

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Марченко Антон Александрович

**ОСТРЫЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ
ГНОЙНОЙ ХИРУРГИИ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент А.Г. Сонис

Самара, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	13
1.1. Острые поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Этиология, патогенез, распространенность, осложнения	13
1.2. Методы диагностики синдрома острого повреждения желудка.....	26
1.3. Современные подходы к медикаментозному лечению и профилактике эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта.....	30
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	36
2.1 Дизайн исследования.....	36
2.2. Характеристика пациентов групп сравнения.....	40
2.3. Методы лечения.....	47
2.4 Методы исследования.....	49
2.4.1. Клинический осмотр.....	49
2.4.2. Анализ факторов риска развития желудочно-кишечного кровотечения.....	50
2.4.3. Инструментальные методы исследования	53
2.4.4. Цитологическое исследование.....	55
2.4.5 Критерии оценки и статистические методы обработки результатов.....	56
Глава 3. Комплексный подход к профилактике эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных отделения гнойной хирургии.....	66
3.1. Результаты экспертной оценки и математического анализа факторов риска развития эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений.....	66
3.2. Результаты внедрения устройства подачи красителя для хромокопии при эндоскопическом исследовании.....	85
3.3. Комплекс профилактических мероприятий для предотвращения эрозивно-язвенных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта на основании программного анализа факторов риска	91

Глава 4. Результаты применения комплекса профилактических мероприятий для предотвращения эрозивно-язвенных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта на основании программного анализа факторов риска.....	94
Заключение.....	120
Выводы.....	126
Практические рекомендации.....	127
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	128
Список сокращений и условных обозначений.....	129
Список литературы.....	130
Приложение 1.....	156
Приложение 2.....	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Отечественная статистика свидетельствует об актуальности проблемы эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных поражений. Около 75% пациентов в критическом состоянии, имеют синдром острого повреждения желудка [Корымасов Е.А., Мачехин П.В., Труханова И.Г. с соавт. 2014]. Этиология данной патологии чрезвычайно многообразна. К важнейшим этиологическим факторам относят прием лекарственных препаратов - нестероидных противовоспалительных средств, цитостатиков, кортикостероидов и др.; хронические поражения гастро-дуоденальной зоны, особенно в сочетании с *Helicobacter pylori*. Причинами эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных поражений могут быть: стресс, шок, ДВС-синдром различной этиологии, тяжелые травмы; почечная (уремическая гастропатия) и печеночная (гепатогенные язвы) недостаточность; патология гипоталамо-гипофизарной системы (язвы Кушинга); гастрин-продуцирующие опухоли (синдром Золлингера-Эллисона) [Сажин В. П., Кутакова Е. С., Климов Д. Е. и др., 2011].

Одним из наиболее грозных осложнений при эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных поражениях является желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). До сих пор эта проблема остается актуальной из-за высокой летальности при ЖКК, которая достигает 5-15% [Верткин А. Л., Круглов В. А., с соавт., 2007]. Несмотря на общепризнанную эффективность современных противоязвенных средств, число больных, у которых возникают гастро-дуоденальные кровотечения, постоянно увеличивается и составляет 90-103 на 100 000 взрослого населения в год [Ларичев А.Б., Фавстов С.В., с соавт., 2013]. Следует отметить, что на данный момент в медицинском сообществе отсутствует единый подход к лечению пациентов этой категории [Вачев А.Н., Корытцев В.К. с соавт., 2010]. Среди пациентов велика доля людей пожилого и старческого возраста с выраженной возрастной и сопутствующей патологией. Средний возраст больных составляет $54,1 \pm 2,5$ года, причем практически 1/3 - старше 60 лет [Силуянов С.В., Сохикян М.Б., с соавт., 2011].

В литературных источниках фигурируют лишь единичные сведения о развитии эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у пациентов находящихся в стационаре по профилю «хирургическая инфекция».

Настоящая работа посвящена изучению распространенности, этиологии и разработке методов профилактики развития эрозивно-язвенных гастродуоденальных поражений у больных с гнойно-хирургическими заболеваниями, и направлена на уменьшение частоты развития гастродуоденальных кровотечений у этой категории пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Разработкой подходов к комплексному лечению желудочно-кишечных кровотечений занимались В.Д. Братусь, А.И. Горбашко, Е.А. Корымасов, В.К. Корытцев, Ю.С. Винник и др. Существенный вклад в изучение проблемы стрессовых эрозивно-язвенных кровотечений внесли Б.Р. Гельфанд, В.А. Кубышкин, О.И. Костюкевич, А.В. Калинин и др. Особый интерес со стороны исследователей проявляется к прогнозированию риска рецидива желудочно-кишечного кровотечения. Научными исследованиями в данном направлении в свое время занимались В.Г. Вербицкий, В.П. Петров, И.И. Затевахин, В.К. Гостищев, А.В. Смолькина и др. За рубежом данной проблематике уделяли внимание D.E. Fleischer et al., M. Appleyard и другие.

Е.А. Шипова, Н.С. Чечурин, Е.Р. Олевская рассматривают в своих исследованиях вопросы возникновения острых гастродуоденальных кровотечений в аспекте сердечно-сосудистой патологии, В.Г. Самодай Д.О. Стукаленко, Я.В. Гаврищук и др. изучали вопросы развития стрессовых язв желудка на фоне травм. Работы Е.И. Сазоновой, М.В. Катасоновой, Х.Х. Курбонова посвящены эрозивно-язвенным кровотечениям, возникающим на фоне патологии органов брюшной полости. В трудах этих авторов рассматриваются вопросы гастродуоденальных кровотечений в привязке к определенному узкому спектру нозологических форм.

В настоящее время нет четкого метода прогнозирования развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов гнойно-септической патологией

мягких тканей, костей и суставов, нет четких и конкретных показаний для назначения профилактических мероприятий. Недостаточная научная проработанность вопросов профилактики гастро-дуоденальных кровотечений у пациентов по профилю «хирургическая инфекция» обусловила необходимость изучения этой проблемы и определила тему данной работы.

Цель исследования: улучшение результатов лечения эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов за счет комплекса мероприятий по прогнозированию и профилактике данных осложнений.

Задачи исследования

1. Выделить факторы риска развития эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей костей и суставов и установить их прогностическую значимость.
2. Создать программу для ЭВМ, позволяющую прогнозировать риск развития эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей костей и суставов.
3. Предложить и внедрить в клиническую практику устройство для подачи красителя при хромогастроскопии, оценив эффективность его применения.
4. Разработать и внедрить схему медикаментозной профилактики эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений, в зависимости от результатов прогнозирования риска кровотечения и данных дополнительных методов исследования, в комплексе лечения пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов.
5. Изучить эффективность предложенного комплекса мероприятий по прогнозированию и медикаментозной профилактике эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов с позиций доказательной медицины.

Научная новизна

На основании математического анализа экспертных оценок установлена прогностическая значимость факторов риска эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов

Впервые создано и внедрено в практику приложение для ЭВМ «Программа прогнозирования риска возникновения гастро-дуоденальных кровотечений и принятия решений по их профилактике» (Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016660697 от 20.09.2016г).

Впервые разработано и внедрено в клиническую практику «Устройство для подачи красителя при эндоскопической хромоскопии». (Патент РФ на полезную модель № 166426 от 07.10.2016), доказана эффективность применения данного устройства.

Доказана целесообразность и эффективность применения предложенной схемы медикаментозной профилактики развития желудочно-кишечных кровотечений эрозивно-язвенной этиологии, основанной на анализе факторов риска, в комплексном подходе к лечению пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов, входящих в группу риска.

Теоретическая и практическая значимость работы

Ретроспективный анализ историй болезни позволил выявить характерные факторы риска возникновения гастро-дуоденальных кровотечений у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов. Математический анализ экспертных оценок факторов риска и данных ретроспективного анализа клинических наблюдений позволил установить прогностическую значимость факторов риска и разработать программу для ЭВМ «Программа прогнозирования риска возникновения гастро-дуоденальных кровотечений и принятия решений по их профилактике».

Предложенное устройство для подачи красителя при эндоскопической хромокопии сокращает расход красителя и время, затрачиваемое на манипуляцию, повышает эффективность выполняемого исследования, облегчает работу врача-эндоскописта.

Внедренная схема медикаментозной профилактики эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений позволяет улучшить результаты лечения пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов, уменьшить затраты на их лечение.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении литературных данных по лечению больных с желудочно-кишечными кровотечениями из острых эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования, подобран комплекс современных методов исследования и профилактических мероприятий.

Объектами исследования стали пациенты с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов. Изучали и анализировали факторы риска развития эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, результаты лечения. В процессе исследования были использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования, цитологические методы исследования биоптата слизистой желудка, микробиологические методы исследования раневого отделяемого, методы статистического анализа.

Математическую обработку данных проводили с использованием современных компьютерных технологий. Для анализа результатов применяли пакет статистических программ IBM SPSS Statistics 24 PS IMAGO 4.0, лицензия № 5725-A54.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение разработанной программы для ЭВМ «Программа прогнозирования риска возникновения гастро-дуоденальных кровотечений и принятия решений по их профилактике» предоставляет возможность определить группу риска среди пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов для своевременного начала медикаментозной профилактики.

2. Использование предложенного устройства для подачи красителя при эндоскопической хромокопии позволяет повысить информативность исследования, сократить длительность процедуры и количество расходуемого красителя.

3. Включение разработанной схемы медикаментозной профилактики эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов из группы риска, достоверно улучшает результаты лечения данной категории больных и снижает экономические затраты медицинской организации.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных научных результатов и выводов определяется использованием достаточного количества клинического материала, современных и информативных методов исследования и статистической обработки данных. Результаты исследования проанализированы согласно принципам доказательной медицины и с помощью традиционных методов дескриптивной статистики.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых «Аспирантские чтения 2011» (Самара, 2011 г.), VIII Всероссийской конференции общих хирургов, посвященной 95-летию СамГМУ (Самара, 2014

г.), V ежегодной Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Теоретические и практические аспекты лечения ран различной этиологии» СПбОО "Чистая Рана" (Екатеринбург, 2014 г.), 22 объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2016г), Научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые – от технологии XXI века к практическому здравоохранению» (Самара, 2016г.), Научно-практической конференции «Взаимодействие хирургов и эндоскопистов в лечении пациентов с язвенными гастро-дуоденальными кровотечениями» (Самара, 2016 г.).

Внедрение результатов исследования

Разработанная в процессе исследования «Программа прогнозирования риска возникновения гастро-дуоденальных кровотечений и принятия решений по их профилактике» внедрена в практическую деятельность хирургического отделения №2 клиники пропедевтической хирургии Клиник СамГМУ, хирургического отделения клиники госпитальной хирургии Клиник СамГМУ, отделения гнойной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области Самарская городская клиническая больница №8, ожогового отделения №11 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, отделения гнойной хирургии №17 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова.

Предложенное устройство для подачи красителя при эндоскопической хромоскопии внедрено в практическую деятельность эндоскопического отделения клиники пропедевтической хирургии Клиник СамГМУ.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре общей хирургии и кафедре хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи научного исследования, осуществлен подробный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан план исследования. Диссертант лично проводил ретроспективный анализ данных медицинской документации пациентов с гнойно-хирургической инфекцией мягких тканей костей и суставов, входящих в группу ретроспективного анализа и в контрольную группу. Соискатель непосредственно принимал участие во всех этапах исследования: клиническом обследовании и лечении больных отделения гнойной хирургии с высоким риском развития желудочно-кишечного кровотечения, выполнении дополнительных диагностических мероприятий, оперативном лечении в качестве оператора и ассистента, прогнозировании риска развития желудочно-кишечного кровотечения. Автором проведен подробный анализ полученных результатов с последующей статистической обработкой данных. Сформулированы обоснованные выводы и разработаны практические рекомендации.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России: «Тактика и способы лечения больных с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта и гепатопанкреатобилиарной системы» (регистрационный номер 115012130022).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.17 – Хирургия: клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Получен 1 патент РФ на полезную модель, 1 свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы содержит 132 отечественных и 88 иностранных источников. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 28 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Острые поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Этиология, патогенез, распространенность, осложнения

Первые упоминания о поражениях слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне тех или иных патологических состояний появились почти 200 лет назад. Английский ученый Swan J. в 1823 г. впервые установил связь между наличием гастродуоденальных изъязвлений и кровотечений и тяжелым состоянием больных [9, 210,]. В современной литературе можно встретить термин «синдром острого повреждения желудка», предложенный рядом авторов (Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А. и др., 2004) . Это повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), возникающее при нарушении механизмов его защиты у больных, находящихся в критических состояниях [2, 4, 12, 33, 17, 99, 101, 192, 218]. Следует отметить, что для острых стрессовых язв характерна патогенетическая связь с фоновым заболеванием, нарушающим равновесие между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка и ДПК [1, 7, 15, 33, 129, 152]. Для них типично быстрое, в течение нескольких дней и даже часов их возникновение, и столь же быстрое заживление после устранения этиологических факторов, а также нетипичная клиническая картина - стертость болевого синдрома, отсутствие сезонности и т.д. [12, 25, 43, 96, 125, 188]. Для пациентов не находящихся в критических состояниях принят термин «стрессовые язвы». Хотя в последнее время отмечается постепенное слияние указанных терминов [94]. В настоящее время наблюдается рост частоты острых поражений желудка и ДПК, в ряде случаев эта патология (раннее достаточно редкая) вытесняет на второе место язвенную болезнь [98, 197, 202].

Синдром острого повреждения желудка (СОПЖ) достаточно распространенное явление и осложняет течение многих заболеваний. Опасность возникновения СОПЖ объясняется высокой вероятностью возникновения

кровотечения в просвет желудочно-кишечного тракта, что в свою очередь увеличивает не только длительность лечения, финансовые затраты, но и смертность среди данной группы пациентов [12, 15, 36, 77, 123, 161]. Несмотря на все усилия современной медицины, внедрение новых лекарственных средств и усовершенствование методик диагностики и лечения желудочно-кишечных кровотечений, количество пациентов, поступающих в стационар с данной патологией продолжает расти [116, 218]. За последние 10-15 лет летальность при развитии данной патологии остается неизменной и составляет по данным разных авторов от 5% до 15% [19, 25, 81, 101, 110, 208].

Этиопатогенез острых поражений слизистой верхнего отдела ЖКТ в современной литературе представлен различными теориями. Сложно отрицать тот факт, что в их возникновении существенную роль, играет нарушение механизма защиты слизистой, включающего продукцию слизи, бикарбонатов; состояние желудочного кровотока; энергетический баланс клеток слизистой, обеспечивающих регенерацию; кислотопродуцирующую функцию желудка и продукцию гуморальных факторов защиты [1, 44, 89, 124, 203].

Guldvog [172] ещё в конце прошлого века выделил 4 группы острых поражений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта: истинные острые эрозии и язвы, развивающиеся после массивных операций или тяжелой сочетанной травмы, при шоке, почечной, печеночной или легочной недостаточности; язвы Curling, которые развиваются у больных с распространенными ожогами; язвы Cushing, возникающие после повреждения головного мозга или нейрохирургических операций; медикаментозные изъязвления, наблюдающиеся после применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и алкоголя.

Последние годы все больше авторов уделяют внимание проблеме возникновения «стрессовых» дефектов слизистой ЖКТ на фоне атеросклеротических поражений [4, 15, 25, 59, 96, 197, 203].

Как видно, причины, вызывающие возникновение эрозивно-язвенных поражений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, крайне

разнообразны. Наиболее частыми причинами развития СОПЖ являются критические состояния [1, 2, 4, 7, 12, 43, 101, 125, 217].

СОПЖ при критических состояниях или стрессовые поражения

По мнению многих авторов, слизистая оболочка верхних отделов желудочно-кишечного тракта является одной из мишеней для действия различных агрессивных факторов у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Это связано с травмой, операцией, тяжелым заболеванием т.д., сопровождающимися кровопотерей и шоком. При этом происходит мобилизация всех систем организма на функционирование в условиях низкого объема циркулирующей крови. Компенсаторной реакцией является централизация кровообращения, направленная на сохранение достаточного кровотока в головном мозге, сердце, почках. Другие органы в таких ситуациях начинают носить «второстепенный характер». Спазм периферических сосудов, обусловленный как симпатическими влияниями, так и катехоламинами, приводит к циркуляторной гипоксии с развитием так называемого гипозергоза (дефицита свободной энергии) с соответствующим нарушением функции. Гипоксия также приводит к активации свободнорадикального окисления при недостаточности систем антиоксидантной защиты, снижению содержания простагландина E1. Все это реализуется возникновением очагов типичных ишемических некрозов слизистой, в первую очередь, верхних отделов ЖКТ [31, 58, 99, 218].

В условиях централизации кровообращения «обкрадывание кровотока» в желудке связано с большим содержанием в верхних отделах ЖКТ сосудистых α -адренорецепторов. Ухудшение кровотока и снижение кровообращения слизистой оболочки приводит к уменьшению вымывания избытка ионов водорода, локальному внутристеночному ацидозу, и, как следствие, снижению ее защитных свойств. Кишечная стенка теряет барьерную функцию, что усугубляет электролитные расстройства, бактериемию. Это происходит за счет повышенного выделения в кровь клетками пищеварительной системы биологически активных аминов и цитокинов которые становятся дополнительными факторами развития эндотоксикоза. Токсическое воздействие этих биологически активных веществ

усугубляется за счет бактериальной транслокации и эндогенной микробной интоксикации [52, 72, 113, 161, 188].

Кроме того, развившийся парез ЖКТ приводит к снижению регенераторных возможностей слизистой оболочки и изменению свойств желудочной слизи. Снижение защитных свойств слизистой оболочки усугубляется ее отеком, связанным с гипоальбуминемией. Этот фактор присутствует в силу ряда причин - исходно низкий нутритивный статус пациентов, гипопротеинемия, интраоперационная кровопотеря и т.д. [2, 45, 58, 101, 152, 192].

С другой стороны, согласно нейрогенной теории патогенеза острых изъязвлений, пусковым механизмом в их образовании является воздействие гипоталамуса на парасимпатическую нервную систему, что в свою очередь обуславливает гиперсекрецию соляной кислоты и пепсина. Возрастанию кислотной продукции дополнительно способствует увеличение выработки гистамина и катехоламинов, стимулирующих выработку гастрина, то есть происходит усиление факторов агрессии [23, 52, 129, 161, 203].

По мнению Б.Р. Гельфанда с соавторами [2, 99, 101], при стресс-повреждении ведущую роль играет снижение факторов защиты слизистой, так как в условиях стрессовой активации симпато-адреналовой системы происходит угнетение вагусных влияний. Интенсификация симпатических влияний, которая неблагоприятно действует на кишечную перистальтику, извращает эндокринную и паракринную функции эпителия ЖКТ; вызывает парез кишечника различной степени выраженности. Это подтверждается возникновением острых язв на фоне нормального и пониженного уровня соляной кислоты, а также эрозивным поражением слизистой пищевода и ДПК, где собственного кислотнопептического фактора нет вообще (за исключением заброса или сброса кислого желудочного содержимого) [21, 43, 89, 125, 192].

Атеросклероз и абдоминальный ишемический синдром

Абдоминальный ишемический синдром (АИС) – диагноз, который крайне редко ставится в практике, хотя в 75,5% случаев при аутопсии умерших от ИБС, гипертонической болезни, атеросклероза церебральных артерий, а так же артерий

нижних конечностей и от их осложнений выявляется атеросклероз брюшного отдела аорты и его ветвей [5, 30, 67, 161]. Факторы, вызывающие АИС делят на экстравазальные (10–38% случаев) и интравазальными, они вызывают АИС в 62–90% случаев [37]. К интравазальным причинам относят заболевания артерий: атеросклероз, неспецифический аортоартериит, посттравматические аневризмы и артериовенозные свищи, артерииты [49, 103, 129, 152]. Особым вариантом АИС считают синдром Лериша, развивающийся при хронической окклюзии бифуркации брюшной аорты и подвздошных артерий, обычно связанный с атеросклеротическим поражением. Обычно при этом синдроме в клинике доминируют проявления ишемии нижних конечностей, однако, в некоторых случаях может развиваться ишемия в бассейне нижней брыжеечной артерии [37, 79, 106, 208]. К экстравазальным причинам развития абдоминальной ишемии в основном относят сдавления висцеральных артерий опухолями, кистой поджелудочной железы, периартериальным и ретроперитонеальным фиброзом и др. [5, 56, 107, 197].

При изучении литературы обращает на себя внимание высокая частота эрозивно-язвенных изменений слизистой гастродуоденальной зоны у пациентов с АИС (около 50 %), причём, чаще поражается слизистая желудка в антральном отделе и в области малой кривизны. Так, в 44,0% случаев при АИС выявляют язвы желудка, в 24,8% случаев – язвы дуоденальной локализации, в 11,1% случаев – язвы и желудка, и двенадцатиперстной кишки, в 16,5% случаев – эрозии антрального отдела желудка, в 4,6% случаев – эрозии в луковице двенадцатиперстной кишки (ЛДПК)[5, 79, 103, 192]. Столь частые эрозивно-язвенные изменения авторы объясняют снижением продукции и изменением качественного состава желудочной слизи, нарушением ощелачивающей функции антрального отдела желудка [37, 67, 129, 208].

Медикаментозные поражения слизистой ЖКТ

Медикаментозные (лекарственные) гастродуоденальные язвы — это язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные приемом ulcerогенных препаратов. Выраженным неблагоприятным влиянием на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки обладают

ацетилсалициловая кислота (аспирин), индометацин, бутадион, кортикостероидные гормоны, атофан, резерпин, кофеин. Вероятность ulcerогенного действия увеличивается при применении высоких доз названных препаратов, длительном лечении. [15, 22, 56, 89, 143]. Возможность ulcerогенного эффекта (правда, более редкого) описана также при применении антикоагулянтных лекарственных средств, хлорида калия, препаратов наперстянки, производных нитрофуранового ряда, инсулина, толбутамида, этакриновой кислоты, верошпирона и других препаратов. Наиболее выраженное ulcerогенное действие оказывают две последние группы - нестероидные противовоспалительные (НПВС) и кортикостероиды [22, 56, 68].

Основным негативным свойством всех НПВС является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. 30-40% больных, получающих НПВС, отмечают диспептические расстройства, у 10-20% – эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2-5% – кровотечения и перфорации [77, 89, 203].

В настоящее время выделен специфический синдром – НПВС-гастроуденопатия [89]. Он лишь отчасти связан с локальным повреждающим влиянием НПВС (большинство из них – органические кислоты) на слизистую и в основном обусловлен ингибированием изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов. Поэтому гастротоксичность может иметь место при любом пути введения НПВС.

Поражение слизистой желудка протекает в 3 стадии: торможение синтеза простагландинов в слизистой; уменьшение опосредованной простагландинами выработки защитной слизи и бикарбонатов; появление эрозий и язв, которые могут осложняться кровотечением или перфорацией [22, 56, 78, 95, 123].

Повреждение чаще локализуется в желудке, преимущественно в антральном или препилорическом отделе. Клинические симптомы при НПВС-гастроуденопатии почти у 60% больных, особенно пожилых, отсутствуют, поэтому диагноз во многих случаях устанавливают при эзофагогастроуденоскопии [28, 64, 126, 182]. В то же время, у многих пациентов, предъявляющих диспепсические жалобы, повреждения слизистой не

выявляются. Отсутствие клинической симптоматики при НПВС-гастродуоденопатии связывают с анальгезирующим действием препаратов. Поэтому больные, в особенности пожилого возраста, у которых при длительном приеме НПВС не отмечаются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, рассматриваются как группа повышенного риска развития серьезных осложнений НПВС-гастродуоденопатии (кровотечение, тяжелая анемия) и требуют особо тщательного контроля, включающего эндоскопическое исследование [3, 28, 89, 185].

В литературе сформулированы основные факторы риска гастротоксичности: женский пол, возраст старше 60 лет, курение, злоупотребление алкоголем, семейный язвенный анамнез, сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сопутствующий прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВС, большие дозы или одновременный прием двух или более НПВС [22, 56, 75, 124].

Термином «стероидные язвы» объединяют изъязвления неоднородного генеза. У ряда больных глюкокортикоиды вызывают активизацию предшествовавшей язвенной болезни. В других патологических условиях они оказывают перmissive действие, способствуя реализации ulcerогенных характеристик, связанных с основным заболеванием. Чем большей степенью тяжести отличается основное заболевание, тем чаще оно сопровождается осложненным течением стероидных язв — кровотечением, пенетрацией и перфорацией. Для этого типа характерны множественные поражения, преимущественное расположение язв на большой кривизне желудка, латентное течение [15, 89, 166]. Наблюдают также собственно стероидные язвы, связанные с применением стероидных препаратов. Кортикостероиды нарушают регенерацию эпителиальных клеток слизистой желудка, способствуют повышенному образованию гистамина из гистидина, за счет активации фермента гистидиндекарбоксилазы. Происходит деградация пристеночной слизи и повреждение поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка. Кортикостероиды также как и катехоламины ухудшают процессы

микроциркуляции, вызывая ишемию слизистой оболочки желудка и угнетение защитной функции слизистой [15, 33, 56, 89, 127, 146].

Эрозивно-язвенные гастропатии в пожилом возрасте

Первая Международная рабочая группа по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВП и антиагрегантов (2008 г.) разделила всех пациентов, принимающих эти препараты, на группы высокого и низкого риска развития эрозивно-язвенных гастропатий. К высокому риску причислили наличие любого из следующих факторов: возраст 70 лет и более; наличие в анамнезе осложненной или неосложненной, но с клиническими проявлениями язвы; сочетанный прием антиагрегантов и антикоагулянтов. При сочетании двух и более перечисленных факторов возможность развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ увеличивается в 2 раза. В большом проценте случаев (до 75-90% по данным разных авторов) они осложняются ЖКК [5, 47, 89, 101, 123, 192].

Таким образом, фактор возраста был вынесен на первое место в группе с высоким риском развития, и это не случайно. В процессе старения отмечаются неизбежные изменения в желудке. В результате сокращения площади капиллярного русла развивается склонность к гипоксии. Происходят атрофия нервного аппарата, дегенерация мышечных волокон. Отмечается диффузное снижение количества трубчатых желез и секреторных клеток. Нарушается выработка нейтральных мукополисахаридов, которые играют важную роль как фактор защиты слизистой желудка. В главных клетках значительно уменьшается содержание пепсиновых гранул, а в составе желудочного сока более выражено снижение кислых компонентов [68, 75, 89]. Несмотря на ощелачивание среды в просвете желудка, наблюдают прямую зависимость частоты возникновения эрозивно-язвенных поражений слизистой, связанную со снижением защитных функций [68, 107, 208].

Эрозивно-язвенные поражения при хронических заболеваниях

При хронической почечной недостаточности гастро-дуоденальные язвы появляются у 3,5-12% больных. Особенно высокую частоту язв регистрируют при выполнении программного гемодиализа и после пересадки почки (20-30%). Риск

развития гастро-дуоденальных язв повышается при кризах отторжения трансплантата, сепсисе, гепатите, которые часто встречаются у этой категории больных. Причиной язвообразования служат уремическая интоксикация, гипергастринемия, связанная с уменьшением разрушения гастрина в почках, а также применение медикаментов (в первую очередь стероидные гормоны), применяемых в больших дозах после трансплантации почки [5, 47, 77, 105].

Гастро-дуоденальные язвы у больных хроническими заболеваниями почек одинаково часто встречаются в желудке и ДПК. Обычно отмечают бессимптомное и стертое их течение [56, 78, 131].

При хроническом панкреатите гастродуоденальные язвы наблюдают у 8-24% больных. В свою очередь возникновение острых гастродуоденальных язв и эрозий у больных острым панкреатитом при систематическом эндоскопическом обследовании выявляют в 2/3 случаев [5, 19, 63, 120].

В патогенезе острых язв, прогрессировании ранних язвенно-некротических изменений в слизистой оболочке и возникновении вследствие этого острых кровотечений при панкреатите основными являются следующие факторы: нарушение микроциркуляции в различных зонах пищеварительного тракта и избыточная стимуляция желудочной секреции. Как известно, острый панкреатит или обострение хронического сопровождаются стойким нарушением желудочной секреции, выражающимся в гиперсекреции с непрерывным кислотообразованием и нарушением ощелачивающей функции антрального отдела желудка [10, 50, 63, 119]. Для поражения слизистой верхних отделов ЖКТ, кроме этого, имеет значение дуоденогастральный рефлюкс, сопровождающийся забросом желчных кислот и лизолецитина. Он возникает в связи с парезом ДПК и нарушением функции привратника. Сочетанное действие ишемии, избытка соляной кислоты и возросшей активности пепсина, в связи с рефлюксом, приводит к разрушению защитного слоя слизистой оболочки желудка, внутрипариетальному повреждению и некрозу. К ишемии присоединяется активация внутрипариетального и внутрипросветного протеолиза, что нарушает процесс тромбообразования в сосудах, повреждаемых в ходе язвенной деструкции. [80, 119, 161].

При возникновении острых желудочных язв на поздних стадиях панкреатита, особенно на фоне осложнений, трофической недостаточности и полиорганной недостаточности патогенетические факторы их развития другие. Острые язвы возникают на фоне дистрофии слизистой оболочки, сопровождающейся угнетением секреции соляной кислоты, нейтрального муцина и микробной гиперколонизации, которая проявляется анаэробным ростом биопсийного материала слизистой оболочки желудка [5, 47].

Язвы при хроническом панкреатите чаще располагаются в двенадцатиперстной кишке, характерна локализация в постбульбарном отделе [63, 77].

Частота гепатогенных гастродуоденальных язв у больных циррозом печени в 2-6 раз превышает распространенность язвенной болезни среди остального населения. Язвенные поражения преимущественно развиваются на фоне активного патологического процесса в печени и нарушения ее функции, особенно при развитии портальной гипертензии [63, 77, 80]. Образование гепатогенных язв объясняется снижением инактивации эндогенных стимуляторов желудочной секреции, в первую очередь гастрина и гистамина, а также расстройством трофики слизистой оболочки гастродуоденальной зоны вследствие нарушения кровотока в портальной системе [10, 47, 80].

Клиническая картина гастродуоденальных язв у больных хроническими заболеваниями печени часто бывает атипичной, малосимптомной, что затрудняет их выявление. Первым признаком острых поражений может быть массивное кровотечение, причем оно нередко возникает из небольших дефектов слизистой оболочки. Среди причин желудочно-кишечных кровотечений у больных циррозом печени на долю язвенных поражений приходится 6-16%. Для хронических гепатогенных язв характерно вялое, торпидное течение, язвы одинаково часто встречаются в желудке и двенадцатиперстной кишке, плохо поддаются консервативному лечению [47, 63, 77, 191].

Сочетание гастро-дуоденальных язв с хроническими неспецифическими заболеваниями легких отмечают у 9,2-30% больных. Гастро-дуоденальные язвы у пациентов с заболеваниями легких могут быть острыми и хроническими. Ведущая

роль в их возникновении принадлежит гипоксии и циркуляторным расстройствам [5, 47]. Еще в 1957 году N. Nechels и M. Kirsten в эксперименте показали, что кислотопродукция находится в прямой связи с уровнем гиперкапнии и выраженностью метаболического ацидоза, то есть является компенсаторным механизмом в отношении нарушения кислотно-щелочного равновесия [56, 136]. Язвы чаще локализуются в желудке, отличаются слабой выраженностью болевого синдрома, нередко осложняются кровотечением [5, 56, 77, 133].

Психо-эмоциональный стресс, как причина возникновения острых язв

Эмоциональное напряжение вызывает существенные изменения секреторной, моторно-эвакуаторной функций желудочно-кишечного тракта [16, 47]. Иммунная система обладает интегральной функцией между составляющими ее звеньями. Это обеспечивает ее высокий уровень адаптивности и резистентности к действию экзо- и эндогенных факторов [104, 122]. Пищеварительная система участвует в реализации вегетативной стресс-реакции. В условиях эмоционального стресса происходят изменения на органном, клеточном и молекулярном уровнях. Включение одной из наиболее лабильных систем организма – иммунной системы, в развитие общего адаптационного синдрома, тем не менее, представляется безусловным. Существенные изменения в работе внутренних органов, в том числе и в работе пищеварительных желез, могут быть итогом тех изменений иммунитета, которые возникают при сдвигах гормонального гомеостаза при стрессе. В условиях ацидификации двенадцатиперстной кишки после эмоционального напряжения отмечено достоверное повышение объема желудочного секрета, дебит-часа соляной кислоты, что в свою очередь приводит к негативным воздействиям на слизистую желудочно-кишечного тракта [47, 104].

Эрозивно язвенные поражения слизистой ЖКТ на фоне сахарного диабета

Социальная значимость сахарного диабета обусловлена не только высокой распространенностью, но и серьезными осложнениями [7, 90, 217]. Среди них особое место занимают острые гастро-дуоденальные кровотечения. По данным А.Б. Смолянинова [109], частота кровотечений у больных язвенной болезнью в

сочетании с сахарным диабетом составляет 11,7%. По зарубежным научным данным, среди всех пациентов с язвенными кровотечениями доля больных сахарным диабетом составляет более 10%. Летальность пациентов с язвенными кровотечениями среди больных сахарным диабетом в 1,6 раза превышает общие показатели [23, 59, 95, 200].

Большинство авторов, изучавших данную проблему, считают, что изменение висцеральной иннервации в сочетании с микро- и макроангиопатиями лежит в основе формирования гастро-дуоденальной патологии при сахарном диабете [7, 109]. По данным научной литературы, в поражении капилляров при сахарном диабете существенное значение имеет хроническая гипергликемия. В условиях избытка глюкозы увеличивается гликозилирование белков базальной мембраны капилляров. По мере прогрессирования структурных изменений сосудов нарушается функция капилляров, увеличивается сосудистая проницаемость, образуются микротромбы и в конечном итоге происходит гибель капилляров [90, 118, 200].

Следует учитывать, что показатели желудочной секреции после инсулинотерапии достоверно повышаются. Поэтому всем больным сахарным диабетом с острыми гастро-дуоденальными кровотечениями, независимо от характера источника, целесообразно назначать ингибиторы протонной помпы [5, 118, 217, 200].

В литературе встречаются единичные данные о возникновении синдрома острого повреждения желудка у пациентов находящихся на лечении в стационаре по профилю «хирургическая инфекция». Причины возникновения осложнения в виде эрозивно-язвенного поражения слизистой верхних отделов ЖКТ крайне разнообразны. У данной категории пациентов можно встретить СОПЖ на фоне септического состояния, генерализованного атеросклероза, бесконтрольного применения НПВС и т.д. [77]. Нередко данная патология протекает стерто либо бессимптомно, и в 20-25% случаев манифестирует развитием желудочно-кишечного кровотечения [11, 60, 77]

Осложнения синдрома острого повреждения желудка

Клинически стрессовые язвы редко сопровождаются болевым синдромом и обычно проявляются лишь с развитием осложнений. Из осложнений наиболее часто встречается кровотечение – в 15-78% случаев; противоречивость данных связана с неоднородностью обследованных групп больных. Реже наблюдают перфорацию язвы (6-14%), отмечают ее сочетание с кровотечением. Летальность при этих осложнениях колеблется от 5 до 15 % [20, 93].

Желудочно-кишечные кровотечения являются довольно частым осложнением язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки. Они резко ухудшают течение заболевания и часто являются причиной летальности.

Эрозивно-язвенные кровотечения возникают в 10-15% случаев, причем 1/3 больных составляют люди старше 60 лет [3, 17, 34, 59, 95, 157, 174]. У мужчин это осложнение встречается в 3 раза чаще, чем у женщин [25, 36, 70, 168, 213]. Язвы двенадцатиперстной кишки кровоточат в 4-5 раз чаще, чем язвы желудка. По отношению ко всем гастро-дуоденальным кровотечениям язвенные кровотечения составляют до 50% [3, 11, 23, 214].

Несмотря на общепризнанную эффективность лекарственной терапии гастро-дуоденальных язв летальность при осложнении их кровотечением остается стабильно высокой и составляет 10-14% [34, 59, 70, 213, 214].

Язвенные кровотечения чаще развиваются из острой язвы, хотя не редко осложняют течение и длительно текущей хронической язвы. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки около 50% случаев являются причиной кровотечений из начальных отделов желудочно-кишечного тракта [11, 95, 180].

Перфорация язв желудка и двенадцатиперстной кишки встречается по данным разных авторов от 3 до 30 % среди других осложнений гастро-дуоденальных язв [11, 78, 95, 185].

В 95% больных с прободной язвой составляют мужчины молодого и зрелого возраста и 5% - женщины. На долю пилородуоденальных язв приходится около 75%, малой кривизны желудка около 20% и на язвы кардиального отдела – около 1,5%. Множественные одновременные прободные язвы желудка и

двенадцатиперстной кишки встречаются в 0,1% случаев. Летальность составляет 2-8 %. [11, 60, 78, 194]

К атипичным перфорациям (4-6%) относятся прободения, расположенные забрюшинно: прободение задней стенки двенадцатиперстной кишки, в кардиальном отделе желудка, на границе с пищеводом, задней стенки желудка в сальниковую сумку [11, 78, 194, 195]. В этих случаях содержимое желудка поступает не в брюшную полость, а в забрюшинное пространство в зависимости от места прободения или в сальниковую сумку.

При прикрытой гастро-дуоденальной язве прободное отверстие после истечения в брюшную полость некоторого количества желудочного содержимого прикрывается чаще сальником или другим прилежащим к язве органом. Встречаются они в 5-9% случаев прободения [11, 60, 95, 180].

Прикрытию перфоративного отверстия способствуют: малый диаметр отверстия, пустой желудок во время перфорации, близость к отверстию органа, прикрывшего отверстие и хорошие пластические свойства брюшины[95].

Пенетрация язвы – это проникновение язвы в смежные с желудком или луковицей двенадцатиперстной кишки органы и ткани. При пенетрации в месте язвы формируется дефект всех слоев желудка или двенадцатиперстной кишки и язва проникает в соседние органы или ткани. Наиболее часто пенетрация язв происходит в поджелудочную железу (около 60%) [11, 78, 95, 195]. Язвы задней и боковой стенки луковицы двенадцатиперстной кишки пенетрируют преимущественно в головку поджелудочной железы, реже в желчные протоки и печень. Желудочные язвы обычно пенетрируют в тело поджелудочной железы и в малый сальник, могут пенетрировать в брыжейку и стенку ободочной кишки, в желчный пузырь [60, 95].

1.2. Методы диагностики синдрома острого повреждения желудка

Диагностика эрозивно-язвенных поражений достаточно сложна. В большинстве случаев неосложненные острые эрозии и язвы не имеют специфических клинических проявлений, остаются нераспознанными и обнаруживаются лишь на аутопсии [2, 4, 110, 129]. Клинически у 80 – 96%

пациентов первым проявлением острых язв служит желудочно-кишечное кровотечение. Трудности диагностики состоят в том, что у 60% пациентов отсутствуют клинически значимые симптомы ЖКК и кровотечение носит скрытый характер и диагностируется поздно. По данным Б. Р. Гельфанда (2005), стресс-повреждения слизистой оболочки желудка проявляются двумя вариантами: I - поверхностные острые язвы с низким риском развития кровотечения и II - глубокие локализованные острые язвы с высоким риском геморрагических осложнений [2, 99, 101].

Эндоскопические методы диагностики

Основным инструментальным методом, «золотым стандартом», позволяющим верифицировать эрозивно-язвенное поражение, является эндоскопическое исследование. Внедрение в клиническую практику фиброволоконных эндоскопов открыло большие возможности для изучения патологии верхних отделов пищеварительного аппарата и сыграло большую роль в совершенствовании диагностики поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. Эндоскопическое исследование является наиболее достоверным и надежным методом, позволяющим подтвердить или отвергнуть эрозивно-язвенное поражение, установить локализацию, размеры дефектов и осуществить контроль за заживлением, оценить эффект лечения [3, 18, 28, 64, 126, 146]. Эндоскопическое исследование позволяет выявить даже весьма незначительные изменения рельефа слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в различных ее отделах, охватить трудно доступные для рентгенологического исследования кардиальный, субкардиальный отделы желудка, пилорический канал, постбульбарный отдел двенадцатиперстной кишки. Получить путем прицельной биопсии материал слизистой оболочки из краеобразующей зоны дефекта и интактной на глаз слизистой оболочки для морфологических, биохимических, иммунологических исследований [3, 31, 126, 180, 183].

Эндоскопическую картину СОПЖ определяют язвенный или эрозивный дефект и воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Внешний вид поражений желудка и двенадцатиперстной кишки в определенной степени зависит от их локализации,

стадии развития и т.д. Чаще всего встречаются 1-2 язвы, реже – более 2х язв, которые могут одновременно локализоваться в желудке и двенадцатиперстной кишке. Множественные язвы больше характерны для острого течения заболевания [18, 28, 64, 126]. В двенадцатиперстной кишке язвы располагаются исключительно в начальной ее части, чаще в луковице двенадцатиперстной кишки на ее передней и задней стенках. Могут быть «зеркальные» язвы, располагающиеся одновременно на передней и задней стенке. Язвы задней стенки склонны к рубцеванию, что часто приводит к стенозу, пенетрации и кровотечению, редко возникают перфорирующие язвы. В 10% случаев встречаются постбульбарные (залуковичные) язвы, которые отличаются способностью пенетрировать в верхнюю панкреатикодуоденальную артерию, что сопровождается тяжелым кровотечением [25, 95, 213, 219].

Острая язва представляет собой чаще неглубокий дефект слизистой оболочки, часто и подслизистой. В основе острой язвы может лежать не воспалительный процесс, а некроз с отчетливыми изменениями в сосудах.

Рентгенологические методы диагностики

Вторым по значимости полученной информации является рентгенологическое исследование. Данный метод хоть и уступает эндоскопическому, но имеет и некоторые положительные качества, особенно для определения эвакуаторной способности желудка. Несмотря на это, на современном этапе развития медицины рентгенологическая диагностика эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ применяется в крайне ограниченном объеме [11, 28, 89].

Важное значение придается рентгенологическим методам в диагностике прободной язвы. Обнаружение при обзорной рентгенографии воздуха под диафрагмой является достоверным признаком нарушения целостности полого органа.

Рентгенологическим исследованием с применением контрастного вещества удастся установить не только прямые признаки язвенной болезни, но и косвенные, например сужение выходной части желудка [11, 89].

Определение кислотопродукции

Оценка функционального состояния органа имеет большое значение в постановке правильного диагноза и выборе адекватного метода лечения. Одной из основных функций желудка является выработка соляной кислоты. В настоящее время для оценки кислотопродуцирующей функции желудка применяются несколько методов: аспирационно-титрационный, рН-метрия и хромогастроскопия [47, 106, 145].

Принцип аспирационно-титрационного метода заключается в эвакуации желудочного содержимого при помощи зонда и последующего его анализа. Этот метод достаточно прост, доступен и информативен. Он позволяет оценить не только кислотную продукцию желудка, но и, при необходимости, выполнить исследование химического состава желудочного секрета и определить активность ферментов. К основным недостатками можно отнести: невозможность отследить распространенность кислотопродуцирующей и ощелачивающей зон желудка; сложности при заборе желудочного содержимого; снижение точности измерения при дуодено-гастральном рефлюксе желчи [106].

Использование желудочных рН-зондов основывается на определении разности потенциалов, которая возникает между измерительным электродом и электродом сравнения. Величину потенциалов измеряет в милливольтках и пересчитывает в единицы рН регистрирующий прибор – ацидогастрометр. В настоящее время основными видами внутрижелудочной рН-метрии являются: экспресс рН-метрия, мониторинг кислотообразования, эндоскопическая рН-метрия.

К недостаткам данного метода можно отнести: возможные трудности при введении тонкого рН-зонда; недостаточно четкие критерии уровней расположения электродов, как следствие неправильная интерпретация полученных данных; наличие в просвете желудка большого объема слюны или желчи может дать ложные данные о кислотопродукции [47, 106].

Хромогастроскопия – метод простой и эффективный. Он применяется при эндоскопическом исследовании. Хромогастроскопию с конго-красным используют для изучения секреторной топографии желудка, при этом удается

увидеть четкую границу между кислотопродуцирующими зонами и зонами ощелачивания [121].

Анализ результатов хромогастроскопии показывает, что характер расположения обкладочных клеток, величина и границы кислотообразующей зоны зависят от локализации патологии. При дуоденальных язвах отмечается равномерное сплошное распределение обкладочных клеток в дне и теле желудка. При язвах желудка чаще отмечается смещение нижней границы кислотопродуцирующей зоны вверх, особенно по малой кривизне, неравномерность распределения обкладочных клеток в этой зоне и наличие атрофических процессов [121].

Хромогастроскопия позволяет дифференцировать специфичные изменения секреторной топографии желудка при различных заболеваниях и визуально разграничивать его функциональные зоны (кислотопродуцирующую и антральную) [47, 121].

1.3. Современные подходы к медикаментозному лечению и профилактике эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта

У пациентов с высоким риском развития эрозивно-язвенного поражения ЖКТ необходимость профилактики не вызывает сомнения. Она связана с опасностью возникновения массивных кровотечений, летальность при которых достигает 60–80% [25, 59, 101, 191]. Профилактика осложнений со стороны ЖКТ широко обсуждается в отечественных и зарубежных научных изданиях. Отмечено, что развитие СОПЖ в немалой степени зависит от внешних и внутренних провоцирующих причин, так называемых факторов риска [99, 126, 220]. Лечение и профилактика симптоматических гастро-дуоденальных повреждений во многом зависят от их вида и наличия осложнений. До настоящего времени остается до конца не решенным вопрос о показаниях для назначения профилактических мероприятий.

Еще в 1994 году D.J.Cook с соавторами [147, 203] занимался вопросами прогнозирования синдрома острого повреждения желудка у пациентов в

критическом состоянии. Им были определены цифры относительного риска развития желудочно-кишечного кровотечения у пациентов в критическом состоянии. Эти данные варьируются от $RR=1,5$ при лечении глюкокортикостероидами до $RR=15,6$ при острой дыхательной недостаточности, респираторно дистресс-синдроме и длительной искусственной вентиляции легких [99, 101, 148].

В иностранной и отечественной литературе встречаются шкалы оценки риска возникновения желудочно-кишечного кровотечения HAS-BLED, HEMORR2HAGES [83, 204], 5-балльная шкала OBRI [165, 174], но они либо связаны с приемом антикоагулянтов, либо рассчитываются для пациентов с сердечно-сосудистой патологией, и не учитывают особенностей пациентов в отделении гнойной-хирургии. Таким образом, огромный «пласт» пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей костей и суставов остается без внимания в аспекте прогнозирования развития эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений.

В отечественной литературе нам встретилась работа, в которой исследуются электрогастроэнтерографические предикторы стресс-повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде моторно-эвакуаторных нарушений [8]. Исследование было направлено на выявление нарушений функции желудочно-кишечной трубки, предшествующих повреждениям слизистой оболочки. Авторами было выяснено, что электрогастроэнтерографические признаки синдрома острого повреждения желудка проявляются ко вторым суткам послеоперационного периода в виде увеличения относительной электрической активности желудка, сопровождающегося практически двукратным снижением $Kritm$ с последующим снижением данных показателей к пятым суткам [8].

Отечественные авторы считают, что у больных с неосложненными эрозивно-язвенными поражениями в первую очередь следует активно лечить основное заболевание, а также устранить причины, вызвавшие изъязвление. [2, 62, 130]. Многие признанные эксперты в данном вопросе указывают, что при наличии симптоматических дефектов слизистой желудочно-кишечного тракта, развивающихся на фоне других заболеваний внутренних органов, важное место

отводится комплексной терапии основного заболевания, борьбе с гипоксией, сердечно-сосудистыми нарушениями, почечной недостаточностью и т.д. Непосредственная терапия гастро-дуоденальных эрозивно-язвенных поражений должна проводиться по общим правилам лечения язвенной болезни, но с учетом особенностей механизмов ульцерогенеза, а так же следует учитывать и возможность развития осложнений [2, 16, 62, 98, 130, 153, 198].

Решение вопроса о выборе средств и продолжительности профилактики синдрома острого повреждения верхнего отдела ЖКТ базируется на комплексном анализе клинической ситуации: оценке факторов риска и их значимости, наличии сопутствующих заболеваний или органических расстройств, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику применяемых лекарственных средств и т.д. [27, 42, 117, 220].

В настоящее время основными направлениями лечения стрессовых повреждений являются антисекреторная и гастропротекторная терапия, целью которых является поддержание рН выше 3,5 (до 6,0), нормализация моторики желудка, повышение устойчивости слизистого барьера [42, 98, 140].

До недавнего времени наиболее часто используемыми препаратами для профилактики стрессовых желудочно-кишечных кровотечений в хирургической практике являлись антагонисты блокаторы H_2 -рецепторов к гистамину и блокаторы протонной помпы. Блокаторы гистаминовых рецепторов подавляют стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты, блокируя H_2 -гистаминовые рецепторы на базолатеральной поверхности париетальных клеток [2, 6, 27, 42]. Представители данной фармакологической группы различаются по своему блокирующему потенциалу: он наименее выражен у циметидина, сильнее — у ранитидина и низатидина и наиболее сильно выражен у фамотидина. [98, 117, 154, 178].

По данным литературы, применение препаратов данной группы сопряжено с определенными проблемами при выборе терапии. Так, возраст старше 65 лет с наличием сопутствующей выраженной сердечно-сосудистой патологией может служить противопоказанием для применения блокаторов H_2 -рецепторов, которые обладают отрицательным инотропным и хронотропным действием [28, 89,130].

Энцефалопатия любого генеза также является относительным противопоказанием для применения блокаторов H_2 -рецепторов. У больных на фоне приёма этих препаратов нередко отмечаются побочные реакции со стороны ЦНС (дезориентация, делирий, галлюцинозы), коагулопатии. Кроме того, при применении антагонистов H_2 -рецепторов гистамина развивается феномен «усталости рецепторов», а увеличение дозы препарата (для сохранения антисекреторной активности) повышает риск развития побочных эффектов.

Установлено, что наилучшей антисекреторной функцией при стресс-повреждениях верхних отделов ЖКТ обладают ингибиторы протонной помпы (ИПП) [15, 28, 42, 130, 154, 198]. ИПП уменьшают секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования ключевого фермента — H^+ - K^+ -АТФазы — в париетальных клетках. Класс ИПП включает 5 препаратов: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол [28, 42, 89, 130, 185].

ИПП, по сравнению с блокаторами рецепторов к гистамину имеют ряд преимуществ. Они необратимо ингибируют протонную помпу париетальных клеток, подавляя последний этап кислотопродукции - транспорт протонов, тем самым обеспечивая длительный и устойчивый эффект, что позволяет применять более редкий режим дозирования. ИПП подавляют не только стимулированную, но и базальную секрецию. Вдобавок, к ингибиторам протонной помпы не развивается толерантность [26, 50, 125, 143, 221]. Еще одним преимуществом ИПП перед блокаторами H_2 -рецепторов гистамина является отсутствие способности вызывать тахифилаксию и возможность ожидать предсказуемый эффект, обеспечивающий более точный контроль pH, что позволяет их широко использовать как для профилактики, так и для лечения стрессовых эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта и в случае для остановки ЖКК. В данной ситуации преимущество использования ИПП не вызывает сомнения [15, 27, 98, 141, 178]. По данным литературы, эффективность группы ИПП превышает таковую у плацебо и у группы блокаторов H_2 -рецепторов гистамина по лечению стрессовых язв и ЖКК. [34,95, 154].

Все ИПП имеют формы приема перорально, внутривенные существуют у омепразола, пантопразола, эзомепразола, лансопразола. По данным проведенного исследования, пантопразол в отличие от омепразола и эзомепразола не аккумулируется в организме после приема повторных доз [27, 42, 62, 117].

Гастропротекторы включают группу средств, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и снижающих или препятствующих повреждающему воздействию на нее химических или физических факторов [42, 77, 153, 185]. Препараты этой группы образуют защитную пленку или обволакивают ворсинки и крипты слизистой оболочки желудка, защищают их от раздражения и оказывают противовоспалительное действие. При этом некоторые из них обладают антацидной активностью, способствуют слизееобразованию, другие стимулируют процессы регенерации, адсорбируют желчные кислоты [15, 117, 130]. Их можно разделить на 2 группы: средства, повышающие защитную функцию слизистой оболочки желудка (мизопростол, энпростил, натрия карбеноксолон) и средства, обеспечивающие механическую защиту слизистой оболочки желудка (сукралфат, висмута нитрат основной, висмута трикалия дицитрат). Продолжительность профилактического применения этих препаратов зависит от длительности действия фактора риска. Дозировка препаратов зависит от «повреждающей значимости» фактора риска [2, 27, 130, 153, 220].

Следует иметь в виду, что некоторые лекарства могут оказывать токсическое действие на ряд органов. Так, препараты висмута (викалин, викаир, ротер, де-нол) не рекомендуют назначать при заболевании почек; гепатотоксическими свойствами обладает циметидин, который не следует применять при гепатогенных язвах [10, 80].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что причины возникновения синдрома острого повреждения желудка (симптоматических, стрессовых повреждений верхних отделов ЖКТ) крайне разнообразны. Несмотря на пристальное внимание со стороны ученых и всестороннее изучение причин и патогенеза возникновения поражений слизистой желудочно-кишечного тракта вопрос борьбы с данной патологией до сих пор не решен полностью. Крайне

важно проводить профилактику симптоматических язв желудка и двенадцатиперстной кишки больным, имеющим риск их возникновения, не дожидаясь развития клинической картины. Профилактика заключается не только в назначении препаратов непосредственно влияющих на слизистую желудка, но и в своевременной борьбе с шоком, коллапсом, кровопотерей, нарушением функции внутренних органов, инфекционными осложнениями и т.д. Так же в терапевтической тактике следует меньше использовать ulcerогенные препараты.

Профилактика желудочно-кишечных кровотечений дает значительный экономический эффект. При развившемся кровотечении на одного больного дополнительно требуется в среднем 6,6 гематологических исследований, 10,8 флаконов компонентов крови, проведение эндоскопических процедур и, возможно, выполнение хирургического вмешательства. Все это увеличивает срок пребывания больных в ОРИТ в среднем до 11,4 суток и более, а общая противоязвенная терапия составляет 23,6 суток [99, 101]. Протокол лечения больных с развившимся кровотечением должен включать применение ингибиторов протонной помпы, так как блокаторы H_2 -рецепторов при кровотечении неэффективны. [6, 10, 56, 78, 103, 127, 131].

Несмотря на все усилия, прилагаемые медицинским сообществом, для решения проблемы острых (симптоматических) поражений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, данный вопрос остается актуальным и по сей день. Недаром видные Российские ученые Б.Р. Гельфанд, В.А. Кубышкин, В.К. Гостищев и т.д. посвятили часть своих научных изысканий именно теме желудочно-кишечных кровотечений эрозивно-язвенной этиологии в критических состояниях. К сожалению, мало кто обращает внимание в этом аспекте на больных с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов. Этот огромный пласт пациентов, на данный момент, остается без четких рекомендаций по проведению профилактики вышеуказанной патологии. Это и побудило нас к проведению настоящего исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование выполнено на базе хирургического отделения №2 клиники пропедевтической хирургии Клиник Самарского государственного медицинского университета и отделения гнойной хирургии ГБУЗ СО Самарская городская клиническая больница №8. У всех пациентов, включенных в исследование, имелись признаки гнойно-септической патологии мягких тканей, костей и суставов, выраженные в различной степени.

На первом этапе ретроспективного исследования были обработаны 110 историй болезни пациентов, проходивших стационарное лечение в период с января 2010 года по 31 декабря 2012 года. У каждого пациента, включенного в исследование, были выявлены показания к проведению и выполнена эндоскопическая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Эти пациенты сформировали группу ретроспективного анализа.

Показания для выполнения ЭГДС в группе ретроспективного анализа представлены в Таблице 1:

Таблица 1

Количественное распределение пациентов группы ретроспективного анализа по показаниям для выполнения ЭГДС.

Показание	Количество	%
Боли в брюшной полости	64	58,15%
Наличие анемии	17	15,53%
Черный стул (мелена)	15	13,61%
Рвота кровью или «кофейной гущей»	14	12,71%
Итого	110	100%

Клиническими признаками, послужившими причиной для выполнения ЭГДС стали: боли в брюшной полости, наличие признаков анемии, клинические

признаки развившегося желудочно-кишечного кровотечения - рвота кофейной гущей или свежей кровью и/или наличие мелены. При анализе протоколов выполненных эндоскопических исследований, в группе ретроспективного анализа в 75 случаях выявлены эрозивно-язвенные поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что составило 68,2%. На фоне этого у 33 пациентов (44%) возникло желудочно-кишечное кровотечение. Количественное распределение по выявленной патологии и ее локализации представлено в Таблице 2.

Таблица 2

Локализация и виды патологии, выявленные у пациентов в группе ретроспективного анализа при ЭГДС.

Характер поражения	Локализация	Количество	Явилось источником ЖКК
Эрозивные поражения	желудок	22(20%)	8(24,3%)
	ЛДПК	11(10%)	1(3%)
	желудок и ЛДПК	2(1,8%)	1(3%)
Язвенные поражения	желудок	26(23,7%)	14(42,5%)
	ЛДПК	9(8,2%)	7(21,2%)
	желудок и ЛДПК	5(4,6%)	0(0%)
Катаральные поражения	желудок и/или ЛДПК	27(24,5%)	0(0%)
Геморрагические поражения	желудок и/или ЛДПК	2(1,8%)	0(0%)
Иное		6(5,4%)	2(6%)
Итого		110 (100%)	33 (100%)

При изучении историй болезни в группе ретроспективного анализа особое внимание уделяли выявлению клинических данных о наличии факторов риска ЖКК в период предшествующий ЭГДС.

По результатам проведенного ретроспективного анализа и на основании литературных данных были сформулированы и структурированы факторы риска, влияющие на возникновение эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов (Таблица 3).

**Факторы риска развития ЖКК на фоне эрозивно-язвенных поражений
слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов отделения
гнойной хирургии.**

Верифицированное поражение слизистой верхних отделов ЖКТ	эрозивные поражения	
	язвенные поражения	
Язвенная болезнь	однократно язва в анамнезе	
	рецидивирующая язва в анамнезе	
Прием НПВС	кратковременный прием НПВС	1-2 дозы в день (без превышения мах разр. дозы)
		более 2х доз в день (превышение мах разр. дозы)
	длительный прием НПВС (более 7-10 дней)	1-2 дозы в день (без превышения мах разр. дозы)
		более 2х доз в день (превышение мах разр. дозы)
Прием кортикостероидов		
ССВР (исключая Sepsis3)		
Медикаментозная поддержка гемодинамики		
Атеросклеротические поражения	клинически значимые проявления одной локализации	
	сочетанное поражение атеросклерозом (2 и более формы)	
Возраст пациента	до 40 лет	
	41-60 лет	
	старше 61 года	
ИВЛ (дольше 48 часов)		
Прием не прямых антикоагулянтов		
Применение прямых антикоагулянтов		
Психо-эмоциональный стресс		
Не верифицированные боли в животе характерные для:	эрозивно-язвенных поражений ЖКТ	
	абдоминальной ишемии	
	иные	
Нарушение коагулограммы (гипокоагуляция)		
Почечная недостаточность	хроническая	
	острая	
Печеночная недостаточность	хроническая	
	острая	
Панкреатит	хронический	
	острый (обострение)	
Болевой синдром	Интенсивность (субъективная оценка по 10 бальной шкале)	1-4
		5-7
		8-10
Наличие злокачественной опухоли		
Гиповолемия	легкая	
	средней степени	
	тяжелая	
Истощение пациента (кахексия):	1 степень	
	2 степень	
	3 степень	
Оперативное вмешательство	малое	
	среднее	
	обширное	
	радикальное	

Пациенты с системной воспалительной реакцией (ССВР) на фоне хирургической инфекции, за исключением пациентов с Sepsis-3 [207], также были включены в исследование, поскольку на данный момент не существует национальных клинических рекомендаций, в которых были бы четко прописаны ситуации, при которых необходимо проводить профилактические мероприятия СОПЖ в данной группе. Sepsis-3 учитывается в национальных клинических рекомендациях по лечению перитонита, но в них делается акцент на абдоминальный сепсис. Критерии постановки диагноза по международному протоколу диагностики и лечения Sepsis-3 включают в себя понятие полиорганной недостаточности, а пациенты с ССВР на фоне хирургической инфекции, не попадающие под протокол диагностики и лечения Sepsis-3, в национальных клинических рекомендациях не фигурируют.

В дальнейшем сформулированные факторы риска были подвергнуты обработке методом экспертной оценки, с определением значимости каждого из факторов риска для возникновения желудочно-кишечного кровотечения на фоне эрозивно-язвенного поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а так же присвоением балльного значения каждому из факторов риска.

На основании экспертных оценок и ретроспективного анализа 110 историй болезни было просчитано пороговое значение суммы баллов риска развития эрозивно-язвенного гастро-дуоденального кровотечения.

Проспективное исследование выполняли следующим образом.

Среди 987 пациентов, проходивших стационарное лечение с января 2011 года по декабрь 2012 года, была выделена контрольная группа из 82 человек, у которых сумма баллов риска развития гастро-дуоденального кровотечения оказалась выше порогового уровня. Эту группу лечили в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи Минздрава РФ по профилю «хирургическая инфекция».

Из 1387 пациентов, проходивших стационарное лечение с 1 января 2014 года по 31 декабря 2015 года, была выделена основная группа из 101 пациента, у которых сумма баллов риска развития гастро-дуоденального кровотечения превышала пороговый уровень. Этим пациентам, помимо лечения применяемого

в контрольной группе, осуществляли разработанные мероприятия по профилактике развития гастро-дуоденального кровотечения, выполняли дополнительные методы исследования, в частности ЭГДС с хромогастроскопией и исследование обсемененности слизистой *Helicobacter pylori*

В ходе работы 7 пациентов были исключены из основной группы. 4 человека в связи с наличием тяжелой сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, когда выполнение дополнительных методов исследования могло привести к декомпенсации фонового заболевания и, как следствие, нанести вред здоровью. 2 пациента были исключены в связи с отказом от выполнения ЭГДС и участия в исследовании и 1 пациентка в связи с развитием клинической картины Sepsis-3 и *exitus letalis* в ранние сроки после госпитализации. Клинически у данных пациентов желудочно-кишечных кровотечений не было выявлено. В результате, основную группу составили 94 человека.

Таким образом, критерием включения пациентов в исследование явились: наличие у них клинической картины гнойно-септического поражения мягких тканей, костей и суставов; наличие факторов риска развития желудочно-кишечного кровотечения; суммарное значение баллов риска возникновения гастро-дуоденальных кровотечений выше порогового значения.

2.2. Характеристика пациентов групп сравнения

Среди пациентов в группах сравнения соотношение по исходным уровням анемии, в соответствии с критерия Всемирной организации здравоохранения от 2001 года, было схожим. В обеих группах количество пациентов с уровнем гемоглобина ниже 90 г/л было практически одинаковым и составляло 17,1% в контрольной и 19,1% в основной группах. По нашему мнению показатели степени анемии в данном случае играют важную роль, поскольку один и тот же объем кровопотери будет по разному влиять на организм в зависимости от исходного уровня гемоглобина. Так, даже кровопотеря легкой степени может оказаться критической и вызвать нарушение витальных функций у пациента с исходно тяжелой анемией (Таблица 4).

Распределение пациентов в группах сравнения в зависимости от уровня анемии.

Степень анемии	Контрольная группа (n=82)	Основная группа (n=94)	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Нет	56 (68,3%)	58 (61,7%)	0,475	0,284	p>0,05
Легкая (выше 90 г/л)	12 (14,6%)	18 (19,1%)	0,631	0,352	p>0,05
Средняя (90 – 70 г/л)	9 (11,0%)	13 (13,8%)	0,326	0,117	p>0,05
Тяжелая (ниже 70 г/л)	5 (6,1%)	5 (5,3%)	0,050	0,011	p>0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Статистически значимых отличий по исходному уровню анемии между группами не было ($\chi^2_{\text{эмп.}} < \chi^2_{\text{табл.}}$, p>0,05).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по соотношению мужчин и женщин. Распределение по гендерному признаку представлено в Таблице 5:

Таблица 5

Распределение пациентов в группах сравнения по половому признаку.

	Контрольная группа (n=82)	Основная группа (n=94)	Критерий Пирсона (χ^2)	Уровень значимости (p)
Мужчины	45(54,9%)	58(61,7%)	0,84	p>0,05
Женщины	37(45,1%)	36(38,3%)	0,84	p>0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Статистически значимых отличий по полу между группами не было ($\chi^2_{\text{эмп.}} < 3,841$, $p > 0,05$).

Возраст пациентов в группах исследования, находился в диапазоне от 21 до 88 лет. Средний возраст в контрольной группе составил $64,5 \pm 14,3$, в основной группе – $62,3 \pm 12,3$. Распределение пациентов по возрасту в группах сравнения представлено в Таблице 6.

Таблица 6

Распределение пациентов в группах сравнения по возрасту

Возраст, лет	Контрольная группа (n=82)	Основная группа (n=94)	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
20-39	6 (7,3%)	7(7,4%)	0,001	0,066	$p > 0,05$
40-49	31 (37,8%)	39(41,5%)	0,248	0,118	$p > 0,05$
60-79	35 (42,7%)	42(44,7%)	0,071	0,013	$p > 0,05$
80 и старше	10 (12,2%)	6 (6,4%)	1,790	1,795	$p > 0,05$

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Статистически значимых отличий по возрасту между группами не было ($\chi^2_{\text{эмп.}} < 3,841$, $p > 0,05$).

Специализация отделения оказывает влияние на структуру нозологических форм пациентов, находящихся на стационарном лечении. Хирургическое отделение №2 клиники пропедевтической хирургии Клиник СамГМУ оказывает специализированную помощь пациентам с гнойно-септической патологией мягких тканей костей и суставов как в плановом, так и в экстренном порядке. На базе отделения развернуты центры по лечению больных с хроническим остеомиелитом различной этиологии и с синдромом диабетической стопы. Основная и контрольная группы были схожи по нозологическим формам заболеваний, послуживших причиной госпитализации (Таблица 7).

Нозологические формы заболеваний, послуживших причиной госпитализации пациентов в группах сравнения.

Нозологические формы.	Контрольная группа (n=82)	Основная группа (n=94)	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Гнойно-септическая патология мягких тканей.	45(54,9%)	54 (57,5%)	0,117	0,036	p>0,05
Хронический остеомиелит.	16(19,5%)	13 (13,8%)	1,028	0,656	p>0,05
Хирургическая инфекция на фоне ОАНК и СДС.	11(13,4%)	19 (20,2%)	1,431	0,991	p>0,05
Гнойные артриты.	10 (12,2%)	8 (8,5%)	0,648	0,308	p>0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Статистически значимых отличий по нозологическим формам, послуживших причиной госпитализации, между группами не было ($\chi^2_{\text{эмп.}} < \chi^2_{\text{табл.}}$, p>0,05)

Среди всей массы пациентов преобладали больные с гнойно-септической патологией мягких тканей, они составили более 50% в обеих группах сравнения. В эту категорию вошли пациенты с обширными поверхностными (эпифасциальными) и глубокими (субфасциальными, межмышечными) флегмонами различных локализаций (верхние и нижние конечности, малый таз, брюшинное пространство), обширными дефектами кожного покрова и мягких тканей различной этиологии (травматические, трофические), рожистое воспаления той или иной формы (эритематозная, буллезная, флегмонозная, некротическая). Также сюда были отнесены гнойно-некротические процессы

мягких тканей у пациентов с сахарным диабетом I и II типа, на фоне нейропатической формы синдрома диабетической стопы (СДС). 13,4% пациентов в контрольной и 20,2% в основной группе, составили пациенты с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (ОАНК) III и IV степени, при наличии признаков хирургической инфекции, а также пациенты с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы, Wagner 3 - 5. В группу хронического остеомиелита попали пациенты с посттравматическим и гематогенным остеомиелитом, как в свищевой форме, так и в стадии обострения. К артритам мы отнесли гнойное поражение суставов, без деструкции костных структур. Были зафиксированы кокситы, гониты и в одном случае в контрольной группе гнойный артрит голеностопного сустава. Данная патология составила 12,2% и 8,5% от пациентов в группах сравнения, попавших в исследование.

Распределение пациентов групп сравнения по видам оперативных вмешательств представлено в Таблице 8.

Таблица 8

Распределение пациентов по видам оперативных вмешательств в группах сравнения

Вид оперативного вмешательства	Контрольная группа (n=69)	Основная группа (n=77)	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Вскрытие, дренирование гнойного очага	32(46,4%)	29(37,7%)	1,136	0,806	p>0,05
«Большая» ампутация	14(20,3%)	16(20,8%)	0,005	0,017	p>0,05
«Малая» ампутация	7(10,1%)	7(9,1%)	0,047	0,004	p>0,05
Артротомия	6(8,7%)	8(10,4%)	0,120	0,004	p>0,05
Остеонекрэктомия	4(5,8%)	13(16,8%)	4,347	3,336	p<0,05
Вторичная хирургическая обработка	6(8,7%)	4(5,2%)	0,699	0,258	p>0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Статистически значимых отличий по виду выполненного оперативного вмешательства между группами не было ($\chi^2_{\text{эмп.}} < 3,841$, $p > 0,05$).

В обеих группах процентное соотношение пациентов, подвергшихся оперативному лечению основного заболевания было примерно одинаковым и составило 69 человек (84,1%) в контрольной группе и 77 человек (81,9%) в основной группе.

Неблагоприятным фактором, повышающим риск развития желудочно-кишечных кровотечений в исследуемых группах, было наличие сопутствующих заболеваний, которые напрямую или опосредованно влияют на частоту развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ и/или приводят к нарушениям в системе гемостаза. В исследовании учитывали нозологические формы, наличие которых оказывало негативное влияние на прогноз возникновения изучаемой патологии. Так, в отдельную группу были собраны заболевания, причиной которых являлся атеросклеротический процесс в сосудах различной локализации. Со стороны сердечно-сосудистой системы учитывали наличие ишемической болезни сердца и атеросклеротический кардиосклероз. Со стороны нервной системы наличие клинически значимых ишемических проявлений в центральной нервной системе, которые проявлялись признаками перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу или явлениями дисциркуляторной энцефалопатии. Также в эту группу был включен облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей с клиническими проявлениями, соответствующими гемодинамически значимому стенозу просвета сосудов более 70%. Среди патологии бронхо-легочной системы учитывали состояния, приводящие к развитию дыхательной недостаточности, а как следствие снижению оксигенации крови и кислородному голоданию тканей. К этим состояниям были, в первую очередь, отнесены астма средней или тяжелой степени тяжести, хроническая обструктивная болезнь легких III-IV стадии, пневмонии различного генеза с явлениями дыхательной недостаточности II-III степени. Со стороны мочевыделительной системы внимание уделяли нозологическим формам, приводящим к развитию почечной недостаточности с повышением уровня азотистых оснований крови и развитием азотемической

уремии. В отдельную группу были объединены заболевания и состояния, которые являлись причиной постоянного приема препаратов с выраженным ulcerогенным действием, таких как НПВС и кортикостероиды. Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта учитывали острый (обострение) и хронический панкреатит; заболевания печени, сопровождающиеся нарушением ее функции. При оценке заболеваний эндокринной системы учитывали сахарный диабет, как I, так и II типа.

Распределение в группах сравнения пациентов по поражению систем органов сопутствующими заболеваниями представлено в Таблице 9:

Таблица 9

Распределение пациентов групп сравнения по сопутствующим заболеваниям отдельных систем органов

Поражение системы органов	Контрольная группа (n=82)	Основная группа (n=94)	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Сердечно-сосудистая системы	53(64,6%)	55(58,5%)	0,693	0,458	p>0,05
Бронхолегочная система	4(4,9%)	5(5,3%)	0,039	0,027	p>0,05
Мочевыделительная система	13(15,9%)	19(20,2%)	0,559	0,305	p>0,05
Желудочно-кишечного тракта	16(19,5%)	20(21,3%)	0,084	0,010	p>0,05
Эндокринная система	18(22,0%)	33(35,1%)	3,683	3,081	p>0,05
Заболевания систем, требующие приема ulcerогенных препаратов.	7(8,5%)	5(5,3%)	0,714	0,297	p>0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Статистически значимых отличий по сопутствующим заболеваниям отдельных систем органов между группами не было ($\chi^2_{\text{эмп.}} < 3,841$, p>0,05).

Так, в контрольной группе у 71 пациента (86,6%) были выявлены сопутствующие заболевания и/или состояния, повышающие риск развития

желудочно-кишечных кровотечений, а в основной у 74 (78,8%) пациентов. Некоторые пациенты из старших возрастных групп имели 2 и более сопутствующих заболевания, что усугубляло прогноз и увеличивало риск развития желудочно-кишечного кровотечения.

Таким образом, контрольная и основная группы сопоставимы по основным параметрам влияющим на результаты лечения. за исключением того, что в основной группе назначение профилактической терапии назначалось сразу после оценки факторов риска. В контрольной группе терапия назначалась бессистемно, не носила превентивный характер.

2.3. Методы лечения

Контрольная группа

Пациентам контрольной группы при поступлении назначали лечение основного заболевания, в связи с которым была осуществлена госпитализация в стационар, в соответствии со стандартами по профилю «хирургическая инфекция». По показаниям выполняли оперативные вмешательства. Стартовая антибактериальная терапия включала в себя эмпирическое назначение препаратов широкого спектра действия – цефалоспорины 2-3 поколения, тетрациклины, макролиды. При наличии раневого дефекта выполняли забор отделяемого на бактериологическое исследование для определения микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам. В случае необходимости, при получении результатов посевов на 3-4 сутки, производили коррекцию антибактериальной терапии.

Пациентам контрольной группы, по общепринятым показаниям выполняли ЭГДС. При обнаружении во время эндоскопического исследования эрозивно-язвенных поражения слизистой назначали медикаментозную терапию, направленную на подавление кислотопродуцирующей функции желез желудка (омепразол 20 мг 2 раза в день). Назначение гастропротекторов в листах назначений, при ретроспективном анализе историй болезней пациентов из контрольной группы, обнаружено не было.

В случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения пациентам проводили гемостатическую терапию (менадиона натрия бисульфит (викасол) 1% 1 мл в/м 2 раза в день, этамзилат 12,5% 2 мл в/м 2 раза в день, транексамовая кислота 15мг/кг массы тела в/в каждые 8 часов). По общепринятым показаниям выполняли гемотрансфузию компонентов крови (эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы). Во время проведения ЭГДС выполняли эндоскопический гемостаз, для чего применяли имеющиеся на тот период в арсенале эндоскопического отделения Клиник СамГМУ методы эндогемостаза – инъекционный, аппликационный методы и монополярную коагуляцию.

Основная группа

Всем пациентам, входящим в основную группу, при поступлении назначали терапию основного заболевания, в связи с которым пациент был госпитализирован в отделение, в соответствии со стандартами по профилю «хирургическая инфекция». Она была направлена на купирование инфекционного процесса и признаков воспаления. Пациентам по показаниям выполняли оперативные вмешательства. Антибиотикотерапию назначали эмпирическим путем (пенициллины, цефалоспорины 2-3 поколения, тетрациклины, макролиды). Также как и в контрольной группе, пациентам при наличии раневого дефекта выполнялся забор материала из очага инфекции на посев для определения микрофлоры и чувствительность к антибактериальным препаратам. В случае необходимости на 3-4 сутки производили коррекцию по результатам бактериологических посевов.

В отличие от контрольной группы, пациентам в основной группе со дня поступления осуществляли оценку факторов риска возникновения эрозивно-язвенного гастро-дуоденального кровотечения. В случае выявления высокого риска развития ЖКК, применяли комплекс профилактических мероприятий, направленный на предотвращение развития эрозивно-язвенного желудочно-кишечного кровотечения. Комплекс включал в себя: выполнение дополнительных методов обследования – ЭГДС с хромоскопией и цитологического обследования; назначение схемы медикаментозной терапии, основанной на полученных результатах. С целью подавления кислотопродукции обкладочных клеток

слизистой желудка использовали ИПП, для защиты слизистой от повреждающих факторов применяли препараты группы гастропротекторов, антигеликобактерное лечение проводилась двухкомпонентной антибиотикотерапией.

В случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения пациентам выполняли эндоскопический гемостаз. Применяли имеющиеся в арсенале эндоскопического отделения Клиник СамГМУ методы эндогемостаза – инъекционный метод, аппликационный, монополярная коагуляция. В плане медикаментозного лечения назначали гемостатическую терапию (менадиона натрия бисульфит 1% 1 мл в/м 2 раза в день, этамзилат 12,5% 2 мл в/м 2 раза в день, транексамовая кислота 15мг/кг массы тела в/в каждые 8 часов), по общепринятым показаниям выполняли гемотрансфузию компонентов крови - эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. Ингибиторы протонной помпы назначали в соответствие с национальными клиническими рекомендациями: (старт) - болюсное внутривенное введение в дозе 80 мг за 30 минут; (продолжение) - непрерывная внутривенная трехдневная (72 часа) инфузия со скоростью 8 мг/час; (базисный курс) - перорально 40 мг в день в течение 27 дней.

В обеих группах исследования проводили коррекцию сопутствующих заболеваний.

2.4 Методы исследования

2.4.1. Клинический осмотр

При осмотре пациента оценивали общее состояние пациента. В обязательном порядке проводили оценку состояния всех систем органов, с акцентом внимания на органы брюшной полости. Исследование проводили с помощью общепринятых методов исследования: визуальный осмотр, аускультация, перкуссия, пальпация.

При сборе жалоб и анамнеза обращали внимание на наличие факторов риска развития эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта. К ним относили наличие язвенного анамнеза, боли в брюшной полости, наличие клинических признаков атеросклеротических и

иных окклюзионных поражений артерий различной локализации, возраст, пол пациента, прием ulcerогенных лекарственных препаратов в сроки, предшествующие поступлению в стационар, а так же наличие сопутствующих заболеваний, течение которых сопряжено с негативным влиянием на состояние слизистой желудочно-кишечного тракта. Описание Status localis выполняли стандартно, без отступлений от общепринятых канонов.

2.4.2. Анализ факторов риска развития желудочно-кишечного кровотечения

Для того чтобы определить прогностическую значимость и присвоить каждому фактору риска соответствующее балльное значение, был применен метод экспертных оценок.

В экспертной оценке факторов риска принимали участие 23 специалиста. К участию в исследовании были привлечены сотрудники хирургических кафедр ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, в должности не ниже ассистента, имеющие ученое звание доктора или кандидата медицинских наук, а также практикующие врачи-хирурги с высшей квалификационной категорией, имеющие опыт работы в ургентной хирургии не менее 10 лет и обладающие опытом в оказании помощи пациентам с осложнениями эрозивно-язвенной патологии слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Для исследования был выбран метод непосредственной независимой индивидуальной оценки. Сбор мнений экспертов проводили путем анонимного анкетирования. Экспертам было предложено, основываясь на собственном опыте и мнении, присвоить каждому фактору риска балльное значение от 0 до 10 в зависимости от его значимости и влияния на возникновение эрозивно-язвенного состояния слизистой верхних отделов ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения соответственно. Данные экспертной оценки были сопоставлены с данными 110 историй болезни пациентов из группы ретроспективного анализа и подвергнуты математической обработке.

Для анализа результатов были применены статистические методы обработки. По приведенным в массиве клиническим данным и баллам различных экспертных оценок каждому больному были вычислены суммарные баллы по 23

шкалам. Каждая шкала соответствовала мнению одного эксперта. Таким образом, по каждому больному в массиве данных появилось 23 новых переменных, соответствующих набранным баллам по шкалам оценок различных экспертов.

Методами математического анализа, на основании сопоставления данных полученных при экспертной оценке и данных полученных при исследовании историй болезни из группы ретроспективном анализе, было определено числовое значение по каждому фактору риска и определен пороговый уровень суммы баллов, превышение которого трактовали как высокий риск развития желудочно-кишечного кровотечения.

Основываясь на сформулированных факторах риска и их математической обработке, была создана программа для ЭВМ - «Программа прогнозирования риска возникновения гастро-дуоденальных кровотечений и принятия решений по их профилактике». На данную разработку было получено свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016660697. 20.09.2016г. В качестве материально-технической базы для обработки данных с помощью программы использовали ЭВМ EasyNote TE69KB AMD A6-5200. Разработанное приложение представляет собой компьютерную программу, которая позволяет пользователю из предложенного массива данных выбрать те параметры, которые соответствуют данным о факторах риска, выявленным при обследовании пациента, вычисляет их сумму и дает рекомендации по проведению профилактики эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений.

Поступающих в стационар пациентов подвергали программному анализу в 1-2 сутки от поступления, что было обусловлено необходимостью сбора данных. Данный интервал определялся сроками выполнения оперативного вмешательства, поскольку объем выполняемого оперативного пособия является одним из факторов риска, который должен быть учтен. Если сумма баллов превышала пороговое значение и программа выдавала данные о необходимости проведения профилактики желудочно-кишечного кровотечения у конкретного пациента, то к комплексу лечебных мероприятий, определенных федеральными стандартами оказания медицинской помощи при конкретной нозологической форме, добавляли

комплекс разработанных профилактических мероприятий на весь срок нахождения пациента в стационаре.

Для определения степени кровопотери была применена трехстепенная объединенная классификация А.И. Горбашко [24] (Таблица 10).

Таблица 10

Степень кровопотери по классификации А.И. Горбашко.

Степень кровопотери	Дефицит ОЦК	Ps	АД	Клинические проявления	Ht	Hg	Общее состояние	Функция почек
1 степень (легкая)	до 20%	80 - 100	↓ до 100/60 мм Hg ст	однократный черный стул или рвота кровью	↓ до 30%	↓ до 3,5 млн.	страдает незначительно	N
2 степень (средняя)	20-30%	100 - 130	↓ до 80/50 мм Hg ст	повторная кровавая рвота или повторный черный жидкий стул	↓ до 30 – 25%	↓ 3,5 – 2,5 млн	слабость, бледность кожных покровов, липкий пот	олигурия
3 степень (тяжелая)	30-50% и более	130-140 и чаще, слабого наполнения	↓ систолического давления ниже 80 мм Hg ст.	повторные случаи кровавой рвоты, неоднократный дегтеобразный или вишневый стул	↓ 25%	↓ 2,5 – 2,0 млн и ниже	Кожный покров бледно-цианотичные. Двигательная реакция снижена. На вопросы отвечает медленно. Дыхание частое, поверхностное. Температура тела снижена.	олигурия с переходом в анурию

Всем пациентам в основной и контрольной группах с развившимся эрозивно-язвенным желудочно-кишечным кровотечением была рассчитана степень кровопотери. Это было сделано с целью проведения сравнительного анализа и определения тактики лечения. При определении степени кровопотери у

пациентов из контрольной группы данные брали из истории болезни. При развитии кровотечений у пациентов основной группы, непосредственно оценивали клинические и лабораторные данные.

При подсчете суммы баллов риска развития кровотечения ни в основной, ни в контрольной группах данные эндоскопического исследования не учитывали. Такое решение было принято, поскольку контрольная группа являлась ретроспективной, и только 37 (45,1%) пациентам была выполнена эзофагогастродуоденоскопия, тогда как в основной эндоскопическому исследованию были подвергнуты 100% пациентов.

2.4.3. Инструментальные методы исследования

Эзофагогастродуоденоскопия

В основной группе состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта исследовали методом ЭГДС в эндоскопическом отделении Клиник СамГМУ по стандартной методике. Для исследования использовали видеосистему Olympus Evis Exera CV-150 с видеогастроскопом GIF-Q150. Осмотр выполняли дважды за госпитализацию. Первый раз исследование проводили в первые 2е суток от поступления в стационар, повторные исследования проводили через 10-14 дней для контроля за проводимым лечением или по требованию в случае развития признаков ЖКК. Во время ЭГДС визуально оценивали состояние слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Отмечали состояние слизистой, наличие или отсутствие дефектов, активность перистальтики, архитектуру складок, содержимое пищеварительного тракта, наличие новообразований и следов наличия дефектов в прошлом. В случае обнаружения эрозивно-язвенного поражения слизистой оценивали количество и локализация дефектов, их глубину, размеры, оценивали состояние дна и краев дефекта. На основании полученных данных формулировали эндоскопическое заключение.

В случае верификации при эндоскопическом исследовании эрозивно-язвенного кровотечения в обязательном порядке проводили оценку риска развития рецидива в соответствии с адаптированной классификацией J.J. Forrest 1974г. [164]. В эндоскопическом отделении Клиник СамГМУ классификацию

производили в соответствие с эндоскопической картиной по Forrest, но без строгой привязки к виду дефекта (язва или эрозия) (Таблица 11).

Таблица 11

Адаптированная классификация гастро-дуоденальных кровотечений

J.J. Forrest.

Тип	Подтип	Эндоскопическая картина
Forrest I	a	Продолжающееся струйное (чаще артериальное) кровотечение.
	b	Продолжающееся кровотечение в виде «подтекания» (чаще венозное) или капиллярного просачивания
Forrest II	a	Остановившееся кровотечение. В дне дефекта сосуд с тромбом. Высокий риск рецидива.
	b	Остановившееся кровотечение. Дно дефекта прикрыто рыхлым тромбом. Высокий риск рецидива
	c	Остановившееся кровотечение. Дно дефекта темного, за счет мелких сгустков и вкраплений гемосидерина. Риск рецидива низкий.
Forrest III	-	Остановившееся кровотечение, стигм кровотечения нет (кровотечение анамнестически). Риск развития рецидива кровотечения отсутствует, дно дефекта покрыто желтоватым фибрином

Данные, полученные при исследовании, заносили в протокол исследования, который в печатном виде вносили в историю болезни.

Хромоскопия

Во время проведения эзофагогастродуоденоскопии всем пациентам основной группы выполняли исследование кислотопродуцирующей функции

слизистой желудка методом хромокопии красителем конго-рот по стандартной методике. При это было применено «Устройство для подачи красителя при эндоскопической хромокопии», разработанное коллективом авторов Самарского Государственного Медицинского Университета. На данное устройство получен патент РФ № 166426 от 07.10.2016 года. После полного визуального осмотра верхних отделов желудочно-кишечного тракта в рабочий канал эндоскопа вводили распыляющий катетер, к которому крепили устройство для подачи красителя. Начиная от препилорического отдела, двигаясь вверх по пищеварительному тракту, выполняли равномерное орошение слизистой желудка красителем 0,3% водным раствором конго-рот в необходимом количестве для покрытия кислотопродуцирующих зон слизистой желудка. Оценку результатов выполняли сразу же путем визуальной оценки изменения окраски распыленной красителя. По общепринятой методике в зависимости от изменения цвета красителя выделяли 4 уровня кислотопродукции: нормохлоргидрию, гиперхлоргидрию, гипохлоргидрию и ахлоргидрию. Также данный вид исследования позволял оценить ощелачивающую функцию препилорической части антрального отдела желудка. Полученные данные вносили в протокол и учитывали для оценки эффективности назначенного лечения при контрольном исследовании.

2.4.4. Цитологическое исследование

Диагностику обсемененности слизистой желудка бактериями *Helicobacter pylori* выполняли во время первичного эндоскопического исследования. Забор материала для микроскопического исследования выполняли методом щипковой биопсии одноразовыми биопсийными щипцами с овальными браншами и иглой EndoJaw фирмы «Олимпус». После визуального осмотра, до выполнения хромокопии, в рабочий канал эндоскопа заводили биопсийные щипцы, выполняли щипковую биопсию слизистой антрального отдела желудка по большой кривизне, после чего полученный материал наносили на предметное стекло, высушивали и в день исследования направляли в лабораторию Клиник СамГМУ.

В установленные сроки выполняли цитологическое исследование биоптата методом микроскопии на предметном стекле с окраской по Лейшману. Высушенный на воздухе препарат заливали краской Лейшмана на 3 минуты, при этом препарат одновременно фиксировался. После этого препарат промывали водой и заливали азур–эозиновой смесью (40 мл 0,1% азура II и 30 мл 0,1% эозина К) на 15-20 минут. После чего вновь промывли водой, высушивали на воздухе и микроскопировали. Результаты получали из лаборатории через 3-5 рабочих дней после исследования.

В соответствии со стандартной методикой оценки выделяли 3 степени обсемененности слизистой оболочки: 1 степень – до 20 микробных тел в поле зрения; 2 степень – от 20 до 40 микробных тел в поле зрения; 3 степень – более 40 микробных тел в поле зрения;

Полученные результаты учитывали при назначении схемы медикаментозной профилактики эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений.

2.4.5 Критерии оценки и статистические методы обработки результатов.

Коэффициент множественной ранговой корреляции (конкордации) Кендалла.

В случае участия в опросе нескольких экспертов расхождения в их оценках неизбежны, однако величина этого расхождения имеет важное значение. Групповая оценка может считаться достаточно надежной только при условии хорошей согласованности ответов отдельных специалистов. При расчетах для начала был определен средний ранг совокупности признаков:

$$\bar{S} = \frac{\sum_{j=1}^n S_j}{n}$$

Было вычислено отклонение d_j среднего ранга j -го признака от среднего ранга совокупности:

$$d_j = \bar{S} - S_j$$

Определено число одинаковых рангов, назначенных экспертами j -му признаку – t_q .

Определено количество групп одинаковых рангов – Q . Определяется коэффициент конкордации по формуле:

$$K = \frac{12 \sum_{j=1}^m d_j^2}{m^2 (n^3 - n) - m \sum_{i=1}^m T_i}$$

где:

$$T_i = \sum_{q=1}^Q (t_q^3 - t_q)$$

Расчет необходимого количества экспертов для получения репрезентативных результатов, осуществляли по формуле:

$$n = \frac{N t^2 p V}{\Delta^2 N + t^2 p V}$$

где:

n – число экспертов, которые следует отобрать для экспертной оценки;

N – численность генеральной совокупности;

t – коэффициент доверия, зависящий от вероятности, с которой гарантируется точность выборки, при вероятности безошибочного признака $P = 0,95$; $t = 2$;

p – доля изучаемого признака;

$V = (1-p)$, неизвестное pV заменяется его максимальным значением 0,25 (при $p=0,5$);

Δ - предельная (задаваемая) ошибка выборки 0,05

Оценка экспертной группы.

Оценку экспертной группы проводили по формальным показателям: занимаемой должности; стажу работы по специальности; наличия квалификационной категории, наличие ученой степени и ученого звания.

Показатели, характеризующие экспертов, оценивали по 5-бальной шкале – от 0 до 5 баллов (0 – отсутствие показателя; 5 – максимальная величина показателя).

Оценку экспертов проводили на основе расчета коэффициентов компетентности, который определяли по формуле:

$$K_i = P_i + E_i + S_i + C_i$$

где:

K_i – коэффициент компетентности i -го эксперта;

P_i – занимаемая должность (баллы);

E_i – наличие ученой степени и ученого звания (баллы);

S_i – стаж работы эксперта, (баллы);

C_i – квалификационная категория эксперта, (баллы);

Для изучения согласованности мнений экспертов, бальные оценки переводили в ранговые. Ранги характеризуют положение каждого объекта в ряду предпочтения.

Согласованность мнений экспертов.

Согласованность мнений экспертов оценивали по величине коэффициента Кэндала – коэффициента согласования или коэффициента конкордации, рассчитываемого по формулам:

$$W = \frac{12 S}{m^2(n^3 - n)}$$

$$S = \sum P^2 - \frac{(\sum P)^2}{n};$$

где:

W – коэффициент конкордации экспертов (Коэффициент Кэндала);

P – ранги;

m – число экспертов;

n – количество сравниваемых признаков.

Коэффициент конкордации может находиться в диапазоне от 0 до 1. Чем ближе величина коэффициента Кэндала к 1, тем выше согласованность мнений участников экспертной группы.

Для оценки достоверности коэффициента Кэндала использовали критерий χ^2 , который рассчитывали по формуле:

$$\chi^2 = (n - 1) m W,$$

где:

W – коэффициент конкордации экспертов (коэффициент Кэндала);

m – число экспертов;

n – количество сравниваемых признаков.

Достоверным коэффициент Кэндала будет считаться в том случае, если величина показателя χ^2 будет превышать его табличное значение при числе степеней свободы (n), равном $(n-1)$.

Коэффициент альфа Кронбаха

Для определения внутренней согласованности характеристик, описывающих объект был использован часто применяемый коэффициент Кронбаха, обозначается греческой буквой α (альфа) [13]. Коэффициент α -Кронбаха вычисляли по формуле:

$$\alpha = \frac{N}{N-1} \left(\frac{S_Y^2 - \sum_{i=1}^N S_{Y_i}^2}{S_Y^2} \right),$$

где: S_Y^2 — дисперсия суммарных баллов результата; $S_{Y_i}^2$ — дисперсия элемента.

t – критерий Стьюдента.

Для определения статистической значимости различий средних величин при сравнении двух групп рассчитывали t-критерий Стьюдента в случае, если показатели распределены по нормальному закону.

$$t = \frac{X_1 - X_2}{S_{X_1 - X_2}},$$

где X_1 и X_2 – выборочные средние значения двух групп; $S_{X_1 - X_2}$ – стандартная ошибка разности выборочных средних.

Стандартная ошибка разности выборочных средних равна квадратному корню из суммы дисперсий двух выборок:

$$S_{X_1 - X_2} = \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}} [(n_1^2 - 1)s_1 + (n_2^2 - 1)s_2],$$

где n_1 и n_2 - численность, а s_1 и s_2 - выборочные дисперсии сравниваемых групп.

Полученное значение критерия Стьюдента сравнивали с табличным для соответствующего числа степеней свободы:

$$f = n_1 + n_2 - 2$$

U-критерий Манна-Уитни.

Для определения статистической значимости различий средних величин при сравнении двух групп, в случае отсутствия нормального распределения анализируемых показателей, был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Метод основан на определении того, достаточно ли мала зона перекрещивающихся значений между двумя вариационными рядами (ранжированным рядом значений параметра в первой выборке и таким же во второй выборке). Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках достоверны.

U-критерия Манна-Уитни определяли по формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x$$

где: n_1 – количество элементов в первой выборке,

n_2 – количество элементов во второй выборке,

T_x – большая из двух ранговых сумм,

n_x – количество элементов в группе с большей суммой рангов.

Полученное значение U-критерия сравнивали по таблице для избранного уровня статистической значимости ($p=0,05$) с критическим значением U при заданной численности сопоставляемых выборок:

Если полученное значение U было меньше табличного или равно ему, то признавали статистическую значимость различий между уровнями признака в рассматриваемых выборках (принимается альтернативная гипотеза). Достоверность различий была тем выше, чем меньше было значение U. Если же полученное значение U было больше табличного, принималась нулевая гипотеза.

Критерий χ^2 Пирсона.

Для сопоставления основной и контрольной групп пациентов был использован критерий Пирсона χ^2 , позволяющий судить о случайности (неслучайности) распределения в таблицах взаимной сопряженности. Для этого в таблицах взаимной сопряженности наряду с эмпирическими частотами были определены теоретические (гипотетические) частоты, рассчитываемые исходя из нулевой гипотезы.

Нулевая гипотеза (H_0) – гипотеза о том, что распределение внутри таблицы взаимной сопряженности случайно и, следовательно, зависимость между признаками отсутствует.

Общий вид таблицы ожидаемых значений представлен в Таблице 12:

Таблица 12

Таблица ожидаемых значений.

	Исход есть (1)	Исхода нет (0)	Всего
Фактор риска есть (1)	$(A+B)*(A+C) / (A+B+C+D)$	$(A+B)*(B+D) / (A+B+C+D)$	A + B
Фактор риска отсутствует (0)	$(C+D)*(A+C) / (A+B+C+D)$	$(C+D)*(B+D) / (A+B+C+D)$	C + D
Всего	A + C	B + D	A+B+C+D

Для начала рассчитывали ожидаемое количество наблюдений для каждой из ячеек таблицы сопряженности (при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи) путем перемножения сумм рядов и столбцов с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений.

На основании эмпирических и теоретических частот определяли критерий Пирсона:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

где i – номер строки (от 1 до r),

j – номер столбца (от 1 до c),

O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij ,

E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Если число ожидаемого явления было меньше 10 хотя бы в одной ячейке, при анализе четырехпольных таблиц рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

Данная поправка позволяет уменьшить вероятность ошибки первого типа, т.е. обнаружения различий там, где их нет. Поправка Йейтса заключается в вычитании 0,5 из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений в каждой ячейке, что ведет к уменьшению величины критерия χ^2 :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}}$$

Расчетное значение χ^2 сравнивали с его критическим (табличным) значением при числе степеней свободы:

$$f = (r - 1) \times (c - 1).$$

Для четырехпольной таблицы, в которой 2 ряда ($r = 2$) и 2 столбца ($c = 2$), число степеней свободы составляло $f_{2 \times 2} = (2 - 1) \times (2 - 1) = 1$.

Если полученное значение критерия χ^2 больше критического, делали вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемыми показателями при соответствующем уровне значимости (p).

ROC-анализ.

Для определения порогового значения суммы баллов риска развития желудочно-кишечного кровотечения был применен метод ROC-анализа. Анализ проводился через построение четырехпольной таблицы сопряженности, которая строилась на основе результатов классификации моделью и фактической принадлежностью примеров к классам.

TP (*TruePositives*) – верно классифицированные положительные примеры;

TN (*TrueNegatives*) – верно классифицированные отрицательные примеры;

FN (*FalseNegatives*) – положительные примеры, классифицированные как отрицательные (ошибка I рода).

FP (*FalsePositives*) – отрицательные примеры, классифицированные как положительные (ошибка II рода) (Таблица 13).

Таблица 13

Четырехпольная таблица сопряженности.

Модель	Фактически	
	<i>положительно</i>	<i>отрицательно</i>
<i>положительно</i>	TP	FP
<i>отрицательно</i>	FN	TN

За положительное событие было принято возникновение желудочно-кишечного кровотечения, а за отрицательное - его отсутствие. При анализе использовали не абсолютные показатели, а относительные – доли (rates), выраженные в процентах:

Долю истинно положительных примеров (TruePositivesRate) рассчитывали:

$$TPR = TP / (TP + FN) \cdot 100\%$$

Долю ложно положительных примеров (FalsePositivesRate) рассчитывали:

$$FPR = FP / (TN + FP) \cdot 100\%$$

В результате проведенных вычислений получили значения показателей нашей программы прогнозирования риска развития кровотечения - чувствительность и специфичность.

Чувствительность (Sensitivity), т.е. долю истинно положительных случаев вычисляли по формуле:

$$Se = TPR = TP / (TP + FN) \cdot 100\%$$

Специфичность (Specificity), т.е. долю истинно отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы программой вычисляли по формуле:

$$Sp = TN / (TN + FP) \cdot 100\%$$

Оценка эффективности применения медикаментозной профилактики.

Для объективизации сравнительной оценки результатов лечения в группах нами были применены принципы доказательной медицины.

Основные показатели, показывающие эффективность примененных мер профилактики на основе факторов риска рассчитывали при помощи таблицы сопряженности, включающей возможные исходы лечения (Таблица 14).

Таблица 14

Таблица сопряженности

Группа	Исследуемый эффект (исход), случаи осложнений		
	Есть	Нет	Всего
Основная группа (II)	A	B	A + B
Контрольная группа (I)	C	D	C + D

В случаях, когда исследуемый метод лечения повышает вероятность развития благоприятного исхода, рассчитывали показатели:

Частота благоприятных исходов лечения в контрольной группе (I):

$$\text{ЧИК} = \frac{C}{C + D}$$

Частота благоприятных исходов лечения в основной группе (II):

$$\text{ЧИЛ} = \frac{A}{A + B}$$

Повышение относительной пользы – относительное увеличение частоты благоприятных исходов в основной группе по сравнению с контрольной группой:

$$\text{ПОП} = \frac{\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}}{\text{ЧИК}} \times 100\%$$

Повышение абсолютной пользы – абсолютная арифметическая разница в частоте благоприятных исходов между основной группой и контрольной группой:

$$\text{ПАП} = (\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}) \times 100\%$$

В случаях, когда исследуемый метод лечения снижает вероятность развития неблагоприятного исхода, рассчитывали показатели:

Частота неблагоприятных исходов лечения в контрольной группе (I):

$$\text{ЧНИК} = \frac{D}{C + D}$$

Частота неблагоприятных исходов лечения в основной группе (II):

$$\text{ЧНИЛ} = \frac{B}{A + B}$$

Снижение относительного риска – относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в основной группе по сравнению с контрольной группой:

$$\text{COR} = \frac{\text{ЧНИЛ} - \text{ЧНИК}}{\text{ЧНИК}} \times 100\%$$

Снижение абсолютного риска – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля:

$$\text{CAR} = (\text{ЧНИЛ} - \text{ЧНИК}) \times 100\%$$

Клиническую эффективность примененной медикаментозной профилактики эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов оценивали по нескольким параметрам. Основными показателями, которые учитывали при оценке были количество эпизодов ЖКК в группах сравнения и смертность. В первом случае за благоприятный исход было принято состояние, при котором желудочное кровотечение не развивалось за время нахождения в стационаре, а неблагоприятным - наличие кровотечения. Во втором случае за неблагоприятный исход была принята смерть пациента в стационаре, благоприятным исход считался, если пациент оставался жив до момента выписки из стационара.

Глава 3. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ГАСТРО-ДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОТДЕЛЕНИЯ ГНОЙНОЙ ХИРУРГИИ

3.1. Результат экспертной оценки и математического анализа факторов риска развития эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений

Для балльной оценки факторов риска развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне эрозивно-язвенных кровотечений был выбран метод экспертных оценок. Привлекая специалистов с большим хирургическим стажем и имеющих достаточно опыта в лечении пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями для анализа, мы искусственно «расширили» статистическую выборку, за счет опыта полученного экспертами в ходе их практической деятельности.

Для проведения экспертной оценки риска желудочно-кишечных кровотечений были привлечены специалисты, имеющие коэффициенты компетентности (K_i) от 28 до 35 баллов, при $K_i \max = 35$.

В результате анализа 110 историй болезни из группы ретроспективного анализа был получен массив данных, в котором каждая история болезни была проанализирована в аспекте факторов риска, сформулированных в ходе исследования. Все клинические случаи были подвергнуты балльной оценке риска развития кровотечения по мнению каждого из экспертов.

Расчет согласованности мнений экспертов был проведен по результатам балльной оценки факторов риска желудочно-кишечных кровотечений с использованием Тау корреляции Кендалла (Приложение 1). Все значения коэффициентов корреляции были значимы на уровне $p < 0,03$, за исключением экспертов Э17 и Э18. С целью подтверждения полученного результата дополнительно был рассчитан показатель γ корреляции (Приложение 2), который подтвердил сделанный вывод о достаточно высокой согласованности мнений экспертной группы.

По приведенным в массиве клиническим данным и баллам различных экспертных оценок каждому больному были вычислены суммарные баллы по 23 шкалам. Таким образом, по каждому больному в массиве данных появилось 23 новых переменных, соответствующие набранным баллам по шкалам оценок различных экспертов. В таблицах и рисунках каждая шкала обозначена как Э1, Э2 и т.д., сокращение от слова эксперт (Рисунок 1).

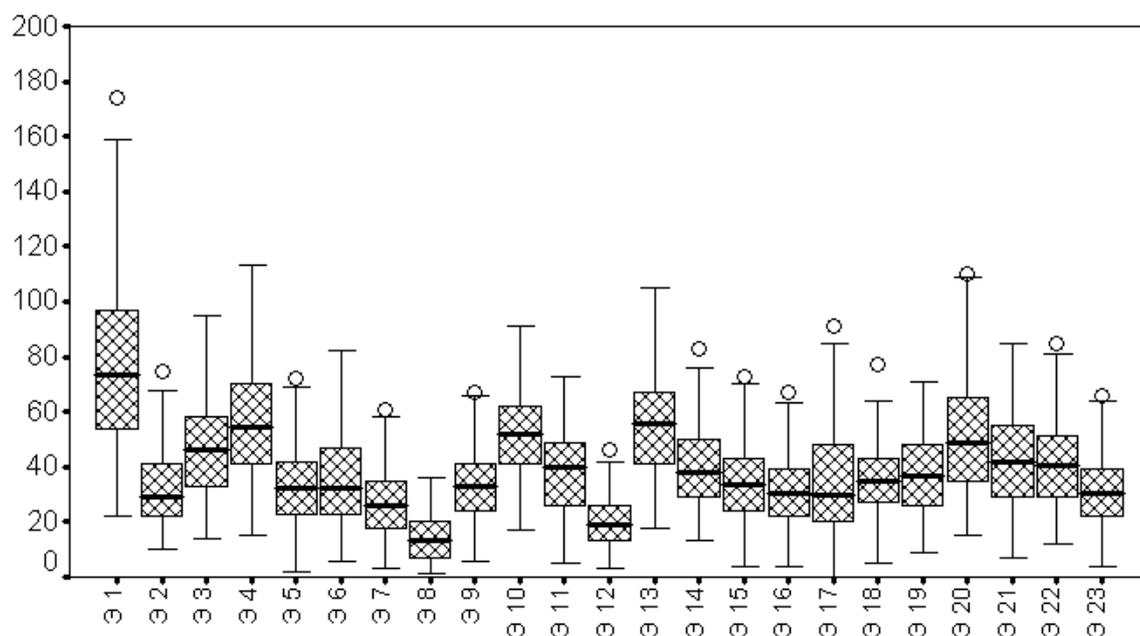


Рисунок 1. Общая характеристика шкал оценки риска кровотечений: медианы, квантили, разбросы.

Для того чтобы провести общую оценку характеристик шкал прогнозирования риска развития желудочно-кишечных кровотечений были просчитаны средние значения суммы баллов по каждому эксперту, стандартное отклонение, а также минимальные и максимальные суммы баллов по каждому эксперту в отдельности. Из Таблицы 15, в которой приведены данные характеристики, и Рисунка 1 видно, что шкалы суммарной оценки риска по шкалам очень различаются по своему масштабу

Результаты анализа суммарных бальных оценок риска развития кровотечения у пациентов.

	M	SD	Min	Max
Э 1	77,7	29,7	22	174
Э 2	31,6	13,2	10	75
Э 3	47,8	17,7	14	95
Э 4	56,4	20,6	15	113
Э 5	33,4	14,4	2	72
Э 6	35,7	16,7	6	82
Э 7	27,3	12,2	3	61
Э 8	14,4	8,6	1	36
Э 9	33,8	12,6	6	67
Э 10	52,0	15,8	17	91
Э 11	39,0	14,2	5	73
Э 12	20,1	9,0	3	46
Э 13	55,0	18,4	18	105
Э 14	39,3	14,1	13	83
Э 15	34,3	14,4	4	73
Э 16	31,0	13,1	4	67
Э 17	36,1	21,4	0	91
Э 18	36,0	12,6	5	77
Э 19	37,7	14,4	9	71
Э 20	52,1	23,0	15	110
Э 21	42,6	17,0	7	85
Э 22	41,9	15,9	12	85
Э 23	31,2	12,7	4	66

Примечание: M — среднее значение, SD — стандартное отклонение

Вначале было проведено простое сравнение сумм баллов у пациентов с развившимся желудочно-кишечным кровотечением и без него из группы наблюдения, полученных по шкалам разных экспертов. Для этого были вычислены средние значения сумм баллов с погрешностью.

Расчетное значение критерия Манна-Уитни-Вилкоксона составляет 126 при числе степеней свободы $f=64$. Критериальное табличное значение составляет 189 ($p=0,05$). Следовательно, полученное значение критерия Манна-Уитни-Вилкоксона меньше табличного и признается статическая значимость различий в рассматриваемых группах. Результат представлен в Таблице 16 и для наглядности на Рисунке 2.

Средние значения суммы баллов экспертных оценок у больных с кровотечениями
и без кровотечений

	Кровотечение		Р
	нет, М±m	да, М±m	
Э 1	70,86±3,33	93,70±4,26	<0,001
Э 2	28,43±1,44	39,15±2,02	<0,001
Э 3	44,05±1,97	56,70±2,70	<0,001
Э 4	51,97±2,29	66,76±3,15	<0,001
Э 5	29,81±1,61	41,91±2,00	<0,001
Э 6	31,62±1,81	45,27±2,52	<0,001
Э 7	24,23±1,35	34,58±1,70	<0,001
Э 8	12,68±0,91	18,39±1,54	0,001
Э 9	30,73±1,39	41,00±1,83	<0,001
Э 10	48,58±1,75	60,09±2,44	<0,001
Э 11	36,04±1,65	45,82±1,93	0,001
Э 12	17,47±0,96	26,15±1,24	<0,001
Э 13	51,26±2,06	63,58±2,83	<0,001
Э 14	35,90±1,59	47,18±1,96	<0,001
Э 15	30,73±1,61	42,48±2,03	<0,001
Э 16	27,75±1,46	38,42±1,81	<0,001
Э 17	29,83±2,13	50,85±3,53	<0,001
Э 18	34,21±1,41	40,24±2,14	0,010
Э 19	33,91±1,59	46,58±1,97	<0,001
Э 20	45,83±2,44	66,88±3,43	<0,001
Э 21	38,65±1,90	51,76±2,48	<0,001
Э 22	37,97±1,75	51,09±2,30	<0,001
Э 23	28,25±1,44	38,12±1,78	<0,001

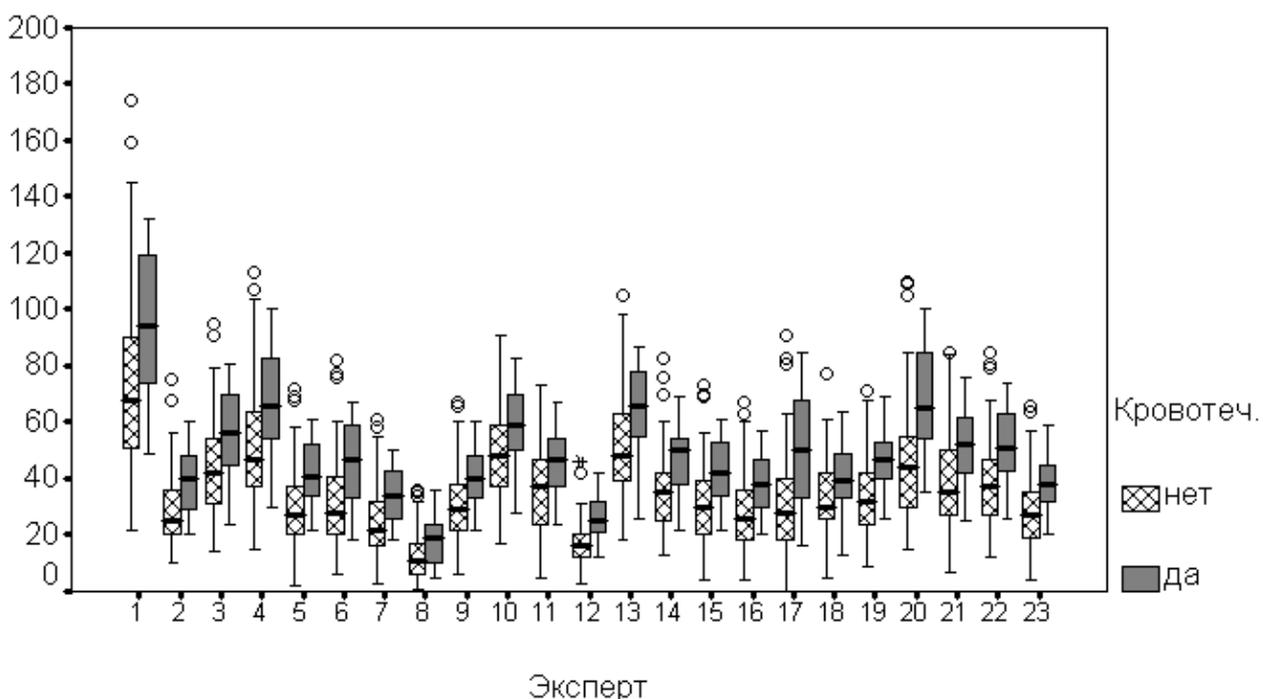


Рисунок 2. Характеристика шкал оценки риска кровотечений в группах больных с кровотечениями и без них: медианы, квартили, разбросы.

Обращают на себя внимание выбросы в группе больных без кровотечений. Интересно, что это были не одни и те же больные по оценкам разных экспертов, а разные люди.

В связи с выявленным различиями в балльных оценках риска кровотечений в двух группах больных возникла необходимость в проведении ROC-анализа, позволяющего оценивать бинарные классификации точки зрения качества распознавания.

Для оценки качества распознавания был применен ROC-анализ. По каждой из шкал была построена характеристическая (ROC) кривая, оценена площадь под графиком и предложены возможные пороговые значения (cut off values) баллов по шкале, выше которых риск кровотечений повышен с соответствующими этим значениям чувствительности и специфичности (Таблица 17).

Качество прогнозирования кровотечений по шкалам экспертных оценок

Шкала	AUC	SE AUC	p	Точка разделения	Se	Sp
Э1	0,75	0,048	<0,001	75,0	0,73	0,65
Э 2	0,76	0,047	<0,001	29,5	0,73	0,64
Э 3	0,73	0,052	<0,001	50,5	0,70	0,68
Э 4	0,72	0,051	<0,001	53,5	0,76	0,57
Э 5	0,77	0,045	<0,001	34,5	0,73	0,70
Э 6	0,75	0,049	<0,001	39,5	0,67	0,71
Э 7	0,76	0,045	<0,001	25,5	0,79	0,60
Э 8	0,70	0,055	0,001	14,5	0,67	0,69
Э 9	0,76	0,047	<0,001	35,5	0,73	0,71
Э 10	0,72	0,052	<0,001	52,5	0,70	0,60
Э 11	0,70	0,051	0,001	42,5	0,61	0,69
Э 12	0,81	0,042	<0,001	19,5	0,85	0,70
Э 13	0,72	0,053	<0,001	54,5	0,76	0,60
Э 14	0,75	0,049	<0,001	39,5	0,73	0,62
Э 15	0,75	0,048	<0,001	33,5	0,76	0,61
Э 16	0,75	0,048	<0,001	31,5	0,73	0,62
Э 17	0,78	0,046	<0,001	34,0	0,73	0,68
Э 18	0,65	0,057	0,010	32,5	0,76	0,56
Э 19	0,77	0,046	<0,001	42,5	0,70	0,75
Э 20	0,78	0,046	<0,001	53,5	0,79	0,74
Э 21	0,74	0,049	<0,001	42,5	0,73	0,64
Э 22	0,75	0,048	<0,001	40,5	0,82	0,64
Э 23	0,74	0,048	<0,001	30,5	0,79	0,62

Примечания: AUC — площадь под графиком ROC-кривой; SE AUC — стандартная ошибка оценки AUC; p — статистическая значимость отличия AUC от площади под диагональю (случайного угадывания); Se и Sp — чувствительность и специфичность при заданной точке разделения.

Площади под графиками ROC-кривых (Рисунок 3) во всех случаях статистически значимо превышали значение 0,5, которое соответствует площади под диагональю на графике и случайному угадыванию. В то же время из графика видно, что оценки всех экспертов обладали примерно равными дискриминационными характеристиками, поскольку их 95% доверительные

интервалы перекрывались. Наиболее точный прогноз оказался у эксперта 12, наименее точный у эксперта 18.

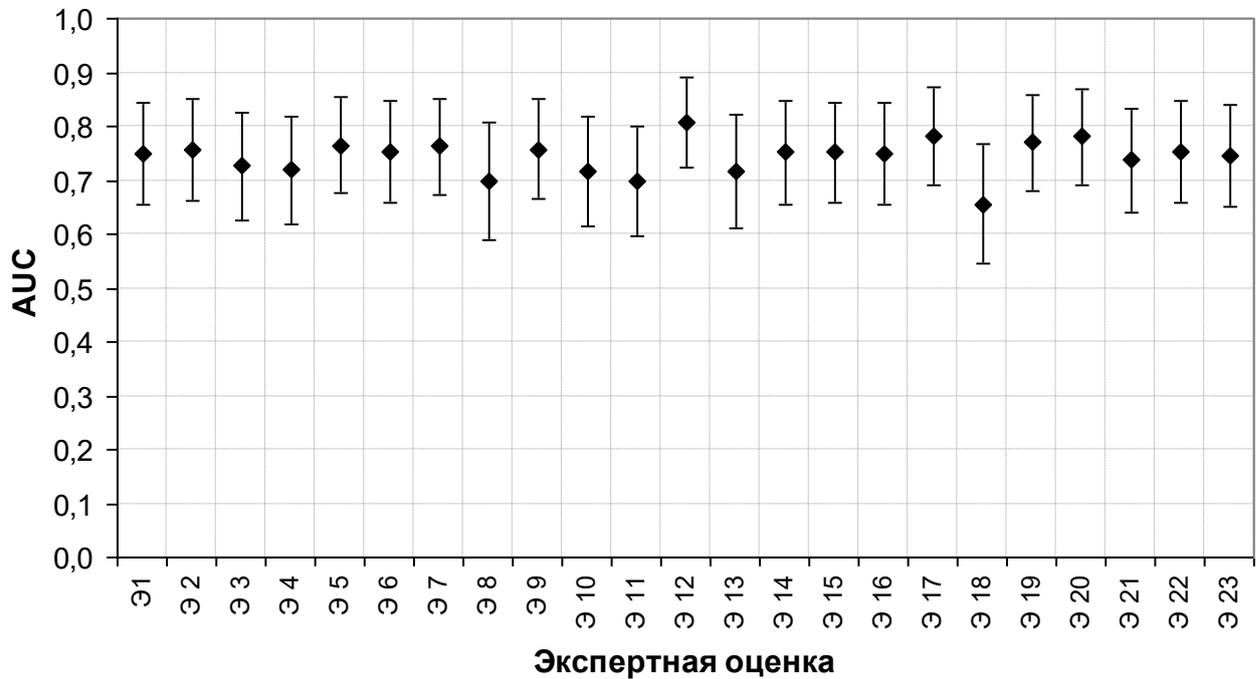


Рисунок 3. Площади под графиками ROC-кривых (AUC) по экспертным оценкам риска кровотечений (усы — границы 95% ДИ)

При визуальной оценке ROC-кривых расположение их относительно друг друга указывает на их сравнительную эффективность. Кривая, расположенная выше и левее, свидетельствует о большей предсказательной способности модели.

Методом сравнения ROC-кривых является оценка площади под кривыми. Теоретически она изменяется от 0 до 1.0, но, поскольку модель всегда характеризуется кривой, расположенной выше положительной диагонали, то обычно говорят об изменениях от 0.5 («бесполезный» классификатор) до 1.0 («идеальная» модель). Эта оценка получается непосредственно вычислением площади под многогранником (AUC), ограниченным справа и снизу осями координат и слева вверху — экспериментально полученными точками. Полученные ROC-кривые приведены на Рисунке 4.

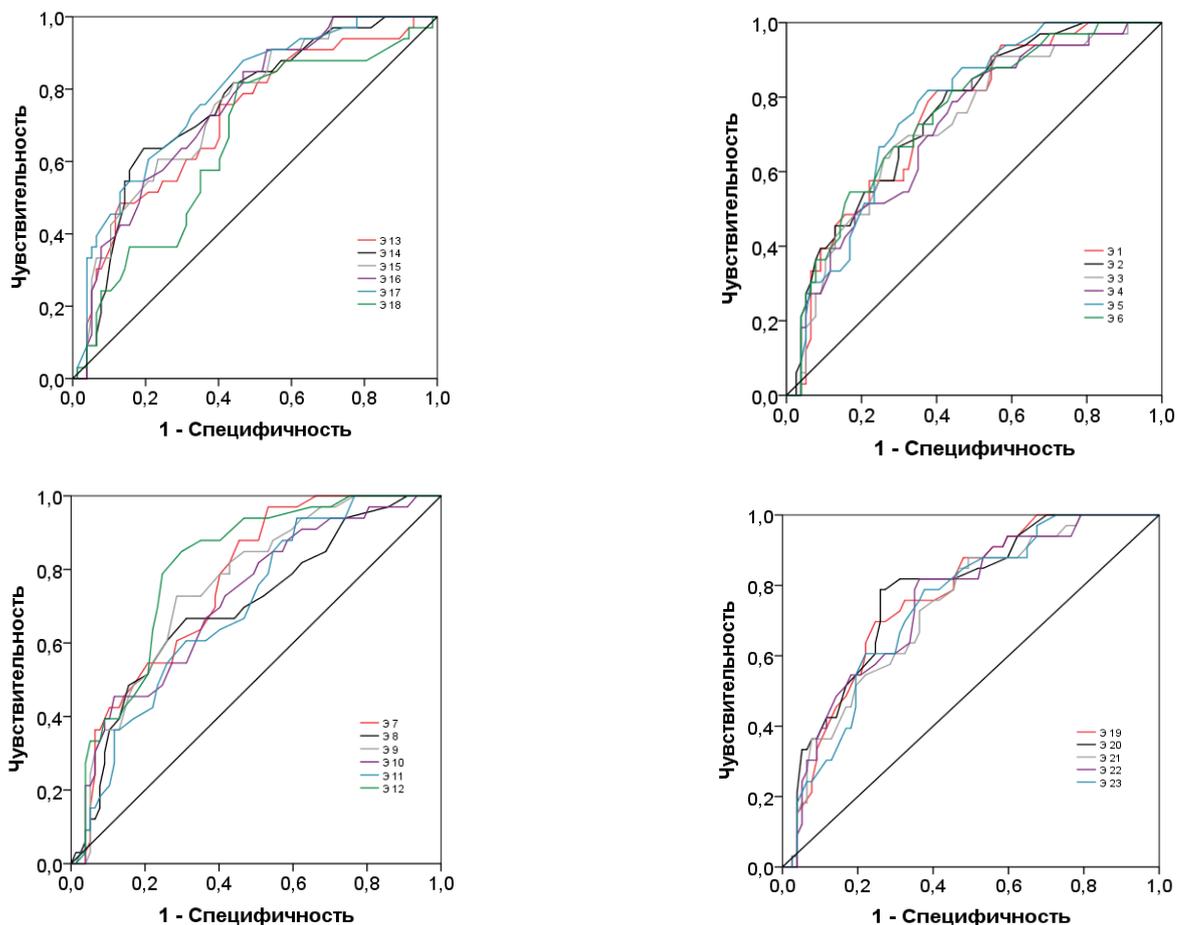


Рисунок 4. Характеристические кривые (сгруппированы по 6 штук), полученные в результате ROC-анализа.

Следует обратить внимание на маленькую деталь, в левом нижнем углу ROC - кривые во многих случаях пересекают диагональ и располагаются ниже ее. Это связано с тем, что по многим шкалам у больных без кровотечений были выбросы - очень высокие значения, большие, чем у больных с кровотечениями. Эти выбросы были видны в виде кружков на «боксплотах» на Рисунке 2. По конструкции шкалы риска сделаны так, что чем больше баллов, тем хуже. Однако некоторые больные явно противоречили этому - баллов было много, а кровотечения не было. Вот эти случаи проявились и на ROC-кривых.

На основании проведенного ROC анализа было определено пороговое значение суммы баллов, которое, по нашему мнению, соответствовало высокому риску развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов группы наблюдения. Наиболее качественным в плане прогноза оказалось значение суммы

баллов риска развития кровотечения (СБРРК) равное 19. При этом наблюдается самое лучшее сочетание чувствительности и специфичности предложенного метода ($Se = 0,85$, $Sp = 0,7$).

Таким образом, среди 100 пациентов с высоким риском развития желудочно-кишечного кровотечения при помощи созданного метода прогнозирования у 85% мы сможем достоверно выявить данное патологическое состояние. При этом 30% пациентов, из популяции без риска развития эрозивно-язвенного желудочно-кишечного кровотечения, будут ошибочно оценены как с высоким риском, т.е. являться ложно положительными. На наш взгляд, полученную чувствительность метода нельзя считать удовлетворительной в клинической практике. Поскольку возможное негативное влияние проводимых профилактических мероприятий на организм пациента несоизмеримо меньше, чем риск для жизни и здоровья на фоне возникшего желудочно-кишечного кровотечения, было принято решение искусственно изменить значение полученных результатов. Для того, чтобы повысить чувствительность метода, пороговое значение СБРРК было понижено до значения 16, чему соответствует чувствительность, удовлетворяющая клинической практике ($Se = 0,95$).

В свою очередь повышение чувствительности до 95% приводит к снижению специфичности. При значении СБРРК = 16 специфичность снижается до 61% ($Sp = 0,61$), что по нашему мнению является допустимым для клинической практики и проведения дальнейшего исследования.

Таким образом, применение метода экспертных оценок в комплексе с ретроспективным анализом историй болезни позволило нам присвоить каждому фактору риска развития эрозивно-язвенного гастро-дуоденального кровотечения балльное значение, в зависимости от его прогностической значимости.

Проведя математическую обработку полученных данных, нам удалось определить пороговое значение суммы баллов риска. При анализе факторов риска, в случае если СБРРК было больше 16 баллов, то риск возникновения ЖКК считали высоким и пациенту осуществляли комплекс профилактических мероприятий. Ниже в таблице приведены полученные балльные значения по факторам риска (Таблица 18)

Балльные значения факторов риска развития ЖКК на фоне эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов отделения гнойной хирургии.

Факторы риска		Количество баллов	
1. Верифицированное поражение слизистой верхних отделов ЖКТ	нет	0	
	эрозивные поражения	2	
	язвенные поражения	8	
2. Язвенная болезнь	нет	0	
	однократно язва в анамнезе	2	
	рецидивирующая язва в анамнезе	8	
3. Прием НПВС	кратковременный прием НПВС	1-2 дозы в день (без превышения мах разр. дозы)	0
		более 2х доз в день (превышение мах разр. дозы)	3
	длительный прием НПВС	1-2 дозы в день (без превышения мах разр. дозы)	1
		более 2х доз в день (превышение мах разр. дозы)	6
4. Прием кортикостероидов		6	
5. ССВР (исключая Sepsis3)		2	
6. Медикаментозная поддержка гемодинамики		2	
7. Атеросклеротические поражения	клинически значимые проявления одной локализации	1	
	сочетанное поражение атеросклерозом (2 и более формы)	3	
8. Возраст пациента	до 40 лет	1	
	41-60 лет	5	
	старше 61 года	7	
9. ИВЛ (дольше 48 часов)	да	8	
	нет	0	
10. Прием непрямых антикоагулянтов	да	2	
	нет	0	
11. Применение прямых антикоагулянтов	да	6	
	нет	0	
12. Психологический стресс	да	2	
	нет	0	
13. Не верифицированные боли в животе характерные для:	эрозивно-язвенных поражений ЖКТ	2	
	абдоминальной ишемии	1	
	иные	0	
	нет	0	
14. Нарушение коагулограммы (гипокоагуляция)	да	2	
	нет	0	
15. Почечная недостаточность	нет	0	
	хроническая	2	
	острая	2	
16. Печеночная недостаточность	нет	0	
	хроническая	2	
	острая	2	
17. Панкреатит	нет	0	
	хронический	1	
	острый (обострение)	2	
18. Болевой синдром	Интенсивность (субъективная оценка по 10 бальной шкале)	1-4 баллов	1
		5-7 баллов	2
		8-10 баллов	3
19. Наличие злокачественной опухоли	да	4	
	нет	0	
20. Гиповолемия	легкая	1	
	средней степени	1	
	тяжелая	3	
21. Истощение пациента (кахексия):	1 степень	0	
	2 степень	1	
	3 степень	3	
22. Оперативное вмешательство	малое	1	
	среднее	3	
	обширное	5	
	радикальное	7	

Приводим клинический пример одной из пациенток группы ретроспективного анализа.

Пациентка С., 68 лет, 17.11.2012г была госпитализирована в гнойно-хирургическое отделение №2 с направительным диагнозом: Рожистое воспаление левой голени, буллезная форма. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на лихорадку до фебрильных цифр, боли, отек гиперемию левой голени. Из анамнеза заболевания выяснено, что примерно за 1 неделю до поступления получила микротравму в домашних условиях. Никуда не обращалась, лечилась самостоятельно перевязками со спиртосодержащими жидкостями. Признаки воспаления нарастали, в течение суток, предшествующих поступлению в стационар, появился озноб, выросла общая слабость. При поступлении диагноз: Рожистое воспаление левой голени, буллезная форма. Сепсис.

Из сопутствующих заболеваний выявлено наличие ИБС. ССН II ф.к. Перенесенный инфаркт миокарда от 2008 года. Постоянная форма фибрилляции предсердий с тахисистолией желудочков, постоянная форма. НШ. II ф.к. по NYHA. Язвенная болезнь желудка в анамнезе (периодически беспокоят боли в животе). Длительное время страдает ПТФБ нижних конечностей. В 1986 году выполнена нефрэктомия справа по поводу гидронефроза, страдает ХПН. Постоянно получает антиагрегантную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг в сутки перед сном).

Начато консервативное лечение (антибиотикотерапия внутривенно, инфузионная терапия, сосудистые препараты, антикоагулянтная терапия, мочегонные.

20.11.2012 на фоне проводимой терапии клинические признаки воспаления нарастали, определены показания к оперативному вмешательству. Выставлен диагноз обширная некротическая флегмона левой голени, выполнено вскрытие гнойного очага, некрэктомия.

23.11.12 возникло резкое ухудшение состояния, развилась нестабильность гемодинамики, снижение артериального давления до 85 и 60 мм. Нг. ст., возникли боли в эпигастрии, рвота желудочным содержимым по типу «кофейной гущи» со

сгустками крови вишневого цвета. Пациентка переведена для дальнейшего лечения в ОРИТ. После кратковременной подготовки выполнена ЭГДС, на которой выявлено наличие дефекта слизистой задней стенки ЛДПК 0,8*0,7 см, с признаками состоявшегося кровотечения, Forrest 2b, высокий риск рецидива (Рисунок 5).



Рисунок 5. ЭГДС пациентки С., 68 лет. Вид язвы задней поверхности ЛДПК с признаками состоявшегося кровотечения Forrest 2в.

Начата гемостатическая, противоязвенная терапия, выполнялись гемотрансфузии свежзамороженной плазмы и эритроцитарной массы. По клиническим данным и данным лабораторных методов исследования тяжесть кровопотери определена как легкая. 25.11.12 после стабилизации состояния переведена на долечивание в гнойно-хирургическое отделение.

При ретроспективной оценке клинических данных пациентки С. на 20.11.2012 при помощи «Программы прогнозирования риска развития гастродуоденальных кровотечений и принятия решения по профилактике» получили результат СБРРК равный 33 баллам (Таблица 19).

Результаты оценки клинических данных пациентки С., 68 лет, при помощи «Программы прогнозирования риска развития гастро-дуоденальных кровотечений и принятия решения по профилактике»

Факторы риска		Количество баллов	
1. Верифицированное поражение слизистой верхних отделов ЖКТ	нет	-	
	эрозивные поражения	-	
	язвенные поражения	-	
2. Язвенная болезнь	нет	-	
	однократно язва в анамнезе	2	
	рецидивирующая язва в анамнезе	-	
3. Прием НПВС	кратковременный прием НПВС	1-2 дозы в день (без превышения мах разр. дозы)	-
		более 2х доз в день (превышение мах разр. дозы)	-
	длительный прием НПВС	1-2 дозы в день (без превышения мах разр. дозы)	1
		более 2х доз в день (превышение мах разр. дозы)	-
4. Прием кортикостероидов		-	
5. ССВР (исключая sepsis-3)		2	
6. Медикаментозная поддержка гемодинамики		-	
7. Атеросклеротические поражения	клинически значимые проявления одной локализации	1	
	сочетанное поражение атеросклерозом (2 и более формы)	-	
8. Возраст пациента	до 40 лет	-	
	41-60 лет	-	
	старше 61 года	7	
9. ИВЛ (дольше 48 часов)	да	-	
	нет	-	
10. Прием непрямых антикоагулянтов	да	-	
	нет	-	
11. Применение прямых антикоагулянтов	да	6	
	нет	-	
12. Психо-эмоциональный стресс	да	2	
	нет	-	
13. Не верифицированные боли в животе характерные для:	эрозивно-язвенных поражений ЖКТ	2	
	абдоминальной ишемии	-	
	иные	-	
	нет	-	
14. Нарушение коагулограммы (гипокоагуляция)	да	-	
	нет	-	
15. Почечная недостаточность	нет	-	
	хроническая	2	
	острая	-	
16. Печеночная недостаточность	нет	-	
	хроническая	2	
	острая	-	
17. Панкреатит	нет	-	
	хронический	-	
	острый (обострение)	-	
18. Болевой синдром	интенсивность (субъективная оценка по 10 бальной шкале)	1-4 баллов	-
		5-7 баллов	2
		8-10 баллов	-
19. Наличие злокачественной опухоли	да	-	
	нет	-	
20. Гиповолемия	легкая	1	
	средней степени	-	
	тяжелая	-	
21. Истощение пациента (кахексия):	1 степень	-	
	2 степень	-	
	3 степень	-	
22. Оперативное вмешательство	малое	-	
	среднее	3	
	обширное	-	
	радикальное	-	
Итого		33	

При контрольной ЭГДС на 10 сутки после кровотечения язва прежних размеров, дно покрыто фибрином, слизистая вокруг гиперемирована. Такая эндоскопическая картина может свидетельствовать о том, что назначенная медикаментозная терапия оказалась недостаточно эффективна (Рисунок 6).



Рисунок 6. ЭГДС пациентки С., 68 лет. Язва задней поверхности ЛДПК 10 сутки после кровотечения. Язва прежних размеров, дно покрыто фибрином, слизистая вокруг гиперемирована

Пациентка продолжала лечение в условиях гнойно-хирургического отделения. Рана на левой голени очистилась, признаки воспаления купировались. Выписана на 42 сутки в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, полученная сумма в 33 балла говорит о том, что высокий риск развития гастро-дуоденального кровотечения у данной пациентки был недооценен, что и подтверждается развитием клиники желудочно-кишечного кровотечения на 3 сутки после оперативного вмешательства. У пациентки были показания для назначения комплекса профилактических мероприятий, направленных на предотвращение возникновения ЖКК, которые ей не были вовремя назначены.

Приводим клинический пример наблюдения из основной группы.

Пациентка У., 82 лет, 21.10.2015г была госпитализирована в гнойно-хирургическое отделение №2 с направительным диагнозом: Флегмона левой кисти и предплечья. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на лихорадку до фебрильных цифр, распирающие боли, отек и гиперемия левой верхней конечности. Из анамнеза заболевания выяснено, что считает себя больной 2 недели, когда без видимых для нее причин возник отек и гиперемия на левой верхней конечности. Никуда не обращалась, лечилась самостоятельно компрессами с отварами трав. Признаки воспаления постепенно нарастали, в течение пяти дней, предшествующих поступлению в стационар, появился лихорадка до фебрильных цифр, появилась общая слабость.

Из сопутствующих заболеваний выявлено наличие: ИБС. ССН II ф.к. IIIa. II ф.к. по NYHA. Сахарный диабет II тип, инсулинпотребный. Сахароснижающую терапию принимала «по требованию», при ухудшении самочувствия. Контроль показателей гликемии крови в домашних условиях не проводила. Около 3х лет назад выставлен диагноз – диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность II ст. За 1 год до госпитализации лечилась в сосудистом отделении, где ей был выставлен диагноз: Атеросклероз. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей IVa ст. Выполнено эндоваскулярное вмешательство, баллонная ангиопластика. Постоянно получала антиагрегантную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг в сутки перед сном), принимает непрямой антикоагулянт (варфарин 2,5 мг 1½ таблетки 1 раз в день). Контроль гемостазиограммы не проводила, дозу не корректировала. В результатах лабораторных исследований выявлены нарушения свертывающей системы крови по типу гипокоагуляции (МНО = 3,69), повышение уровня гликемии крови (гликемический профиль в день поступления 17:00 - 24,3 ммоль/л, 21:00 - 21,8 ммоль/л, 6:00 - 19,7 ммоль/л).

В день госпитализации выполнено оперативное вмешательство – вскрытие, дренирование флегмоны, интраоперационный забор материала на бактериологическое исследование. Вставлен диагноз: Субфасциальная некротическая флегмона левого предплечья и кисти. В послеоперационном

периоде начато консервативное лечение: двухкомпонентная антибиотикотерапия внутривенно (цефтриаксон 1,0 2 раза в день, метронидазол 500 мг 3 раза в день), инфузионная терапия, сосудистые препараты, антикоагулянтная терапия отменена.

22.10.15 консультирована эндокринологом, назначена комбинированная инсулинотерапия. В тот же день выполнено ЭГДС с определением кислотопродуцирующей функции слизистой желудка биопсией на цитологическое исследование. При исследовании выявлены эрозии антрального отдела желудка, без признаков кровотечения, гипохлоргидрия (Рисунок 7).

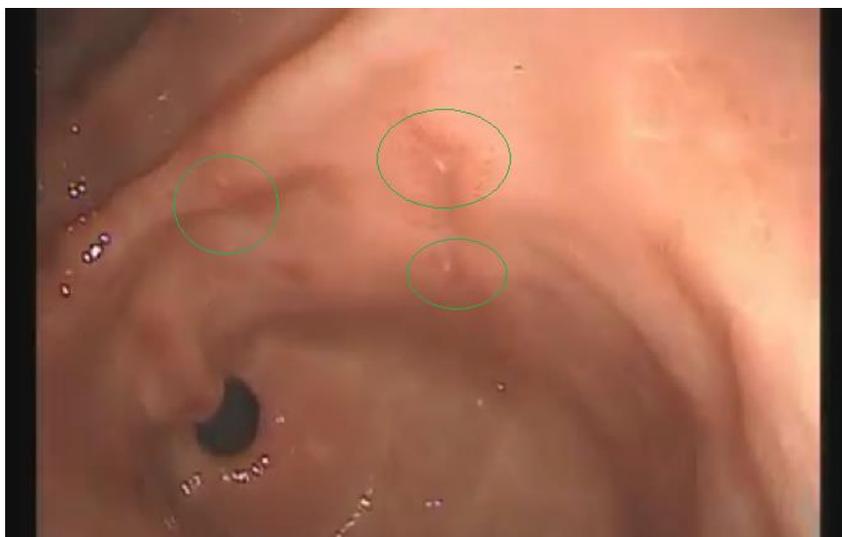


Рисунок 7. ЭГДС пациентки У., 82 лет. Эрозии антрального отдела желудка.

22.10.15 была выполнена оценка клинических данных при помощи «Программы прогнозирования риска развития гастродуоденальных кровотечений и принятия решения по профилактике», получили результат СБРРК равный 22 баллам (Таблица 20). Данный уровень СБРРК указывает на высокий риск развития эрозивно-язвенного гастро-дуоденального кровотечения. Это состояние требует применения комплекса профилактических мероприятий, который и был применен в дополнение к основному лечению.

Результаты оценки клинических данных пациентки У., 82 лет, при помощи «Программы прогнозирования риска развития гастро-дуоденальных кровотечений и принятия решения по профилактике»

Факторы риска		Количество баллов	
1. Верифицированное поражение слизистой верхних отделов ЖКТ	нет	-	
	эрозивные поражения	-	
	язвенные поражения	-	
2. Язвенная болезнь	Нет	-	
	однократно язва в анамнезе	-	
	рецидивирующая язва в анамнезе	-	
3. Прием НПВС	кратковременный прием НПВС	1-2 дозы в день (без превышения мах разр. дозы)	-
		более 2х доз в день (превышение мах разр. дозы)	-
	длительный прием НПВС	1-2 дозы в день (без превышения мах разр. дозы)	1
		более 2х доз в день (превышение мах разр. дозы)	-
4. Прием кортикостероидов		-	
5. ССВР (исключая Sepsis3)		-	
6. Медикаментозная поддержка гемодинамики		-	
7. Атеросклеротические поражения	клинически значимые проявления одной локализации	-	
	сочетанное поражение атеросклерозом (2 и более формы)	3	
8. Возраст пациента	до 40 лет	-	
	41-60 лет	-	
	старше 61 года	7	
9. ИВЛ (дольше 48 часов)	да	-	
	нет	-	
10. Прием непрямых антикоагулянтов	да	2	
	нет	-	
11. Применение прямых антикоагулянтов	да	-	
	нет	-	
12. Психо-эмоциональный стресс	да	2	
	нет	-	
13. Не верифицированные боли в животе характерные для:	эрозивно-язвенных поражений ЖКТ	-	
	абдоминальной ишемии	-	
	иные	-	
	нет	-	
14. Нарушение коагулограммы (гипокоагуляция)	да	2	
	нет	-	
15. Почечная недостаточность	нет	-	
	хроническая	2	
	острая	-	
16. Печеночная недостаточность	нет	-	
	хроническая	-	
	острая	-	
17. Панкреатит	нет	-	
	хронический	-	
	острый (обострение)	-	
18. Болевой синдром	Интенсивность (субъективная оценка по 10 бальной шкале)	1-4 баллов	-
		5-7 баллов	-
		8-10 баллов	-
19. Наличие злокачественной опухоли	да	-	
	нет	-	
20. Гиповолемия	легкая	-	
	средней степени	-	
	тяжелая	-	
21. Истощение пациента (кахексия):	1 степень	-	
	2 степень	-	
	3 степень	-	
22. Оперативное вмешательство	малое	-	
	среднее	3	
	обширное	-	
	радикальное	-	
ИТОГО		22	

За первые трое суток лечения в отделении значительных положительных изменений в течении раневого процесса не наблюдалось (Рисунок 8). По результатам бактериологического исследования выявлено наличие в раневом отделяемом *Staphylococcus aureus* MRSA 10^6 КОЕ, произведена смена антибиотикотерапии по чувствительности, вместо цефтриаксона назначен ванкомицин 1000 мг внутривенно 2 раза в день.

По результатам цитологического исследования антибиотикотерапия была продолжена в прежнем объеме.



Рисунок 8. Вид левой верхней конечности пациентки У., 82 лет, на 3е сутки после оперативного вмешательства

В ходе лечения пациентке выполнялись этапные вторичные хирургические обработки ран, некрэктомии.

На 12 сутки после первичной ЭГДС выполнено контрольное эндоскопическое исследование, дефекты слизистой антрального отдела желудка эпителизировались полностью (Рисунок 9).



Рисунок 9. ЭГДС пациентки У., 82 лет. 12 сутки после первичной ЭГДС, полная эпителизация дефектов слизистой.

Пациентка продолжала лечение в условиях гнойно-хирургического отделения. Признаки воспаления купировались, раны на левом предплечья и кисти очистились, частично ушиты (Рисунок 10).



Рисунок 10. Пациентка У., 82 лет, вид области оперативного вмешательства на 25 сутки лечения.

Пациентка У. выписана на 26 сутки в удовлетворительном состоянии. С рекомендациями закрытия раневого дефекта левой верхней конечности оперативным путем в плановом порядке.

Своевременная оценка прогнозирование риска развития ЖКК позволило выявить у пациентки У., 82 лет, показания для назначения комплекса профилактических мероприятий, направленных на предотвращение возникновения ЖКК.

Из приведенных примеров наглядно видно, что отсутствие комплексного подхода к профилактике эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений в момент госпитализации, приводит к недооценке факторов риска и возникновению клинической картины ЖКК во время стационарного лечения. В тоже время своевременная оценка позволяет вовремя осуществить применение комплекса профилактических мероприятий с целью предотвращения эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений.

3.2. Результаты внедрения устройства подачи красителя для хромокопии при эндоскопическом исследовании

При проведении эзофагогастродуоденоскопии пациентам с подозрением на эрозивно-язвенные поражения слизистой желудочно-кишечного тракта определение кислотности желудочного содержимого является обязательным компонентом диагностического исследования. Более информативным методом исследования, позволяющим оценить функцию слизистой желудка, является исследование кислотопродуцирующей функции обкладочных клеток. В нашей работе с целью определения кислотопродуцирующей функции слизистой желудка был применен метод хромокопии с конго-рот.

Среди всех пациентов основной группы хромогастроскопия была выполнена в 100% случаев. Наряду со стандартным способом распыления красителя путем подачи из шприца через введенный в рабочий канал эндоскопа катетер, нами было применено «Устройство порционной подачи красителя для хромокопии при эндоскопическом исследовании» (Рисунок 11).

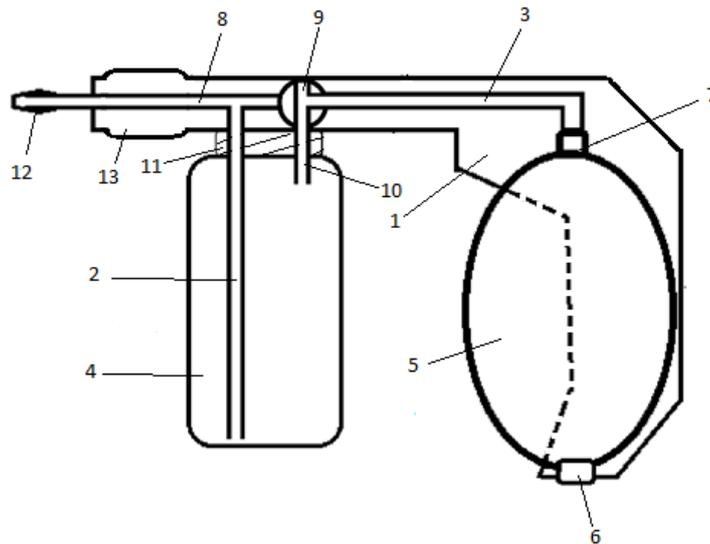


Рисунок 11. Схема устройства порционной подачи красителя для хромокопии при эндоскопическом исследовании. (1 – корпус, 2 - трубка для проведения жидкости, 3 - трубка для проведения воздуха, 4 - резервуар для жидкости (красителя), 5 - источника избыточного давления. 6 - входной клапан обратного тока, 7 - выходной клапан обратного тока, 8 - смесеподающая трубка, 9 - поворотный клапан для изменения направления подачи воздуха, 10 - трубка для создания избыточного давления, 11 - резьбовое соединение), 12 – канюля прикрепления эндоскопического катетера, 13 – место крепления устройства к С-образному держателю V-системы эндоскопа)

Целью разработки данного устройства было увеличение информативности выполняемого исследования, сокращение времени исследования и уменьшение расхода красителя при хромокопии. Основным фактором, который послужил причиной разработки устройства, послужила неудовлетворенность врачей лечебных отделений качеством определения кислотопродуцирующей функции обкладочных клеток слизистой желудка при выполнении хромокопии стандартным способом. Нанесение красителя на слизистую оболочку желудка при помощи шприцев различных видов не дает возможности равномерного распыления раствора по всем стенкам, что приводит к снижению частоты обнаружения очагов гиперсекреции соляной кислоты. В таких ситуациях при контрольной хромогастроскопии, выполняемой по протоколу исследования на 10-

14 сутки после выполнения первичной ЭГДС, сохранялась нормохлоргидрия, а в некоторых случаях и гиперхлоргеидрия.

В обследовании пациентов основной группы принимали участие 3 врача-эндоскописта эндоскопического отделения Клиник СамГМУ. По своим характеристикам сотрудники имели первую или высшую квалификационную категорию, стаж работы не менее 5 лет. Устройство было применено (Рисунок 12) во время 42 исследований, что составило 44,7% случаев.

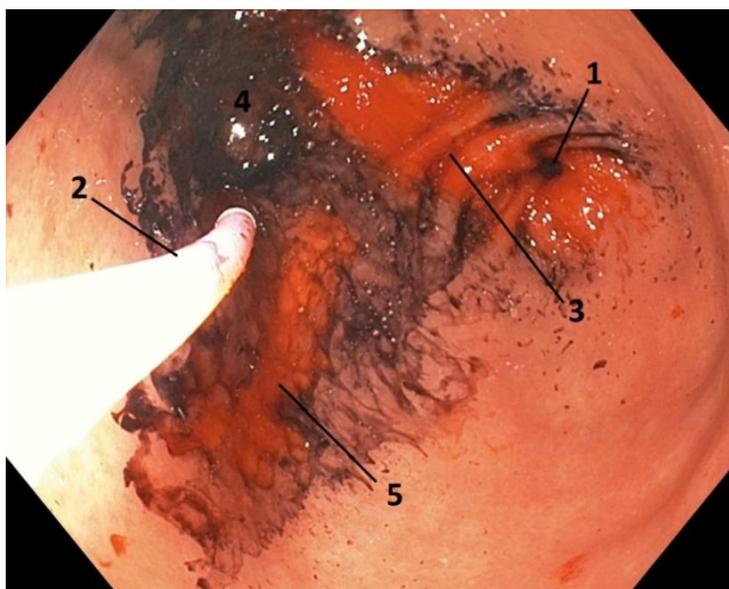


Рисунок 12. ЭГДС, хромоскопия. Этап выполнения исследования с конго-рот с использованием устройства порционной подачи красителя при хромоскопии пациентке К., основная группа. (1- привратник, 2- подающий катетер с распылителем, 3 – зона ощелачивания, 4 – зона кислотопродукции, 5 – зона пониженной кислотопродукции).

Каждый эндоскопист, участвующий в обследовании больных основной группы, выполнял исследование кислотопродуцирующей функции обкладочных клеток желез слизистой желудка по одной из методик. Специалисты имели возможность сравнить на практике применение стандартной методики распыления красителя шприцем и процедуру с использованием разработанного устройства (Таблица 21).

Распределение количества процедур, выполненных врачами-эндоскопистами.

Врач-эндоскопист	Количество процедур (n=94)		Критерий Пирсона (χ^2)	Уровень значимости (p)
	традиционным способом (n=52)	с применением разработанного устройства (n=42)		
Эндоскопист 1 (n=51)	26 (50,1%)	25 (49,9%)	4,064	p>0,05
Эндоскопист 2 (n=18)	8 (44,4%)	10 (55,6%)		
Эндоскопист 3 (n=25)	18 (72,0%)	7 (28,0%)		

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 5,991$ при уровне значимости $p < 0,05$, для произвольной (шестипольной) таблицы сопряженности при числе степеней свободы $f = 2$.

Статистически значимых отличий по количеству выполненных исследований выполненных врачами эндоскопистами стандартным способом и с применением разработанного устройства не было ($\chi^2_{\text{эмп.}} < 5,991$, $p > 0,05$).

Для оценки эффективности выполнения хромокопии при помощи предложенного устройства были использованы следующие параметры – это среднее время, затраченное на выполнение эндоскопического исследования в целом и среднее время, затраченное на выполнение этапа хромокопии, средний объем затрачиваемого красителя при выполнении хромокопии традиционным способом и с использованием предложенного устройства.

При проведении хронометрии выполняемых исследований обращало на себя внимание, то что время, затраченное на выполнение хромокопии и эзофагогастродуоденоскопии в целом при применении устройства порционной подачи красителя для хромокопии сократилось у эндоскописта 1 на $19,2 \pm 4$ сек, у эндоскописта 3 на $16,2 \pm 3,1$ сек, тогда как у эндоскописта 2 значительного изменения во времени выполнения манипуляции произошло в меньшей степени и

составило $5,7 \pm 3,4$ сек. Данные хронометрии и распределения выполненных исследований в процентном соотношении и абсолютных цифрах представлено в Таблице 22.

Таблица 22

Показатели хронометрии эндоскопических исследований, выполненных врачами-эндоскопистами.

Врач-эндоскопист	Среднее время эзофагогастродуоденоскопии, сек		t-критерий Стьюдента	Уровень значимости (p)	Среднее время хромоскопии, сек		t-критерий Стьюдента	Уровень значимости (p)
	традиционным способом	с применением разработанного устройства			традиционным способом	с применением разработанного устройства		
Эндоскопист 1 (n=51)	146,6±23,9	127,5±19,4	0,62	p=0,54	45,8±12,3	26,2±8,3	1,32	p=0,19
t критич.=2,011 при уровне значимости p=0,05 (f= 49)								
Эндоскопист 2 (n=18)	168,1±15,6	163,8±14,6	0,20	p=0,84	56,2±8,5	50,3±5,1	0,60	p=0,56
t критич.=2,12 при уровне значимости p=0,05 (f= 16)								
Эндоскопист 3 (n=25)	157,5±17,9	142,3±23,7	0,51	p=0,61	48,5±11,5	32,3±12,6	0,95	p=0,35
t критич.=2,069 при уровне значимости p=0,05 (f= 23)								

Примечание: Если рассчитанное значение t-критерия Стьюдента равно или больше критического, найденного по таблице, делаем вывод о статистической значимости различий между сравниваемыми величинами.

Если значение рассчитанного t-критерия Стьюдента меньше табличного, значит различия сравниваемых величин статистически не значимы.

По приведенным в Таблице 22 данным видно, что предложенное устройство позволяло сократить время проведения хромоскопии в среднем на $12,5 \pm 6,5$ секунд. Хотя в абсолютных значениях это время и не столь велико, но с учетом тех негативных эмоций, которые испытывает пациент во время выполнения эзофагогастродуоденоскопии, того дискомфорта, вызванного нахождением аппарата в желудочно-кишечном тракте, даже это время значительно для пациента. Учитывая, что общее время выполнения ЭГДС во

время хронометрии составило $156,3 \pm 24,7$ сек, то сокращение время исследования достигает 7,8%, что можно считать положительным результатом.

Одним из преимуществ разработанного устройства является сокращение среднего расхода красителя при проведении исследования. Это достигается наличием поворотного клапана на устройстве, что позволяет врачу «продувать» трубки устройства и катетер. Также сокращению расхода красителя способствует создаваемое устройством давление жидкости, которое больше, чем давление создаваемое при распылении шприцем. За счет этого достигается эффективное орошение поверхности слизистой меньшим объемом красителя.

При учете объема израсходованного красителя в зависимости от метода исследования получилось, что при использовании предложенного устройства расход красителя при выполнении хромогастроскопии сокращается на 4 ± 2 мл на одно исследование. Из данных Таблицы 23 видно, что количество затраченного красителя сократилось у всех исследователей, что позволяет нам сделать вывод о том, что влияние на расход красителя индивидуальных особенностей техники выполнения хромогастроскопии исследователя было не значимым

Таблица 23.

Средний объем красителя, затраченного врачами-эндоскопистами при хромогастроскопии.

Врач-эндоскопист	Среднее объем красителя		t-критерий Стьюдента	Уровень значимости (p)
	традиционным способом, мл	с применением разработанног о устройства, мл		
Эндоскопист 1 (n=51)	12 ± 4	8 ± 3	0,80	p=0,428
t критич.=2,11 при уровне значимости p=0,05 (f= 49)				
Эндоскопист 2 (n=18)	10 ± 2	6 ± 4	0,89	p=0,385
t критич.=2,12 при уровне значимости p=0,05 (f= 16)				
Эндоскопист 3 (n=25)	14 ± 5	10 ± 2	0,74	p=0,465
t критич.=2,069 при уровне значимости p=0,05 (f= 23)				

Среднее количество эзофагогастродуоденоскопий, выполняемых в эндоскопическом отделении Клиник СамГМУ в плановом порядке, составляет 15 ± 4 исследования в сутки, при этом не менее 30% сопровождается исследованием кислотопродуцирующей функции обкладочных клеток слизистой желудка. Таким образом, применение разработанного устройства позволяет сохранить около 18 мл красителя в сутки, и около 90 мл красителя в неделю с учетом пятидневной рабочей недели, что можно считать хорошим экономическим дополнением.

В дополнение к имеющимся данным, врачи-эндоскописты отмечали удобство при использовании устройства. Отдельным положительным моментом явилось то, что при манипуляции предложенным устройством не требуется помощь медицинской сестры, что соответственно позволяет ей сконцентрировать свое внимание на работе с пациентом. Это достигается возможностью фиксации дистальной части корпуса приспособления к С-образному держателю V-системы эндоскопа, а также имеющейся на конце смесеподающей трубки канюли, для прикрепления к ней эндоскопического катетера.

Таким образом, предложенное и запатентованное коллективом авторов СамГМУ «Устройство порционной подачи красителя для хромокопии при эндоскопическом исследовании» доказало свою эффективность применения.

3.3. Комплекс профилактических мероприятий для предотвращения эрозивно-язвенных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта на основании программного анализа факторов риска

Всем пациентам, входящим в основную группу, при поступлении проводили оценку факторов риска возникновения эрозивно-язвенного поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Назначали терапию основного заболевания, в связи с которым пациент был госпитализирован в отделение

В плане дообследования в первые двое суток выполняли ЭГДС с определением кислотопродуцирующей функции слизистой желудка методом хромокопии с красителем конго-рот. В случае обнаружения эрозивно-язвенного поражения выполняли щипковую биопсию слизистой желудка с целью

диагностики инфицирования *Helicobacter pylori* цитологическим способом с окраской по Лейшману. По результатам дообследования, в зависимости от полученных данных, пациентам помимо основного лечения назначали комплексную терапию с целью лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки и профилактики развития желудочно-кишечного кровотечения.

С целью снижения кислотопродуцирующей функции слизистой желудка пациентам назначали препарат из группы блокаторов протонной помпы омепразол по 40 мг 2 раза в сутки. ИПП были выбраны в качестве кислотоснижающего препарата, поскольку обладают доказанными преимуществами перед блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, обеспечивают более надежное и контролируемое снижение уровня кислотности желудочного содержимого.

В том случае, если время исследования кислотопродуцирующей функции слизистой методом хромокопии с конго-рот не было выявлено гиперсекреции, ингибиторы протонной помпы все равно назначали, поскольку подавление кислотопродукции любого уровня нужно для стабилизации сгустка, в случае возникновения ЖКК. Профилактическая терапия назначалась на весь срок госпитализации.

Дополнительно пациентам в основной группе назначали висмутсодержащее средство, относящийся к группе гастропротекторов (висмута трикалия дицитрат по 240 мг 2 раза в день за 30 мин до еды). Висмута трикалия дицитрат связывается с гликопротеидами, образуя плотное покрытие на основании язвы или дефекта слизистой. Выбор этого препарата был сделан поскольку в дополнение к гастропротективным свойствам он угнетает образование пепсина, очищает поверхность слизистой от *Helicobacter pylori*. Побочных эффектов препарат практически не вызывает.

При получении положительного результата цитологического исследования биоптата на *Helicobacter pylori* происходило назначение эрадикационной терапии. Критерием для этого явилась обсемененности слизистой желудка 2 – 3 степени. Эрадикация проводилась антибактериальными

препаратами: амоксициллин - по 1000 мг 2 раза в день; левофлоксацин - 500 мг 2 раза в день. Путь введения выбирался исходя из клинической ситуации.

Сочетание данных препаратов и с висмута трикалия дицитратом и омепразолом в ранее назначенных дозах соответствует четырехкомпонентной схеме эрадикации на *Helicobacter pylori*. Антигеликобактерная терапия происходила в 2х вариантах, в зависимости от клинической ситуации: смена антибиотикотерапии на препараты, входящие в схему лечения; назначение препаратов из схемы эрадикации дополнительно к основной антибактериальной терапии.

Применение комплекса профилактических мероприятий, основанное на прогнозировании развития кровотечений по факторам риска, дало возможность эффективно воздействовать на патогенетические звенья эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов ЖКТ. Своевременное назначение медикаментозной терапии в группе риска позволяет предупредить возникновение желудочно-кишечных кровотечений.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА НА ОСНОВАНИИ ПРОГРАММНОГО АНАЛИЗА ФАКТОРОВ РИСКА

На фоне проводимой профилактической противоязвенной терапии у пациентов из основной группы удалось добиться снижения частоты развития гастро-дуоденальных желудочно-кишечных кровотечений эрозивно-язвенного генеза, по сравнению с контрольной группой. Так, за время проведения исследования в основной группе желудочно-кишечные кровотечения эрозивно-язвенной этиологии наблюдали в 4 случаях, что составило 4,3%, тогда как в контрольной группе кровотечения возникли у 15 пациентов (18,3%). По тяжести кровопотери развившегося кровотечения пациенты в контрольной группе распределились следующим образом: 9 (60,0%) эпизодов сопровождалась кровопотерей легкой степени, 4 (26,7%) эпизода сопровождалось кровопотерей средней степени тяжести, а в 2 (13,3%) случаях кровопотеря была тяжелой степени. В нашем исследовании мы сделали акцент на тяжесть кровопотери, поскольку от этого напрямую зависит тяжесть состояния пациента. В группах сравнения эрозивно-язвенные желудочно-кишечные кровотечения развивались не на фоне относительного здоровья, а на фоне инфекционного процесса, нередко сопровождающимся системной воспалительной реакцией. Анемизация пациента снижает защитные функции и тормозит иммунные реакции, протекающие в организме человека. Также нередко желудочно-кишечное кровотечение усугубляло течение сопутствующих заболеваний. Во время исследования были примеры, когда даже кровотечения легкой степени вызывали декомпенсацию сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, такой как ишемическая болезнь сердца, хроническая ишемия головного мозга и т.д.

Несмотря на то, что в основной группе на фоне проводимой профилактики все же не удалось добиться полного отсутствия геморрагических осложнений острых эрозивно-язвенных поражения слизистой верхнего отдела желудочно-

кишечного тракта, кровотечения оказались значительно легче по тяжести кровопотери, что наглядно представлено количественном соотношении в Таблице 24.

Таблица 24

Количество случаев развития желудочно-кишечных кровотечений в группах сравнения, в зависимость от тяжести кровопотери (по А.И. Горбашко).

Тяжесть кровопотери	Случаи кровотечения в контрольной группе (n=15)	Случаи кровотечения в основной группе (n=4)	Критерий Пирсона	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Легкой степени	9 (60,0%)	3 (75%)	0,305	0,001	p>0,05
Средней степени	4(26,7%)	1 (25%)	0,005	0,327	p>0,05
Тяжелой степени	2 (13,3%)	0 (0%)	0,596	0,021	p>0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Обращает на себя внимание, то что в основной группе ни одному из пациентов с желудочно-кишечным кровотечением не понадобилось выполнения оперативного вмешательства с целью проведения окончательного гемостаза. Все эпизоды были пролечены консервативным способом в соответствии со стандартами и рекомендациями Министерства здравоохранения России. В свою очередь, в контрольной группе, где противоязвенная терапия назначалась только по требованию, на фоне уже развившегося желудочно-кишечного кровотечения или при эндоскопической верификации эрозивно-язвенного поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, оперативное вмешательство с целью проведения гемостаза понадобилось 3 (20,0%) пациентам. В 2 эпизодах показанием для оперативного пособия послужил рецидив кровотечения в стационаре, в 1 эпизоде неэффективность консервативного лечения и

эндоскопического гемостаза, на фоне продолжающегося кровотечения. Объем оперативного вмешательства ограничивался прошиванием источника кровотечения в антральном отделе желудка, в 1 случае потребовалось выполнение пилоропластики по Джадду в связи с локализацией источника кровотечения в ЛДПК. Распределение оперативных вмешательств в зависимости от степени кровопотери представлены в Таблице 25:

Таблица 25

Количество оперативных вмешательств в группах сравнения, в зависимости от тяжести кровопотери.

	Контрольная группа	Основная группа	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Легкой степени	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Средней степени	2 (66,7%)	0 (0%)	2,319	0,656	p>0,05
Тяжелой степени	1 (33,3%)	0 (0%)	1,153	0,005	p>0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2=3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f=1$.

Выполнение оперативного вмешательства повышает риск летального исхода, влечет за собой удлинение сроков пребывания в стационаре, повышает финансово-экономическую нагрузку на лечебно-профилактическое учреждение. Еще одним негативным аспектом оперативного вмешательства является анестезиологическое пособие. При проведении сравнительного анализа основной и контрольной групп, сердечно-сосудистая патология встречалась в 58,5% и 64,6% наблюдений соответственно. Нельзя не отметить, что в 75,7% случаев у пациентов наблюдали коморбидность двух и более сопутствующих заболеваний. Особенно актуально наличие полиморбидности у пациентов пожилого возраста, когда риски выполнения оперативного вмешательства многократно возрастают.

Таким образом можно с уверенностью сказать, что снижение числа оперативных вмешательств, а как в нашем случае полное отсутствие на фоне профилактики в основной группе, приводит к снижению рисков летального исхода, сокращает затраты на лечение пациента и приводит к улучшению основных показателей работы хирургического стационара.

Как в контрольной, так и в основной группе мы наблюдали летальные исходы у пациентов, входящих в исследование. В основной группе летальный исход наступил в 8 случаях, а в контрольной погибло 12 человек. В процентном соотношении в контрольной группе летальность составила 14,6%, а в основной группе летальность оказалась ниже и составила 8,5%. В основной группе не наблюдали ни одного летального исхода, который бы произошел на фоне желудочно-кишечного кровотечения, тогда как в контрольной группе в 5 (41,7%) случаях летальный исход наступал после возникновения клиники желудочно-кишечного кровотечения. Распределение пациентов в группах сравнения по количеству летальных исходов на фоне эрозивно-язвенного желудочно-кишечного кровотечения приведено в Таблице 26.

Таблица 26

Количество летальных исходов в группах сравнения на фоне желудочно-кишечных кровотечений.

	Контрольная группа (n=5)	Основная группа (n=0)	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Легкой степени	1 (20%)	0 (0%)	1,153	0,005	p>0,05
Средней степени	2 (40%)	0 (0%)	2,319	0,656	p>0,05
Тяжелой степени	2 (40%)	0 (0%)	2,319	0,656	p>0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Несмотря на то, что в контрольной группе 5 из 12 летальных исходов было на фоне развившейся клиники эрозивно-язвенного желудочно-кишечного кровотечения, не было зафиксировано ни одного случая смерти пациента на высоте кровотечения. Причиной летальных исходов в этих ситуациях становилась либо сердечно-сосудистая недостаточность на фоне декомпенсации хронических заболеваний, либо синдром полиорганной недостаточности на фоне прогрессии системной воспалительной реакции.

Также для оценки эффективности примененного подхода к профилактике эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений было проведено сравнение контрольной и основной групп по количеству койко-дней, затраченных на лечение пациентов. Для этого мы условно распределили всех пациентов на группы, с учетом продолжительности стационарного лечения (Таблица 27).

Таблица 27

Количество койко-дней, затраченных на лечение пациентов в группах сравнения.

Количество койко-дней	Контрольная группа (n=82)	Основная группа (n=94)	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
до 15 дней	18 (21,9%)	35(37,3%)	4,860	4,161	p<0,05
16-30 дней	34 (41,5%)	49 (52,1%)	1,999	1,594	p>0,05
31и более дней	30 (36,6%)	10 (10,6%)	16,789	15,344	p<0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2= 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Одним из наиболее важных и значимых финансово-экономических показателей работы отделения является оборот койки, который на прямую зависит от такого показателя как средний койко-день.

Из представленной на Рисунке 13 диаграммы наглядно видно, что пики максимального процентного соотношения в группах сравнения пришлись на продолжительность от 16 до 30 койко-дней.

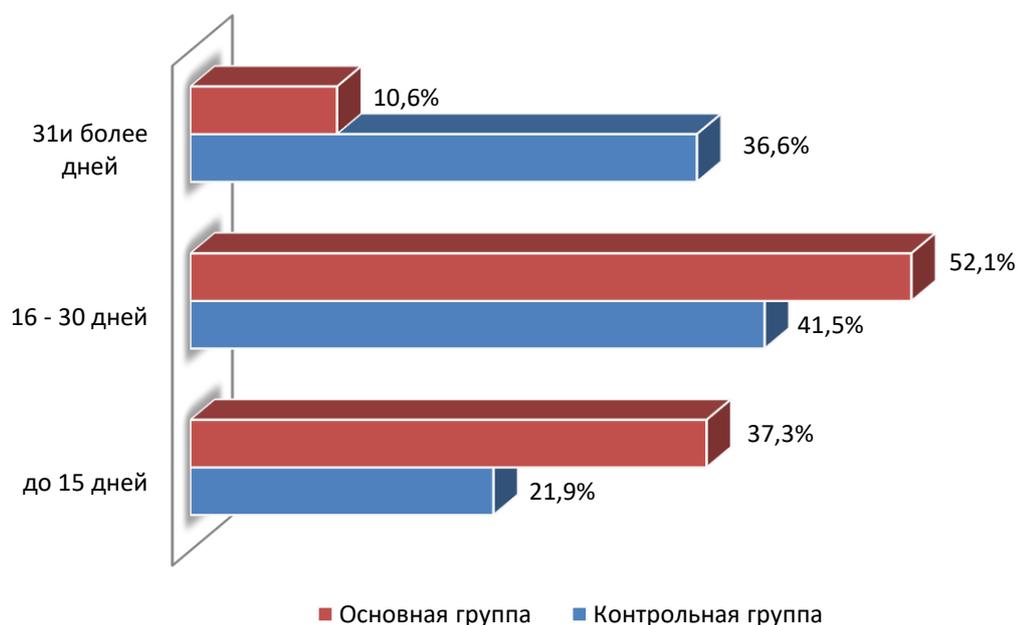


Рисунок 13. Сравнение по продолжительности пребывания пациентов в стационаре в процентном соотношении.

Так в контрольной группе в этот временной диапазон попало 41,5% пациентов, а в основной группе фактически каждый второй (52,1%) ($\chi^2_{\text{эмп.}} = 1,999 < 3,841$). При этом значительные различия наблюдаются в процентном соотношении пациентов с продолжительностью госпитализации свыше 31 койко-дня ($\chi^2_{\text{эмп.}} = 16,789 > 3,841$). В контрольной группе процент пациентов со сверхдлинным койко-днем более чем в 3 раза превысил аналогичную позицию в основной. В связи с тем, что в контрольной группе 36,6 % пациентов провели в стационаре 31 и более дней средний койко-день получился выше нормативного и составил $16,2 \pm 5,8$ дня. В основной группе превышение 15 дневного срока пребывания в стационаре наблюдали в 62,7% случаев, что на 14,9% меньше чем в контрольной и средний койко-день составил $14,6 \pm 6,1$ дня.

В обеих группах наблюдения были пациенты, которым по тяжести состояния потребовалось лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Средний койко-день в ОРИТ в контрольной группе составил $11,7 \pm 4,3$ дня, в основной группе он оказался несколько ниже и составил $8,3 \pm 3,5$ дня. Все пациенты, проходившие лечение в ОРИТ были разделены на группы по времени пребывания, в контрольной группе их количество составило 19 человек (23,2%), а в основной 18 человек (19,1%). Процентное соотношение в зависимости от длительности лечения в ОРИТ представлено в Таблице 28.

Таблица 28

Количество койко-дней, затраченный на лечение пациентов в ОРИТ в группах сравнения.

Койко-дней проведенных в ОРИТ.	Контрольная группа (n=19)	Основная группа (n=18)	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
до 10 дней	4 (21,1%)	10 (55,5%)	1,985	1,276	p>0,05
11 – 15 дней	9(47,4%)	5 (27,8%)	1,914	1,219	p>0,05
более 15 дней	6 (31,6%)	3 (16,7%)	1,536	0,804	p>0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

В свою очередь среди пациентов в основной группе не было ни одного случая нахождения в ОРИТ по причине эрозивно-язвенного желудочно-кишечного кровотечения зафиксировано не было, тогда как в контрольной группе в 5 случаях (26,3%) показанием для перевода в ОРИТ служило ухудшение состояния на фоне желудочно-кишечного кровотечения. Причинами для перевода в ОРИТ пациентов в основной группе явились дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, причинами которых явилось прогрессирование септического процесса и развитие полиорганной недостаточности на фоне системной воспалительной реакции. Нахождение пациента на лечении в ОРИТ

является наиболее затратным для любого медицинского учреждения, таким образом сокращение количества койко-дней, проведенных пациентом в ОРИТ является экономически выгодным.

Нами было проанализировано количество затраченных в группах сравнения трансфузионных сред. Для гемотрансфузии как в основной, так и в контрольной группах были применены 2 вида компонентов крови – это эритроцитарная масса с целью коррекции дефицита переносчиков кислорода и свежезамороженная плазма (СЗП) для коррекции гемостаза. В контрольной группе 17 (20,7%) больным была выполнена гемотрансфузия, причем 12 (70,6%) из них на фоне клиники развившегося желудочно-кишечного кровотечения. В остальных случаях показаниями для гемотрансфузии послужила хроническая анемия тяжелой степени и необходимость коррекции гемостаза. В основной группе гемотрансфузии осуществлялись 11 (11,7%) пациентам и только в 1 случае (9,1%) это было выполнено на фоне развившегося желудочно-кишечного кровотечения.

Данные о количестве затраченных компонентов крови на лечение пациентов в группах сравнения приведены в Таблице 29 и в Таблице 30.

Таблица 29

Количество затраченных компонентов крови на лечение пациентов в группах сравнения.

Трансфузионная среда	Контрольная группа (количество гемаконов)		Основная группа (количество гемаконов)	
	всего затрачено	при кровотечении	всего затрачено	при кровотечении
Свежезамороженная плазма	26 шт.	17 шт.(65,4%)	12 шт.	2шт. (16,6%)
Эритроцитарная масса	19 шт.	13 шт.(68,4%)	14 шт.	2шт. (14,3%)

Статистическая обработка количества затраченных компонентов крови на лечение пациентов в группах сравнения

Трансфузионная среда	всего затрачено			при кровотечении		
	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Свежезамороженная плазма	8,848	7,788	p<0,01	15,740	13,868	p<0,01
Эритроцитарная масса	1,970	1,464	p>0,05	10,583	8,896	p<0,01

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Обращает на себя внимание, что количество человек в основной группе было на 14% больше, но при этом количество затраченных трансфузионных сред в контрольной группе был больше в 1,7 раза. При этом больше половины СЗП (65,4%) и эритроцитарной массы (68,4%) было перелито пациентам с клиникой развившегося желудочно-кишечного кровотечения. При проведении математических подсчетов получилось, что средний расход СЗП в контрольной группе составил 0,32 дозы на человека, эритроцитарной массы 0,23 дозы. В основной группе данные показатели оказались ниже и составили 0,13 дозы на человека по СЗП и 0,15 дозы по эритроцитсодержащим средам, что соответственно в 2,5 и 1,5 раза меньше ($\chi^2_{\text{эмп.}} > 3,841$, $p < 0,01$).

В ходе исследования нами было зарегистрировано статистически значимое снижение частоты развития эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечений. В основной группе количество случаев ЖКК снизилось до 4 (4,3%) по сравнению с контрольной группой, где зарегистрировано 15 (18,3%) кровотечения ($\chi^2_{\text{эмп.}} > 3,841$, $p < 0,01$) (Таблица 31).

Количество эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечений в группах сравнения.

Результаты лечения	Желудочно-кишечное кровотечение - нет	Желудочно-кишечное кровотечение - да	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Основная группа (n=94)	90 (95,7%)	4 (4,3%)	8,961	7,563	p<0,01
Контрольная группа (n=82)	67 (81,7%)	15 (18,3%)			

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

За благоприятный исход было принято состояние, при котором желудочное кровотечение не развивалось за время нахождения в стационаре, а неблагоприятным - наличие кровотечения. Были просчитаны статистически значимые параметры для исходов применения профилактики:

$$\text{ЧИК} = 67 / (67 + 15) = 0,82$$

$$\text{ЧИЛ} = 90 / (90 + 4) = 0,96$$

$$\text{ПОП} = (0,96 - 0,82) / 0,82 \times 100\% = 17,1 \%$$

$$\text{ПАП} = 0,96 - 0,82 \times 100\% = 14\%$$

$$\text{ЧНИК} = 15 / (27 + 31) = 0,18$$

$$\text{ЧНИЛ} = 4 / (90 + 4) = 0,04$$

$$\text{СОР} = (0,04 - 0,18) / 0,18 \times 100\% = 77,8\%$$

$$\text{САР} = (0,04 - 0,18) \times 100\% = 14\%$$

Из приведенных расчетов видно, что выполнение пациентам комплекса медикаментозной профилактики, основанного на анализе факторов риска, обладает выраженным влиянием на частоту возникновения эрозивно-язвенных

гастро-дуоденальных кровотечений у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов. Применение лекарственных средств, направленных на защиту слизистой верхних отделов ЖКТ от агрессивных факторов, а так же снижение по показаниям кислотопродуцирующей функции слизистой желудка, приводит снижению относительного риска возникновения желудочно-кишечных кровотечений на 77,8%

Приводим клинические наблюдения пациентов из основной группы:

Пациентка М., 73 лет, 12.05.2014г была госпитализирована в гнойно-хирургическое отделение №2 клиники пропедевтической хирургии в плановом порядке с направительным диагнозом: Глубокая инфекция эндопротеза левого тазобедренного сустава, свищевая форма? При поступлении пациентка предъявляла жалобы на наличие свищевого хода на левом бедре с гнойным отделяемым, боли в проекции эндопротеза, усиливающиеся при опоре на левую нижнюю конечность. Из анамнеза заболевания выяснено, что в январе 2013 года было выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. В декабре 2013 года вскрыта флегмона левого бедра, рана заживала вторичным натяжением. В результате проведенного лечения у пациентке на левом бедре сформировался свищ (Рисунок 14) с умеренным сукровично-гнойным отделяемым.



Рисунок 14. Пациентка М, 73 лет. Диагноз: Глубокая инфекция эндопротеза левого ТБС, свищевая форма. Внешний вид раны области оперативного вмешательства.

Пациентка длительное время страдает ревматоидным полиартритом, на фоне чего и развилась патология левого тазобедренного сустава, приведшая к оперативному вмешательству. По фоновому заболеванию принимает гормональную терапию глюкокортикостероидами (преднизолон 5 мг по 1,5 таблетки утром). Регулярно у ревматолога не наблюдается, корректирует дозы преднизолона самостоятельно. Дополнительно из сопутствующих заболеваний выявлено наличие ИБС. ССН II ф.к. НШ. II ф.к. по NYHA. Атеросклероз аорты и ее ветвей, церебральный атеросклероз. Транзиторные ишемические атаки дважды в 2013 г. Постоянно получает антиагрегантную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг в сутки перед сном). С целью анальгезии принимает таблетированные НПВС в количестве 2-4 таблетки в сутки. Профилактику эрозивно-язвенных поражений слизистой ЖКТ амбулаторно не проводила.

С целью дообследования и верификации диагноза пациентке была выполнена напряженная фистуллография водорастворимым контрастом визипак 320 (320мг/мл) по методу, предложенному в клинике пропедевтической хирургии (Рисунок 15).



Рисунок 15. Выполнение напряженной фистуллографии пациентке М. 73 лет, по методу предложенному в клинике пропедевтической хирургии

При проведении исследования выявлено затекание контраста в полость эндопротеза, диагноз подтвержден (Рисунок 16).

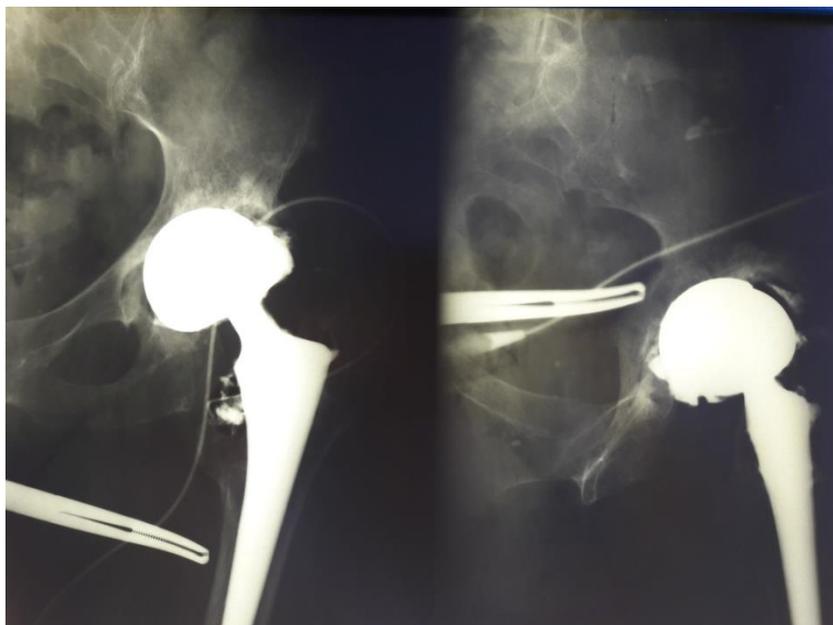


Рисунок 16. Фистуллография области левого тазобедренного сустава пациентке М. 73 лет.

В первые сутки от момента поступления пациентке выполнен забор отделяемого по свищу на бактериологическое исследование. Пациентке запланировано выполнение оперативного вмешательства, начата медикаментозная терапия. В плане антибиотикотерапии эмпирически назначен препарат цефтриаксон 2,0 в/м 2 раза в день.

При проведении оценки риска развития желудочно-кишечного кровотечения при помощи приложения «Программа прогнозирования риска возникновения гастродуоденальных кровотечений и принятия решений по их профилактике» учитывался предполагаемый объем оперативного вмешательства. В результате полученная СБРРК оказалась 29 баллов, что превышает пороговое значение и говорит о высоком риске развития желудочно-кишечного кровотечения, пациентка включена в основную группу исследования. В плане профилактики развития желудочно-кишечного кровотечения пациентке М. назначено омепразол по 40 мг 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат по 240 мг 2 раза в день за 30 мин до еды.

Утром 13.05.2014 пациентке выполнена ЭГДС, на которой выявлено наличие 2х дефектов слизистой в антральном отделе желудка по передне-верхней

поверхности (рисунок 17) и задней стенке. Дно дефектов покрыто фибрином, признаков кровотечения нет.

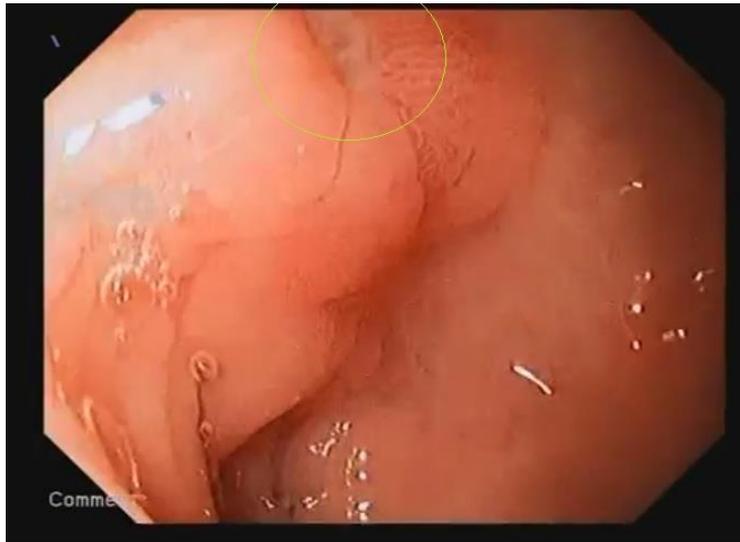


Рисунок 17. ЭГДС пациентки М. 73 года. Язвенный дефект слизистой антрального отдела желудка по передне-верхней поверхности.

Выполнена щипковая биопсия слизистой (рисунок 18) на морфологию и обсемененность *Helicobacter pylori*, а так же выполнено исследование кислотопродуцирующей функции обкладочных клеток слизистой желудка с применением разработанного устройства - выявлена гиперхлоргидрия с сохранением ощелачивающей функции антрального отдела желудка.



Рисунок 18. ЭГДС пациентки М. 73 года. Состояние слизистой после выполнения щипковой биопсии.

16.05.2014 по результатам бактериологического исследования в отделяемом по свищу обнаружен *Staphylococcus aureus* 10^6 КОЕ, чувствителен к цефтриаксону. По результатам цитологического исследования обсемененность слизистой желудка *Helicobacter pylori* 1 степени, эрадикационная терапия не назначалась.

14.05.2014 выполнено оперативное вмешательство – ревизия, санация полости эндопротеза, наложение аппарата вакуумной терапии (Рисунок 19).



Рисунок 19. Пациентка М. 73 лет, Вид области оперативного вмешательства, 2-е сутки после наложения аппарат вакуумной терапии.

Пациентке на 7 сутки после наложения аппарата вакуумной терапии выполнена этапное оперативное вмешательство - ВХО раны бедра, наложены вторичные швы.

При контрольной ЭГДС, выполненной на 10е сутки, дефект слизистой на задней стенке антрального отдела желудка эпителизировался полностью, дефект на передне-верхней поверхности антрального отдела с явной положительной динамикой - уменьшился в размерах, дно очистилось, признаки воспаления вокруг отсутствовали (Рисунок 20).

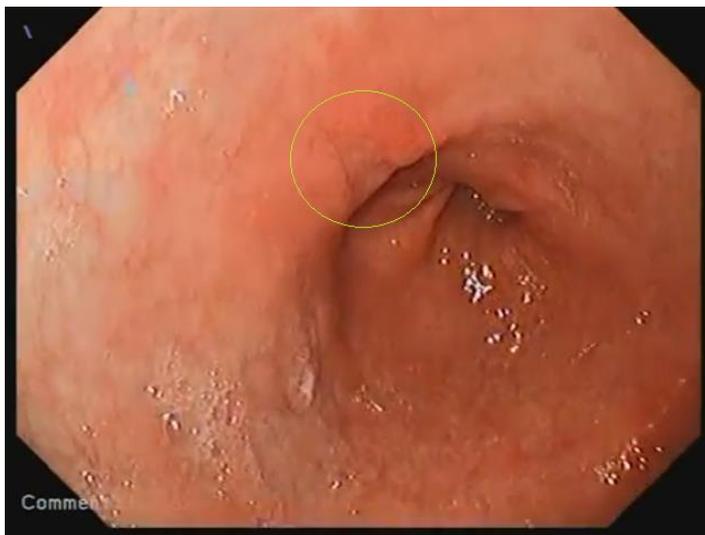


Рисунок 20. ЭГДС пациентки М., 73 года. Язвенный дефект слизистой антрального отдела желудка по передне-верхней поверхности на 10е сутки.

На 14е сутки после ВХО швы сняты полностью, рана зажила первичным натяжением. На 25е сутки лечения пациентки М. дефектов кожного покрова на левом бедре нет, боли не беспокоят, опороспособность левой нижней конечности сохранена. Выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание в поликлинике по месту жительства с рекомендациями.

Пациент Л., 52 лет, 05.11.2014г был госпитализирован в гнойно-хирургическое отделение №2 клиники пропедвтической хирургии в плановом порядке с направительным диагнозом: Декубитальная язва правого бедра V ст. по Балич-Когану. Хронический контактно-компрессионный остеомиелит правой бедренной кости. Нижний двухсторонний парапарез с нарушением функции тазовых органов по типу задержки. При поступлении пациент предъявлял жалобы на наличие дефекта кожного покрова на правом бедре с сукровично-гнойным отделяемым, периодически возникающую лихорадку. Из анамнеза заболевания выяснено, что в 2006 году, в результате огнестрельного ранения получил травму поясничного отдела позвоночника с развитие клиники повреждения спинного мозга. Оперирован в экстренном порядке, инородное тело извлечено. В результате травмы развилось стойкое нарушение функции нижних конечностей в виде нижнего двустороннего парапареза с нарушением функции тазовых органов по

типу задержки. В 2008 году с целью постоянного мочеотведения наложена эпицистостома, после чего с частотой 2-3 раза в год у пациента начали возникать явления пиелонефрита. По данной причине у пациента развилась хроническая почечная недостаточность. На момент госпитализации у пациента имеется хронический пиелонефрит, вне обострения. ХПН III. С момента травмы пациент находится на постельном режиме, самостоятельно не передвигается, средства реабилитации и профилактики не применяет. В 2011 году впервые на правом бедре возник дефект кожного покрова (Рисунок 21). Лечился консервативными методами амбулаторно, выполнял наложение мазевых повязок – без выраженного эффекта.



Рисунок 21. Пациент Л., 52 лет. Диагноз: Декубитальная язва правого бедра V ст. по Балич-Когану. Вид перед оперативным вмешательством.

Из сопутствующих заболеваний выявлено наличие хронического панкреатита с обострениями ежегодно от 1 до 3 раз. Периодически пациента беспокоят боли в брюшной полости, локализующиеся в верхних отделах живота, чаще в эпигастрии, чувство жжения за грудиной после погрешности в диете. Боли чаще беспокоят в осенне-весенний период. В 1995 году при периодическом медицинском осмотре впервые была выявлена язва ЛДПК, получал консервативную терапию с положительным эффектом. Профилактику эрозивно-

язвенных поражений слизистой ЖКТ амбулаторно не проводил, обострения 1 раз в 2-3 года.

В первые сутки от момента поступления пациентке выполнен забор отделяемого из раны на бактериологическое исследование. Пациенту запланировано выполнение оперативного вмешательства, начата медикаментозная терапия. В плане антибиотикотерапии эмпирически назначен препарат цефтриаксон 1,0 в/м 2 раза в день.

При проведении оценки риска развития желудочно-кишечного кровотечения при помощи приложения «Программа прогнозирования риска возникновения гастродуоденальных кровотечений и принятия решений по их профилактике» учитывался предполагаемый объем оперативного вмешательства. В результате полученная СБРРК оказалась 26 баллов, что превышает пороговое значение и говорит о высоком риске развития желудочно-кишечного кровотечения, пациент включен в основную группу исследования. В плане профилактики развития желудочно-кишечного кровотечения пациенту Л. назначено омепразол по 40 мг 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат по 240 мг 2 раза в день за 30 мин до еды.

Утром 06.11.2014г. плане дообследования пациенту выполнена эзофагогастродуоденоскопия. Во время исследования выполнена щипковая биопсия слизистой на морфологию и обсемененность *Helicobacter pylori*, а так же выполнено исследование кислотопродуцирующей функции обкладочных клеток слизистой желудка с применением разработанного устройства, выявлена гиперхлоргидрия с нарушением ощелачивающей функции антрального отдела желудка. При осмотре на слизистой выявлено наличие множественных поверхностных дефектов слизистой ЛДПК (Рисунок 22).



Рисунок 22. ЭГДС пациента Л., 52 года. Множественные поверхностные дефекты слизистой ЛДПК под фибрином.

На нижней стенке в зоне привратника визуализирован округлый дефект слизистой около 0,6 см в диаметре (Рисунок 23). Дно дефектов покрыто фибрином, признаков кровотечения нет.

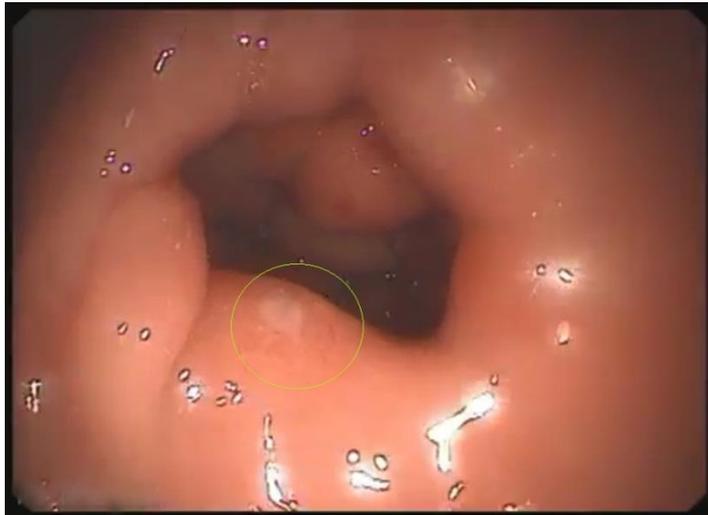


Рисунок 23. Эндофото пациента Л., 52 года. Язва зоны привратника.

07.11.2014 выполнено оперативное вмешательство – иссечение декубитальной язвы, секвестрнекрэктомия бедренной кости (рисунок 24), пластика дефекта перемещенным кожно-подкожно-мышечным лоскутом (Рисунки 25).

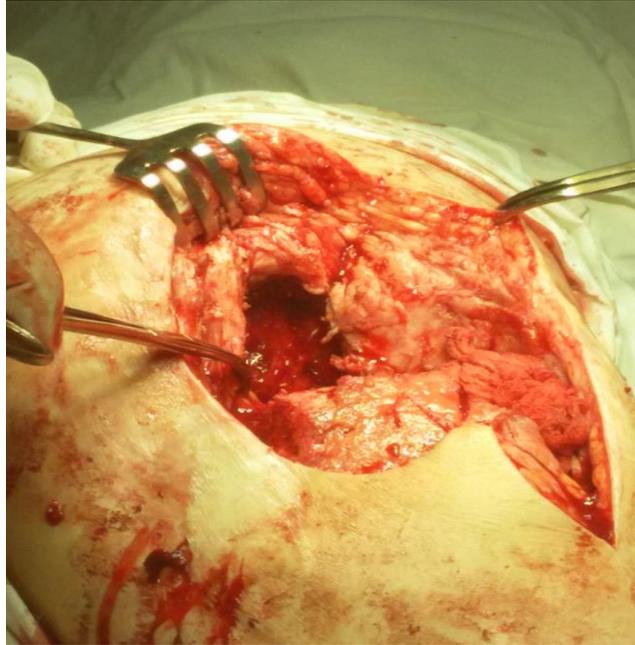


Рисунок 24. Пациент Л., 52 лет. Этап оперативного вмешательства – выполнение секвестрэктомии бедренной кости

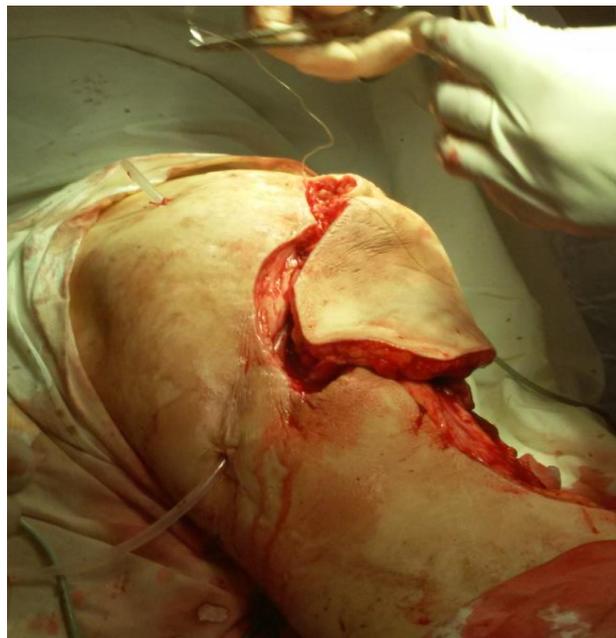


Рисунок 25. Пациент Л., 52 лет. Этап оперативного вмешательства – пластика дефекта перемещенным кожно-подкожно-мышечным лоскутом

08.11.2014 по результатам бактериологического исследования в отделяемом по свищу обнаружен *Acinetobacter baumannii* 10^6 КОЕ и *Pseudomonas aeruginosa* 10^4 КОЕ, оба микроорганизма слабо чувствительны к цефтриаксону, высокая чувствительность к фторхинолонам. По результатам цитологического исследования обсемененность слизистой желудка *Helicobacter pylori* 3 степени. На

основании полученных данных выполнена смена антибактериальной терапии: амоксициллин - по 1000 мг 2 раза в день; левофлоксацин - 500 мг 2 раза в день.

При контрольной ЭГДС на 10 сутки дефекты слизистой желудка (Рисунок 26) и ЛДПК (Рисунок 27) эпителизировались полностью.



Рисунок 26. ЭГДС пациента Л., 52 года. Вид слизистой пилорической зоны желудка на 10е сутки после первичной ЭГДС



Рисунок 27. ЭГДС пациента Л., 52 года. Вид слизистой ЛДПК на 10е сутки после первичной ЭГДС

На 20е сутки после оперативного вмешательства швы сняты полностью, рана зажила первичным натяжением (Рисунок 28).



Рисунок 28 Пациент Л., 52 года. Вид области оперативного вмешательства на 25-е сутки лечения.

На 25-е сутки лечения пациента Л. дефектов кожного покрова на правом бедре нет. Выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание в поликлинике по месту жительства с рекомендациями.

Из представленных примеров наглядно видно, что применение комплекса профилактических мер, основанных на прогнозировании гастро-дуоденальных кровотечений, позволяет своевременно начать терапию эрозивно-язвенной патологии верхних отделов ЖКТ. Назначение медикаментозной терапии данной патологии, основанной на прогнозировании развития ЖКК по факторам риска, дало возможность воздействовать на результаты лечения пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов, находящихся в группе риска.

При сравнении результатов лечения основной и контрольной групп обращает на себя внимание снижение летальности в основной группе исследования ($\chi^2_{эмп.} > 3,841$, $p < 0,01$) За неблагоприятный исход, в данном случае, была принята смерть пациента в стационаре, благоприятным исход считался, если пациент оставался жив до момента выписки из стационара. Количественные показатели летальности в группах сравнения представлены на Таблице 32.

Летальность среди пациентов в группах сравнения.

Результаты лечения	Выздоровление	Летальный исход	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Основная группа (n=94)	86(91,5%)	8 (8,5%)	1,6298	1,0792	p>0,05
Контрольная группа (n=82)	70 (85,4%)	12(14,6%)			

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Просчитаны статистически значимые параметры для исходов применения профилактики:

$$\text{ЧИК} = 70/(70+12) = 0,86$$

$$\text{ЧИЛ} = 86/(86+8) = 0,92$$

$$\text{ПОП} = (0,92 - 0,86) / 0,86 \times 100\% = 7,0\%$$

$$\text{ПАП} = (0,92 - 0,86) \times 100\% = 6,0\%$$

$$\text{ЧНИК} = 8/(50 + 8) = 0,14$$

$$\text{ЧНИЛ} = 8/(86 + 8) = 0,08$$

$$\text{СОР} = (0,08 - 0,14) / 0,14 \times 100\% = 42,9\%$$

$$\text{САР} = (0,08 - 0,14) \times 100\% = 6\%$$

Из приведенных расчетов видно, что выраженного влияния на смертность применяемая медикаментозная профилактика эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечений не оказывает, хотя относительное снижение риска неблагоприятного исхода составляет 42,9%. Данные показатели можно объяснить тем, что в категории исследуемых больных желудочно-кишечные кровотечения не являются ведущей причиной летальных исходов, а в ходе работы не было зарегистрировано ни одного случая смерти пациента на высоте кровотечения. У пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов

смертность в большей степени зависит от основного заболевания и осложнений, связанных с ним. Так все 100% летальных случаев в основной группе вообще пришлось на пациентов, у которых явлений эрозивно-язвенного желудочно-кишечного кровотечения не было зафиксировано вовсе.

Лечение пациентов в контрольной и основной группах проходило в различные временные интервалы, при наличии разных источников финансирования. При первичном анализе отмечено значительное различие финансовых затрат в группах наблюдения, что обусловлено не столько результатом внедрения профилактики эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечений, сколько параклиническими аспектами. За время проведения исследования подверглась изменению система финансирования медицинских учреждений, так в 2013 году в практику введено такое понятие как клинко-статистическая группа (КСГ), которое используется для возмещение расходов медицинского учреждения по законченному случаю.

В дальнейших расчетах, чтобы скорректировать несоответствие экономических затрат на лечение в контрольной и основной группах мы ориентировались на стоимость медицинских услуг на 2017 год. Таким образом, нам удалось исключить из исследования причины, не связанные с изучаемой проблемой. При расчете затрат на лечение пациентов в группах сравнения учитывали стоимость одного койко-дня лечения в отделении гнойной хирургии, стоимость одного койко-дня лечения в ОРИТ. Также дополнительно анализировали средняя стоимость лекарственных препаратов, затраченных на проведение профилактики эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений, а так же стоимость лечения возникшего в стационаре кровотечения. При исследовании экономической эффективности примененного метода профилактики учитывалось увеличение стоимости диагностического компонента, за счет выполнения ЭГДС с определением кислотопродуцирующей функции обкладочных клеток желудка и выполнение исследования на обсемененность слизистой *Helicobacter pylori*.

Для начала следует привести примеры финансово-экономических затрат, которые были одинаковыми в обеих группах наблюдения. Так на 2017 год

стоимость 1 койко-дня в хирургическом отделении с учетом повышающего коэффициента в 1,4 составляет 3657 рублей, 1 койко-день в ОРИТ значительно превышает стоимость лечения в любом другом отделении и составляет 13878 рублей.

Увеличение стоимости лечения в группах сравнения происходило за счет выполнения дополнительных, не предусмотренных по многим отраслевым стандартам, диагностических методов. Как в контрольной так и в основной группе применялась эзофагогастродуоденоскопия. Отличия были в том, что основной группе в 87 случаях эндоскопическое исследование выполнялось дважды за госпитализацию, с разницей в 10-14 дней и составило 1,8 исследования на человека. При анализе историй болезни в контрольной группе количество эндоскопических исследований оказалось меньше чем в основной и составило 0,6 на человека. Стоимость 1 процедуры ЭГДС в системе ОМС составляет 512,34 рубля, цитологическое исследование биоптата слизистой желудка 294,51 рубля. Стоимость красителя конго-рот, используемого для определения кислотопродуцирующих зон слизистой желудка, составляет 150 рублей за 1 грамм сухого вещества. В стандартном разведении 2:1000 1 мл раствора стоит 0,3 рубля, что незначительно увеличивает стоимость выполнения ЭГДС и может не учитываться при расчетах.

Достаточно затратным для любого медицинского учреждения является использование в лечении пациентов препаратов крови. Так, стоимость 1 литра свежезамороженной каратинизированной плазмы составляет 18206 рублей. Стоимость 1 литра эритроцитсодержащих препаратов колеблется в широком диапазоне цен от 9585 до 29075 рублей. В расчетах мы использовали стоимость эритроцитарной взвеси с удаленным лейкоцитарным слоем (9585 рублей).

Из приведенной Таблицы 33 видно, что несмотря на то, что в основной группе назначение лекарственных препаратов, а также выполнение эзофагогастродуоденоскопии приводило к удорожанию оказания медицинской помощи пациентам, все же затраты оказались ниже чем в контрольной группе на 17,2%.

Средняя стоимость лечение в пациентов группах сравнения.

	Контрольная группа, руб. (n=82)	Основная группа, руб. (n=94)	t-критерий Стьюдента	Уровень значимости (p)
Средняя стоимость лечения 1 пациента	87831,1	72745,8	11,781	p=0,048

Примечание: t критич. =1,975 при уровне значимости p=0,05 (f= 174)

Поскольку стоимость лечения пациента в стационаре определяется не только и не столько назначаемыми лекарственными средствами, при проведении расчетов выявлено явное положительное влияние проводимой профилактики на финансово-экономическую деятельность стационара.

Подводя итог выше сказанному, результативность примененного комплекса профилактических мероприятий, основанного на прогнозировании вероятности возникновения ЖКК по факторам риска, можно считать доказанной, как со стороны клинической практики, так и со стороны экономической эффективности. Проведенные математические расчеты подтверждают состоятельность предложенного подхода с позиции доказательной медицины. Учитывая в прогнозировании широкий спектр факторов риска развития эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений, нам удалось повлиять на результаты лечения в группе риска у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей костей и суставов. Это проявляется, в первую очередь, в снижении летальности и уменьшении количества эпизодов ЖКК у данной категории больных.

Несмотря на удорожание лечения за счет применения дополнительных методов исследования, снижение среднего койко-дня и койко-дня лечения в ОРИТ, а также уменьшение количества дорогостоящих компонентов крови, приводят к общему снижению средней стоимости медицинской услуги.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного научного исследования, посвященного проблематике возникновения эрозивно-язвенных кровотечений у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов, был изучен вопрос прогнозирования риска развития и дифференциального подхода к назначению медикаментозной профилактики гастро-дуоденальных кровотечений в стационаре.

При изучении литературы по теме желудочно-кишечных кровотечений мы отметили, что основная масса авторов уделяет внимание прогнозированию риска рецидива уже развившегося желудочно-кишечного кровотечения, а работ по их профилактике среди пациентов отделения гнойной хирургии нам не встретилось вовсе.

При анализе реальной клинической практики отмечено, что профилактика развития эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечений либо не проводится вовсе, либо назначается основываясь на интуиции лечащего врача и его клиническом опыте. При этом до сих пор используют H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов. Назначение медикаментозной профилактики проводится без связи с уровнем кислотопroduкции слизистой желудка и инфицированностью *Helicobacter pylori*.

Первым этапом, во время изучения актуальности данного вопроса был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении клиники пропедевтической хирургии Клиник СамГМУ и хирургическом отделении №2 ГБУЗ СО Самарская городская клиническая больница №8 за период с 2010 по 2012 год. Из всей массы вычленена группа пациентов в количестве 110 человек, которым по тем или иным причинам была выполнена ЭГДС, они составили группу, которой было присвоено название «группа ретроспективного анализа». У 33 из этих 110 пациентов при эндоскопическом исследовании были верифицированы признаки желудочно-кишечного кровотечения, что и послужило показанием для назначения противоязвенной и гемостатической терапии. Обращало на себя внимание, что не редко развитие желудочно-кишечного кровотечения приводило к декомпенсации

фоновых заболеваний, переводу пациента в ОРИТ(26,3% случаев), а в 3 (20,0%) случаях из 15 эпизодов кровотечений в контрольной группе было выполнено оперативное вмешательство с целью гемостаза.

На основании литературных данных мы выделили все возможные факторы риска развития эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений. При сопоставлении их с данными, полученными при изучении группы ретроспективного анализа, нам удалось определить перечень факторов, которые возможно было проследить по историям болезней пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов. Эти факторы риска были сведены в единую таблицу.

Следующим этапом мы подвергли сформулированные факторы риска экспертной оценке. Экспертам было предложено присвоить каждому из факторов риска балльное значение от 0 до 10, основываясь на собственном опыте. В оценке принимали участие сотрудники хирургических кафедр ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России в должности не ниже ассистента, имеющие ученое звание доктора или кандидата медицинских наук, а также практикующие врачи-хирурги с высшей квалификационной категорией, имеющие опыт работы в ургентной хирургии не менее 10 лет.

Согласно полученным балльным оценкам факторов риска экспертами, были проанализированы клинические случаи 110 пациентов из группы ретроспективного анализа. На основании полученного массива клинических данных для каждого пациента были вычислены суммы баллов по 23 шкалам, соответствующим количеству экспертов. В результате для каждого пациента получено 23 переменные, соответствующие набранным баллам по шкалам оценок различных экспертов.

Основываясь на имеющиеся верифицированные данные о возникновении кровотечения или его отсутствии, методом ROC-анализа мы оценили качество распознавания риска развития кровотечения у пациентов (соотношение чувствительности специфичности). Методом дискриминантного анализа определили оптимальное соотношение чувствительности и специфичности для значения суммы баллов, полученной при оценке факторов риска развития

эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений и соответствующее ему балльные значения для каждого из факторов. Сумма баллов, которому соответствовало данное оптимальное соотношение было предварительно определено как пороговое и соответствовало чувствительности (Se) = 0,85, специфичности (Sp) = 0,7.

В дальнейшем, при решении вопроса о назначении медикаментозной профилактики развития желудочно-кишечного кровотечения, мы руководствовались следующими соображениями. Риск для жизни и здоровья пациента при возникновении ЖКК гораздо выше риска осложнений, связанных с проведением медикаментозной профилактики. Поэтому пороговое значение суммы баллов риска развития кровотечения было понижено до уровня, при котором все пациенты с верифицированным эрозивно-язвенным желудочно-кишечным кровотечением из группы ретроспективного анализа набирали пороговое значение. Полученному пороговому значению соответствует показатель чувствительности $Se = 0,95$, но при этом специфичность снижается до уровня $Sp = 0,61$, что было расценено нами как допустимое для клинической практики и проведения дальнейшего исследования.

На основании полученных результатов математического анализа, коллективом авторов ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России была разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ «Программа прогнозирования риска возникновения гастро-дуоденальных кровотечений и принятия решений по их профилактике».

Для оценки клинической эффективности разработанного алгоритма выявления пациентов с высоким риском развития эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений и применения медикаментозной профилактики, разработанная программа была применена в проспективной части исследования. Клинические данные всех пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов конечностей, поступавших на лечение в хирургическое отделение №2 клиники пропедевтической хирургии Клиник СамГМУ в период с января 2014 по декабрь 2015 года, анализировали при помощи разработанной программы для ЭВМ. В результате, с учетом исключения 7 человек из

исследования, за этот временной интервал было отобрано 94 пациента, сумма баллов риска развития кровотечения у которых превысила пороговое значение, они и составили основную группу.

На следующем этапе нашего исследования 987 клинических наблюдений за пациентами, находившимися на лечении в хирургическом отделении №2 клиники пропедевтической хирургии с января 2011 года по декабрь 2012 года мы подвергли анализу при помощи программы ЭВМ «Программа прогнозирования риска возникновения гастро-дуоденальных кровотечений и принятия решений по их профилактике». Выделена группа из 82 человек, сумма баллов риска развития кровотечения у которых превысила пороговое значение. Эти пациенты составили контрольную группу.

Всем пациентам в основной группе была проведено дообследование, не предусмотренное профильными стандартами оказания медицинской помощи, а также медикаментозная профилактика возникновения эрозивно-язвенного желудочно-кишечного кровотечения. За основу была принята стандартная четырехкомпонентная схема противоязвенной терапии, включающая в себя препараты снижающие кислотность, гастропротекторы и препараты для эрадикации *Helicobacter pylori*. Вариационные изменения в схему вносились в каждом случае индивидуально в зависимости от клинической картины. При выборе схемы профилактики ЖКК в основной группе основывались на данных, полученных при эзофагогастродуоденоскопии в комплексе с хромогастроскопией и верификацией обсемененности слизистой *Helicobacter pylori*. Для контроля схемы профилактики ЖКК одним из определяющих факторов явилось определение кислотопродуцирующей функции обкладочных клеток слизистой желудка. Достоверную информацию о кислотопродукции слизистой желудка позволяет получить метод хромогастроскопии с красителем конго-рот. С целью повышения эффективности хромогастроскопии было разработано, запатентовано и применено на практике универсальное устройство порционной подачи красителя для хромогастроскопии при эндоскопическом исследовании.

Все эндоскопические исследования в основной группе были выполнены в эндоскопическом отделении Клиник СамГМУ. Эффективность применения

разработанного устройства была оценена по нескольким параметрам. Они включали хронометрию хромокопии (сократилось на $12,5 \pm 6,5$ секунд), хронометрию эзофагогастродуоденоскопии в целом (сократилось на 7,8%) и учет среднего расхода красителя на исследование (снизился на 4 ± 2 мл). Также, специалисты, принимавшие участие в обследовании пациентов, имели возможность сравнить эффективность и удобство использования разработанного устройства, поскольку для выполнения хромогастроскопии применяли его на ряду со стандартной методикой.

Проведен сравнительный анализ результатов лечения в основной и контрольной группах, соотнесены между собой данные историй болезней у пациентов с системной медикаментозной профилактикой эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений и без нее. На фоне проводимой профилактики отмечено сокращение среднего койко-дня, затраченного на лечение пациентов в стационаре с $16,2 \pm 5,8$ до $14,6 \pm 6,1$ койко-дня, а так же среднего койко-дня проведенного пациентами в ОРИТ с $11,7 \pm 4,3$ до $8,3 \pm 3,5$ койко-дня. Произошло сокращение использования компонентов крови в основной группе по сравнению с контрольной, так расход свежезамороженной плазмы уменьшился в 2,5 раза, а эритроцитсодержащих компонентов в основной группе использовано в 1,5 раза меньше ($\chi^2_{\text{эмп.}} > 3,841$, $p < 0,01$).

Также в группах сравнения отмечали снижение смертности. В процентном соотношении относительное снижение риска смертности в основной группе на фоне проведения медикаментозной профилактики было ощутимым (ПОП = 7,0%, СОР = 42,9%). Отдельно хочется напомнить, что в основной группе не потребовалось ни одного оперативного вмешательства с целью выполнения гемостаза на фоне желудочно-кишечного кровотечения, в то время как в контрольной группе в 3 (20,0%) случаях возникновения кровотечения из 15 пациенты были оперированы в экстренном порядке.

Наиболее показательным оказалось то, что произошло значительное снижение количества эпизодов эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечений на фоне применения медикаментозной профилактики. Назначение лекарственных препаратов, направленных на снижение кислотности, защиту

слизистой желудка и эрадикацию *Helicobacter pylori*, привели к сокращению частоты возникновения кровотечений в группе риска с 18,3% до 4,3%.

За положительный исход нами было взято состояние, когда у пациента на протяжении всей госпитализации не возникало признаков желудочно-кишечного кровотечения, в свою очередь неблагоприятным исходом считали клинически выявленное и или обнаруженное при дополнительном обследовании гастро-дуоденальное кровотечение. Повышение относительной пользы в основной группе, то есть увеличение частоты благоприятных исходов в исследуемой группе, по сравнению с контрольной (ПОП = 17,1%), а также снижение относительного риска развития эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений (COP = 77,8%) может трактоваться как хороший результат.

Примененная в работе этапность, дискриминантный и ROC-анализ, алгоритм создания программы для ЭВМ, могут быть с успехом применены для решения вопросов прогнозирования рисков кровотечений и других осложнений у различных групп пациентов.

Таким образом, предложенный комплекс профилактических мероприятий положительно влияет на лечение пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов. Своевременное назначение медикаментозной профилактики как клинико-статистические, так и фармако-экономические показатели лечения пациентов из группы риска. В сочетании с прогнозированием, основанным на факторах риска, предложенный комплекс позволяет эффективно воздействовать на патогенетическую основу развития данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов в прогнозировании риска развития эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений наиболее значимыми факторами риска являются: рецидивирующая язвенная болезнь в анамнезе, возраст старше 61 года, нахождение на ИВЛ более 48 часов и объем выполняемого оперативного вмешательства.

2. Предложенная программа для ЭВМ позволяет с чувствительностью 95% и специфичностью 61% определять группу риска и прогнозировать развитие эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов.

3. Разработанное устройство для подачи красителя при эндоскопической хромокопии удобно в использовании, обеспечивает равномерное орошение слизистой желудка при исследовании, что проявляется снижением расхода красителя в среднем на 4 ± 2 мл, сокращением времени проведения эзофагогастроскопии на $12,5\pm 6,5$ секунд.

4. Предложенная схема медикаментозной профилактики, предусматривающая превентивное назначение пациентам антисекреторных и антигеликобактерных препаратов в зависимости от результатов прогнозирования риска кровотечения и данных дополнительных методов исследования, позволяет по сравнению с результатами контрольной группы уменьшить количество используемых гемотрансфузионных сред – свежзамороженной плазмы в 2,5 раза, эритроцитсодержащих сред в 1,5 раза; сократить средний койко-день с $16,2\pm 5,8$ дня до $14,6\pm 6,1$ дня; снизить среднюю стоимость лечения на 17,2%, улучшив фармако-экономические показатели оказания медицинской помощи пациентам.

5. Разработанный комплекс мероприятий по прогнозированию и профилактике эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений у больных с гнойно-септической патологией мягких тканей, костей и суставов позволяет сократить количество эпизодов развившихся кровотечений с 18,3% до 4,3% (снижение относительного риска 77,8%), снизить летальность в основной группе до 8,5%. (снижение относительного риска 42,9%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При сборе анамнеза у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей костей и суставов необходимо уделять пристальное внимание выявлению факторов риска развития эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений.

2. Оценку факторов риска рекомендуется проводить при помощи «Программы прогнозирования риска возникновения гастро-дуоденальных кровотечений и принятия решений по их профилактике».

3. Пациентам с высоким риском развития эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений показано назначение медикаментозной профилактики на весь период нахождения в стационаре.

4. В плане дополнительных методов обследования пациентам рекомендуется выполнение эзофагогастроскопии с определением кислотопродуцирующей функции слизистой методом хромогастроскопии, а также определение обсемененности слизистой желудка *Helicobacter pylori* методом цитологического исследования биоптата слизистой.

5. Назначение групп лекарственных средств и подбор их дозировок при медикаментозной профилактике следует проводить в зависимости от данных о кислотопродуцирующей функции слизистой желудка и ее обсемененности *Helicobacter pylori*.

6. При выполнении хромогастроскопии, направленной на определение кислотопродуцирующей активности обкладочных клеток слизистой желудка, с целью повышения эффективности выполняемого исследования, рекомендуется при орошении слизистой красителем использовать устройство порционной подачи красителя для хромокопии при эндоскопическом исследовании.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Совершенствование малоинвазивных, и повышение информативности имеющихся методик обследования у пациентов с высоким риском развития ЖКК эрозивно-язвенного генеза, требует осуществление дальнейших разработок в этом направлении. Успешное применение в практической деятельности программного обеспечения для прогнозирования гастро-дуоденальных кровотечений у пациентов отделения гнойной хирургии, является основанием для его использования и оценки факторов риска развития ЖКК у пациентов в лечебных отделениях другого профиля. Представляется перспективным применение новых, основанных на оценке прогностической значимости факторов риска, схем профилактики эрозивно-язвенных гастро-дуоденальных кровотечений как у пациентов с гнойно-септической патологией мягких тканей костей и суставов, так и у иных когорт пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление.

АИС - абдоминальный ишемический синдром.

ВХО – вторичная хирургическая обработка.

ДПК – двенадцатиперстная кишка.

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение.

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

ИПП – ингибиторы протонной помпы.

ЛДПК – луковица двенадцатиперстной кишки.

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

ОАНК – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей.

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

ОЦК – объем циркулирующей крови.

ПАП - повышение абсолютной пользы.

ПОП - повышение относительной пользы.

САР - снижение абсолютного риска.

СБРРК - сумма баллов риска развития кровотечения.

СДС – синдром диабетической стопы.

СЗП - свежезамороженная плазма.

СОПЖ – синдром острого повреждения желудка.

СОР - снижение относительного риска.

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

ЧИК - частота благоприятных исходов лечения в контрольной группе.

ЧИЛ - частота благоприятных исходов лечения в исследуемой группе.

ЧНИК - частота неблагоприятных исходов лечения в контрольной группе.

ЧНИЛ - частота неблагоприятных исходов лечения в группе лечения.

ЭВМ – электронно-вычислительная машина.

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Султан, М.Х.М. Тактика лечения больных с костно-сосудистой травмой с учетом профилактики острой эрозивно-язвенной гастропатии [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / М.Х.М. Аль-Султан; Каф. фак. и эндоскоп. хирургии мед. фак. ФБГОУ «Кабард.-Балк. гос. ун-т им. Х.М. Бербекова». – Нальчик, 2012. – 155 с.: ил., табл.
2. Анестезиология и интенсивная терапия [Текст]: практ. рук. / Б.Р. Гельфанд, П.А. Кириенко, Т.Ф. Гриненко [и др.]; под общ. ред. Б.Р. Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006. – 576 с.
3. Антонов, О. Возможности эндоскопического лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений [Текст] / О. Антонов // Врач. – 2013. – №1. – С. 6–8.
4. Антонян, В.В. Состояние вегетативного статуса и его коррекция в комплексном лечении больных эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Антонян ; ГОУ ВПО «Астрахан. гос. мед. акад. МЗ и СР РФ». – Астрахань, 2011. – 46 с.
5. Аргунова, И.А. Симптоматические гастродуоденальные язвы (лекция для врачей общей практики) [Текст] / И.А. Аргунова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – № 3. – С. 125–134.
6. Ареф, А.Н.А. Профилактика и лечение острых эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у кардиохирургических больных [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н.А. Ареф; Рос. ун-т дружбы народов. – М., 2005. – 20 с.
7. Балаболкин, М.И. Диабетология [Текст] / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.

8. Баринов, Д.В. Электрогастроэнтерографические предикторы стресс-повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде у больных перитонитом [Текст] / Д.В. Баринов., А.В. Смолькина // Научный диалог: вопросы медицины. - СПб.: ЦНК МНИФ «Общественная наука». – 2017. - С. 6-8.
9. Батырова, А.Н. Роль стресса и адаптации в развитии эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта (обзорная статья) [Текст] / А.Н. Батырова, Г.С. Бердалина // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 1. – С. 7–8.
10. Белова, С.В. Оптимизация лечения эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с хирургической патологией гепатопанкреатодуоденальной зоны [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / С.В. Белова; Каф. госпит. хирургии в ГОУ ВПО Ульянов. гос. ун–та. – Ульяновск, 2010. – 125 с.: ил., табл.
11. Белоногов, Н.И. Осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и их хирургическое лечение [Текст] / Н.И. Белоногов, Е.Н. Валька, В.В. Янголенко // Медицинский альманах. – 2011. – № 2. – С. 68–71.
12. Березников, А.В. Экспертиза случаев оказания медицинской помощи при патологии желудочно-кишечного тракта [Текст]: учебное пособие / А.В. Березников, В.П. Конев, В.А. Ахмедов; МЗ и СР РФ, ГОУ ВПО «Омская гос. мед. акад.». – Омск, 2008. – 96 с.
13. Бовтрукевич, М.В. Методика расчета тестовых характеристик [Электронный ресурс] / М.В. Бовтрукевич, А.В. Киреенко, И.К. Сиртина // Научное сообщество студентов: Междисциплинарные исследования: сб. ст. по мат. III междунар. студ. науч.-практ. конф. № 3. – Режим доступа: https://sibac.info/sibac.info/sites/default/files/conf/file/stud_3_3.pdf, свободный. – Загл. с экрана (дата обращения: 21.08.17).

14. Боженков, О.Ю. Прогнозирование желудочно-кишечных кровотечений у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Ю. Боженков ; ГОУ ВПО «Дальневост. гос. мед. ун-т ФАЗ и СР», МУЗ ГКБ № 11 г. Хабаровска. – Хабаровск, 2007. – 30 с.
15. Васильев, Ю.В. Ингибиторы протонной помпы в терапии язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциируемых с нестероидными противовоспалительными препаратами [Текст] / Ю.В. Васильев // Фарматека. – 2005. – Т. 102, № 7. – С. 1–4.
16. Васильев, Ю.В. Терапия и профилактика эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциируемых со стрессовыми ситуациями [Текст] / Ю.В. Васильев // РМЖ. – 2010. – № 28. – С. 1728–1731.
17. Вачев, А.Н. Какое кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки следует считать рецидивным [Текст] / А.Н. Вачев, В.К. Корытцев, Т.В. Ларина // Хирургия. – 2010. – № 1. – С. 45–48.
18. Введенский, В.П. Эндоскопическая диагностика и лечение неварикозных кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта в остром периоде травматической болезни [Текст] / В.П. Введенский, В.В. Ключевский // Политравма. – 2007. – № 1. – С. 38–42.
19. Верхулецкий, И.Е. Лечение и профилактика острых эрозий, язв желудка и ДПК у больных острым панкреатитом [Текст] / И.Е. Верхулецкий, Ю.Г. Луценко // Украинский журнал хирургии. – 2008. – № 2. – С. 133–138.
20. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике [Текст] / Л.А. Верткин, А.В. Носова, В.А. Алисов [и др.] // Consilium Medicum. – 2013. – № 8. – С. 63–67.
21. Гаврищук, Я.В. Оптимизация профилактики и лечения желудочно-кишечных кровотечений у пострадавших с политравмами [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Я.В. Гаврищук; ФГОУ ВПО «Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова» МО РФ. – СПб., 2009. – 23 с.

22. Гатауллина, Э.З. Острые медикаментозные гастродуоденальные эрозивно-язвенные поражения в хирургической клинике [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Э.З. Гатауллина ; ГБОУ ВПО «Башк. гос. мед. ун-т» М-ва здравоохранения и соц. развития РФ. – Уфа, 2012. – 145 с.: ил., табл.
23. Гмир, С.В. Тактика лечения тяжелых язвенных желудочно-кишечных кровотечений у больных с высоким риском операции [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / С.В. Гмир; ФГБОУ ВПО «Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова» МО РФ. – СПб., 2011. – 205 с.: ил., табл.
24. Горбашко, А.И. Диагностика и лечение кровопотери. - М: Медицина, 1982. - 224 с.
25. Гостищев, В.К. Новые подходы к прогнозированию рецидивов острых гастродуоденальных язвенных кровотечений [Текст] / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев // Вестник Рос. АМН. – 2004. – № 10. – С. 26–29.
26. Гостищев, В.К. Оценка тяжести состояния больных при неотложных операциях в связи с высоким риском рецидива гастродуоденального язвенного кровотечения [Текст] / В.К. Гостищев, М. Евсеев, Г. Иваков // Врач. – 2007. – № 1. – С. 62–65.
27. Дашиев, Ц.Д. Ингибиторы протонной помпы в лечении больных со стрессовыми язвами [Текст] / Ц.Д. Дашиев, А.Н. Плеханов, А.И. Товаршинов // Вестник БГУ. – 2010. – № 12. – С. 20–21.
28. Джитава, И.Г. Новый алгоритм диагностики, профилактики и лечения острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта [Текст] / И.Г. Джитава, Г.О. Смирнова, А.В. Мартиросов // ЭИКГ. – 2011. – № 5. – С. 63–68.
29. Диагностика и лечение больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями [Текст] / В.Н. Репин [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – № 2. – С. 137–139.
30. Диагностика и хирургические методы лечения больных хронической абдоминальной ишемией [Текст] / Е.П. Кохан, С.А. Белякин, В.А. Иванов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – № 4. – С. 135–138.

31. Диагностическая и лечебная эндоскопия при желудочно-кишечных кровотечениях у пациентов с травмой костей таза и конечностей [Текст] / А.С. Ермолов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 1. – С. 4–9.
32. Ермолов, А.С. Гастродуоденальные кровотечения при критических состояниях [Текст] / А.С. Ермолов, Л.Ф. Тверитнева, Г.В. Пахомова // Хирургия. – 2004. – № 8. – С. 41–46.
33. Еров, С.А. Тактика при желудочно-кишечных кровотечениях у больных высокого операционного и анестезиологического риска [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / С.А. Егоров; [ГОУ ДПО «С.-Петерб. мед. акад. последиплом. образования Федер. агентства по здравоохранению и соц. развитию»]. – СПб., 2007. – 120 с.: ил., табл.
34. Ефименко, Н.А. Кровотечение из хронических гастродуоденальных язв: современные взгляды и перспективы лечения [Текст] / Н.А. Ефименко, М.В. Лысенко, В.Л. Асташов // Хирургия. – 2004. – № 3. – С. 56–60.
35. Заводиленко, К.В. Клеточное обновление в очагах кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка при атрофии и эрозивно-язвенных поражениях: (Биопсийное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.В. Заводиленко ; ГОУ ВПО «Омская гос. мед. акад. Росздрава». – Омск, 2006. – 18 с.
36. Звенигородская, Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: алгоритм диагностики и лечения [Текст] / Л.А. Звенигородская, Н.Г. Самсонова, А.С. Топорков // РМЖ. – 2010. – № 9. – С.544.
37. Зиновьев, Д.Ю. Редкие причины желудочно-кишечных кровотечений [Текст] / Д.Ю. Зиновьев, К.В. Ковалев, А.В. Климашевич // Хирургия. – 2003. – № 11. – С. 42–43.

38. Зитта, Д.В. Использование озонотерапии в профилактике острых эрозивно-язвенных поражений желудка в раннем послеоперационном периоде [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Д.В. Зитта ; ГОУ ВПО «Перм. гос. мед. акад.». – Пермь, 2005. – 144 с.: ил., табл.
39. Иваненко, А.А. Синдром хронической абдоминальной ишемии [Текст] / А.А. Иваненко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 1. – С. 37–43.
40. Игумнов, С.А. Стресс и стресс-зависимые заболевания [Текст] / С.А. Игумнов, В.А. Жебентяев. – СПб.: Речь, 2011. – 346 с.
41. Инфузионно-трансфузионная терапия в лечении больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [Текст] / Г.Р. Халикова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С.390–394.
42. Исследование гастропротекторной активности деанола ацеглумата при стрессе [Текст] / Е.В. Блинова, Д.С. Блинов, Т.С. Крупнова [и др.] // ВНМТ. – 2012. – № 3. – С. 37–38.
43. Ишмухаметов, П.А. Неотложная помощь при желудочно-кишечных кровотечениях у обожженных [Текст] / П.А. Ишмухаметов, С.Н. Хунафин, Д.М. Дмитриев // Неотложная хирургия: науч. альманах. – Ярославль, 2005. – Вып. 3. – С. 99–101.
44. К вопросу о целесообразности противоязвенной терапии у пациентов с травмами опорно-двигательного аппарата [Текст] / Р.Г. Кутателадзе, Д.М. Пешков, О.А. Пашинина [и др.] // Практическая медицина. – 2011. – № 3–1(50), май. – С. 87.
45. Казымов, И.Л. Гастродуоденальные кровотечения у больных с тяжелыми термическими ожогами [Текст] / И.Л. Казымов // Хирургия. – 2007. – № 12. – С. 65–68.
46. Казюлин, А.Н. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при лечении язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* [Текст] / А.Н. Казюлин // Лечебное дело. – 2016. – № 2. – С. 51–56.

47. Калинин, А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы [Текст] / А.В. Калинин // Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение / под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М.: Миклош, 2007. – С. 95–98.
48. Калинин, А.В. Симптоматический гастродуоденальные язвы [Текст] / А.В. Калинин, А.Ф. Логинов // Фарматека. – 2010. – № 2. – С. 38–45.
49. Калинин, А.В. Хронический абдоминальный ишемический синдром. Особенности клиники и диагностики [Текст] / А.В. Калинин, Д.К. Степура, Г.М. Токмулина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 21, прил. – С. 52.
50. Катасонов, М.В. Способы диагностики и лечения свищей желудочно-кишечного тракта при панкреонекрозе [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / М.В. Катасонов; ГОУ ВПО «Самар. гос. мед. ун-т». – Самара, 2007. – 208 с.
51. Клинический протокол профилактики синдрома острого повреждения желудка у больных в критическом состоянии [Текст] / Е.А. Корымасов, П.В. Мачехин, И.Г. Труханова [и др.]. – Самара: СамГМУ, 2014. – 10 с.
52. Козловская, А.Н. Влияние уровня кортикостерона и адренокортикотропного гормона на образование острых эрозивно-язвенных повреждений желудка и ДПК при экспериментальном перитоните у крыс [Текст] / А.Н. Козловская, А.В. Прохоров // Медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 49–52.
53. Козловская, А.Н. Острые эрозивно-язвенные повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки при перитоните [Текст] / А.Н. Козловская, А.В. Прохоров // Военная медицина. – 2010. – № 4. – С. 44–50.
54. Колбасова, Т.А. Жить больно... [Текст] / Т.А. Колбасова // Медицинский вестник. – 2013. – № 6(619). – С. 6.
55. Королев, М.П. Гастродуоденальные кровотечения как проблема urgentной хирургии [Текст] / М.П. Королев // Вестник хирургии. – 2011. – № 2. – С.52–54.
56. Костюкевич, О.И. Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы в клинической практике [Текст] / О.И. Костюкевич, Г.Г. Карнута // РМЖ. –2016. – № 17. – С. 1153–1157.

57. Кривигина, Е.В. Консервативное лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст] / Е.В. Кривигина, Г.Ф. Жигаев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1-2. – С. 68–70.
58. Кровотечение из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта у больных, находящихся в критическом состоянии [Текст] // Секреты неотложной помощи / П.Э. Парсонз. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С.294–301.
59. Кровотечения из острой язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в хирургической практике [Текст] / В.А. Ступин [и др.] // Клинич. геронтология. – 2006. – № 6. – С. 35–39.
60. Кубышкин, В.А. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде [Текст] / В.А. Кубышкин, К. В. Шишин // Consilium medicum. – 2004. – № 1. – С. 29–32.
61. Кузнецов, А.П. Пищеварительная система человека при действии экстремальных факторов [Текст] / А.П. Кузнецов // Вестник Междунар. акад. наук экологии и безопасности жизнедеятельности. – 2009. – Т. 14, №2. – С. 81–87.
62. Кулакова, Е.В. Факторы заживления послеоперационных острых язв и эрозий и их коррекция [Текст] / Е.В. Кулакова, Н.В. Кулакова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 1 – С.125–125.
63. Курбонов, Х.Х. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта после операций на органах гепатопанкреобилиарной зоны [Текст] / Х.Х. Курбонов, Ю.Г. Старков // Хирургия. – 2007. – № 10. – С. 73–77.
64. Курбонов, Х.Х. Эндоскопическая диагностика и лечение послеоперационных желудочно-кишечных кровотечений [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / Х.Х. Курбонов ; ФГУ «Ин-т хирургии им. А.В. Вишнеского Росмедтехнологий». – М., 2010. – 349 с.: ил., табл.

65. Курыгин, А.А. Локальные и индивидуальные особенности ангиоархитектоники желудка и их значение в проявлении кровотечений [Текст] / А.А. Курыгин, И.В. Гайворонский, И.М. Мусинов // Вестник хирургии. – 2004. – № 3. – С. 19–21.
66. Лазебник, Л.Б. Заболевания органов пищеварения у пожилых [Текст] / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов. – М.: Анахарсис, 2003. – 208 с.
67. Лазебник, Л.Б. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения [Текст] / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2003. – 136с.
68. Ларичев, А.Б. Эффективность комплексного лечения гастродуоденальной язвы, осложнённой кровотечением, при активности геморрагического статуса Forrest IIc – III / А.Б. Ларичев, С.В. Фавстов // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 9-5 . - С. 833-837.
69. Лебедев, Н.В. Прогноз рецидива кровотечения из гастродуоденальных язв [Текст] / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 12. – С. 77–80.
70. Лебедев, Н.В. Язвенные гастродуоденальные кровотечения [Текст] / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов. – М.: Бином, 2010. – 175 с.: ил.
71. Лечебная тактика при гастродуоденальных кровотечениях [Текст] / Р.Р. Шигабутдинов, А.В. Захарова, Д.М. Миргасимова [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – № 4-2. – С. 171–174.
72. Лечебная тактика при острых гастродуоденальных кровотечениях у больных, перенесших оперативные вмешательства на сердце и магистральных сосудах [Текст] / Л.А. Бокерия [и др.] // Рос. журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопротол. – 2004. – № 4. – С. 36–48.
73. Лешкова, В.Е. Прогнозирование течения и исходов острых стресс-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений у больных в критических состояниях [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Е. Лешкова ; ГОУ ВПО «Башкир. гос. мед. ун-т ФАЗ и СР», Респ. клинич. больница им. Г.Г. Куватова. – Екатеринбург, 2009. – 22 с.

74. Лоленко, А.В. Оптимизация интенсивной терапии острых пищеводно-желудочно-кишечных кровотечений на догоспитальном этапе [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Лоленко; Краснояр. гос. мед. акад. – Красноярск, 2004. – 26 с.
75. Лузина, Е.В. Лечение и профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов [Текст] / Е.В. Лузина // Клиническая медицина. – 2014. – № 9. – С. 21–26.
76. Маев, И.В. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения консенсуса Маастрихт v (2015 г.) [Текст] / Маев И.В. [и др.] // Архивъ внутренней медицины. - 2017. - №2 (34). - С.85-94
77. Марченко, А.А. Профилактика синдрома острого повреждения желудка у пациентов гнойно-хирургического стационара [Текст] / А.А. Марченко, А.Г. Сонис, И.Н. Юрченко // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – №5-6. – С. 137–139.
78. Машкин, А.М. Малоинвазивные технологии и междисциплинарный подход в лечении хирургических осложнений язвенной болезни [Текст] / А.М. Машкин, А.В. Ефанов // Медицинский альманах. – 2012. – № 2. – С. 156–159.
79. Мельников, М.В. Состояние слизистой оболочки проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных периферическим атеросклерозом [Текст] / М.В. Мельников, В.Б. Сабодаш, А.Ю. Апресян // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 2 (ч. 1). – С. 117–120.
80. Мидленко, В. И. Оптимизация лечения осложненных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с сопутствующей патологией гастропанкреатодуоденальной зоны / В. И. Мидленко, С. И. Барбашин, А. В. Смолькина, Н. А. Герасимов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–1. – С. 89–93.

81. Милюков, В.Е. Расстройства регионарного кровотока и микроциркуляции в патогенезе острых язв желудка [Текст] / В.Е. Милюков, Е.Н. Долгов, К.К. Нгуен // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 12–17.
82. Морозов, Д.В. Язвенная болезнь – Обратная сторона стресса [Текст] / Д.В. Морозов, А.В. Коньков // Медицинский вестник МВД. – 2011. – Т. LIII, №4. – С. 25–28.
83. Морева, О.В. Значимость общепринятых шкал HAS-BLED и HEMORR2HAGES для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов, длительно принимающих варфарин [Текст] / Морева О.В. [и др.]. // Кардиология . - 2015. - №9. - С. 50-56.
84. Мусинов, И.М. Острые язвенные желудочно-кишечные кровотечения. Причины рецидивов, состояние системы гемостаза, лечение [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / И.М. Мусинов; [Военно–мед. акад. им. С.М. Кирова, ФГУ «Рос. НИИ гематологии и трансфузиологии»]. – СПб., 2007. – 300 с.: ил., табл.
85. Никольский, В.И. Этиология и патогенез острых гастродуоденальных изъязвлений осложненных кровотечением [Текст] / В.И. Никольский, К.И. Сергацкий // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2009. – № 4. – С.53–63.
86. Озонированная эритроцитарная масса в лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями [Текст] / С.В. Доброквашин [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 357–359.
87. Определение риска и предупреждение послеоперационных эзофагогастродуоденальных кровотечений у пожилых урологических больных [Текст] / И.Г. Лещенко [и др.] // Урология. – 2012. – № 2. – С. 24–28.

88. Оробей, Ю.А. Значимость различных факторов риска развития гастродуоденальных кровотечений при язвенной болезни [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Оробей ; Центр НИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы. – М., 2010. – 148 с.: ил., табл.
89. Оробей, Ю.А. Острые поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки: лечение и профилактика [Текст] / Ю.А. Оробей // ЭИКГ. – 2010. – № 11. – С. 72–77.
90. Особенности острых гастродуоденальных кровотечений у больных сахарным диабетом [Текст] / М.П. Королев, А.Л. Филонов, О.В. Затыга [и др.] // Вестник СПбГУ. Сер. 11. Медицина. – 2010. – № 4. – С. 70–79.
91. Особенности стрессовых эрозивно-язвенных повреждений желудка и тонкой кишки [Текст] / Л.В. Мосина, Л.В. Матвеева, Е.А. Митина [и др.] // ЭИКГ. – 2011. – № 12. – С. 49–54.
92. Острые гастродуоденальные кровотечения. Аспекты диагностики, лечения и мультидисциплинарного взаимодействия на современном этапе [Текст] / Е.И. Брехов, И.Г. Репин, С.П. Мизин [и др.] // Кремлевский вестник. – 2011. – № 3. – С. 110–114.
93. Острые поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта в общей медицинской практике [Текст] / А.Л. Верткин [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – № 1. – С. 71–72.
94. Панцирев, Ю.М. Хирургическое лечение прободных и кровоточащих гастродуоденальных язв [Текст] / Ю.М. Панцирев, А.И. Михалев, Е.Д. Федоров // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 43–50.
95. Панцырев, Ю.М. Хирургическое лечение язвенной болезни, осложненной кровотечением и перфорацией [Текст] / Ю.М. Панцырев, А.И. Михалев, Е.Д. Федоров // Рос. журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопротол. – 2003. – № 1. – С. 50–56.
96. Патогенетические аспекты образования острых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных перитонитом [Текст] / А.Н. Козловская [и др.] // Медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 65–67.

97. Петров, Е.Е. Некоторые особенности лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста [Текст] / Е.Е. Петров, Ю.М. Казаков, Н.И. Чекалина // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – № 1. – С. 11–15.
98. Протоколы организации лечебно-диагностической помощи при неварикозных желудочно-кишечных кровотечениях (из хронических язв желудка, двенадцатиперстной кишки и пептических язв гастроэзофагеального анастомоза) [Текст] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – № 5. – С. 94–101.
99. Профилактика и лечение стресс-повреждений ВО ЖКТ у больных в критических состояниях [Текст]: метод. реком. / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, О.А. Мамонтова [и др.]. – М., 2010. – 34 с.
100. Профилактика и лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений [Текст] / В.П. Сажин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 11. – С. 20–25.
101. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях [Текст]: метод. реком. / Б.Р. Гельфанд [и др.]; под ред. В.С. Савельева. – М., 2009. – 28 с.
102. Профилактика стресс-повреждений слизистой верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в раннем послеоперационном периоде [Текст] / В.В. Никода [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 2. – С. 51–55.
103. Прямиков, А.Д. Ранние послеоперационные осложнения в лечении острого нарушения мезентериального кровообращения: новый подход к диагностике и лечению [Текст] / А.Д. Прямиков, А.Б. МIRONKOV // Вестник Рос. ГМУ. – 2011. – № 3. – С. 26–30.
104. Сажина, Н.В. Деятельность пищеварительных желез и иммунологический профиль здорового человека в условиях эмоционального напряжения [Текст] / Н.В. Сажина, А.В. Грязных // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10-3. – С. 548–552.

105. Сазонова, Е.И. Эрозивные и эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных с хронической почечной недостаточностью, особенности их лечения [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.И. Сазонова; ГОУ ВПО «Омская гос. мед. акад.». – Омск, 2006. – 22 с.
106. Самсонов, Н.Г. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: клиника, диагностика, лечение [Текст] / Н.Г. Самсонов, Л.А. Звенигородская // Клиническая геронтология. – 2012. – № 1/2. – С. 43–47.
107. Синдром острого повреждения желудка у больных критической ишемией нижних конечностей [Электронный ресурс] / Р.М. Шабаев, А.В. Смолькина, А.В. Зайцев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2–1. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17356>, свободный. – Загл. с экрана (дата обращения: 21.08.17).
108. Синенченко, Г.И. Состояние системы гемостаза при язвенных желудочно-кишечных кровотечениях [Текст] / Г.И. Синенченко, Е.А. Селиванов, И.М. Мусинов // Вестник хирургии. – 2006. – № 2. – С. 15–20.
109. Смолянинов, А.Б. Кислотная желудочная секреция у больных сахарным диабетом при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [Текст] / А.Б. Смолянинов // Сахарный диабет. – 2000. – № 4. – С. 8–12.
110. Стрекаловский, В.П. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта после операций на органах брюшной полости [Текст] / В.П. Стрекаловский [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2004. – Т. 8. – С. 15–18.
111. Стрессзависимое поражение слизистой гастродуоденальной зоны при операциях в условиях искусственного кровообращения [Текст] / Е.А. Сорокина, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович [и др.] // Клиническая медицина. – 2007. – № 2. – С. 51–55.
112. Стрессовые повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки в разные периоды травматической болезни у пострадавших с сочетанной травмой [Текст] / А.А. Полянцев, О.Ю. Боско, С.Н. Карпенко [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2013. – № 1(45). – С. 94–98.

113. Стрессорные повреждения желудка при абдоминальной инфекции [Текст] / Н.Н. Хачатрян [и др.] // Вестник РГМУ. – 2007. – № 2.55. – С. 370–371.
114. Стукаленко, Д.О. Прогнозирование, профилактика и лечение острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта у раненых и пострадавших [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.О. Стукаленко; ГОУ ВПО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ. – СПб., 2006. – 22 с.
115. Султанаева, З.В. Комплексное лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у кардиохирургических больных [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / З.В. Султанаева; ГОУ ВПО «Башкир. гос. мед. ун-т ФАЗ и СР РФ». – Уфа, 2007. – 23 с.
116. Тверитнева, Л.Ф. Вопросы этиопатогенеза острых изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки при неотложных состояниях [Текст] / Л.Ф. Тверитнева // Хирургия. Журнал им. Пирогова. – 2008. – Т. 3. – С. 74–76.
117. Топчий, Н.В. Применение ингибиторов протонной помпы при симптоматических язвах [Текст] / Н.В. Топчий // РМЖ. – 2011. – № 12. – С. 730–736.
118. Федорченко, Ю.Л. Особенности течения хронических гастродуоденальных язв при сахарном диабете [Текст] / Ю.Л. Федорченко, Н.М. Коблова, Г.Г. Обухова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2002. – №2. – С. 82–88.
119. Ферментно-иммунологические аспекты при лечении острых изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных острым деструктивным панкреатитом [Текст] / И.Е. Верхулецкий, Ю.Г. Луценко, Е.И. Верхулецкий [и др.] // Украинский журнал хирургии. – 2012. – № 2. – С. 49–52.
120. Филин, В.И. Неотложная панкреатология [Текст] / В.И. Филин, А.Л. Костюченко. – СПб.: Питер, 2000. – 416 с.
121. Хромозэндоскопия пищевода и желудка / Ю.В. Васильев // Международный медицинский журнал. — 2012. — Т. 18, № 3. — С. 94-97.

122. Хаснулина, А.В. Влияние психоэмоционального стресса на адаптационно-восстановительный потенциал человека в условиях вахтового труда на Севере [Текст] / А.В. Хаснулина // Экология человека. – 2010. – № 12. – С.18–22.
123. Чечурин, Н.С. Кровотечения из хронических гастродуоденальных язв при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Н.С. Чечурин ; ГОУ ВПО «С.-Петерб. гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова Федер. агенства по здравоохранению и соц. развитию». – СПб., 2008. – 126 с.: ил., табл.
124. Шинкевич, Э.В. Хирургическое лечение больных с хронической ишемией нижних конечностей при эрозивном и язвенном поражении желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Э.В. Шинкевич; ГУ ВПО Иркут. гос. мед. ун–т МЗ и соц. развития РФ, каф. госпит. хирургии и др. – Иркутск, 2004. – 145 с.: ил., табл.
125. Шипова, Е.А. Острые гастродуоденальные кровотечения как осложнение ближайшего послеоперационного периода у больных, перенесших хирургические вмешательства на сердце и сосудах. (патогенез, клиника, диагностика, лечение) [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / Е.А. Шипова; Науч. центр сердечно–сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Рос. АМН. – М., 2003. – 373 с.: ил., табл.
126. Эндоскопическая диагностика и лечение послеоперационных желудочно-кишечных кровотечений [Текст] / Ю.Г. Старков [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 4. – С. 4–11.
127. Эпидемиологические факторы стрессзависимого поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов в послеоперационном периоде и лиц, находящихся в критических состояниях [Текст] / Е.А. Сорокина, В.Б. Лоенко, Н.А. Морова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 133–140.

128. Эргашев, О.Н. Патофизиологические основы развития острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у пострадавших от обширных ожогов [Текст] / О.Н. Эргашев, Ю.М. Виноградов, Е.В. Зиновьев // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 10-2. – С. 409–413.
129. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны при стрессовых ситуациях (операциях, травме и шоке) и тяжелых заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) [Текст] / А.Н. Батырова, Г.С. Бердалина, А.Е. Тажиева [и др.] // *Вестник КазНМУ*. – 2014. – № 1. – С. 9–11.
130. Эффективность пантопразола в профилактике острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и острого панкреатита после обширных внутрибрюшных операций [Текст] / С.Э. Восканян, Д.А. Тимашков, П.В. Снигур [и др.] // *РМЖ*. – 2010. – Т. 18, №18. – С.1135–1140.
131. Яровой, С.К. Медикаментозная профилактика эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при оперативных вмешательствах на органах мочеполовой системы: ретроспективный анализ эффективности лекарственных препаратов [Текст] / С.К. Яровой, О.А. Мисякова // *ЭиКГ*. – 2014. – № 6(106). – С. 43–49.
132. Ярустовский, М.Б. Комплексная интенсивная терапия острых гастродуоденальных кровотечений у больных после операций на сердце и сосудах [Текст] / М.Б. Ярустовский, Е.А. Шипова // *Анестезиология и реаниматология*. – 2006. – № 3. – С. 75–78.
133. Abbas A.E. Incidence and prognostic impact of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction / A.E. Abbas, B. Brodie, S. Dixon et al. // *Am J Cardiol*. – 2005. – № 96. – P. 173- 176.
134. Alexander, J. W. Updated recommendations for control of surgical site infections / J. W. Alexander, J.S. Solomkin, M. J. Edwards // *Ann. Surg*. – 2011. - Vol. 253, №6. – P. 1082-1093.
135. Al-Mallah M. Predictors and outcomes associated with gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes / M. AlMallah, R.N. Bazari, M. Jankowski et al. // *J Thromb Thrombol*. – 2007.– №23. – P. 51-55.

136. Arun Kumar R.V. A retrospective cohort study of perioperative prognostic factors associated with intra-abdominal sepsis / R.V. Arun Kumar, S.M. Channabasappa // *Anesth Essays Res.* – 2016. – № 10. – P.50-53.
137. Ayandipo O.O. Outcome of laparotomy for peritonitis in 302 consecutive patients in ibadan, nigeria / O.O. Ayandipo, O.O. Afuwape, D.O. Irabor, A.I. Abdurrazzaq, N.A. Nwafulume // *Annals of Ibadan Postgraduate Medicine.* – 2016. – № 14(1). – P.30-34.
138. Bae S. Clinical characteristics and outcomes of spontaneous bacterial peritonitis caused by *Enterobacter* species versus *Escherichia coli*: a matched casecontrol study / S. Bae, T. Kim, M. C. Kim, Y.P. Chong, S.H. Kim, H. Sung, Y.S. Lim, S.O. Lee, M.N. Kim, Y.S. Kim, J.H. Woo, S.H. Choi // *BMC Infectious Diseases.* – 2016. – № 16. – P. 252.
139. Barada K. Upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: clinical predictors and prophylactic role of proton pump inhibitors / K. Barada, W. Karrowni, M. Abdallah et al. // *J Clin Gastroenterol.* – 2008. – № 42. – P. 368–372.
140. Barkun A.N. Proton pumps inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis / A.N. Barkun, M. Bardou, C.Q.D. Pham et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol.107, № 4. – P. 507-521.
141. Blatchford, O. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage [Text] / O. Blatchford, W.R. Murray, M. Blatchford // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356, № 4. – P. 1318–1321.
142. Camilleri M.V. Epidemiologi mecbanisms and management af diabetic gastroparesis / M.V. Camilleri, A.E. Bharucha, G.A. Farrugia // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – № 9. – P. 5-12.
143. Can F.K.L. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding / F.K.L. Chan, J.Y.L. Ching, L.C.T. Hung et al. // *N. Engl J. Med.* – 2005. – № 352. – P. 238-244.

144. Cartu D. Postoperative biliary peritonitis – diagnosis and treatment difficulties / D. Cartu, I. Georgescu, R. Nemes et al. // *Chirurgia (Bucur)*. – 2006.– Vol. 101, № 2. – P.169-173.
145. Castell D. Comparison on effects of immediate-release omeprazole 116 and delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease / D. Castell, R. Bagin, B. Goldlust et al. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2005. – №21(12). – P.1467-1474.
146. Clinical practice and evidence in endoscopic treatment of bleeding peptic gastroduodenal ulcer [Text] / S. Adamsen, J. Bendix, F. Kallehave [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 42, № 3. – P. 318–323.
147. Cook D.J. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: Resolving discordant meta-analyses / D.J. Cook, B.K. Reeve, G.H. Guyatt // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275, № 4. – P. 308-314.
148. Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H., et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Crit. Care Trials Groups. // *N. Engl. J. Med*. - 1994. - Vol. 330. - p.397-381
149. Dharap S. Laparotomy for blunt abdominal trauma-some uncommon indications / S. Dharap, J. Noronha, V. Kumar // *J Emerg Trauma Shock*. – 2016. – № 9. – P. 32-36.
150. Diament D. Georeferencing of deaths from sepsis in the city of São Paulo / D. Diament, F. Colombari, A.S. Cypriano, L.F. Lisboa, B.F.Dos Santos, M. Cendoroglo Neto, A. Serpa, E. Neto, A. Silva // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 149-154.
151. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials [Text] / R. Marmo, G. Rotondano, R. Piscopo [et al.] // *Am. J. Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 102, № 2. – P. 279–289.
152. Dubey A. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients / A. Dubey, A.J. Boujoukos // *Crit. Care*. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 12.

153. Effect of short-term treatment with regular or high doses of omeprazole on the detection of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcer patients [Text] / M. Udd, P. Miettinen, A. Palmu [et al.] // *Scan. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38, № 6. – P.588–593.
154. Eisa N. Q: do all hospitalized patients need stress ulcer prophylaxis? / N. Eisa, F. Bazerbachi, A.H. Alraiyes et al. // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2014. – Vol. 81, № 1. – P. 23-25.
155. Elbaradey G. F. Role of edaravone in managemant of septic peritonitis / G.F. Elbaradey, N.S. Elshmaa, H. J. Hodeib // *Anesthesie. Reanimation.* – 2016. – № 32. – P. 465-469.
156. Ellis H. Intraabdominal and postoperative peritoneal adhesions / H. Ellis // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2005. – Vol. 2000, № 5. – P. 641-644.
157. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis [Text] / J.J. Sung, K.K. Tsoi, L.H. Lai [et al.] // *Gut.* – 2007. – Vol. 56, № 4. – P. 1364–1373.
158. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis [Text] / C.J. Kahi, D.M. Jensen, J.J.Y. Sung [et al.] // *Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 129, № 3. – P. 855–862.
159. Endoscopic versus operative treatment in high-risk ulcer bleeding patients results of a randomised study [Text] / M. Imhof, C. Ohmann, H. Roher [et al.] // *Lang. Arch. Surg.* – 2003. – Vol. 387, № 9-10. – P. 327–336.
160. Epinephrine versus epinephrine plus fibrin glue injection in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized trial [Text] / P. Pescatore, P. Jornod, J. Borovicka [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55, № 3. – P. 348–353.
161. Feng S. Impact of early-onset peritonitis on mortality and technique survival in peritoneal dialysis patients / S. Feng, Y. Wang, B. Qiu, Z. Wang, L. Jiang, Z. Zhan, S. Jiang, H. Shen // *Springer Plus.* – 2016. – № 5. – P. 1676-1678.
162. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient:Rationale for therapeutic benefits of acid suppression / M.B. Fennerty // *Crit. Care Med.* – 2002. – № 30(6). – P.351-355.

163. Finfer S. Adult-population incidence of severe sepsis in Australis and New Zealand intensive care units / S. Finfer, K. Bellomo, O. Lipman et al. // *Intensive Care Medicine*. – 2004. – № 30. – P. 589-596.
164. Forrest, J.A.N. Endoscopy in gastrointestinal bleeding [Text] / J.A.N. Forrest // *Lancet*. – 1974. – № 2(7877). – P. 395–397.
165. Gaye I. Prise en charge péri opératoire des urgences chirurgicales abdominales chez l'adulte au CHU Aristide Le Dantec / I. Gaye , P. A. Leye, M. M. Traoré, P. I. Ndiaye, E. H. Boubacar, M. D. Bah, M. L. Fall., E. Diouf // *The 118 Pan African Medical Journal*. – 2016. – № 24. – P.190-191.
166. Gayen S. CDC Group EO-4 and *Candida tropicalis* Peritonitis in a Patient on Peritoneal Dialysis after Upper Endoscopy, Colonoscopy and Coil Embolization of the Gastroduodenal Artery // S. Gayen, Y. Ziembra, S. Jaiswal, A. Frank, Y. Brahmhatt. *Case Rep Gastroenterol*. – 2016. – № 10 (3). – P. 728-732.
167. Gilbert, D.A. Acute upper gastrointestinal bleeding [Text] / D.A. Gilbert, F.E. Silverstein // *Gastroenterologic endoscopy*. – 2000. – Vol. 1. – P. 284–299.
168. Gisbert J.P. Risk assessment and outpatient management in bleeding peptic ulcer / J.P. Gisbert, J.B. Legido, I. P. Castel // *J Clin Gastroentero*. – 2006. – Vol. 40, № 2. – P. 129-134.
169. Gisbert, J.P. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: what is the prevalence of the infection in patients with this complication? [Text] / J.P. Gisbert, J.M. Pajares // *Scan. J. Gastroenterol*. – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 2–9.
170. Gluud, L.L. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding [Text] / L.L. Gluud, S.L. Klingenberg, S.E. Langholz // *Aliment. Pharmacol. Ther*. – 2008. – Vol. 27, № 9. – P. 752–758.
171. Gralnek, I.M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer [Text] / I.M. Gralnek, A.N. Barkun, M. Bardou // *N. Engl. J. Med*. – 2008. – Vol. 359, № 3. – P. 928–937.
172. Guldvojl. Stress ulceration: possible pathogenic mechanisms [Text] // *Scand. J. Gastroenteml*. – 1984. – Suppl. 105, Vol. 19. – P. 9–13.

173. Hamoui, N. Gastrointestinal hemorrhage: is the surgeon absolute? [Text] / N. Hamoui, S.D. Docherty, P.E. Crookes // *Emerg. Med. Clin. North Am.* – 2003. – Vol. 21(4). – P. 1017–1056.
174. Helicobacter pylori and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal antiinflammatory drugs [Text] / J.P. Gisbert, L. Gonzales, A. de Pedro [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36, № 7. – P. 717–724.
175. Heyland D.K. A RCT of glutamine and antioxidants in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 1489-1497.
176. Hoshino T. Prostaglandin E2 protects gastric mucosal cells from apoptosis via EP2 and EP4 receptor activation / T. Hoshino, Tsutsumi, S. W. Tomisato et al. // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 15. – P. 127-528.
177. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding [Text] / A. Barkun, M. Bardou, E. Kuipers [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 152, № 2. – P. 101–113.
178. Intravenous pantoprazole versus ranitidine for the prevention of PEPTIC ulcer rebleeding: a multicenter, multinational, randomized trial [Text] / C. Van Rensburg, A.N. Barkun, I. Racz [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Nov., Vol. 26. – P. 1222–1230.
179. Khan S. Is Prophylactic Drainage of Peritoneal Cavity after Gut Surgery Necessary? A Non-Randomized Comparative Study from a Teaching Hospital / S. Khan, P. Rai, G. Misra // *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR.* – 2015. – № 9 (10). – P. 1-3.
180. Kim, S. Failed endoscopic therapy and the interventional radiologist: non-variceal upper gastrointestinal bleeding [Text] / S. Kim, V. Duddalwar // *Tech. Gastrointest. Endosc.* – 2005. – Vol. 7. – P. 148–155.
181. Lahmer T. Fungal Peritonitis: Underestimated Disease in Critically Ill Patients with Liver Cirrhosis and Spontaneous Peritonitis / T. Lahmer, A. Brandl, S. Rasch, R.Schmid , W. Huber // *Published.* – 2016. – № 2. – P. 8-10.
182. Laine, L. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidencebased approach based on meta-analyses of randomized controlled trials [Text] / L. Laine, K.R. McQuaid // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7, № 1. – P. 33–47.

183. Laine, L. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: room for improvement? [Text] / L. Laine // *Gastrointest Endosc.* – 2003. – Vol. 57, № 4. – P. 557–560.
184. Lassen, A. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study [Text] / A. Lassen, J. Hallas, O.B. Schaffalitzky de Muckadell // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, № 4. – P. 945–953.
185. Lee J.W. Optimal Operational Definition of Patient with Peptic Ulcer Bleeding for Big Data Analysis Using Combination of Clinical Characteristics in a Secondary General Hospital / J.W. Lee, H.K. Kim, Y.S. Woo, J. A. Jahng, Y.R. Jin, J.H. Park, Y. S. Kim, H.Y. Jung // *Scientific Reports.* – 2016. – № 68. – P. 77.
186. Li Y.W. Very Early Colorectal Anastomotic Leakage within 5 Postoperative Days: a More Severe Subtype Needs Relaparatomy / Y.W. Li, P.A. Lian, B.E. Huang, H.T. Zheng, M.H. Wang, W.L. Gu // *Scientific Reports.* – 2016. – № 7. – P. 399.
187. Li Z.M. Relationship between plasma cortisol levels and stress ulcer following acute and severe head injury / Z.M. Li, L.X. Wang, L.C. Jiang et al. // *Med. Princ. Pract.* – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 17-21.
188. Liu J. Clinical analysis for patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis associated peritonitis / J. Liu, X. Huang, Y. Liu, H. Xu, R. Gong, C. Li // *Scientific Reports.* – 2016. – № 41. – P. 12.
189. Long-term outcome of helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcer: a prospective cohort study [Text] / L.C.T. Hung, J.Y.L. Ching, J.J.Y. Sung [et al.] // *Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 128, № 7. – P. 1845–1850.
190. Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents [Text] / F.K.L. Chan, N.S. Abraham, J.M. Scheiman [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 2908–2918.
191. Mansur A. Primary bacteraemia is associated with a higher mortality risk compared with pulmonary and intra-abdominal infections in patients with sepsis:

- a prospective observational cohort study / A. Mansur. et al. // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5, №1. – P. 616.
192. Mariette C. Surgical management of post-operative peritonitis / C. Mariette // *J Chir (Paris)*. – 2006. – Vol. 143, № 2. – P. 84-87.
193. Montravers P. Prise en charge des Infections Intra-abdominales / P. Montravers, H. Dupont, M. Leone, J. Constantin, P. Mertes // *Anesthesie. Reanimation*. – 2015. – №1. – P. 75-99.
194. Munghate A. Acute physiological and chronic health evaluation ii score and its correlation with three surgical strategies for management of ileal perforations / A. Munghate, A. Kumar, S.Mittas, H. Singh, J. Sharma, M. Yadav // *Surg Tech Case Report*. – 2015. – №7. – P. 32-36.
195. Nachiappan M. Scoring Systems for Outcome Prediction of Patients with Perforation Peritonitis / M. Nachiappan, M. Litake // *J Clin Diagn Res*. – 2016. – № 10(3). – P.101-105.
196. Ootani, H. Role of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the bleeding peptic ulcers in Japan [Text] / H. Ootani, R. Iwakiri, R. Shimoda // *J. Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 41–46.
197. Ouédraogo A.S. Microbiological characteristics of communityacquired peritonitis at Souro Sanou Teaching Hospital of Bobo Dioulasso / A.S. Ouédraogo, C.F. Zaré, I.A. Traoré, S. E. Sanou, B.G. Sanon, K. B. Poda, A. T. Kambou // *J. Surg*. – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 116-117.
198. Ozdoğan O. C. Empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Should we start direct broader-spectrum antibiotics or not? / O. C. Ozdoğan // *Osman Cavit Özdoğan*. – 2016. – № 27. – P. 294-295.
199. Pappas P.G. Clinical practice guidelines for the managemens of candidiasis: 2009 update by the Infection Diseases Swociety of America / P.G. Pappas, C.A. Kauffman, D.A. Andes et al. // *Clin Infect Dis*. – 2009. – № 48. – P. 503-535.
200. Parkman H.P. Similarities and diff erences between diabetic and idiapatbic gastroparesis / H.P. Parkman, K. E. Yates, W.L. Hasteler et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2011. – № 9. – P. 1056-1064.

201. Pro/con debate: octreotide has an important role in the treatment of gastrointestinal bleeding of unknown origin? [Text] / Y. Arabi, B. Al Knawy, A.N. Barkun [et al.] // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10, № 1. – P. 218.
202. Ranabir S. Stress and hormones. / S. Ranabir, K. Reetu // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2011. Vol. 15, № 1. – P. 18-22.
203. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Crit. Care Trials Groups [Text] / D.J. Cook, H.D. Fuller, G.H. Guyatt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 377–381.
204. Pisters, R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. [Text] / R. Pisters, D. Lane, R. Neiwlaat [et al] *Chest.* – 2010. –Vol. 138 (5) - P. 1093-1100.
205. Rivkin, K. Treatment of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding [Text] / K. Rivkin, A. Lyakhovetskiy // *Am. J. Health-Sys. Pharm.* – 2005. – Vol. 62, № 11. – P. 1159–1170.
206. Sakamoto C. PGE2 protects isolated cells against injury through multiple mechanisms / C. Sakamoto, K. Matsuda, Y. Konda et al. // *Gastroenterol. Jpn.* – 1993. – Vol. 28, № 5. – P. 122-126.
207. Singer M. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour, et al // *JAMA.* – 2016. - №315 (8). – P. 801-810
208. Sharma S. Assessment of Severity of Peritonitis Using Mannheim Peritonitis Index / S. Sharma., S. Singh, N. Makkar, A. Kumar, M. Sandhu // *Niger J. Surg.* – 2016.– № 22. – P. 118-122.
209. Shian W.M. The role of lipid peroxidation on gastric mucosal lesions induced by water-immersion-restraint stress in rats / W.M. Shian, I. Sasaki, Y. Kamiyama et al. // *Surg. Today.* – 2000. – № 30. – P. 49-53.
210. Swain, C.P. Gastrointestinal haemorrhage [Text] / C.P. Swain // *Clin. Gastroenterol.* –2000. – Vol. 14, № 3. – P. 357–515.

211. Talbott S. *The Cortisol Connection: Why Stress Makes You Fat and Ruins Your Health – And What You Can Do about It* / S. Talbott // Hunter House, 2007. – 324 p.
212. The effect of second look endoscopy in patients with bleeding peptic ulcers [Text] / S. Lee, C. Cho, W. Tak [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128, № 3. – P. 639.
213. The role of endoscopic Doppler US in patients with peptic ulcer bleeding [Text] / M.E. Van Leerdam, E.A.J. Rauws, A.A.M. Geraedts [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 58, № 5. – P. 677–684.
214. Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding [Text] / C. Ohmann, M. Imhof, C. Ruppert [et al.] // *Scan. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40, № 8. – P.914–920.
215. Transfer of tissue factor from platelets to monocytes: role of platelet-derived microvesicles and CD62P [Text] / T. Scholz, U. Temmler, S. Krause [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2002. – Vol. 88, № 6. – P. 1033–1038.
216. Vallurupalli N.G. Gastrointestinal complications of dual antiplatelet therapy. / N.G. Vallurupalli, S.Z. Goldhaber // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 12. – P. 655-658.
217. Van Wouder E.J. A patient with diabetes mellitus and recurrent 122 peristomal bleeding / E.J. Van Wouder, B.D. Westerveld // *Medicus*. – 2006. – Vol. 64, № 8. – P. 314-316.
218. Van Zanten A.R.H. High-protein enteral nutrition enriched with immunomodulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections // *JAMA*. – 2014. – Vol. 312. – P. 514-524.
219. Wassef, W. Upper gastrointestinal bleeding [Text] / W. Wassef // *Cur. Op. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 20, № 6. – P. 538–545.
220. Wilcox, C.M. Stress ulcer prophylaxis in medical patients: who, what, and how much [Text] / C.M. Wilcox, J.G. Spenny // *Am. J. Gastroenterol.* – 1988. – Vol.83(11). – P. 1199–1211.

Приложение 1.

Результаты анализа согласованности мнений экспертов по шкалам оценки риска кровотечений (τ корреляции Кендалла)

	Э 1	Э 2	Э 3	Э 4	Э 5	Э 6	Э 7	Э 8	Э 9	Э 10	Э 11	Э 12	Э 13	Э 14	Э 15	Э 16	Э 17	Э 18	Э 19	Э 20	Э 21	Э 22	Э 23
Э 1	1,000	0,693	0,648	0,639	0,690	0,595	0,752	0,519	0,653	0,573	0,570	0,599	0,609	0,619	0,621	0,590	0,476	0,533	0,683	0,664	0,650	0,668	0,681
Э 2	0,693	1,000	0,647	0,602	0,604	0,616	0,706	0,555	0,516	0,648	0,563	0,533	0,569	0,546	0,610	0,599	0,546	0,444	0,641	0,676	0,616	0,611	0,683
Э 3	0,648	0,647	1,000	0,582	0,676	0,645	0,732	0,626	0,610	0,594	0,518	0,575	0,640	0,473	0,590	0,558	0,531	0,419	0,690	0,708	0,612	0,617	0,639
Э 4	0,639	0,602	0,582	1,000	0,609	0,638	0,650	0,509	0,575	0,586	0,572	0,504	0,706	0,537	0,652	0,663	0,396	0,466	0,650	0,586	0,627	0,672	0,634
Э 5	0,690	0,604	0,676	0,609	1,000	0,564	0,707	0,555	0,649	0,584	0,526	0,622	0,589	0,567	0,641	0,618	0,444	0,428	0,719	0,748	0,611	0,672	0,661
Э 6	0,595	0,616	0,645	0,638	0,564	1,000	0,727	0,664	0,465	0,605	0,620	0,480	0,693	0,540	0,595	0,579	0,474	0,423	0,691	0,614	0,669	0,592	0,670
Э 7	0,752	0,706	0,732	0,650	0,707	0,727	1,000	0,621	0,599	0,670	0,642	0,547	0,634	0,589	0,748	0,721	0,511	0,485	0,753	0,726	0,726	0,678	0,712
Э 8	0,519	0,555	0,626	0,509	0,555	0,664	0,621	1,000	0,418	0,569	0,437	0,419	0,514	0,423	0,531	0,533	0,433	0,404	0,529	0,648	0,603	0,529	0,632
Э 9	0,653	0,516	0,610	0,575	0,649	0,465	0,599	0,418	1,000	0,523	0,551	0,760	0,580	0,577	0,594	0,586	0,490	0,425	0,597	0,618	0,583	0,671	0,583
Э 10	0,573	0,648	0,594	0,586	0,584	0,605	0,670	0,569	0,523	1,000	0,629	0,408	0,601	0,617	0,662	0,636	0,509	0,336	0,616	0,579	0,674	0,587	0,672
Э 11	0,570	0,563	0,518	0,572	0,526	0,620	0,642	0,437	0,551	0,629	1,000	0,436	0,550	0,622	0,615	0,626	0,454	0,394	0,667	0,505	0,703	0,587	0,634
Э 12	0,599	0,533	0,575	0,504	0,622	0,480	0,547	0,419	0,760	0,408	0,436	1,000	0,590	0,508	0,512	0,505	0,475	0,396	0,628	0,618	0,502	0,617	0,581
Э 13	0,609	0,569	0,640	0,706	0,589	0,693	0,634	0,514	0,580	0,601	0,550	0,590	1,000	0,643	0,659	0,644	0,440	0,502	0,676	0,639	0,639	0,692	0,617
Э 14	0,619	0,546	0,473	0,537	0,567	0,540	0,589	0,423	0,577	0,617	0,622	0,508	0,643	1,000	0,678	0,670	0,391	0,451	0,636	0,533	0,635	0,662	0,616
Э 15	0,621	0,610	0,590	0,652	0,641	0,595	0,748	0,531	0,594	0,662	0,615	0,512	0,659	0,678	1,000	0,950	0,555	0,325	0,681	0,657	0,711	0,701	0,693
Э 16	0,590	0,599	0,558	0,663	0,618	0,579	0,721	0,533	0,586	0,636	0,626	0,505	0,644	0,670	0,950	1,000	0,535	0,313	0,652	0,644	0,701	0,691	0,674
Э 17	0,476	0,546	0,531	0,396	0,444	0,474	0,511	0,433	0,490	0,509	0,454	0,475	0,440	0,391	0,555	0,535	1,000	0,173	0,463	0,577	0,506	0,453	0,465
Э 18	0,533	0,444	0,419	0,466	0,428	0,423	0,485	0,404	0,425	0,336	0,394	0,396	0,502	0,451	0,325	0,313	0,173	1,000	0,422	0,529	0,353	0,511	0,325
Э 19	0,683	0,641	0,690	0,650	0,719	0,691	0,753	0,529	0,597	0,616	0,667	0,628	0,676	0,636	0,681	0,652	0,463	0,422	1,000	0,691	0,700	0,758	0,761
Э 20	0,664	0,676	0,708	0,586	0,748	0,614	0,726	0,648	0,618	0,579	0,505	0,618	0,639	0,533	0,657	0,644	0,577	0,529	0,691	1,000	0,611	0,717	0,611
Э 21	0,650	0,616	0,612	0,627	0,611	0,669	0,726	0,603	0,583	0,674	0,703	0,502	0,639	0,635	0,711	0,701	0,506	0,353	0,700	0,611	1,000	0,695	0,815
Э 22	0,668	0,611	0,617	0,672	0,672	0,592	0,678	0,529	0,671	0,587	0,587	0,617	0,692	0,662	0,701	0,691	0,453	0,511	0,758	0,717	0,695	1,000	0,698
Э 23	0,681	0,683	0,639	0,634	0,661	0,670	0,712	0,632	0,583	0,672	0,634	0,581	0,617	0,616	0,693	0,674	0,465	0,325	0,761	0,611	0,815	0,698	1,000

Примечание: значения τ корреляции Кендалла значимы на уровне $p < 0,05$

Приложение 2.

Результаты анализа согласованности мнений экспертов по шкалам оценки риска кровотечений (γ корреляции)

	Э1	Э2	Э3	Э4	Э5	Э6	Э7	Э8	Э9	Э10	Э11	Э12	Э13	Э14	Э15	Э16	Э17	Э18	Э19	Э20	Э21	Э22	Э23
Э1	1,000	0,736	0,699	0,699	0,762	0,659	0,832	0,598	0,709	0,607	0,632	0,675	0,660	0,663	0,703	0,668	0,643	0,583	0,775	0,806	0,703	0,713	0,764
Э2	0,736	1,000	0,707	0,663	0,671	0,687	0,787	0,654	0,569	0,691	0,629	0,605	0,621	0,592	0,695	0,682	0,741	0,491	0,738	0,827	0,671	0,658	0,775
Э3	0,699	0,707	1,000	0,649	0,748	0,730	0,815	0,740	0,669	0,644	0,585	0,650	0,700	0,516	0,674	0,638	0,731	0,470	0,786	0,867	0,676	0,673	0,727
Э4	0,699	0,663	0,649	1,000	0,696	0,729	0,744	0,613	0,647	0,640	0,656	0,584	0,772	0,597	0,763	0,777	0,561	0,530	0,756	0,721	0,697	0,728	0,726
Э5	0,762	0,671	0,748	0,696	1,000	0,627	0,774	0,641	0,716	0,645	0,586	0,712	0,662	0,614	0,719	0,694	0,588	0,486	0,827	0,900	0,675	0,750	0,760
Э6	0,659	0,687	0,730	0,729	0,627	1,000	0,806	0,776	0,518	0,673	0,671	0,556	0,779	0,585	0,664	0,648	0,642	0,479	0,799	0,764	0,738	0,661	0,784
Э7	0,832	0,787	0,815	0,744	0,774	0,806	1,000	0,727	0,664	0,737	0,719	0,624	0,712	0,645	0,841	0,810	0,697	0,553	0,854	0,865	0,799	0,760	0,824
Э8	0,598	0,654	0,740	0,613	0,641	0,776	0,727	1,000	0,492	0,665	0,506	0,507	0,614	0,490	0,635	0,637	0,606	0,479	0,650	0,812	0,697	0,613	0,757
Э9	0,709	0,569	0,669	0,647	0,716	0,518	0,664	0,492	1,000	0,573	0,616	0,832	0,642	0,625	0,674	0,667	0,665	0,479	0,678	0,763	0,644	0,740	0,673
Э10	0,607	0,691	0,644	0,640	0,645	0,673	0,737	0,665	0,573	1,000	0,701	0,458	0,654	0,668	0,747	0,720	0,700	0,371	0,708	0,709	0,731	0,630	0,758
Э11	0,632	0,629	0,585	0,656	0,586	0,671	0,719	0,506	0,616	0,701	1,000	0,505	0,623	0,678	0,694	0,704	0,601	0,443	0,769	0,625	0,775	0,653	0,745
Э12	0,675	0,605	0,650	0,584	0,712	0,556	0,624	0,507	0,832	0,458	0,505	1,000	0,676	0,570	0,595	0,585	0,641	0,463	0,733	0,782	0,577	0,703	0,691
Э13	0,660	0,621	0,700	0,772	0,662	0,779	0,712	0,614	0,642	0,654	0,623	0,676	1,000	0,700	0,754	0,737	0,617	0,565	0,774	0,790	0,703	0,751	0,694
Э14	0,663	0,592	0,516	0,597	0,614	0,585	0,645	0,490	0,625	0,668	0,678	0,570	0,700	1,000	0,750	0,742	0,528	0,496	0,719	0,652	0,686	0,718	0,697
Э15	0,703	0,695	0,674	0,763	0,719	0,664	0,841	0,635	0,674	0,747	0,694	0,595	0,754	0,750	1,000	0,981	0,739	0,379	0,808	0,809	0,797	0,798	0,816
Э16	0,668	0,682	0,638	0,777	0,694	0,648	0,810	0,637	0,667	0,720	0,704	0,585	0,737	0,742	0,981	1,000	0,706	0,363	0,776	0,792	0,784	0,787	0,793
Э17	0,643	0,741	0,731	0,561	0,588	0,642	0,697	0,606	0,665	0,700	0,601	0,641	0,617	0,528	0,739	0,706	1,000	0,249	0,673	0,852	0,687	0,625	0,664
Э18	0,583	0,491	0,470	0,530	0,486	0,479	0,553	0,479	0,479	0,371	0,443	0,463	0,565	0,496	0,379	0,363	0,249	1,000	0,497	0,663	0,394	0,566	0,382
Э19	0,775	0,738	0,786	0,756	0,827	0,799	0,854	0,650	0,678	0,708	0,769	0,733	0,774	0,719	0,808	0,776	0,673	0,497	1,000	0,867	0,797	0,855	0,888
Э20	0,806	0,827	0,867	0,721	0,900	0,764	0,865	0,812	0,763	0,709	0,625	0,782	0,790	0,652	0,809	0,792	0,852	0,663	0,867	1,000	0,737	0,866	0,771
Э21	0,703	0,671	0,676	0,697	0,675	0,738	0,799	0,697	0,644	0,731	0,775	0,577	0,703	0,686	0,797	0,784	0,687	0,394	0,797	0,737	1,000	0,755	0,907
Э22	0,713	0,658	0,673	0,728	0,750	0,661	0,760	0,613	0,740	0,630	0,653	0,703	0,751	0,718	0,798	0,787	0,625	0,566	0,855	0,866	0,755	1,000	0,789
Э23	0,764	0,775	0,727	0,726	0,760	0,784	0,824	0,757	0,673	0,758	0,745	0,691	0,694	0,697	0,816	0,793	0,664	0,382	0,888	0,771	0,907	0,789	1,000

Примечание: значения γ корреляции значимы на уровне $p < 0,05$