.С. Платонов. – М.: Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 982–985.

10. *Беркинов, У.Б., Хакимов, М.Ш., Маткулиев, У.И., Ашуров, Ш.Э., Каримов, М.Р., Бекназаров И.Р.* Некоторые аспекты диагностики и лечения прободных дуоденальных язв // Вестник экстренной медицины. – 2018. – №4. – Т.11. –С. 26–33.

11. Ближайшие и отдаленные результаты лечения перфоративных язв у женщин / *А.Х. Хасанов, М.А. Нуртдинов, М.Б. Галин [и др.]* // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 8 (131). – С. 117–120.

12. *Василенко В.Х., Гребенев А.Л.* Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Медицина. – 2016. – С. 344.

13. *Власов А.П., Кукош М.В., Сараев В.В.* Диагностика острых заболеваний живота. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 321

14. *Вавричук С.А.* Современные аспекты хирургического лечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки / С.А. Вавричук, П.Н. Косенко, Д.С. Чернышов – Хабаровск: Ред.-изд. центр ИПКСЗ, 2013. – 241 с.

15. *Винник Ю.С., Серова ЕВ., Прусов И.А., Стратович Д.В., Шилов В.Г., Панов Ю.А.* Ультрасонографическая диагностика прикрытой перфорации язвы луковицы двенадцатиперстной кишки. Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 2016. – № 6. – С.79–81.

16. *Гарелик П.В., Дубровщик О.И., Довнар И.С. и др.* Перфоративные гастродуоденальные язвы: взгляд на проблему выбора метода оперативного лечения // Новости хирургии. – 2014. – № 3. – С. 321–325.

17. *Грибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А., Дюсупов А.А.* Псевдорандомизация (propensity score matching) как современный статистический метод устранения систематических различий сравниваемых групп при анализе количественных исходов в обсервационных исследованиях // Экология человека. – 2016. – № 7. – С. 51–60.

18. *Гулов М.К., Абдуллаева С.И.* Современное состояние проблемы лечения язвенных кровотечений желудка и двенадцатиперстной кишки: Обзор литературы // Научно-медицинский журнал «вестник авиценны» таджикского государственного медицинского университета имени Абуали-ибни-Сино. – 2009. – № 4. – С. 108–114.

19. *Довнар Р.И., Васильков А.Ю., Т.Н. Соколова Т.Н.,Бутенко И.Е., Смотрин С.М., Иоскевич Н.Н.* Антибактериальное действие наночастиц серебра // Новости хирургии. – 2022. – Том. 30. – № 1. – С. 38–45.

20. *Земляной В.П., Сингаевский А.Б., Несвит Е.М., Врублевский Н.М., Остапенко Д.А.* Особенности клинической картины и возможности диагностики острых перфоративных язв тонкой кишки послеоперационного периода // Вестн. Нац. медико-хир. Центра им. Н. И. Пирогова. – 2019. – Т. 14. – № 3. – С. 43–46.

21. *Зурнаджъянц В.А., Топчиев М.А., Кчибеков Э.А., Сердюков М.А., Бондарев В.А.* Современный подход в оценке степени тяжести состояния больных с прободными гастродуоденальными язвами // Кубанский научн. мед. вестн. – 2013. – Т. 7. – № 142. – С. 90–92.

22. *Ермолов А.С., Кирсанов И.И., Ярцев П.А., Гуляев А.А., Радыгина М.В., Тарасов С.А., Левитский В.Д.* Совершенствование методов видеолапароскопического ушивания перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Альманах Института хирургии им. В.А. Вишневского. – 2015. – №1. – С. 55–56.

23. *Ермолов А.С., Смоляр А.Н., Шляховский И.А., Храменков М.Х.* 20 лет неотложной хирургии органов брюшной полости в Москве // Хирургия. – № 5. – 2014. – С. 7–16.

24. *Захаров Д.В., Уханов А.П., Жилин С.А., Большаков С.В., Леонов А.И., Амбарцумян В.М.* Использование эндовидеохирургической технологии ушивания прободных язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Эндоскопическая хирургия. – 2018. – № 3. – С. 17–20.

25. *Избасаров Р.Ж.* Лапароскопическое ушивание перфоративных гастродуоденальных язв // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 2. – С. 15–17.

26. *Керимов М.К., Коханенко Н.Ю., Андрей Львович Луговой А.Л., Данилов С.А., Сериков В.А.* Роль лапароскопии в лечении перфоративных гастродуоденальных язв // Медицина и здравоохранение. – 2018. – № 4. – Т.3. – С. 35–42.

27. *Кирсанов И.И.* Видеолапароскопия в диагностике и лечении пациентов с иерфоративными язвами двенадцатиперстной кишки и желудка: автореф. дне. ... канд. мед. наук / И.И. Кирсанов. – М., 2011. – С. 28.

28. *Косенко П.Н.* Оценка электрофизиологических показателей моторики желудочно-кишечного тракта у больных с перфоративной язвой двенадцатиперстной кишки / П.Н. Косенко, С.А. Вавричук // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т.1. – №1. – С. 54–58.

29. *Крылов Н.Н., Винничук Д.А.* Перфоративная язва: патоморфоз, коллизии и тренды // Врач. – 2012. – № 1. – С. 15–20.

30. *Курбанов Ф.С., Балогланов Д.А., Сушко А.И., Асадов С.А.* Операции минимального объема в хирургическом лечении перфоративных язв двенадцатиперстной кишки // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 3. – С. 44–49.

31. *Корытцев В.К., Козлов А.А., Щербатенко В.Ю., Скупченко С.С.* Отдаленные результаты лечения больных с перфорацией язвы двенадцатиперстной кишки // Аспирантский вестник Поволжья. – 2017. – Т. 17. – №5-6. – С. 50-52. doi: 10.17816/2072-2354.2017.0.5-6.50-52.

32. *Лазаренко В.А., Антонов А.Е.* Роль социальных факторов риска в развитии язвенной болезни в Курской области // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – № 2. – С. 35–39.

33. *Магомедов М. М., Иманалиев М. Р., Магомедов М.А.* Роль лапароскопических операций в формировании спаечного процесса в брюшной полости // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. – 2021. – № 8. – С. 180–187.

34. *Магомедов М.М., Магомедова З.А., Нурмагомедова П.М., Гамзатов Г.М.* Санация брюшной полости биосеребром в лечении эксперименталного перитонита // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. № 5. – С. 51–54.

35. *Магомедов М. М., Омаров М. Д., Магомедов М.А.* Анализ послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных по поводу перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т.25. № 2. – С. 50–54.

36. *Магомедов М.М., Омаров М.Д., Магомедов М.А.* Сравнительная характеристика методов лечения гастродуоденальных перфоративных язв // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 11. – С. 182–187.

37. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черемушкина А.С.* Язвенная болезнь: современное состояние проблемы // Медицинский совет. – 2022. – №16(6). – С. 100–108. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-100-108.

38. *Мащенко А.М., Царев О.А.* Варианты клинического течения и особенности диагностики перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2022-02-24-T-19379.

39. *Мусабаев Н.Х., Имантаев Е.М., Әділова А.Е., Муслимова А.Б., Алтай М.М., Курманбеков Т.К.* Оперативное лечение перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Молодой ученый. – 2016. – № 2. – С. 39–44.

40. *Мугатасимов И.Г., Халепа В.И., Шапран В.Т., Осипов Б.Б.* Перфоративные гастродуоденальные язвы: Анализ хирургического лечения за 5 лет // Медицина в Кузбассе. – 2014. – Т.13. №1. – С. 47–52.

41. *Мустафин Р.Д.* Роль вегетативной нервной системы в этиологии симптоматических гастродуоденальных язв // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2017. – Т. 3. № 2. – С. 36–40.

42. *Никитин В.Н., Клипач С.Г.* Лечение перфоративных гигантских пенетрирующих язв луковицы двенадцатиперстной кишки // РМЖ. – 2017. № 8. – С. 539–542.

43. *Омаров М.Д.* Результаты диагностики и лечения пациентов с перфоративной гастродуоденальной язвой // Medical Science. – 2022. № 26. – С. 47–49.

44. *Панин С.И., Бурчуладзе Н.Ш., Постолов М.П.* Прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Г. Бебуришвили – Волгоград, 2017.

45. *Панин С.И., Суворов В.А., Быков А.В., Коваленко Н.В.* Прогностическая роль коморбидного статуса при оценке результатов хирургического лечения пациентов с прободной язвой // «Вестник хирургии». – 2022. – Т. 181. № 3. –

С. 20–27.

46. *Панин С.И., Сажин В.П.* О перспективах совершенствования российских клинических рекомендаций и снижения летальности при прободной язве. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – №2. – С5–13. https://doi.org/10.17116/hirurgia20240215

47. Прободная язва: Клинические рекомендации /Рос. об-во хирургов. – 2021. – С. 1–54.

48. *Ревишвили А.Ш., Оловянный В.Е., Сажин В.П., Анишенко М.А., Кузнецов А.В., Миронова Н.Л., Шелина Н.В.* Хирургическая помощь в Российской Федерации (информационно-аналитический сборник). – Москва. – 2022. – С. 178.

49. *Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Коровин А.Е., Сибирев С.А., Сидорчук П.А.* Новые подходы в лечении больных с перфоративной дуоденальной язвой // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 2013. – Т. 172. № 3. – С. 42–50.

50. *Савельев В.С. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И.* Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита // Анналы хирургии. – 2013. – №. 2. – С. 48–54.

51. *Савельев В.С.* Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Руководство для врачей. М.; МИА. – 2014. – С. 544.

52. *Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Страдымов Е.А., Петухов В.А.* К вопросу о промывании брюшной полости при распространенном перитоните // Анналы хирургии. – 2018. – № 5. – С. 285–292.

53. *Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Страдымов Е.А., Петухов В.А., Титкова С.М.* Сравнительная оценка результатов лапароскопического и открытого ушивания перфоративных гастродуоденальных язв, осложненных распространенным перитонитом // Хирургия: Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т.3. №1. – С. 13–21.

54. *Сажин В.П., Совцов С.А., Прудков М.И., Федоров А.В., Хрипун А.И., Юдин В.А.* Национальные клинические рекомендации «Прободная язва» / Бронштейн П.Г., Зайцев О.В., Кондрусь И.В., Кривцов Г.А., Лобанков В.М. // XII Съезд хирургов России «Актуальные вопросы хирургии» (г. Ростов-на-Дону, 7–9 октября 2015 г.).

55. *Соловьев И.А., Уточкин А.П., Левшин К.А.* О методе лечения перфоративной язвы и двенадцатиперстной кишки по Герману Тейлору // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15. № 2. – С. 193–197.

56. *Совцов С.А.* Выбор способа лечения прободной гастродуоденальной язвы // Хирургия. – 2015. – № 11. – С. 41–45.

57. *Совцов С.А.* Летопись частной хирургии: монография. – Челябинск: Изд-во Цицеро, 2017, – Ч. 4: Перитонит. Открытый живот. – С.157.

58. *Совцов С.А.* Малоинвазивные и гибридные операции при прободной гастродуоденальной язве // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – № 3. – С. 35.

59. *Суворов В.А., Панин С.И., Коваленко Н.В., М.П. Постолов М.П., Михин Е.С., Пешкурова И.А.* Прогностическая значимость коморбидности при оценке продолжительности стационарного лечения у больных с прободной язвой // Вестник Волг.мед.универ. – 2022. – Т.19. №2. – С. 77–84.

60. *Суковатых Б.С., Гуреев И.И., Новомлинец Ю.П., Григорьев Н.Н.* Отдаленные результаты лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной

кишки // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2017. – № 3. – С. 30–36.

61. *Тагиров М.Р., Халидов Х.М., Закиров А.М.* Варианты лапароскопического лечения перфоративных пилородуоденальных язв // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т.6. – С. 161–166.

62. *Тарасено С.В., Натальский А.А., Панин С.И., Сажин И.В., Юдин В.А.* Современные аспекты комплексного лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – №1. – С. 42– 46.

63. *Тарасенко С.В. Зайцев О.В., Кочуков В.П.* Хирургия осложненной язвенной болезни: монографи. – М., 2015. – С. 102.

64. *Теличкин И.А.* Немецкий хирург Бергард Лангенбек (1810-1887): к 200-летию со дня рождения // Хирургия. – 2010. – № 4. – С. 75–78.

65. *Темирбулатов Ш.В. Темирбулатов М.В., Хисамутдинова Р.И.* Прободные гастродуоденальные язвы: современные тенденции в лечении // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2017, – № 2. – С. 108–111.

66. *Тимербулатов В.М., Кунафин М.С.* Экстренная абдоминальная хирургия в регионе Российской Федерации: анализ за 40 лет // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – № 6. – С. 89–92.

67. *Тимербулатов В.М., Мехдиев Д.И., Фаязов Р.Р.* Традиционные и малоинвазивные методы ушивания перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Альманах Института хирургам им. А.В. Вишневского. – 2015. – Т. 10. № 2. – С. 31–32.

68. *Тимербулатов Ш.В., Сагитов Р.Б., Смыр Р.А., Хисамутдинова Р.И.* Миниинвазивные вмешательства при прободной гастродуоденальной // Эндоскопическая хирургия. – 2017. – № 2. – С. 8–11.

69. *Толстокорое А.С., Осинцев Е.Ю., Тимохин Р.В.* Выбор хирургической тактики при сочетании перфорации с другими осложнениями язвенной болезни // Альманах Институт хирургии им. А.В. Вишневского. – 2015. – № 2. – С. 13–24.

70. *Утешев Н.С.* Лечение больных с перфоративными пилородуоденальными язвами / Н.С. Утешев, А.А. Гуляев, П.А. Ярцев // Хирургия. – 2005. – №12. – С. 14–51.

71. *Хасанов А.Г., Галин М.Б., Галлямов А.Х.* Хирургическое лечение перфоративных язв у женщин // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2015. – № 2. – С. 410–411.

72. *Хрипун А.И.* Ускоренная реабилитация при прободной язве двенадцатиперстной кишки / А. И. Хрипун, И. В. Сажин, С. Н. Шурыгин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 6. – С. 58–61.

73. *Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А., Суфияров И.Ф.* Интегративные подходы в хирургии язвенной болезни. – Уфа, 2016. – С. 110.

74. *Хисамутдинова Р.И., Тимербулатов Ш.В., Сагитов Р.Б.* Видеолапароскопические операции при прободных гастродуоденальных язвах // Практическая медицина. – 2017. – № 6. – С. 127–130.

75. *Циммерман Я.С.* Нерешенные и спорные вопросы современной гастроэнтерологии. – М.: Медпресс. – 2013. – С. 224.

76. *Цуканов Ю.Т.* Применение УЗИ в диагностике и послеоперационном мониторинге гастродуоденальной зоны при прободной язве // Вестн. хирург. гастроэнтерологии. – 2012. – №1. – С. 27–32.

77. *Цуканов Ю.Т., Никитин В.Н.* Результаты лечения пациентов с прободной язвой и рубцовой деформацией гастродуоденальной зоны // Новости хирургии. – 2014. Т. 22, №3. – С. 313–320.

78. Чуркин, А.А. Современные критерии выбора способа оперативного лечения при перфоративной дуоденальной язве как компоненты Fast Track Surgery / А.И. Хрипун, А.Н. Алимов, А.А. Чуркин [и др.] // Журнал «Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе». – 2021. – №3 (4). – С. 21-26.

79. *Шабунин А.В., Бедин В.В., Греков Д.Н., Якомаскин В.Н., Эминов М.З., Шиков Д.В.* Обоснование выбора способа хирургическоголечения при перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки // Московский хирургический журнал. – 2020. – № 1. – С. 7–12.

80. *Шепетько-Домбровский А.Г.* Применение интраоперационной трансдуоденальные видеоскопии при малоинвазивном хирургическом лечении больных с перфоративной язвой двенадцатиперстной кишки // Украинский медицинский журнал. – 2016. – №4. – С. 102–103.

81. *Ahmadinejad M., Haji Maghsoudi L.* Novel approach for peptic ulcer perforation surgery// Clin Case Re p. – 2020. – Vol.17. – №8(10). – p. 1937-1939.

82. *Abdallah H.A., Saleem A.E.A.* Comparative study between Graham's omentopexy and modified Graham's omentopexy in treatment of perforated duodenal ulcers// *Egypt J Surg.* – 2018.Vol. 37. – p.485–9. 10.4103/ejs.ejs_61_18.

83. *Adeniji O.O., Nontongana N.., Okoh J.C., Okoh A.I.* The Potential of Antibiotics and Nanomaterial Combinations as Therapeutic Strategies in the Management of Multidrug-Resistant Infections: A Review// Int J Mol Sci. – 2022. – Vol.30. – №23:15038. doi: 10.3390/ijms232315038.

84. *AlMatar M., Makky E.A., Var I., Koksal F.* The Role of Nanoparticles in the Inhibition of Multidrug-Resistant Bacteria and Biofilms// Curr Drug Deliv. – 2018. – №15(4). – p. 470-484.

85. *Askim A., Moser F., Gustad L.T., Stene H., Gundersen M., Asvold B.O., Dale J., Bjomsen L.P., Damas I.K., Solligard E.* Poor performance of quid SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality – a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. – 2017. – p. 25-56.

86. *Agresta F., Campanile F.C., Podda M., et al.* Current status of laparoscopy for acute abdomen in Italy: a critical appraisal of 2012 clinical guidelines from two consecutive nationwide surveys with analysis of 271,323 cases over 5 years // Surg Endosc. 2017;31(4):1785–1795.

87. *Anbalakan K., Chua D., Pandya G.J., Shelat V.G.* Fiveyear experience in management of perforated peptic ulcer and validation of common mortality risk prediction models – are existing models sufficient? A retrospective cohort study // Int J Surg. 2015;14:38–44.

88. *Akin E., Altintoprak F., Akdeniz Y., et al.* Open versus laparoscopic technique in peptic ulcus perforation, how effective are score systems? Single-center experience and literature review. Peptik ulkus perforasyonunda lap-aroskopik ve açık tekniğin karşılaştırılması, skor sistemleri ne kadar etkin? Tek merkez deneyimi ve literatür derlemesi // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2022;28(10):1437–1441.

89. *Ahmed M., Mansoor T., Rab A.Z., Rizvi S.A.A.* Risk factors influencing postoperative outcome in patients with perforated peptic ulcer: a prospec-tive cohort study // Eur J Trauma Emerg Surg. 2022;48(1):81–86

90. *Azhari H., King J.A., Coward S., et al.* The global incidence of peptic ul-cer disease is decreasing since the turn of the 21st century: a study of the organisation for economic co-operation and development (OECD) Am J Gastroenterol. 2022;117(9):1419–1427.

91. *Barani M., Zeeshan M., Kalantar-Neyestanaki D., Farooq M.A., Rahdar A., Jha N.K., Sargazi S., Gupta P.K., Thakur V.K.* Nanomaterials in the Management of Gram-Negative Bacterial Infections // Nanomaterials (Basel). – 2021. – №11(10). – p.25-35. doi: 10.3390/nano11102535.

92. *Bergstrom M., Arroyo Vazquez J.A., Park P.O.* Self-expandable metal stents as a new treatment option for perforated duodenal ulce Endoscopy. – 2013. Vol. 45. – p. 222-225.

93. *Bergström M., Arroyo Vázquez J., Nsouli G., Park P.O.* Goda resultat av stentbehandling vid perforerat ulcus duodeni [Good results of stent treatment in perforated duodenal ulcer] // Lakartidningen. – 2015. – № 29. – p. 112-115.

94. *Costa G., Fransvea P., Lepre L., Liotta G., Mazzoni G., Biloslavo A., Bianchi V., Occhionorelli S., Costa A., Sganga G.;* FACS on behalf of the IGo-GIPS study group. Perforated peptic ulcer (PPU) treatment: an Italian nationwide propensity score-matched cohort study investigating laparoscopic vs open approach // Surg Endosc. 2023; 37(7):5137-5149.

95. *Chan S.M., Chiu P.W., Teoh A.Y., Lau J.Y.* Use of the Over-The-Scope Clip for treatment of refractory upper gastrointestinal bleeding: a case series // Endoscopy. – 2014. – Vol. 46. – p. 428-431.

96. *Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic Ulcer Disease. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds.).* Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinaland Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders / Elsevier; 2020, pp. 806–819.4.

97. *Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B.* American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative thera-pies in sepsis // Crit Care Med. 1992;20(6):864–874.

98. *Bruna T., Maldonado-Bravo F., Jara P., Caro N.* Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications// Int J Mol Sci. – 2021. – №22(13). – p.7202. doi: 10.3390.

99. *Buck D.L., Vester-Andersen M., Moller M.H.* Danish Clinical Register of Emergency S. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer // Br J Surg. – 2013. – Vol. 100. – p. 1045-1049.

100. *Cacaci M., Biagiotti G., Toniolo G., Albino M., Sangregorio C., Severi M., Di Vito M., Squitieri D., Contiero L., Paggi M., Marelli M., Cicchi S., Bugli F., Richichi B.* Shaping Silver Nanoparticles' Size through the Carrier Composition: Synthesis and Antimicrobial Activity// Nanomaterials (Basel). – 2023. – Vol. 13. № 10). – p.1585 -95.

101. *Cecconi M., Evans L., Levy M., Rhodes A.* // Sepsis and septic shock Lancet. – 2018. – Vol. 392. – p. 75-87.

102. *Coco D., Leanza S.* A Review on Treatment of Perforated Peptic Ulcer by Minimally Invasive Techniques // Maedica (Bucur). – 2022. – №17.-Pp. 315-325.

103. *Chen T., Wang H., Wang H., Song Y., X, Li, J. Wang,* POSSUM and P-POS-SUM as predictors of postoperative morbidity and mortality in patients under¬going hepato- biliary-pancreatic surgery: a meta-analysis //Ann, Surg Oncol. – 2013. – Vol. 20. – № 8. – p. 2501-2510.

104. *Chen C.W., Hsu C.Y., Lai S.M., Syu W.J., Wang T.Y., Lai P.S.* Metal nanobullets for multidrug resistant bacteria and biofilms // Adv Drug Deliv Rev. – 2014. – Vol. 30. – №78. – p.88-104. doi: 10.1016/j.addr.2014.08.004.

105. *Choi Y.S., Heo Y.S., Yi J.W.* Clinical Characterristics of Primary Repair for Perforated Peptic Ulcer: 10-Year Experience in a Single Center // J Clin Med. – 2021. – Vol. 20. – № 8. p. 49.

106. *Chung K.T., Shelat V.G.* Perforated peptic ulcer – an update //World J Gastrointest Surg. – 2017. – Vol. 9. – p. 1-12.

107. *Cirocchi R., Soreide K., Di Saverio S., Rossi E., Arezzo A., Zago M., Abraha I., Vettoretto N., Chiarugi M.* Meta-analysis of perioperativ outcomes of acute laparoscopic vs open repair of perforated gastroduodenal ulcers // J Trauma Acute Care Surg. 2018. – Vol. 20 – p. 181–125.

108. *Das R., Sureshkumar S., Sreenath G.S., Kate V.* Sequential versus concomitant therapy for eradication of Helicobacter Pylori in patients with perforated duodenal ulcer: A randomized trial // Saudi J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22. – p. 309-315.

109. *Das K., Ozdogan M., Karateke F., Uzun A.S., Sozen S., Ozdas S.* Comparison of APACHE II, P-POSSUM and SAPS II scoring systems in patients underwent planned laparotomies due to secondary peritonitis // Ann. Ital. Chir. – 2014 – vol. – №1. – p. 16-21.

110. *Dadfar A., Edna T.H.* Epidemiology of perforating peptic ulcer: a population-based retrospective study over 40 years // World J Gastroenterol. 2020; 26(35):5302–5313.

111. *De Blasi V., Facy O., Goergen M. et al.* Barbed versus usual suture for closure of the gastrojejunal anastomosis in laparoscopic gastric bypass: a comparative tria // JAMA. – 2013. – Vol. 23. – p. 60-63.

112. *De Lacerda Coriolano D., de Souza J.B., Bueno E.V., Medeiros SMFRDS, Cavalcanti ID.L., Cavalcanti IM.F.* Antibacterial and antibiofilm potential of silver nanoparticles against antibiotic-sensitive and multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa strains // Braz J Microbiol. – 2021. – №52(1). – p.267-278. doi: 10.1007.

113. *Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bel-lomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vin-*

cent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sep-sis-3) // JAMA-2016. – Vol. 315. – p. 801-810.

114. *Di Saverio S., Bassi M., Smerieri N., Masetti M., Ferrara F., Fabbri C., Ansaloni L., Ghersi S., Serenari M., Coccolini F., Naidoo N., Sartelli M., Tugnoli G., Catena F., Cennamo V., Jovine E.* Diagnosis and treatment of perforated or bleeding peptic ulcers: 2013 WSES position paper // World J Emerg Surg. – 2014. – Vol. 9. – p. 45-49.

115. *Di Saverio S., Segalini E., Birindelli A., Todero S., Podda M., Rizzuto A., Tugnoli G., Biondi A.* Pancreas-sparing, ampulla-preserving duodenectomy for major duodenal (D1-D2) perforations // Br J Surg. – 2018. – Vol. 105. – p. 1487-1492.

116. *Fransvea P., Costa G., Lepre L., et al.* Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer in the elderly: an interim analysis of the Frailesel Italian Multicenter Prospective Cohort Study // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2020;31(1):2–7

117. *Gachabayov M., Babyshin V., Durymanov O., Neronov D.* Surgical Scales: Primary Closure versus Gastric Resection for Perforated Gastric Ulcer – A Surgical Debate // Niger J Surg. – 2017. – №23(1). – p.1-4.

118. *Gralnek I.M., Dumonceau J.M., Kuipers E.J., Lanas A., Sanders D.S., Kurien M., Rotondano G., Ilucl T., Dinis-Ribeiro M., Marmo R., Racz I., Arezzo A., Hoffmann R.T., Lesur G., de Franchis R., Aabakken L., Veitch A., Radaelli F., Salgueiro P., Cardoso R., Maia L., Zullo A., Cipolletta L., Hassan C.* Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline // Endoscopy. – 2015. – Vol. 47. – p. 31-46.

119. *Giordano A., Prosperi P., Alemanno G., Bergamini C., Bruscino A., Valeri A.* Diagnostic and therapeutic role of laparoscopy in perforated peptic ulcer in the elderly patients. G. Chir. – 2020. – № 41. – p. 40-45.

120. *Golińska P., Wypij M., Rathod D., Tikar S., Dahm H., Rai M.* Synthesis of silver nanoparticles from two acidophilic strains of Pilimelia columellifera subs p. pallida and their antibacterial activities // J Basic Microbiol. – 2016. – №56(5). – 541-56. – doi: 10.1002.

121. *Gomaa E.Z.* Silver nanoparticles as an antimicrobial agent: A case study on Staphylococcus aureus and Escherichia coli as models for Gram-positive and Gram-negative bacteria// J Gen Appl Microbiol. – 2017. – Vol 17. – №63(1). – p.36-43.

122. *Chimukangara M., Helm M.C., Frelich M.J., Bosler M.E., Rein L.E., Szabo A., Gould J.C.* A 5-item frailty index based on NSQIP data correlates with out-comes following paraesophageal hernia repair. Surg Endosc. 2017; 31(6):2509–2519.

123. *Hasibeder W., Halabi M.* Candida peritonitis. // Minerva Anestesiol. – 2014. – Vol. 80. – p. 470-481.

124. *Han E.C., Ryoo S.B., Park J.W., Yi J.W., Oh H.K., Choe E.K., Ha H.K., Park B.K., Moon S.H., Jeong S.Y.* Oncologic and surgical outcomes in colorectal cancer patients with liver cirrhosis // Apropensity-matched study. PLoS ONE. – 2017. – №12. – doi:10.1371/journal.pone.0178920.

125. *Heywood N., Parmar K.L., Stott M., et al.* The laparoscopy in emergency general surgery (LEGS) study: a questionnaire survey of UK practice // Ann R Coll Surg Engl. 2021;103(2):120–129.

126. *Jang S.H., Jung Y.K., Choi S.J. et al.* Postoperative mechanical small bowel ob-struction induced by V-Loc barbed absorbable suture after laparoscopic distal gastrec-tomy // Ann Surg Treat Re. – 2017. – Vol. 92. – p. 380-382.

127. *Jamal M.* Laparoscopy in Acute Care Surgery: Repair of Perforated Duodenal Ulcer / M. Jamal, A. Karam, N. Alsharqawi et al. // Med Princ Pract. – 2019. – vol. – 28. – 442-448. – DOI: 10.1159/000500107.

128. *Jensen D.M., Kovacs T.O.G., Ohning G.V., Ghassemi K., Machicado G.A., Dulai G.S., Sedarat A., Jutabha R., Gombein J.* Doppler Endoscopic Probe Monitoring of Blood Flow Improves Risk Stratification and Outcomes of Patients With Severe Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152. – p. 1310-1318.

129. *Jensen D.M., Ohning G.V., Kovacs T.O., Ghassemi K.A., Jutabha R., Dulai G.S., Machicado G.A.* Doppler endoscopic probe as a guide to risk stratification and definitive hemostasis of peptic ulcer bleeding // Gastrointest Endosc. – 2016.

–
Vol. 83. – p. 129-136.

130. *Jeong O., Park Y.K., Ryu S.Y.* Early experience of duet laparoscopic distal gas-trectomy (duet-LDG) using three abdominal ports for gastric carcinoma: surgical technique and comparison with conventional laparoscopic distal gastrectomy // Surg Endosc. – 2016. – Vol. 30. – p. 3559-3566. Необходимо заменит!

131. *Joshi M.A., Gadhire M., Paranjpe A.A.* Treatment of duodenal peptic ulcer perforation by endoscopic clips: A novel approach // J Dig Endosc. – 2017. – Vol. 8. – p. 24.

132. Katkhouda N, Mavor E, Mason RJ, Campos GMR, Soroushyari A, Berne TV. Laparoscopic repair of perforated duodenal ulcers: outcome and effi-cacy in 30 consecutive patients. Arch Surg. 1999;134(8):845–850.

133. *Kavitt R.T., Lipowska A.M., Anyane-Yeboa A., Gralnek I.M.* Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease // Am J Med. – 2019. – Vol. 18. – p. 28-32.

134. *Kim D.J., Kim S.G.* Comparative study of the operative experience of surgical residents before and after 80-hour work week restrictions. //Ann Surg Treat. – 2018. – Vol. 95. – p. 233-239.

135. *Kim D.W., Song S., Jee Y.S.* Duet laparoscopic repair with knotiess barbed su-tures for treatment of perforated peptic ulcer reality in general surgery with lacking of manpower // Ann Transl Med. – 2021. – Vol. 9. – № 4. – p. 311-331.

136. *Kim J.H., Chin H.M., Bae Y.J., Jun K.H.* Risk factors associated with conversion of laparoscopic simple closure in perforated duodenal ulcer // Int J Surg. - 2015..vol.-p.15: 40–44.

137. *Kim H.H., Han S.U., Kim M.C. et al.* Long-term results of laparoscopic gastrec-tomy for gastric a large-scale case control and case-matched Korean multicenter study // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32. – № 4. – p. 627-633.

138. *Kim H.I., Cho Y.J., Yeom J.H., Jeon W.J., Kim M.G.* Perforation on the superior side of duodenum is a risk factor of laparoscopic primary repair for duodenal ulcer perforation // Ann Surg Treat Res. – 2021. – Vol.100(4). – p. 228-234.:

139. *Kim T.H., Park J.H., Jeong S.H. et al.* Feasibility of a novel laparoscopic tech-nique with unidirectional knotless barbed sutures for the primary closure of duodenal ulcer perforation // Surg Endosc. – 2018. – Vol. 32. – p. 3667-3674.

140. *Kumar P.., Khan H.M., Hasanrabba S.* Treatment of perforated giant gastric ulcer in an emergency setting // World J Gastrointest Surg. – 2014. – Vol. 6. – p. 5-8.

141. *Kidwai R., Ansari M.* Graham patch versus modified Graham patch in the management of perforated duodenal ulcer // *J Nepalgunj Med Coll.* – 2015. – Vol. – 13. – p. 28–31.

142. *Koranne A., Byakodi K.G., Teggimani V., Kamat V.V., Hiregoudar A.* A comparative study between peptic ulcer perforation score, mannheim peri-tonitis index, ASA score, and Jabalpur score in predicting the mortality in perforated peptic ulcers // Surg J (N Y) .-2022.vol.- 8(3).-p.e162–e168.

143. *Laforgia R., Balducci G., Carbotta G. et al.* Laparoscopic and open surgical treatment in gastroduodenal perforations: our experience // Surg Laparos c Endosc Percutan Tech. – 2017. – Vol. 27. – p. 113-115.

144. *Lanas A., Chan F.K.* Peptic ulcer disease. *The Lancet.* 2017; 390:613–624.

145. *Lau J.Y.W., Barkun A.D-m. F., Kuipers E.J., Yang Y. – s., Chan F.K.L.* Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding // Lancet. – 2013. – Vol. 381. – p. 2033-2043.

146. *Lau H.* Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer: a meta-analysis // Surg Endosc. 2004. – Vol. 18 – p.1013–21.

147. *Leeman M.F., Skouras C., Paterson-Brown S.* The management of perforated gastric ulcers // Int J Surg. – 2013. – №11(4). – p. 322-324.

148. *Lee M.J., Coe P.O., O'Donoghue R., Peirson M., Saha A.* Variation in descriptors of patient characteristics in randomized clinical trials of peptic ul-cer repair: a systematic review // Br J Surg. 2020;107(12):1570–1579.

149. *Leusink A., Markar S.R., Wiggins T., Mackenzie H., Faiz O., Hanna G.B.* Lapa-roscopic surgery for perforated peptic ulcer: an English national population-based cohort study // Surg Endosc. – 2018. – Vol. 32. – № 9. – p. 3783-3788.

150. *Li W.S., Lee C.H., Liu J.W.* Antifungal therapy did not improve outcomes including 30-day all-cause mortality in patients suffering community-acquired perforated peptic ulcer-associated peritonitis with Candida species isolated from their peritoneal fluid // J Microbiol Immunol Infect. – 2017. – Vol. 50. – p. 370-376.

151. *Lin B.C., Liao C.H., Wang S.Y., Hwang T.L.* Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer: simple closure versus omentopexy // J Surg Res. – 2017. – Vol. 220. – p. 341-345.

152. *Lohsiriwat V., Prapasrivorakul S., Lohsiriwat D.* Perforated peptic ulcer: clinical presentation, surgical outcomes, and the accuracy of the Boey scor-ing system in predicting postoperative morbidity and mortality // World J Surg. -2009.-vol.-33(1).-p.80–85.

153. *Loffroy R., Favelier S., Pottecher P., Estivalet L., Genson P.Y., Gehin S., Cercueil J.P., Krause D.* Transcatheter arterial embolization for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Indications, techniques and outcomes // Diagn Intern Imaging. – 2015. – Vol. 96. – p. 731-744.

154. *Lolle I., Moller M.H., Rosenstock S.J.* Association between ulcer site and outcome in complicated peptic ulcer disease: a Danish nationwide cohort study // Scand J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 51. – p. 1165-1171.

155. *Lunevicius R., Morevicius M.* Systematic review comparing laparoscopic and open repair of perforated peptic ulcer // *Br J Surg.* – 2005.– Vol. 92. – p. 1195–207.

156. *Lund S., Chauhan K.K., Zietlow J., et al.* Risk factors for gastrointestinal leak after perforated peptic ulcer disease operative repair / Am Surg. -2021.-87(12).-p.879–1885.

157. *Leusink A., Markar S.R., Wiggins T., Mackenzie H., Faiz O., Hanna G.B.* Lap-aroscopic surgery for perforated peptic ulcer: an English national popula-tion-based cohort study // Surg Endosc. -2018.-vol.-32(9).-p.3783–3788.

158. *Lonjon G., Boutron I., Trinquart L., et al.* Comparison of treatment effect estimates from prospective nonrandomized studies with propensity score analysis and randomized controlled trials of surgical procedures // Ann Surg. 2014; 259(1): 18–25.

159. *Martinez-Alcala A., Monkemuller K.* Emerging Endoscopic Treatments for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage // Gastrointest Endosc Clin NAm. – 2018. – Vol. 28. – p. 307-320.

160. *Masood A., Viqar S., Zia N., Ghani M.U.* Early Oral Feeding Compared With Traditional Postoperative Care in Patients Undergoing Emergency Abdominal Sur-gery for Perforated Duodenal Ulcer // Cureus. – 2021. – Vol. 7. – № 13. – p. 12553.

161. *Mejaddam A.Y., Cropano C.M., Kalva S., Walker T.G., Imam A.M., Velmahos G.C., de Moya M.A., King D.R.* Outcomes following "rescue" superselective angioembolization for gastrointestinal hemorrhage in hemodynamically unstable patients // J Trauma Acute Care Surg. – 2013. – Vol. 75. – p. 398-403.

162. *Mulder W.W., Arko-Cobbah E., Joubert G.* Are admission laboratory values in isolation meaningful for predicting surgical outcome in patients with perforated peptic ulcers? // Surg Open Sci. – 2022. – №11. – p. 62-68.

163. *Mirabella A., Fiorentini T., Tutino R. et al.* Laparoscopy is an available alterna-tive to open surgery in the treatment of perforated peptic ulcers: a retrospective multi-center study // BMC Surg. – 2018. – Vol. 18. – p. 18- 78.

164. *More P.R., Pandit S., Filippis A., Franci G., Mijakovic I., Galdiero M.* Silver Nanoparticles: Bactericidal and Mechanistic Approach against Drug Resistant Pathogens // Microorganisms. – 2023. – №11(2). – p. 369. doi: 10.3390.

165. *Mouret P., François Y., Vignal J., Barth X., Lombard-Platet R.* Laparoscopic treatment of perforated peptic ulcer // Br J Surg. 1990. – Vol. 77(9). – p. 1006-9.

166. *Mirabella A., Fiorentini T., Tutino R., Falco N., Fontana T., De Marco P., Gulotta E., Gulotta L., Licari L., Salamone G., Melfa I., Scerrino G., Lupo M., Speciale A., Cocorullo G.* Laparoscopy is an available alternative to open surgery in the treatment of perforated peptic ulcers: a retrospective multicenter study // BMC Surg. – 2018. – Vol. 18(1). P. 78–87.

167. *Muller M.K., Wrann S., Widmer J., Klasen J., Weber M., Hahnloser D.* Perfo-rated peptic ulcer repair: factors predicting conversion in laparoscopy and postoperative septic complications. World J Surg. 2016. – Vol. 40(9). – p. 2186–2193.

168. *Mohamedahmed A.Y., Albendary M., Patel K., et al.* Comparison of omental patch closure versus simple closure for laparoscopic repair of per-forated peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis // Am Surg. 2022. – Vol.20: 31348211067991.

169. *Nehra A., Godara, R.* The Management of Duodenal Perforation: Change Over Time. A Case Series and Literature Review // Hellenic J Surg. – 2019. – Vol. 91. – p. 159–164.

170. *Nagasue T., Nakamura S., Kochi S., et al.* Time trends of the impact of He-li-cobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on pep-tic ulcer bleeding in Japanese patients // Digestion. – 2015. – Vol.91(1). – p.37–41.

171. *Okabe S., Amagase K.* An overview of acetic acid ulcer models--the histo-ry and state of the art of peptic ulcer research // Biol Pharm Bull. – 2005. – Vol. 28. – №8. – p. 321-41.

172. *Osta A.* Assessment of PULP score in predicting 30-day perforated duode-nal ul-cer morbidity, and comparison of its performance with Boey and ASA, a retro-spec-tive study // Ann Med Surg (Lond). – 2019. – Vol. 10. – № 42. – p. 23-28.

173. *Quah G.S., Eslick G.D., Cox M.R.* Laparoscopic repair for perforated pep-tic ulcer disease has better outcomes than open repair // J. Gastrointest. – Surg. – 2019. – № 23. – p. 618–625.

174. *Olufajo O.A., Wilson A., Yehayes B., Zeineddin A., Cornwell E.E., Wil-liams M.* Trends in the surgical management and outcomes of complicated peptic ul-cer disease // Am Surg. – 2020. – Vol 86(7). – p. 856–864.

175. *Reshma V.G., Syama S., Sruthi S., Reshma S.C., Remya N.S., Mohanan P.V.* Engineered Nanoparticles with Antimicrobial Property // Curr Drug Metab. – 2017. – №18(11). – p. 1040-1054.

176. *Richter-Schrag H.J., Glatz T., Walker C., Fischer A., Thimme R.* First-line endoscopic treatment with over-the-scope clips significantly improves the primary failure and rebleeding rates in high-risk gastrointestinal bleeding: A single-center ex-perience with 100 cases // World J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22. – p. 9162-9171.

177. *Ross J.T., Matthay M.A., Harris H.W.* Secondary peritonitis: principles of diag-nosis and intervention // BMJ. – 2018. – Vol. 361. – p. 1407-1412.

178. *Ruckert F., Kuhn M., Scharm R., Endig H., Kersting S., Klein F. et al.* Evalua-tion of POSSUM for patients undergoing pancreatoduodenectomy, J. // Invest. Surg. – 2014. – Vol. 27. – № 6. – p. 338-348.

179. *Sartelli M., Catena F., Di Saverio S., Ansaloni L., Malangoni M., Moore E.E., Moore F.A., Ivatury R., Coimbra R., Leppaniemi A., Biffl W., Kluge Y., Fraga G.P., Ordonez C.A., Marwah S., Gerych I., Lee J.G., Trana C., Coccolini F., Corradetti F., Kirkby-Bott J.* Current concept of abdominal sepsi WSES position paper // World J Emerg Surg. – 2014. – Vol. 9. – p. 22-28.

180. *Satoh K., Yoshino J., Akamatsu T., Itoh T., Kato MKamada T., Takagi A., Chiba T., Nomura S., Mizokami Y., Murakami K., Sakamoto C., Hiraishi H., Ichinose M., Uemura N., Goto H., Joh T., Miwa H., Sugano K., Shimosegawa T.* Evidence-based elinical practice guidelines tor peptic ulcer disease 2015 // J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 51. – p. 177-194.

181. Sanabria AE, Morales CH, Villegas MI. Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005;4:CD004778.

182. *Schein M.* To drain or not to drain? The role of drainage in the contaminated and infected abdomen: an international and personal perspective // World J Surg. – 2008. – Vol. 3. – p. 312–21.

183. *Slankamenac K., Graf R., Barkun J., Puhan M.A., Clavien P.A.* The compre-hensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity // Ann Surg. -2013.-vol.258(1). -p.1–7.

184. *Seymour C.W., Gesten F., Prescott H.C., Friedrich M.E. Iwashyna T.J., Phillips G.S., Lemeshow S., Osborn T., Terry K.M., Levy M.M.* Time to Treatment and Mor-tality during Mandated Emergency Care for Sepsis. // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376. – p. 2235-2244.

185. *Shi K., Shen Z., Zhu G., Meng F., Gu M., Ji F.* Systematic review with network meta-analysis: dual therapy for high-risk bleeding peptic ulcers // BMC Gastroenterol. – 2017. – Vol. 17. – p. 55-59.

186. *Shelat V.G., Ahmed S., Chia C.L., Cheah Y.L.* Strict selection criteria during surgical training ensures good outcome in laparoscopic omental patch repair (LOPR) for perforated peptic ulcer (PPU) // *Int Surg.*-2015). – Vol. 100. – p. 370–5. 10.9738/INTSURG-D-13-00241.1.

187. *Siow S.L., Mahendran H.A., Wong C.M., Hardin M., Luk T.L.* Laparoscopic versus open repair of perforated peptic ulcer: Improving outcomes utilizing a standardized technique // Asian J Surg. – 2018. – №41(2). – p. 136-142.

188. *Sivaram P., Sreekumar A.* Preoperative factors influencing mortality and morbidity in peptic ulcer perforation // Eur J Trauma Emerg Surg. – 2018. – Vol. 44. – p. 251-257.

189. *Sanabria A., Villegas M.I., Morales Uribe C.H.* Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer disease // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – № 2. – CD004778. doi: 10.1002.

190. *Skinner M., Gutierrez J., Neumann H., Wilcox C., Burski C., Monkemiiller K.* Over-the-scope clip placement is effective rescue therapy for severe acute upper gastrointestinal bleeding // Endoscopy International Open. – 2014. – Vol. 2. – p. 37-40.

191. *Sampathi S., Tiriya P.K., Dodoala S., Junnuthula V., Dyawanapelly S.* Development of Biocompatible Ciprofloxacin-Gold Nanoparticle Coated Sutures for Surgical Site Infections // Pharmaceutics. – 2022. – № 14(10). – p. 2130. doi: 10.3390.

192. *Sonnenberg A.* Review article: historic changes of Helicobacter pylori-associated diseases // Aliment Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 38. – p. 329-342.

193. *Soreide K., Thorsen K., Harrison E.M., Bingener J., Mailer M.H., Ohene-Yeboah M., Soreide J.A.* Perforated peptic ulcer. Lancet. – 2015. – Vol. 386. – p. 1288-1298.

194. *Soreide K., Thorsen K., Soreide J.A.* Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer // Br J Surg. – 2014. – Vol.101. – p. 51-64.

195. *Soreide K., Thorsen K., Soreide J.A.* Predicting outcomes in patients with perfo-rated gastroduodenal ulcers: artificial neural network modelling indicates a highly complex disease // Eur J Trauma Emerg Surg. – 2015. – Vol. 41. – p. 91-98.

196. *Spahn D.R., Bouillon B., Cemy V., Duranteau J., Filipescu D., Hunt B.J., Komadina R., Maegele M., Nardi G., Riddez L., Samama C.M., Vincent J.L., Rossaint R.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition // Crit Care. – 2019. – Vol. 23. – p. 98-101.

197. *Smith D., Roeser M., NaranJo J., Carr J.A.* The natural history of perforated foregut ulcers after repair by omental patching of primary closure // Eur. Trauma Emerg. Surg. 2018. – Vol. 44 (2). – p. 273-277.

198. *Sung J.J., Chiu P.W., Chan F.K.L., Lau J.Y., Goh K.L., Ho L.H., Jung H.Y., Sollano J.D., Gotoda T., Reddy N., Singh R., Sugano K., Wu K.C., Wu C.Y., Bjorkman D.J., Jensen D.M., Kuipers E.J., Lanas A.* Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018 // Gut. – 2018. – Vol. 67. – p. 1757-1768.

199. *Surapaneni S.S.R., Reddy A.V.* The Perforation-Operation time Interval; An Important Mortality Indicator in Peptic Ulcer Perforation // J Clin Diagn Res. – 2013. – Vol 7. – p. 880-883.

200. *Tan S., Wu G., Zhuang Q., Xi Q., Meng Q., Jiang Y., Han Y., Yu C., Yu Z., Li N.* Laparoscopic versus open repair for perforated peptic ulcer// A metaanalysis of randomized controlled trials // Int. J. Surg. – 2016. – № 33. – p. 124-132. – doi:10.1016/j.ijsu.2016.07.077.

201. *Tamijmarane A., Bhati C.S., Mirza D.F., Bramhall S.R., Mayer D.A., Wigmore S.J. et al.* Application of Portsmouth modification of physiological and oper- ativ se-verity scoring system for enumeration of morbidity and mortality (P-POSSUM) in pancreatic surgery // World J. Surg. Oncol. – 2019. – Vol. 21. – p. 6-39.

202. *Tarasconi A., Coccolini F., Biffl W.L., et al.* Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines // World J Emerg Surg. – 2020. №15. – p. 3-12.

203. *Tomane S., López-Maya E., Boujday S., Humblot V., Marrot J., Rabasso N., Castells-Gil J., Sicard C., Dolbecq A., Mialane P., Vallée A.* One-pot synthesis of a new generation of hybrid bisphosphonate polyoxometalate gold nanoparticles as antibiofilm agents // Nanoscale Adv. – 2019. – №1(9). – p. 3400-3405. doi: 10.1039.

204. *Taş İ., Ülger B.V., Önder A., Kapan M., Bozdağ Z.* Risk factors influencing morbidity and mortality in perforated peptic ulcer disease // Ulus Cerrahi Derg. – 2014. – Vol. 20(1). – p. 20-5.

205. *Thorsen K., Soreide J.A., Soreide K.* Scoring systems for outcome prediction in patients with perforated peptic ulcer // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. – 2013. – Vol. 21. – p. 25-29.

206. *Thorsen K., Soreide J.A., Soreide K.* What is the best predictor of mortality in perforated peptic ulcer disease? A population-based, multivariable regression analysis including three clinical scoring systems // J Gastrointes Surg. – 2014. – Vol. 18. – p. 1261-1268.

207. *Tripathi N., Goshisht M.K.* Recent Advances and Mechanistic Insights into Antibacterial Activity, Antibiofilm Activity, and Cytotoxicity of Silver Nanoparticles // ACS Appl Bio Mater. – 2022. – Vol .18. – №5 (4). – p. 1391-1463. doi: 10.1021.

208. *Tusgul S., Carron P.N., Yersin B., Calandra T., Dami F.* Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triase // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. – 2017. – Vol. 25. – p. 108-115.

209. *Tyner R.P., Clifton G.T., Fenton S.J.* Hand-sewn gastrojejunostomy using knot-less unidirectional barbed absorbable suture during laparoscopic gastric bypass // Surg Endosc. – 2013. – Vol. 27. – p. 1360-1366.

210. *Varcus F., Beuran M., Lica I., Turculet C., Cotarlet A.V., Georgescu S., Vintila D., Sabau D., Sabau A., Ciuce C., Bintintan V., Georgescu E., Popescu R., Tarta C., Surlin V.* Laparoscopic Repair for Perforated Peptic Ulcer: A Retrospective Study // World J Surg. – 2017. – Vol. 41. – p. 948-953.

211. *Vaccari S., Andrea V.D., lauro A., D'Intino R., Gulotta E., Cervellera M., Tonini V.* Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer: our experience, a comparison with the open approach and a review of the literature // J Gastric Surg. – 2020. – Vol. 2. – p. 26–32. 10.36159/jgs.v2i2.28

212. *Wang Y.H., Wu Y.T., Fu C.Y., Liao C.H., Cheng C.T., Hsieh C.H.* Potential use of peptic ulcer perforation (PULP) score as a conversion index of laparo-

scopic-perforated peptic ulcer (PPU) repair // Eur J Trauma Emerg Surg. – 2022. – Vol. –№48. p. 61–69.

213. *Wang Y.C., Hsieh C.H., Lo H.C., Su L.T.* Sutureless onlay omental patch for the laparoscopic repair of perforated peptic ulcers // World J Surg. – 2014. – Vol. 38. – p. 1917-1921.

214. *Wedi E., Fischer A., Hochberger J., Jung C., Orkut S., Richter-Schrag H.J.* Multicenter evaluation of first-line endoscopic treatment with the OTSC in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding and comparison with the Rockall cohort: the FLETRock study // Surg Endosc. – 2018. – Vol. 32. – p. 307-314.

215. *Weledji E.P., Ngowe N.M.* The challenge of intraabdominal sepsis // Int J Surg. – 2013. – Vol.11. – p. 290–295.

216. *Weledji E.P.* An Overview of Gastroduodenal Perforation// Front Surg. – 2020. – Vol.7:573901. doi: 10.3389/fsurg.2020.573901.

217. *Yang Y.J., Bang C.S., Shin S.P., Park T.Y., Suk K.T., Baik G.H., Kim D.J.* Clinical characteristics of peptic ulcer perforation in Korea // World J. – GastroenterVol. 2017. – № 23. – p. 2566-2574. doi:10.3748/wjg.v23.i14.2566.

218. *Yoon H., Lee D.H., Jang E.S., Kim J., Shin C.M., Park Y.S., Hwang J.H., Kim J.W., Jeong S.H., Kim N.* Optimal initiation of Helicobacter pylori eradication in patients with peptic ulcer bleeding // World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21. – p. 2497-2503.

219. *Zagari R.M., Romano M., Ojetti V., Stockbrugger R., Gullini S., Annibale B., Farinati F., Ierardi E., Maconi G., Rugge M., Calabrese C., Di Mario F., Luzza F., Pretolani S., Savio A., Gasbarrini G., Caselli M.* Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015 // Dig Liver Dis. – 2015. – Vol. 47. – p. 903-912.

220. *Zimmermann M.* Conversion of laparoscopic surgery for perforated peptic ulcer: a single-center study /M. Zimmermann, M. Hoffmann, T. Laubert et al. // Surgery Today. – 2015. – Vol. 45. – № 11. – p.1421–1428.

221. *Zogovic S., Bojesen A.B., Andos S., Mortensen F.V.* Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer is not prognostic factor for 30-day mortality (a na-tionwide

prospective cohort study) [published correction appears in Int J Surg. – 2020. – №5. – p. 1-12.

222. *Zhou C., Wang W., Wang J., et al.* An updated meta-analysis of laparoscopic versus open repair for perforated peptic ulcer // Sci Rep. – 2015. – p. 3976. doi: 10.1038/srep13976.