

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

На правах рукописи

ОСМАНОВ

Зейнур Худдусович

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПУТЕЙ
УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
И МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ПИЛОРОБУЛЬБАРНЫХ ЯЗВ,
ОСЛОЖНЕННЫХ ПЕРФОРАЦИЕЙ И КРОВОТЕЧЕНИЕМ**

3.1.9. Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Семенов Дмитрий Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	26
1.1 Частота и распространенность осложнений гастродуоденальных язв. Основные причины и патогенез развития осложнений язв желудка и двенадцатиперстной кишки	26
1.2 Влияние психологического статуса пациентов на развитие гастродуоденальных язв и их осложнений.....	37
1.3 Мелатонин в патогенезе язвенной болезни и его роль в развитии осложнений язв желудка и двенадцатиперстной кишки	42
1.4 Морфологические изменения краев и окружающих тканей перфоративной гастродуоденальной язвы	50
1.5 Перитонит у пациентов с перфоративной язвой, его биохимические, микробиологические и клинические особенности	56
1.6 Обзор современной литературы по методам лечения осложненных язв желудка и двенадцатиперстной кишки.....	65
1.7 Современное представление о эндовидеохирургических методах лечения больных с перфоративными язвами	78
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	92
2.1 Принципы разделения обследованных пациентов по группам	92
2.2 Методы исследования перитонеального выпота больных с перфоративными гастродуоденальными язвами	95
2.3 Методы эндоскопического гемостаза и исследования отдаленных результатов лечения пациентов с перфоративными пилоробульбарными язвами.....	99
2.3.1 Методика оценки степени рубцовой деформации пилородуоденальной зоны.....	100
2.3.2 Методика оценки отдаленных результатов по шкале Visick	103
2.4 Морфологические исследования краев язв	104
2.5 Методы изучения экспрессии МТ-1 и МТ-2 рецепторов	

на слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки	108
2.6 Методы психологического тестирования пациентов.....	110
Глава 3 ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯЗВ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПЕРФОРАЦИЕЙ, КРОВОТЕЧЕНИЕМ, ПЕНЕТРАЦИЕЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР ШВА ПРИ УШИВАНИИ ПРОБОДНОГО ОТВЕРСТИЯ	113
Глава 4 ФАКТОРЫ АГРЕССИИ, МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ, ВЫЗВАННЫМ ПЕРФОРАЦИЕЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ	131
Глава 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРФОРАТИВНЫМИ ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ	153
Глава 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ	172
Глава 7 ЭКСПРЕССИЯ МЕЛАТОНИНОВЫХ МТ-1 И МТ-2 РЕЦЕПТОРОВ И РИСК РАЗВИТИЯ ПЕРФОРАЦИИ ПИЛОРОБУЛЬБАРНЫХ ЯЗВ	181
Глава 8 ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ПЕРФОРАТИВНЫМИ ПИЛОРОБУЛЬБАРНЫМИ ЯЗВАМИ И ЕГО СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА И ОТДАЛЕННЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ЛЕЧЕНИЯ.....	190
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	204
ВЫВОДЫ	218
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	220
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	221
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	222
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	223
ПРИЛОЖЕНИЕ	283
Приложение А (справочное). Патент № 2487354.....	283

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Применение современной противоязвенной терапии значительно уменьшило число плановых оперативных вмешательств в хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. За 2018 год в России выполнено всего 6 115 плановых операций при язвенной болезни, из них 2 631 резекция желудка [138]. Резко снизился процент рецидива язв, уменьшилось число осложнений в виде стенозов и пенетрацией. Однако количество кровотечений и перфораций все еще сохраняется на высоком уровне. Так, язвенные желудочно-кишечные кровотечения, зачастую требующие экстренной госпитализации, встречаются у 90–160 человек на 100 тыс. жителей России и их число не имеет тенденции к снижению [152]. Летальность среди пациентов с язвенными кровотечениями составляет примерно 5% в зависимости от многих факторов, начиная от учреждения, в котором проходит лечение пациент, до выраженности коморбидных состояний. Этот показатель варьирует от 1 до 27 % [163, 297, 411, 416]. Еще одним грозным осложнением язв желудка и двенадцатиперстной кишки является перфорация, когда необходимо оказание экстренной хирургической помощи. После начала широкого использования современной противоязвенной терапии в Европе встречаемость перфоративной гастродуоденальной язвы уменьшилась с 9,7 до 5,6 на 100 тыс. жителей [249]. В России после снижения до 13,5 на 100 тыс. в начале 2000 г. заболеваемость прободной язвой к 2019 году достигла 17,1 на 100 тыс. жителей и превышает этот показатель в Европе более чем в 2 раза [50, 117]. Число пациентов с пенетрацией язвы резко уменьшилось и в настоящее время это патологическое состояние встречается не чаще, чем в 1,5 % случаев. Операции, необходимые этим больным, технически сложные и сопряжены с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений [135, 502].

Летальность пациентов с перфоративными язвами в разных странах различается и варьирует от 0,8 до 17,8 % [171, 209, 290, 340, 431, 448]. В нашей стране растут процент поздних госпитализаций и летальность. По сравнению с 2000 годом, госпитальная летальность при перфоративной язве увеличилась на 4 % и достигла 9,2 % [50, 117]. Особенно сложную группу составляют больные с повторными и сочетанными осложнениями (перфорация и стеноз, перфорация и кровотечение, стеноз и кровотечение), которые встречаются в 2,7–17,4 % случаев и сопровождается высокой летальностью, достигающей 34 % [118, 120, 124, 230, 456].

Пациенты с перфорацией гастродуоденальных язв составляют весьма гетерогенную группу. В последние десятилетия отмечается учащение перфораций острых язв на фоне длительного приема НПВС, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [233, 268, 429, 446]. Есть пациенты с длительным язвенным анамнезом, но имеются больные, у которых язвенная болезнь манифестирует перфорацией язвы. Имеются работы, где указывается на то, что частота впервые выявленных язв, которые осложнились прободением, может достигать 50–70% [114, 249, 204]. Симптоматические язвы, осложненные перфорацией, часто возникают на фоне приема стероидных препаратов, химиотерапии, у больных с хронической почечной недостаточностью, с нейроэндокринными опухолями [370, 384, 468, 509].

Одним из основных факторов риска признавалась инфицированность *Helicobacter pylori* (НР). Именно после начала широкого применения эрадикационной терапии стало уменьшаться число перфораций [299, 445]. Однако в последние 10 лет появились данные о довольно низкой выявляемости НР у пациентов с перфоративными язвами [166]. Частота обнаружения этого микроорганизма варьирует в пределах 12–53% [177, 209]. НР-негативные формы заболевания становятся проблемой, они протекают хуже, чаще приводят к рецидиву язвенной болезни и повторным осложнениям [177, 274]. Факторами риска развития перфорации гастродуоденальной язвы признаются также курение, употребление алкоголя [4, 123, 209, 419, 428].

Сохранение числа осложненных гастродуоденальных язв может быть связано с рефрактерными и идиопатическими формами заболевания, количество которых неуклонно растет [202, 207, 276]. Открытым остается вопрос о больных, у которых на фоне полного здоровья случается перфорация язвы и впоследствии на протяжении многих лет отсутствуют клинические и эндоскопические признаки рецидива заболевания, несмотря на то, что объем операции у этих пациентов ограничивался простым ушиванием язвы [443].

На этом фоне вновь приобретает актуальность психологическая теория развития перфорации гастродуоденальных язв [151, 157]. Некоторые авторы считают, что стресс как фактор ульцерогенеза и риска развития осложнений язв необоснованно забыт [46, 123, 334, 358, 381]. Учитывая важную роль современной противоязвенной терапии, психоэмоциональный портрет пациента оказывает еще одно существенное значение в развитии заболевания. Готовность и желание выполнять назначения врача и принимать лечение играют важную роль. Больные с низким уровнем комплаентности входят в группу риска по развитию повторных рецидивов язв и осложнений [381, 464]. Выявление пациентов с такими психологическими особенностями должно стать важной частью комплексного лечения.

Остается довольно много противоречий и вопросов, связанных с этим заболеванием. Перфоративное отверстие, имеющее характерный четкий ровный край, локализуется преимущественно на передней стенке желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). При этом в луковице ДПК оно встречается в 4 раза чаще [103, 106, 501]. Объяснить это тем, что перфорация задней стенки приводит к пенетрации невозможно, так как такие язвы встречаются редко (не больше 1,5 % случаев) [135, 226, 456, 502]. Из 30 миллионов человек, постоянно принимающих НПВС, только у 1–2% больных, развиваются осложнения [446]. Даже у пациентов пожилого и старческого возраста на фоне приема этих препаратов, частота осложнений не превышает 3,8%. Из них преобладающее большинство – это кровотечения, перфораций в 3–4 раза меньше [282]. Это не перестает быть проблемой, так как население постепенно стареет и число людей,

которым назначают НПВС или они самостоятельно их принимают, неуклонно растет [233, 482]. За счет этого увеличивается частота перфораций. Аналогичный вопрос встает по отношению к курящим и употребляющим алкоголь пациентам. Почему перфорация случается только у некоторых из них? [443].

Возникающие вопросы являются стимулом к дальнейшему изучению патогенеза этого заболевания. Появились довольно интересные и перспективные исследования. В частности открыты новые функции трефоилового фактора, который влияет на очень многие физиологические и патологические процессы у пациентов с язвенной болезнью. Его рассматривают как один из важных факторов развития осложнений гастродуоденальных язв [128, 169]. Ещё одним из возможных факторов, влияющим на течение язвенного процесса, является мелатонин [17, 420]. В настоящее время доказана роль мелатонина в развитии хронических язв. Получено улучшение результатов лечения пациентов с язвой при добавлении в схему лечения мелаксена и других препаратов мелатонина [34, 38, 67]. Однако не исследована роль в патогенезе заболевания рецепторов мелатонина, расположенных на гастродуоденальной слизистой оболочке. Именно через мембранные и ядерные рецепторы MT-1 и MT-2 мелатонин реализует свои разнообразные, защитные и повреждающие действия на слизистую оболочку [234, 356]. В эксперименте доказано, что блокада рецепторов MT2 препаратом Luzindole® значительно снижает защитные свойства мелатонина, а активация рецепторов MT1, напротив повышает агрессивные свойства [345]. При этом имеет значение количество активных рецепторов мелатонина. По различным врожденным или приобретенным причинам количество функционирующих рецепторов на слизистой оболочке желудка и ДПК различный, что может иметь значение в патогенезе заболевания [187, 355]. Изучение этого вопроса может помочь определить причины развития перфорации и кровотечения у одних пациентов и отсутствие таких осложнений у других. Кроме того, возможно назначение антагонистов или агонистов этих рецепторов для лечения больных с гастродуоденальными язвами и их осложнениями [187, 263, 355].

Таким образом, перфорация гастродуоденальных язв имеет полиэтиологичный характер, а патогенез заболевания ещё до конца не выяснен. Учитывая это, у хирурга, выполняющего экстренное вмешательство, возникают сложные тактические вопросы. Стремление к выбору окончательной или радикальной операции понятно, но необходимо оценить достаточность минимального варианта или опасность расширения объема вмешательства. Есть группа пациентов, которым возможно и достаточно выполнить простое ушивание или оментопластику перфорации. Существует группа пациентов, у которых необходимы более радикальные вмешательства в виде резекции желудка, иссечения язв, пилоропластики и различных видов ваготомии. Отдельная группа, где необходимо, но невозможно, произвести большую операцию. В последнем случае обычно вынужденно ограничиваются простым ушиванием перфоративного отверстия.

В отличие от этого, тактика лечения язв, осложненных кровотечением, более четкая. Современные эндоскопические технологии позволили достичь значимых результатов в лечении пациентов с язвенными кровотечениями. С развитием эндоскопии, оснащением современным оборудованием большинства лечебных учреждений, круглосуточным режимом работы достигнуты хорошие результаты лечения пациентов с язвенным кровотечением [117, 383]. В России снизилась хирургическая активность с 24,4% в 2000 г. до 17,9% в 2019 г. [117]. В результате к хирургическим вмешательствам прибегают только при неэффективности эндоскопического гемостаза, что наблюдается все реже и реже. В некоторых учреждениях эндоскопистам удается достигнуть стойкого гемостаза у 97 % пациентов с язвенными кровотечениями [71, 149, 383]. Наиболее надежным признано использование сочетания механической (клипирование) и инъекционной методик. Как указано в самых современных рекомендациях, только при невозможности достигнуть стойкого гемостаза после 2 эндоскопических попыток выполняют хирургические вмешательства [383]. Выбор вида операции зависит от локализации язвы, ее размеров, состояния пациента и технической подготовленности хирурга. Выполняют ушивания язвы, иссечения язвы,

иссечение язвы с пилоропластикой и ваготомией, а также резекции желудка. Минимальная задача состоит в достижении стойкого гемостаза. Результаты экстренного хирургического лечения язвенных кровотечений остаются неудовлетворительными, сопровождаются развитием большого количества интра- и послеоперационных осложнений, высокой летальностью. В России средняя внутригоспитальная летальность в 2018 г. составила 4,97%. При этом в Москве она составила всего 1,32 % [117]. Летальность в других странах варьирует от 1 до 10 % [240, 245, 276].

Доминирующее влияние эндоскопических технологий в лечении пациентов с язвенными кровотечениями в настоящее время не вызывает сомнений. При анализе публикаций имеются два основных обсуждаемых вопроса, которые сохраняют актуальность в последние 10 лет. Первый из них – это обнаружение предикторов рецидива кровотечения. Второй – выявление групп риска развития кровотечения из гастродуоденальных язв. Сохраняющееся на определенном уровне количество язвенных кровотечений побуждает к поиску дополнительных этиологических и патогенетических факторов развития этого осложнения, тем более что использование современных эндоскопических и эндоваскулярных технологий не приводит к резкому уменьшению числа рецидивов, а современная противоязвенная терапия не может свести к желаемому минимуму язвенных кровотечений. Остается некая группа больных, у которых риск развития кровотечения и его рецидива крайне высок, несмотря на все принятые меры. Бурное развитие получила фармакогеномика (PGx), направленная на изучение генетических полиморфизмов, которые влияют на метаболизм лекарств, чувствительность отдельных пациентов к назначенному лечению, изменчивость вирулентных свойств НР и др. [179, 241, 269, 297, 303, 375, 451]. В публикациях последних лет довольно много исследований, направленных на изучение особенностей патогенеза этих осложнений. Больше всего статей по исследованию трефоиловых факторов и мелатонина, роль которых в ульцерогенезе доказана, и требуется уточнение их влияния на развитие осложнений [17, 30, 38, 65, 128, 168, 243, 365, 420]. Перспективой этих исследований является развитие и широкое

использование персонализированной медицины, которая уже демонстрирует свою клиническую и экономическую эффективность [297, 303, 411, 504].

При изучении публикаций обращает на себя внимание, что отдельные учреждения отдают предпочтение разным методам лечения больных с перфоративными гастродуоденальными язвами. Подавляющее большинство хирургов различных стран используют простое ушивание язвы или оментопексию по Грэму [383, 422, 449]. Число радикальных операций при перфорации язвы в Европе снизилось на 70 %, по сравнению с 80-ми годами прошлого века. Опрос 607 хирургов Европы показал, что только 0,3 % регулярно выполняют ваготомию при лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами [310]. В редких работах указывают на использование эндоскопии, сочетание эндоскопических и лапароскопических методов, различных клеевых материалов, протезов и стентов [218, 317, 324]. Однако широкого клинического применения они не находят и не рекомендуются в гайдлайнах [383]. Вновь активно стало обсуждаться неоперативное лечение, предложенное Тейлором [178].

В отечественных публикациях наблюдается менее однородный подход в лечении больных с перфорациями язв. Подавляющее большинство публикаций посвящены ушиванию перфорации, в том числе лапароскопическим методом, как основному методу лечения. Однако есть мнение, что простое ушивание перфорации недопустимо [36]. Предлагается практически всем пациентам выполнять радикальные вмешательства. Не вызывает дискуссии тактика у больных со стенозами выходного отдела желудка, повторными или сочетанными осложнениями язв. При наличии подходящих условий чаще всего применяются радикальные операции, резекции желудка и различные варианты ваготомии с пилоропластикой [118, 120, 124, 430, 456].

Столь разнообразные подходы в лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами объясняются неудовлетворенностью непосредственных и отдаленных результатов лечения. Есть публикации, где отмечается высокий процент рецидива язв и повторных осложнений после ушивания язвы, достигающий 25–57 % [47, 89, 125]. В то же время другие авторы

указывают, что процент рецидива заболевания после ушивания сопоставим с таковым после радикальных операций. По разным данным, рецидив язвы после ушивания происходит в 4,8–14 % случаев [251, 362, 430]. Имеются работы, в которых радикальные операции считают необходимым выполнять только 6–7 % пациентов в отдаленном периоде после ушивания [54, 430].

Неудовлетворенность отдаленными результатами ушивания язвы приводит к сохранению сторонников радикальных операций [88, 89, 99, 125, 408, 466]. Но выполнение радикального хирургического вмешательства в экстренном порядке сопряжено с большим количеством как интра-, так и послеоперационных осложнений. Наблюдается довольно высокая частота пострезекционных и постваготомических осложнений, которая достигает 45 % [3, 73, 238, 276]. После различных видов ваготомии отмечается частое рецидивирование язв, достигающее 10–27 % оперированных больных [16, 73, 203, 361, 373]. Это без учета значимого количества ранних послеоперационных осложнений, которые бывают у 25–37% больных [79, 238, 309]. Одной из причин столь высокой частоты осложнений является тот факт, что операции выполняются в экстренном порядке в условиях перитонита у недостаточно обследованных больных. Для уменьшения количества осложнений после радикальных операций при перфорации гастродуоденальных язв необходимо ставить более четкие показания к их выполнению. Очевидно, что после экстренных радикальных операций процент осложнений выше, чем после аналогичных плановых. Возможно выделение групп пациентов, которым целесообразнее выполнить ваготомию или резекцию желудка в плановом порядке, после дообследования и соответствующей подготовки. Вопрос о сроках и условиях выполнения радикальных операций у пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами нуждается в уточнении.

По факту, самой распространенной операцией является ушивание, которую в нашей стране выполняют в 94 % случаев [78]. Аналогичные показатели указаны во многих национальных многоцентровых работах Европы, Америки и Азии [209, 426, 431, 448]. Конечно, основной причиной выбора минимального по

объему вмешательства стало появление современной противоязвенной терапии, применение которой привело к значительному улучшению отдаленных результатов. Но имеются системные и организационные причины такой тактики. Квалификация хирурга, выполняющего экстренное вмешательство, является всеобщей проблемой, особенно когда речь идет о владении лапароскопической техникой. Во многих статьях указана зависимость выбора вида и объема операции от наличия опытного хирурга [302, 308, 320, 343].

Учитывая тот факт, что самой распространенной операцией является простое ушивание, необходимо изучить вопросы по улучшению отдаленных результатов после такого лечения. Особое внимание с этой точки зрения заслуживает степень рубцовой деформации зоны ушивания. Рубцовые и спаечные изменения, развивающиеся после хирургических вмешательств на пилоробульбарной зоне, становятся важными в связи с ее высокой функциональной значимостью. Нарушения моторики ДПК и ее секреции приводят к снижению протективных свойств слизистой оболочки и рецидиву язв [23, 106, 2222, 259]. Двухрядный шов, оментопексия могут привести к грубым рубцовым изменениям, как в стенке кишки, так и вокруг нее [23, 40, 106]. Используемый при ушивании шов должен минимизировать развитие рубцово-спаечного процесса в этой зоне, но с соблюдением основного условия – надежности наложенного шва [106, 402, 423, 509].

Надежность шва, по аналогии с раневым процессом, напрямую зависит от гистологических изменений краев сшиваемых поверхностей. Работ, посвященных морфологическим исследованиям, крайне мало, и все они направлены на изучение инфильтрата вокруг перфорации и имеют некоторые противоречия [13, 15, 77, 112]. Необходимы гистологические данные о состоянии края язвы с точки зрения заживления при их ушивании. Таких работ, кроме монографии, опубликованной в 1966 году В.А. Самсоновым в статье «Клиническая патоморфология осложнений язвенной болезни», мы не обнаружили. Анализ морфологических данных остается также актуальным и в связи с очевидной неоднородностью этой группы больных (острые и хронические язвы, стероидные язвы, пациенты с язвенным анамнезом и

без него, пациенты с последующим рецидивирующим течением и без рецидивов), причём за последние десятилетия, по сравнению с прошлым столетием, профиль больных, очевидно, изменился. На основе гистологической картины необходим поиск оптимального варианта ушивания перфорации, который при соблюдении надёжности шва, уменьшит степень рубцово-спаечных процессов. Накладываемый шов не должен создавать условия для возникновения грубых рубцово-спаечных процессов с исходом в нарушения моторики в пилоробульбарной зоне. Впоследствии этот фактор может стать еще одной причиной рецидивирования язв [35, 40, 222, 252, 406]. Понятно, что заживление хронических рецидивирующих язв само по себе приводит к рубцеванию, но, по крайней мере, рубцовые процессы после хирургического вмешательства не должны усугубляться.

Ещё одной причиной необходимости дополнительных морфологических исследований является неуверенность хирургов при наложении интракорпорального лапароскопического шва. Наряду с вопросами, связанными с санацией брюшной полости эндовидеохирургическим методом, именно число несостоятельности после ушивания является сдерживающим фактором более широкого применения такой техники, тем более что наиболее распространенной операцией является простое ушивание и санация брюшной полости. При имеющихся в настоящее время эндовидеохирургических технологиях такой объем операции может выполняться лапароскопически. Однако по разным причинам количество вмешательств с использованием такой техники очень мало. Так, частота лапароскопических вмешательств при перфорации гастродуоденальных язв в России равняется 10,7 %, и только в некоторых крупных центрах достигает 92 % [117]. Для сравнения, в России более сложная лапароскопическая холецистэктомия при остром холецистите за 2020 год выполнена в 65,2 % случаев [117]. Данные многоцентровых, национальных исследований в зарубежных странах показывают, что частота использования лапароскопических операций при лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами варьирует от 4,5 до 18,4 % [156, 171, 431]. Только в отдельных специализированных клиниках

этот она достигает 98 % [209, 249, 298, 312, 503]. При этом отмечаются явные преимущества при использовании этого метода [122, 171, 320, 449].

Ещё одним фактором, ограничивающим применение лапароскопических операций, является перитонит, развивающийся при перфорации язвы. Эффективность эндовидеохирургии при санации брюшной полости является предметом дискуссии [144, 148, 219]. Но необходимо учесть, что перитонит при перфоративных язвах имеет целый ряд особенностей, как микробиологических, так биохимических. Микробиологическим исследованиям посвящено достаточно много исследований, но многие из них носят противоречивый характер. Разногласия имеются по срокам инфицирования, количеству и представительству микроорганизмов в содержимом брюшной полости [6, 9, 75, 133, 174, 184, 192, 267]. Крупных рандомизированных исследований и метаанализов по этому спорному вопросу в доступных публикациях мы не обнаружили. Очевидно, что источником инфицирования является паретически расширенная кишка, а не желудок. Развивающийся вследствие первоначального химического перитонита парез приводит к транслокации микроорганизмов в свободную брюшную полость [100]. Публикаций по изучению химического и биохимического состава перитонеального содержимого у больных с перфоративными язвами крайне мало [6, 75, 285]. А это имеет важное значение, так как количество повреждающих агентов химического, точнее, биохимического характера имеет значение. Небольшие концентрации инактивируются местными и системными механизмами защиты, что подтверждается благоприятным течением прикрытых перфораций и возможностью консервативного лечения этих пациентов. Только при преобладании агрессии над защитой должно происходить прогрессирование перитонита. Изучение этих особенностей и уточнение патогенеза такого перитонита может изменить подход в лечении и к индивидуальному выбору методов и средств для санации брюшной полости и, возможно, приведет к более «смелому» поведению хирургов и частому применению эндовидеохирургических технологий в лечении пациентов с перфоративными язвами.

Степень разработанности темы исследования

Анализ опубликованных данных свидетельствует о том, что для улучшения результатов лечения больных с осложненными ГДЯ необходим переход к персонализированному лечению. Важными признаются исследования, направленные на выявление групп риска развития осложнений язв, среди которых новыми и перспективными считаются изучение экспрессии рецепторов мелатонина. Еще одним из аспектов персонализации лечения признается изучение психологического статуса пациента, его комплаентности. Своевременное выявление групп риска и пациентов с психологическими особенностями позволит провести индивидуальную коррекцию неоперативного лечения и выбрать оптимальную хирургическую тактику для предотвращения осложнений и улучшения отдаленных результатов лечения. Работ по исследованию психологического статуса больных с осложнениями ГДЯ крайне мало, а прогностическое значение уровня экспрессии рецепторов мелатонина находится в начальной стадии изучения. Даже при наличии стандартов оказания помощи пациентам с кровотечениями и перфорациями непосредственные и отдаленные показатели лечения отличаются в различных учреждениях. Имеются несоответствия по периоперационному ведению таких больных, в том числе с применением современных эндоскопических технологий, что нуждается в дополнительном изучении. Отдаленные результаты лечения пациентов с перфоративными язвами различаются значительно в разных исследованиях. Гистологических исследований, направленных на изучение краев перфорации и их влияния на заживление, степень рубцовой деформации и соответственно на отдаленные результаты, в доступных публикациях мы не нашли.

Цель исследования

Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с пилоробульбарными язвами, осложненными перфорацией и

кровотечением, путем внедрения патогенетически обоснованных методов лечения и профилактики.

Задачи исследования

1. Изучить отдаленные результаты ушивания перфоративной пилоробульбарной язвы и оценить вклад ряда клинических, гистологических, иммуногистохимических характеристик краев осложненных язв в результат комплексного лечения обследованных больных.
2. Обосновать принципы санации брюшной полости при перфоративных гастродуоденальных язвах на основе результатов биохимических исследований перитонеального выпота.
3. Разработать методику определения активности рецепторов МТ-1 и МТ-2 на слизистой оболочке пилоробульбарной зоны и применить ее в клинической практике.
4. Определить уровень экспрессии мелатониновых рецепторов в слизистой оболочке пилоробульбарной зоны и сопоставить эти значения с рисками развития кровотечения и перфорации язв пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки.
5. Определить влияние уровня комплаентности и отношения оперированных пациентов к болезни на отдаленные результаты после ушивания перфоративных гастродуоденальных язв путем психологического тестирования и анализа послеоперационного периода.
6. Оценить результаты использования современных эндовидеохирургических технологий в хирургическом лечении пациентов с гастродуоденальными язвами, осложненными перфорацией и кровотечением.

Научная новизна исследования

Впервые морфологическими и иммуногистохимическими методами выявлены высокая пролиферативная активность в краях перфорации, минимальные сосудистые изменения, в незначительном количестве четко ограниченный некроз, граничащий с неизменной стенкой, которые обеспечивают быструю регенерацию без формирования грубого рубца, в отличие от других язвенных поражений.

Впервые доказана роль трипсина как ведущего фактора агрессии, а α 2-макроглобулинов как основных белков, участвующих в нейтрализации трипсина и его аналогов на основании биохимических исследований перитонеального выпота у пациентов с перфоративными язвами. Обосновано применение щадящих методов санации брюшной полости, а именно использование теплого изотонического раствора хлорида натрия и лапароскопической техники.

Впервые разработана оригинальная методика количественной оценки MT1 и MT2 активных рецепторов мелатонина на слизистой пилоробульбарной зоны (патент №2487354 от 10 июля 2013 г. «Способ прогнозирования развития осложнений гастродуоденальных язв»).

Впервые на основе разработанной методики выявлено увеличение вероятности развития осложненных форм язв у больных со сниженным количеством активных рецепторов MT-2 и увеличения соотношения рецепторов MT1/MT2.

Впервые на большом клиническом материале с проведением гистологических, иммуногистохимических, биохимических исследований и анализом непосредственных и отдаленных результатов лечения разработано новое лечебно-профилактическое направление по использованию в периоперационном периоде комплекса методов для улучшения результатов лечения пациентов с пилоробульбарными язвами, осложненными перфорацией и кровотечением.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты настоящего исследования значительно расширили представления о проблеме кровотечений и перфораций гастродуоденальных язв и их патогенеза. Выполненные гистологические и иммуногистохимические исследования краев язв указывают на отличительную особенность перфоративных язв и наличие факторов, обеспечивающих благоприятное заживление при наложении прецизионного однорядного шва рассасывающимся шовным материалом. Использование такого шва приводит к заживлению язвы без грубого рубцевания и улучшению отдаленных результатов после ушивания перфорации. Результаты биохимических исследований перитонеального выпота показали, что основным фактором агрессии является трипсин и в меньшей степени соляная кислота. Нейтрализация повреждающих факторов происходит при помощи α 2-макроглобулинов и бикарбонатов. С целью улучшения результатов лечения при санации брюшной полости следует избегать дополнительных механических, физических и химических воздействий на брюшину и использовать теплый изотонический раствор хлорида натрия. Проведенные гистологические, биохимические и клинические исследования дают основания для более частого применения лапароскопической техники при лечении пациентов с прободными пилоробульбарными язвами. Для улучшения результатов лечения пациентов с язвенными кровотечениями необходимы достаточное материально-техническое обеспечение и скоординированная работа эндоскопических отделений и ОРИТ с соблюдением современных стандартов оказания помощи. Определение экспрессии рецепторов MT1 и MT2 можно использовать для выявления групп риска развития кровотечения или перфорации пилоробульбарных язв. Пациентам этих групп необходимо рекомендовать пристальное наблюдение гастроэнтеролога и усиление превентивного неоперативного лечения. Пациентам с осложненными пилоробульбарными язвами необходимо проведение психологического тестирования для выявления уровня комплаентности и отношения к болезни. Учитывая выявленную связь

низкой комплаентности с плохими отдаленными результатами необходимо корректировать тактику лечения с учетом рекомендации психолога.

Разработанный в настоящем исследовании персонализированный подход, основанный на выполнении лечебно-профилактических мероприятий на всех этапах оказания помощи пациентам с пилоробульбарными язвами, осложненными кровотечением и перфорацией, позволили улучшить результаты лечения.

Методология и методы исследования

В основу диссертационной работы положено последовательное применение общенаучных методов познания, включающих в себя эмпирические, теоретические и общелогические. Перед определением актуальности, цели и задач исследования проведен анализ отечественных и зарубежных научных публикаций. В сплошное ретроспективное исследование вошли 1 207 пациентов с язвенной болезнью пилорического отдела желудка или двенадцатиперстной кишки.

Работа состояла из нескольких частей, каждая из которых решала отдельную поставленную задачу исследования. В первой части изучали факторы, влияющие на заживление, непосредственные и отдаленные результаты лечения при ушивании перфоративной пилоробульбарной язвы. Для этого были обследованы 2 группы пациентов – основная (лапароскопическое ушивание однорядным швом) и контрольная (лапаротомия, ушивание двухрядным швом). Отдаленные результаты лечения изучены по шкале Visick в модификации Ю.М. Панцырева и данным, полученным при ЭГДС, где выявляли рецидивы язв, выраженность рубцовой деформации. Кроме того проведены морфологические исследования 48 парафиновых блоков после резекций желудка по поводу перфорации язвы, кровотечения и пенетрации. Основной целью гистологических и иммуногистохимических исследований стала оценка краев осложненных язв и выявление факторов, способствующих или препятствующих благоприятному заживлению язв и их влияния на отдаленные результаты ушивания перфорации.

Для обоснования принципов санации брюшной полости при перфоративных гастродуоденальных язвах обследовали биохимический состав перитонеального выпота пациентов с прободными язвами. Определяли уровень кислотности, протеолитической и антипротеолитической активности выпота брюшной полости.

С целью определения связи экспрессии мелатониновых рецепторов с рисками развития язв пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненных перфорацией и кровотечением обследовали 3 группы пациентов. В основную группу вошли больные с кровотечением и перфорацией в анамнезе. В 2 контрольные группы включены по пациенты с язвой без осложнений и без эрозивно-язвенных поражений. Для выполнения поставленной задачи была разработана оригинальная методика определения активности мелатониновых рецепторов МТ-1 и МТ-2 на слизистой оболочке пилоробульбарной зоны.

Для оценки влияния организационно-технических мероприятий на эффективность лечения больных с язвенными кровотечениями мы провели анализ отдельных показателей до и после 2015 г., когда было организовано централизованное круглосуточное эндоскопическое отделение, оснащенное современным оборудованием, работающее в тесном контакте с ОРИТ и стал применяться двухкомпонентный комбинированный гемостаз.

С целью определения уровня комплаентности и отношения самого пациента к болезни пациенты обследованы по шкалам ММАС-8, ТОБОЛ, данные которых сопоставлялись с системой Visick.

Критерии включения: язвы пилорического отдела желудка или двенадцатиперстной кишки, осложненные кровотечением и перфорацией; язвы пилорического отдела желудка или двенадцатиперстной кишки без осложнений.

Критерии исключения: язвы тела и дна желудка; онкологические заболевания; аутоиммунные заболевания.

Все исследования проводили с соблюдением требований ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика». Использовали современные методы статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с прободными язвами наложение прецизионного однорядного шва уменьшает степень рубцовой деформации, снижает количество рецидивов язв, поскольку морфологические и иммуногистохимические исследования краев язв указывают на наличие факторов, способствующих благоприятному заживлению после ушивания.
2. Основным фактором агрессии при перфорации гастродуоденальных язв является трипсин и его аналоги, а антипротеолитические свойства выпота обеспечиваются $\alpha 2$ -макроглобулинами. Санация брюшной полости при развитии биохимического перитонита должна проводиться лапароскопически физиологическим раствором для предотвращения дополнительного повреждения брюшины, что приводит к улучшению результатов лечения больных.
3. Методика определения количества МТ-1 и МТ-2 мелатониновых рецепторов может быть использована для раннего выявления пациентов, у которых возможно развитие осложнений гастродуоденальных язв. Снижение количества МТ-2 рецепторов и увеличение соотношения МТ-1/МТ-2 связано с риском развития кровотечения или перфорации пилоробульбарных язв.
4. Психологический статус пациента и комплаентность необходимо учитывать при выборе тактики лечения больных с осложненными гастродуоденальными язвами. Низкая комплаентность пациента является одной из причин ухудшения отдаленных результатов лечения после ушивания перфоративной язвы.
5. Единый комплексный подход к лечению осложненных язв, основанный на новых данных патогенеза, и применение современных

эндовидеохирургических методов позволяют улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений с использованием гистологических, иммуногистохимических, иммунологических и биохимических методов, а также современных методик обработки информации и статистического анализа, основанных на принципах доказательной медицины. Полученные результаты считались достоверными при вероятности нулевой гипотезы $p < 0,05$.

Результаты, полученные в диссертационной работе, применяются в работе хирургических отделений НИИ хирургии и неотложной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия». Материалы диссертационной работы используются при подготовке студентов, аспирантов и ординаторов на кафедре хирургии общей с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и съездах:

6-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии (Москва, 2002); 5-й Славяно-Балтийский форум «Санкт-Петербург — Гастро-2003» (Санкт-Петербург, 2003); 2227-е заседание Хирургического общества Пирогова (Санкт-Петербург, 2003); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (Санкт-Петербург, 2004); 9-й московский международный конгресс по эндоскопической хирургии (Москва, 2005); Научно-практическая конференция «Проблемы хирургии язвенной болезни

желудка и двенадцатиперстной кишки» (Санкт-Петербург, 2006); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современные проблемы сердечно-сосудистой, легочной и абдоминальной хирургии», посвященной памяти академика РАМН Ф.Г. Углова — Санкт-Петербург, 2010; конференция, посвященная 200-летию Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург, 2010; 1-я Северо-западная научно-практическая конференция «Избранные вопросы неотложной, хирургической и терапевтической гастроэнтерологии» (Санкт-Петербург, 2012); Всероссийская научно-практическая конференция «Новые технологии в хирургии» (Санкт-Петербург, 2014); IX Всероссийская конференция общих хирургов с международным участием «Перитонит от А до Я» (всероссийская школа) (Ярославль, 2016); Научно-практическая конференция «Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2017); VIII научно-практическая конференция хирургов Северо-Западного федерального округа России «Традиции и инновации в современной флебологии» (Петрозаводск, 2018); «Теория и практика современной хирургии» X (юбилейная) Всероссийская конференция общих хирургов с международным участием и конференция молодых ученых-хирургов (Рязань, 2018); «VII Санкт-петербургский септический форум-2020» и Межрегиональная конференция «Джанелидзеvские чтения» (Санкт-Петербург, 2020).

По теме диссертации опубликованы 27 печатных работ, из них 15 — в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад

Автором лично выполнены планирование и разработка дизайна исследования, выбрано новое направление, определена его цель, поставлены задачи, произведен поиск и тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы. Подавляющее большинство хирургических вмешательств, включенных в исследование, выполнены автором или с его участием. Автор был участником разработки идеи и освоил методики биохимических,

иммунологических исследований и принимал участие в анализе клинических результатов, провел сравнительный анализ полученных результатов и статистическую обработку.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 281 страницах, состоит из введения, 8 глав, заключения, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования и списка использованной литературы, включающего в себя 152 отечественных и 361 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 34 рисунками.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Частота и распространенность осложнений гастродуоденальных язв. Основные причины и патогенез развития осложнений язв желудка и двенадцатиперстной кишки

Использование современной противоязвенной терапии привело к значительному прогрессу в лечении язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Эпидемиологические данные из разных стран несколько различаются, что может объясняться расовыми и кулинарными различиями, экономическим состоянием государства, медицинскими традициями и другими причинами [190]. Данные крупных исследований свидетельствуют о постоянном уменьшении числа больных с рецидивами язвенной болезни, значительное снижение (на 80-97 %) числа плановых оперативных вмешательств [208, 331]. Уменьшилось и количество осложнений гастродуоденальных язв. Однако ожидаемого дальнейшего уменьшения числа осложнений не происходит. Работы, основанные на метаанализах, показывают, что общее число осложнений язв желудка и двенадцатиперстной кишки остается на довольно высоком уровне и составляет 10–20 % от числа пациентов с язвенной болезнью [383, 431, 448]. Отдельные публикации фиксируют увеличение количества осложнений гастродуоденальных язв и рост хирургической активности. Так, по результатам исследований С.В. Лее, в США за 90-е годы и начало 2000-х на 44 % выросло число осложнений, при которых потребовались экстренные вмешательства [333]. В Белоруссии и Казахстане параллельно с уменьшением количества плановых операций растет число экстренных вмешательств по поводу осложнений гастродуоденальных язв [55, 60]. В России за последние 20 лет в два раза уменьшилось количество случаев

перфорации гастродуоденальных язв — с 26,9 до 13,7 случая на 100 тыс. жителей, но этот показатель более чем в 2 раза юбольше, чем в странах Европы [117].

Социально-экономическая актуальность вопроса подтверждается тем, что кровотечения и перфорация язвы происходят преимущественно у людей активного работоспособного возраста, чаще у мужчин от 30 до 45 лет [284, 512]. Не смотря на то, что число перфораций язвы у пациентов пожилого и старческого возраста возрастает, средний возраст больных увеличился не сильно. Заметно чаще перфорация стала встречаться у женщин, соотношение М:Ж теперь находится на уровне 8:1 или 7:1 [208]. С ростом продолжительности жизни сохраняется более длительная социальная активность людей пожилого и старческого возраста. Поддержание активного образа жизни повлекло за собой резкое увеличение приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), что привело к ощутимому росту осложнений язв желудка и двенадцатиперстной кишки [429]. Около 2 % пациентов на фоне приема этих препаратов получают осложнения в виде кровотечения или перфорации язв. Чаще встречаются кровотечения из язв желудка, но рост числа перфораций гастродуоденальных язв на фоне приема НПВС также статистически подтверждено [270, 378, 389, 396, 446].

Конечно же, неоспорим факт значительного улучшения показателей лечения пептических гастродуоденальных язв при использовании современной противоязвенной терапии с обязательной эрадикацией *Helicobacter pylori*. Позитивные эпидемиологические данные неоднократно доказаны многими многоцентровыми исследованиями, заболеваемость снизилась практически в 2 раза, число плановых операций уменьшилась на 80–95% [426, 453, 456]. Однако пропорционального снижения количества осложнений гастродуоденальных язв не отмечается, их число снизилось меньше и сохраняет устойчивость на уровне 10–20 % [448]. И если количество осложнений в виде кровотечений имеет четкую зависимость от приема различных препаратов, качества антихеликобактерной терапии, коморбидным фоном, то число перфораций сохраняется на некотором стабильном уровне. Несмотря на некоторые различия в разных источниках,

единый, объединяющий вывод остается неизменным – число перфораций гастродуоденальных язв сохраняется на высоком (10–15 %) уровне [177, 190, 311, 448].

За последние 20 лет появилась отчетливая тенденция с преобладанием числа кровотечений, которых в 6 раз больше перфораций [383]. Благодаря развитию и широкому внедрению в практику эндоскопических и эндоваскулярных технологий летальность при кровотечениях уменьшается [117, 456]. Летальность больных с перфорацией гастродуоденальных язв высока, не имеет тенденции к снижению и составляет от 40 до 70 % всех летальных исходов у пациентов с язвенной болезнью [190, 383]. Конечно же, разные медицинские центры дают различные показатели летальности при лечении перфоративных язв, которые варьируют от 0,8 до 20 % [208, 209, 289, 390] Но если ориентироваться на многоцентровые исследования, картина примерно одинаковая. Так, по данным национального когортного исследования по изучению пациентов с осложненными язвами, на основе информации, полученной в NELA, в Англии и Уэльсе с 2013 по 2015 г., в стационары поступили 2 444 больных с перфорацией язвы и 60-дневная летальность составила 13,1 % [431]. По сводным данным из 80 регионов РФ, летальность при перфорации гастродуоденальных язв за последние 10 лет выросла с 4,8 до 9,2 %, при этом подавляющее большинство (62,4 %) смертей произошли у пациентов, поступивших позднее 24 часов от момента перфорации [117]. Необходимо признать, что такой уровень летальности непозволительно высокий. Рост в 2 раза смертельных исходов в РФ настораживает и нуждается в особом внимании. Летальность от 1 до 5 % отмечается только в отдельных медицинских центрах, где разработана система оказания помощи больным с перфоративными язвами [264, 445].

С целью улучшения показателей лечения больных с осложнениями гастродуоденальных язв проводятся многофакторные исследования, направленные на дальнейшее изучение этиологии и патогенеза заболевания и выявления предикторов осложнений [175, 390]. Практически доказано влияние

курения на риск развития осложнений [123, 419]. Данные о роли алкоголя в развитии осложнений язв несколько различаются, но крупные многоцентровые исследования выделяют его в качестве фактора, увеличивающего риски перфорации и кровотечения [4, 141, 209]. Длительное голодание, в том числе религиозные посты, приводят к увеличению количества перфораций язв [304]. Изучен патогенез развития стероидных язв и их осложнений [468]. Доказана роль гиперэстрогемии с развитием многих заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе язв желудка и двенадцатиперстной кишки и их осложнений [450]. В последние годы изучается влияние вирусов, в частности Эпштейна—Барр, на развитие язвенной болезни и их возможное участие в провокации кровотечений и перфораций [250].

В патогенезе язвенной болезни и ее осложнений стали рассматривать трефоилловый фактор, который представлен группой пептидов, синтезирующихся слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта [128, 168]. Уже доказаны многофункциональные эффекты этого фактора на различные физиологические процессы как в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, так и во всех остальных слоях. А именно доказано их действие на клеточную миграцию, пролиферацию, апоптоз и ангиогенез, а также паттерны их экспрессии. Ожидаемое ускорение пролиферации эпителия не доказано, однако торможение апоптоза подтверждено множеством исследований [230, 475]. При воздействии трефоиловых факторов доказано выраженное ускорение ангиогенеза, по силе сравнимое с действием сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) [489]. Предполагается влияние трефоилового фактора на локальную нервную регуляцию. Есть данные о иммуномодулирующих свойствах трефоиловых пептидов, что, несомненно, сказывается на течении язвенной болезни и развитии осложнений. В частности он обладает защитными свойствами против комплемент-опосредованной агрессии, что может иметь решающее влияние на развитие перфорации [294]. Трефоиловый фактор имеет влияние на свойства и физиологические характеристики муцина, повышает его защитные свойства слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [480].

Продолжается изучение роли мелатонина в патогенезе перфорации и кровотечения. Мелатонин посредством активации рецепторов MT1 приводит к резкой активации целой группы цитокинов и, возможно, в зоне перфорации может локально сформироваться и отторгнуться некротический стержень [232, 273, 347]. Опубликованным данным по изучению роли мелатонина в патогенезе язвенной болезни и ее осложнений посвящен отдельный подраздел в обзоре литературы.

Роль *Helicobacter pylori* в развитии и течении язвенной болезни в последнее время подвергается критике и изучается ее значение в отдельных группах больных, в частности у пациентов с перфорациями гастродуоденальных язв [166]. Целый ряд исследований показывают более низкую обсемененность хеликобактером у пациентов с перфоративной язвой, по сравнению с группой больных с язвенными кровотечениями, и благоприятное послеоперационное течение с низким уровнем рецидивов в отдаленном периоде [177, 272]. По некоторым данным, половина больных с перфоративной язвой могут быть НР-негативными [443]. Более того, в последние 10 лет изучается вопрос о важности роли НР как комменсала и его положительном влиянии на многие физиологические процессы в желудке и ДПК [279, 335, 405]. Безусловно, необходимы дополнительные исследования по изучению роли НР в развитии ЯБ и ее осложнений.

Важность продолжения исследований для уточнения этиологии и патогенеза осложнений гастродуоденальных язв подтверждается увеличением числа рефрактерных и идиопатических форм заболевания [158]. Такие язвы, в том числе осложненные перфорацией или кровотечением, не связаны с инфицированием НР или приемом НПВС и других лекарственных препаратов, не являются следствием других заболеваний. Последние эпидемиологические исследования подтверждают рост количества таких клинических форм заболевания, которые могут составлять от 12 до 50 % всех случаев [158, 202, 405]. Лечение этих язв представляет особую сложность, и при этом нужно обязательно учитывать генетическую предрасположенность и влияние стресса, как одного из

основных этиологических факторов [207]. Но обращает на себя внимание, что у этих пациентов не происходит увеличения количества осложнений в виде перфорации. Показатели стабильные и сохраняются на уровне 10 % [202, 276]. Появление таких групп больных усугубляет дальнейшее течение язвенной болезни с увеличением числа рецидивов и повторных осложнений [158, 207]. Рефрактерные к лечению и идиопатические формы заболевания нуждаются в пересмотре тактики ведения этих больных [207]. Вероятно, при лечении таких пациентов необходимо применять радикальные или окончательные хирургические вмешательства.

Некоторые ученые озвучивают мысли о возможном аллергическом характере перфорации гастродуоденальных язв. Возможно, в результате локального, четко отграниченного некроза происходит отторжение этого участка стенки ДПК или желудка [27, 58, 183, 384, 402, 496].

Изучается роль *Candida albicans* в патогенезе перфоративных гастродуоденальных язв. Прямые причинно-следственные связи пока не обнаружены [154, 199, 295]. Известно, что часто в перитонеальном экссудате обнаруживается грибы [154, 197, 198]. И наши микробиологические исследования подтвердили эти данные.

В публикациях обращается внимание на целый ряд спорных и нерешенных вопросов, касающихся вопросов этиологии и патогенеза развития осложнений гастродуоденальных язв. Известно, что перфоративные язвы могут быть как при хронических язвах, так и при острых эрозивно-язвенных поражениях желудка и ДПК. Работ по изучению соотношения пациентов с перфорацией острых или хронических язв практически нет. На основе большого обзора и метаанализа E.P. Weledji констатировала, что у только у $\frac{1}{3}$ пациентов имеется язвенный анамнез [508]. У определенного числа больных после лечения перфоративной язвы никогда не обнаруживается язва [443]. Мы не нашли работ, где специально изучался бы этот вопрос и обозначалось число таких пациентов.

Вне зависимости от вышеуказанных причин перфоративные язвы имеют очень похожую макроскопическую картину [283]. Перфоративное отверстие

со стороны серозной оболочки практически всегда имеет ровные четкие края без участков некроза. Со стороны слизистой оболочки язва особенно не отличается от обычных, но сама перфорация также круглая, без видимых некротических тканей. Такой вид перфоративного отверстия вызывает интерес, и есть работы, где обращается внимание на эту особенность [170, 208, 443]. Отверстие как будто сделано перфоратором или просверлено. Аналогов такому виду некроза нет. Возможно, патогенез перфорации особенный, связанный с неизученными причинами, и случается перфорация только при реализации не до конца изученного патогенетического механизма. Очевидно, с этим связаны ряд опубликованных вопросов и противоречий.

Кроме формы перфоративного отверстия, интересует вопрос о наиболее частой его локализации. Почему перфорация в 4 раза чаще происходит на передней стенке ДПК и пилорического отдела? [103, 443, 513]. При этом язвы, осложненные кровотечением, локализуются на любой из стенок, но чаще встречаются на задней стенке или малой кривизне [485, 501]. Перфорация в луковице ДПК встречается в 4–5 раз чаще, чем в желудке [103, 508]. Понятно, что глубокое повреждение задней стенки, по малой или большой кривизне приводит к пенетрации, но количество пенетрирующих язв крайне мало и не превышает 1,5 % [136, 502].

Много противоречий при изучении публикаций, посвященных анализу факторов, провоцирующих развитие осложнений гастродуоденальных язв. Более 30 миллионов человек принимают НПВС постоянно, еще около 5 миллионов — периодически [142, 429]. И это число неуклонно увеличивается. Самолечение с применением НПВС становится серьезной проблемой [233, 508]. Отмечается, что риски перфорации язвы и язвенного кровотечения увеличились на 40 % после начала массового приема препаратов этой группы [370]. Но интересным остается факт, что только у 1–2% больных, принимающих НПВС, развиваются осложнения [446]. S. Nagum и соавт. провели систематический обзор и метаанализ, который включил в себя 159 исследований с 33 253 больными. Всего у 804 (2,4 %) пациентов было желудочно-кишечное кровотечение или перфорация (2,9 % для

стероидов и 2,0 % для плацебо). Оказалось, что только у 11 (0,13 %) из 8651 пациента амбулаторного звена случилось кровотечение или перфорация [370]. Даже у пациентов пожилого и старческого возраста, принимающих НПВС, частота осложнений не превышает 3,8 %. Из них преобладающее большинство – это кровотечения. Перфораций в 3–4 раза меньше [282]. Имеется четкая зависимость количества осложнений от дозы и вида препарата [292, 412]. В частности, прием нимесулида уменьшает количество осложнений на 50 %, в отличие от препаратов других групп [415]. Назначение параллельно с НПВС антисекреторных препаратов также значительно уменьшает количество осложнений. Так, J. Iwamoto и соавт. отметили резкое уменьшение числа осложнений (до 3,7 %) при назначении лансопризола (31,7 % при приеме плацебо) пациентам, длительно принимающим аспирин [210]. Таким образом, осложнения язв на фоне приема НПВС происходит у определенного числа больных, не превышающего 3,8 %, и он меняется не сильно. А общее количество осложнений растет за счет неуклонного роста числа больных, которые самостоятельно или по назначению врача принимают НПВС. Возникает вопрос о причинах и соответственно патогенезе этого осложнения. Почему только у некоторых из принимающих НПВС развиваются осложнения язвы?

Все чаще звучат мысли о незаслуженно забытой психогенной теории ulcerогенеза и в частности перфорации гастродуоденальных язв [123, 381]. Открытие НР и антисекреторных препаратов, доказанный эффект антихеликобактерной терапии, назначения блокаторов H₂-рецепторов и ингибиторов протонной помпы привело к некоторому несправедливому забвению психогенной теории язвенной болезни. Однако появление и рост идиопатических и резистентных форм гастродуоденальных язв заставляет вспомнить когда-то основную теорию этиологии и патогенеза. Стали появляться работы, которые прямо или косвенно указывают на психогенный характер заболевания. Так, в целом ряде статей указывается на более тяжелые формы язвенной болезни, в частности на повышение количества перфораций, у различных трудовых мигрантов [186, 426]. Тяжелый труд, которым зачастую занимаются

определенные социальные слои населения с высоким уровнем психологической нагрузки также подвержены риску развития осложнений язв [430]. В последние годы вышли ряд статей и обзоров, где проведены многоцентровые исследования по изучению влияния вида медицинской страховки на развитие осложнений пептических язв. Прослежено статистически достоверное повышение количества осложнений при отсутствии страховки [229, 464]. Авторы указывают на определенный психосоциальный портрет и уровень комплаентности пациентов этой группы, у которых имеется высокий риск развития осложнений гастродуоденальных язв.

Давно известно, что стресс оказывает существенное влияние на функцию ЖКТ [97]. Было доказано, что стресс и депрессия могут вызывать язвенную болезнь даже при отсутствии инфекции НР [157, 401]. Психологический стресс среди других факторов риска может функционировать как кофактор при инфекции НР, подтверждая мультикаузальную модель этиологии язвенной болезни [46, 151, 157]. Кроме того, психологический статус пациента с определенным комплаенсом может влиять на дальнейшее течение заболевания [133].

Не достигнут ожидаемый ранее результат в лечении пациентов с гастродуоденальными язвами и их осложнениями. После снижения количества рецидивов язв, числа перфораций и кровотечений на фоне использования современной противоязвенной терапии произошло замедление или даже остановка положительной динамики. Число осложнений в последние 15 лет сохраняется на одном уровне без тенденции к снижению, что остается проблемой экстренной хирургии с значительными расходами системы здравоохранения [190, 303, 311, 375]. Хотя и есть данные об увеличении числа перфораций на фоне приема НПВС, однако перфорация происходит только у 1–2% больных [446]. По аналогии с онкологией, где достигается улучшение результатов лечения на основе подробного изучения биологической природы опухоли, все чаще звучат мысли о необходимости аналогичного подхода в лечении пациентов с гастродуоденальными язвами [303, 407, 504]. Вероятно, основную массу

осложненных гастродуоденальных язв составляют рефрактерные и идиопатические формы заболевания. В последние 10 лет активно изучаются генетические и фармакогенетические аспекты язвенной болезни, особенно ее осложнений. Увеличивается количество исследований генетической предрасположенности к развитию язв и их осложнений, что особенно важно при лечении идиопатических форм заболевания [297, 303, 407, 411, 506]. Для выяснения причин растущего числа рефрактерных вариантов все чаще публикуются работы по изучению фармакогенетики (PGx) и ее применению в лечении пациентов этой группы [241, 407]. Индивидуальный подбор терапии, основанный на фармакогенетике (PGx) уже дает положительные результаты, повышает эффективность, безопасность и рентабельность лечения [182, 303, 407, 451, 504].

Сохраняющееся на уровне 10–20 %, без тенденции к снижению, количество осложнений гастродуоденальных язв диктует поиск новых, основанных на данных этиологических и патогенетических механизмов развития заболевания методов лечения больных этой группы. Патогенез язвенных кровотечений изучен достаточно хорошо [375, 484]. На его основе получены хорошие результаты лечения. Гемостаз достигается в подавляющем большинстве случаев эндоскопическими, а в последнее время эндосонографическими и рентгеноэндоваскулярными методами. Количество рецидивов кровотечения прогрессивно снижается, а хирургические вмешательства выполняются крайне редко [247, 255, 275, 375, 484]. Патогенез гастродуоденальной перфорации нуждается в дальнейшем изучении. Пациенты с перфоративными гастродуоденальными язвами представляют собой гетерогенный контингент больных, объединенный единым симптомом – перфорацией. Предсказать дальнейшее течение болезни у этих пациентов крайне сложно, тем более в экстренной ситуации [443, 444, 483]. Нуждается в уточнении роль генетики и фармакогенетики, иммунной системы, мелатонина, трефоиловых факторов в патогенезе этого заболевания. Дальнейшее улучшение результатов лечения может быть только при активном использовании персонализированных лечебно-

диагностических методик, основанных на углубленном изучении патогенеза развития осложнений язв желудка и ДПК [303, 311, 375].

Подводя итоги, необходимо констатировать, что эпидемиологическая ситуация различается в разных регионах, разных странах, разных слоях населения. Имеется очевидная связь количества осложнений гастродуоденальных язв с пищевыми привычками, продолжительностью жизни людей в разных странах и их экономическим положением, наличием вредных привычек, приемом НПВС, социальным положением в обществе и видом медицинской страховки. Наряду с данными о снижении количества пациентов с перфоративными язвами, есть данные о росте количества больных с таким заболеванием. Если брать в учет крупные многоцентровые эпидемиологические данные, то они свидетельствуют о сохраняющемся на уровне 10–20 % количестве осложнений гастродуоденальных язв, а снижения этих величин за последние 20 лет не наблюдается. В России в год с диагнозом прободной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки госпитализируют примерно 20 тысяч пациентов [117]. При наличии очевидного прогресса в лечении язвенной болезни с значительным снижением рецидивов заболевания при использовании современной противоязвенной терапии, пропорционального уменьшения количества осложнений гастродуоденальных язв не происходит.

Сохраняется высокий уровень смертности и внутригоспитальной летальности, достигающий 20 %. При этом показатели в разных учреждениях различаются значительно, от 0,8 до 20 %. Данные метаанализов и многоцентровых исследований указывают на средний уровень летальности (30-дневный, 60-дневный) в пределах 9–15%.

Учитывая актуальность проблемы, которая основана на неудовлетворительных эпидемиологических данных по заболеваемости и смертности, продолжается поиск дополнительных этиологических и патогенетических факторов заболевания. Проводится большое количество многофакторных исследований, и выявлены группы риска развития осложнений язв желудка и ДПК. Среди них отмечены такие, как прием НПВС, курение,

систематическое употребление алкогольных напитков, низкий социальный статус. Увеличивается число идиопатических форм заболевания, что также требует поиска новых факторов патогенеза кровотечения и перфорации гастродуоденальных язв. В последнее время вновь стал активно обсуждаться вопрос о влиянии психологического статуса, в частности стресса и депрессии, на развитие осложнения язв. При отсутствии желаемого эффекта от применении противоязвенной терапии в лечении осложненных форм язвенной болезни, медицинская общественность возвращается к психологическим исследованиям, как важному элементу в развитии и осложненном течении заболевания.

1.2 Влияние психологического статуса пациентов на развитие гастродуоденальных язв и их осложнений

Существуют множество теорий ульцерогенеза. Одной из основных считается пептическая теория, предложенная в 1882 г. Н. Quincke. Именно на ее основе сформирована теория агрессии и защиты, схематически изображенные в «весах Shey». Длительное время принимали в учет теорию стресса, предложенную Г. Селье. С конца XX века доминирующей стала инфекционная теория. Первые публикации немецких ученых о наличии спиралевидной бактерии в подслизистом слое желудка были еще в 1875 г.. Затем ее неоднократно обнаруживали и в других исследованиях, но культивировать ее не получалось. Лишь в 1979 году Barry J. Marshall, а с 1981 г. совместно с J. Robin Warren удалось выделить, культивировать *Helicobacter pylori* и в 1983 году опубликовать свои данные, за что впоследствии они были удостоены Нобелевской премии. Сочетание пептической теории с инфекционной привело к появлению современной схемы противоязвенной терапии: назначение антихеликобактерных и антисекреторных препаратов. Достигнут значительный прогресс в лечении язвенной болезни.

Однако количество осложнений в виде кровотечений и перфораций не уменьшилось столь значительно. Кроме того, появились резистентные и идиопатические формы заболевания, которые не могут быть в полной мере объяснены этими теориями и требуют особых схем лечения. Вновь стали актуальны теория стресса и многие психогенные, психосоциальные и психосоматические теории ульцерогенеза (нарушения вегетативной иннервации желудка, нейротрофическая, кортико-висцеральная и другие). В последние 10 лет стали публиковаться большое количество работ по исследованию психологического, социального и психического статуса пациентов с гастродуоденальными язвами.

Появился ряд исследований, где на основе многофакторного анализа подвергается критике простая бактериальная модель, как единственная в патогенезе ульцерогенеза. Подтверждается важная роль психологического фактора, а именно модулирующий и поддерживающий эффекты стресса на развитие, рецидивирующее и осложненное течение гастродуоденальных язв. Рекомендуется учитывать психогенные механизмы в комплексном лечении язвенной болезни, не отвергая достижения современной противоязвенной терапии [46, 381]. Постоянные изнуряющие физические напряжения и тяжелый труд, характерный для определенных слоев населения, приводят к увеличению заболеваемости язвенной болезнью [428]. В этих социальных группах, испытывающих постоянные серьезные психологические нагрузки, распространено табакокурение и злоупотребление алкоголем, что более чем в 7 раз увеличивает язвообразование и зачастую тяжелые формы заболевания с осложненным течением [123]. Шизофрения как модель, имеющая доказанный дефект личности и практически постоянно сопровождающаяся алкоголизмом, достоверно увеличивает число осложненных форм гастродуоденальных язв [413, 461, 490].

Хронический стресс и плохое качество сна, присущие малоимущим слоям населения, приводят к частым рецидивам язв и осложнениям. Восстановление сна

и увеличение социальной активности статистически достоверно улучшали показатели лечения этих пациентов [181].

Проведенное J.M. Havens и соавт. в 2018 году ретроспективное когортное исследование с изучением результатов лечения 42 046 больных с гастродуоденальными язвами, привело к выводу, что страховой статус стал фактором риска смерти у пациентов. У незастрахованных пациентов имелось большее количество осложнений и летальных исходов, превышающий таковой у пациентов с медицинской страховкой. Расовые различия не влияли на заболеваемость и летальность [229]. Аналогичное по конечным точкам исследование результатов лечения 21 005 пациентов, которые перенесли перфорацию гастродуоденальных язв, выявило, что статус плательщика стал значимым предиктором послеоперационных осложнений и летальности. У незастрахованных пациентов результаты лечения оказались хуже, чем у больных с частными страховками [464]. Большое мультицентровое исследование, проведенное J.W. Smith и соавт. в 2013 г. было направлено на изучение страхового статуса, приема НПВС и социального уровня на развитие и течение язвенной болезни. Результаты показали достоверную разницу по числу осложнений с вынужденными хирургическими вмешательствами в разных больницах, которых проходят лечение разные группы пациентов. Выводы подтвердили, что пациенты с более низким социально-экономическим положением входят в группу риска по развитию осложнений и именно они составляют основную часть хирургических отделений госпиталей [440].

Исследования разных возрастных групп пациентов с язвенной болезнью и их реакции на социальный стресс показали, что наиболее подвержены развитию острых заболеваний желудочно-кишечного тракта молодые пациенты и больные пожилого и старческого возраста. Подверженность молодых объясняется несовершенством механизмов адаптации к стрессу, а пожилых и старых — истощением этих механизмов. Кроме того, имел значение консерватизм в питании у людей старшего возраста и неразборчивость в приеме пищи у людей молодых. Наиболее устойчивыми к социальному стрессу оказались люди среднего возраста

[134]. Психоэмоциональная лабильность имеет связь с возрастом, полом и социально-экономическим положением пациента. У людей с психологической личностной уязвимостью чаще развиваются пептические язвы и их осложнения. Особенно ощутимо влияние психологической неустойчивости у больных с идиопатическими, НР-негативными формами заболевания и не связанные с приемом НПВС [360, 465].

Есть исследования, подтверждающие тезис – стресс может вызывать язвенную болезнь при отсутствии *Helicobacter pylori* и приема НПВС. Так, S. Levenstein и соавт. после проспективного изучения популяционной когорты жителей Дании пришли к выводу, что психологический стресс статистически достоверно увеличивал частоту возникновения пептических язв. Стресс и депрессия оказывали влияние на ульцерогенез, сходное по силе с инфицированием НР и приемом НПВС [224, 397, 401]. Все чаще встречаются публикации, в которых авторы настаивают на мультикаузальной модели этиологии и патогенеза этого заболевания. Психологический фактор необходимо рассматривать как кофактор в развитии гастродуоденальных язв, наряду с другими факторами риска [157, 175, 311, 358, 403].

Внимание ученых вновь стали привлекать исследования, направленные на изучение связей «кишечник — мозг» и обратные влияния, с исходом в изменения поведенческих реакций пациентов. Доказана роль стресса в изменении моторики и проницаемости кишечника. Лечение пациентов с язвенной болезнью должно быть разнонаправленным, а в схему лечения необходимо включать психотропные препараты из групп соматических нейролептиков и антидепрессантов, в частности amitriptyline [97]. М.Л. Колотилова и соавт. предлагают новую нейрогенно-генетическую теорию этиологии и патогенеза язвенной болезни. По этой теории выделяются варианты с преобладанием в некоторых случаях факторов невроза или генетических факторов. На основе теории предлагается эффективная схема терапии, включающую препараты с психокорректирующим действием [46]. Имеются работы, где доказано, что персонализация лечения с

учетом психологического портрета больного с перфоративной язвой и уровня его комплаенса улучшает отдаленные результаты [63].

В итоге, по результатам полученных психологических, психосоциальных исследований предлагается использовать язвенную болезнь как незаменимую и ценную модель для понимания взаимодействия между психосоциальными, социально-экономическими, поведенческими и инфекционными факторами, вызывающими это заболевание [334].

Таким образом, статистические и эпидемиологические данные свидетельствуют о более высокой заболеваемости людей с определенным социальным положением и психологическим состоянием. Однако это не значит, что все пациенты с гастродуоденальными язвами входят в число неблагоприятных с точки зрения социального и финансового положения, имеющих неполноценную медицинскую страховку и так далее. Нужны дополнительные исследования, в которых изучались бы воздействие окружающей среды на психологический портрет и наоборот, влияние психологического статуса на выбор профессии, отношения к происходящему, устойчивость к стрессу. Особенности психологического состояния, отношения к болезни, реакция на стресс и комплаентность могут различаться у разных людей вне зависимости от их социально-экономического положения. При низком уровне комплаентности, когда по разным причинам не выполняются рекомендации врачей, возрастает риск осложненного течения язвенной болезни. Актуальность приобретает психологическое тестирование пациентов с язвенной болезнью, особенно с осложнениями гастродуоденальных язв. Среди них может быть большое число больных с резистентностью к противоязвенной терапии и идиопатическими формами заболевания. На основе тестирования возможна корректировка терапии с включением в схемы лечения психотропных препаратов или выполнение радикальных хирургических вмешательств.

Существует большое количество психологических тестов для выявления личностных особенностей и определения комплаентности. Подавляющее большинство из них являются профессиональными, которые используются в

специализированных психологических и психиатрических учреждениях. Число тестов для легкого применения в гастроэнтерологической или хирургической клинике для выявления психологического портрета пациента с язвенной болезнью и определения его комплаентности немного. Поиск подходящих для применения в клинической практике тестов продолжается [24]. Комплаентность больных может напрямую влиять на отдаленные результаты лечения. Пациенты, отказавшиеся по разным причинам от приема препаратов, могут составлять основу больных с рецидивирующим и осложненным течением заболевания, а основным методом лечения их может стать радикальное хирургическое. Таким образом, персонализированный подход в лечении пациентов с язвенной болезнью, особенно ее осложненных форм, должен учитывать и психологические факторы, основным из которых является комплаентность.

1.3 Мелатонин в патогенезе язвенной болезни и его роль в развитии осложнений язв желудка и двенадцатиперстной кишки

Безусловно, современная противоязвенная терапия, основанная на пептической и инфекционной теориях, достигла значительных результатов в лечении пациентов с гастродуоденальными язвами. Многочисленными доказательными методами исследования подтверждены данные о резком снижении количества рецидивов язвенной болезни после неоперативного лечения [151, 311, 390]. Одновременно уменьшилось количество плановых операций по поводу язв желудка и двенадцатиперстной кишки [117, 311]. Однако уменьшения количества хирургических вмешательств относительно количества плановых по поводу осложнений язв не произошло [144, 171]. Кроме того, растет количество идиопатических и резистентных форм заболевания, которые нуждаются в дальнейших исследованиях этиологии и патогенеза этого заболевания, особых схем лечения больных этих групп и разработки мер профилактики осложнений

[202, 207, 280, 281, 403]. Остаются не решенными до конца вопросы патогенеза и механизмов развития осложнений гастродуоденальных язв, особенно перфорации. В этом свете становится актуальным изучение роли мелатонина в патогенезе язвенной болезни, его влияния на развитие кровотечений и перфораций.

Доказанные механизмы влияния мелатонина увеличились значительно больше, чем регуляция сна, реагирования на смену часовых поясов, что предполагалось изначально [17, 69, 352]. В настоящее время известно влияние мелатонина практически на все физиологические и патологические процессы человеческого организма. От него зависят многие функции центральной и периферической нервной системы, психологические и психиатрические состояния и заболевания [136, 469, 477]. При нарушениях сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой систем доказаны изменения количества мелатонина в крови и его внутриклеточной концентрации [88, 232, 339, 353, 463]. Патологическое течение беременности и внутриутробные аномалии плода, а также эндометриоз могут быть также связаны с мелатонином [346, 393]. Изменения количества мелатонина при сахарном диабете, диабетической нейропатии и остром панкреатите подтверждено [242, 298, 354]. Изучается связь концентрации мелатонина в крови с развитием сепсиса и язвенного колита [348, 350]. Особого внимания заслуживает изучение роли мелатонина в развитии и течении онкологических заболеваний. В настоящее время имеется множество публикаций о связи нарушений количества и метаболизма мелатонина при раке желудка, толстой и прямой кишки, легкого и молочной железы [212, 258, 261, 394, 458, 479].

Столь обширное влияние на различные процессы объясняется многочисленными, уже доказанными функциями мелатонина. Он обладает антиоксидантным и иммуномодулирующим действием, регулирует циркадный ритм и регенерацию клеток, снижает агрегацию тромбоцитов и регулирует сосудистый тонус, напрямую влияет на апоптоз, оказывает стресс-протективное действие, принимает участие в процессе обмена всех известных гормонов и

старения [45, 85, 234, 357]. По мнению проф. С.И. Раппопорта, мелатонин является универсальным адаптогеном.

Огромно влияние мелатонина на различные функции органов желудочно-кишечного тракта. Первыми открыли экстрапинеальную продукцию мелатонина, одними из первых изучили его влияние на функционирование ЖКТ наши ученые, такие как профессор Н.Т. Райхлин, профессор И.М. Кветной, профессор С.И. Раппопорт, профессор В.Н. Анисимов и их многочисленные последователи [5, 69]. Количество мелатонина в ЖКТ многократно превышает его в других органах и системах благодаря секреции энтерохромафинными клетками. Мелатонин оказывает прямое регулирование тонуса ЖКТ, подавляет или активизирует продукцию хлористоводородной кислоты в желудке, гидрокарбонатов в ДПК и поджелудочной железе [357, 435]. Доказана регуляция сосудистого тонуса и микроциркуляции в кишечной стенке, клеточной пролиферации в слизистой оболочке [53, 305, 357, 367, 420]. Все воспалительные процессы в ЖКТ проходят при активном участии мелатонина [242, 347]. Мелатонин и продукты его метаболизма самым активным образом регулируют перфузию печени и поджелудочной железы [242, 344, 420]. Прямое антиоксидантное действие, влияние на пролиферацию и апоптоз оказывают защитное действие на слизистую оболочку желудка и ДПК [30, 357, 369].

По данным публикаций, наиболее изучено участие мелатонина в этиологии и патогенезе язвенной болезни. Концентрация в крови и количество внутриклеточного мелатонина и его метаболитов в клетках гастродуоденальной слизистой оболочке отличается у пациентов с язвами от показателей в контрольной группе, без эрозивно-язвенных поражений [21, 65, 367, 420]. Как в зарубежных, а больше в отечественных публикациях многими рандомизированными исследованиями подтверждено улучшение результатов лечения язв желудка и ДПК при включении в схему лечения препаратов мелатонина, в частности мелаксена [38, 109, 243, 357]. Есть данные, что определенная диета с приемом в пищу продуктов, богатых мелатонином или его

предшественниками может повлиять на его концентрацию в крови и повлиять на течение различных заболеваний [351].

Особенно важным, на наш взгляд, является влияние мелатонина на иммунную систему, что может быть важным звеном патогенеза язвообразования [273]. Пристальный интерес вызывает этот вопрос в связи с развитием осложнений гастродуоденальных язв. Влияние мелатонина на иммунную систему происходит путем как паракринного, так и аутокринного механизмов воздействия [364]. В основном указывают на иммуностимулирующее влияние мелатонина [273]. Однако имеются работы, в которых доказано его действие по активации агрессивных иммунологических реакций, приводящих к повреждениям слизистой оболочки и нарушению функции органов. Так, влияние мелатонина на синтез многих цитокинов, таких как IL-2, простагландин E2, фактор некроза опухолей (TNF- α), выявлено в нескольких исследованиях [164, 337, 349]. Резкое, возможно локальное, повышение концентрации столь агрессивных факторов под влиянием мелатонина может рассматриваться как один из механизмов развития не только язв, но и их осложнений.

У пациентов с язвами изменяются количество мелатонина в крови и его внутриклеточная концентрация [70, 369]. Мелатонин обладает способностью проникать через многочисленные барьеры и воздействовать на клетки повсеместно. Он может влиять и напрямую, но преимущественно через рецепторы, которые относятся к G-белкам (GPCR) [70, 454]. В настоящее время у млекопитающих действующими считаются два рецептора, через которые мелатонин активирующе или ингибирующе влияет на внутриклеточные процессы и межклеточные взаимодействия [213, 244, 366]. Мелатониновые рецепторы MT-1 и MT-2, находятся как на поверхности клеточной мембраны, так и внутриклеточно, а именно на ядре, митохондриях и других структурах [236, 257, 452]. Доказана прямо противоположная функция этих рецепторов при многих заболеваниях, в том числе и болезнях ЖКТ [366, 436]. Таким образом, в зависимости от количества и активности первого или второго типа рецепторов происходит активация либо ингибирование защитных и повреждающих эффектов

мелатонина [355, 356]. Так, блокирование рецептора МТ-2 препаратом Лузиндол приводит к резкому снижению выработки гидрокарбонатов в луковице ДПК [435]. Уточнен механизм влияния мелатонина на выработку гидрокарбонатов. Активация МТ-рецепторов агонистами (2-йод-N-бутаноил-5-метокситриптамиин и 2-йодомелатонин) изменяет выделение клетками слизистой оболочки HCO_3 путем влияния на кальциевые каналы. Активация рецептора МТ-2 усиливает секрецию клетками гастродуоденальной слизистой оболочки, активация МТ-1 резко замедляет [436]. Стимуляция выработки мелатонина происходит через симпатико-адреналовую систему, однако ваготомия и симпатэктомия не влияли на секрецию гидрокарбонатов. Люминальный мелатонин, синтезированный в желудке и ДПК, через рецепторы и межклеточные связи непосредственно влияет на кальциевые каналы и выработку гидрокарбонатов [437].

Роль иммунной системы в патогенезе язвенной болезни и особенно ее осложнений еще предстоит уточнить, но бесспорно, что влияние иммунокомпетентных клеток и антител имеет важное значение в повреждении гастродуоденальной слизистой оболочки. Иммуномодулирующие эффекты мелатонин также реализует посредством мембранных и ядерных рецепторов [234, 255, 364]. Однако к настоящему времени еще ведутся исследования по выявлению участия отдельно рецепторов МТ-1 и МТ-2 в процессе активации и подавления иммунологических реакций, инициированных мелатонином. Лишь отдельные работы свидетельствуют о том, что иммуностимулирующий эффект мелатонина реализуется через рецепторы МТ-2 [234].

Является ли количество рецепторов МТ-1 и МТ-2 врожденным, изменяется ли их число и активность в течении жизни, зависят ли эти величины от состояния организма и сопутствующих заболеваний — предстоит еще выяснить. Продолжаются споры и исследования по этим вопросам [176, 201, 206, 292]. Есть немногочисленные работы, где удалось выяснить наличие генетически предрасположенных полиморфизмах и приобретенных мутациях рецепторов первого и второго типов [270, 271]. В процессе жизни рецепторы могут меняться в разные стороны. Появились данные о некоторых особенностях этих рецепторов

В связи с возможностью под влиянием пока не выясненных факторов образовывать гомо- и гетеромеры между собой и другими G-белками, что, несомненно, влияет на их функциональные способности [376]. Имеются работы, в которых выявляется, что под влиянием внешних воздействий к рецептору МТ-1 может присоединиться петля E2. Несмотря на изменение структуры рецептора, благодаря этой петле происходит стабилизация его функции [292]. В то же время есть работы, где указывается на врожденное постоянство этих рецепторов. А. Levoe и соавт. считают, что рецепторы МТ-1 и МТ-2 образуются на ранней стадии биосинтетического пути и остаются стабильными на протяжении всего жизненного цикла [176]. Неоспоримым является факт, что уровень экспрессии рецепторов мелатонина напрямую влияет на развитие патологических процессов [161, 206, 244]. Пока продолжаются поиски ответа на вопрос, является ли уровень экспрессии рецепторов МТ-1 и МТ-2, изменение их активности и количественного взаимоотношения фактором развития различных заболеваний, в частности язвенной болезни [86, 206, 244, 307].

Логично, что появились работы, где по количеству рецепторов первого или второго типа прогнозируют развитие и дальнейшее течение заболевания, в частности при раке легкого и ГЭРБ [86, 394]. Весьма перспективными признаются поиски лекарственных препаратов, способных блокировать или активировать по отдельности рецепторы МТ-1 или МТ-2, что можно использовать для достижения различных клинических целей [162, 187, 206, 263, 355].

Если влияние количества мелатонина в крови и его внутриклеточная концентрация на течение язвенной болезни — уже доказанный факт, то связь заболевания с экспрессией рецепторов МТ-1 и МТ-2 находится на стадии изучения. Имеются редкие работы по изучению мелатониновых рецепторов в гастродуоденальной слизистой оболочке с применением иммуногистохимических методов с использованием антител со специфичностью к рецепторам МТ1 и МТ2 мелатонина и серотонина [441]. Исследования, где используются прямые методы для определения уровня экспрессии рецепторов на гастродуоденальной слизистой оболочке, пока не опубликованы.

Подводя итоги, констатируем, что мелатонин является важным звеном патогенеза многих заболеваний, в частности язвенной болезни. Доказанные влияния на различные процессы, в частности антиоксидантное и иммуномодулирующее действие, регуляция циркадного ритма и клеточной регенерации, снижение агрегации тромбоцитов и регуляция сосудистого тонуса, прямое влияние на апоптоз, стресс-протективный эффект, активное участие в процессе обмена всех известных гормонов и старения, влияние на моторику и секрецию в ЖКТ, про- и противовоспалительный эффект подтверждают важную роль в патогенезе язвенной болезни. Подавляющая часть мелатонина синтезируется энтерохромаффинными клетками в ЖКТ и именно люминальный мелатонин оказывает значительное влияние на физиологические и патологические процессы в ЖКТ. Практически все заболевания пищеварительной системы, а именно язвенная болезнь, панкреатит, воспалительные заболевания толстой кишки, холецистит, проходят при активном участии мелатонина. Многими рандомизированными исследованиями доказан гастропротективный эффект мелатонина, устойчивость к повреждающим воздействиям на гастродуоденальную слизистую оболочку, ускорение заживления язв. Предполагаемое влияние мелатонина на развитие осложнений гастродуоденальных язв в виде кровотечения и перфорации имеет множество оснований. Это подтверждается влиянием на секрецию гидрокарбонатов слизистой оболочкой, сосудосуживающим или сосудорасширяющим эффектом, влиянием на пролиферацию и гастропротективными свойствами. Еще один фактор может иметь значение в ульцерогенезе – это иммунная система. Синтез активных цитотоксических агентов (IL-2, простагландин E2, фактор некроза опухолей (TNF- α), иммунокомпетентными клетками находится под влиянием мелатонина. Точечное, мощное воздействие может привести к глубокому повреждению гастродуоденальной слизистой оболочки с образованием осложненных (кровотечение, перфорация, пенетрация) язв.

Благодаря особому строению мелатонин свободно проникает через физиологические барьеры и оказывает прямое влияние на физиологические

процессы в клетках. Однако большая часть эффектов происходит как и при действии других гормонов, опосредованно, через рецепторы. Из изученных к настоящему времени, с подтвержденным клиническим влиянием имеются рецепторы МТ-1 и МТ-2. В зависимости от того, через который из них мелатонин реализует свои действия, в итоге достигается прямо противоположный клинический эффект. Действия разнонаправленные. Так, МТ-1 осуществляет опосредованное действие мелатонина на синтез и выделение гидрокарбонатов в слизистой оболочке ДПК приводит к снижению этой функции, что негативно сказывается на ее защитных свойствах. Напротив, через рецепторы МТ-2 мелатонин усиливает секрецию гидрокарбонатов. Сосудосуживающий эффект со снижением перфузии органов мелатонин оказывает посредством рецепторов МТ-1, а расширение сосудов является МТ-2-опосредованным. Через какие рецепторы вызывается иммуностимулирующий эффект, еще предстоит выяснить.

Необходимы дальнейшие исследования для выяснения этиологических и патогенетических механизмов с участием рецепторов МТ-1 и МТ-2 у пациентов с гастродуоденальными язвами. Перспективой этих исследований может стать совершенствование лечения больных с язвенной болезнью не только с использованием препаратов мелатонина, но и с применением блокаторов рецепторов, таких как рамелтеон, агомелатин, циркадин, ТК-301 и тасимелтеон, что особенно актуально при лечении резистентных и идиопатических форм заболевания [162, 365, 450]. Таргетное влияние таких препаратов может стать хорошим дополнением в терапии язвенной болезни с улучшением результатов лечения. Еще одной перспективой можно считать прогностическое значение уровня экспрессии этих рецепторов на гастродуоденальной слизистой оболочке у различных пациентов и выделение групп риска по развитию язвенной болезни, особенно ее осложнений. Таких работ в настоящее время мы не обнаружили.

1.4 Морфологические изменения краев и окружающих тканей перфоративной гастродуоденальной язвы

При ушивании перфоративной язвы основной задачей хирурга является создание надежного, герметичного шва. Несостоятельность ушивания в раннем послеоперационном периоде влечет за собой тяжелые последствия в виде повторных операций и прогрессирования перитонита. Это, по настоящее время является одним из сдерживающих факторов в широком использовании лапароскопической техники в лечении пациентов с перфорацией гастродуоденальных язв [77, 409]. Все еще достаточно работ, где выполняются мини-лапаротомии или лапаротомия для наложения экстракорпорального шва [61, 84, 142, 143]. Очень многие хирурги используют двухрядный шов с широким отступом от краев язв или для страховки прикрывают шов прядью сальника [54, 57, 312].

При стремлении к герметичному ушиванию язвы любыми способами необходимо помнить о возможных нарушениях нормальной функции пилоробульбарной зоны. Чрезмерные, грубые манипуляции в зоне перфорации, могут привести к значимой рубцовой деформации двенадцатиперстной кишки и пилорического отдела желудка с исходом в развитие серьезных моторно-эвакуаторных дисфункций. Изменения моторики выходного отдела желудка практически всегда сопровождаются дуоденогастральным рефлюксом или ускоренным пассажем кислого желудочного содержимого в ДПК [106, 137, 222, 259], что, в свою очередь, приводит к дисбалансу в секреции желудочных и кишечных пептидов, ответственных за продукцию хлористоводородной кислоты, а также протеолитических ферментов [10, 23, 222]. Кроме того, возможны количественные и качественные изменения бактериального состава верхних отделов ЖКТ с более массивным обсеменением НР [23, 28, 209, 390, 509]. При выраженных дуоденогастральных рефлюксах создаются условия для развития кишечной метаплазии в желудке. Все вышеперечисленные изменения

способствует частым рецидивам и осложнённому течению язвенной болезни [35, 200, 404].

Необходим поиск баланса между необходимостью обеспечить полную герметичность шва с уменьшением риска несостоятельности и стремлением к наложению более прецизионного шва для минимизации развития грубого рубцово-спаечного процесса. К сожалению, довольно много работ, где указывается о применении двухрядного шва [54, 57, 312, 409]. Формирование при ушивании массивного с широким отступом от краев шва, а часто двухрядного шва без сопоставления слоев, создает условия для грубого рубцевания. Функциональные возможности зоны с выраженными рубцово-спаечными изменениями значительно снижены. Даже использование пряди сальника для укрепления наложенного шва может приводить к развитию грубого спаечного процесса в зоне ДПК с нарушением ее моторно-эвакуаторных функций. В такой ситуации становится актуальным обращение к общим принципам заживления ран, когда на процесс регенерации оказывает влияние наличие диастаза и инородных тел между краями раны, количество некротических тканей, выраженность воспалительной реакции и клеточный состав инфильтрата краев перфорации [40].

Необходимо тщательно подходить к выбору шовного материала, используемого при ушивании. Нить должна иметь, помимо хороших манипуляционных, механических свойств, обеспечивающих устойчивость шва до полного рубцевания дефекта, ещё и индифферентный химический состав. Желательно, чтобы сам материал и продукты его распада не вызывали ни воспалительных, ни аллергических реакций. Чрезмерное воспаление и выраженная клеточная инфильтрация, характерная для аллергии, значительно ухудшают процесс регенерации, что приводит к развитию грубой рубцовой ткани [83, 402, 423, 509]. Г.К. Карипиди и соавт. провели гистологические исследования у пациентов после ушивания перфоративных язв нерассасывающимся шовным материалом. Обнаружен грубый рубцово-спаечный процесс вокруг нити, сравнимый с «перипроцессом вокруг абсцесса». Если нить проведена через все слои стенки желудка или ДПК, отмечались наиболее выраженные изменения –

она «выгнаивалась» [40]. Конечно же, выявленные изменения приводят к дальнейшему грубому рубцеванию зоны ушивания и оказывают серьезное влияние на дальнейшее течение язвенной болезни с повторными рецидивами и осложнениями [35]. Предпочтение следует отдавать рассасывающемуся материалу, вне зависимости от количества наложенных рядов швов, дабы предотвратить длительное нахождение в зоне язвы инородного тела [83]. Это является важным моментом, так как доказана роль инородных антигенных структур в возникновении и рецидивировании пептических язв пилоробульбарной зоны, а также в развитии их осложнений [28, 35, 83, 278]. Соблюдение этих условий должно уменьшать риск рецидива язвы и развития повторных осложнений.

Требуются дополнительные исследования для уточнения, как патогенеза, так и морфологической характеристики краев язв. Гистологическая структура, сосудистые изменения, характер клеточной инфильтрации, ширина распространение выявленных изменений вокруг перфорации могут внести вклад в изучение патогенеза этого заболевания. На основе полученных данных, имея доказательную базу, возможен выбор вида шва при ушивании перфоративного отверстия. Только на основе данных о морфологическом строении краев перфорации возможно создание оптимальных условий для заживления язвы. При наличии большого количества некротизированных тканей, небольшого количества коллагена как основы заживления, выраженной клеточной инфильтрации, не подходящей для первичного заживления, необходимо иссечение краев, что практикуется в обычной хирургической обработке ран. Если же, проводя аналогию с раневым процессом, гистологическая строение имеет все условия для заживления первичным натяжением, достаточно соприкосновения краев для надежного, но в то же время деликатного заживления без формирования грубой рубцовой ткани [259, 472].

Естественно, что необходимо исследование всей толщи стенки, а не только слизистой оболочки. Изучению последней посвящено большое количество исследований, а вот работ, посвященных гистологической структуре всех слоев

стенки кишки немного. Наибольший интерес представляет морфологическая структура края перфорации, ее клеточный состав, состояние сосудов, что может способствовать или препятствовать быстрому заживлению. Такие исследования напрашиваются в связи с особенностями перфорационного отверстия, которое имеет четкий ровный край без макроскопически видимых участков некроза. Исследования, посвященные гистологическому изучению перфоративных язв, в основном датированы 60–70-ми годами прошлого столетия. В зарубежных публикациях этот вопрос освещен крайне скудно. Имеются немногочисленные, но разноречивые морфологические исследования, указывающие на наличие особенностей краев перфоративных язв. В 1966 году была опубликована монография В.А. Самсонова, где указывалось на наличие признаков воспалительного процесса краёв прободной язвы, который, однако, не вызывает резкие изменения в окружающих тканях. Под серозной оболочкой наблюдаются напластования молодой соединительной ткани, состоящей из рыхло расположенных фибробластов. Автор предполагает, что наличие молодой грануляционной ткани, отчётливая секвестрация участков некроза и почти неизменённый мышечный слой являются достаточным условием для заживления язвы даже при минимальном механическом сближении её краёв [111].

А.Н. Вачев и соавт. выполнили гистологические исследования краев перфоративных язв у 17 пациентов. Материал для исследования получен при иссечении язв или резекции желудка, и приготовлены 102 препарата. Авторы разделили изучаемые срезы на 3 группы: в 1-ю вошли 34 препарата краев язвы и прилежащих участков дна язвы, во 2-ю – срезы фрагментов стенки ДПК, отстоящие на 0,5 см от края перфорации (20 препаратов); в 3-ю – 48 препаратов стенки ДПК, расположенной в 1 см от края перфорации. В 1-м слое у всех 17 больных отмечались признаки обострения язвенной болезни. Авторы пришли к выводу, что наиболее выраженные острые воспалительные изменения наблюдаются в зонах, непосредственно примыкающих к язвенному дефекту, и сохраняются на расстоянии не менее 0,5 см от него [77]. Постепенно выраженность сосудистых изменений, клеточной инфильтрации, фиброзные

изменения слоев уменьшаются. В итоге, рекомендуют все перфоративные язвы иссекать на ширину не менее одного сантиметра отступая от края перфорации для создания подходящих условий для заживления. А.Н. Вачев и соавт. на основе своих исследований считают простое ушивание перфоративных язв недопустимым [99]. Авторы полагают, что в подавляющем большинстве случаев перфорацией осложняются хронические язвы, что подтверждают результатами своих гистологических исследований, и это является основным аргументом предлагаемой тактики.

Аналогичные показатели получены в диссертации П.А. Сидорчука. При гистологическом исследовании у 26 больных с перфоративными язвами преобладали процессы фиброзирования в краях перфорации. Различная по степени зрелости соединительная ткань по всей толще стенки с обедненным микроциркуляторным руслом значительно снижает регенераторный потенциал сшиваемых без иссечения тканей. На этом основании рекомендовано иссекать язву при наличии инфильтрата более 0,5 см [112].

Другая морфологическая характеристика краев язв описана в диссертации Д.В. Булгина. Изучен материал 45 пациентов с хроническими или кровоточащими язвами [15]. 2-, 3- и 5-й выводы диссертации гласят: «2) При хронической язве в стенке желудка выявляется однотипность распределения одноименных клеточных популяций, как в крае язвенного дефекта, так и в периульцерозных зонах на расстоянии 1, 2 и 3 см от края язвы; 3) в слизистой оболочке желудка, как в крае язвы, так и в периульцерозных (на расстоянии 1, 2, 3 см от края язвы) зонах наиболее часто встречаемая клеточная популяция – плазматические клетки, а в подслизистой основе, мышечной и серозной оболочках (в тех же топографических участках язвы и периульцерозных зонах) – фибробласты. Такие же особенности клеточных соотношений в указанных гистотопографических участках язвы желудка выявлены и среди клеточного микроокружения капилляров; 5) Среди клеточных популяций микроокружения артериол и венул во всех изученных топографических участках подслизистой основы, мышечной и серозной оболочек стенки желудка при хронической язве преобладают

фибробласты, второе место занимают лимфоциты (за исключением серозной оболочки). В серозной оболочке на втором месте среди клеточного окружения сосудов МЦР находятся фиброциты». Таким образом, по данным этого исследования, нет значимой разницы в гистологическом строении края язвы на протяжении до 3 см. Д.В. Булгин доказывает, что «распределения клеточных популяций как в слизистой оболочке, так и в остальных оболочках стенки желудка не претерпевает значительных изменений по удалению от язвенного дефекта. Иммуногистохимическое исследование также показало однотипность морфологических изменений, как в крае хронической язвы, так и в периульцерозных зонах». Преобладающими клетками являются плазмоциты и фибробласты [15].

Таким образом, при изучении имеющихся немногочисленных гистологических исследований перфоративных гастродуоденальных язв и участка инфильтрации вокруг имеют противоречивый характер. Вопрос о гистологическом строении краев перфорации с точки зрения заживления язв, условно первичным заживлением при их ушивании, не изучался. Морфологическая картина должна стать основой при выборе используемого шва при ушивании перфорации. Интраоперационная макроскопическая оценка инфильтративного вала вокруг перфорации может носить как воспалительный, так и рубцовый характер. Визуальная оценка не может быть объективной в такой ситуации. Для избежания необоснованного расширения объема операции, резекций желудка, иссечений краев или использования двухрядных швов необходимы дальнейшие гистологические исследования. Возможно, полученная дополнительная информация о состоянии края перфорационного отверстия и окружающих тканей при перфоративных язвах станет основой более «смелого» поведения хирургов и более широкого использования однорядного шва. Кроме того, необходим анализ применения современных рассасывающихся лигатур, используемых при ушивании. В итоге, наложенный шов должен быть надежным и герметичным. При этом он не должен создавать условия для возникновения грубых рубцово-спаечных процессов с исходом в моторные

нарушения в пилоробульбарной зоне. Впоследствии этот фактор может стать еще одной причиной рецидивирования язв. Понятно, что рубцевание хронических рецидивирующих язв само по себе приводит к рубцеванию, но, по крайней мере, рубцовые процессы после наложения шва не должны усугубляться.

1.5 Перитонит у пациентов с перфоративной язвой, его биохимические, микробиологические и клинические особенности

Одним из основных критериев при выборе хирургической тактики и метода санации при лечении пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами является перитонит. Для стандартизации тактики практически все публикации, включая национальные и мировые клинические рекомендации, используют время от начала заболевания как критерий риска развития интра- и послеоперационных осложнений, а также смерти больного. Чем дольше течет перитонит, тем больше риски осложнений и летального исхода. Неизбежное прогрессирование перитонита и развитие сепсиса является главной причиной летального исхода у пациентов с перфорацией язв желудка и ДПК [223, 226, 264, 431].

Летальность, по данным разных авторов, варьирует от 0,5 до 27 % [194, 226, 289, 478, 482, 498]. Это данные отдельных медицинских центров и некоторых литературных обзоров. Более объективная картина представлена данными многоцентровых национальных исследований. Так, по результатам когортного исследования, основанного на данных, полученных из практически всех стационаров Кореи, летальность составила 3,15%. Но отмечены значимые различия в зависимости от возраста и пола. Уровень 30-дневной летальности увеличивался с возрастом и достиг почти 20 % для пациентов старше 80 лет. Летальность в ближайшие 30 дней у женщин достигла 10 и 2 % для мужчин [289]. В 2018 году опубликовано Национальное когортное исследование с использованием данных Национального аудита неотложной лапаротомии

(NELA) Великобритании. Уровень летальности (60-дневной) составил от 10,5 до 13,1 % [431]. Эти данные подтверждены другим общенациональным исследованием, основанным на данных NELA, где общая летальность составила 10,6 % [223]. Очень высокий уровень летальности зафиксирован по данным Датского национального клинического регистра неотложной хирургии. Так, из 2 668 пациентов, получавших лечение с 2003 по 2009 год, у многих из которых имелись выраженные сопутствующие заболевания, в течение 30 дней умерли 708, что составило 26,5 % [195]. В Российской Федерации, по данным А.Ш. Ревешвили и соавт., летальность различается в различных округах и варьирует от 8,3 % в Северо-Кавказском до 11,3 % в Северо-Западном [117]. Средневзвешенная 30-дневная летальность, по данным Всемирной ассоциации экстренной хирургии, составляет 23,5 % [383].

Как видно из представленных общенациональных исследований показатели летальности различаются значительно. Сильно различающиеся результаты получены в разных странах с разным возрастным составом, различными пищевыми и ментальными традициями, с разными принципами организации экстренной помощи, с использованием отличающихся друг от друга способов оценки. Эта проблема требует дополнительного изучения и является отдельным емким трудом.

Как уже указывалось, основной причиной смерти пациентов с перфоративной гастродуоденальной язвой служит прогрессирующий перитонит и сепсис. При исключении прочих причин, самым серьезным критерием является время от момента перфорации. Чем больше время от начала заболевания, тем выше риск развития осложнений и летального исхода. Так, Н. Boyd-Carson и соавт., на основе проведенного национального многоцентрового исследования с использованием базы NELA, пришли к выводу, что задержка операции на час приводит к увеличению летальности в ближайшие 90 дней на 6 %. Анализ проведен только у пациентов, оперированных в первые 24 часа от начала заболевания [223]. В уже упомянутом когортном общенациональном исследовании, проведенным в Дании D.L. Vuck и соавт., которое включило в себя

результаты лечения 2 668 больных, время не было ограничено 24 часами от начала заболевания. При изучении 30 дневной летальности авторы пришли к выводу, что задержка хирургического лечения на 1 час приводит к увеличению летальности на 2,4 % [195].

Многие годы пограничным временем принято было считать 6 часов от момента перфорации. В настоящее время сохраняются публикации, когда лапароскопические вмешательства и радикальные операции рекомендуется выполнять до 6 часов от начала заболевания [133, 140, 185]. Однако есть работы, где это время увеличивается и достигает 48 часов [192, 235, 302, 326, 383]. Чаще всего указывается порог в 24 часа для использования эндовидеохирургических вмешательств и радикальных (кислоторедуцирующих) операций [6, 328]. Как видно, колебания по времени значительные, и стоит поставить вопрос о правомерности использования только временного критерия при выборе тактики лечения. Необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение патогенеза перитонита при перфорации язв желудка и ДПК.

Известным является факт, что перитонит начинается с химического поражения эндотелия брюшины выделяющимся в свободную брюшную полость гастродуоденальным содержимым. Значительное ухудшение происходит при присоединении к патологическому процессу микроорганизмов. Именно время массивного инфицирования отмечается как ключевое, и с этого момента происходит значительное ухудшение соматического статуса пациента и меняется тактика лечения. Ограничивается возможность использования лапароскопических и радикальных вмешательств, меняются методы санации брюшной полости. При присоединении микроорганизмов к текущему перитониту происходит усиление интоксикации, что влечет за собой ухудшение витальных функций больных. Естественно, возрастают риски осложнений и летального исхода.

Главными аргументами в решении этого вопроса могут стать результаты микробиологических исследований. По данным одних авторов, начиная с 6 часов от момента перфорации, посевы оказываются положительными в подавляющем большинстве (до 90 %) случаев [133, 184]. В работе Е.П. Турантаевой и соавт. при

бактериологическом исследовании перитонеальной жидкости высеивались *Corynebacterium* (50%), *Enterobacterium* (23%), *Staphylococcus* (12%) и *Streptococcus* (5%). Только в 10 % случаев посевы оказались негативными. Грибы рода *Candida* в данном исследовании в содержимом брюшной полости не обнаружены [133]. Практически аналогичные результаты получены в другом исследовании. При изучении микробиологического состава содержимого брюшной полости с 6 часов от момента перфорации обнаруживаются практически такие же микроорганизмы у 89 % больных с перфоративными гастродуоденальными язвами [174]. К сожалению, в этих работах не указано микробное число для определения количественного состава выявленной микробиоты. Этот фактор играет существенную роль в патогенезе и влияет на дальнейшее течение перитонита.

По данным других авторов, проводивших микробиологические исследования, значимый рост микробиоты происходит только после 16–24 часов от начала заболевания. И даже в эти сроки посевы становятся позитивными только в 54–62 % случаев [6, 9, 75, 267]. При этом преобладали *Candida* и грамотрицательные микроорганизмы и не было никакой корреляции с патогенными микроорганизмами, вызывающими абсцессы или раневые инфекции [267].

Практически все авторы отмечают, что при микробиологическом исследовании постоянно обнаруживаются грибы рода *Candida* в разных количествах и вне зависимости от сроков заболевания [211, 267, 420]. Проведено несколько исследований, где влияния на количество осложнений или летальный исход эти грибы не оказывают. Назначение антимикотической терапии считают неоправданным [211, 267, 336, 420]. Есть мнение противоположное, что наличие грибов *Candida* в брюшной полости пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами ухудшает прогноз, но при наличии высокого индекса МИП [432].

Спустя 48 часов от момента перфорации констатируется практически 100 % инфицирование содержимого брюшной полости с появлением в посевах

анаэробной микробиоты [9, 145, 192, 235]. P.J. Du Plessis и соавт. при проведении статистического анализа микробиологического обследования перитонеального выпота у больных с перфоративной язвой в разные сроки от перфорации заметили отсутствие статистически значимого роста микроорганизмов до 48 часов. Авторы отметили, что сильное микробное загрязнение, по мнению хирургов, не означает высокой инфицированности. В посевах при разлитых гнойных перитонитах высевались те же микроорганизмы и в тех же количествах [235]. Это говорит о том, что до 48 часов инфицированность перитонита может быть как высокой, так и незначительной. При этом необходимо учитывать и микробное число.

Крупных рандомизированных исследований и метаанализов по этому спорному вопросу в доступных публикациях мы не обнаружили. Работ по микробиологическому изучению перитонельного выпота у пациентов с перфоративными язвами очень мало. Дальнейшие исследования с обязательными большими многоцентровыми системными анализами могут более четко обозначить средний временной интервал, когда происходит массивное инфицирование брюшной полости и течение перитонита усугубляется, переходит в более тяжелую форму.

Наступление этой фазы перфоративного перитонита зависит от многих причин и индивидуально в каждом случае. Необходимо изучить вопрос о причинах и источниках инфицирования брюшной полости. Рассматривать перфоративное отверстие желудка или ДПК как источник инфицирования не приходится. Микробный состав гастродуоденального содержимого изучен и представлен скудно, даже сразу после приема пищи. Имеющиеся там микроорганизмы не являются вирулентными и не способны привести к выраженному гнойному процессу [160, 190, 267]. В такой ситуации источником инфицирования становятся паретично расширенные петли кишки, когда путем транслокации через истонченную стенку из просвета в брюшную полость проникают различные микроорганизмы. При этом отмечено, что у пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами количественные и качественный

состав микробиоты тонкой кишки не столь вирулентный по сравнению с другими перитонитами [76].

Перитонит при перфорации язв желудка и ДПК развивается мгновенно вследствие поступления содержимого в свободную брюшную полость, что отражается на характерной клинической картине в виде резких «кинжальных» болей. Происходит повреждение брюшины гастродуоденальным содержимым. Агрессивными факторами являются хлористоводородная кислота и протеолитические ферменты [75, 285]. Публикаций по изучению химического и биохимического состава перитонеального содержимого у больных с перфоративными язвами практически нет. Из имеющихся работ, выполненных довольно давно, вытекает, что повреждающее действие кислоты неоспоримо, но его длительность в связи с реакцией местной и системной не должна быть длительной. Так, J.M. Howard по результатам измерения рН содержимого брюшной полости обнаружил щелочную реакцию вне зависимости от сроков заболевания [285]. Аналогичные результаты получены в другой работе по изучению биохимических особенностей перитонита при перфорации гастродуоденальных язв [75]. По материалам диссертационного исследования, И.В. Антропов отметил постепенное закисление среды с течением времени. Снижение рН ниже 6,4 является прогностически неблагоприятным признаком, которое, по мнению автора, должно влиять на тактику лечения пациентов [6]. И если повреждающее действие кислоты, возможно, кратковременное, можно обсуждать, то безусловное влияние различных ферментов на петли кишки с исходом в парез в эксперименте доказано Г.А. Ивашкевичем и соавт. [100]. Публикаций с данными по изучению патогенеза с точки зрения ферментативной агрессии и последствий повреждения протеолитическими ферментами брюшины практически нет. Не дан ответ также на вопрос о реакции на такое повреждение и механизмах компенсации, в которой, очевидно, должны принимать участие антипротеолитические системы, как местного, так и системного происхождения [75].

Таким образом, важное значение приобретает соотношение агрессивных и защитных механизмов. У одних пациентов большое количество поступившего агрессивного содержимого при декомпенсации компенсаторных механизмов приводит к развитию пареза. У других при небольшом количестве поступающего из перфорации содержимого, в частности при прикрытых перфорациях, происходит компенсация с адекватной и достаточной реакцией защитных механизмов, и парез вовсе не развивается. По данным К.С. Dolimov, частота прикрытых перфораций составляет 6,8 %, а по данным F.Y. Lui может достигать 50 % [341, 457]. Именно прикрытые перфорации могут успешно лечиться неоперативно [178, 422, 457, 488]. В некоторых случаях неоперативное лечение дополняют чрескожным дренированием брюшной полости, и это улучшило результаты лечения пациентов [422].

До присоединения микроорганизмов к патологическому процессу степень интоксикации не должна быть выраженной. Проведенные Z. Xiao и соавт. исследования доказали, что в начале заболевания причиной интоксикации являются биологически активные вещества, выделяющиеся вслед за химическим повреждением брюшины. Медиаторы воспаления, различные цитокины, хемокины и белки острой фазы становятся основой синдрома интоксикации. При появлении внутрибрюшной инфекции концентрация этих веществ резко увеличивается [169, 293]. Перитонит при перфорации язв без участия микроорганизмов не приводит к тяжелой интоксикации. J.Y. Lau и соавт. на основании изучения динамики содержания внутрибрюшного интерлейкина-6, С-реактивного протеина, кортизола, пришли к выводу, что эндотоксемия и бактериемия незначительные у подавляющего большинства пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами [160].

Невысокий уровень интоксикации у подавляющего большинства больных с перфоративными язвами подтверждаются клиническими исследованиями. Н.Н. Крылов и соавт. при изучении мангеймского индекса перитонита 386 больных с ПЯ у 308 (80 % случаев) зафиксировали менее 21 балла [49]. J.R. Kwan и соавт. провели ретроспективный анализ лечения почти 600 больных, а

средний уровень МИП равнялся 15 баллам [267]. Не случайно процент развития септических состояний у пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами невысокий, по сравнению с больными, у которых имелись перфорации толстой кишки [2, 153]. Крупный литературный обзор и метаанализ, проведенный M.J. Bertleff и соавт. показал, что частота развития инфекционно-токсического шока у больных с ПЯ не превышает 7 % [189].

Проведенные исследования подтверждают особенности патогенеза перитонита у пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами. Способы санации и средства, используемые для этого, конечно, должны отличаться от традиционных. Последние 10 лет в публикациях основным средством для санации признается изотонический раствор хлорида натрия в объеме от 1 до 5 литров, что вполне логично вытекает из патогенеза перитонита [94, 226, 320, 383, 386]. По той же причине использование лапароскопической техники для санации брюшной полости необходимо признать вполне применимой. Клинические результаты применения лапароскопии при лечении пациентов с перфоративными язвами подробно будут описаны в разделе 1.7.

Учитывая возможные осложнения после установки дренажа у пациентов с перфоративными язвами и особенностей патогенеза перитонита, ведется дискуссия по поводу необходимости установки дренажа, особенно при местных, ограниченных перитонитах [29, 144, 208, 398]. На основании данных, представленных во многих литературных обзорах и метаанализов вытекает, что случаи окончания операции без дренирования встречаются все чаще [320, 329, 360]. К. Okumura и соавт. в Японии провели национальный межклинический метаанализ и пришли к выводу, что, несмотря на возможные осложнения в раннем и позднем послеоперационном периоде, существует необходимость в дренировании. Они рекомендуют всем пациентам устанавливать дренаж вне зависимости от сроков заболевания, распространенности и тяжести перитонита [287]. В клинических рекомендациях WSES и НКР, принятых в России, вопрос дренирования не обсуждается [78, 383].

В последние годы появились работы, в которых предлагается тактику лечения перитонита связывать не с временем от начала заболевания, а проводить предварительную оценку, согласно объективным интраоперационным данным. Есть призывы к индивидуальному подходу, когда по характеру перитонеального содержимого, а именно по наличию характерного для аэробно-анаэробной инфекции резкого («ихорозного») запаха, капелькам жира, желеобразным наложениям фибрина на брюшине принимать решение о степени инфицированности и способах санации брюшной полости [109, 146]. На наличие аналогичных характерных изменений в брюшной полости после присоединения анаэробной микробиоты, которая появляется в поздние сроки заболевания вследствие пареза кишки, указывается и в НКР «Абдоминальная инфекция и сепсис» [1].

Таким образом, анализ публикаций показал большое количество нерешенных вопросов относительно патогенеза перитонита у пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами. Имеются разногласия по результатам микробиологических исследований в зависимости от времени от начала заболевания. Даже разлитые гнойные перитониты не являются высокоинфицированными. Вопрос о повреждающих, запускающих процесс воспаления брюшины изучен крайне плохо. Защитные от химической агрессии компенсаторные механизмы не изучены. А именно соотношение факторов агрессии и защиты влияет на дальнейшее течение заболевания. При прикрытых перфорациях, когда соотношение повреждающих и защитных механизмов явно в пользу последних, пациенты с успехом получают неоперативное лечение без прогрессирования перитонита. Отсюда вытекают разночтения относительно времени, когда можно использовать лапароскопические технологии, прибегать к радикальным вмешательствам и какие способы санации использовать.

Выраженность интоксикации в подавляющем большинстве случаев не является высокой. Только после инфицирования содержимого брюшной полости вследствие пареза кишки усиливается синдром интоксикации. Частота развития инфекционно-токсического шока не превышает 7%. Время от момента

перфорации не может служить основным критерием при выборе тактики лечения. Способы санации должны зависеть не от времени от начала заболевания, а от объективных показателей. Необходимо обсуждать персонализированный подход в лечении пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами. Характеристики содержимого брюшной полости, такие как цвет, прозрачность, вязкость, наличие некроза и пузырьков газа помогают предварительно оценить степень инфицированности и менять тактику лечения. Многочисленными клиническими исследованиями подтверждена эффективность лапароскопии при санации брюшной полости, в том числе у лиц пожилого возраста, о чем будет изложено в разделе 1.7.

1.6 Обзор современной литературы по методам лечения осложненных язв желудка и двенадцатиперстной кишки

Применение современной противоязвенной терапии существенно снизило число плановых хирургических вмешательств в лечении язвенной болезни желудка и ДПК. При этом количество осложнений в виде перфорации сохраняется примерно на уровне 7–10 % от числа больных с гастродуоденальными язвами [117, 448]. Учитывая сохраняющееся на прежнем уровне число перфораций гастродуоденальных язв, остается актуальным выбор метода лечения этого осложнения. Количество публикаций на тему выбора метода операции довольно большое. Из радикально новых методов встречаются редкие статьи о применении стентов, различных пластырей, эндоскопическом клипировании и сочетанном использовании лапароскопии и эндоскопии для закрытия перфорации [119, 215, 315]. Ряд сообщений указывают на успешное применение самораскрывающихся покрытых стентов как для герметизации перфорации, так и при лечении несостоятельности ранее ушитого перфоративного отверстия гастродуоденальной язвы [188, 218, 248, 452]. Эндоскописты

накапливают опыт применения различных систем и клипс (TTSC, OTSC, TTSC и endoloop, SEMS) при лечении перфоративных язв. J.J. Wei и соавт. сообщили о лечении 106 пациентов с перфорацией дуоденальной язвы с применением системы OTSC и чрескожным дренированием брюшной полости. Среднее время операции — 10 мин, диаметр перфорации — до 15 мм, летальных исходов не было [380]. В настоящее время ни широкого клинического применения, ни рекомендаций по их использованию в руководствах, изданных в различных странах или в национальных рекомендациях нет [78, 254, 383]. Однако представленные клинические примеры могут найти свое место в лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами, поступившими в ранние сроки после перфорации, особенно пациентов с выраженным коморбидным фоном. Необходимы дальнейшие исследования для доказательства их надежности.

В последние годы вновь стали появляться публикации о неоперативном лечении перфоративных гастродуоденальных язв по методу Тейлора [178, 383, 385]. В гайдлайне WSES 2020 г. этот метод был оценен на уровне «2С» — слабая рекомендация на основе низкого качества. Он не рекомендуется для рутинного использования [383]. При этом описан ряд условий для применения неоперативного метода: отсутствие подтекания водорастворимого контрастирующего вещества при КТ или обычном рентгеновском исследовании; стабильное состояние пациента без признаков перитонита и сепсиса, постоянный контроль за лабораторными показателями и общего состояния пациента. При многофакторном анализе выяснилось, что предикторами отказа от неоперативного лечения стали количество свободного газа в свободной брюшной полости, частота сердечных сокращений больше 94 ударов в минуту и парез кишечника (определяется при КТ и УЗИ как растянутые петли кишечника) [383]. У пациентов пожилого и старческого возраста с высоким риском операции предлагается неоперативное лечение дополнять чрескожным дренированием брюшной полости под УЗ-контролем [422]. В национальных клинических рекомендациях на территории России неоперативный метод лечения не признан [78].

Отдельного внимания заслуживает тактика лечения больных с повторными и сочетанными осложнениями, которая представляет собой сложную и до конца не решенную проблему. Опубликованных данных о частоте сочетанных осложнений немного. Из обнаруженных данных в системе PAB MED есть лишь одна статья, где частота сочетанного осложнения в виде перфорации и кровотечения составила 4 % из 311 677 осложнений гастродуоденальных язв с 2000 по 2011 годы в США [426]. В основном ведется статистика повторных осложнений, кровотечений и перфораций. Так, по результатам большого метаанализа, проведенного J.Y. Lau и соавт., рецидив кровотечения в среднем встречается в 13,9 % случаев за ближайшую неделю (95 % ДИ = 8,4...19,4), а повторная перфорация (многолетняя) случается в 12,2 % случаев (95 % ДИ= 2,5...21,9) [456]. Факторы риска повторных кровотечений достаточно хорошо изучены, а работ по изучению причин повторных перфораций мало. Заслуживает внимания ретроспективное исследование, основанное на наблюдении за 147 пациентами, где факторами риска повторных перфораций признаны: наличие злокачественного процесса (ОР = 4,2; 95 % ДИ = 1,4...13,0), прием иммунодепрессантов (ОР = 6,3; 95 % ДИ = 2,1...19,4) и кортикостероидов (ОР = 4,4; 95 % ДИ = 1,5...13,1), нахождение в отделение интенсивной терапии (ОР = 4,7; 95 % ДИ = 1,6...14,4) [253].

Данные о встречаемости сочетанного осложнения гастродуоденальных язв, такого как перфорация и стеноз, разноречивы. Показатели варьируют от 2,7 до 30 % [19, 120, 124]. По мнению некоторых авторов, столь большой разброс статистических показателей обусловлен разной интерпретацией степени стеноза в момент обострения язвенной болезни. Одни оценивают его выраженность на фоне имеющейся язвы как временный, связанный с периульцерозным отеком, который купируется после лечения. Другие устанавливают выраженность стеноза по факту в момент перфорации, ориентируясь на данные ЭГДС и интраоперационной картины. Выводы можно делать только по большим рандомизированным исследованиям. Так, по данным А.И. Черноокова и соавт., которые изучили

результаты лечения 4 651 больных с гастродуоденальными язвами, у 341 (7,33%) обнаружены сочетанные осложнения [124].

Операции при лечении перфоративных язв в сочетании с кровотечением и (или) стенозом, при повторных перфорациях достаточно сложны. Несмотря на то, что пациентов с таким патологическим состоянием немного, лечение их сопряжено с большими трудностями и сопровождается высоким уровнем осложнений и летальности, которая доходит до 34 % [120, 430, 456, 474]. Ситуация значительно осложняется тем фактом, что такие пациенты поступают по экстренной помощи и оперируют их хирурги дежурной бригады. Технические возможности и квалификация врачей значительно различаются в разных учреждениях [171, 308]. В итоге, вынужденное расширение объема экстренных операций до радикальных сопровождается большим количеством интра- и послеоперационных осложнений [8, 238, 239, 300, 390, 438, 4562, 495].

Таким образом, лечение больных с повторными перфорациями и их сочетание с кровотечением и стенозом представляют большую проблему. Практически все авторы указывают на необходимость выполнения различных радикальных операций при технической возможности, необходимой подготовке хирурга и соответствующем состоянии больного [26, 110, 118, 120, 456]. И если при повторных перфорациях или сочетанных осложнениях гастродуоденальных язв отмечается единая позиция, то при впервые случившейся перфорации взгляды различных авторов расходятся. Как известно, основной задачей при хирургическом лечении пациентов с перфоративной гастродуоденальной язвой является устранение источника перитонита, которым является перфоративное отверстие, и санация брюшной полости. Дискуссия ведется лишь о методах герметизации перфорации и способах санации брюшной полости. Принципиальных разногласий по этим вопросам нет. Однако продолжается обсуждение необходимости выполнения радикальных или завершающих операций для избавления пациентов от рецидивирования заболевания и развития повторных осложнений [35, 400]. Отчетливо прослеживается зависимость выбора тактики лечения от хирургических традиций, технической оснащенности и

квалификации дежурных хирургов в разных стационарах. В отдельных медицинских учреждениях практически полностью отвергается простое ушивание перфоративных язв, в других место расширенных радикальных вмешательств резко ограничивается, вплоть до полного исключения в экстренной хирургии [99, 125, 408]. Преобладают публикации отечественных авторов и стран постсоветского пространства с активной (радикальной) хирургической позицией по вопросу лечения пациентов с перфоративными язвами [3, 47, 62, 89, 99, 338, 510]. Зарубежных работ с такой тактикой значительно меньше, и за последние 10 лет их практически нет [280, 466, 474]. К. Kuwabara и соавт. в 2011 году опубликовали результаты многоцентрового исследования, основанного на данных лечения 68 432 больных с язвенной болезнью с 2006 по 2010 год из учреждений Японии. Из этой базы данных выделены и проанализированы 6 334 случая перфорации. В итоге, не получено разницы в результатах раннего послеоперационного периода между простым ушиванием и резекцией желудка. Авторы рекомендуют повышать квалификацию дежурных хирургов и чаще выполнять кислоторедуцирующие вмешательства при лечении пациентов с перфоративными язвами [400]. Только в отдельных центрах основным методом лечения признается радикальный, выполняют иссечения язв с ваготомией и пилоропластикой, резекции желудка. Выбор такой тактики основывается на данных статистики, где отдаленные результаты простого ушивания перфорации признаются неудовлетворительным, достигающими 55–68 % [57, 89, 400].

При этом результаты исследования отдаленных результатов после простого ушивания или оментопексии, на которых основывается принятие решения о тактике лечения перфораций гастродуоденальных, язв сильно различаются и зачастую носят противоречивый характер. Несомненно, что применение современной противоязвенной терапии значительно улучшило отдаленные результаты лечения пациентов с перфоративными язвами, и объективными следует считать работы, изучающие результаты лечения с применением ингибиторов протонной помпы и антихеликобактерной терапией. Так, в работах последних 10 лет имеются данные о рецидивировании язв у пациентов после

ушивания от 35,2 до 67,8%. По некоторым исследованиям, частота повторных перфораций достигает 23 % [47, 54, 88, 89, 99, 280]. В противовес этим показателям есть публикации, в которых указывают частоту рецидивов при полноценно проведенной противоязвенной терапии, не превышающую 7 %, а повторные осложнения случаются не чаще, чем в 6–7,4 % случаев [52, 80, 131, 132, 251, 430, 453].

В данном случае особую ценность приобретают большие рандомизированные многоцентровые исследования и метаанализы, но их не так много. Так, по результатам систематического обзора и метаанализа, проведенного Р. Tomtitchong и соавт., рецидив язв после ушивания язв или оментопексии встречаются у 5,2 % пациентов в течение 1 года после операции [455]. J.Y. Lau и соавт. Привели результаты систематического обзора, основанного на материалах 93 печатных работ, и пришли к выводу, что долгосрочная частота повторной перфорации составила 12,2 %, а на конечный результат влияли качество, регулярность и длительность противоязвенной терапии [456]. Рандомизированное контролируемое исследование связи противоязвенной терапии и рецидива язв после ушивания перфоративной язвы, проведенное Е.К. Ng и соавт. показало снижение частоты рецидивов с 38,1 до 4,8 % после начала использования современной терапии [251]. Наблюдение в течение 14 лет за 66 413 больными показало, что повторное хирургическое вмешательство после простого ушивания или оментопексии понадобилось 15,07 % больных, а после различных видов ваготомии — 6,23 %. Это популяционное когортное долгосрочное исследование, основанное на данных национального медицинского регистра Тайваня. При этом обращается внимание на то, что указанные величины получены после исключения из исследования НР-позитивных пациентов. Авторы признают, что процент рецидива язв и повторных операций меньше у НР-позитивных пациентов и колеблется в пределах 4–6 % [159].

Таким образом, данные об отдаленных результатах лечения больных с перфоративными гастродуоденальными язвами противоречивы, но показатели последних десятилетий демонстрируют отчетливую положительную динамику,

связанную с применением современной противоязвенной терапии. Но и эти результаты далеки от желаемых. Как уже отмечалось, пациенты с перфорацией гастродуоденальных язв весьма разнородны и объединяются лишь по факту наличия перфорации. Такое осложнение может быть и при хронической язве, могут быть НПВС- и гормониндуцированные. Перфорация может стать первым и последним проявлением болезни либо хроническая язвенная болезнь манифестирует таким образом. Есть пациенты с идиопатической формой, когда причина перфорации остается неизвестной. Группу с плохими отдаленными результатами входит некоторое стабильное число пациентов, примерно составляющее 6–7 %, которые по ряду причин не могут войти в группу с отличными и хорошими отдаленными результатами. Имеются в виду рефрактерные формы язвенной болезни, НР-негативные и идиопатические формы заболевания, когда планируемое неоперативное лечение может оказаться неэффективным. Кроме того, есть ряд больных с низким уровнем комплаентности, которые назначенную терапию не выполняют. Такие больные с большой долей вероятности войдут в группу с рецидивирующим течением заболевания и повторными осложнениями. Но методов прогноза, который можно использовать для выявления пациентов с такими формами заболевания, особенно в экстренной ситуации в публикациях мы не обнаружили.

При отсутствии возможности прогнозировать дальнейшее течение заболевания, оценить эффект противоязвенной терапии в послеоперационном периоде, встает сложный вопрос о выборе хирургического вмешательства у пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами. Естественно, что расширение объема операции возможно только при соответствующем состоянии пациента, когда выраженность и распространенность перитонита и общесоматические показатели позволяют это сделать. Желание хирургов выполнить окончательную, радикальную операцию объяснимо, но отвергать возможный положительный эффект противоязвенной терапии невозможно. Кроме того, необходимо учитывать количество интра- и послеоперационных осложнений при выполнении радикальных операций и оценить отдаленные

результаты таких вмешательств, которые имеют также неоднозначные результаты.

Выполнение резекций желудка и различных видов ваготомий в экстренной хирургии сопряжено с большим количеством интра- и послеоперационных осложнений. Так, по данным большого литературного обзора, проведенного М.Е. Skellenger и соавт., спектр осложнений ваготомии и пилоропластики довольно широкий и включает в себя такие, как разрыв пищевода, повреждение селезенки, несостоятельность швов после пилоропластики и внутрибрюшное кровотечение. В послеоперационном периоде встречаются дисфагия, неукротимая рвота, демпинг-синдром и диарея [438]. По результатам ретроспективного когортного исследования, произведенного Y. Po Chu Patricia, за 15-летний период, только несостоятельность культи ДПК после резекций желудка достигло 7,7 % [238]. Летальность после радикальных операций, несмотря на тщательный отбор пациентов для выполнения расширенных вмешательств, достигает 17–24 % [239, 309, 427].

Особенно актуальным становится этот вопрос у людей пожилого и старческого возраста в связи с значительным ростом осложнений гастродуоденальных язв в этом возрасте. Многие авторы предлагают полный отказ от радикальных вмешательств у пациентов с повышенными рисками операции, когда летальность после хирургического лечения может достигать 12–47 % [205, 209, 431, 439, 498]. В.Р. Smith и соавт. была проведена 20-летняя ретроспективная оценка результатов лечения пациентов за 1990–1999 гг. и 2000–2009 гг. Число завершающих или радикальных операций (ваготомия, резекции) значительно снизилась с 29 до 7 за два периода ($p=0,04$), а резекции желудка – с 23 до 3 ($p=0,01$). Послеоперационная летальность не изменилась ($p=0,41$) за два периода. Авторы констатируют, что количество резекционных и окончательных кислоторедуцирующих вмешательств продолжает снижаться без увеличения числа неблагоприятных результатов [439].

Отдаленные результаты после радикальных операций остаются не вполне удовлетворительными. Частота постваготомических и пострезекционных

синдромов достигает 45 % [3, 73, 276]. В отдаленном послеоперационном периоде после резекции желудка развиваются стойкие физиологические нарушения в работе культи желудка, ДПК, поджелудочной железы и печени. В совокупности эти изменения становятся самостоятельными патологическими процессами, которые объединены в пострезекционный синдром и случаются в 10–40 % случаев [16, 266]. Из них наиболее важными являются демпинг-синдром, гипогликемический синдром, синдром приводящей петли и рецидив ЯБ с образованием пептических язв анастомоза. Количество исследований за последние 10 лет по изучению отдаленных результатов ваготомиикратно уменьшилось, по сравнению с 80-ми годами прошлого столетия, когда отмечался максимальный интерес к этой проблеме, а операций выполнялось очень много. По данным последних исследований, частота рецидива язв после различных видов ваготомии достигает 27 % [11, 16, 73, 361, 439].

Частота осложнений и отдаленные результаты радикальных вмешательств диктуют необходимость корректировки тактики и индивидуального подхода при выборе вида операции. Данные, опубликованные крупными специализированными центрами, демонстрируют значительно лучшие показатели резекций желудка и различных ваготомий, как непосредственные, так и отдаленные [110, 296, 327, 510]. Организация экстренной хирургической службы, техническая оснащенность и подготовка персонала оказывают непосредственное влияние на результаты лечения. Многими исследованиями подтверждено, что от качества ваготомии зависят отдаленные результаты [203, 361, 373]. Кроме того, различаются результаты плановых и экстренных радикальных вмешательств. Есть мнение, что при наличии показаний к расширению объема операции до радикальных последние нужно выполнять в плановом порядке [173, 296, 310, 408], а в экстренной ситуации, если это возможно, ограничиться ушиванием, оментопластикой и другими видами, так называемых паллиативных, вмешательств при лечении перфоративных гастродуоденальных язв. По современным представлениям, радикальные операции чаще всего – это вынужденные операции [96, 167, 172, 173, 280, 310, 341, 478].

Эпидемиология язвенных кровотечений также демонстрирует значительное уменьшение их количества после начала использования современной противоязвенной терапии. Однако именно кровотечения из язв желудка и двенадцатиперстной кишки преобладают в списке причин кровотечений из верхних отделов ЖКТ [196, 421]. Прослеживаются некоторые тенденции среди пациентов с кровоточащими язвами, связанные со старением населения, выраженными сопутствующими заболеваниями, увеличением использования аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или других антиагрегантов или антикоагулянтов [383, 421, 493, 511]. Летальность составляет примерно 5 % в зависимости от многих причин, начиная от учреждения, в котором проходит лечение пациент, до выраженности коморбидных состояний. Этот показатель варьирует от 1 до 27 % [163, 297, 411, 416]. Все источники указывают на значительный вклад в снижение показателей летальности при современных эндоскопических технологиях. Быстрое выполнение диагностической и лечебной эндоскопии позволяет достичь стойкого гемостаза [150, 375, 382, 383]. Именно от сроков первичной эзофагогастроскопии зависит дальнейший исход заболевания [503]. Сочетание инъекционных и механических методик остановки кровотечения в настоящее время считаются наиболее надежными. Эндоскопические методы лечения являются основными в лечении пациентов с язвенными кровотечениями. Лишь при двукратных неудачных попытках эндоскопического гемостаза ставят показания к хирургическому лечению [150, 152, 255, 275, 383]. Хирургическое лечение проводится после неуспешных попыток эндоскопических манипуляций у пациентов с наиболее тяжелыми состояниями, и летальность при этом может достигать 40 % [246, 491].

Ведется поиск новых методов эндоскопической остановки кровотечения, которые, кроме того, приведут к уменьшению количества рецидивов [375, 391]. С этой целью разрабатываются различные порошки и смеси, которые усиливают гемостатический эффект. Манипуляции предлагается выполнять под УЗ-доплеровским контролем [494]. Все чаще используется селективная ангиография и эмболизация [247, 379]. Однако WSESS не рекомендует для широкого

применения эти новые технологии, включая селективную эмболизацию. Решение необходимо принимать на основе консилиума [383].

При неоспоримой роли эндоскопических технологий в достижении стойкого гемостаза остаются не до конца нерешенными вопросы рецидива кровотечения. Кроме того, требует изучения и выделения групп риска развития язвенных кровотечений у большого числа больных, принимающих различные препараты [383, 391, 414, 487]. Продолжается поиск различных шкал прогноза рецидива кровотечения. Доминирующее положение классификации Forrest подвергается сомнению в последние 10 лет. В настоящее время многоцентровыми рандомизированными исследованиями и систематическими метаанализами выявляются преимущества системы Глазго-Блатчфорда (GBS), клинической шкалы Рокалла (CRS), шкалы AIMS65 и PNEP [216, 217, 501]. Обращается внимание не только на надежность эндоскопического гемостаза, но и на лечение сопутствующих заболеваний, которые в большинстве случаев являются причиной летальных исходов даже после успешной остановки кровотечения [391, 416, 484].

Вопросу профилактики и выявлению групп риска по развитию язвенных кровотечений уделяется большое внимание в последние 10 лет. Одним из наиболее изучаемых вопросов является выявление генетических мутаций, влияющих на эффективность применяемой противоязвенной терапии. Обнаружено, что мутации и генетические полиморфизмы в генах CYP2C19, PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), GG rs2243086, AA rs1330344, TT rs2238631, TT rs2243100 оказывают непосредственное влияние на развитие кровотечений из гастродуоденальных язв [241, 297, 451]. Изучается большое количество и других генетических полиморфизмов, таких как NOS3; COX1; ЦОГ2; PLA2G7; GP1BA; GRS; IL1RN; F13A1; CDKN2; BAS1; DPP6; TBXA2R; TNF-альфа; ВКОРЦ1; CYP2C9 и АГТ, которые могут указывать на риски язвенных кровотечений, особенно у пациентов, принимающих аспирин, НПВС и антикоагулянты [179, 269]. Кроме того, изучается изменчивость НР, его вирулентность и восприимчивость к антибактериальным препаратам, которая меняется в связи с развивающимися мутациями [303, 375]. Бурное развитие

фармакогеномики (PGx) в перспективе должно привести к развитию и широкому использованию персонализированной медицины, которая уже демонстрирует свою клиническую и экономическую эффективность [297, 303, 411, 504]. Превентивное назначение неоперативного лечения с учетом выявленных генетических полиморфизмов и усиление лекарственного воздействия с целью уменьшения риска рецидива кровотечения улучшают результаты лечения [269, 303, 504]. Другим направлением для выявления групп риска развития язвенных кровотечений является глубокое изучение патогенеза язвенной болезни на основе выявления дополнительных факторов ульцерогенеза. Среди них активно изучается роль уже упоминавшихся трефоиловых факторах и мелатонина [17, 30, 38, 65, 128, 168, 243, 365, 420]. Однако необходимы дальнейшие исследования и внушительные материально-технические мощности для реализации всех возможностей фармакогеномики и изучения патогенеза язвенной болезни.

Таким образом, основным методом лечения язвенных кровотечений признан эндоскопический. Сочетание лекарственного, физического и механического воздействия оказывается успешным в подавляющем большинстве случаев. Хирургические вмешательства применяются все реже и реже, только по вынужденным причинам. Эффективность эндоскопического гемостаза в отдельных учреждениях достигает 98–99 %, и актуальным стал поиск причин, в том числе организационно-технических, приводящих к улучшению результатов лечения [247, 418, 503]. Самым обсуждаемыми вопросами в настоящее время являются профилактика кровотечения, своевременное выявление групп риска, а также обнаружение предикторов рецидива кровотечения. Стремительное развитие фармакогеномики, изучение дополнительных факторов патогенеза, таких как трефоиловые факторы и мелатонин, вносят ощутимый вклад в решение этого вопроса.

Не столь однозначна тактика лечения пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами. Обзор современных публикаций указывает на сохраняющиеся споры и дискуссии по поводу выбора метода хирургического лечения пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения нуждаются в улучшении. Н.А. Майстренко и соавт. считают, что «в настоящее время при лечении больных с ПЯ ДПК не существует операции, которая отвечала бы всем требованиям «идеального» хирургического вмешательства» [64]. По мнению С.А. Вавринчука, «радикальные антацидные операции при ПЯ ДПК являлись сложными видами оперативных вмешательств с тщательным предоперационным отбором пациентов и наличием противопоказаний к их применению». [16]. Необходимо усилить организационно-техническую работу в стационарах экстренной хирургической помощи для создания необходимых условий для качественного оказания помощи пациентам с перфоративными гастродуоденальными язвами путем повышение квалификации хирургов, материально-технического обеспечения и круглосуточной работы специалистов смежных дисциплин.

Сохраняется неудовлетворенность результатами как радикальных операций, так и простого ушивания перфорации. Более четкие показания для выполнения того или иного вида хирургического вмешательства может привести к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения. Необходимы дальнейшие исследования по выбору индивидуальной (персонализированной) тактики лечения пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Пациенты с перфоративными гастродуоденальными язвами составляют весьма неоднородную группу, объединенную одним критерием – перфорацией. Прогнозировать дальнейшее течение заболевания и отдаленные результаты в экстренной ситуации не представляется возможным. Необходимо вынести на обсуждение мнение, что экстренное вмешательство должно быть ограничено минимальной по объему операцией, если позволяет ситуация. Лишь после дообследования и наличия показаний в плановом порядке следует выполнять один из видов радикальных операций, что приводит значительному улучшению непосредственных и отдаленных результатов.

1.7 Современное представление о эндовидеохирургических методах лечения больных с перфоративными язвами

Эндовидеохирургические, в частности лапароскопические, технологии в настоящее время занимают лидирующие позиции в лечении пациентов с некоторыми заболеваниями органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Приобретенный опыт в плановой хирургии с успехом переносится на экстренную. Растет число хирургов, владеющих лапароскопическими операциями, все больше клиник оснащаются современным эндовидеохирургическим оборудованием. Две минимальные и обязательные задачи, стоящие перед хирургом при лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами, а именно герметизация перфорации и санация брюшной полости, могут быть решены с использованием современных эндовидеохирургических технологий. При наличии опыта и соответствующего технического оснащения по показаниям возможно и расширение объема до иссечения язв с ваготомией и даже резекции желудка. Однако такие лапароскопические операции пока выполняются крайне редко. Так, M.G. Kim и соавт. в 2015 году сообщили о выполнении 5 лапароскопических резекций желудка при перфорации язвы ДПК. Операции прошли без интра- и послеоперационных осложнений. Авторы рекомендуют к рассмотрению возможность выполнения таких вмешательств в специализированных центрах [460]. Публикационная активность на платформе PUBMED с максимальным количеством статей, посвященных ваготомии, отмечалась в середине 80-х годов прошлого столетия. Статьи о лапароскопических ваготомиях при лечении пациентов с перфоративными язвами использовались преимущественно в 90-е годы, и таких работ немного. Выполнялась в основном задняя стволовая и передняя селективная ваготомия [326, 331, 459]. M.G. Kim, как и другие авторы, считают, что такие операции могут выполнять опытные хирурги при необходимом техническом оснащении [302, 308]. В плановой хирургии

рефрактерных язв лапароскопическая хирургия используется значительно чаще [311, 314].

Учитывая общую тенденцию к уменьшению объема операции при лечении пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами, когда основной операцией становится простое ушивание или герметизация перфорации, лапароскопические операции находят все большее применение [14, 302, 447]. Используются многие лапароскопические способы закрытия перфорационного отверстия. Чаще всего хирурги используют однорядный или двухрядный шов [42, 312, 321, 325, 328]. Для увеличения надежности эндовидеохирургического шва предлагается большое количество его разновидностей. При этом накладывают узловые, Z-образные, П-образные, 8-образные и непрерывные швы [7, 31, 66, 82, 93, 472]. В последние годы стал успешно использоваться непрерывный шов «якорной» лигатурой V-Loc с хорошими результатами без развития несостоятельности эндоскопического шва [262]. Есть работы по использованию круглой связки печени [317], биоразлагаемых пленок [215], клея [324], полимерных сеток [74]. В некоторых ситуациях возможно применение однопортового лапароскопического доступа при лечении больных с перфоративными язвами [372, 486]. В Европе преобладают сторонники оментопексии по Грэму или ушивания с укреплением линии шва прядью сальника [226, 320, 360, 383, 472].

Количество несостоятельств после лапароскопических операций может достигать 3,7 %, о чем свидетельствуют последние метаанализы и рандомизированные многоцентровые исследования [320, 329, 360]. В связи с этим продолжается разработка тактических и технических приемов по использованию различных швов в зависимости от конкретной ситуации в зоне перфорации. Так, П.А. Ярцев предложил классификацию, основанную на диаметре перфорации и ширине воспалительного инфильтрата вокруг нее. Автор выделяет 4 класса перфоративных отверстий и каждый из них предлагает ушивать разными видами эндовидеохирургических швов, начиная от однорядного, заканчивая двухрядным. При перфорациях, отнесенных к IVC классу, когда перфорация и инфильтрат

больше 1 см, лапароскопическое ушивание он считает противопоказанным [92]. Помимо ушивания, предлагаются различные пластические операции в зоне перфорации с использованием двухуровневых швов, различного шовного материала, вариантов оментопластики [57, 66, 82, 98, 312, 409, 472].

Есть ряд публикаций, в которых высказываются сомнения в надежности эндоскопического шва или оментопексии [99, 214, 359]. Для уменьшения количества несостоятельности авторы предлагают сочетание лапароскопической методики с мини-доступом для ручного наложения шва или иссечения язвы. Такая тактика позволила значительно уменьшить процент несостоятельности до 1 % [61, 77, 84, 99, 112, 143]. При перфорации более 2 см с успехом применяют гибридные вмешательства, лапароскопические и эндоскопические, с герметизацией перфорационного отверстия прядью сальника [119, 127, 315].

В последние 10–15 лет, на фоне постоянного накопления опыта лапароскопических вмешательств, появилось довольно много публикаций, в которых указывается на то, что в 85–98 % случаев возможно выполнении операции лапароскопическим методом [14, 90, 122, 138, 209, 249, 316, 332, 342, 507]. Так, M.G. Kim, который представил результаты 70 последовательных лапароскопических операций по поводу перфоративных гастродуоденальных язв, считает, что практически все вмешательства можно выполнить лапароскопическим методом, но необходима соответствующая техническая подготовка хирурга [302]. Такие показатели отмечаются лишь в отдельных медицинских центрах, где организована работа с соответствующим оснащением и подготовленным медицинским персоналом.

Однако опираясь на данные многоцентровых, национальных исследований процент использования лапароскопических операций при лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами не столь большой. Так, по результатам многоцентрового когортного исследования, проведенного D.L. Davenport и соавт. на основе данных, полученных из общедоступных файлов Американской коллегии хирургов и национальной программы повышения качества хирургии за период с 2010 по 2016 г., в 2010 г. лишь 4,5 % пациентов

оперированы лапароскопическим методом. В 2016 г. частота выросла только до 11,4 % [156]. В.Е. Вурне и соавт. провели Национальное когортное исследование с использованием (NELA – национальный аудит экстренных лапаротомий), которое включило в себя данные из 192 больниц Англии и Уэльса с декабря 2013 г. по ноябрь 2015 г. Из 2 444 пациентов в 20 % случаев была попытка лечения эндовидеохирургическим методом и лишь у 320 из них, что составило 13,1 %, операции были выполнены лапароскопически [431]. По данным другого исследования, проведенного в Великобритании на основании реестра неотложной госпитализации и по девяти трастам NHS, с 2002 по 2016 год процент пациентов, которым выполнены лапароскопические операции, вырос с 4,5 до 18,4 % [171]. Средний процент лапароскопических операций в Российской Федерации, указанный А.Ш. Ревিশвили в информационно-аналитическом сборнике в 2021 г., равняется 10,7 % [117].

Отдельного обсуждения заслуживает применение эндовидеохирургических технологий у пожилых людей. Число таких пациентов прогрессивно увеличивается, а количество осложнений гастроудоденальных язв, в том числе перфораций, растет [220, 429, 481]. К. Thorsen и соавт. указывают на десятикратное увеличение количества перфоративных язв у лиц пожилого возраста [249]. Опираясь на многочисленные прогностические шкалы, делается вывод, что именно эта категория больных составляют группы риска по возможному развитию осложнений и летального исхода при выполнении им лапароскопических операций [226, 249, 429, 442]. Однако промежуточный анализ итальянского многоцентрового проспективного когортного исследования «FRAILESEL», опубликованный в 2020 году, показал совершенно сопоставимые результаты традиционного и лапароскопического лечения пожилых пациентов [321]. Анализировались результаты, полученные из 36 стационаров Италии за 2017 год. Авторы указывают на необходимость особой оценки периоперационных рисков и выявления противопоказаний к лапароскопическим операциям у больных этой категории с расширением показаний именно к таким вмешательствам [321]. Такой же точки зрения придерживаются и ряд других

авторов [228, 302, 322, 377]. В ранее указанном когортном исследовании, проведенном В.Е. Вурне и соавт., один из результатов показал, что метод операции не влиял на количество осложнений и летальных исходов. Такая же закономерность прослежена и у лиц пожилого возраста [431]. Аналогичные результаты получены и S. Zogovic и соавт. на основе датского общенационального когортного исследования, основанного на проспективно собранных данных о 1 008 пациентах, подвергшихся хирургическому лечению по поводу перфоративных гастродуоденальных язв в период с сентября 2011 года по декабрь 2015 года [322]. В некоторых работах отмечено улучшение результатов лечения пациентов при условии, что операции выполняют специалисты в области хирургии верхних отделов ЖКТ [171, 449].

Вторая обязательная часть хирургического вмешательства при лечении пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами – санация брюшной полости. Если 15–20 лет назад можно было встретить статьи, где категорически отвергалась возможность санации брюшной полости лапароскопическим методом, то в последние годы мнение изменилось [214]. Этому вопросу посвящены большое количество крупных рандомизированных и многоцентровых исследований и множество обзоров. Результат практически во всех работах совпадает и доказывает состоятельность эндовидеохирургии при санации брюшной полости [144, 148, 165, 219, 320, 333, 360, 371]. Как показывают результаты многих исследований, качество санации не отличается от традиционной. Количество прогрессирующих перитонитов, гнойных скоплений и септических осложнений одинаково в группах традиционных и лапароскопических операций [398, 424]. В подавляющем большинстве случаев лапароскопическая санация брюшной полости за счет поворотов операционного стола, хорошей визуализации различных, самых удаленных отделов живота, наличием современных аспираторов-ирригаторов позволяет адекватно выполнить данную процедуру. Но сомнения в надежности санации сохраняются. Целый ряд авторов сдержанно относятся к санации брюшной полости при перитоните, вызванном перфорацией гастродуоденальных язв [6, 56, 133, 162, 214, 277, 386].

Авторы устанавливают ограничения для применения лапароскопии и скептически относятся к такому виду санации брюшной полости. Основными сдерживающими факторами при этом указываются выраженность перитонита и показатели микробиологических исследований. Последние, как было представлено ранее в разделе 1.5, крайне противоречивы.

Влияние карбоксиперитонеума, который является обязательным при лапароскопических операциях, на диссеминацию микроорганизмов при перитоните и усиление интоксикации опровергается проведенными исследованиями, направленными на изучение этого вопроса [56, 160, 169, 293, 387]. Доказано также, что углекислый газ под давлением не ухудшает, а по некоторым показателям улучшает заживление ран, анастомозов и наложенных в этих условиях швов на стенку кишки [231, 462]. Таким образом, технические возможности современного эндовидеохирургического оборудования, микробиологические особенности перитонита при перфоративных гастродуоденальных язвах, отсутствие негативного влияния карбоксиперитонеума на диссеминацию микроорганизмов, на интоксикацию и отсутствие действия на заживление ран позволяет использовать этот метод в подавляющем большинстве случаев.

Следующим из противопоказаний к использованию лапароскопии в санации брюшной полости является техническая невозможность адекватной визуализации различных отделов брюшной полости при развившемся парезе кишки, когда весь объем брюшной полости занимают петли тонкой и толстой кишки [254]. Полноценная санация в таких условиях невозможна по техническим причинам. Кроме того, при выраженном парезе кишки необходима ее назоинтестинальная интубация, что выполнить лапароскопически нельзя.

Самым серьезным ограничительным фактором, как в плановой, так и экстренной лапароскопической хирургии, является общесоматический статус пациента, с возможными негативными реакциями вслед за повышением давления углекислого газа в брюшной полости. В экстренной хирургии при наличии перитонита и усиления интоксикации состояние больных, естественно,

ухудшается, особенно у коморбидных пациентов. Проведено большое количество исследований с целью предварительной оценки развития осложнений после наложения гидроксиперитонеума. Предлагается много различных прогностических шкал. Они направлены на оценку рисков осложнений и летального исхода у больных, в том числе при использовании лапароскопических методик. Опубликовано много работ и продолжаются новые исследования, в которых оценивают прогностические критерии развития периоперационных осложнений и летальности при использовании лапароскопии для лечения пациентов с перфоративными язвами. Наиболее широко используемой в настоящее время считается шкала, предложенная Воеу [208, 226, 320, 360, 497]. Довольно много работ, в которых позитивно оценивают прогностическую значимость мангеймского индекса перитонита [2, 49, 225, 264]. Имеются сторонники давно используемой шкалы Американского общества анестезиологов – ASA [471] или известных APACHE II, SOFA и POSSUM [155, 392]. М.С. Hernandez в 2018 году, критически оценивая предлагаемые ранее (Воеу, PULP и ASA), предложил новую прогностическую шкалу AAST EGS. Сравнивались известные шкалы по результатам лечения 306 пациентов в клинике Мейо (США) и Питермарицбург (Южная Африка). Сделан вывод, что AAST EGS более точно предсказывает 30-дневную летальность [499].

М.Н. Møller и соавт. в 2010 году опубликовали результаты крупного метаанализа, основанного на исследовании 50 публикаций. В итоге систематического обзора сравнены 37 прогностических факторов на основе лечения 29 782 пациентов с перфоративными язвами. Авторы пришли к выводу, что шок с метаболическим ацидозом, тахикардия, острая почечная недостаточность, низкое содержание альбумина, высокий балл по ASA и поздняя госпитализация (более 24 часов) были предикторами плохого прогноза [392]. Неудовлетворенность полученными результатами и желание более четко сформулировать прогностические критерии привело этих же авторов к разработке специальной прогностической системы PULP (Peptic Ulcer Perforation) для пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами, где оцениваются в

том числе риски использования лапароскопии [467, 482]. В последние годы именно она начинает занимать лидирующие позиции и рекомендуется для использования у пациентов с перфоративными язвами [180, 388, 498].

Одними из самых авторитетных коллективов, занимающихся проблемами лечения пациентов с перфоративными язвами во главе с профессором К. Søreide в 2015 году разработана нейросенсорная система прогноза летальности – ANN, однако широкого клинического применения она пока не находит [444]. Этой же группой ученых несколько ранее после анализа использования прогностических шкал ASA, Voeu и PULP сделан вывод, что единственным критерием, который дает достоверный прогноз по развитию летальных исходов у пациентов с перфорацией гастродуоденальных язв является снижение содержания альбумина в крови меньше 37 г/л [483].

Всемирное общество неотложной хирургии (WSES) предлагает на выбор шкалы Voeu, PULP или ASA для прогнозирования результатов лечения и выделения групп риска, но считает рекомендацию слабой, основанной на доказательствах низкого качества – 2C [383].

Таким образом, выделить одну из прогностических шкал, которая отвечала бы всем требованиям и была легка в клиническом использовании, пока не представляется возможным. Целый ряд работ критически оценивают эти прогностические индексы и считают необходимым дальнейшие исследования по поиску оптимальной системы, подходящей для больных с перфоративными гастродуоденальными язвами [193, 264, 374, 482, 499]. Пока нет также возможности предложить специфическую прогностическую шкалу, которая может оценить риски использования лапароскопических технологий в лечении пациентов с перфоративными язвами. На этом фоне за последние 5 лет появился ряд печатных работ, где представляются результаты рандомизированных исследований, включая проспективные, большие метаанализы и обзоры, в которых отмечают явные преимущества лапароскопических вмешательств, по сравнению с традиционными, и доказывают, что использование лапароскопии не влияет на летальность [320, 322, 329, 476, 471].

Конечно же, по разным причинам не всегда удается закончить оперативное вмешательство лапароскопическим методом. Тогда производят переход на традиционное вмешательство – конверсия доступа, что необходимо признать не осложнением операции, а логическим продолжением ее. Причины конверсии по данным публикаций, указываются различные и часто противоречивые. Частота конверсий варьирует от 0 до 15 % [360, 388, 398, 409].

Одним из факторов риска конверсии называется диаметр перфорации. За последние 15 лет прослеживается четкая тенденция к увеличению размера перфорационного отверстия как критерия возможности лапароскопического ушивания дефекта. Так, до 2010 года часто ограничивались ушиванием перфорации диаметром до 5–6 мм [205]. В 2013 году С. Mouly и соавт. опубликовали большой литературный обзор, где средний диаметр перфорации, который можно ушить лапароскопически, был 6 мм, но появились работы, где опытные хирурги ушивали перфорации до 2 см [478]. J.H. Kim и соавт. в 2015 году на основе метаанализа пришли к выводу, что лапароскопическое ушивание перфораций до 9 мм возможно и дает хорошие результаты [409], хотя годом ранее опубликована статья S. Guadagni и соавт., которые считают возможным ушивание перфоративных язв до 1,5 см в диаметре [323]. В последние 5 лет допустимым, без риска конверсии, диаметром перфорации с возможностью лапароскопической операции, стали считать язвы диаметром до 2,0 см [302, 320, 328, 360]. В последней версии рекомендаций WSES перфоративное отверстие диаметром менее 2 см рекомендуется ушивать лапароскопическим методом, но рекомендация слабая, основанная на доказательствах низкого качества, 2С [227].

Очень многие работы делают акцент о прямой связи технической подготовки и опыта хирурга с возможностью выполнить лапароскопическую операцию. При соответствующей подготовке хирургов, особенно специалистов в желудочной хирургии, владеющих эндоскопическим швом, практически любую перфорацию можно ушить лапароскопическим методом [171, 302, 330, 360]. В выводах многих статей указывается важность присутствия в стационаре «старшего» или «ответственного» хирурга [308, 409, 431].

Еще одним фактором ограничивающим использование лапароскопического вмешательства, является время от момента перфорации до операции. При этом имеется в виду технический аспект, появляющийся с течением времени, а именно парез кишки, который не позволяет визуализировать все отделы брюшной полости и мешает выполнению манипуляций в зоне перфорации. По данному вопросу также нет единого мнения. Колебания данного времени, когда появляются технические трудности, начинаются от 12,5 часов [409] до 48 часов [302, 328] от начала заболевания. На среднее время, когда сохраняются технические возможности лапароскопически выполнить вмешательство, указывают как 36 часов [434]. Вариабельность этого времени объясняется выраженностью, распространенностью перитонита и развивающимся парезом. Эти показатели весьма индивидуальны и зависят от многих причин, которые описаны в разделе 1.5.

Если ориентироваться не только на отдельные статьи, где оцениваются одноцентровые показатели, но и на большие многоцентровые исследования и метаанализы, получается обобщающая, более показательная картина. В 2018 году F. Varcus и соавт. опубликован крупный метаанализ, посвященный изучению интраоперационных причин конверсии доступа при хирургическом лечении перфоративных гастродуоденальных язв. Работа включила в себя оценку результатов 32 исследований, в которых были оперированы 3 488 больных после лапароскопических вмешательств и 5 208 после традиционных. Конверсия доступа в среднем производилась в 4,18 % случаев. Выявлены 3 основные причины перехода на лапаротомию. Это размер перфорации более 2 см, невозможность обнаружить перфоративное отверстие и технические трудности, возникшие при наложении шва [320]. В другом обширном обзоре с метаанализом получены несколько иные результаты. G.S. Quah и соавт. провели анализ 321 опубликованных работ, из которых выделены 7. В итоге анализ включил в себя 319 пациентов после лапароскопических и 312 после традиционных вмешательств. Частота конверсии в среднем составила 9,4 %, а причинами послужили технические трудности и размер перфорации в 57,1 % случаев,

обширного спаечного процесса в 21,4 %, нестабильное состояние пациента в 17,9 % и невозможность визуализировать перфорацию в 14,3 % случаев [398]. Таким образом, даже при сравнении метаанализов, проведенными разными авторами, отмечаются различные причины конверсии и процента перехода с лапароскопии на лапаротомию.

Одним из важных документов, на который обязаны ориентироваться хирурги при выборе метода операции, являются клинические рекомендации. Решение выполнять лапароскопически операцию при перфоративной гастродуоденальной язве или не выполнять основывается не только на факте наличия необходимого оборудования, соответствующих хирургических навыков, общесоматическому состоянию пациента, но и по имеющимся национальным рекомендациям. В Индии в 2017 году опубликованы последние национальные практические рекомендации. Лапароскопические методики для лечения пациентов с перфоративными язвами в них не указаны и рекомендаций по их применению нет (<https://speciality.medicaldialogues.in/peptic-ulcer-perforation-standard-treatment-idelines>). В клинических протоколах, опубликованных Республиканским центром развития здравоохранения МЗ Республики Казахстан миниинвазивные операции (лапароскопическое ушивание язвы, тампонада сальником, иссечение язвы) показаны (Рекомендации 1А) при стабильных гемодинамических показателях у больного; при размере перфоративного отверстия менее 5 мм; при локализации перфоративного отверстия на передней стенке желудка или ДПК; при отсутствии распространенного перитонита [44]. По опубликованной в 2016 году клинико-практической рекомендации по лечению больных с перфоративными гастродуоденальными язвами в Японии лапароскопические операции не включены в стандарт. Возможность использования лапароскопии зависит от учреждения, и однозначных рекомендаций по использованию этого метода нет [254]. В рекомендациях WSES по лечению осложненных перфорацией или кровотечением язв в версии 2013 и обновленной в 2020 году лапароскопический доступ рекомендуется для использования у пациентов с перфоративной язвой при стабильном состоянии.

Традиционный (открытый) доступ рекомендуется при отсутствии соответствующих лапароскопических навыков и оборудования. Однако данная рекомендация основана на невысокой доказательной базе – слабая рекомендация, основанная на доказательствах среднего качества, 2В [227, 383].

По действующим в настоящее время НКР по лечению прободных язв в РФ, утвержденным в 2015 г., нет прямых указаний к использованию лапароскопических технологий [78]. В проекте обновленных рекомендаций, представленных к обсуждению в октябре 2020 г. сказано, что «у пациентов с ПЯ и стабильными показателями витальных функций рекомендуется выполнение хирургического вмешательства лапароскопическим доступом. Открытая операция рекомендуется при отсутствии лапароскопического оборудования или соответствующих навыков у врача-хирурга. Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1)» [101].

Подводя итоги литературного обзора по применению эндовидеохирургии в лечении пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами, следует отметить, что происходит постепенное увеличение числа лапароскопических операций. Радикальные операции, резекции желудка, ваготомии, иссечения язв с пилоропластикой используются крайне редко и только в высокоспециализированных центрах. Основным методом лечения является простое ушивание или оментопексия. За последние 10 лет увеличилось количество лапароскопических вмешательств. Явная положительная динамика отмечается при выборе пациентов для лапароскопической операции в зависимости от диаметра перфоративного отверстия. И если до 2010 года рекомендовалось оперировать лапароскопическим методом больных с перфорацией диаметром не более 5-6 мм, то к 2020 году возможным считается ушивание перфорации до 2 см. За последние 15 лет лапароскопия показала хорошие результаты при санации брюшной полости, хотя авторы, сомневающиеся в возможностях адекватной санации таким методом, сохраняются.

Результаты лечения постепенно улучшаются. По данным метаанализов за последние 5 лет количество интра- и послеоперационных осложнений, а также

уровень летальности одинаковый при сравнении лапароскопического и традиционного вмешательства. По отдельным показателям лапароскопия имеет лучшие результаты. Результаты лечения пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами пожилого и старческого возраста лапароскопическим и традиционным методом не имеют значимых различий. Приобретают все более широкое применение лапароскопические операции у больных этой категории.

При выборе метода хирурги ориентируются на прогностические шкалы для оценки рисков осложнений и летального исхода. Предлагаются различные прогностические шкалы и индексы. Если ранее использовали общеизвестные APACHE II, SOFA, POSSUM и ASA, то, судя по публикациям, сейчас применяют шкалу Воеу, но появляется все большее число сторонников системы PULP. Результаты их применения остаются противоречивыми и не полностью удовлетворяют как по конечному результату, так и по простоте использования. Продолжается поиск новых систем, шкал и индексов для прогнозирования осложнений и летального исхода у пациентов с перфоративными язвами желудка и ДПК, в том числе при использовании лапароскопических технологий для их лечения.

В клинических рекомендациях разных стран по лечению больных с перфорацией гастродуоденальных язв имеются различия. В одних, как в Японии, вовсе нет рекомендаций по использованию лапароскопии в лечении таких больных, в других ограничения носят строгий характер (Казахстан). Последняя рекомендация WSES от 2020 года является самой последней из утвержденных и носит характер основной.

Количество выполняемых лапароскопических операций неуклонно растет, и в отдельных медицинских учреждениях такие операции выполняются практически у всех пациентов, достигая частоты 95–97 %. Но средняя частота использования данной технологии не превышает 18 %, а обычно находится на уровне 7–11 %. Такие низкие показатели являются стимулом к проведению дальнейших исследований для получения доказательств надежности

лапароскопических вмешательств при лечении пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Принципы разделения обследованных пациентов по группам

В основу диссертационной работы положено последовательное применение общенаучных методов познания, включающих в себя эмпирические, теоретические и общелогические. Перед определением актуальности, цели и задач исследования проведен анализ отечественных и зарубежных научных публикаций. В сплошное ретроспективное исследование вошли 1 207 пациентов с язвенной болезнью пилорического отдела желудка или ДПК, проходивших лечение в клиниках ПСПбГМУ им. И.П. Павлова и СПбГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия». Среди них у 280 больных установлен диагноз перфоративной пилоробульбарной язвы, у 782 пациентов – язвенного кровотечения. 145 пациентов с пилоробульбарными язвами без осложнений и без эрозивно-язвенных поражений включены в контрольные группы.

Работа состояла из нескольких частей, каждая из которых решала отдельную поставленную задачу исследования. В первой части изучали факторы, влияющие на заживление, непосредственные и отдаленные результаты лечения при ушивании перфоративной пилоробульбарной язвы. Для этого были обследованы 2 группы пациентов – основная (n=130 – лапароскопическое ушивание однорядным швом) и контрольная (n=150 – лапаротомия, ушивание двухрядным швом). По соотношению мужчин и женщин, среднему возрасту, диаметру перфорации, срокам от момента перфорации, выраженности и распространенности перитонита группы не различались. У 111 пациентов из 280 изучены отдаленные результаты лечения с оценкой по шкале Visick в модификации Ю.М. Панцырева. Из них 43 больным перфорация ушита

однорядным швом, а 68 — двухрядным. Минимальный срок наблюдения составил 2,4 года, максимальный — 7,3 года, а в среднем — $(4,8 \pm 2,5)$ года. ЭГДС выполнена 56 больным, где выявляли рецидивы язв, выраженность рубцовой деформации, что оказывает существенное влияние на дальнейшее течение заболевания.

Для решения этой задачи в дополнение к клиническим использовали гистологические и иммуногистохимические методы оценки краев осложненных язв. Для этого проведены морфологические исследования 48 парафиновых блоков после резекций желудка по поводу перфорации язвы ($n=25$ — основная группа) и кровотечения или пенетрации ($n=23$ — контрольная группа). Основной целью этих исследований было выявление факторов, способствующих или препятствующих благоприятному заживлению язв без чрезмерного рубцевания.

Для обоснования принципов санации брюшной полости при перфоративных гастродуоденальных язвах обследовали биохимический состав перитонеального выпота у 39 пациентов с прободными язвами. Для решения поставленной задачи оценивали результаты биохимических исследований выпота брюшной полости и сопоставляли их с данными ранее выполненных микробиологических исследований.

С целью определения связи экспрессии мелатониновых рецепторов с рисками развития язв пилорического отдела желудка и ДПК, осложненных перфорацией и кровотечением, обследовали 3 группы пациентов. В основную группу вошли 14 больных с кровотечением и 30 с перфорацией в анамнезе. В 2 контрольные группы включены по 20 пациентов с язвой без осложнений и здоровых без эрозивно-язвенных поражений. По соотношению мужчин и женщин, среднему возрасту группы не различались. Для решения поставленной задачи была разработана оригинальная методика определения активности мелатониновых рецепторов МТ-1 и МТ-2 на слизистой оболочке пилоробульбарной зоны (защищена патентом: «Способ прогнозирования развития осложнений гастродуоденальных язв»).

Для оценки влияния организационно-технических мероприятий на эффективность лечения больных с язвенными кровотечениями мы провели анализ отдельных показателей до и после 2015 г., когда было организовано централизованное круглосуточное эндоскопическое отделение, оснащенное современным оборудованием и работающее в тесном контакте с ОРИТ. С 2015 года, согласно рекомендациям НКР «Язвенные гастродуоденальные кровотечения» от 2014 года и рекомендациям Европейского общества желудочно-кишечной эндоскопии «ESGE» стал активно применяться двухкомпонентный комбинированный гемостаз. В обязательном порядке первым этапом проводилась инъекционная методика с введением раствора адреналина, которая позволяла четко визуализировать источник кровотечения, затем применялась электрохирургическая или механическая техника остановки кровотечения. До 2016 года гемостаз чаще выполняли одним методом, и преобладал инъекционный, или химический (орошение капрофером). Механический или электрохирургический метод дополнялся в 43 случаях из 114, что составило 37,8 %. После 2016 года двухкомпонентный метод использован в 120 эпизодах из 169 (71 %) с преобладанием современных электрохирургических методов гемостаза. Мы провели анализ по отдельным показателям результатов лечения пациентов с язвенными кровотечениями в разные периоды, до и после 2016 года. Различий в сравниваемых группах не было.

С 2011 по 2021 г. в клиники ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с диагнозом «язвенное кровотечение» прошли лечение 782 пациента. Из них 283 (36 %) больным, отнесенных к группам Forrest 1 или 2, выполняли эндоскопические манипуляции. Больные с анамнестическим кровотечением, когда выполнялась диагностическая эндоскопия без необходимости гемостатических процедур, в анализ не включены. Средний возраст больных равнялся (52 ± 5) лет и варьировал от 17 до 98 лет. Соотношение мужчин и женщин было 3:1.

Характер течения язвенной болезни зависит от многих причин, в том числе от уровня комплаентности и отношения самого пациента к болезни. Обследованы 72 пациента по шкалам MMAS-8, ТОБОЛ и системе Visick. Группа для

психологического исследования набрана путем случайной выборки из доступных к моменту исследования больных. Сформированы 2 группы сравнения. В первую, основную, вошли 32 пациента с перфорацией гастродуоденальной язвы, оперированных с 2001 по 2011 гг. Вторую составили 40 больных с язвами без осложнений. Исследования проведены в сроки от 3 до 7 лет от момента операции, что в среднем составило $(5,3 \pm 1,2)$ года. Соотношение Ж:М равнялось 1:7. К моменту тестирования средний возраст обследованных пациентов равнялся $(39,9 \pm 3,2)$ года.

Критерии включения: язвы пилорического отдела желудка или ДПК, осложненные кровотечением и перфорацией; язвы пилорического отдела желудка или ДПК без осложнений

Критерии исключения: язвы тела и дна желудка; онкологические заболевания; аутоиммунные заболевания

Все исследования проводили с соблюдением требований ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика». Использовали современные методы статистического анализа. Подробная клиническая характеристика исследуемых групп будет представлена в разделах, посвященных отдельным исследованиям.

2.2 Методы исследования перитонеального выпота больных с перфоративными гастродуоденальными язвами

С целью уточнения патогенеза перитонита нами поставлена отдельная задача по изучению особенностей выпота, его способности поддерживать или блокировать рост и размножение бактерий. Для этого проведены исследования по изучению бактериостатической и (или) бактерицидной активности перитонеального экссудата, взятого у больных с перфоративной гастродуоденальной язвой. Стандартные музейные штаммы микроорганизмов из американской коллекции: *Escherichia coli* ATCC и *Staphylococcus aureus* ATCC стали экспериментальными культурами. В стерильные пробирки помещали 2–3

мл выпота и засеивали туда же по 2–3 колонии *E. coli* ATCC 25922 или *St. aureus* ATCC 25923. Обязательно проводили контрольный посев. Оба микроорганизма параллельно засеивали в пробирки с сахарным бульоном (также по 2–3 колонии в разные пробирки). Культивирование всех проб производили при температуре 37 °С 18–24 часа. Наличие роста микроорганизмов регистрировали при микроскопическом исследовании.

Известно, что пусковым повреждающим фактором в патогенезе перитонита при перфоративной гастродуоденальной язве является биохимический. Основное повреждающее действие на эндотелий брюшины оказывают хлористоводородная кислота и протеолитические ферменты, поступающие через перфорационное отверстие. К ним присоединяются ферменты, появляющиеся в брюшной полости в результате воспалительной реакции, а именно пепсин, трипсин и им подобные ферменты [20, 32, 100]. И пока макроорганизм способен поддерживать ферментный гомеостаз, сохраняется компенсированная стадия перитонита [33, 108, 113]. Мы не встретили публикаций по изучению протеолитической и антипротеолитической активности перитонеального экссудата при перфоративных гастродуоденальных язвах. Нами поставлена задача, помимо измерения рН экссудата, выполнить оригинальные исследования по изучению протеолитической и антипротеолитической активности. Известно, что оптимальные условия работы, в частности определение рН, содержания трипсина (химотрипсина) и пепсина (гастриксина), а также подобных им ферментов, различные. Биохимические исследования для обнаружения или отсутствия активности ферментов проводили с учетом этих особенностей.

Биохимические исследования перитонеального выпота выполнены у 39 больных с перфоративной пилоробульбарной язвой. Время от момента перфорации у них колебалось от 2,7 до 23 часов, что в среднем составило $(6,8 \pm 0,9)$ часа. При ревизии брюшной полости в 5 случаях обнаружен местный серозный, у 8 — разлитой серозный перитонит, у 18 — разлитой серозно-фибринозный и у 8 — разлитой гнойный. Все биохимические исследования проводились в лаборатории кафедры биохимии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Материал для проведения основных исследований забирали в начале оперативного вмешательства из места наибольшего скопления экссудата до смешения его с кровью. Забор материала проводили через 5-мм троакар в правом подреберье, в который вводили силиконовый дренаж, шприцем набирали 10–30 мл содержимого брюшной полости и переливали в чистые пробирки. До исследования собранный материал хранился в холодильнике при температуре 2-4 °С от 6 до 12 часов.

Методы выявления кислотности, протеолитической и антипротеолитической активности содержимого брюшной полости

Для измерения кислотности применяли стандартный рН-метр «рН-340». Перед исследованием материал центрифугировали в течение 30 минут при 8 000 мин⁻¹ и после получения надосадочной жидкости производили измерение.

Максимальное протеолитическое действие различных ферментов разное. В частности, активность пепсина, трипсина и им подобных ферментов различается при различных показателях кислотности. Ферменты группы пепсина максимум активности проявляют при рН в пределах 2,2–5,5. Для трипсина и ему подобных ферментов необходима слабощелочная среда на уровне рН 7,6. До начала работы нам были неизвестны показатели кислотности перитонеального экссудата. В связи с этим мы начали с методики, позволяющей определить общую протеолитическую активность пепсина и трипсина и им подобных ферментов. Для этого использовали стандартные, наиболее распространенные методики — биуретовый метод Горнавелла, Бардавилла и Дэвида [115]. Результаты рН-метрии экссудатов свидетельствуют о том, что пепсин и некоторые катепсины, для которых характерны значения рН-оптимума в кислой среде в этих условиях неактивны. При таком уровне кислотности максимальную активность демонстрируют трипсин и его аналоги.

В связи с этим дальнейшие исследования для оценки протеолитической и антипротеолитической активности в биоматериале, полученном от пациентов,

проводили с использованием модифицированного метода Эрлангера в присутствии Трис-HCl буфера (pH 7,8) [75]. Наш выбор подтверждался тем фактом, что основной антипротеолитической системой организма, инактивирующей как ферменты желудка и поджелудочной железы, так и лейкоцитарные гидролазы, является антитрипсиновая система [33].

Протеолитическую активность образцов перитонеального экссудата оценивали спектрофотометрическим методом с использованием субстрата трипсиноподобных протеиназ – BAPNA (N- α -бензоил-D,L-аргинин-p-нитроанилид). Принцип метода состоит в том, что при расщеплении BAPNA трипсином и трипсиноподобными ферментами образуется окрашенный продукт – нитроанилин, скорость образования которого может быть определена путём измерения прироста оптической плотности (экстинкции) при длине волны 410 нм в условиях термостатирования (при 37°C). Кинетическую регистрацию оптической плотности проводили с использованием спектрофотометра «СФ-46» ЛОМО в кювете с длиной оптического пути 1 см. Уровень BAPNA-гидролазной активности, соответствующий активности трипсиноподобных протеиназ в исследуемом образце, рассчитывали как разность между приростом экстинкции в исследуемом образце и уровнем спонтанного распада субстрата в растворе сравнения. В качестве положительного контроля использовали стандартный раствор трипсина, приготовленный из стокового образца с известной активностью.

Итоговая BAPNA-гидролазная активность зависит от соотношения в исследуемых образцах трипсина и трипсиноподобных ферментов и их белковых ингибиторов, к которым относятся как относительно низкомолекулярные (с молекулярной массой ~45-101 кДа), так и высокомолекулярные (с массой выше 700 кДа) специализированные белки плазмы крови и биологических жидкостей, относящиеся, главным образом, к фракциям α_1 и α_2 глобулинов. В случае, если содержание ингибиторов обеспечивает полное ингибирование сериновых протеиназ в образце, то гидролитическая активность в отношении BAPNA отсутствует.

Фотометрическую оценку антипротеолитической (антитрипсиновой) активности выполняли путём добавления перитонеального экссудата к стандартному раствору трипсина с известной активностью. Величину антипротеолитической активности оценивали по изменению BAPNA гидролазной активности трипсина в присутствии исследуемого образца.

Прекращение расщепления BAPNA стандартным раствором трипсина в присутствии образца перитонеального экссудата свидетельствовало о полном ингибировании трипсина. В этом случае исследуемый образец разбавляли и проводили повторное измерение активности для количественной оценки ингибиторного потенциала биоматериала. В зависимости от наблюдаемых изменений делали вывод об уровне ингибиторов протеиназ в составе исследуемого экссудата.

Ряд исследованных образцов, показавших разные уровни антипротеолитической активности, были подвергнуты диск-электрофорезу в 8%-ном полиакриламидном геле (ПААГ) в щелочной буферной системе в неденатурирующих условиях. Целью электрофоретического анализа стало выявление различий между спектрами белков в составе экссудатов, обладающих разными уровнями антипротеолитической активности.

2.3 Методы эндоскопического гемостаза и исследования отдаленных результатов лечения пациентов с перфоративными пилоробульбарными язвами

Осмотр желудка и ДПК проводили видеоэндоскопом 2990i или 29-i10 (все Pentax Япония), с наличием дополнительного канала для подачи воды. Для улучшения визуализации использовали дистальный силиконовый колпачок для эндоскопа Olympus или FineMedix(Ю. Корея), соответствующий дистальному концу эндоскопа по диаметру. Для введения раствора адреналина использовали стандартные эндоскопические иглы: Endostars, FineMedix, Boston Scientific. Коагуляцию выполняли при помощи коагуляционных щипцов фирмы Olympus

(Япония) или Endoflex (Германия) и электрохирургических блоков фирмы ERBE (Германия) VIO 300D, 300S, 200D; режим коагуляции SOFT эффект 3, мощность 50 Вт. Коагуляцию выполняли путем плотной фиксации к зоне интереса (видимый сосуд), импульсами по 2–3 секунды. Клипирование выполняли как многократным клипатором фирмы Olympus с использованием одноразовых клипс, так и одноразовыми клипирующими устройствами Endostars, Boston Scientific.

При изучении отдаленных результатов лечения пациентов с перфоративными пилоробульбарными язвами применяли ЭГДС и тестовую шкалу Visick в модификации Ю.М. Панцырева [91]. Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки проводил в отделении эндоскопии клиники общей хирургии СПбГМУ им. И.П. Павлова аппаратом «Olympus», один и тот же врач-эндоскопист. Оценивалось состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки: наличие воспалительных и эрозивных изменений, язв, а также степени рубцовой деформации по классификации, предложенной Б.П. Дергачевым в 1982 году [25].

2.3.1 Методика оценки степени рубцовой деформации пилородуоденальной зоны

Рубцовая деформация пилоробульбарной зоны, развивающаяся как после обострения язв, так и после хирургических вмешательств в этой зоне приводят к серьезным функциональным изменениям. Развивающиеся моторно-эвакуаторные нарушения с дискинезией ухудшают самочувствие пациентов и влекут за собой риски развития рецидивов язв. В основе рецидивов лежат нарушения равновесия между цитопротективными свойствами слизистой оболочки и агрессивных факторов, что ведет к деструкции слизистой оболочки [417, 473]. Из этого следует, что хирургические манипуляции в этой зоне, тем более у пациентов с уже имеющимися язвами и их осложнениями, должны быть достаточными, но максимально прецизионными и минимизирующими последующую рубцовую деформацию.

Имеет значение и шовный материал, который используется при ушивании перфоративных или кровоточащих язв. Наличие инородного тела в стенке пилоробульбарной зоны приводит к выраженной воспалительной реакции в ответ на имплантацию нерассасывающейся нити, что способствует более выраженным рубцовым изменениям пилоробульбарной зоны и рецидиву язв [23, 106, 137, 278, 509].

Нами поставлена задача оценить одно- и двухрядный шов при ушивании перфоративных язв, а также вид шовного материала, который использовался для этого, и сравнить отдаленные результаты этих вмешательств.

В классификации, предложенной Б.П. Дергачевым, при ФГДС визуально выделяются отсутствие и три степени рубцовой деформации: незначительную, умеренную и выраженную [25].

Незначительная рубцовая деформация характеризуется незначительным изменением просвета луковицы ДПК за счет рубца на одной из стенок. Манипуляции эндоскопом в луковице не затруднены, его можно свободно провести в постбульбарные отделы ДПК.

Умеренная рубцовая деформация луковицы более выражена вследствие наличия одного или нескольких рубцов на какой-либо из стенок или циркулярного рубца. Часто при грубом рубце проксимальнее него образуется карман. Манипуляции эндоскопом в этой зоне ограничены и провести его в постбульбарные отделы удается с определенными трудностями.

Выраженная рубцовая деформация – луковица двенадцатиперстной кишки уменьшена, значительно деформирована за счет грубых рубцов, плохо раздувается воздухом. Нередко проксимальнее рубца стенка луковицы образует очень большой карман. Манипуляции эндоскопом значительно ограничены. В отличие от стеноза, выход из луковицы, как правило, не сужен. Однако в большинстве случаев он как бы подтянут в сторону, противоположную рубцу. Просвет луковицы в этом месте имеет щелевидную форму и раскрыть его вследствие грубых рубцовых изменений не удастся. Все это служит препятствием

для продвижения эндоскопа. Провести аппарат в залуковичные отделы ДПК вследствие такой деформации удается очень редко.

Кроме того, отдельно оценивали случаи с наличием шовного материала в зоне ушивания перфоративного отверстия. Наличие чужеродного материала в стенке желудка или ДПК способствует возникновению длительно не заживающих «лигатурных язв».

Для оценки влияния рубцовой деформации на отдаленный период обследован 91 пациент. Они были разделены на три группы. В первую группу вошел 31 больной, которому выполнялось ушивание перфоративной язвы однорядным швом и резорбирующимся шовным материалом. Во второй – 25 пациентам перфоративное отверстие ушивали двухрядным швом и нерассасывающимися нитями. Третья, контрольная группа создана из 35 пациентов, у которых течение хронических язв ДПК было неосложненным. Контрольная группа создана в связи с тем, что, каждый последующий рецидив язвы приводил к той или иной степени рубцовой деформации, и мы использовали их в качестве ориентира. Использовать нормальную, без деформации слизистую оболочку посчитали некорректным.

При ФГДС оценивали состояние слизистой оболочки желудка, ДПК, наличие рецидива язв, воспалительных изменений, грыж пищеводного отверстия диафрагмы, дуоденогастрального рефлюкса. Эндоскопическое исследование выполняли через 1–3 месяца после операции и после обязательного проведения курса противоязвенной терапии. На момент исследования у всех пациентов язвенно-эрозивные поражения и воспалительные изменения не определялись. При наличии язвы с перифокальным воспалением и отеком невозможно адекватно оценить истинный уровень деформации.

Характеристика групп пациентов после ушивания и с хроническим неосложненным течением язв ДПК на момент выполнения эндоскопического исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнение исследуемых групп по возрасту и длительности язвенного анамнеза

Группы	Возраст, лет	Средняя длительность язвенного анамнеза, лет
Пациенты с однорядным швом и рассасывающимся шовным материалом (n=31)	38,3 ±10,6	6,9
Пациенты с двухрядным швом и нерассасывающимся шовным материалом (n=25)	40,7±12,8	6,8
Контрольная группа (n = 35)	42,3±11,6	7,2

Как видно из таблицы 1, группы сопоставимы по возрасту и длительности язвенного анамнеза.

2.3.2 Методика оценки отдаленных результатов по шкале Visick

Visick в 1948 году предложил 5-уровневую шкалу, основанную на ранжировании вероятных состояний после резекции желудка и гастрэктомий. В основе шкалы лежат клинические проявления болезней оперированного желудка и их влияние на повседневную жизнь больных в качестве показателя общего благополучия [505].

Предложенная классификация Visick для оценки отдаленных результатов хирургических лечения язвенной болезни имеет некоторые недостатки. Отмечается нечеткость критериев шкалы, прежде всего Visick III и Visick IV, в связи с чем оценка отдаленных результатов затруднена и является субъективной. Классификация основана на клинической симптоматике. Не всегда симптомы, на которые обращают внимание пациенты, объясняются наличием рецидива язвы. Целый ряд заболеваний могут симулировать обострение язвенной болезни. Кроме

того, известны случаи бессимптомного течения гастродуоденальных язв, что также ведет к искажению результатов в отдаленные сроки после операции. Тем не менее, несмотря на недостатки, шкала Visick широко применяется в гастроэнтерологической практике во всем мире для оценки эффективности лечения пациентов. В последующем в шкалу неоднократно вносились изменения для анализа эффективности хирургического лечения различных заболеваний желудка с помощью отдельных видов операций. В частности, эта шкала в модификации Ю.М. Панцырева стала использоваться для оценки отдаленных результатов ушивания перфоративных язв [91].

Нами использована именно шкала Visick в модификации Ю.М. Панцырева, где выделены 4 группы:

- «1-я группа – отличные результаты — нет никаких жалоб и симптомов болезни, человек практически здоров;
- 2-я группа – хорошие результаты: пациент доволен операцией, трудоспособность его полностью сохранена, однако при направленном опросе выявляется наличие слабо выраженных нарушений пищеварения, легко контролируемых диетой;
- 3-я группа – удовлетворительные результаты: легкие или умеренно выраженные расстройства пищеварения, не оказывающие серьезного влияния на жизненную активность, но снижающие трудоспособность; больные нуждаются в периодическом стационарном лечении»;
- 4-я группа – плохие результаты: определяются тяжелые или выраженные нарушения, инвалидизирующие больных и нарушающие трудоспособность. Пациенты нуждаются в регулярном лечении, включая хирургическое. Сюда относятся все случаи рецидива язвы и другие тяжелые расстройства, приведшие к повторным операциям на желудке». [91].

2.4 Морфологические исследования краев язв

При ушивании перфоративной язвы основной задачей хирурга является создание надежного, герметичного шва. Несостоятельность ушивания в раннем послеоперационном периоде влечет за собой тяжелые последствия в виде повторных операций и прогрессирования перитонита. Это по настоящее время является одним из сдерживающих факторов в широком использовании лапароскопической техники в лечении пациентов с перфорацией гастродуоденальных язв. Все еще достаточно работ, где выполняются мини-лапаротомии для наложения экстракорпорального шва [61, 143]. Публикуются много работ, где описана техника с использованием двухрядного шва, часто дополняемого оментопексией [54, 57, 82, 312, 409].

Для исследования взят операционный материал ткани желудка и ДПК больных, прооперированных с 1995 по 2005 год в городской больнице № 4 «Св. Великомученика Георгия» г. Санкт-Петербурга. Всем пациентам выполнена резекция желудка в связи с осложнениями. Использовали архивные парафиновые блоки 48 больных, полученные по стандартной методики после фиксации вырезанного операционного материала в 10 % водном растворе нейтрального формалина с последующей проводкой и заливкой в парафин. С парафиновых блоков изготавливали серию срезов толщиной 5 мкм, которые помещали на предметные стекла, окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, реактивом Шиффа (ШИК-реакция), по Перлсу. Кроме того, выполняли иммуногистохимические реакции с антителами Ki67, CD68, CD138, CD4. Из них 25— парафиновые блоки с материалом после резекции желудка по поводу перфоративной пилоробульбарной язвы – основная группа. В контрольную группу вошли 23 блока – материал после резекции желудка по поводу кровотечения или пенетрации. Основной целью исследования было выявить гистологические особенности края перфорации с точки зрения заживления язвы после ушивания. Определяли клеточный состав, сосудистые изменения и наличие некротизированных тканей, которые могут препятствовать или способствовать заживлению.

С парафиновых блоков изготавливали серию срезов толщиной 5 мкм, которые помещали на обычные предметные стекла для дальнейшей обработки материала гистологической окраски гематоксилином и эозином. Был выполнен полуколичественный морфометрический метод исследования. С помощью сетки Вайбеля методом случайной выборки в 10 полях зрения в каждом препарате оценивали полуколичественно площадь склероза и плотности воспалительного инфильтрата: 1 – отсутствие; 2 – 10 % (слабо выражены); 3 – 25 % (умеренно выражены); 4 – 50 %; 5 – 75 % и больше.

К острой язве относили дефект, выходящий за пределы слизистой оболочки желудка и ДПК, а структурной основой хронической язвы явилось хроническое воспаление с разной степенью обострения и разрастание грубоволокнистой соединительной ткани в области дна, стенок и краев язвы с типичным трехслойным строением (верхний слой – гнойно-некротическая зона; средний слой – грануляционная ткань; нижний слой – рубцовая ткань, проникающая в мышечную оболочку).

Для обзорной микроскопии использовали гистологическую окраску гематоксилином и эозином, для выявления соединительной ткани срезы окрашивали пикрофуксином по ван Гизону.

Порядок окрашивания срезов гематоксилином и эозином следующий:

- 1) срезы переносят в дистиллированную воду.
- 2) окрашивают гематоксилином Эрлиха 2–5 минут (для его приготовления последовательно добавляют 2,0 г гематоксилина растворяют в 100 мл 96 % этанола и к полученному раствору добавляют 100 мл дистиллированной воды, 100 мл глицерина, 3,0 г калийных квасцов и 10 мл ледяной уксусной кислоты. Полученный раствор ставят на свет при доступе воздуха не менее чем на 15 дней для окисления гематоксилина в гематеин;
- 3) промывают в дистиллированной воде,
- 4) затем промывают в водопроводной воде 3–5 минут,
- 5) осуществляют контроль под микроскопом,

6) дифференцируют 1% раствором хлористоводородной кислоты в 70 % этаноле 1–2 секунды,

7) быстро переносят срезы в водопроводную воду на 30 минут при частой смене; в водопроводной воде вишневая окраска ядер сменяется синей,

8) осуществляют контроль под микроскопом; если хроматин и ядрышко видны недостаточно четко, то дифференцировку повторяют,

9) промывают в дистиллированной воде,

10) заливают 1 % водным раствором эозина на $1/2$ –1 минуту,

11) промывают в дистиллированной воде; время промывки контролируют по цвету среза,

12) производят обезвоживание, осветляют в ксилоле, заключают в канадский бальзам.

Срезы по спиртам проводят быстро.

Результаты: ядра клеток окрашиваются синий цвет, цитоплазма — в розовый.

Порядок окрашивания срезов пикрофуксином по ван Гизону следующий:

1) срезы, взятые из воды интенсивно, окрашивают гематоксилином Вейгерта в течение – 2–3 минут,

2) срез ополаскивают в дистиллированной воде, не дифференцируя его солянокислым спиртом,

3) погружают в смесь пикриновой кислоты и кислого фуксина на 3-5 минут;

4) Промывают в дистиллированной воде (не долго) – 1–2 минуты,

5) быстро обезвоживают срезы в 96 % этанолом (спирт извлекает пикриновую кислоту),

6) просветляют в ксилоле,

7) заключают в канадский бальзам.

Результаты: ядра клеток окрашиваются либо в темно-коричневый цвет, либо фиолетово-черный (в зависимости от того, каким гематоксилином окрашивали срезы). Коллагеновые волокна окрашиваются в красный цвет. Мышцы,

цитоплазма различных клеток, форменные элементы крови – окрашиваются в желтый цвет.

Препараты изучали светооптически с помощью микроскопа ZEISS AXIO Imager.A1. С помощью сетки Вайбеля методом случайной выборки в препаратах полуколичественно оценивали площадь склероза: 1 – отсутствие; 2 – до 25 %, слабо выражено; 3 – до 50 %, умеренно выражены; 4 – более 50 %, сильно выражены. Также изучали количественно и качественно воспалительный инфильтрат абсолютным подсчетом клеток.

Микроскопически оценивали размер или толщину некротической зоны вокруг перфоративного язвенного дефекта. На основании клинической медицинской документации (направления на патогистологическое исследование операционного материала) анализировали пол и возраст больных, локализацию и размер язвенного дефекта.

2.5 Методы изучения экспрессии МТ-1 и МТ-2 рецепторов на слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки

По оригинальной методике обследованы 84 пациента, которые разделены на 3 группы. В первую, контрольную, вошли 20 пациентов, без язвенных или эрозивных поражений пилородуоденальной зоны. Во вторую включены 20 пациентов с язвами пилорического отдела желудка и ДПК без хирургических осложнений. Третью группу составили 44 пациента с перфорациями пилоробульбарных язв или кровотечением в анамнезе.

Работа состояла из двух этапов. На первом этапе в сотрудничестве с ГНЦ НИИ «Особо чистых биопрепаратов» (Санкт-Петербург) по вновь разработанной оригинальной методике были синтезированы пептиды, которые идентичны по аминокислотной последовательности активных центров рецепторов МТ1 и МТ2.

Затем в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» путём иммунизации лабораторных кроликов комплексом гемоцианина и синтезированных пептидов получены первичные специфические антитела к рецепторам МТ1 и МТ2, которые использовались для дальнейших исследований [43].

Второй этап, клинический, проводился в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова и иммунологической лаборатории городской больницы № 26 им. Костюшко. Забор материала при ФГДС осуществляли при обследовании пациентов клинике общей хирургии ПСПбГМУ и эндоскопическом отделении КДЦ № 1 Санкт-Петербурга. При выполнении эндоскопического исследования производили биопсию слизистой оболочки пилорического отдела желудка и ДПК в периульцерозной зоне или рядом с рубцом. Биопсийный материал мгновенно замораживали в жидком азоте и транспортировали в иммунологическую лабораторию при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Методика приготовления клеточной суспензии для цитометрии из замороженных кусочков слизистой оболочки является оригинальной и разработана Л.Е. Колосковой на базе иммунологической лаборатории городской больницы № 26 им. Костюшко.

Из образцов получали суспензию клеток путём механического измельчения до фрагментов размером 1 мм с последующим добавлением буферного раствора в объёме 5 мл и дальнейшей фильтрацией через 35-мм фильтр. Полученную взвесь центрифугировали в течение 10 мин при 2300 мин^{-1} . Надосадочную жидкость максимально удаляли. Слой клеток осторожно собирали со дна пробирки автоматической пипеткой и переносили в 2 промаркированные пробирки по 100 мкл в каждую. Для окрашивания образцов использовали полученные ранее первичные антитела. В 1-ю пробирку к образцу клеток добавляли 10 мкл антител к рецепторам МТ-1, во 2-ю – к рецепторам МТ-2 и инкубировали в темноте при температуре $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 12 часов. После этого центрифугировали с буферным раствором в течение 10 минут при 1500 мин^{-1} . Окрашивание клеток производили коммерческими моноклональными антителами с флуоресцентными метками (goat anti rabbit FITC Ig G+M производства Vecton Dickinson) – вторичными

антителами. Образцы помещали в темноту на 30 минут при температуре +4 °С, после этого пробы были готовы к проведению проточной цитометрии.

Анализ готовых проб проводили на 3000 клеточных событий на проточном цитометре EPICS XL/MCL/Beckman Coulter/ с использованием программы System II. Каждое клеточное событие оценивали по 3 параметрам: прямое светорассеяние FS (forward side scatter), боковое светорассеяние (90 light/side scatter) и детектора флюоресцентного сигнала – FL-1 – это детектор, выявляющий краситель зелёного спектра (в данном случае флюоресцеин изотиоцианат, обозначаемый FITC).

Подробно методика изучения экспрессии рецепторов мелатонина на слизистой оболочке желудка и ДПК описана в патенте на изобретение (патент на изобретение «Способ прогнозирования развития осложнений гастродуоденальных язв» Семенов Д.Ю., Османов З.Х., Колоскова Л.Е., Резван Т.А. № 2487354 RU, МПК-8, класс G01N33/48, заявка 2012118825/15, заявл. 04.05.2012; опубл. 10.07.2013; Бюл. № 19. – 5 с. — приложение А).

Мы использовали антитела к рецепторам мелатонина, полученные по оригинальной запатентованной технологии. Коммерческие моноклональные антитела, используемые для постановки «метки» для выявления при проточной цитометрии, стандартные. Для дальнейшей стандартизации и исключения необходимости использовать именно эти антитела мы приняли решение оценивать результат не по абсолютному показателю, а по соотношению активных рецепторов MT1 и MT2 (MT1/ MT2) на поверхности энтероцитов. Этот показатель не зависит от метода определения их количества.

2.6 Методы психологического тестирования пациентов

Эффективность современной противоязвенной терапии с обязательной эрадикацией НР не вызывает сомнений. Однако необходимо констатировать, что не все пациенты принимают назначенные лекарственные препараты. Мотивы в

такой группе больных различные. Имеются асоциальные пациенты, употребляющие в больших количествах алкоголь и наркотические препараты и в итоге не принимающие назначенные лекарственные средства. Есть больные, которые в связи с особым отношением к болезни и характерным психологическим статусом также отказываются полностью или частично от приема противоязвенных препаратов. В итоге, в такой ситуации степень комплаентности становится определяющей.

Для определения уровня комплаентности мы использовали тест Мориски — Грина, состоящий из 4 вопросов [363], впоследствии расширенный авторами до 8 (8-item Morisky Medication Adherence Scale) – MMAS-8. Мы проводили тестирование по 8 вопросам. Для определения психологического портрета и его связи с уровнем комплаентности по MMAS-8 проведено тестирование по системе ТОБОЛ, в новой редакции [105]. Сама методика разработана в 1987 г. сотрудниками института им. В.М. Бехтерева [72]. Полученные результаты тестирований сопоставили с данными изучения отдаленных результатов по шкале Visick в модификации Ю.М. Панцырева.

Путем тестирования по описанным выше системам обследованы 72 пациента. Составлены 2 группы сравнения. В первую включены 32 пациента с ушиванием перфоративной язвы в анамнезе. Вторую, в количестве 40 пациентов, составили больные с хроническими гастродуоденальными язвами без осложнений. Исследования проведены в сроки от 3 до 7 лет от момента операции, что в среднем составило $(5,3 \pm 1,2)$ года. Соотношение Ж:М равнялось 1:7. К моменту тестирования средний возраст обследованных пациентов равнялся $(39,9 \pm 3,2)$ года.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере при помощи свободного языка программирования R и свободной среды разработки программного обеспечения Rstudio. Использовали стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. В рамках описательной статистики рассчитывались средние значения и стандартные отклонения для количественных величин. Для анализа значимости различия

между средними значениями в различных группах применялся дисперсионный анализ с последующим попарным сравнением при помощи U-критерия Манна — Уитни с поправкой Бонферрони. Для поиска точки отсечения между группами проводилось построение ROC-кривых с последующим определением оптимальной точки по индексу Юдена.

Глава 3

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯЗВ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПЕРФОРАЦИЕЙ, КРОВОТЕЧЕНИЕМ, ПЕНЕТРАЦИЕЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР ШВА ПРИ УШИВАНИИ ПРОБОДНОГО ОТВЕРСТИЯ

В имеющихся немногочисленных публикациях обнаруживаются противоречивые данные о гистологическом строении осложненных гастродуоденальных язв. В основном эти исследования направлены на изучение периульцерозного вала [77, 81, 111, 112]. Нами поставлена задача оценки клеточного и сосудистого компонента в крае язв, осложненных перфорацией, кровотечением и пенетрацией с точки зрения заживления язв. Актуальность этого исследования подтверждается продолжающимся использованием для ушивания перфорации двухрядного шва, иногда нерассасывающимся шовным материалом, предложениями некоторых авторов широко иссекать язву перед ушиванием и пилоропластикой [54, 57, 99, 312, 319, 325]. Наложённый шов должен быть надежным и герметичным. При этом он не должен создавать условия для возникновения грубых рубцово-спаечных процессов с исходом в моторные нарушения в пилоробульбарной зоне. Впоследствии этот фактор может стать еще одной причиной рецидивирования язв [35, 40, 252, 222, 406]. Понятно, что рубцевание хронических рецидивирующих язв само по себе приводит к рубцеванию, но, по крайней мере, рубцовые процессы после наложения шва не должны усугубляться. Необходим поиск баланса между надежностью шва и минимизацией последствий после ушивания. Кроме того, сохраняется крайне низкая частота, не превышающая 10,4 % в РФ, использования лапароскопического ушивания прободного отверстия с интракорпоральным швом [117]. Несколько выше аналогичные показатели представлены в общенациональных отчетах Великобритании и США, где лапароскопические

вмешательства выполняются с частотой от 11 до 18 % и то только в последние 5 лет [171, 431].

Мы сравнили гистологическую структуру края язвы для выявления клеточных, сосудистых изменений и количества некротизированной ткани, которые могут препятствовать или способствовать заживлению язв. Исследование дополнили иммуногистохимическими реакциями с антителами Ki67, CD68, CD138, CD4. Материалом для изучения стали 48 архивных блоков. В основную группу включили 25 блоков, полученных у пациентов с перфоративными пилоробульбарными язвами. В контрольную – 23 с язвами, осложненными кровотечением или пенетрацией.

В 36 % случаев язва локализовалась в пилорическом отделе желудка, в 8 % наблюдений выявлено сочетание язв желудка (ЯЖ) и ДПК, в 56 % случаев обнаружены язвы ДПК. ЯЖ встречались только у мужчин (средний возраст 51,4 года). Соотношение мужчин и женщин при сочетании ЯЖ и ЯДПК составило 1:1 (средний возраст 36,5 года). В наблюдениях с язвой ДПК соотношение мужчин и женщин было 5:2 (средний возраст мужчин 37,9 года, средний возраст женщин 72 года). Средний размер перфоративного дефекта составлял (5 ± 2) мм. Размер язвенного дефекта в контрольной группе был (8 ± 2) мм.

Во всех наблюдениях основной группы зона некроза в среднем была равна $(1,5\pm 0,5)$ мм и достаточно четко выделялась на фоне жизнеспособной ткани (рисунок 1).

Это отличительная особенность прободных язв, которая была во всех случаях. Сразу за незначительной зоной некроза обнаруживалась жизнеспособная ткань, способная к быстрой регенерации. Между ними была четкая граница. Слой некроза в 80 % случаев был представлен гомогенными эозинофильными бесструктурными массами, фибрином, десквамированными безъядерными эпителиальными клетками, нейтрофилами, эритроцитами. В 20 % случаев в зоне некроза преобладали сегментоядерные лейкоциты и их «обломки», при этом объем тканевого детрита был незначителен (рисунок 2).

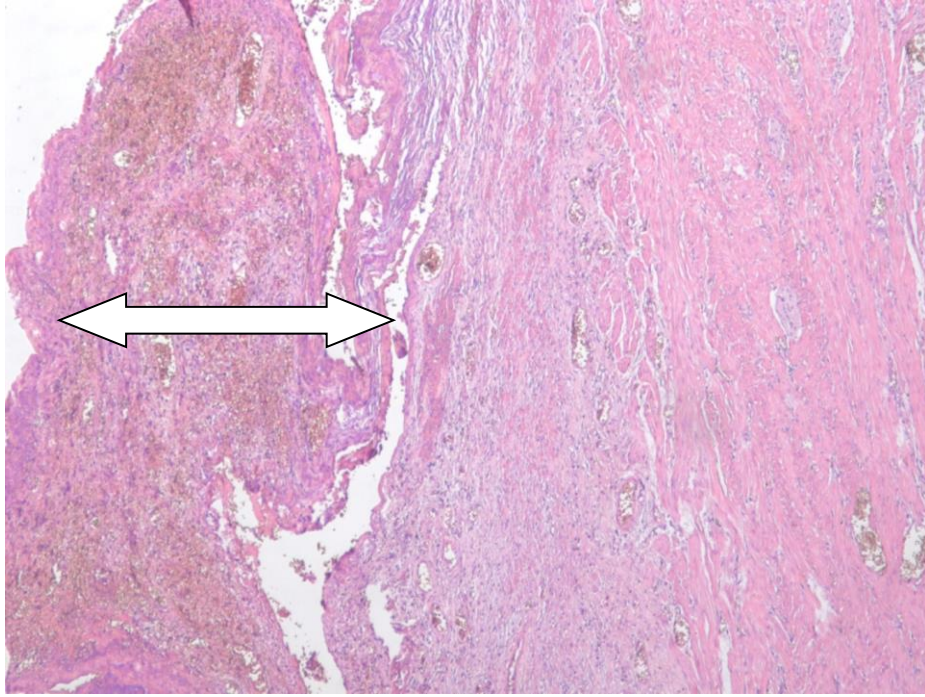


Рисунок 1 – Основная группа: отчетливая зона некроза
(окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

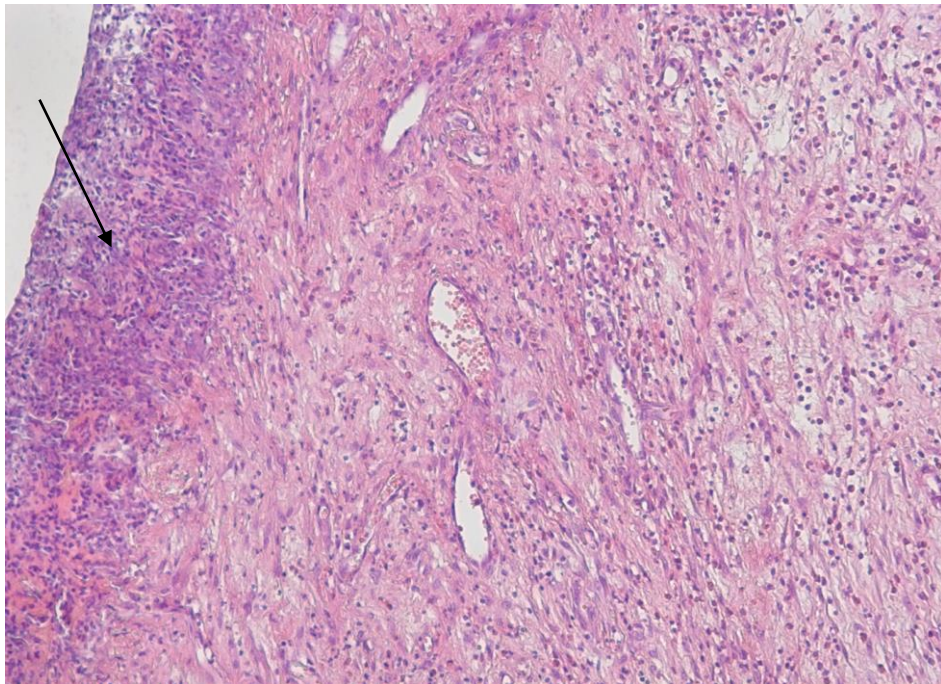


Рисунок 2 – Основная группа: доминирование нейтрофилов в периульцелярной
некротической зоне (окраска гематоксилином и эозином, $\times 240$)

Лишь в нескольких случаях зона вокруг перфоративной язвы состояла из немногочисленных некротических масс и обилия эритроцитов, в том числе гемолизированных (рисунок 3).

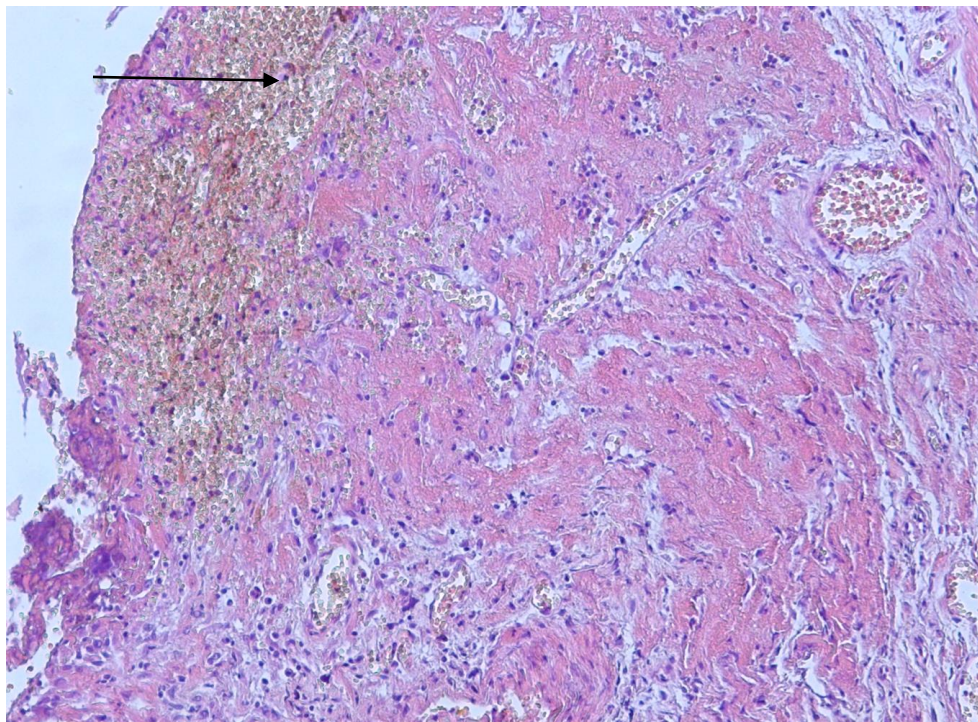


Рисунок 3 – Основная группа: интенсивная инфильтрация эритроцитами зоны некроза в краях перфоративной язвы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

В 80 % наблюдений основной группы фиброз в мышечном слое желудка и ДПК отсутствовал (рисунок 4), в 10 % случаев был выражен слабо (рисунок 5) и в 10 % — умеренно (рисунок 6).

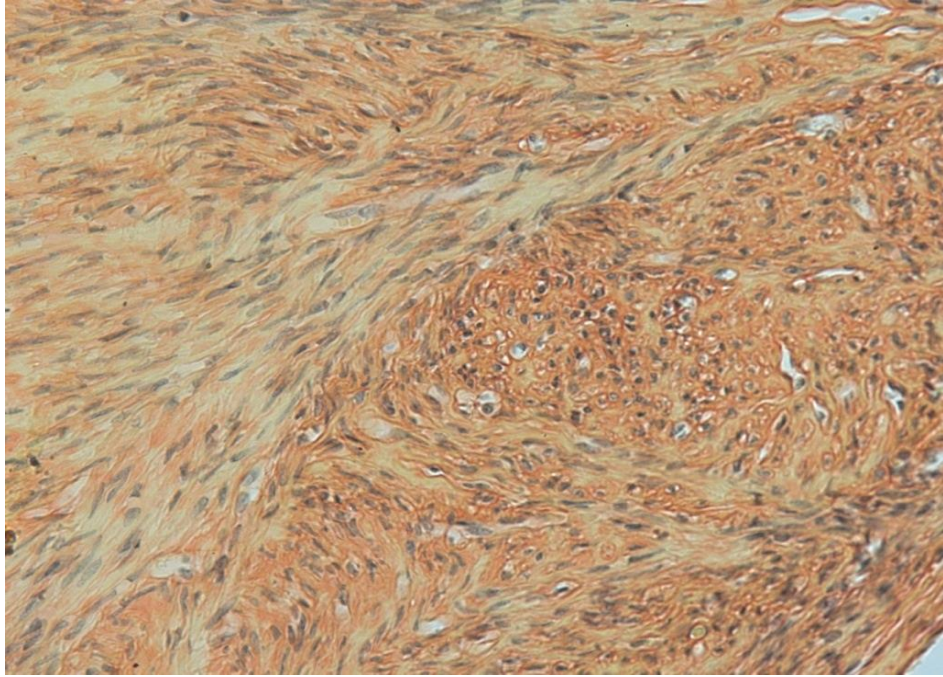


Рисунок 4 – Основная группа: отсутствие рубцовой ткани в мышечном слое желудка (окраска пикрофуксином по ван Гизону, $\times 240$)

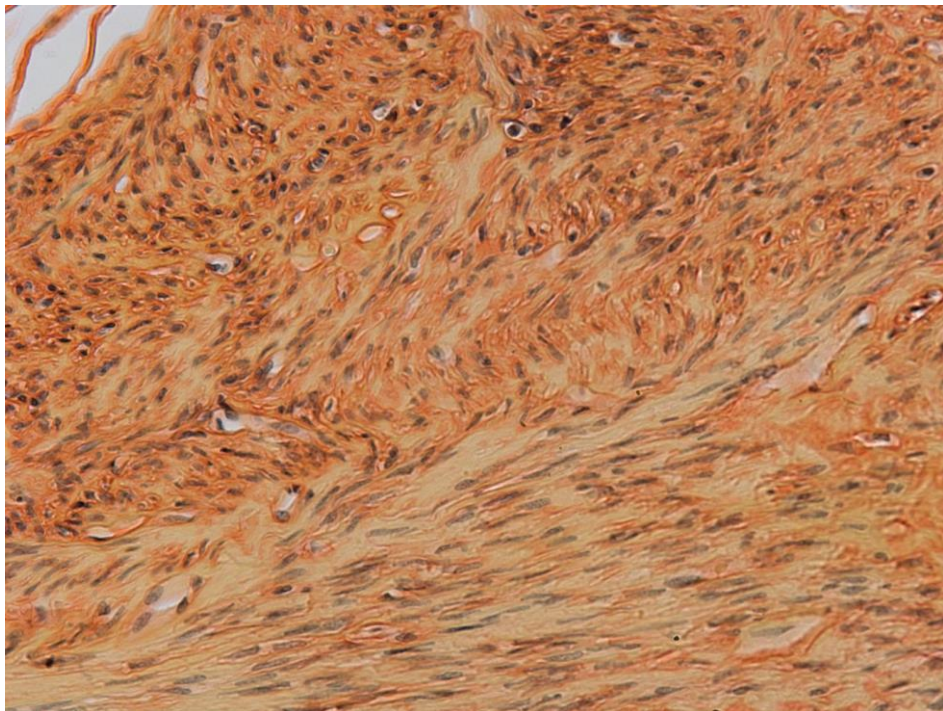


Рисунок 5 – Основная группа: мелкоочаговый склероз в мышечном слое желудка (окраска пикрофуксином по ван Гизону, $\times 200$)

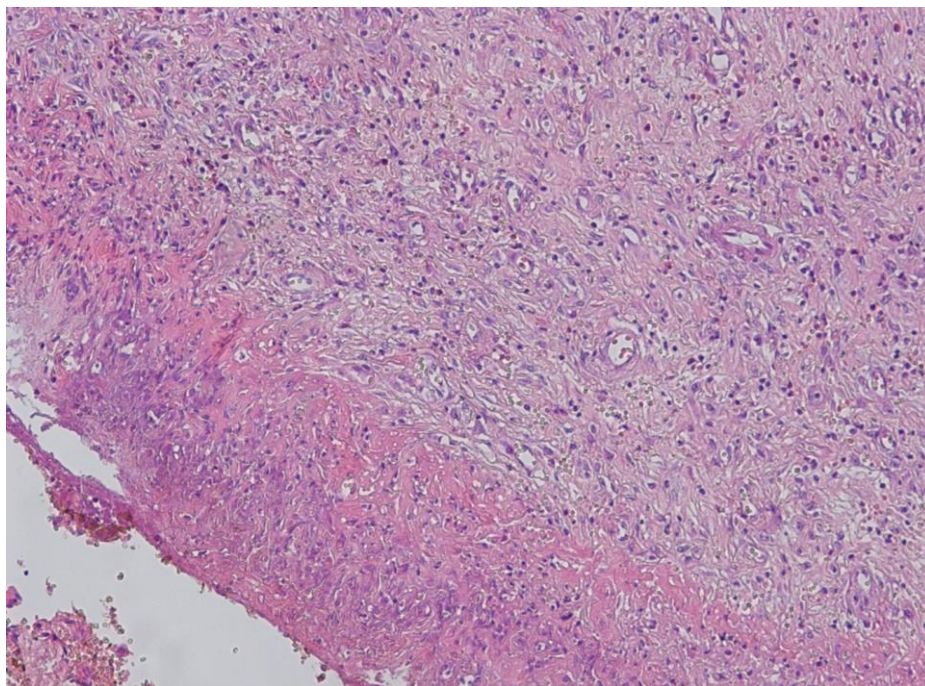


Рисунок 6 – Основная группа: умеренный фиброз в мышечном слое желудка, грануляционная ткань, фибриноидный некроз в стенке сосудов (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Морфологические изменения в язвенном дефекте желудка и ДПК наблюдений контрольной группы были достаточно стереотипны. Однозначно выделялись четыре зоны. Первый (верхний) слой представлен гомогенными бесструктурными некротическими массами с фибрином, слизью, обилием нейтрофилов и примесью макрофагов ($CD68^+$). Второй слой – фибриноидный некроз, который неравномерно увеличивался от 1 до 2 мм. Третий слой состоял из грануляционной ткани с обилием тонкостенных новообразованных сосудов (рисунок 7). В этой зоне отмечалась лимфо-плазмоцитарная инфильтрация различной выраженности. Четвертый слой был представлен соединительной тканью различной степени зрелости, частично с участками гиалинизации (рисунки 8, 9).

В обеих группах исследования был выявлен воспалительный инфильтрат в краях язвенного дефекта. В основной группе клеточный инфильтрат состоял преимущественно из плазмоцитов ($CD138^+$) с примесью лимфоцитов и обилием эозинофилов (рисунки 10, 11).

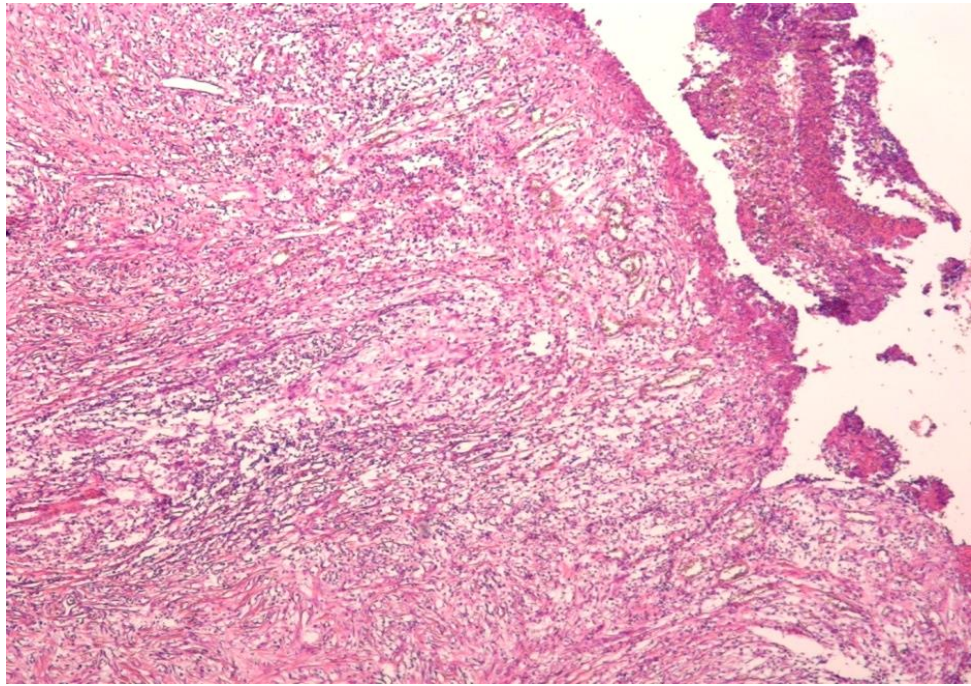


Рисунок 7 – Контрольная группа: зоны некроза и грануляционной ткани
(окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

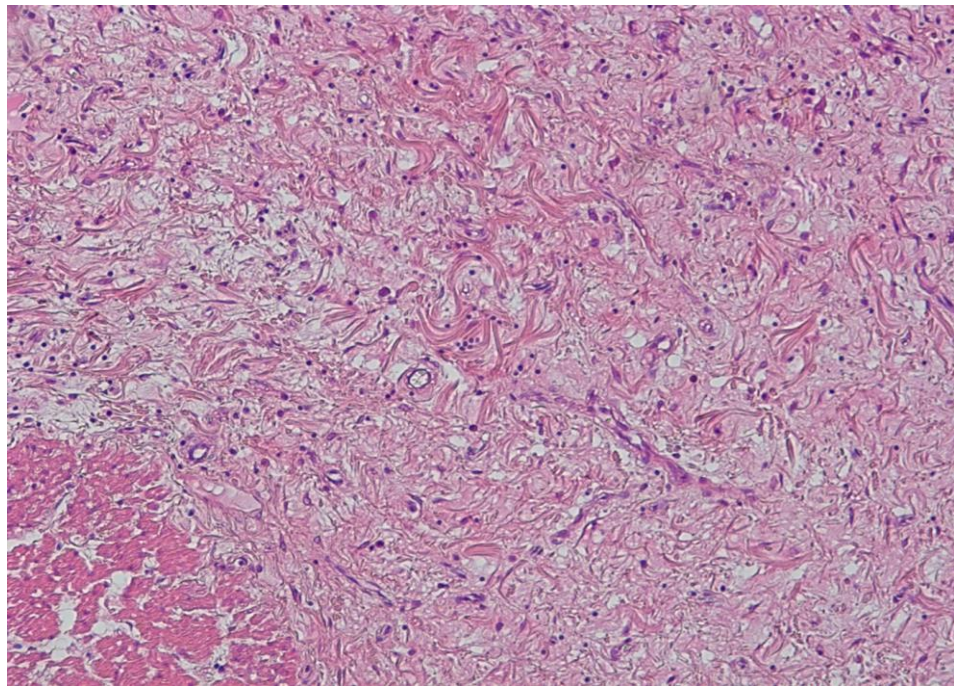


Рисунок 8 – Контрольная группа: фиброз с участками гиалинизации
в мышечном слое желудка (окраска гематоксилином и эозином, $\times 240$)

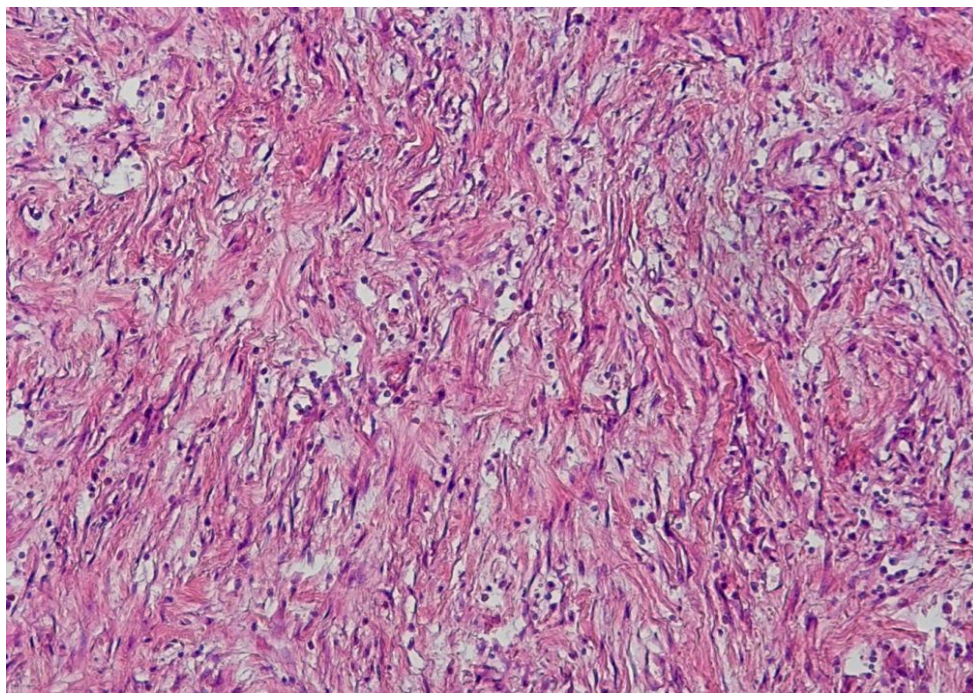


Рисунок 9 – Контрольная группа: лимфо-плазмоцитарный инфильтрат и соединительная ткань различной степени зрелости в мышечном слое желудка (окраска гематоксилином и эозином, $\times 240$)

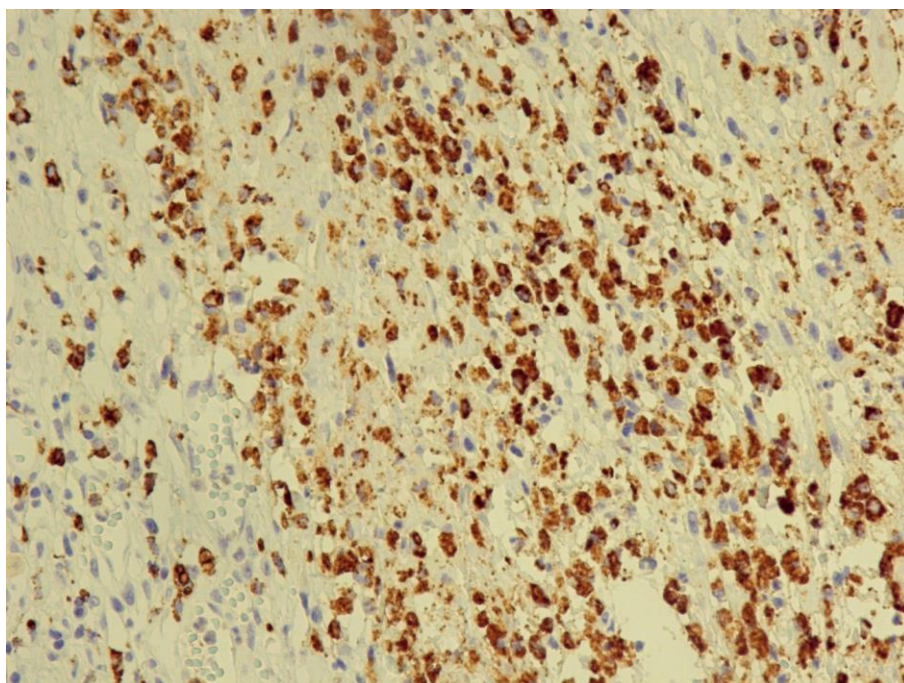


Рисунок 10 – Основная группа: интенсивная инфильтрация плазмócитами ($CD138^+$) в крае перфоративного дефекта (ИГХ-реакция с антителами CD138, $\times 240$)

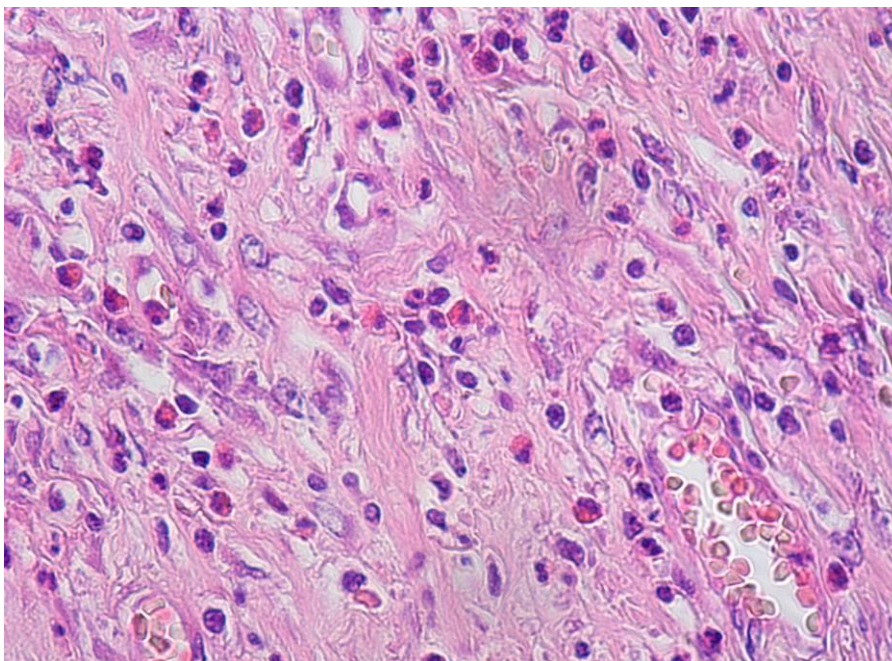


Рисунок 11 – Основная группа: плазмоциты и эозинофилы в краях перфоративного язвенного дефекта (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

В контрольной группе инфильтрат состоял в основном из лимфоцитов и макрофагов, а плазматические клетки были представлены в меньшей степени, эозинофилы единичны (рисунки 12, 13).

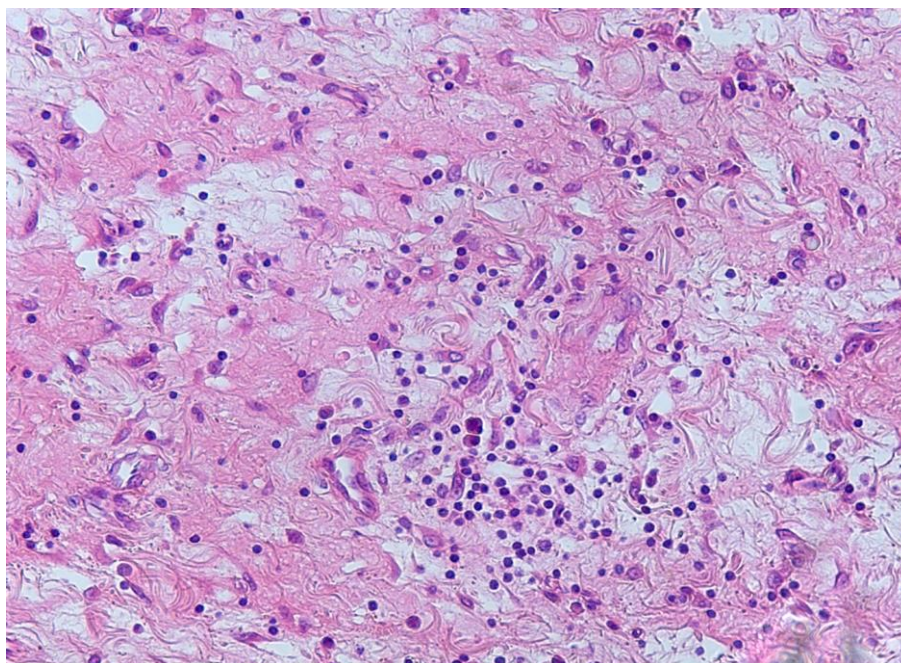


Рисунок 12 – Контрольная группа: смешанный воспалительный инфильтрат с преобладанием лимфоцитов в язвенном дефекте (окраска гематоксилином и эозином, $\times 280$)

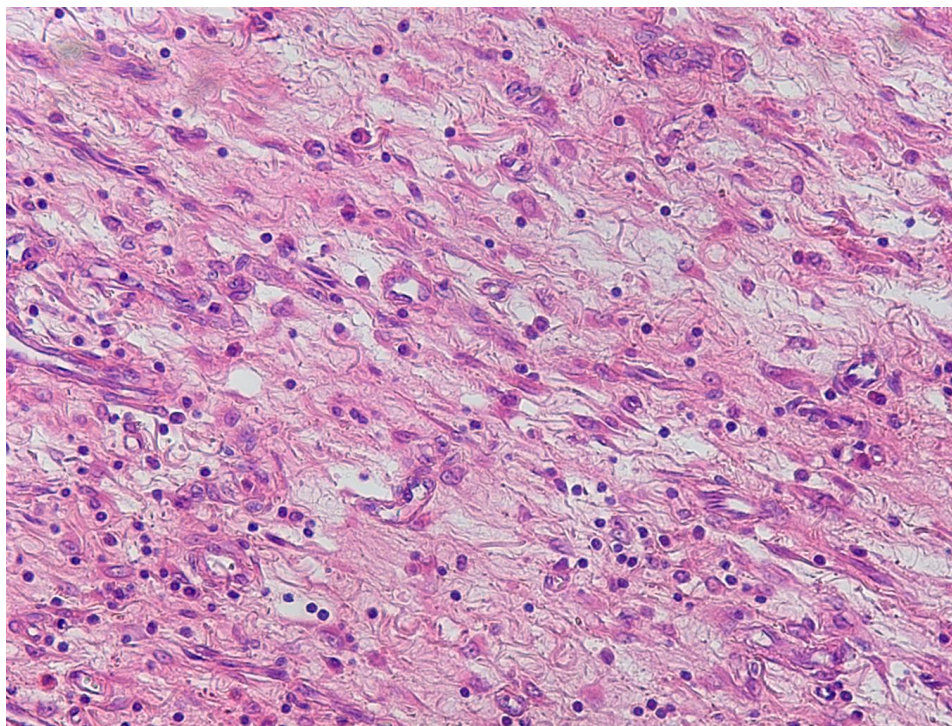


Рисунок 13 – Контрольная группа: единичные эозинофилы в воспалительном инфильтрате с лимфоцитов и плазмоцитов в язвенном дефекте (окраска гематоксилином и эозином, $\times 320$)

Обращали на себя внимание выраженные острые дисциркуляторные изменения в основной группе, которые выражались в значительном отеке и неравномерном полнокровии всех слоев органа (желудок, ДПК). В сосудах, особенно микроциркуляторного русла, наблюдались также стазы, сладжи и свежие, преимущественно эритроцитарные, тромбы. Встречались участки с свежими мелкоочаговыми кровоизлияниями (рисунок 14).

В единичных случаях основной группы были обнаружены старые тромбы в просвете сосудов, некоторые из них с признаками организации и васкуляризации (рисунок 15). Данные изменения встречались в наблюдениях с интенсивной плазмоцитарной инфильтрацией в краях перфоративного язвенного дефекта.

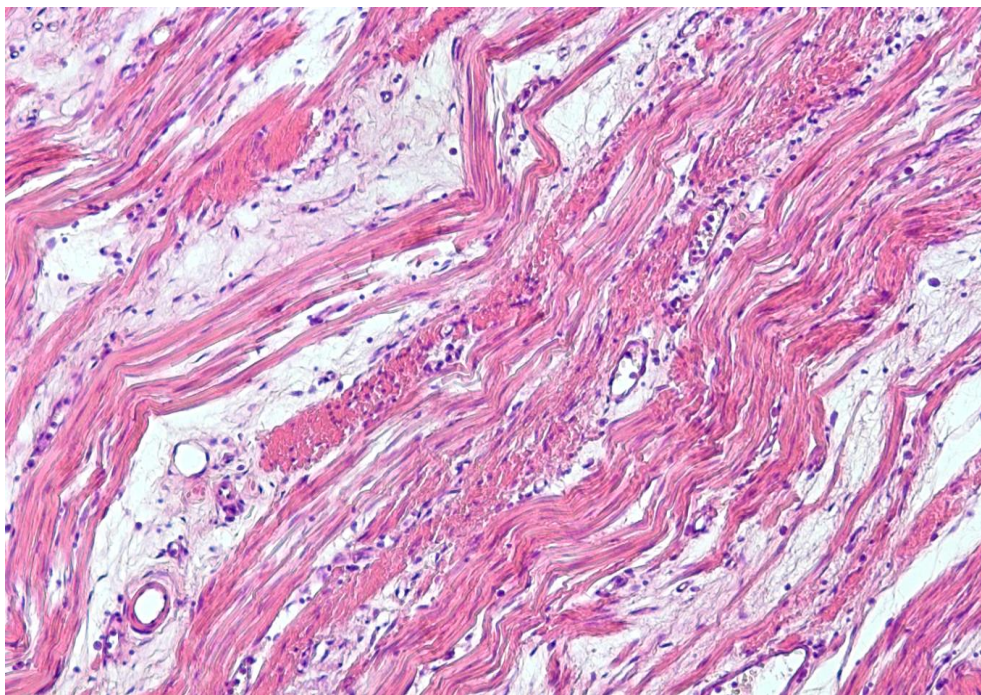


Рисунок 14 – Основная группа: выраженный неравномерный межмышечный отек и неравномерное полнокровие в мышечной оболочке желудка (окраска гематоксилином и эозином, $\times 240$)

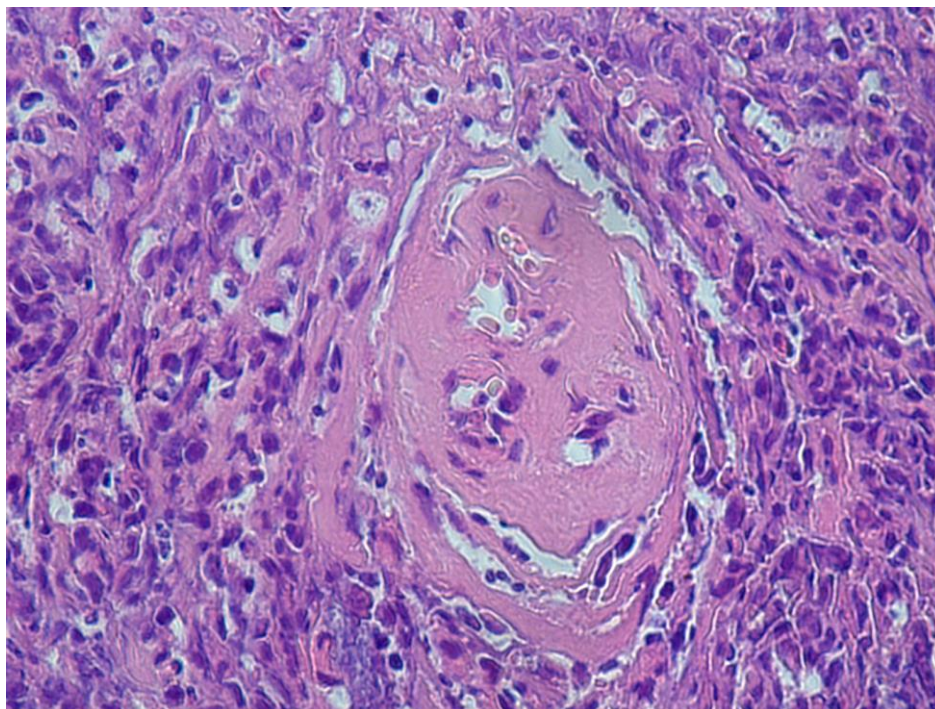


Рисунок 15 – Основная группа: старый тромб с признаками организации и канализации (окраска гематоксилином и эозином, $\times 340$)

Во всех наблюдениях контрольной группы сосуды артериального типа — с утолщенными фиброзированными стенками, в мелких артериях и артериолах — гиалиноз. Определялись новообразованные пролиферирующие сосуды с гиперплазией и набуханием эндотелиоцитов (рисунок 16).

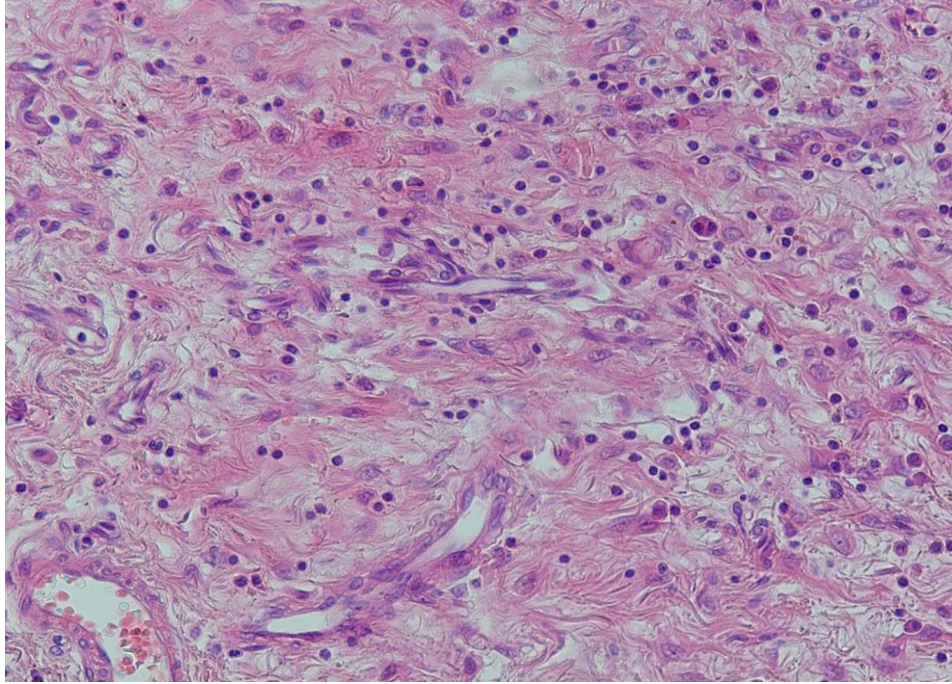


Рисунок 16 – Контрольная группа: обилие новообразованных сосудов с набухшими эндотелиоцитами (окраска гематоксилином и эозином, ×280)

Пролиферативная активность (по Ki67) в основной группе составила около 45 % (рисунок 17). Экспрессия Ki67 была выявлена на протяжении от поверхностных отделов слизистой оболочки до донных отделов желез. При этом в эпителии краев перфоративной язвы равномерно определялись пролиферирующие клетки (рисунок 17).

В краях язвенного дефекта без перфорации отмечалась неравномерная очаговая пролиферация желез, встречались участки с отсутствием экспрессии Ki67 (рисунок 18).

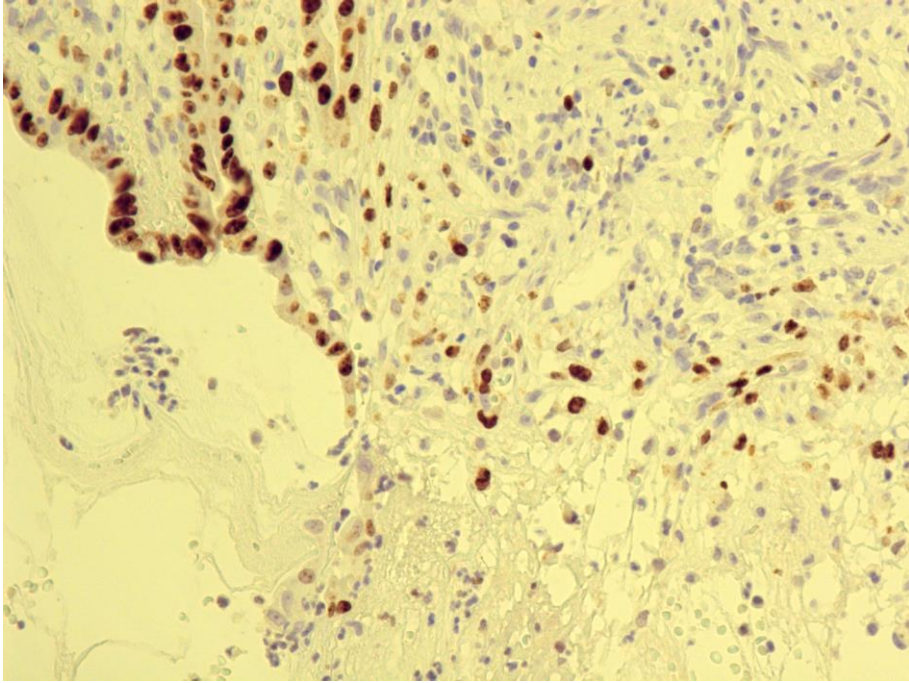


Рисунок 17 – Основная группа: экспрессия Ki67 в покровном эпителии желудка
(ИГХ-реакция с антителами Ki67, $\times 320$)

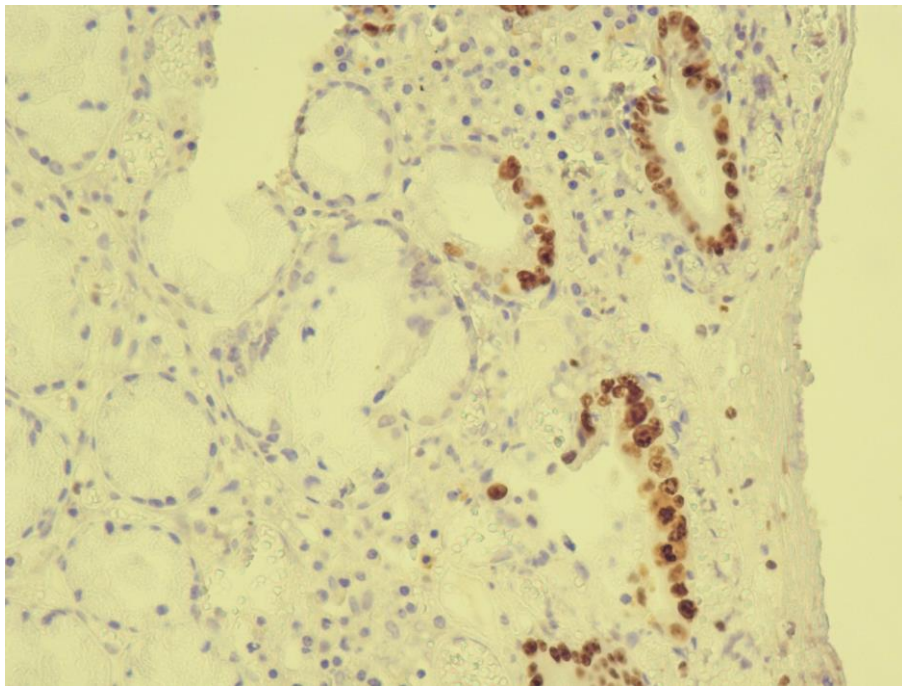


Рисунок 18 – Контрольная группа: очаговая экспрессия Ki67 в эпителии желез
(ИГХ-реакция с антителами Ki67), $\times ???$

Кроме того, в краях язвы без перфорации выявлялась мозаичная экспрессия Кi в эпителии желез, в которых также наблюдалась кишечная метаплазия, в большей степени ее гиперпролиферативный вариант (рисунок 19). Неравномерная пролиферация железистого эпителия выявлена также в гиперпластических разрастаниях краев язвы без перфорации (рисунок 20).

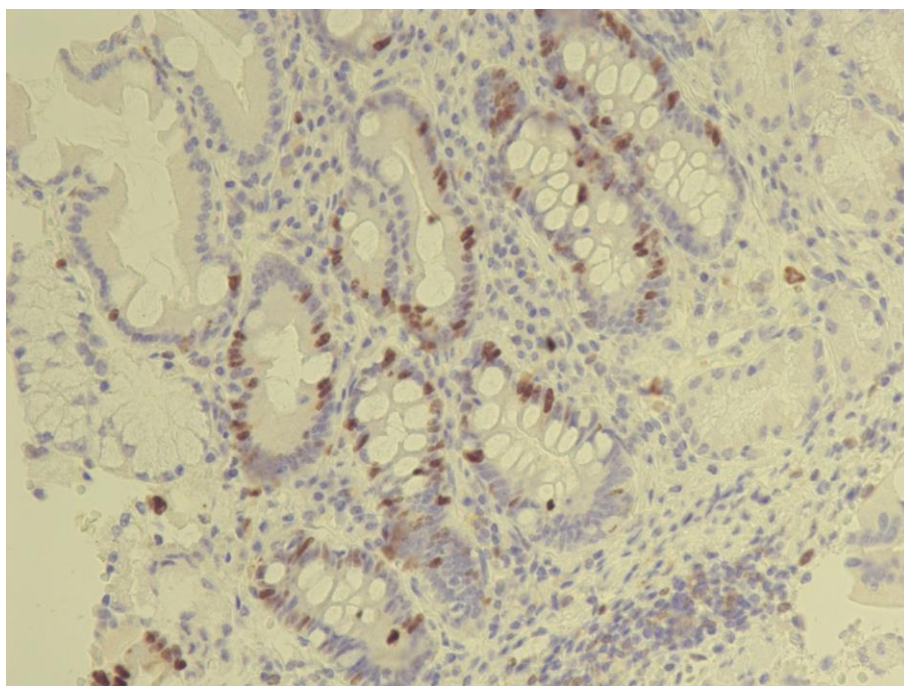


Рисунок 19 – Контрольная группа: неравномерная экспрессия Кi67 в железистом эпителии (ИГХ-реакция с антителами Кi67, ×400)

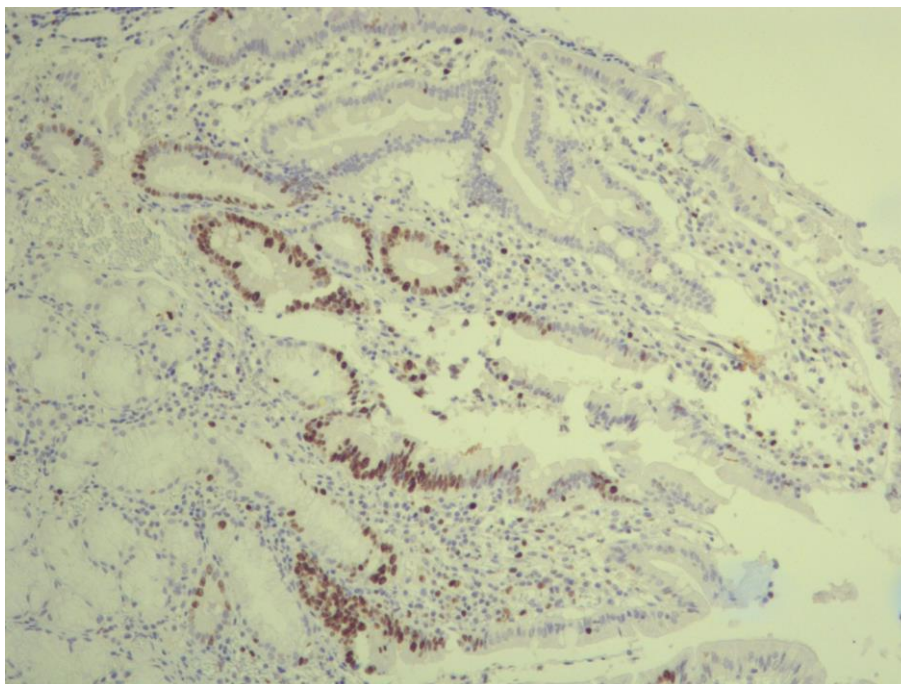


Рисунок 20 – Контрольная группа: неравномерная экспрессия Ki67 в гиперпластических разрастаниях покровного эпителия в краях язвы (окраска с гематоксилином и эозином, ×40)

Таким образом, проведенные исследования выявили ряд отличий в сравниваемых группах. При гистологическом исследовании перфоративных язв было отмечено, что перфоративное отверстие имеет достаточно четкий ровный край. В перфоративной язве отчетливо выделяется зона некроза, а также слабо выраженный слой грануляционной ткани, которая была представлена редко, а в большинстве случаев отсутствовала. Следует отметить минимальные изменения при перфоративных язвах в периульцерозной области, которые практически отсутствуют, наблюдаются лишь отек и неравномерное полнокровие различной выраженности в сосудах разного калибра. Четкая зональность (некроз — грануляционная ткань — неизменная ткань органа, включая мышечный слой) может определять возможность использования механического сближения краев язвы как достаточного условия для ее заживления. Использование пряди сальника для герметизации перфорации с точки зрения заживления является нежелательной манипуляцией, так как чужеродная ткань между краями перфорации в стенке

желудка или ДПК может приводить к развитию грубого рубца. Сальник, нерассасывающийся шовный материал, второй ряд серозно-мышечных швов нарушают имеющуюся зональность и не могут способствовать максимально деликатному заживлению.

Наиболее частыми патоморфологическими изменениями в краях перфоративной язвы были острые дисциркуляторные изменения с нарушениями микроциркуляции, а также спазмами и тромбами различной давности в сосудах артериального типа. Доминировали свежие крупные пристеночные и обтурирующие эритроцитарные тромбы. Это подтверждает тезис о том, что перфорация происходит внезапно, вне зависимости от имеющихся изменений в стенке органа, а его патогенез нуждается в дополнительном изучении.

Основными клетками в стенке перфоративной язвы были плазмоциты, эозинофилы и в меньшей степени лимфоциты, нейтрофилы. При увеличении интенсивности инфильтрации эозинофилами нарастала плазмоцитарная инфильтрация с примесью лимфоцитов. В контрольной группе инфильтрация плазмоцитарная инфильтрация выражена значительно меньше, доминировали макрофаги. В большей степени обращало на себя внимание большое содержание эозинофилов в стенке перфоративного дефекта основной группы, что, возможно, является признаком осложненного перфорацией течения язвы.

Наличие полей пролиферирующих сосудов, выявляемых в язвенном дефекте без перфорации, могут приводить к прогрессированию рубцово-спаечного процесса.

Гистоархитектоника, характер воспалительного инфильтрата, наличие и степень выраженности фиброза, изменения сосудов, а также ширина распространения выявленных изменений вокруг перфоративного отверстия определяют возможный прогноз. При наличии небольшого количества некротизированных тканей и грануляций, слабо выраженного клеточного воспалительного инфильтрата, вероятно, возможно ушивание перфоративного отверстия без формирования грубого рубца.

В краях язвы основной группы экспрессия Ki67 была определена равномерно в эпителии, и индекс пролиферативной активности составил в среднем около 45 % и выше, что косвенно может свидетельствовать о высокой пролиферативной активности эпителия в краях язвы и соответственно теоретически существует возможность быстрой регенерации без чрезмерного рубцевания.

В краях язвы у пациентов контрольной группы выявлена неравномерная экспрессия Ki67, и индекс пролиферативной активности составил в среднем 20 % и менее, что может свидетельствовать о низких репаративных возможностях в области каллезного язвенного дефекта. При этом наличие мозаичной экспрессии Ki67 с участками повышенной и очагами минимальной пролиферативной активности, вплоть до полного отсутствия экспрессии Ki67, возможно, является морфологическим субстратом для нарушений регенерации эпителия органа и развития интраэпителиальной неоплазии различной степени. В краях хронической каллезной язвы, осложненной кровотечением или пенетрацией, обнаружены дистрофические изменения различной выраженности с участками гиперплазии покровного эпителия, что затрудняет дифференцировку тканей и может приводить к дисрегенераторным изменениям. При хронических язвах на фоне фиброза возникает нарушение микроциркуляторного русла, появляются зоны обедненного кровотока, что в совокупности с продолжающимся действием этиологического фактора приводит к нарастанию ишемии и, соответственно, прогрессированию фиброза.

В итоге, перфоративную язву, возможно, рассматривать как особую группу с наиболее выраженными изменениями в виде инфильтрации плазмócитами и эозинофилами, отеком и выраженными острыми дисциркуляторными изменениями преимущественно сосудов микроциркуляторного русла, с развитием острого тромбоза измененных интрамуральных сосудов. Стенка перфоративной язвы состоит из минимального количества четко отграниченного тканевого детрита и практически неизмененного мышечного слоя, что способно обеспечить быстрое заживление таких язв без формирования чрезмерного рубцевания.

Наличие равномерной и достаточно высокой пролиферативной активности (по экспрессии Ki67) эпителия в краях перфоративной язвы делает выбор метода ушивания данного дефекта предпочтительным.

Глава 4

ФАКТОРЫ АГРЕССИИ, МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ, ВЫЗВАННЫМ ПЕРФОРАЦИЕЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

К настоящему времени выполнено достаточно много бактериологических исследований перитонеального содержимого у пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами. Многими авторами, в том числе и нашими результатами, доказано, что в начале развития перитонит носит абактериальный характер. Отличия заключаются лишь в сроках инфицирования содержимого брюшной полости и видах обнаруженных микроорганизмов [75, 145, 235, 387]. По одним данным, инфицирование происходит через 6 часов от момента перфорации [133, 174], по другим — более 24 часов [9, 153, 265]. Результаты бактериологических посевов различаются и по спектру микроорганизмов. Наиболее тяжелое течение перитонита бывает при анаэробном инфицировании [145]. По нашим данным, опубликованным ранее, рост микроорганизмов не обнаружен (материал стерилен) или содержит бактерии 10^4 КОЕ/мл и меньше в 93,3 % случаев у оперированных в первые 16 часов. У больных (6,7 %), оперированных от 16 до 28 часов от момента перфорации, обнаружен рост *Streptococcus faecalis*, *Peptostreptococ. spp.* и *Bacteroides spp.* от 5×10^5 до 3×10^8 КОЕ/мл и обнаруживался парез кишки [75].

Именно развитие пареза необходимо признать ключевым моментом в патогенезе перитонита у пациентов с прободными язвами. Через паретично расширенную кишку происходит инфицирование различной внутрипросветной микробиотой. А от количества проникших микробов и их вида зависит дальнейшее течение перитонита, тем более что препятствий для их размножения в брюшной полости нет. Это мы доказали результатами экспериментального посева музейных штаммов бактерий в выпот брюшной полости для выявления его бактериостатических или бактерицидных свойств. В результате 10 посевов 2–3

колоний *E. coli* ATCC 25922 или *St. aureus* ATCC 25 923 (стандартных музейных штаммов из американской коллекции) на 2–3 мл выпота из брюшной полости больных с перфоративной язвой во всех случаях выявлен активный рост микроорганизмов. Перитонеальный экссудат забирали у больных как с разлитым серозным, так и с разлитым серозно-фибринозным и гнойным перитонитом. Время от момента перфорации до операции варьировало от 3^{1/2} до 23 часов. Ни в одном случае не обнаружены бактериостатические или, тем более, бактерицидные свойства перитонеального содержимого у пациентов с перфоративной пилоробульбарной язвой. Напротив, экссудат обладал свойствами, обеспечивающими беспрепятственный рост посеянных в него бактерий. Во всех посевах получен бурный рост *E. coli* или *St. aureus* в количестве от 10⁶ КОЕ/мл до 10⁸ КОЕ/мл. Следовательно, попадание микроорганизмов в брюшную полость через перфорационное отверстие (что случается крайне редко) или из просвета паретичной кишки неизбежно приведет к быстрому прогрессированию бактериального перитонита. А выраженность перитонита будет тем тяжелее, чем больше там будет анаэробных микроорганизмов.

Мы поставили цель выявить причины развития пареза кишки у пациентов с перфоративными язвами. Очевидно, имеются механизмы, повреждающие брюшину, природа которых в публикациях не освещена. Нами выполнены биохимические исследования перитонеального выпота у 39 больных с перфоративной пилоробульбарной язвой. Время от момента перфорации у них колебалось от 2,7 до 23 часов, что в среднем составило (6,8±1,1) часа. При ревизии брюшной полости в 5 случаях обнаружен местный серозный, у 8 — разлитой серозный перитонит, в 18 — разлитой серозно-фибринозный и в 8 — разлитой гнойный.

Известная теория химического поражения хлористоводородной кислотой ставилась под сомнение и ранее [285]. По нашим данным, при определении рН у всех пациентов основной группы кислотность перитонеального выпота колебалась в пределах от 7,0 до 7,8, что в среднем составило 7,4±0,06 (таблица 2 и 3). Таким образом, во всех случаях независимо от давности прободения, величины

перфорации (соответственно количества поступившей в брюшную полость кислоты), выраженности и распространенности перитонита реакция среды находилась на нейтральном или слабощелочном уровне [75].

На основании этих данных можно сделать вывод, что у больных с перфоративной пилородуоденальной язвой повреждающее на мезотелий действие кислоты кратковременно вследствие достаточно быстрой нейтрализации кислоты в брюшной полости. А у больных с дуоденальными язвами ощелачивание кислого желудочного содержимого частично происходит уже в просвете ДПК. Известно, что основную роль в этом играют гидрокарбонаты, поступающие в просвет ДПК, и соединения аммиака, активно секреторирующиеся в полость брюшины из сосудистого русла [146].

В интересной работе Г.А. Ивашкевича имеются данные о влиянии протеолитических ферментов на кишечную стенку [32]. В эксперименте на изолированной петле тонкой кишки подопытного животного было доказано, что ферменты желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки вызывают асептическое воспаление брюшины. В результате развивается парез кишечной стенки с развитием динамической кишечной непроходимости [32].

Учитывая доказанный повреждающий эффект гастроинтестинальных ферментов, мы провели исследования, направленные на изучение активности поступающих в брюшную полость протеолитических ферментов. Известно, что различные ферменты, которые теоретически могут попадать в брюшную полость через перфоративное отверстие или выделяться из лейкоцитов (лейкоцитарные гидролазы и др.), можно условные разделить на две группы. Это пепсин и его аналоги, а также трипсин и подобные ферменты. Все они имеют оптимальную зону рН. Так, трипсин наиболее активен в щелочной или нейтральной среде, а пепсин — в кислой. Не зная кислотность перитонеального выпота мы сначала проводили исследования для определения активности как пепсина, так и трипсина.

Исследования протеолитической активности перитонеального экссудата с изолированным учетом действия и пепсина и трипсина (и им подобных

ферментов) биуретовым методом выполнены 6 пациентам с перфоративной пилоробульбарной язвой [115]. рН у всех находился на нейтральном или слабощелочном уровне (от 7,0 до 7,5). Время от момента перфорации до операции варьировало от 2 часов 40 минут до 16 часов. Во всех 6 выполненных исследованиях не обнаружено активных ферментов пепсинового или трипсинового ряда.

Далее, учитывая результаты рН-метрии (условия, оптимальные для действия трипсина и приводящие к инактивации пепсина), стала применяться более чувствительная методика для определения активности трипсина и подобных ему ферментов. Метод основан на избирательном гидролизе этими протеазами субстрата BAPNA и носит название спектрофотометрического (Эрлангера). 33 пациентам с перфоративной пилородуоденальной язвой исследование проведено методом Эрлангера. Погрешность метода приближается к 0,005. Активность контрольного (лабораторного) трипсина во всех случаях равнялась примерно 0,045.

Исследования начинали с оценки антипротеолитической активности перитонеального выпота. В большинстве случаев (26 проб) при добавлении неразбавленного выпота к контрольному раствору трипсина наблюдали значительное снижение скорости гидролиза субстрата. Результаты оценки антипротеолитической активности и расчётная величина ингибирования трипсина (в %% к контролю) приведены в таблице 1. Дополнительно выполнена оценка BAPNA-гидролазной активности самого выпота в этих образцах. Было показано, что значения dE410 за время инкубации образца в кювете спектрофотометра были ниже 0,005 и не превышали уровня спонтанного гидролиза BAPNA (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты исследования образцов выпота брюшной полости не обладающих ВАРНА-гидролазной активностью.

Номер образца	Гидролиз ВАРНА (dE ₄₁₀)		Ингибирование трипсина в %% к контролю	Другие характеристики	
	Выпот dE ₄₁₀	Выпот + Трипсин dE ₄₁₀		pH	Длительность заболевания
1	0	0,054	87,9	7,3	5 ч 00 мин
2	0,001	0,128	71,2	7,0	3 ч 30 мин
3	0,001	0,155	65,2	7,5	6 ч 30 мин
4	0	0,156	64,9	7,6	4 ч 20 мин
5	0	0,057	87,2	7,5	4 ч 30 мин
6	0,002	0,017	96,2	7,1	10 ч 30 мин
7	0	0,196	56,0	7,8	2 ч 30 мин
8	-0,001	0,109	75,5	7,8	16 ч 00 мин
9	0,001	0,223	49,9	7,5	3 ч 00 мин
10	0	0,031	93,0	7,4	2 ч 45 мин
11	0	0,178	60,0	7,2	7 ч 00 мин
12	0,002	0,120	73,0	7,2	16 ч 00 мин
13	0,001	0,051	88,5	7,3	6 ч 00 мин
14	-0,001	0,106	76,2	7,5	6 ч 00 мин
15	0	0,158	64,5	7,5	3 ч 30 мин
16	0,002	0,050	88,8	7,8	4 ч 00 мин
17	0,001	0,141	68,3	7,8	3 ч 30 мин
18	0,001	0,145	67,4	7,2	6 ч 30 мин
19	-0,001	0,075	83,1	7,3	3 ч 00 мин
20	0	0,192	56,9	7	2 ч 45 мин
21	0	0,083	81,3	7,5	2 ч 30 мин
22	0,001	0,038	91,5	7,2	7 ч 30 мин
23	0,002	0,028	93,7	7	4 ч 30 мин
24	0,001	0,057	87,2	7,8	4 ч 30 мин
25	0	0,124	72,1	7,1	19 ч 45 мин
26	-0,001	0,146	67,2	7	2 ч 00 мин

Продолжение таблицы 2.

Номер образца	Гидролиз ВАРНА (dE ₄₁₀)		Ингибирование трипсина в %% к контролю	Другие характеристики	
	Выпот dE ₄₁₀	Выпот + Трипсин dE ₄₁₀		рН	Длительность заболевания
Контроль	0,445±0,012				

Контроль – ВАРНА-гидролазная активность стандартного раствора трипсина dE₄₁₀ – изменение оптической плотности инкубационной смеси за время регистрации гидролиза (50 с) при 37°C.

Лишь в 7 образцах была выявлена протеолитическая активность выпота с высокими значениями — от 50 до 160 %, по сравнению с контролем (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты исследования образцов выпота брюшной полости, имеющих собственную ВАРНА-гидролазную активность

Номер образца	Гидролиз ВАРНА (dE ₄₁₀)		Ингибирование трипсина в %% к контролю	Другие характеристики	
	Выпот dE ₄₁₀	Выпот + Трипсин dE ₄₁₀		рН	Длительность заболевания
27	0,226	0,371	16,62921	7,3	6 ч 00 мин
28	0,35	0,415	6,741573	7,0	3 ч 30 мин
29	0,48	0,304	31,68539	7,5	6 ч 00 мин
30	0,654	0,58	-30,3371	7,6	3 ч 15 мин
31	0,245	0,375	15,73034	7,7	8 ч 00 мин
32	0,503	0,412	7,41573	7,8	2 ч 30 мин
33	0,23	0,501	-12,5843	7,1	8 ч 00 мин
Контроль	0,445±0,012				

Контроль – ВАРНА-гидролазная активность стандартного раствора трипсина dE₄₁₀ – изменение оптической плотности инкубационной смеси за время регистрации гидролиза (50 с) при 37°C.

Как видно из данных таблицы 3, рассчитанные значения ингибирования в этих образцах перитонеального экссудата во всех случаях, кроме одного, не

достигали 30% от контрольных значений, определенных для положительного контроля (стандартного раствора трипсина). Теоретически можно было ожидать, что максимальное значение протеолитической активности смеси выпота и трипсина должно быть равным сумме активностей выпота и контроля, однако ни в одном из образцов такой результат не был зарегистрирован. Это означает, что собственная VAPNA-гидролазная активность выпота может обеспечиваться не только трипсином, но и другими пептидазами, способными гидролизовать кислото-амидную связь, образованную остатком аргинина в субстрате VAPNA. К таким пептидазам относятся химотрипсин, аминопептидаза В, карбоксипептидаза С, химаза, триптаза, энтеропептидаза, катепсин L, кальпаин-2 и Ха фактор свертывания крови.

У 6 пациентов этой группы имелась прикрытая перфорация и выполнялась ЭГДС. Во время эндоскопии произошла разгерметизация перфоративного отверстия и поступила новая порция гастродуоденального содержимого в брюшную полость. В такой ситуации антипротеолитический потенциал выпота оказался недостаточным для быстрой инактивации протеиназ. Причина обнаружения протеолитической активности выпота у еще одного пациента будет обсуждена в качестве клинического примера. Представим клинический пример, который является показательным с точки зрения выдвинутой теории.

Пациент (ИБ № 17617, 1999 г.), у которого обнаружена протеолитическая активность перитонеального содержимого (Выпот $dE_{410}=0,104$ и Выпот + Трипсин $dE_{410}=0,037$), оперирован через 8 часов от момента перфорации. Обращало на себя внимание тяжелое состояние больного с выраженными симптомами интоксикации, чего мы обычно не отмечали у других пациентов с такими сроками заболевания. Очевидно, связано это было с множеством сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, стенокардия 2-го функционального класса, атеросклеротический и постинфарктный (острый инфаркт миокарда в 1990 г.) кардиосклероз, сердечная недостаточность I стадии; хронический бронхит, эмфизема легких, хроническое легочное сердце; хронический алкоголизм; хронический токсический гепатит; состояние после

острого нарушения мозгового кровообращения в 1997 г. В связи с сопутствующими патологическими состояниями и тяжелым общим состоянием проведена краткая предоперационная подготовка. На операции обнаружена увеличенная, тестоватой консистенции, рыхлая, пастозная, легкоранимая печень. Очевидно, у пациента можно констатировать снижение компенсаторных возможностей на фоне сопутствующих заболеваний, хронического алкоголизма. Это может объяснить обнаружение в перитонеальном содержимом активных протеолитических ферментов.

Произведен электрофорез 22 образцов с целью оценки различий белковых спектров перитонеального экссудата и выявления фракций, принимающих участие в инактивации ферментов. Мы рассчитывали обнаружить различия в области $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -глобулинов при электрофорезе образцов обладающих и не обладающих антипротеолитической активностью, поскольку все основные эндогенные ингибиторы трипсиноподобных протеиназ относятся к фракции α -глобулинов.

Электрофоретический анализ был выполнен в 6%-ном ПААГ в щелочной буферной системе в неденатурирующих условиях (без обработки меркаптоэтанолом) и показал, что в образцах, обладающих выраженной антипротеолитической активностью, фракция, соответствующая главному эндогенному белковому ингибитору - $\alpha 2$ -макроглобулину присутствует в значимых количествах (рисунок 21).

Анализ электрофореграмм был проведён с использованием общедоступного (свободно распространяемого) программного обеспечения GelAnalyzer 19.1. Были определены средневзвешенные значения доли фракции $\alpha 2$ -глобулинов, мажорным белком в которой является $\alpha 2$ -макроглобулин в каждом из исследованных образцов. Идентификацию этой фракции осуществляли по значению относительной подвижности (R_f), которая при таких условиях нативного электрофореза для данной фракции находилась в диапазоне от 0,3 до 0,335. Результаты обработки электрофореграмм приведены в таблице 4. Для удобства в

таблице воспроизведены данные из таблиц 1 и 2 об уровнях ингибирования BAPNA-гидролазной активности трипсина.

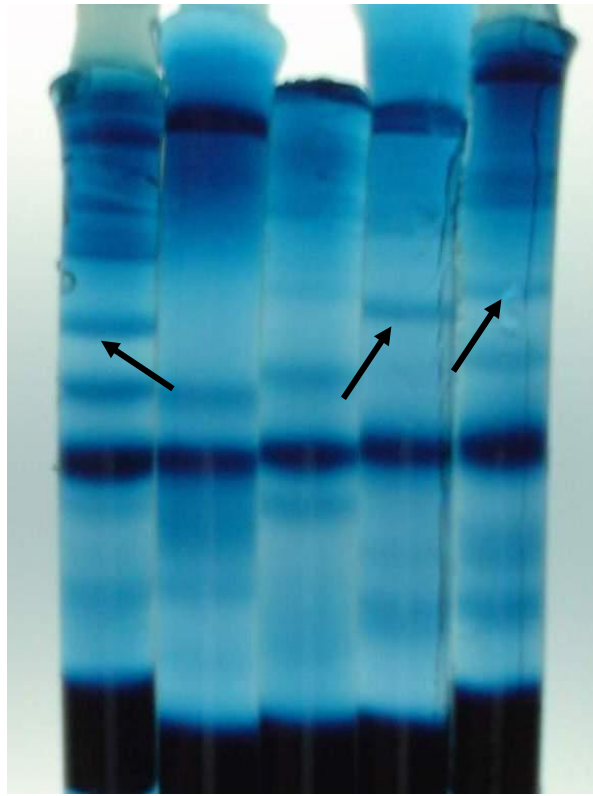


Рисунок 21 – Пример электрофоретического разделения белков перитонеального экссудата (расположение фракций, содержащих α_2 -макроглобулин, указано стрелками)

Для двух типов образцов, (1-16) не обладающих BAPNA-гидролазной активностью и (17-22) обладающих собственной BAPNA-гидролазной активностью, были определены значения коэффициентов корреляции между уровнями ингибирования трипсина и содержанием α_2 -глобулиновой фракции, соответствующей массе 720 кДа (таблица 4). Их величины составили, соответственно 0,677 и 0,716, что указывает на наличие связи между определяемыми параметрами. Оценка различий содержания α_2 -глобулиновой фракции, соответствующей массе 720 кДа, между двумя группами образцов (1-16 vs. 17-22) в тесте Стьюдента продемонстрировала высокий уровень значимости ($p < 0,00001$). Таким образом, установлена связь между уровнем эндогенных

ингибиторов в перитонеальном экссудате и его способностью ингибировать BAPNA-гидролазную активность трипсина.

Таблица 4 - Доля, соответствующая $\alpha 2$ -глобулиновой фракции в образцах перитонеального экссудата

Номер образца	Ингибирование трипсина (в %%)	Доля $\alpha 2$ -фракции, соответствующая массе 720 кДа, %	Номер образца	Ингибирование трипсина (в %%)	Доля $\alpha 2$ -фракции, соответствующая массе 720 кДа, %
1	87,9	4,2	12	73,0	2,4
2	71,2	1,3	13	88,5	1,8
3	65,2	2,1	14	76,2	2,6
4	64,9	1,3	15	64,5	1,5
5	87,2	2,3	16	88,8	2,1
6	96,2	3,1	17	16,6	0,1
7	56,0	1,2	18	6,7	0,05
8	75,5	1,6	19	31,7	0,6
9	49,9	0,9	20	-30,3	0,01
10	93,0	6,1	21	15,7	0,2
11	60,0	1,8	22	7,4	0,1

Примечание: Доля фракции определена путём вычисления % от значения условного размера пика, полученного с использованием встроенной в программу GelAnalyzer функции анализа размера белкового пика методом «клящегося шара». Настройки программы: Image:Rolling ball, режим: dark on light. $R_f = \text{peak index} / \text{profile length}$.

Это полностью согласуется с имеющимися данными о том, что эндогенные белковые ингибиторы протеиназ содержатся в основном именно в этих белковых фракциях плазмы крови ($\alpha 2$ -глобулины). При уменьшении их количества ожидаемо прогрессирует перитонит. Не случайно в последнее время одним из маркеров неблагоприятного течения перитонита у пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами признан уровень сывороточного альбумина. Уменьшение его содержания ниже 37 г/л является статистически значимым фактором риска [Chung K.T. et al., 2017; Seow J.G. et al., 2017].

По итогам наших исследований можно сделать следующие выводы:

воздействие хлористоводородной кислоты кратковременно, она нейтрализуется практически мгновенно;

основное повреждающее действие на мезотелий брюшины оказывают трипсин и другие трипсиноподобные ферменты;

вероятнее всего инактивация ферментов происходит в результате действия белковых ингибиторов протеиназ из класса α_2 -глобулинов, которые являются основными эндогенными ингибиторами протеиназ;

соотношение агрессивных (кислота, ферменты) и защитных (гидрокарбонаты и α_2 -глобулины) факторов имеет значение в дальнейшем течении перитонита;

прогрессирование перитонита отмечается при преобладании агрессивных факторов с исходом в парез кишки, после чего происходит транслокация микроорганизмов в свободную брюшную полость и ее массивное инфицирование; при своевременной нейтрализации повреждающих агентов перитонит не прогрессирует, что наблюдается при прикрытых перфорациях и консервативном лечении;

время развития пареза и повышения степени инфицирования индивидуально, но в момент присоединения внутрипросветной кишечной микробиоты к патологическому процессу появляются характерные изменения содержимого брюшной полости; значимыми изменения экссудата становятся при появлении анаэробных микроорганизмов; он становится слизеподобным, в небольшом количестве, отмечаются толстые пленки фибрина, а в посевах обнаруживаются *Peptostreptococcus* spp. и *Bacteroides* spp.;

с этого момента следует проводить более тщательную санацию брюшной полости для предотвращения дальнейшего прогрессирования, образования внутрибрюшных абсцессов;

степень интоксикации, которую можно вычислить при помощи мангеймского индекса перитонита (МИП), усиливается и достигает значимых величин (выше 21 балла) только после инфицирования брюшной полости.

Результаты изучения протеолитической и антипротеолитической активности содержимого брюшной полости при перфоративных язвах позволяет сделать ряд выводов, определяющих своеобразие перитонита, развивающегося после перфорации. Хлористоводородная кислота, которая является агрессивным фактором и повреждает мезотелий брюшины, достаточно быстро нейтрализуется. Во всех случаях pH перитонеального выпота находился на нейтральном или слабощелочном уровне. Можно утверждать, что в начале развития перитонита экссудат характеризуется присутствием протеолитической активности, и именно ферменты трипсинового ряда обеспечивают основное повреждающее действие на брюшину. В то же время у большинства пациентов довольно быстро происходит инактивация протеолитической активности экссудата за счет деятельности антипротеолитических систем организма, в частности α_1 - и α_2 -глобулинов. Это, в свою очередь, приводит к замедлению прогрессирования воспалительных изменений брюшины, но только до декомпенсации антипротеолитических систем. В результате повреждения ферментами развивается парез кишки, что приводит к транслокации микроорганизмов. А присоединение микробного фактора значительно ускоряет и усугубляет течение перитонита.

Мангеймский индекс перитонита у пациентов с перфоративной язвой

Учитывая полученные результаты, поставлена задача сопоставить их с одной из шкал объективной оценки тяжести состояния пациентов и прогноза летальности при перитоните. Одной из них является мангеймский индекс перитонита (МИП), разработанный в 1987 году М. Линдером и соавт. (Германия) [225]. По разным данным, чувствительность метода варьирует от 83 до 98 % [2, 225, 410, 500] имеются работы, где чувствительность этой шкалы еще ниже и не превышает 72 % [482, 499], Однако наиболее часто именно МИП выбирают в качестве основной шкалы по прогнозу течения перитонита и развитию осложнений. Кроме того, по результатам этой простой шкалы многие хирурги выбирают тактику лечения перфоративных язв [2, 49, 433]. На наш взгляд

наиболее ценным является возможность макроскопической оценки изменений брюшной полости и на основе этих данных строить прогноз. Шкала включает в себя несколько критериев, которые оцениваются баллами (таблица 5).

Таблица 5 – Маннгеймский индекс перитонита

Факторы риска	Величина	Баллы
Возраст	До 50 лет	0
	Старше 50 лет	5
Пол	Муж	0
	Жен	5
Наличие органной недостаточности	Нет	0
	Есть	7
Наличие злокачественной опухоли	Нет	0
	Есть	4
Длительность перитонита	До 24 ч	0
	Более 24 ч	4
Источник перитонита – толстая кишка	Нет	0
	Да	4
Распространенный перитонит	Нет	0
	да	4
Характер экссудата	Прозрачный	0
	Мутно-гнойный	6
	Калово-гнилостный	12

Для определения органной недостаточности предложено определять некоторые показатели почечной, легочной дисфункции, шока и кишечной непроходимости (таблица 6).

Таблица 6 – Критерии органной недостаточности для маннгеймского индекса перитонита

Органная недостаточность	Показатели
Почечная	Содержание креатинина ≥ 177 мкмоль/л Содержание мочевины $\geq 16,7$ ммоль/л Олигурия < 20 мл/ч
Легочная	$PaO_2 < 50$ мм рт. ст. $PaCO_2 > 50$ мм рт. ст.
Шок (по Shoemaker)	Гиподинамический Гипердинамический
Кишечная непроходимость	Парез ≥ 24 часа, Полная механическая непроходимость

Авторы при работе с МИП предложили разделить пациентов на 3 группы:

- I. менее 21 балла (средняя летальность – 2,3 %).
- II. 21-29 баллов (средняя летальность – 22,5 %).
- III. выше 29 баллов (средняя летальность – 59,1 %).

С увеличением численности группы резко возрастает летальность.

Мы провели ретроспективный анализ лечения 222 больных с перфоративной гастродуоденальной язвой и оценили полученные результаты по шкале МИП. 140 из них были оперированы традиционным способом, 82 — лапароскопическим. В группе лапароскопических операций лишь у одного больного МИП был выше 21 балла (24), что составило 1,2 %. Средний результат в этой группе равнялся 7,3. У пациентов после традиционных операций средний показатель МИП был 9,4. Показатели выше 29 баллов были зафиксированы у 3 больных (2,1 %). В группу от 21 до 29 баллов вошли 6 пациентов (4,3 %). Подавляющее большинство пациентов оказались в 1-й группе (не выше 21 балла) в обеих исследуемых группах пациентов. При этом только 9 больных из 140 в

группе традиционных операций поступили в стационар позже 24 часов от момента перфорации. Одному пациенту выполнено лапароскопическое ушивание перфорации через 24 часа от начала заболевания, остальные поступали преимущественно до 12 часов.

Важным качеством МИП считаем выделение в разные категории пациентов, у которых источником перитонита является поражение толстой кишки. К сожалению, в публикациях мы регулярно сталкиваемся с данными, когда оцениваются результаты лечения разных нозологий, приводящих к развитию перитонита. В одной группе оказываются пациенты с перфоративными гастродуоденальными язвами и больные с заболеваниями толстой кишки [94, 95, 121]. Учитывая микробиологические и биохимические особенности перитонита при перфорации язв желудка и ДПК, необходимо рассматривать их в отдельной группе. Это подтверждается показателями МИП, когда подавляющее большинство пациентов входят в 1-ю группу (до 21 балла). При выборе методов санации перитонита при перфорации гастродуоденальных язв необходимо учитывать вышеуказанные результаты, и тактика должна быть персонализирована.

Таблица 7 – Частота различных видов перитонита при перфоративных гастродуоденальных язвах

Перитониты		Лапароскопические операции	Традиционные операции
Местный	серозный	12 (9,2%)	6 (4,0%)
	серозно-фибринозный	10 (7,7%)	10 (6,7%)
Разлитой	серозный	39 (30,0%)	49 (32,6%)
	серозно-фибринозный	50 (38,5%)	61 (40,7%)
	гнойный	19 (14,6%)	24 (16,0%)
Всего		130 (100%)	150 (100%)

После лапаротомии и визуальной ревизии во время лапароскопии в обеих группах обнаруживались различные по выраженности и распространенности

перитониты. В таблице указано абсолютное число и процентное соотношение различных видов перитонита, встречавшихся в обеих группах (таблица 7).

В сравниваемых группах статистически значимых различий по выраженности и распространенности перитонита не было. Необходимо отметить, что в исследуемых группах сумма баллов по мангеймскому индексу перитонита редко превышала 21 балл. По опубликованным данным, при других заболеваниях органов брюшной полости с перитонитом средний балл обычно выше 21 [2]. По нашим данным, средний показатель этого индекса после лапароскопических операций равнялся 7,28 (SD = 3,77), а после традиционных – 9,35 (SD = 5,7) , что имеет статистически достоверную разницу ($p=0,0013$) (рисунок 22).

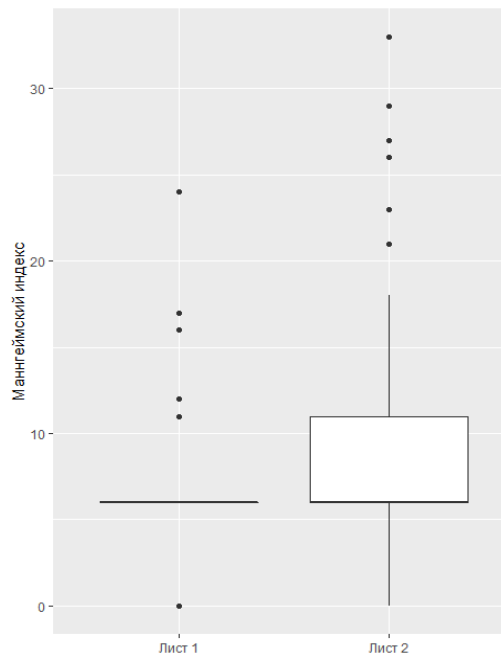


Рисунок 22 – Мангеймский индекс перитонита в сравниваемых группах

Лист 1 – лапароскопические операции; Лист 2 – традиционные операции.

Имеющиеся различия очевидно обусловлены временем от начала заболевания и большим числом пациентов с баллами Мангеймского индекса более 21 в группе пациентов, которым выполнялась традиционная операция. Так, при лапароскопических операциях, когда проводится отбор пациентов, больных с баллами выше 21 было 1,5 %, а в группе традиционных — 6,7 % (0,034). После

лапароскопических среднее время равнялось 377,66 (SD = 301,5) минут, а после традиционных – 606,31 (SD = 695,67) минут и имеет статистически достоверную разницу ($p=0,0008$)

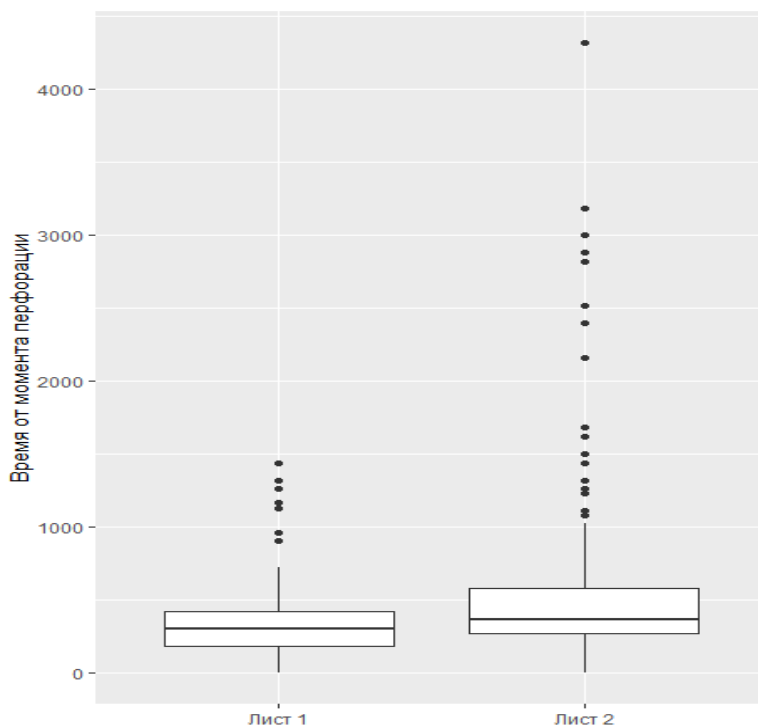


Рисунок 23 – Время от момента перфорации в сравниваемых группах

Лист 1 – лапароскопические операции; Лист 2 – традиционные операции.

Особенности санации брюшной полости у больных с перфоративными гастродуоденальными язвами

Выполненные нами исследования позволяют выделить некоторые особенности и стадийность в течении перитонита при перфорации гастродуоденальных язв. Биохимические исследования, выполненные нами совместно с кафедрой биохимии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, позволили получить данные, на основе которых мы можем выстроить стадийность развивающегося в этих случаях перитонита. В частности, можно считать доказанным, что этиология перитонита после прободения язвы не связана с развитием микроорганизмов в брюшной полости. По результатам наших исследований, а также по данным других авторов [153, 235, 265], частоты

выявления и количества обнаруживаемых микроорганизмов в большинстве случаев явно недостаточно для развития и прогрессирования перитонита. Значение микробного фактора, безусловно, возрастает и становится ведущим в более поздние сроки, спустя 24 часа от момента перфорации и позже [192, 235]. Более того, источником микробного обсеменения брюшной полости является не желудочное или дуоденальное содержимое, а дистальные отделы кишечника при развитии его пареза [33, 76, 100, 153, 169]. Именно поэтому при микробиологических исследованиях чаще выявляют рост грамотрицательной и анаэробной микрофлоры в этой стадии перитонита, что подтверждено и нашими исследованиями [75, 153, 235].

Воспаление брюшины с характерными клиническими симптомами развивается с самых первых минут прободения под воздействием биохимических факторов. Раздражение брюшины носит асептический характер и обусловлено мощным воздействием на нее таких активных соединений, как хлористоводородная кислота и протеолитические ферменты. Как показали наши исследования, кислота нейтрализуется практически мгновенно и реакция среды находится на слабощелочном уровне. Это демонстрация быстрого и мощного действия экссудативной деятельности брюшины на основе карбонатов крови. Учитывая уровень кислотности, зафиксированный нами, мы имеем основания утверждать, что не все протеолитические ферменты, попадающие в брюшную полость из перфоративного отверстия и впоследствии выделяющиеся из лейкоцитов, активны. В таких условиях только трипсин и его аналоги могут демонстрировать повреждающее действие на эндотелий брюшины. При этом имеет значение количество попадающих в свободную брюшную полость кислоты и ферментов. Чем больше перфоративное отверстие, тем больше повреждающих биохимических факторов может попасть в брюшную полость.

Необходимо напомнить, что именно протеолитические ферменты оказывают наиболее мощное воздействие на эндотелий и стенку кишки с исходом в парез, что ранее было доказано в эксперименте [100]. Далее включаются мощные гидрокарбонатные системы и нейтрализуют действие кислоты, причем

их резервы практически безграничны. По-другому обстоит дело с антиферментными системами, в основе которых находятся α_1 - и α_2 -глобулины. Их мощность и длительность действия имеют пределы. Особенно это заметно у пациентов с хроническими повреждениями печени, где и синтезируются α_1 - и α_2 -макроглобулин и другие белки антипротеолитической системы организма. Примерно через 5 часов у пациентов с хронической печеночной недостаточностью начинается постепенное истощение антипротеолитических резервов. Не случайно, что последние исследования прогностических факторов у пациентов с прободными язвами показали статистически достоверную связь гипоальбуминемии ниже 37 г/л и плохим прогнозом лечения [208, 260, 392, 427, 483]. При нормально функционирующей печени через 5 часов зафиксировано сохранение активности антиферментных способностей содержимого брюшной полости, и дальнейшие возможности ее зависят от диаметра перфорации, от сопутствующих заболеваний, в первую очередь печени.

Если в определенный момент происходит постоянное или временное прикрытие перфорации и поступление повреждающих компонентов из перфорации прекращается, то гидрокарбонатная и антипротеолитическая системы легко справляются с небольшим уровнем агрессии, и прогноз более благоприятный. В противном случае, когда через большое по диаметру перфоративное отверстие поступает значительное количество кислоты и ферментов, происходит массивное повреждение брюшины и значительно более быстрое истощение антипротеолитических систем. При таком сценарии прогноз менее благоприятный. Далее воспаление брюшины по стандарту сопровождается появлением в экссудате лейкоцитов, а их разрушение приводит к выбросу множества протеолитических ферментов. Учитывая рН перитонеального содержимого, активны по-прежнему трипсиноподобные ферменты.

Таким образом, объясняются не только местные, но и общие изменения, происходящие в организме больных с перитонитом [291, 293, 387]. Эти изменения могут носить обратимый характер в результате ответного воздействия антипротеолитических систем организма, которые могут в течение определенного

времени препятствовать прогрессированию воспалительных изменений брюшины. Естественно, что антипротеолитические возможности не безграничны и при неустранимом и продолжающемся поступлении гастродуоденального содержимого происходит их неизбежное истощение. Клинически эта ситуация соответствует переходу перитонита в стадию декомпенсации со всеми вытекающими отсюда последствиями, а тяжесть перитонита зависит от количества анаэробных микроорганизмов [1, 76, 145].

Исходя из вышесказанного, можно утверждать, что основным методом лечения перитонита при перфоративных язвах желудка и ДПК, по крайней мере, в первые 24 часа, является устранение его причины, то есть прекращение поступления гастродуоденального поступления в свободную брюшную полость или зашивание перфорационного отверстия. Это известно из всех хирургических руководств. Санация брюшной полости с использованием антисептических средств в такой ситуации носит неоправданный характер. Антисептики оказывают повреждающее действие на воспаленную в результате «биохимического ожога» брюшину и могут изменять рН в кислую сторону, что приведет к активизации и пепсиноподобных ферментов, а это значительно усилит повреждение мезотелия и приблизит стадию перитонита к развитию пареза с массивным микробным обсеменением содержимого брюшной полости. Как уже указывалось, происходит это в результате транслокации микроорганизмов через перетично-расширенную стенку кишки.

Оптимальным средством для санации следует признать теплый изотонический раствор хлорида натрия. Помимо простого промывания брюшной полости, необходимо учитывать, что он позволяет временно обеспечить нейтральный уровень рН. Любых дополнительных повреждений эндотелия в виде механического при чрезмерном удалении фибриновых налетов, высушивания при лапаротомии, тракции брыжейки кишечника при ревизии и санации необходимо избегать.

Мангеймский индекс перитонита предполагает визуальную оценку содержимого брюшной полости. И если при повреждении нижних отделов

брюшной полости появляется мутный компонент с включениями фибрина, то необходимо признать высокий уровень инфицированности содержимого брюшной полости. Другая ситуация развивается при перфорации гастродуоденальных язв. Появление фибрина связано с биохимическим повреждением и в подавляющем большинстве случаев в первые сутки не сопровождается высоким содержанием микроорганизмов. Таким образом, серозный, серозно-фибринозный и фибринозно-гнойный перитонит при перфорации язв желудка и ДПК не является высокоинфицированным и санация брюшной полости простым изотоническим раствором хлорида натрия наиболее уместна. Даже жидкий гнойный компонент в экссудате не является показателем высокой инфицированности, что доказывалось нашими и более ранними исследованиями [75, 235]. Результаты посевов такого материала дали либо отсутствие роста, либо количество, не превышающее 10^3 КОЕ/мл. По нашим данным, только густое, мутное, слизеподобное с бурым оттенком содержимое в сочетании с парезом кишки появляется при значимом инфицировании содержимого брюшной полости и появлением *Streptococcus faecalis*, *Peptostreptococ. spp.* и *Bacteroides spp.* в количествах от 5×10^5 до 3×10^8 КОЕ/мл. Именно от количества и вида анаэробных микроорганизмов зависит тяжесть течения перитонита.

В итоге, результаты наших исследований позволяют констатировать, что санация должна быть персонализированной. В качестве оппонентов авторам, которые призывают по-прежнему использовать мощные антисептики и лапаротомию для санации брюшной полости, можем утверждать, что нет необходимости для этого выполнять лапаротомию и применять агрессивные антисептики до развития пареза и характерного изменения характера содержимого брюшной полости. Именно поэтому лапароскопические операции, если они технически возможны, следует считать операцией выбора, а для санации использовать теплый изотонический раствор хлорида натрия. Уже доказано, что даже в более поздние стадии перитонита лапароскопические вмешательства также реальны с учетом современных возможностей эндовидеохирургической техники в

промывании и осушивании различных отделов брюшной полости [144, 148, 165, 219, 320, 333, 360, 371].

Показания для дренирования брюшной полости, количества дренажей и сроков их удаления является предметом дискуссии по настоящее время. Дренирование с диагностической целью для раннего выявления несостоятельности применяют практически все хирурги. Мы при местном серозном или серозно-фибринозном перитоните отказывались вовсе от промывания, ограничивались кратковременным дренированием подпеченочного пространства. При этом ни одного случая прогрессирования перитонита или образования абсцесса в брюшной полости после лапароскопических операций не было.

Глава 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРФОРАТИВНЫМИ ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ

В клинике общей хирургии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с ноября 1994 года после успешных экспериментальных исследований стала активно применяться лапароскопическая техника при лечении больных с перфоративными пилоробульбарными язвами. Всего с 1996 по 2016 год в клинику поступили 198 пациентов с перфоративной гастродуоденальной язвой. У 16 из них была перфорация язвы тела и дна желудка. Их исключали из исследования в связи особенностями патогенеза. 39 пациентам с перфорацией пилоробульбарной язвы по имеющейся в конце 90-х годов тактике выполнена резекция желудка без применения диагностической лапароскопии и попытки ушивания. Еще 5 больным лапароскопическое ушивание дополнено селективной ваготомией по Хиллу — Баркеру.

С 2000 года лапароскопическое ушивание стало основным вмешательством при лечении пациентов с перфоративными язвами. В дежурную бригаду обязательно был включен хирург, владеющий техникой лапароскопических операций. С 1996 года 130 пациентам выполнено лапароскопическое ушивание перфоративной язвы и только 8, которым ушивание было невозможно как по общехирургическим, так и по специфическим причинам, выполнена резекция желудка или традиционное ушивание (частота конверсии – 5,9 %). В итоге, процент лапароскопического ушивания перфорации до 2000 г. составил 94,2 %. Далее этот процент вырос до 97,8 %, из 85 пациентов лапароскопическое ушивание невозможным стало только у 2.

В настоящем разделе изучен опыт 138 случаев применения лапароскопической технологии в лечении пациентов с перфоративной пилоробульбарной язвой. В контрольную группу вошли 150 пациентов, которым выполнены традиционные операции в клинике общей хирургии до 2000 г. и в больнице Св. Георгия (Санкт-Петербург). Анализ результатов проведен только

у больных, которым выполнено ушивание перфоративного отверстия, как самого частого вмешательства.

У всех поступивших больных диагноз перфоративной язвы был установлен на основании анамнеза, жалоб больного, данных объективного осмотра. В 98 случаях (71 %) диагноз подтверждался при обзорной рентгенографии брюшной полости, при которой выявлялся свободный газ. В 40 (29 %) случаях была необходима ЭГДС, иногда с повторным рентгенологическим исследованием. По результатам собранного анамнеза, данных ЭГДС и лапароскопической ревизии из 138 больных, поступивших в клинику с диагнозом «перфоративная пилоробульбарная язва», 130 были поставлены показания к лапароскопическому ушиванию перфоративного отверстия. 8 пациентам (5,8 %) выполнение лапароскопической операции стало невозможным. Им выполнена лапаротомия, ушивание язвы (n=1), резекция желудка (n=4), а также иссечение язвы с пилоропластикой и ваготомией (n=3).

Возраст пациентов в среднем равнялся ($33,6 \pm 1,3$) года и колебался от 16 до 65 лет. Соотношение мужчин и женщин было 10:1. Средняя длительность язвенного анамнеза составила ($2,7 \pm 0,6$) года и варьировала от 0 до 15 лет. Больные оперированы в среднем через ($5,1 \pm 0,5$) часа от момента перфорации. Это время колебалось от 1,8 до 31 часа.

Техника лапароскопического ушивания перфоративной язвы неоднократно описаны в различных изданиях, в том числе и нашим коллективом [126]. Операции начинали с диагностической лапароскопии, определяли выраженность и распространенность перитонита, место расположения и диаметр перфорационного отверстия, величину периульцерозного вала, наличие и выраженность рубцовых и спаечных процессов в пилородуоденальной зоне, определяли признаки стеноза выходного отдела желудка, в целом возможность лапароскопической операции.

В результате лапароскопической ревизии органов брюшной полости были выявлены перитониты различные по выраженности и распространенности. Так, местный серозный перитонит обнаружен у 13 больных, местный серозно-

фибринозный в 12 случаях, разлитой серозный — у 54, разлитой серозно-фибринозный — у 41 и разлитой гнойный — у 18. Невыраженность, нераспространенность перитонита не стали противопоказанием к выполнению лапароскопической операции. У 39 пациентов отмечалось умеренное вздутие петель тонкой кишки вследствие выполненной перед операцией ЭГДС и лишь у 1 — в результате пареза кишки. Во всех этих случаях лапароскопическое ушивание стало технически возможно после необходимого поворота операционного стола.

В подавляющем большинстве случаев ($n=114$; 82,6%) перфорационное отверстие находилось на передней стенке луковицы ДПК. У 11 пациентов отмечен переход на малую и у 3 — на большую кривизну. Только у 24 (17,4 %) больных перфорация находилась на передней стенке пилорического отдела желудка. Диаметр перфорационного отверстия колебался от 0,1 до 1,6 см, что в среднем составило $(0,4 \pm 0,05)$ см. Величина периульцерозного вала в большинстве случаев была невелика и в среднем равнялась 0,6 см. Грубые рубцовые изменений пилоробульбарной зоны с формированием стеноза выходного отдела желудка обнаружены у 3 больных, что стало противопоказанием к ушиванию. Для ушивания перфорационного отверстия мы использовали атравматическую викриловую нить 1/0 или 2/0 с длиной иглы 40 мм. Использование иглы большего или меньшего размера нежелательно. Как показывает наш опыт, длина именно 40 мм является оптимальной для накладывания достаточно надежного прецизионного эндовидеохирургического шва. В начале использовали узловые швы. Впоследствии чаще стал применять однорядный Z-образный эндошов с интракорпоральной техникой завязывания. В начале использования лапароскопической методики эндоскопический шов в 23 случаях укрепляли прядью сальника.

Операция заканчивалась санацией и дренированием брюшной полости. В зависимости от выраженности и распространенности перитонита использовалось от 400 до 3000 мл теплого изотонического раствора хлорида натрия. В 15 случаях (11 %), когда обнаруживался местный серозный или

серозно-фибринозный перитонит, мы ограничивались простой эвакуацией выпота, без промывания брюшной полости.

Дренажи устанавливали через уже имеющиеся троакарные отверстия, при необходимости по левому фланку живота делали дополнительный прокол передней брюшной стенки. Для дренирования использовали 5-мм силиконовую трубку. Мы всегда оставляли контрольный дренаж в области ушивания перфорации через троакарное отверстие в правом подреберье на 24-48 часов. Когда имелись разлитые серозно-фибринозные и гнойные формы перитонита, а иногда и при разлитых серозных дренаж устанавливали в малом тазу через отверстие в правой подвздошной области. Дренажи удаляли через 1-2 суток. Крайне редко дренажи сохраняли до 4 суток, в зависимости от количества и характера отделяемого по нему. Введение через дренажи в брюшную полость антибиотиков и антисептических растворов в послеоперационном периоде мы не производили.

В начале освоения методики операции длились от 2,5 до 3,0 часов. Значительную часть этого времени занимает санация брюшной полости. Далее продолжительность операции уменьшилась. При статистической обработке всего материала среднее время оперативного вмешательства равнялось ($55,4 \pm 2,4$) минуты, и колебалось от 30 до 140 минут.

Сравнение непосредственных результатов лапароскопического и традиционного ушивания перфоративных пилоробульбарных язв.

Оценивая результаты лапароскопического ушивания перфоративных пилоробульбарных язв, мы сравнили их с результатами аналогичных традиционных вмешательств. Учитывали интраоперационные и ближайшие послеоперационные показатели.

Мы сравнили непосредственные результаты лапароскопических (n=130) и традиционных (n=150) операций. Сначала две группы больных, которым выполнено ушивание перфоративного отверстия (одним лапароскопически –

однорядный, другим традиционно – двухрядный) были сопоставлены по исходным данным. Анализировались возраст, соотношение мужчин и женщин, длительность язвенного анамнеза, время от момента перфорации до операции, диаметр перфорационного отверстия, выраженность и распространенность перитонита (таблица 8).

Таблица 8 – Критерии сравнения больных с традиционными и лапароскопическими операциями

Критерии сравнения	Лапароскопические операции (n=130)	Традиционные операции (n=150)	p
Возраст	35,6±1,4	40,5±1,5	0,0543
Соотношение мужчин и женщин	10:1	13:1	0,0545
Длительность язвенного анамнеза (лет)	2,6±1,6	3,8±1,1	0,0548
Время после перфорации (часы)	5,6±0,6	8,4±1,2	0,0548
Диаметр перфорации (см)	0,4±0,02	0,5±0,04	0,078

Возраст больных, которым было выполнено традиционное вмешательство, колебался от 17 до 60 лет, а в среднем составил (40,5±1,5) года. Соотношение мужчин и женщин было 13:1. Среднее время от момента перфорации до операции было (8,4±1,2) часа и колебалось от 1,5 часов до 5 суток. В основной группе средний возраст равнялся (35,6±1,4) года, а варьировал от 16 до 58 лет. Соотношение мужчин и женщин в этой группе – 10:1. В основной группе время от момента перфорации до операции в среднем составляло (5,6±0,6) часа и варьировало от 1,5 до 24 часов. Средняя длительность язвенного анамнеза в группе больных после традиционной операции равнялась (3,8±1,1) года, а после лапароскопической (2,6±1,6) года (p=0,0548). Отмечено некоторое преобладание числа женщин в основной группе, однако статистически достоверной разницы по этому показателю не получено. Возраст больных и время после перфорации при традиционных вмешательствах были несколько больше, что объясняется

существовавшим на начальных этапах отбором больных для выполнения лапароскопических операций, но статистической разницы нет ($p=0,0543$ и $p=0,0548$ соответственно).

Диаметр перфоративного отверстия у больных, которым выполняли лапаротомию, варьировал от 0,1 до 2,0 см., что в среднем составило $(0,5\pm 0,04)$ см. В основной группе диаметр дефекта колебался от 0,1 до 1,2 см, а в среднем был равен $(0,4\pm 0,02)$ см. Статистически достоверных различий по этому показателю нет ($p = 0,078$) (таблица 8).

Отсутствие существенных статистических различий по исходным данным позволяет считать эти группы сопоставимыми.

При сравнении результатов двух методов лечения изучали продолжительность и эффективность оперативного вмешательства, длительность нахождения в стационаре, выраженность болевого синдрома, количество и характер интра- и послеоперационных осложнений, число летальных исходов, косметический эффект (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительный анализ традиционного и лапароскопического ушивания перфоративных язв

Критерии сравнения	Лапароскопическая операция (n=130)	Традиционная операция (n=150)	p
Длительность операции (мин)	$55,4\pm 2,4$	$71,8\pm 3,3$	0,0001
Послеоперационный койко-день	$7,2\pm 0,3$	$12,7\pm 0,4$	<0,0001
Частота осложнений	7,7%	17,3%	0,0261
Летальные исходы	0%	4,7%	0,0348

Продолжительность традиционных вмешательств варьировала от 30 до 130 минут и в среднем составила $(71,8\pm 3,3)$ минуты. Лапароскопическая операция в среднем продолжалась $(55,4\pm 2,4)$ минуты, а ее длительность колебалась от 30 до 140 минут. В начале освоения методики, приобретения необходимых навыков

хирургами, которые впоследствии обязательно входили в состав дежурных бригад, время лапароскопических операций было максимально длительным и достигало 120-130 минут. По мере накопления опыта длительность лапароскопических операций уменьшалась и сравнилась с таковой при традиционных вмешательствах. Однако далее время операций в основной группе уменьшилась, и при статистической обработке оказалось меньше, чем при лапаротомии. Таким образом, при обработке всего материала зафиксировано статистически значимое различие по продолжительности операции в пользу лапароскопического ушивания гастродуоденальных язв ($p=0,0001$).

Больные после лапароскопического ушивания к концу первых суток были активны, болевой синдром у них не выражен, необходимость в введении анальгетиков была только в первые сутки. После лапаротомии требовалось введение анальгетиков в течение первых трех суток вследствие выраженного болевого синдрома, а двигательная активность больных была снижена первые 3-4 дня.

Койко-день после лапароскопических вмешательств значительно меньше – варьировал от 5 до 29 суток, а в среднем составил $(7,2\pm 0,3)$ суток. После традиционной операции колебался от 7 до 26 суток и в среднем равнялся $(12,7\pm 0,4)$ суток. Пребывание в стационаре значительно короче после лапароскопических операций, что подтверждается статистическими расчетами ($p<0,0001$).

В группе больных после лапароскопических вмешательств летальных исходов не было, а после традиционных отмечено семь случаев (4,7 %) смерти. Один летальный исход случился вследствие тромбоза верхнебрыжеечной артерии, некроза тонкой и восходящего отдела толстой кишок, другой вследствие продолжающегося в послеоперационном периоде кровотечения из острых язв желудка на фоне рака почки и ДВС-синдрома. Два пациента погибли после обширных инфарктов миокарда. Еще у 2 причиной смерти стала тромбоэмболия ветвей легочной артерии. Один больной погиб после несостоятельности ушитой язвы, прогрессирующего перитонита и полиорганной недостаточности. Получена

статистически достоверная разница по этому показателю с худшими результатами после традиционных вмешательств ($p=0,0348$).

Осложнения в послеоперационном периоде отмечались в обеих группах, но имеется достоверная разница с большим числом осложнений после традиционных операций (таблица 10). При традиционном вмешательстве их частота составила 17,3 %. Это были нагноения послеоперационной раны ($n=11$); тромбоз верхнебрыжеечной артерии ($n=1$); кровотечение из острых язв желудка ($n=1$); послеоперационная пневмония ($n=5$); сочувственный плеврит ($n=1$); стеноз выходного отдела желудка ($n=1$); ДВС-синдром ($n=1$); ОИМ ($n=2$); ТЭЛА ($n=2$). Интраоперационных осложнений в этой группе не было.

Таблица 10 – Частота и характер послеоперационных осложнений при традиционном и лапароскопическом ушивании перфоративных язв

Осложнение	Лапароскопическое ушивание ($n=130$)	Традиционное ушивание ($n=150$)	p
Нагноение ран	2 (1,5 %)	11 (7,3 %)	0,0441
Несостоятельность швов	2 (1,5 %)	2 (1,3 %)	1,0000
Мезентериальный тромбоз	0	1 (0,7 %)	1,0000
Пневмония	1 (0,9 %)	5 (3,3 %)	0,2874
Плеврит, гидроторакс	5 (3,8 %)	1 (0,7 %)	0,1560
Стеноз желудка	0	1 (0,7 %)	1,0000
ДВС синдром	0	1 (0,7 %)	1,0000
ОИМ	0	2 (1,3 %)	0,5420
ТЭЛА	0	2 (1,3 %)	0,5420
Всего	10 (7,7 %)	26 (17,3 %)	0,0261

Во время лапароскопического ушивания перфоративных язв интраоперационное осложнение было у одного пациента (0,9 %). Это кровотечение из раны печени, которое остановлено с помощью тахокомба. Лапаротомия этому больному не выполнялась. Среди послеоперационных

осложнений встретились следующие (n=10; 7,7 %): нагноение послеоперационной раны (2); пневмония (1); гидроторакс с плевритом (5) и несостоятельность эндошва (2). Двум больным с несостоятельностью выполнена лапаротомия, при которой выявлено, что при ушивании допущены технические ошибки. В одном случае в шов не был захвачен мышечный слой. Во втором выявлена перфоративная язва на передней стенке луковицы ДПК с переходом на малую кривизну желудка под печеночно-двенадцатиперстную связку. Неушитой остался верхний полюс перфорации под связкой. Им выполнено ушивание перфорации и санация брюшной полости, после чего они выписаны в удовлетворительном состоянии на 11- и 13-е сутки после операции.

Мы провели отдельный анализ послеоперационного прогрессирования перитонита в обеих группах. Основываясь на результатах биохимических исследований у 130 больных, которым выполнялась лапароскопическое вмешательство, санация брюшной полости выполнялась теплым физиологическим раствором. В контрольной группе применялись различные антисептики. В итоге, у 128 не было случаев прогрессирования перитонита, а у 2 пациентов (1,5%) после несостоятельности шва обнаружен местный серозно-фибринозный перитонит, который успешно купирован после повторной операции. После 150 традиционных операций у 11 больных (7,3%) было прогрессирование перитонита. В 4 случаях после лапаротомии потребовалась повторная операция (IIIb и V по шкале Clavien-Dindo), у остальных лечение оказалось успешным после медикаментозного лечения или минимальноинвазивного вмешательства под местной анестезией (от I до IIIa по шкале Clavien-Dindo).

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что эффективность оперативного вмешательства при лапароскопических операциях совпадает с таковыми при традиционных вмешательствах. Количество случаев несостоятельности эндовидеохирургического шва совпадает с таковой при традиционных вмешательствах. Лапароскопия не уступает лапаротомии по качеству санации брюшной полости вне зависимости от сроков операции от

начала заболевания. Обращает на себя внимание количество осложнений в виде гидроторакса и плеврита после лапароскопических операций, которые значимо превосходят по количеству аналогичное осложнение после традиционных операций. Они были в начале освоения методики, и мы считаем, что связаны они с некачественной санацией поддиафрагмального пространства. В результате развивается сочувственные плеврит и гидроторакс. После анализа происходящего мы обратили внимание на качество санации верхних отделов брюшной полости и более таких осложнений не было.

Общее количество осложнений практически на 10 % больше после традиционных операций ($p=0,0261$). Особенно много осложнений в виде нагноения послеоперационной раны и послеоперационной пневмонии ($p=0,0441$). Однако мы понимаем, что этот процент обусловлен не только доступом, но и тем, что пациентов с выраженными сопутствующими патологическими не оперировали лапароскопическим методом, и критически относимся к полученным показателям. Аналогичные статистические показатели дают многие авторы [320, 329, 360]. При этом бесспорно, что течение послеоперационного периода после лапароскопических операций выгодно отличается отсутствием болевого синдрома, ранней активизацией больных, быстрой нормализацией температуры тела, меньшим количеством осложнений и, безусловно, лучшим косметическим эффектом. Практически такие же результаты получены и другими авторами, проводившими сравнение этих методов лечения [122, 226, 302, 321, 360, 383, 398].

Изучение отдаленных результатов ушивания перфоративных пилоробульбарных язв и анализ факторов, влияющих на их результаты

Отдаленные результаты после ушивания перфоративных пилоробульбарных язв изучены у 111 пациентов. Пациенты оперированы как лапароскопически, так и традиционным способом. Для анализа этих результатов мы использовали опросник Visick в модификации Ю.М. Панцырева [91]. Характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Характеристика группы пациентов после ушивания перфоративных язв

Показатели групп		Число пациентов после ушивания перфорации
Распределение по возрастным группам	20-30	17
	31-40	29
	41-50	34
	51-60	23
	>61	8
Средний возраст (лет)		41,6±12,4
Продолжительность язвенного анамнеза (лет)		6,4±2,2
Соотношение мужчин и женщин		7:1
Сроки наблюдения (лет)		4,8±2,5

Отмечается явное преобладание мужчин над женщинами, что не противоречит статистическим показателям у других авторов. Основная масса больных находилась в наиболее трудоспособном возрасте от 30 до 60 лет. Минимальный срок наблюдения составил 2,4 года, максимальный был 7,3 года, а в среднем составил (4,8±2,5) года. Средняя продолжительность язвенного анамнеза была (6,4 ± 2,2) года.

Сроки наблюдения и длительность язвенного анамнеза статистически достоверной разницы не имели (таблица 12).

Таблица 12 – Средняя длительность язвенного анамнеза в разных группах по Visick

Длительность анамнеза	Visick I	Visick II	Visick III	Visick IV
Средняя длительность анамнеза (лет)	6,8	8,3	6,8	7,8

В итоге, по шкале Visick пациенты распределились следующим образом (таблица 13).

Таблица 13 – Отдаленные результаты ушивания перфоративных язв по классификации Visick в модификации Ю.М. Панцырева

Количество	Visick I	Visick II	Visick III	Visick IV	Всего
Количество больных	48 (43,2%)	34 (30,6%)	8 (7,3%)	21 (18,9%)	111 (100%)

48 (43,2 %) человек, из обследованных 111, вошли в группу Visick I с отличными результатами. Возраст пациентов колебался от 22 до 64 лет, а средняя длительность язвенного анамнеза составила 6,8 года.

В группу, чьи результаты оценены как хорошие, вошли 34 (30,6 %) пациента. Длительность язвенного анамнеза в этой группе варьировала от 1 до 32 лет и в среднем составила 8,3 года, а возраст пациентов колебался от 20 до 77 лет.

Группу с удовлетворительными результатами составили 8 (7,3 %) пациентов. Возраст колебался от 26 до 59, а язвенный анамнез от 1 до 32 лет, что в среднем равнялось 6,8 года.

Неудовлетворительные результаты выявлены у 21 (18,9 %) пациента. Возраст в этой группе больных варьировал от 29 до 58 лет. Средняя длительность язвенного анамнеза составила 7,8 года и колебалась в пределах 6–26 лет.

Повторные осложнения, потребовавшие хирургического лечения, случились у 8 пациентов (7,2 %). Все они отнесены к IV группе с неудовлетворительными результатами. У 3 из них показанием к операции стал стеноз пилоробульбарной зоны, у 2 была повторная перфорации язвы. Еще 3 пациента оперированы в связи с упорным рецидивирующим течением болезни.

Полученные общие отдаленные результаты в среднем совпадают с опубликованными данными. Отмечается значимое повышение количества отличных и хороших результатов, что является заслугой современной противоязвенной терапии. Однако проценты плохих и удовлетворительных

результатов по-прежнему нельзя считать приемлемыми. Необходимы дальнейшие исследования для улучшения результатов лечения.

Пилоробульбарная зона является функционально активной и сильно зависимой от многих факторов, которые изменяют баланс агрессивных и защитных механизмов. От этого напрямую зависит процент рецидивов язв, ухудшения самочувствия и количество повторных хирургических осложнений. К ним необходимо отнести наличие инородного тела в зоне язвы и рубцовая деформация с моторными нарушениями, включая развитие дуоденостаза.

При ушивании перфорации необходимо минимизировать риски возникновения моторных нарушений в пилоробульбарной зоне. Серьёзные изменения моторики выходного отдела желудка практически всегда сопровождаются дуоденогастральным рефлюксом или ускоренным пассажем кислого желудочного содержимого в ДПК [35, 39, 40, 222, 404]. Это, в свою очередь, приводит к дисбалансу в секреции желудочных и кишечных пептидов, ответственных за продукцию хлористоводородной кислоты и протеолитических ферментов во всех органах пищеварения [191, 278], а также к количественным и качественным изменениям бактериального состава верхних отделов ЖКТ [28, 76, 509]. Это способствует частым рецидивам и осложнённому течению язвенной болезни [23, 106, 137, 278, 509].

При выборе шовного материала необходимо учитывать его механические и химические свойства. Нить должна иметь, помимо хороших манипуляционных, механических свойств, обеспечивающих устойчивость шва до полного рубцевания дефекта [74], ещё и индифферентный химический состав. Желательно, чтобы сам материал и продукты его распада не вызывали ни воспалительных, ни аллергических реакций [27, 58, 399]. Предпочтение следует отдавать рассасывающемуся материалу, дабы предотвратить длительное нахождение в зоне язвы инородного тела. Это является важным моментом, так как доказана роль инородных антигенных структур в возникновении и рецидивировании пептических язв пилоробульбарной зоны, а также в развитии их

осложнений [35, 399]. Соблюдение этих условий должно уменьшать риск рецидива язвенного процесса.

Мы провели анализ внутри группы из 111 пациентов и разделили их в зависимости от вида шва, используемому шовному материалу и степени рубцовых изменений в зоне ушивания. Таким образом, поставлена задача по изучению каждого из этих факторов и их влияния на отдаленные результаты. 43 пациентам из исследуемой группы наложен однорядный шов, а 68 — двухрядный. Распределение по шкале Visick в модификации Ю.М. Панцырева в зависимости от этого показателя приведено в таблице 14.

Из 43 пациентов после ушивания перфоративного отверстия однорядным швом и у 23 (53,5 %), получены отличные результаты. Хорошие и удовлетворительные результаты в этой группе отмечены у 10 (23,2 %) и 3 (7,0 %) пациентов соответственно. В 7 (16,3 %) наблюдениях результаты оценены как неудовлетворительные в связи с выявленными клиническими проявлениями рецидива язв.

Таблица 14 – Отдаленные результаты по шкале Visick в модификации Ю.М. Панцырева в зависимости от вида шва

Вид шва	Visick I	Visick II	Visick III	Visick IV	Всего
Однорядный шов (n=43)	23 (53,5 %)	10 (23,2 %)	3 (7,0 %)	7 (16,3 %)	43 (100 %)
Двухрядный шов (n=68)	26 (38,2 %)	23 (33,8 %)	5 (7,3 %)	14 (20,6 %)	68 (100 %)

Во второй группе больных ушивание перфорационного отверстия выполнено по классической методике – двухрядным швом. 26 (38,2 %) пациентов вошли в группу с отличными отдаленными результатами. Хорошие результаты получены в 23 (33,8 %) случаях. Удовлетворительными признаны результаты в 5 (7,3 %) случаях и неудовлетворительными в 14 (20,6 %).

Отмечается преобладание пациентов с отличными отдаленными результатами (53,5 %) после ушивания однорядным швом. В то же время хорошие

результаты чаще встречались после использования двухрядного шва (33,8 %), но более чем на 4 % чаще зафиксирован плохой результат.

Таким образом, по результатам тестирования по шкале Visick в модификации Ю.М. Панцырева отличные и хорошие результаты в отдаленном послеоперационном периоде получены у 82, что составило 73,8 % наблюдений. Удовлетворительные результаты зафиксированы у 8 (7,3 %) больных, а плохие выявлены у 21 (18,9 %) пациента. В группе, где использовался однорядный шов, число пациентов с отличными результатами было на 15,3 % выше, чем при использовании двухрядного.

Однако тестирование нельзя считать убедительным объективным фактором при оценке результатов лечения. Мы провели эндоскопические исследования в отдаленном периоде и оценили выявленные изменения в зависимости от вида шва и шовного материала.

Результаты эндоскопического исследования в отдаленном периоде после ушивания перфоративных пилородуоденальных язв

Обследованы 56 пациентов после ушивания перфорации различными методами. ЭГДС выполнена 29 пациентам после использования однорядного шва и резорбирующей нити и 27 – после ушивания с применением двухрядного шва и нерассасывающихся нитей. Все пациенты принимали назначенную противоязвенную терапию. И даже при выполнении всех назначений и наличии современных противоязвенных препаратов процент рецидивов язв с постепенными рубцовыми изменениями имеет стабильное значение. Для сравнения обследована группа больных с язвами пилоробульбарной зоны для сравнительной оценки и выявления рубцовых изменений в результате хирургической манипуляции в этой зоне. Кроме того, провели сравнение результатов тестов по шкале Visick с данными ЭГДС. Результаты эндоскопических исследований представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Результаты эндоскопического исследования и тестирования по шкале Visick

Показатели	Visick I	Visick II	Visick III	Visick IV
Количество	24	14	7	11
Данные ЭГДС (рецидив язв)	2 (9,1 %)	1 (8,3 %)	3 (60 %)	8 (72,8 %)

По результатам ЭГДС выявлен рецидив язвы у 2 пациентов из группы Visick I, что автоматически определяет их в IV группу. Аналогичный пациент был 1 в группе Visick II и 3 в III группе. Таким образом, выявлено несоответствие между субъективными показателями, которые привели к распределению по разным группам по системе Visick и результатами эндоскопического исследования. Далее на основе ЭГДС, как более объективного метода, проведен анализ изменений и оценка влияния различных факторов на отдаленный результат. В таблице 16 показаны результаты эндоскопического исследования в разных группах в зависимости от вида шва и используемого шовного материала.

Таблица 16 – Результаты эндоскопического исследования в исследуемых группах

Группы сравнения	Эрозивные изменения	Рецидив язв	Выявлено изменений
Однорядный шов (n=29)	4 (13,8 %)	6 (20,7 %)	10 (34,5 %)
Двухрядный шов (n=27)	7 (25,9 %)	10 (37,0 %)	17 (62,9 %)
p	< 0,05		

У всех пациентов выявлены симптомы хронического поверхностного гастрита. Из 29 пациентов первой группы у 4 (13,8 %) на фоне рубцовых изменений диагностированы эрозивный бульбит и (или) гастрит. Рецидив хронической язвы обнаружен у 6 (20,7 %) пациентов. Практически у всех язвенный дефект располагался на передней стенке луковицы ДПК, а размер язвы варьировал от 4 до 8 мм. Во второй группе, где ушивание выполнялось двухрядным швом и не резорбирующимся материалом, эрозивные изменения

выявлены в 7 (25,9 %) случаях. У 10 (37,0 %) больных обнаружены хронические язвы луковицы ДПК, которые также чаще локализовались на передней стенке. У одного пациента этой группы диагностированы «зеркальные» язвы луковицы ДПК.

Таким образом, при эндоскопическом исследовании зафиксировано на 28,4 % больше эрозивно-язвенных изменений в группе пациентов после традиционного ушивания, по сравнению с основной группой, где ушивание выполнено однорядным швом рассасывающейся нитью ($p < 0,05$). При этом язвы рецидивировали на 16,3 % реже. Очевидно, необходим анализ другого значимого фактора, влияющего на отдаленный период, – это рубцовая деформация, приводящая к нарушениям моторики и снижению защитных свойств.

Влияние вида шва и шовного материала на развитие рубцовой деформации в отдаленном периоде после ушивания перфорации

В основную группу исследования по выраженности рубцовой деформации вошли 56 пациентов после ушивания перфоративной язвы и 35 с неосложненным течением язвенной болезни, которые составили контрольную. 31 пациенту ушивание выполнено однорядным швом рассасывающейся нитью, а 25 — двухрядным, с использованием нерассасывающегося материала. Исследование проводили в первые 6–12 месяцев с момента операции, при отсутствии рецидива язвы на момент осмотра. В контрольную группу также не включали пациентов с язвой, выявленной при ЭГДС. Средняя длительность язвенного анамнеза больных основной группы составила 6,8 года. В контрольной средняя длительность заболевания составила 7,2 лет. У 16 (45,7%) пациентов с хроническим неосложненным течением заболевания частота обострений не превышала 1 раза в два года. В 13 (37,1 %) случаях частота обострений составляла 1–2 раза в год. У 6 (17,2 %) пациентов частота обострений составляла 2–3 раза в год.

Как уже указывалось, мы использовали классификацию Б.П. Дергачева, в соответствии с которой по степени рубцовой деформации пациенты распределены

на 4 группы [25]. Результаты представлены в таблице 16. Ни в одном случае не обнаружено признаков суб- или декомпенсированного стеноза пилоробульбарной зоны. Даже при обнаружении стеноза, такие пациенты были бы исключены из исследования. У трех пациентов основной группы с язвенным анамнезом 2, 4 и 10 лет после ушивания прободного отверстия рубцовые изменения не обнаружены. В контрольной группе таких больных не было (таблица 17).

Таблица 17 – Выраженность рубцовой деформации в группах после ушивания и пациентов с неосложненным течением язвенной болезни

Группы сравнения	Отсутствие РД	Незначительная РД	Умеренная РД	Выраженная РД
Однорядный шов (n=29)	3 (10,4 %)	11 (37,9 %)	15 (51,7 %)	0 (0 %)
Двухрядный шов (n=27)	0 (0 %)	5 (20 %)	14 (56 %)	6 (24 %)
p	<0,05			

Примечание – РД – рубцовая деформация.

Таким образом, из 29 пациентов основной группы в 3 случаях (10,4 %) отсутствовала рубцовая деформация, незначительная диагностирована у 11, что составило 37,9 %. Умеренно выраженные рубцовые изменения выявлены у 15 (51,7 %) пациентов. В контрольной группе в 14 (56 %) случаях диагностированы умеренные рубцовые изменения, в 5 (20 %) незначительные, в 6 (24 %) – выраженные (таблица 16). В итоге, в группе после ушивания однорядным швом, по сравнению с контрольной группой, отмечено увеличение числа пациентов с незначительной рубцовой деформацией пилородуоденальной зоны и уменьшение с умеренной. Необходимо отметить, что после ушивания однорядным швом рассасывающейся нитью пациентов с выраженной деформацией не получено, а после двухрядного отмечена у 24% случаев ($p < 0,05$). В итоге после использования однорядного шва получено статистически достоверное уменьшение выраженности деформации ($p < 0,05$).

В одном случае при ЭГДС через 2 года после ушивания перфорации двухрядным швом и нерассасывающимся шовным материалом выявлен язвенный

дефект в ДПК, в дне которого визуализирована шовная нить, что еще раз подтверждает то, что наличие чужеродного материала может служить причиной рецидива заболевания.

Таким образом, при оценке рубцовых изменений в группе больных, где применялся двухрядный шов и нерассасывающийся шовный материал, по сравнению с группой пациентов, у которых использовался однорядный шов и резорбирующийся материал, чаще определялась выраженная деформация, а при эндоскопическом исследовании в отдаленном периоде значительно чаще диагностированы эрозивно-язвенные поражения. Полученные данные диктуют необходимость при ушивании перфоративного отверстия использовать резорбирующийся шовный материал и однорядный шов и рассматривать такую тактику как профилактику рецидивирования язвенной болезни и развития повторных осложнений.

Глава 6

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

С появлением и активным использованием эндоскопических технологий при лечении пациентов с гастродуоденальными язвами, осложненными кровотечением, достигнут значительный прогресс. Во многих стационарах с круглосуточной эндоскопической службой число хирургических вмешательств сводится к минимуму. Однако не во всех учреждениях показатели одинаковые. По средним данным, в России за 2000 год оперативная активность равнялась 24,4 %, а к 2018 г. снизилась до 17,9 % [117]. При этом этот показатель в разных регионах РФ отличается значительно. Минимальное количество хирургических вмешательств проводится в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО), где оперативная активность составляет 6,89 %. Максимальное число операций пациентам с язвенными кровотечениями выполняется в Уральском (УФО) и Приволжском (ПФО) округах, где этот показатель достигает 25,2 и 26,12 % соответственно [117]. Аналогичные результаты получены в обсервационном исследовании ENERGiB, где собраны данные 123 больниц из разных стран Европы. Оказалось, что не везде используется одинаковая тактика и стратегия лечения пациентов с язвенными кровотечениями. Соответственно, количество рецидивов кровотечений и летальность отличаются, по некоторым учреждениям существенно. Наибольшие отличия касались сроков выполнения эндоскопии и сроков перевода из отделений ОРИТ в палаты [503]. В некоторых госпиталях на госпитальную летальность влияет время поступления. Больные, поступившие в выходные и праздничные дни, оказываются в группе с наихудшими результатами [375, 382]. Показатели летальности также различаются. Так, госпитальная летальность в 2018 году в Москве равнялась 1,32, а в среднем по РФ – 4,97, достигнув максимума в ДФО (дальневосточный федеральный округ), где летальность составила 6,98 [117].

Таким образом, по данным публикаций имеются довольно разные данные по результатам лечения язвенных кровотечений. Изучаются разные факторы, которые могут оказывать влияние на развитие повторных кровотечений и летальность. Исследуется зависимость не только от наличия дежурного эндоскописта и сроков выполнения экстренного исследования, но и от наличия в арсенале врачей тех или иных технических возможностей, направленных на достижение стойкого гемостаза [382, 503]. Чем раньше выполняется эндоскопия, чем более широкий арсенал оборудования в распоряжении эндоскопистов, тем надежнее должен быть гемостаз и меньшее количество рецидивов кровотечения и летальности [382, 383]. Конечно же, имеет значение организованный системный подход в лечении пациентов с язвенными кровотечениями с госпитализацией в отделения ОРИТ, круглосуточным наблюдением и назначением современной терапии для снижения рисков рецидива кровотечения и других постгеморрагических осложнений [221, 383, 416].

Постоянные показатели развития язвенных кровотечений и их рецидивов побуждают к дополнительным исследованиям для выявления групп риска для назначения превентивной терапии. Стремление уменьшить число пациентов с язвенными кровотечениями и снизить количество рецидивов ведет к развитию персонализированной медицины [297, 303, 411, 504]. Активно изучаются генетические полиморфизмы и мутации, которые выявляют индивидуальные склонности больных с гастродуоденальными язвами к развитию кровотечений, особенности метаболизма лекарственных средств у пациентов, видовые различия у НР и т. д. [179, 241, 269, 297, 303, 375, 451]. Кроме того, продолжаются поиски дополнительных факторов патогенеза как язвенной болезни, так и ее осложнений. В частности появляется все больше данных об активном участии мелатонина в ульцерогенезе, но недостаточно данных о его влиянии на развитие осложнений, в частности кровотечений [5, 41, 69, 234, 355–357, 435].

Мы провели анализ лечения больных с гастродуоденальными язвами, осложненными кровотечением, поступивших в клиники ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2011 по 2021 г. За этот период с диагнозом «язвенное

кровотечение» поступили 782 пациента. Из них 283 (36 %) пациентам, отнесенных к группам Forrest 1 или 2, выполнялись эндоскопические манипуляции. Больные с анамнестическим кровотечением, когда выполнялась диагностическая эндоскопия без необходимости гемостатических процедур, в анализ не включены. Средний возраст больных равнялся (52 ± 5) лет и варьировал от 17 до 98 лет. Соотношение мужчин и женщин было 3:1. Умерли 12 пациентов, что составило 1,5 % от числа всех поступивших с диагнозом «язвенное кровотечение». Летальность в группе, где понадобился эндоскопический гемостаз, равнялась 4,3 %. В 13 случаях (4,6 %) в связи с неустойчивым гемостазом или рецидивом кровотечения пациенты оперированы. Во всех остальных случаях (95,4 %) однократные (97,2 %) и повторные (2,8 %) эндоскопические манипуляции привели к остановке кровотечения. Селективная эмболизация произведена одному пациенту с крайне высоким риском хирургического вмешательства. Все пациенты находились под круглосуточным наблюдением в отделениях ОРИТ от 1 до 3 суток, где проводилась противоязвенная и симптоматическая терапия. Таким образом, за весь период эндоскопический гемостаз оказался эффективным в 95,4 % случаев.

В 2015 году в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова произошла реорганизация экстренной хирургической службы с формированием централизованной круглосуточной эндоскопической помощи. В арсенале врачей-эндоскопистов появилось самое современное оборудование и широкий спектр технических возможностей для достижения стойкого гемостаза. Работа основывалась на появившихся национальных клинических рекомендациях в тесном сотрудничестве с отделением ОРИТ. С 2016 г. основным принципом при выполнении эндоскопического гемостаза стал двухэтапный способ, когда после инъекции раствора адреналина четко визуализировался источник кровотечения, а затем прицельно электрохирургическим или механическим способом достигался стойкий гемостаз. До 2016 года гемостаз чаще выполнялся одним методом и преобладал инъекционный или химический (орошение капрофером). Механический или электрохирургический дополнительно применялся в 43

случаях из 114, что составило 37,8 %. После 2016 года двухэтапный метод использован в 120 эпизодах из 169 (71 %) с преобладанием современных электрохирургических методов гемостаза. Мы провели анализ по отдельным показателям результатов лечения пациентов с язвенными кровотечениями в разные периоды, до и после 2016 года (таблица 18).

Таблица 18 – Отдельные показатели лечения пациентов с язвенными кровотечениями в разные периоды

Показатели	2011-2015 гг.	2016-2021 гг.	p
Число пациентов	114	169	
Комбинированный метод	43 (37,8 %)	120 (71,0 %)	<0,0001
Рецидив кровотечения (повторные эндоскопии)	8 (7,0 %)	2 (1,2 %)	0,0227
Операции	10 (8,8 %)	5 (3,0 %)	0,0414
Летальность	8 (7,0 %)	6 (3,6 %)	0,2984

Как видно из таблицы, показатели в изучаемые периоды имеют статистически достоверную разницу. Отмечается значимое улучшение результатов лечения после 2016 г. с резким (в 4 раза) снижением количества рецидивов кровотечения и повторных эндоскопий ($p=0,0227$). Более чем в 2 раза (с 8,8 до 3 %) уменьшился процент вынужденных операций, что подтверждено статистически ($p=0,0414$). Процент летальности снизился в 1,5 раза (с 7,0 до 3,6 %), но статистической достоверности по этому показателю не получено ($p=0,2984$). Напомним, что это показатели группы пациентов, которым понадобилось выполнение эндоскопического гемостаза. Общая внутригоспитальная летальность пациентов, поступивших с диагнозом «язвенное кровотечение» составила 1,5 %. В период с 2016 по 2021 г. в 96 % случаев достигнут стойкий эндоскопический гемостаз. До реорганизации экстренной службы этот показатель был ниже и равнялся 87,8 %.

Эти показатели демонстрируют четкую зависимость результатов лечения пациентов с язвенными кровотечениями от наличия в течение всех суток квалифицированного эндоскопического персонала с современным оснащением и организацией эффективной анестезиологической и реанимационной службы. Использование комбинированного двухкомпонентного метода гемостаза улучшило результаты лечения пациентов с язвенными кровотечениями.

Несомненно, использование современной противоязвенной терапии привело к уменьшению числа пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями. Однако, летальность, даже при использовании современной эндоскопической техники и передовых способов гемостаза, остаются высокими. Актуальным остается вопрос профилактики кровотечений, на который обращается пристальное внимание в современных публикациях и посвящено большое количество исследований. Мы провели изучение прогностической ценности уровня экспрессии рецепторов мелатонина 1-го и 2-го типов. Всего обследованы 54 пациента. Методика забора материала, его хранения и транспортировки, а также порядок выполнения проточной флуоцитометрии описаны в главах 2 и 5. Для определения возможностей этой методики для профилактики кровотечений у пациентов с гастродуоденальными язвами выделена основная группа (n=14) и две контрольные по 20 пациентов. Больные с язвенными кровотечениями в анамнезе включены в основную группу. В первую контрольную вошли пациенты с язвами без осложнений, во вторую — пациенты без каких-либо поражений слизистой оболочки. Группы были сопоставимы по возрасту, полу.

Как и в группе пациентов с перфорацией гастродуоденальной язвы в анамнезе (см. главу 5) у больных с язвенным кровотечением в анамнезе изменяется экспрессия рецепторов МТ-1 и МТ2 (таблица 19).

Подсчет средних значений экспрессии рецепторов МТ1 и МТ2 в изучаемых группах показал статистически значимые различия по количеству активных рецепторов на слизистой оболочке (таблица 20).

Таблица 19 – Количественное распределение рецепторов мелатонина и соотношения рецепторов МТ1/МТ2 у пациентов с кровотечением в анамнезе

№	МТ-1	МТ-2	МТ-1/МТ-2
1	10,00	1,80	5,5555556
2	11,30	2,80	5,5555556
3	9,80	2,10	4,6666667
4	10,00	0,90	11,1111111
5	10,10	1,50	6,7333333
6	10,60	1,70	6,2352941
7	11,10	2,40	4,625
8	12,40	2,30	5,3913043
9	9,40	2,00	4,7
10	2,30	1,20	1,9166667
11	17,40	22,80	0,7631579
12	4,40	2,70	1,6296296
13	4,30	2,80	1,5357143
14	26,30	15,00	1,7533333

Таблица 20 – Средние значения экспрессии рецепторов мелатонина в сравниваемых группах

Рецепторы	Без язвенных изменений	Язвы	Кровотечение в анамнезе	p
МТ-1	14,5	6,4	7,4	<0,0001
МТ-2	12,6	3,9	2,1	<0,0001

Наиболее показательным является резкое снижение числа рецепторов МТ2, которые ответственны за реализацию протективных свойств мелатонина. Даже при общем уменьшении количества рецепторов МТ1, соотношение МТ1/МТ2 демонстрирует статистически незначимое увеличение, что говорит о преобладании МТ1 рецепторов, через которые мелатонин реализует свои

повреждающие свойства. Средний показатель МТ1/МТ2 у пациентов с кровотечением в анамнезе равняется 4,33, что значительно выше аналогичного показателя в обеих контрольных группах (таблица 21).

Таблица 21 – Средние значения МТ1/МТ2 в сравниваемых группах

Группы сравнения	Без язвенных изменений	Язвы	Кровотечение в анамнезе	р
МТ1/МТ2	1,2	1,9	4,33	0,002

Нами проведен ROC-анализ для определения чувствительности и специфичности предлагаемого метода прогноза развития осложнений у пациентов с гастродуоденальными язвами. При этом учитывались и пациенты с кровотечением в анамнезе, и пациенты с перфоративными язвами. По данным ROC-анализа ($AUC=0,877$), чувствительность метода составляет 80 %, а специфичность 90 % при значении $МТ1/МТ2 \geq 1,7$. В итоге можно констатировать, что соотношение $МТ1/МТ2 \geq 1,7$ говорит о высокой вероятности развития у данного пациента кровотечения или перфорации. Эти данные опубликованы нами в статье «Прогнозирование осложнений хронической дуоденальной язвы методом определения соотношения рецепторов мелатонина в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки» [102].

При анализе внутри групп выявлялись пациенты с пограничными значениями или показателями, с которыми риск развития осложнения был высоким, но к моменту исследования они не развились. Так, был один больной, у которого соотношение рецепторов мелатонина МТ1/МТ2 равнялось 2,927. У него развилось кровотечение из язвы луковицы двенадцатиперстной кишки через 8 месяцев после нашего исследования. Этот частный случай показывает правильность предлагаемого метода и подтверждает верный выбор теоретического обоснования. Мы планируем проведение проспективного

исследования, которое должно дать более серьезное научное подтверждение ценности данного метода.

Таким образом, проведенный анализ и выполненные исследования демонстрируют четкую взаимосвязь улучшения результатов лечения пациентов с гастродуоденальными кровотечениями от организации экстренной круглосуточной эндоскопической службы, оснащенной современным оборудованием и высококвалифицированными кадрами. Одним из важнейших элементов является наблюдение и лечение пациентов после эндоскопического гемостаза в отделениях ОРИТ, где на современном уровне проводится профилактика рецидива кровотечения и развития постгеморрагических осложнений. При соблюдении данных параметров удается в 4 раза снизить количество рецидивов кровотечения, более чем в 2 раза уменьшить процент вынужденных операций и в 1,5 раза внутригоспитальную летальность. По нашим данным, за последние 5 лет эффективность эндоскопических вмешательств по достижению стойкого гемостаза достигла 96 %.

Для дальнейшего улучшения показателей лечения больных с гастродуоденальными кровотечениями необходимы профилактические мероприятия и превентивная терапия, основанная на различных методиках прогноза кровотечения или его рецидива. Исследование экспрессии рецепторов мелатонина 1-го и 2-го типов (MT1 и MT2) имеет чувствительность 80 %, а специфичность 90 % при значении $MT1/MT2=1,7$. Пациенты с пилоробульбарными язвами, у которых соотношение рецепторов мелатонина равно или больше 1,7 имеют высокий риск развития кровотечения и должны находиться под пристальным вниманием гастроэнтерологов с назначением превентивной терапии. Необходимы дальнейшие исследования, в том числе проспективные, по изучению связи количества и соотношения рецепторов мелатонина с развитием осложнений гастродуоденальных язв. Данная методика поддерживает современную мировую тенденцию к развитию персонализированного подхода в лечении пациентов с гастродуоденальными кровотечениями.

Развитие современной цифровой эндоскопической техники с расширенными возможностями визуализации и различными методами остановки кровотечения с преобладанием механических, привело к доминированию этой методики в лечении язвенных кровотечений. При наличии круглосуточных оснащенных эндоскопических отделений и квалифицированного персонала происходит резкое улучшение показателей лечения таких больных. Наблюдение за пациентами и их лечение после эндоскопического гемостаза в отделениях интенсивной терапии, где назначается современная терапия, направленная на снижение риска кровотечения и купирование постгеморрагических осложнений, вносит свой вклад в достижение благоприятных результатов лечения.

Результаты наших исследований и опубликованные данные показывают четкую зависимость результатов лечения пациентов с кровотечениями от современных миниинвазивных технологий. Кроме того, достижения современной эндоскопии позволили изменить тактику лечения. Выполняется минимальное число экстренных хирургических вмешательств лишь при неэффективности эндоскопического гемостаза. Появилась возможность в плановом порядке после тщательного обследования выбирать необходимый объем операции, если таковая необходима, то есть придерживаться персонализированного подхода в лечении. Естественно, результаты хирургического лечения после плановых вмешательств отличаются более благоприятными непосредственными и отдаленными результатами. Выполнение операций в специализированных центрах приводит к еще более значимому улучшению показателей.

Тактика лечения пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами в настоящее время находится в начале пути, когда сначала выполняется минимально инвазивное хирургическое вмешательство, а лишь после него в плановом порядке выбирается персонализированный вариант хирургического вмешательства только нуждающимся в нем пациентам.

Глава 7

ЭКСПРЕССИЯ МЕЛАТОНИНОВЫХ МТ-1 И МТ-2 РЕЦЕПТОРОВ И РИСК РАЗВИТИЯ ПЕРФОРАЦИИ ПИЛОРОБУЛЬБАРНЫХ ЯЗВ

В обзоре литературы описаны разнообразные влияния мелатонина на многие физиологические процессы в практически всех органах и тканях человеческого организма. Доказанным является факт, что в ЖКТ выделяется в 400 раз больше мелатонина, чем в эпифизе [286, 304, 357]. При этом мелатонин, который синтезируется в ЖКТ, максимальное действие оказывает паракринным путем, а эпифизарный – гуморальным и нейрокринным. До 95 % мелатонина, синтезируемого в ЖКТ, попадая в воротную вену печени, утилизируется в печени. Системного влияния на другие органы и ткани этот мелатонин практически не оказывает, действует только местно [68, 129, 344, 365].

Подчиняясь известным законам, мелатонин должен реализовывать свои многообразные влияния через рецепторы. М. Vismanathan в 1990 г. первым обнаружил рецепторы к мелатонину в головном мозге и хвостовой артерии крысы. В последние 2 десятилетия эта тема активно изучается и к настоящему времени выделены и клонированы два вида рецепторов у млекопитающих – МТ1 и МТ2 [365, 441]. Уже известно, что рецепторы МТ1 расположены в эндотелии сосудов практически всех органов и тканей. Изучение структуры и функции рецепторов МТ2 продолжается, и в настоящее время их обнаруживают в периферических тканях, в том числе в ЖКТ [68, 345, 368]. По результатам некоторых экспериментальных и клинических исследований выявлено, что имеются мембранные и ядерные рецепторы МТ-1 и МТ-2 [307]. Есть работы, где обнаружено, что мелатонин, обладая небольшой массой, не всегда нуждается для реализации своих антиоксидантных свойств в наличии активных рецепторов. Однако все остальные его действия возможны при достаточном количестве активных мембранных и ядерных рецепторов [69, 307]. При этом рецепторы обладают изменчивостью, которая может быть обусловлена как врожденными,

так и приобретенными причинами. Кроме того, в зависимости от активности рецепторов либо MT1, либо MT2 мелатонин демонстрирует и защитные и повреждающие действия на слизистую оболочку ЖКТ [161, 206, 420]. В эксперименте доказано, что блокада рецепторов MT2 препаратом Luzindole® значительно снижает защитные свойства мелатонина, а активация рецепторов MT1, напротив, повышает его агрессивные свойства [345]. #####

Известна неоднородность группы пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами. По опубликованным данным, длительный язвенный анамнез отмечают от 10 до 35 % больных с перфорацией, а до половины составляют больные, у которых болезнь начинается с манифестации в виде перфорации [208, 318, 456, 513]. Далеко не у всех больных хронические язвы осложняются перфорацией. У 50–60 % больных размер перфорации не превышает 5 мм с язвой не более 1 см, и наоборот, язвы размером до 2–3 см осложняются перфорацией не более чем в 15 % случаев [390, 425]. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, который вызывает рост числа осложнений язв в виде кровотечений и перфорации, также ограничивается развитием осложнения в виде перфорации только у 13–17 % пациентов [190, 395, 429]. Очевидно, существуют патогенетические механизмы, которые у определенных пациентов приводят к перфорации язвы. Учитывая значительную роль мелатонина в поддержании защитных свойств слизистой оболочки и при определенных условиях появление его повреждающего действия, становятся актуальными исследования по дальнейшему изучению свойств мелатонина и его рецепторов, через которые он реализует свои действия.

При активной помощи ГНЦ НИИ «Особо чистых биопрепаратов» (Санкт-Петербург) и ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург) нами была решена задача по разработке и внедрению в клиническую практику методики изучения активности рецепторов MT1 и MT2 на слизистой оболочке желудка и ДПК. В 2014 году получен патент на оригинальную методику изучения экспрессии рецепторов на гастродуоденальной слизистой оболочке («Способ прогнозирования развития осложнений гастродуоденальных язв»).

Синтезированы, пептиды, идентичные по аминокислотной последовательности активным центрам рецепторов МТ1 и МТ2. Далее путём иммунизации лабораторных кроликов комплексом гемоцианина и синтезированных пептидов получили первичные специфические антитела к рецепторам МТ1 и МТ2, которые использовались для дальнейших исследований. Окончательное исследование проводили путем проточной флуоцитометрии после подготовки биоптатов слизистой оболочки, замороженных в жидком азоте при температуре $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Подробно методика описана в главе 2 (материалы и методы) и в описании патента.

Всего обследованы 70 пациентов. Они разделены на 3 группы: 30 больных вошли в основную группу с перфорацией язвы в анамнезе и 2 контрольные – по 20 пациентов в каждой, с язвой без осложнений и здоровых без эрозивно-язвенных поражений. Группы сопоставимы по возрасту и соотношению мужчин и женщин. Так, средний возраст пациентов контрольной группы, у которых не обнаруживались никакие эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки равен $(32,5\pm 1,3)$ года, в группе с язвами без осложнений в анамнезе – $(34,0\pm 1,7)$ года, а в основной он равнялся $(32,2\pm 1,4)$ года. Полученные расхождения статистически не значимы ($p=0,8$).

По результатам наших исследований, количество активных рецепторов МТ-1 и МТ-2 у больных с язвами меньше, чем у пациентов без эрозивно-язвенных поражений ($p<0,0001$) (таблица 22, рисунок 23). Статистически значимое уменьшение числа рецепторов МТ-2 ($p<0,0001$) отмечено в группе больных с перфоративными язвами. В этой группе (с перфорациями в анамнезе) обнаружено в 5 раз меньше рецепторов МТ-2, чем в группе без изменений в слизистой оболочке (рисунок 24). При этом количество МТ-1, не смотря на общее снижение, не опускалось ниже уровня рецепторов МТ-2, а в группе с перфорациями их количество было в 2,5 раза выше (таблица 22).

Таблица 22 – Средние значения обнаруженных рецепторов МТ-1 и МТ-2 на слизистой пилоробульбарной зоны в сравниваемых группах

Группы сравнения	Без язвенных изменений	Язвы	Перфорация в анамнезе	р
МТ-2	14,5	6,4	6,8	<0,0001
МТ-2	12,6	3,9	2,7	<0,0001

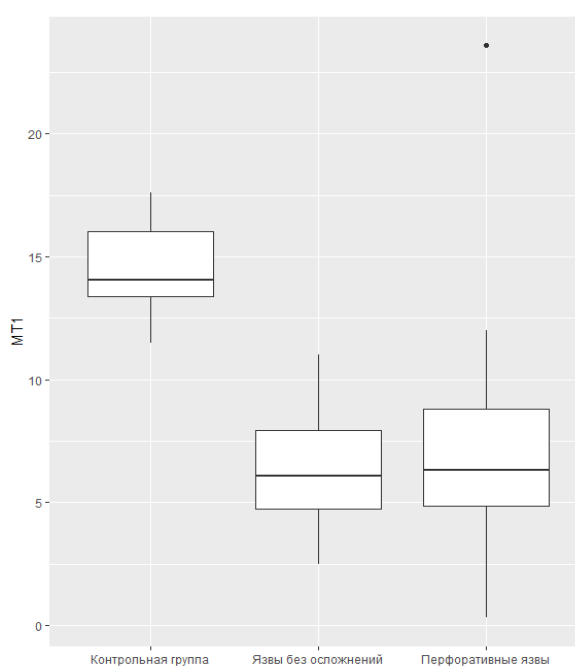


Рисунок 23 – Количество рецепторов МТ-1 на слизистой пилоробульбарной зоны в исследуемых группах

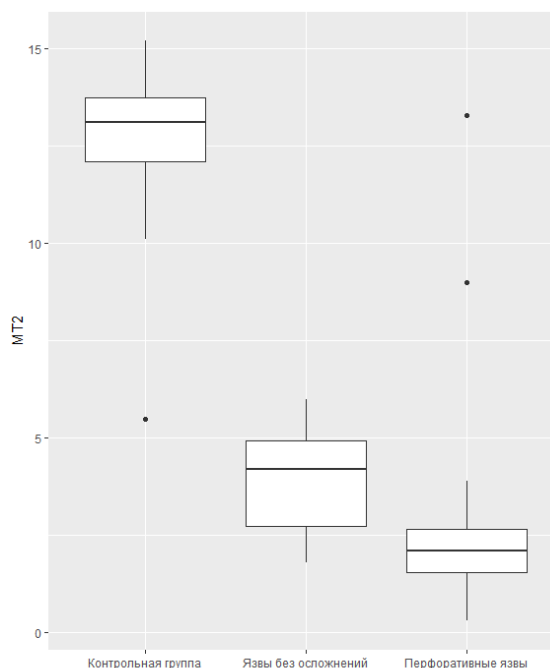


Рисунок 24 – Количество рецепторов МТ-2 на слизистой пилоробульбарной зоны в исследуемых группах

Полученные результаты совпадают с известными данными экспериментальных и клинических исследований, которые подтверждают, что именно посредством рецептора МТ-2 мелатонин реализует подавляющее большинство своих протективных свойств [206, 236, 345, 356, 441]. Резкое снижение количества этого рецептора в группах с язвами и особенно с перфорацией на фоне сохраняющегося относительно высокого уровня МТ-1, через который мелатонин реализует агрессивные свойства, подтверждает теорию активного участия мелатонина в патогенезе язвообразования и развития осложнений.

Учитывая разнонаправленное действие мелатонина в зависимости от количества и активности рецепторов МТ-1 или МТ-2, мы проверили соотношение МТ1/МТ2. Когда в этом соотношении количество рецепторов первого типа превалирует над вторыми, можно прогнозировать более серьезные повреждения гастродуоденальной слизистой оболочки. Кроме того, результаты при разных методиках исследований с использованием различных по титру антител, других

реагентов и аппаратуры будут отличаться, а соотношение станет надежным и постоянным значением. Таким образом, мы приблизимся к универсализации полученных данных, когда разные абсолютные значения не будут влиять на окончательный результат.

Полученные результаты сравнения соотношения МТ1/МТ2 в разных группах имели статистически значимые различия с резким повышением этого показателя в группе больных с перфорацией гастродуоденальной язвы в анамнезе (рисунок 25). Так, если в контрольной группе без эрозивно-язвенных поражений в среднем соотношение равнялось 1,2, в группе с язвами – 1,9, то в основной отмечалось значимое увеличение до 2,9 (таблица 23).

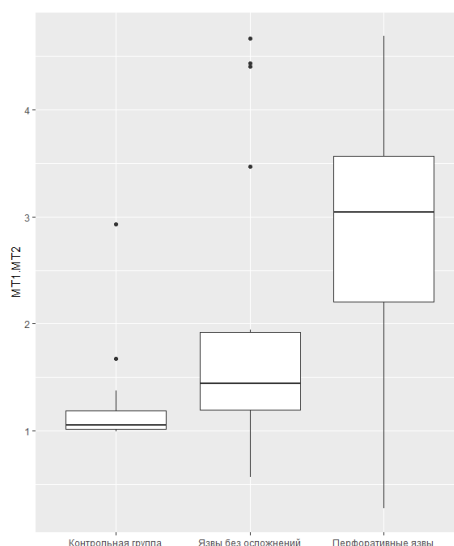


Рисунок 25 – Различия соотношений рецепторов МТ1/МТ2 на слизистой пилоробульбарной зоны в исследуемых группах

Таблица 23 – Средние значения соотношения рецепторов МТ1/МТ2 на слизистой пилоробульбарной зоны в сравниваемых группах

Соотношение МТ1 к МТ2	Без язвенных изменений	Язвы	Перфорация в анамнезе	p
МТ1/МТ2	1,2	1,9	2,9	<0,0001

При анализе полученных результатов в исследуемых группах, мы обратили внимание на показатели отдельных пациентов. Их было 4 в 1-й группе и 3 во 2-й. Полученные величины не соотносились со средними значениями в группе, и они с такими характеристиками должны были оказаться в других группах. Проспективного исследования мы в настоящее время не проводили в связи с недостаточным для этого количеством наблюдений, однако телефонный опрос некоторых из этих пациентов подтвердил правильность гипотезы. Одному пациенту из группы без язвенных поражений через 1,5 года при ФГДС обнаружили язву двенадцатиперстной кишки. У другой, входящей в группу с язвами без осложнений, случилось кровотечение.

В связи с этим проведен ROC-анализ по отдельным показателям внутри групп. Проведенные сравнения и анализ между группами попарно позволили определить значение «отсечек», по которым можно отнести пациента к одной или другой группе.

В связи с темой представляемой работы наиболее интересными стали показатели, «отсечки», когда возникают риски развития осложнений в виде перфорации гастродуоденальных язв (таблица 24).

Таблица 24 – Предельные показатели (отсечки), полученные при ROC-анализе для перехода в другую группу

Сравниваемые группы/показатели	MT-1	MT-2	MT1/MT2
Контрольная/группа с язвами	11,25	8,05	1,2
Контрольная/ группа с перфорацией	10,6	9,55	1,7
Группа с язвами/ группа с перфорацией	*	3,25	2,03
Примечание – * – данные статистически не значимы.			

Таким образом, полученные результаты можно использовать как прогностический критерий при достижении определенных показателей. По нашим данным, при отсутствии каких-либо изменений в слизистой оболочке

перфорация возможна при достижении соотношением МТ1/МТ2 уровня 1,7 и выше. У пациентов с выявленной язвой пороговым значением соотношения МТ1/МТ2 является 2,03 (рисунок 26). Повышение этого значения выше 2,03 увеличивают риск перфорации язвы.

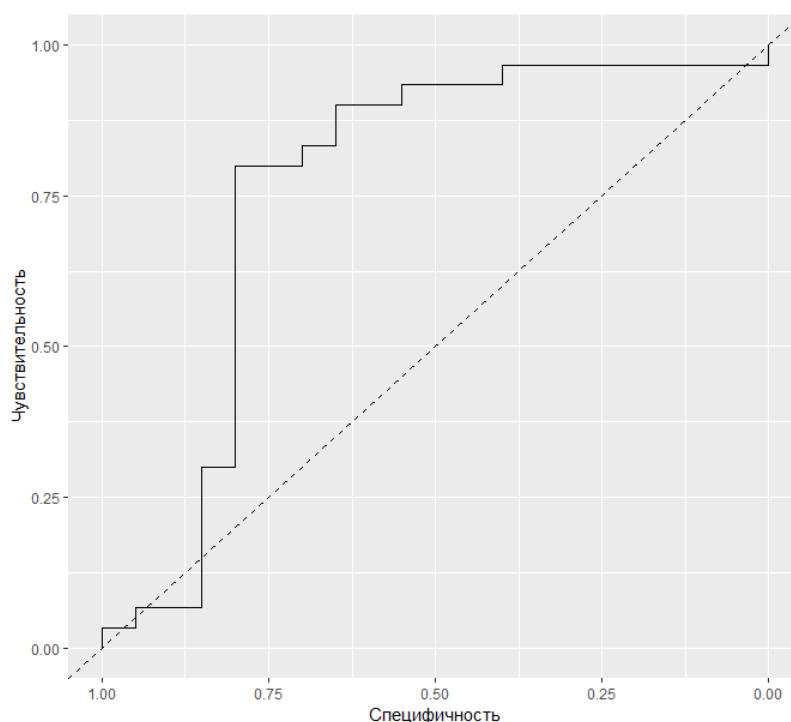


Рисунок 26 – Cutoff (ROC-curve) анализ между группой пациентов с язвой без осложнений и группой с перфорацией в анамнезе

Таким образом, разработанная методика определения экспрессии активных рецепторов МТ-1 и МТ-2 на гастродуоденальной слизистой оболочке при клиническом испытании продемонстрировала полное соответствие гипотезы и полученных результатов. Оригинальная методика, разработанная совместно с ГНЦ НИИ «Особо чистых биопрепаратов» (Санкт-Петербург) и ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург) направленная на изучение уровня экспрессии мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типа показала статистически значимые результаты. У больных с язвами или перфорацией в анамнезе снижается общее количество активных рецепторов. Чем ниже уровень экспрессии рецепторов МТ2, тем выше риск развития язвы или ее осложнения.

Это демонстрирует их участие в протективных свойствах мелатонина. Содержание МТ1 снижается меньше, что подтверждает его участие в повреждающих действиях на слизистую оболочку. Наиболее объективным является величина соотношения МТ1/МТ2, так как при разнонаправленных физиологических функциях этих рецепторов определяющим становится именно их соотношение. При достижении этого показателя значения 2,03 у пациентов с пилоробульбарными язвами резко возрастает риск развития осложнения в виде перфорации. Эти данные можно использовать в качестве прогностических, выделять группы риска и проводить профилактические мероприятия по уменьшению количества осложнений гастродуоденальных язв. Возможно, такая профилактика поможет снизить число больных с перфорацией гастродуоденальных язв, которые в нашей стране встречаются в 3 раза чаще, чем в Европе. Проспективные исследования, планируемые нашим коллективом, необходимы для более объективной оценки прогностических возможностей данного метода. При подтверждении выводов перспективой может стать назначение препаратов мелатонина, блокаторов или агонистов рецепторов МТ1 и МТ2 в схему лечения больных как с целью профилактики, так и для лечения пациентов с перфоративными язвами.

Глава 8
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ
С ПЕРФОРАТИВНЫМИ ПИЛОРОБУЛЬБАРНЫМИ ЯЗВАМИ
И ЕГО СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА
И ОТДАЛЕННЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ЛЕЧЕНИЯ

Современное неоперативное лечение язвенной болезни доказало свою эффективность в лечении подавляющего большинства больных с язвами желудка и ДПК [144, 237]. Резистентными к этой терапии остаются небольшая часть пациентов, не превышающая 10 % [52, 80, 131, 159, 301]. Кроме того, имеется некоторое число больных с низким уровнем комплаентности, которые, по имеющимся у них психологическим особенностям, не выполняют назначения врачей. Полный или частичный отказ от предложенных схем лечения негативно сказывается на результатах лечения, особенно у пациентов с осложненным течением болезни. Развиваются повторные осложнения с высоким уровнем летальности и (или) инвалидизации. Учитывая средний молодой возраст пациентов, социальная значимость этого вопроса остается крайне актуальной. С учетом психологического ракурса необходимо применять хирургические методы лечения у пациентов этой группы для предотвращения повторных рецидивов заболевания с развитием угрожающих жизни осложнений язвенной болезни.

Для выявления больных с низким уровнем комплаентности существует большое количество различных тестов [24]. В клинической практике наибольшее распространение получил тест Мориски — Грина [363]. Предложенный авторами, достаточно простой, состоящий из 4 вопросов, тест приобрел широкое распространение. В последствии, для увеличения его эффективности тест был расширен до 8 вопросов («8-item Morisky Medication Adherence Scale» (MMAS-8)) и в настоящее время именно ему отдают предпочтение в вопросах определения комплаентности.

Мы использовали опросник по определению приверженности «8-item Morisky Medication Adherence Scale» (MMAS-8). Он предполагает проведение тестирования с ответами на 8 простых вопросов. Учитывая тот факт, что вопросы сформулированы по отношению к приему препаратов в лечении гипертонической болезни, мы изменили лишь нозологическое название, ГБ на ЯБ, что является часто используемым приемом. В итоге, модифицированный вариант, который мы использовали для опроса больных с гастродуоденальными язвами, имеет те же 8 вопросов, но по отношению к приему противоязвенных препаратов. Приводим его.

1. Не забываете ли Вы иногда принимать ваши лекарства для лечения язвы?
2. За прошедшие 2 недели, был ли день, когда Вы забывали принимать ваши лекарства от язвы?
3. Вы когда-нибудь прекращали принимать лекарства от язвы или уменьшали дозу без уведомления врача потому, что вы почувствовали себя хуже, чем было до этого?
4. Бывает ли, что Вы забываете принимать ваши лекарства от язвы, находясь в пути или вне дома?
5. Принимали ли Вы ваши лекарства от язвы вчера?
6. Прекращаете ли Вы прием лекарств от язвы, когда чувствуете, что ваше самочувствие под контролем?
7. Не огорчала ли Вас когда-нибудь необходимость строго придерживаться схемы лечения вашего заболевания?
8. Как часто Вы испытываете трудности, в запоминании времени приема лекарства от язвы? Никогда/практически никогда/иногда/часто/всегда.

При подсчете баллов по 1 баллу начисляется за каждый отрицательный ответ, кроме вопроса о приеме всех препаратов за вчерашний день, где 1 балл начисляется за ответ «да». Если вопрос предполагает ранжированный ответ, то 1 балл начисляется только за ответ «никогда».

В итоге высокой приверженностью или комплаентностью признаются пациенты, набравшие 8 баллов. При сумме от 6 до 7 констатируется средний уровень приверженности, а менее 6 — низкий.

Полный или частичный отказ от медикаментозной терапии может происходить по различным причинам. Для определения психологического типа пациентов, в частности с акцентом на отношение к болезни, медицинскому персоналу и приему лекарственных средств, существует большое количество тестов [12, 18, 37, 51, 59, 72, 104, 147]. Психологический портрет с точки зрения отношения к приему препаратов и рекомендациям медицинского персонала наиболее акцентировано изучается по системе ТОБОЛ [72]. В 2005 году опубликована дополненная версия этого опросника, которую мы использовали в своей работе [105]. Особенностью этой системы является то, что в ней учитываются «зачетные» утверждения по отношению к диагностируемому психологическому типу. По ним можно учесть отдельные моменты при интерпретации типа реагирования на болезнь и учитывать содержание некоторых, выбранных больным утверждений. Из 12 пунктов в качестве «зачетных» нас интересовали следующие пункты:

5 – Отношение к болезни;

6 – Отношение к лечению;

7 – Отношение к врачам и медперсоналу.

Авторы выделяют «12 психологических типов отношения к болезни: Гармоничный (Г); Эргопатический (Р); Анозогнозический (З); Тревожный (Т); Ипохондрический (И); Неврастенический (Н); Меланхолический (М); Апатический (А); Сенситивный (С); Эгоцентрический (Э); Паранойяльный (П); Дисфорический (Д)» [105]. Для удобства и более легкой интерпретации результатов тестирования все типы разделены на 3 блока в зависимости от отношения к болезни:

«I тип (блок) включает в себя гармоничный, эргопатический и анозогнозический типы. Эти пациенты активно участвуют в лечении заболевания,

соблюдают назначенный врачом режим, и имеют склонность к преодолению заболевания, не приемлют «роль» больного.

Во II тип (блок) отнесены тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический, апатический типы, характеризующиеся дезадаптивным поведением, которое проявляется реакцией по типу раздражительной слабости, тревожным, подавленным состоянием, «уходом» в болезнь, отказе от борьбы с заболеванием» [105].

Пациенты, входящие в III блок, стесняются своего состояния перед окружающими, используют его для достижения собственных задач, строят паранойяльные теории причин своего диагноза, обвиняют окружающих людей в своем недуге. К ним относятся сенситивный, эгоцентрический, дисфорический и паранойяльный типы.

Авторы этой тестовой системы отнесли пациентов I блока к адекватным по отношению к своей болезни. Психической дезадаптации у этих больных нет. Напротив, больные второго и третьего блока характеризуются психической дезадаптацией на фоне своего заболевания и различаются только интрапсихической или интерпсихической направленностью реакции на происходящие процессы, связанные с установленным диагнозом.

Нами проведено исследование связи результатов тестирования по MMAS-8, где определяется степень комплаентности и ТОБОЛ, которая выделяет пациентов с определенным психологическим типом с адекватным реагированием на болезнь. Кроме того, мы проследили полученные в результате тестирования результаты с данными изучения отдаленных результатов лечения пациентов с перфоративными язвами по шкале Visick в модификации Ю.М. Панцырева. Таким образом, оценивая результаты по трем шкалам, поставлена задача выявления основных критериев отбора пациентов для выполнения радикальных операций. При невозможности приема назначенных препаратов только радикальное вмешательство поможет снизить риски рецидивирования заболевания, опасности развития повторных угрожающих жизни осложнений.

Обследованы 72 пациента по шкалам ММАС-8, ТОБОЛ и системе Visick. Группа для психологического исследования набрана путем случайной выборки из доступных к моменту исследования больных. Сформированы 2 группы сравнения. В первую, основную, вошли 32 пациента с перфорацией гастродуоденальной язвы, оперированные с 2001 по 2011 г. Вторую составили 40 больных с язвами без осложнений и осложненными кровотечениями. Исследования проведены в сроки от 3 до 7 лет от момента операции, что в среднем составило $(5,3 \pm 1,2)$ года. Соотношение Ж:М равнялось 1:7. К моменту тестирования средний возраст обследованных пациентов равнялся $(39,9 \pm 3,2)$ года.

По результатам тестирования по ММАС-8 выводы делаются по количеству полученных баллов. Так, если, сумма баллов составила 8, пациент относится к группе с высокой комплаентностью (приверженностью). При сумме 6–7 баллов констатируется средняя приверженность. Больные с суммой баллов ниже 6 относятся к группе с низкой приверженностью.

По системе Visick в модификации Ю.М. Панцырева отдаленные результаты оценивали и делили на рекомендованные авторами 4 группы:

- I группа – отличные результаты;
- II группа – хорошие результаты;
- III группа – удовлетворительные результаты;
- IV группа – плохие результаты.

Более подробно критерии разделения по группам Visick описаны в главе 2 (материалы и методы).

По опроснику ТОБОЛ в новой редакции от 2005 г. выделяют первый блок пациентов с высоким уровнем комплаентности, а второй и третий — с низким. В смешанный, согласованный по первому блоку мы отнесли к группе с высоким уровнем комплаентности, смешанный по 2 и 3 блокам к низкому, а смешанный по 1 с 2 или 3, как рискованных по выполнению врачебных рекомендаций, к группе с низкой степенью комплаентности. При сборе анамнеза и анкетировании мы собрали информацию о приеме алкоголя, курении для оценки этих факторов на течение язвенной болезни. Кроме того, несмотря на проведенное психологическое

тестирование, мы попросили ответить на вопрос о регулярности и качестве приема назначенных противоязвенных препаратов:

- 1 – курс прошел полностью;
- 2 – курс прошел частично;
- 3 – курс не прошел.

Мы оценили полученные ответы пациентов о прохождении курса противоязвенной терапии и сопоставили с полученными результатами психологического тестирования по MMAS-8 и ТОБОЛ, а также с распределением больных по Visick в модификации Ю.М. Панцырева. Таким образом, мы косвенно можем оценить правдивость ответов, влияние назначенной терапии на отдаленные результаты.

Произведенная статистическая обработка выявила значительное преобладание больных мужского пола в группе с перфорациями в анамнезе ($p=0,0019$). В ней соотношение Ж:М равнялось 1:7, а в группе без перфорации оно составило 1:1. Возраст пациентов с перфорацией в 1-й группе оказался ниже, чем во 2-й ($p=0,0075$). Так, средний возраст, при котором язвы чаще осложняются перфорацией, равнялся 39,9 года, в другой группе – 49,0 года. По результатам, полученным при анкетировании пациентов, выявили, что прием алкоголя не влияет на количество осложнений в виде перфорации ($p=0,3448$), а курение статистически значимо стало фактором риска развития перфорации ($p=0,0020$). Полученные результаты представлены в виде рисунков 27–30.

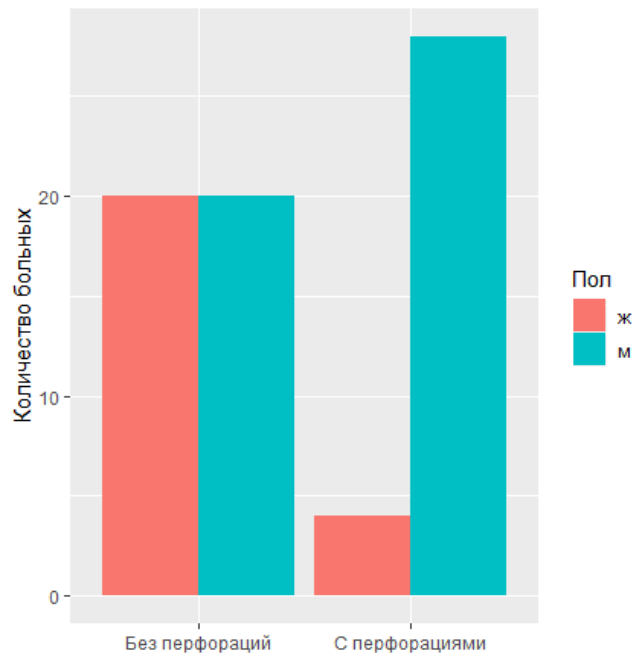


Рисунок 27 – Распределение групп по полу ($p=0,0019$)

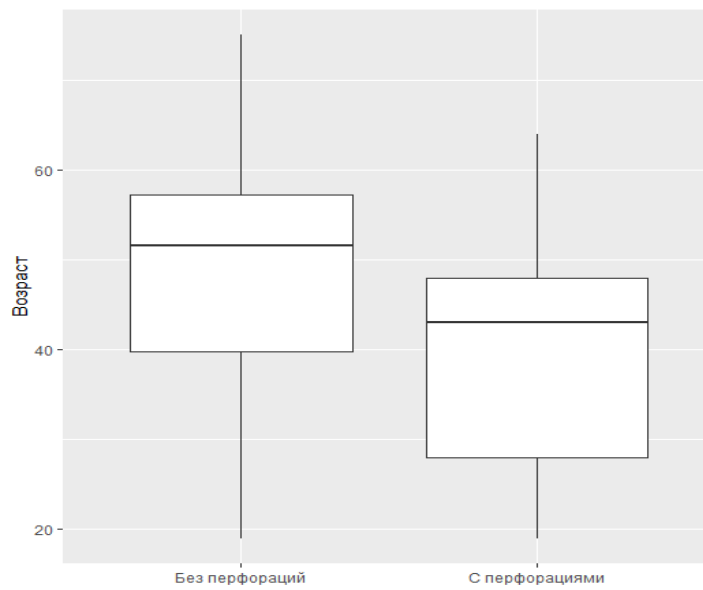


Рисунок 28 – Возраст больных в группах ($p=0,0075$)

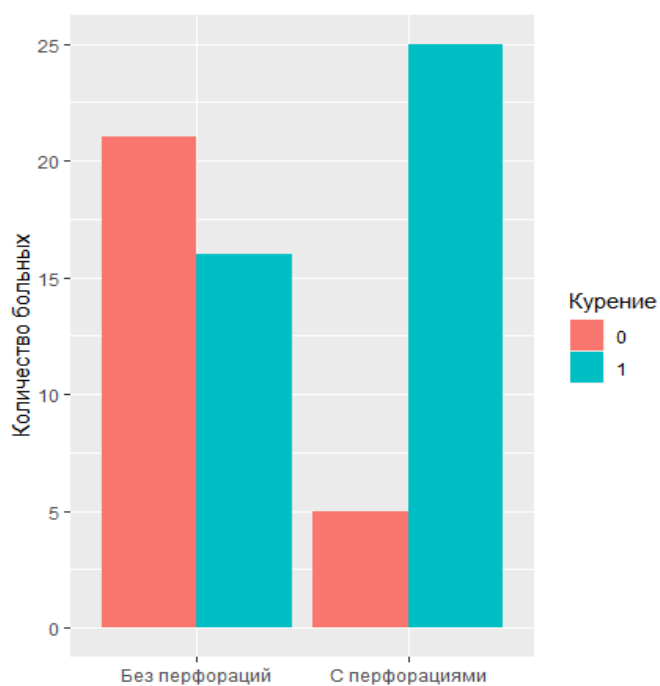


Рисунок 29 – Курящие в исследуемых группах ($p=0,0020$)

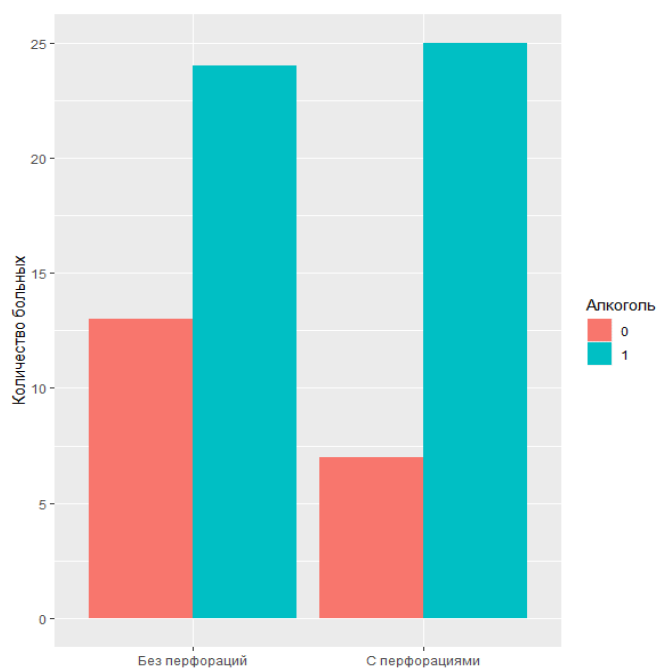


Рисунок 30 – Пациенты, принимающие алкоголь в группах ($p=0,3448$)

При оценке полученных результатов мы понимали, что они основаны на субъективных ответах пациентов. Только представленная в анкетах информация

явилась материалом для изучения. Количество и качество выкуренных сигарет и принятого алкоголя не учитывали.

Таким образом, на основании полученных данных, в исследуемой по психологическим типам группу с риском развития перфорации язвы входят курящие мужчины молодого возраста. Согласно новой классификации ВОЗ, молодыми людьми считаются лица от 25 до 44 лет.

Проведенное тестирование по системе ТОБОЛ распределило пациентов с перфорацией язвы в анамнезе следующим образом: первый блок с адекватным отношением к болезни и высоким уровнем комплаентности – 26 (81,3 %); второй блок с психической дезадаптацией на фоне болезни и низким уровнем комплаентности – 6 (18,7 %). В группе без перфорации язвы 27 (67,5 %) пациентов вошли в первый блок и 13 (32,5 %) — во второй. Несмотря на кажущееся различия по процентам, статистически достоверной разницы по двум группам не получено ($p=0,2954$).

По тестам MMAS-8, среди пациентов с перфорацией язвы выявлены 12 (37,5 %) с 8 баллами и высоким уровнем комплаентности; 17 (53,1 %) с 6–7 баллами и средней комплаентностью; 3 (9,4 %) с баллами менее 6 и низкой комплаентностью. Во второй группе 8 баллов набрали 9 (22,5 %) пациентов, 6–7 баллов — 26 (65,0 %) и 5 (12,5 %) менее 6 баллов. И по тестам MMAS-8 статистически значимых различий нет ($p=0,3777$).

Таким образом, в результате статистической обработки результатов распределение пациентов с высокой и низкой комплаентностью по системе MMAS-8 одинаково в обеих исследуемых группах.

Качество выполнения врачебных рекомендаций и своевременный и полноценный прием курса терапии, как известно, обеспечивает хорошие отдаленные результаты лечения с уменьшением количества рецидивов и повторных осложнений гастродуоденальных язв [130]. У пациентов, прошедших психологические тестирования, мы сравнили уровень комплаентности по системам ТОБОЛ и MMAS-8 с отдаленными результатами по шкале Visick.

Сравнивая систему ТОБОЛ и ММАС-8 между собой по распределению пациентов обеих групп по уровню комплаентности мы не получили статистически достоверной разницы ($p=0,1077$). Это свидетельствует о том, что информативность этих тестов сопоставима. Хорошим подтверждением этому является представленный рисунок 31, где показано, что только у пациентов с высокой комплаентностью по ТОБОЛ имеется 8 баллов по ММАС-8.

Дальнейшее подробное изучение мы проводили внутри группы с перфорациями в анамнезе. Возможное влияние уровня комплаентности на отдаленные результаты по шкале Visick показало отсутствие статистической достоверности с системой ТОБОЛ ($p=0,3903$). Но в 1-ю группу по Visick отличными отдаленными результатами попали только пациенты с высоким уровнем комплаентности, что хорошо видно на представленном рисунке 32. Это демонстрация тенденции, которая при наличии большего количества наблюдений может стать статистически достоверной.

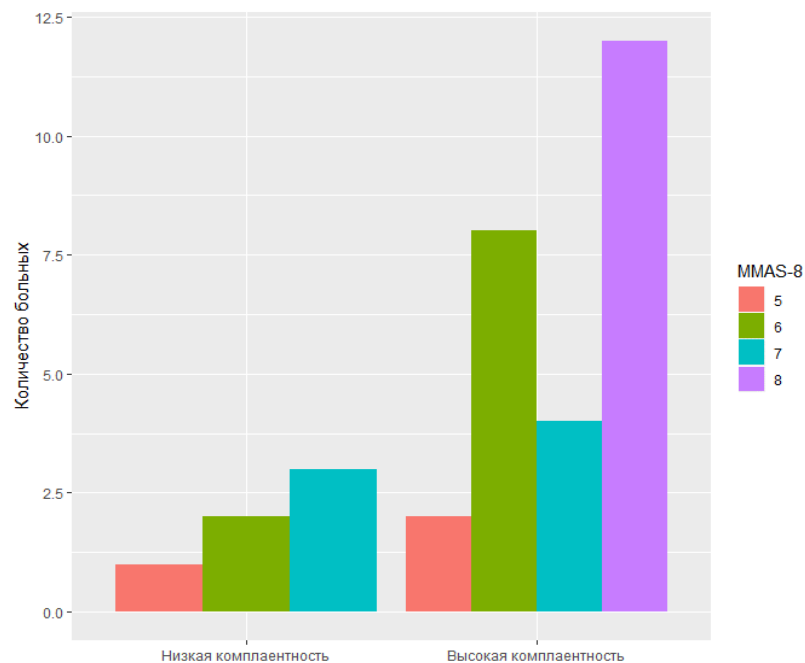


Рисунок 31 – Распределение пациентов по системе ТОБОЛ и ММАС-8

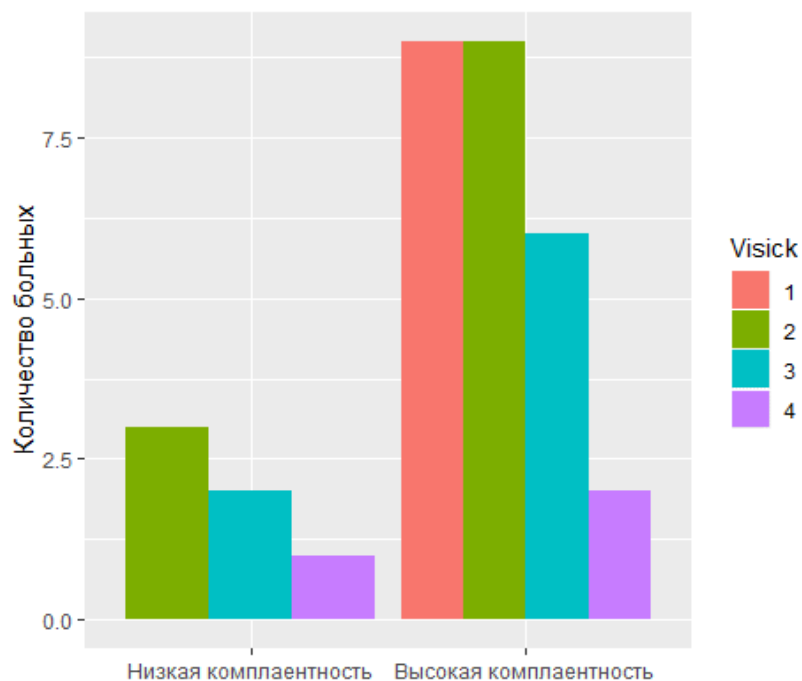


Рисунок 32 – Связь систем ТОБОЛ и Visick ($p=0,3903$)

Получена статистически достоверная связь определения уровня комплаентности по системе MMAS-8 и отдаленными результатами по Visick ($p=0,0461$). Пациенты, выполняющие рекомендации врачей и адекватно реагирующие на свою болезнь в отдаленном периоде оказались преимущественно в 1-й и 2-й группах с отличными и хорошими результатами (рисунок 33). Если больные с низким и средним уровнем комплаентности распределялись по всем группам Visick, то пациенты с высоким уровнем комплаентности только в 1-й и 2-й.

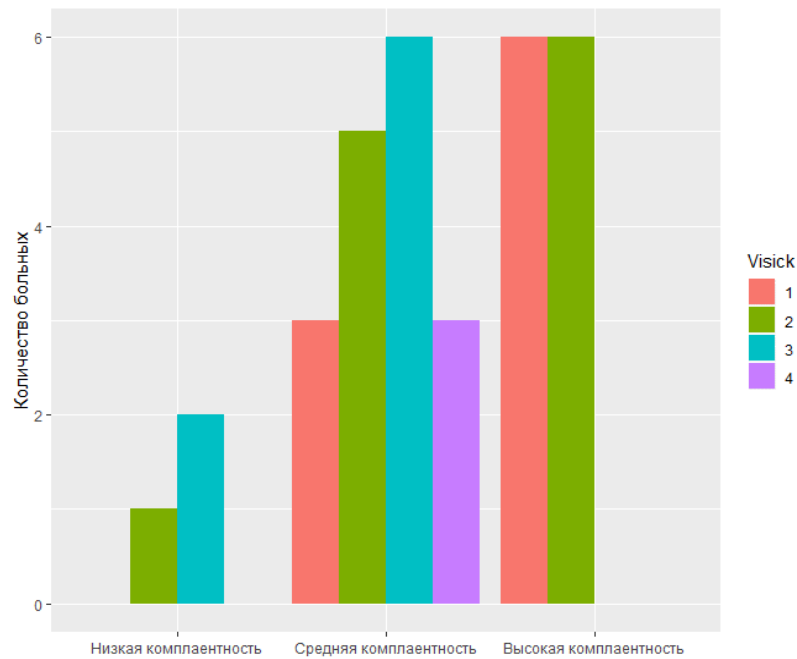


Рисунок 33 – Связь систем MMAS-8 и Visick ($p=0,0461$)

При анкетировании больных мы ввели пункт, где они указывали информацию о выполнении назначенного курса противоязвенной терапии (прошли полностью, частично или вовсе не прошли курс). Полученные со слов пациентов данные мы сопоставили с результатами трех тестов. По системам ТОБОЛ и MMAS-8 получена статистически достоверная связь, $p=0,01155$ и $p=0,00006$ соответственно. Пациенты, которые указали в анкете данные о полноценном проведении курса терапии оказались в группах с высокой комплаентностью. Напротив, практически все больные, честно признавшиеся в частичном прохождении или отсутствии курса терапии, оказались в группе с низким уровнем комплаентности. Статистически недостоверным ($p=0,0674$) оказалось влияние качества приема препаратов на отдаленные результаты по шкале Visick, однако подавляющее большинство больных, вошедших в 1-ю и 2-ю группу с отличными и хорошими результатами, полностью прошли назначенный курс лечения (рисунок 34). Недостоверность результатов, при имеющейся тенденции также может объясняться малым количеством наблюдений.

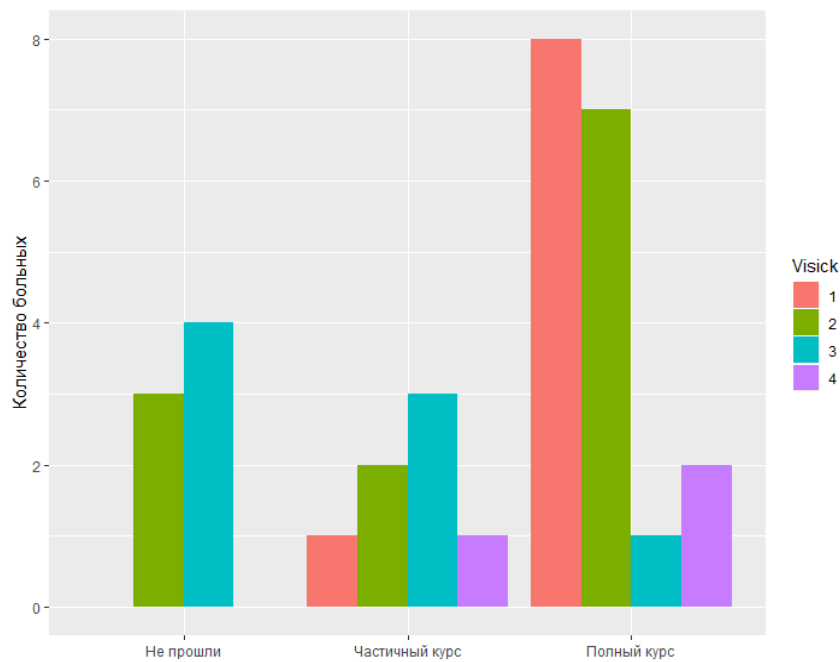


Рисунок 34 – Влияние качества прохождения курса лечения на отдаленные результаты по Visick ($p=0,0674$)

Подводя итоги проведенным психологическим исследованиям, можно констатировать, что подавляющее большинство пациентов, у которых была перфорация пилородуоденальной язвы,— это курящие мужчины молодого возраста (средний возраст – 39,9 года). Согласно тестированию по системе MMAS-8, практически каждый десятый (9,4 %) имеет низкий уровень комплаентности, а по ТОБОЛ 18,7 % из них неадекватно относятся к имеющейся у них болезни и имеют проявления психической дезадаптации. В анкетах 18,8 % из них честно указали, что отказались от приема назначенных препаратов.

По нашим данным, система MMAS-8 и шкала Visick имеют статистически достоверную связь. Практически все пациенты с 8 баллами (высокая комплаентность) вошли в 1-ю и 2-ю группы по Visick с отличными и хорошими результатами. Это очередной раз подтверждает мысль о важности психологического фактора в развитии и течении язвенной болезни. Аналогичные данные получены и другими исследователями, которые указывают, что

«увлечение» только хеликобактерной теорией патогенеза язвенной болезни непозволительно и нельзя забывать психогенное воздействие на это заболевание [157, 381]. При лечении пациентов с пептическими язвами необходимо включать в курс лечения психотропные препараты и консультации психотерапевта [334].

Отдельного внимания заслуживает группа пациентов с низким психосоциальным статусом, которые имеют низкий уровень комплаентности. Невыполнение рекомендаций врача по приему противоязвенных препаратов, злоупотребление алкоголем и табакокурением приводит к ухудшению течения язвенной болезни и развитию повторных осложнений. Мы обнаружили статистически достоверную связь уровня комплаентности по системе MMAS-8 и Visick ($p=0,0461$). Курение является фактором риска развития перфорации пилоробульбарной язвы ($p=0,0020$). Полученные данные совпадают с аналогичными исследованиями других авторов [123, 334, 428]. Именно они составляют основу группы пациентов с плохими отдаленными результатами и повторными осложнениями. С целью профилактики повторных рецидивов болезни и угрожающих жизни осложнений у пациентов этой категории необходимо рассматривать вариант выполнения одной из радикальных операций. Но необходимо обсуждение вопроса о срочности такого вмешательства. Экстренные операции сопровождаются большим количеством осложнений, но надеяться на согласие пациента с низким психосоциальным уровнем, с невысокими показателями комплаентности на плановое хирургическое лечение не приходится. Кроме того, выяснить уровень комплаентности у больного, нуждающегося в экстренной помощи, нет возможности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные многих крупных многоцентровых исследований свидетельствуют о сохраняющемся на уровне 10–20 % перфораций и кровотечений, и снижении этих показателей за последние десятилетия не наблюдается, а по некоторым даже увеличивается [177, 247, 249, 255, 275, 311, 375, 448, 484]. При наличии очевидного прогресса в лечении язвенной болезни и значительном уменьшении частоты рецидивов заболевания при использовании современной противоязвенной терапии, пропорционального уменьшения количества осложнений гастродуоденальных язв не происходит. В России за последние 20 лет отмечается рост количества перфораций с 13,5 до 17,1 на 100 тыс. жителей и превышает этот показатель в Европе в 3 раза [117]. Язвенные кровотечения встречаются от 48 до 160 случаев на 100 тыс. жителей в год с повышением показателей заболеваемости среди мужчин и пожилых людей [421].

Учитывая сохраняющиеся неудовлетворительные эпидемиологические данные, продолжается поиск дополнительных этиологических и патогенетических факторов заболевания. За последние годы происходит рост числа идиопатических, рефрактерных и НР-негативных форм язвенной болезни, когда отсутствуют уже известные причины развития заболевания. Эти формы могут составлять от 12 % до 50 % всех случаев и признаются как одна из причин сохраняющегося количества осложнений [177, 182, 202, 241, 274, 303, 407, 451, 504]. В связи с этим дальнейшее улучшение результатов лечения может быть только при внедрении персонализированных лечебно-диагностических методик, основанных на углубленном изучении патогенеза развития осложнений язв желудка и двенадцатиперстной кишки [303, 311, 375]. Одним из направлений такой тактики является поиск прогностических факторов развития осложнений гастродуоденальных язв. Превентивная терапия, основанная на результатах новых исследований и с учетом фармакогенетики (PGx) уже дает свои клинические и экономические результаты [182, 303, 407, 451, 504]. Перспективным

направлением признается изучение мелатонина и его рецепторов 1-го и 2-го типа, в патогенезе осложнений гастродуоденальных язв, и уже появились работы по прогнозу развития рака легкого и ГЭРБ [41, 85, 86, 236, 257, 357, 394, 492]. Статьи по изучению экспрессии рецепторов мелатонина у пациентов с гастродуоденальными язвами, осложненными кровотечением и перфорацией, единичные [441]. Нами в 2014 году получен патент на оригинальную методику изучения экспрессии рецепторов на гастродуоденальной слизистой оболочке (№ 2487354 от 10 июля 2013 г. «Способ прогнозирования развития осложнений гастродуоденальных язв»).

По результатам наших исследований впервые выявлен более низкий уровень экспрессии активных рецепторов МТ-1 и МТ-2 у пациентов с осложненными язвами ($p < 0,0001$), по сравнению с группой контроля, в которую вошли больные с язвами без осложнений и пациенты без эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. Получены данные, что у пациентов с осложнениями в анамнезе более чем в 5 раз меньше количество активных рецепторов МТ-2, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$). Именно через рецепторы МТ-2 мелатонин реализует свои протективные свойства.

Методом дисперсионного анализа (Eta-squared – Wikiversity) мы получили значение 0,56 (при значениях выше 0,14 влияние сильное), что говорит о значимом влиянии одной переменной на другую. Шансы оказаться в группе риска оценивались при сравнении показателей разных групп. В итоге, при сравнении больных с перфорациями против всех контрольных (с язвами без осложнений и без язв), получили отношение шансов 33,35, с 95 % ДИ от 7,66 до 215,09. Проведенный Cutoff (ROC-curve) анализ с целью выявления групп риска развития осложнений показал, что при отсутствии каких-либо изменений в слизистой оболочке осложнения возможны при достижении соотношения МТ1/МТ2 уровня 1,7 и выше. У пациентов с выявленной язвой пороговым значением соотношения МТ1/МТ2 является 2,03. Превышение этого значения увеличивает риск развития осложнений язвы. Чувствительность метода составляет 80 %, а специфичность 90 % при значении МТ1/МТ2=1,7.

Перспективные исследования, планируемые нашим коллективом, необходимы для более объективной оценки прогностических возможностей данного метода. Перспективой может стать назначение препаратов мелатонина, блокаторов или агонистов рецепторов МТ1 и МТ2 (рамелтеон, агомелатин, циркадин, ТК-301 и тасимелтеон), что особенно актуально при лечении резистентных и идиопатических форм заболевания [161, 362, 450]. Таргетное влияние таких препаратов может стать хорошим дополнением к терапии, как с целью профилактики, так и для лечения пациентов с осложненными язвами.

С ростом идиопатических и рефрактерных форм заболевания вновь стал активно обсуждаться вопрос о влиянии психологического статуса и стресса на развитие гастродуоденальных язв [46, 381]. Особенности психологического состояния пациента, его отношения к болезни, реакция на стресс и комплаентность могут различаться у разных людей вне зависимости от их социально-экономического положения. Полный или частичный отказ от предложенных схем лечения негативно сказывается на результатах лечения. При наличии таких больных процент развития осложнений не будет далее снижаться. Выявление пациентов с неадекватным отношением к болезни и низким уровнем комплаентности признается как еще один путь профилактики и должен влиять на выбор неоперативной и хирургической тактики [46, 63, 97, 123].

Мы определили уровень комплаентности и некоторые факторы риска у больных с перфоративными язвами и выявили ее связь с отдаленными результатами по шкале Visick в модификации Ю.М. Панцырева. В итоге, прием алкоголя не влияет на количество осложнений в виде перфорации ($p=0,3448$), а курение статистически значимо стало фактором риска развития этого осложнения ($p=0,0020$). Согласно тестированию по системе MMAS-8, практически каждый десятый (9,4 %) пациент имеет низкий уровень комплаентности, а по ТОБОЛ 18,7 % из них неадекватно относятся к имеющейся у них болезни и имеют проявления психической дезадаптации. Получена статистически достоверная связь определения уровня комплаентности по системе MMAS-8 и отдаленными результатами по Visick ($p=0,0461$). Пациенты, выполняющие рекомендации

врачей и адекватно реагирующие на свою болезнь, в отдаленном периоде практически все оказались в 1-й и 2-й группах с отличными и хорошими результатами. Для профилактики повторных рецидивов болезни и угрожающих жизни осложнений у пациентов с низким уровнем комплаентности и психической дезадаптацией необходима консультация клинического психолога и обсуждение выполнения одной из радикальных операций.

Результаты лечения больных с осложнениями различаются значительно в зависимости от страны, региона и учреждения, где оказывалась медицинская помощь пациентам с кровотечением или перфорацией [117, 209, 431]. Данные метаанализов и многоцентровых исследований указывают на средний уровень летальности в зарубежных странах (30-дневный, 60-дневный) в пределах 9–15 % [264, 431, 445]. В РФ, по сравнению с 2000 годом, госпитальная летальность при перфоративной язве увеличилась на 4 % и достигла 9,2 % [53, 117]. Послеоперационная летальность у пациентов с язвенными кровотечениями в отдельных регионах РФ варьирует от 10 до 19 % [117]. Ведется поиск причин столь выраженного расхождения результатов лечения пациентов с осложненными гастродуоденальными язвами.

Данные многочисленных метаанализов указывают на то, что в лечении пациентов с язвенными кровотечениями основную роль играет своевременная, квалифицированная и технологически обеспеченная эндоскопическая служба. Нами проведен анализ отдельных показателей лечения пациентов, получавших лечение с диагнозом «язвенное кровотечение» в период с 2011 по 2021 годы. За этот период с диагнозом «язвенное кровотечение» поступили 782 пациента. Из них 283 (36 %) пациента, отнесенных к группам Forrest 1 или 2, выполнялись эндоскопические манипуляции. Умерли 12 пациентов, что составило 1,5 % от числа всех поступивших с диагнозом «язвенное кровотечение». Летальность в группе, где понадобился эндоскопический гемостаз, равнялась 4,3 %. В 13 случаях (4,6 %) в связи с неустойчивым гемостазом или рецидивом кровотечения пациенты оперированы. Во всех остальных случаях (95,4 %) однократные (97,2 %) и повторные (2,8 %) эндоскопические манипуляции привели к

остановке кровотечения. Таким образом, за весь период эндоскопический гемостаз оказался эффективен в 95,4 % случаев.

После реорганизации эндоскопического отделения в 2016 г. с выполнением двухкомпонентного способа гемостаза (инъекционный для визуализации источника кровотечения и электрохирургический либо механический для окончательного гемостаза), отмечается значимое улучшение результатов лечения с резким (в 4 раза) уменьшением количества рецидивов кровотечения и повторных эндоскопий. До 2016 года преобладающим методом остановки кровотечения был инъекционный, периодически в сочетании с аппликацией капрофера. Механический метод использовался лишь в 43 случаях из 114, что составило 37,8 %. После 2016 года механическое клипирование использовалось в 120 эпизодах из 169 (71 %) и добавились современные электрохирургические методы гемостаза. Как следствие более чем в 2 раза (с 8,8 до 3 %) уменьшился процент операций и в 1,5 раза (с 7,0 до 3,6 %) летальности. В период с 2016 по 2021 гг. в 96 % случаев достигнут стойкий эндоскопический гемостаз.

Эти показатели демонстрируют четкую зависимость результатов лечения пациентов с язвенными кровотечениями от наличия в течение всех суток квалифицированного эндоскопического персонала с современным оснащением, применением двухкомпонентного гемостаза и организацией эффективной анестезиологической и реанимационной службы. Имеется связь результатов лечения пациентов с кровотечениями от современных миниинвазивных технологий. Кроме того, достижения современной эндоскопии позволили изменить тактику лечения за последние 20 лет. Выполняется минимальное число экстренных хирургических вмешательств лишь при неэффективности эндоскопического гемостаза. Появилась возможность в плановом порядке после тщательного обследования выбирать необходимый объем операции, если таковая необходима. Таким образом, в лечении следует придерживаться персонализированного подхода.

Тактика лечения пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами в настоящее время находится в начале пути, когда сначала выполняется

минимально инвазивное хирургическое вмешательство, а лишь после него в плановом порядке выбирается персонализированный вариант хирургического вмешательства только нуждающимся в нем пациентам. Анализ публикаций последнего десятилетия показал сохраняющуюся дискуссию о выборе объема и метода лечения перфоративных язв. Разногласия объясняются неудовлетворенностью непосредственными и отдаленными результатами лечения как минимального (ушивание, оментопластика), так и расширенного (резекция желудка, иссечение язв и ваготомия) хирургического вмешательства [3, 47, 62, 89, 99, 280, 338, 400, 466, 474, 510]. По различным причинам лапароскопические операции выполняют очень редко. Процент использования этой технологии за рубежом варьирует от 4 до 18 % [156, 171, 431]. Средняя частота лапароскопических операций в Российской Федерации, равняется 10,7 %. В то же время более сложную лапароскопическую холецистэктомию при остром холецистите выполняют 65 % пациентов [117]. Как показывает статистика, самыми распространенными операциями являются ушивание, оментопластика или оментопексия по Грэму, их выполняют в 85–95 % случаев [116, 122, 226, 320, 360, 383, 472]. Этот минимальный объем может быть выполнен при помощи эндовидеохирургических технологий, и целью исследований для улучшения непосредственных и отдаленных результатов должна стать именно эта, самая многочисленная группа. Поиск причин ухудшения показателей отдаленного периода и их устранение, а также доказательства безопасности и эффективности лапароскопических вмешательств остаются актуальными. По опубликованным данным, по-прежнему причиной редкого использования лапароскопических операций являются сомнения в эффективности санации брюшной полости и надежности эндошва [54, 57, 61, 84, 140, 143, 185, 312, 325].

Остается довольно много противоречий при обсуждении патогенеза перитонита, развивающегося при прободении язвы и методов его лечения. В публикациях имеются разногласия по результатам микробиологических исследований в зависимости длительности заболевания и срокам выполнения расширенных операций и лапароскопических вмешательств. По одним данным,

позже 6 часов уровень микробного загрязнения становится критическим, а по другим — это время увеличивается до 48 часов от момента перфорации [133, 140, 181, 188, 231, 298, 324, 379]. Многими авторами, в том числе и результатами наших исследований, доказано, что в начале развития перитонит носит абактериальный характер. Различия заключаются лишь в сроках инфицирования содержимого брюшной полости и видах обнаруженных микроорганизмов [75, 145, 235, 387]. Инфицирование брюшной полости происходит после развития пареза в результате транслокации микроорганизмов через паретичную стенку кишки. Путем посевов в перитонеальный выпот колоний *E. coli* ATCC 25922 или *St. aureus* ATCC 25923 (стандартных музейных штаммов из американской коллекции) нами доказано, что экссудат не создает препятствий для размножения микробов в брюшной полости. В результате обнаружен бурный рост колоний во всех посевах.

Для выявления причин развития пареза кишки у пациентов с перфоративными язвами мы выполнили биохимические исследования перитонеального выпота у 39 больных с перфоративной пилоробульбарной язвой. По нашим данным, нейтрализация кислоты происходит практически мгновенно. Во всех случаях фиксирована нейтральная или слабощелочная реакция. При таких значениях рН пепсин не может быть активным, а для трипсина и его аналогов такая среда является оптимальной. Все дальнейшие исследования были направлены на выявления активности именно трипсина. В итоге только в 7 (17,9 %) из 39 биохимических исследований обнаружена протеолитическая активность перитонеального содержимого. У этих же пациентов отсутствовала антипротеолитическая активность выпота. При этом в шести случаях из семи были прикрытые перфорации, забор материала производился через короткое время после ЭГДС и разгерметизации перфорационного отверстия, когда еще не наступила инактивация протеолитических ферментов, поступающих из желудка и двенадцатиперстной кишки. В 82 % случаев в экссудате брюшной полости больных с перфоративной пилоробульбарной язвой активные ферменты не выявлялись, а напротив, обнаруживалось высокое антипротеазное действие

перитонеального содержимого. По данным электрофореза обнаружили преобладание α_1 - и α_2 -глобулинов в экссудате. Впервые сделан вывод, что именно эти белки, синтезирующиеся в печени, являются основой антипротеолитической системы при развитии такого перитонита. При истощении количества защитных белков, особенно у пациентов с печеночной недостаточностью, следует ожидать быстрого прогрессирования перитонита. Не случайно одним из маркеров неблагоприятного течения перитонита у пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами в последнее время признано содержание сывороточного альбумина, основной синтез которого происходит в печени. Его снижение ниже 37 г/л является статистически значимым фактором риска [208, 392, 427, 483].

Прогрессирование перитонита отмечается при преобладании агрессивных факторов с исходом в парез кишки, после чего происходит транслокация микроорганизмов в свободную брюшную полость и ее массивное инфицирование. При своевременной нейтрализации повреждающих агентов перитонит не прогрессирует, что наблюдается при прикрытых перфорациях и неоперативном лечении. Время развития пареза и повышения степени инфицирования индивидуально, но в момент присоединения внутрипросветной кишечной микрофлоры к патологическому процессу появляются характерные изменения содержимого брюшной полости. Экссудат становится слизеподобным, отмечаются толстые пленки фибрина, а в посевах обнаруживаются *Peptostreptococ. spp.* и *Bacteroides spp.*

С учетом полученных данных и выявленной стадийности перитонита при перфорации гастродуоденальных язв возможно объяснить факт невыраженной интоксикации у подавляющего большинства этих больных. До присоединения микробного фактора интоксикация объясняется лишь биологически активными веществами, выделяющиеся вслед за биохимическим повреждением брюшины [160, 169, 293]. По нашим данным, средний показатель МИП после лапароскопических операций равнялся 7,28 (SD = 3,77), а после традиционных – 9,35 (SD = 5,7), что имеет статистически достоверную разницу ($p=0,0013$).

Имеющиеся различия обусловлены тем, что в группе после традиционных операций больных с баллами более 21 было значительно больше. Так, при лапароскопических операциях, когда проводится отбор пациентов, доля больных с баллами выше 21 составляла 1,5 %, а в группе традиционных — 6,7 %.

Таким образом, исходя из полученных нами результатов, можно сделать вывод, что в подавляющем большинстве случаев санацию брюшной полости необходимо выполнять изотоническим раствором хлорида натрия, который, в отличие от большинства антисептиков, не усиливает степень повреждения уже страдающего эндотелия. Антисептики оказывают повреждающее действие на воспаленную в результате «биохимического ожога» брюшину и могут изменять рН в кислую сторону, что приведет к активизации и пепсиноподобных ферментов, что значительно усилит повреждение. Санация лапароскопическим методом достаточно эффективна. Это подтверждается нашими клиническими результатами. После 138 лапароскопических операций и санации брюшной полости теплым изотоническим раствором хлорида натрия случаев прогрессирования перитонита и образования внутрибрюшных абсцессов не было.

Одним из важных факторов, влияющих на отдаленный результат лечения пациентов с перфоративными язвами, является рубцовая деформация пилоробульбарной зоны с дуоденостазом, дуоденогастральным рефлюксом, что способствует частым рецидивам и осложненному течению язвенной болезни [22, 35, 200, 404]. Учитывая, что самой распространенной операцией является ушивание перфорации, необходимо помнить о возможных нарушениях нормальной функции пилоробульбарной зоны после вмешательства. Сама хирургическая манипуляция может стать причиной рецидивов язв и повторных осложнений [222]. Важное значение имеет шовный материал, используемый для наложения шва. Доказано, что инородное тело в зоне перфорации приводит к рецидивированию пептических язв, а также к развитию их осложнений [28, 35, 278]. Необходим поиск баланса между необходимостью обеспечить надежную герметичность шва с уменьшением риска несостоятельности и стремлением к наложению более прецизионного шва для минимизации развития

грубого рубцово-спаечного процесса. Проводя аналогию с раневым процессом, для нормальной регенерации нужны условия для заживления первичным натяжением без формирования грубой рубцовой ткани. В связи с этим гистологические исследования, направленные на изучения краев язв, приобретают особую актуальность. Имеющиеся в публикациях редкие исследования направлены преимущественно на оценку периульцерозного вала и его клеточного состава с целью определения объема иссечения язвы и имеют несколько противоречивый характер [15, 77, 112].

Мы провели гистологические исследования, где сравнили морфологическую картину перфоративных пилоробульбарных язв и язв, осложненных кровотечением и пенетрацией, с целью выявления факторов, влияющих на заживление. По результатам проведенных исследований обнаружен ряд различий в сравниваемых группах. Перфоративные язвы всегда сопровождалась выраженными сосудистыми изменениями, но с минимальным четко ограниченным слоем некроза, который не превышал 1,5 мм. Определяется четкая зональность (некроз – грануляционная ткань – неизменная ткань органа, включая мышечный слой). В основной группе преобладают плазмоциты с обилием эозинофилов, в контрольной группе – лимфоциты. При перфорации по периферии язвенного дефекта ткани стенки желудка и двенадцатиперстной кишки (мышечный слой, слизистая оболочка) изменены минимально, определялся отек и неравномерное полнокровие. В 80 % наблюдений основной группы фиброз в мышечном слое желудка и ДПК отсутствовал. Морфологические изменения в язвенном дефекте желудка и ДПК наблюдений контрольной группы были достаточно стереотипны. Однозначно выделялись четыре зоны. Первый (верхний) слой представлен гомогенными бесструктурными некротическими массами с фибрином, слизью, обилием нейтрофилов и примесью макрофагов (CD68⁺). Второй слой – фибриноидный некроз, который неравномерно увеличивался от 1 до 2 мм. Третий слой состоял из грануляционной ткани с обилием тонкостенных новообразованных сосудов. В этой зоне отмечалась лимфо-плазмочитарная инфильтрация различной выраженности. Четвертый слой был представлен

соединительной тканью различной степени зрелости, частично с участками гиалинизации.

С точки зрения заживления язвы после ушивания и формирования грубого рубца наиболее интересными оказались результаты исследования пролиферативной активности (по Ki67), которая в основной группе составила около 45 %. Экспрессия Ki67 была выявлена на протяжении от поверхностных отделов слизистой оболочки до донных отделов желез. Выявленные изменения делают возможным деликатное заживление язв при прецизионном сближении краев перфорации. В краях язвенного дефекта без перфорации отмечалась неравномерная очаговая пролиферация желез, индекс пролиферативной активности составил в среднем 20 % и менее, выявлялась мозаичная экспрессия Ki67 в эпителии желез. В последних наблюдалась кишечная метаплазия, в большей степени ее гиперпролиферативный вариант. При хронических язвах на фоне фиброза возникает нарушение микроциркуляторного русла, появляются зоны обедненного кровотока, что в совокупности с продолжающимся действием этиологического фактора приводит к нарастанию ишемии и соответственно прогрессированию фиброза. Полученная дополнительная информация о состоянии края перфорационного отверстия и окружающих тканей при перфоративных язвах должна стать основой более «смелого» поведения хирургов и более широкого использования лапароскопического однорядного шва.

Результаты гистологического исследования нашли отражение в клинических проявлениях. Из 130 лапароскопических операций с наложением однорядного прецизионного шва в 2 случаях (1,5 %) случилась несостоятельность шва. В контрольной группе (n=150) с традиционными операциями и двухрядным швом несостоятельность также была у 2 больных, что составило 1,3 %. Статистической разницы по количеству несостоятельств нет ($p=0,2$). Для изучения влияния различных швов на отдаленные результаты мы обследовали 111 больных по шкале Visick в модификации Ю.М. Панцырева. В группе, где использовался однорядный шов, число пациентов с отличными результатами было на 15,3 % больше, чем при использовании двухрядного. Повторные

осложнения, потребовавшие хирургического лечения, случились у 8 пациентов (7,2 %). У 3 (2,7 %) из них показанием к операции стал стеноз пилоробульбарной зоны, у 2 (1,8 %) была повторная перфорация язвы. Еще 3 (2,7 %) пациента оперированы в связи с упорным рецидивирующим течением болезни.

Эндоскопическое исследование выполнено 50 больным в отдаленном послеоперационном периоде (через 1 год). В результате при ЭГДС эрозивно-язвенные поражения выявлены в 34,5 % случаев после наложения однорядного шва, из них 6 (20,7 %) – это рецидив язвы. После использования двухрядного шва нерассасывающейся нитью и эрозии, и язвы обнаружены в 61,9 % случаев (23,8 % – эрозии и 38,1 % – язвы). Выявленная разница статистически достоверна ($p < 0,05$). При этом после ушивания однорядным швом процент выявленных рецидивных язв даже меньше, чем в группе неоперированных пациентов (20,7 и 37,7 % соответственно).

После использования однорядного шва выраженной рубцовой деформации выявлено не было ни в одном случае. Более того, в 3 случаях (9,7 %) рубцовой деформации пилородуоденальной зоны не выявлено вовсе. В 20 (64,5 %) наблюдениях отмечалась умеренная деформация, а в 8 (25,8 %) — незначительная. В группе больных после ушивания двухрядным швом у 14 (56 %) пациентов выявлена умеренная, у 5 (20 %) незначительная деформация пилоробульбарной зоны. В 6 (24 %) случаях при эндоскопическом исследовании определялась выраженная рубцовая деформация, а у одного больного в дне рецидивной язвы обнаружена шовная нить. Выявленная разница в выраженности деформации в сравниваемых группах статистически достоверна ($p < 0,05$).

Таким образом, выраженная рубцовая деформация выявлена только в группе, где при ушивании использовался двухрядный шов и нерассасывающийся шовный материал. Увеличения количества несостоятельности после однорядного ушивания не происходит, но степень рубцовой деформации меньше, число рецидивов язв уменьшается, количество хороших и отличных результатов по Visick больше. По результатам наших исследований, использование

однорядного шва рассасывающейся нитью необходимо признать методом профилактики рецидивов язвенной болезни и повторных осложнений.

Основываясь на собственных исследованиях, мы выполняем лапароскопические операции у пациентов с перфоративными пилоробульбарными язвами. Частота конверсии в начале освоения методики равнялась 5,8 %, далее она снизилась до 2,2 %. В итоге приобретенный опыт позволил выполнить лапароскопическое вмешательство с ушиванием перфорации у 97,8 % больных. Необходимо отметить, что в дежурную бригаду обязательно включали опытного хирурга, владеющего техникой лапароскопических операций.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что эффективность оперативного вмешательства при лапароскопических операциях совпадает с таковым при традиционных вмешательствах. Частота несостоятельности эндовидеохирургического шва не отличается от таковой при лапаротомии. Лапароскопия не уступает лапаротомии по качеству санации брюшной полости вне зависимости от сроков заболевания. Общая частота осложнений практически на 10 % больше после традиционных операций. Полученные нами результаты должны стать стимулом к более широкому применению лапароскопической техники при лечении пациентов с перфоративными язвами. За 2019 год в России из 20 тысяч пациентов с перфоративной гастродуоденальной язвой только 1 800 (10,7 %) оперированы лапароскопическим методом [117]. На основе проведенных нами биохимических, гистологических исследований и полученных клинических результатов, можно рекомендовать более частое использование лапароскопических операций у таких пациентов.

Таким образом, выполнение предложенных нами лечебно-профилактических мер на всех этапах оказания помощи пациентам с пилоробульбарными язвами, осложненными кровотечением и перфорацией, приводят к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения. Раннее выявление групп риска по изучению экспрессии рецепторов МТ-1 и МТ-2 мелатонина и назначение превентивной терапии является перспективой снижения

числа пациентов с осложненными язвами. Рациональное использование современных эндоскопических технологий улучшает показатели лечения больных с язвенными кровотечениями. Лапароскопические операции с ушиванием перфорации однорядным прецизионным швом и санацией изотоническим раствором хлорида натрия приводит к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения. Выявление пациентов с низким уровнем комплаентности и психической дезадаптацией в послеоперационном периоде, является показанием к коррекции терапии с учетом осмотра клинического психолога и обсуждению дальнейшей хирургической тактики.

ВЫВОДЫ

1. Ушивание перфорации является наиболее частой операцией у пациентов с прободными пилоробульбарными язвами и для улучшения результатов лечения необходимо использовать прецизионный однорядный шов рассасывающейся нитью. Гистологические, иммуногистохимические и клинические исследования обосновывают надежность этого шва, а при его использовании уменьшается степень рубцовой деформации пилоробульбарной зоны, снижается число эрозивно-язвенных поражений слизистой.
2. Ведущими факторами агрессии при перитоните, вызванном перфорацией гастродуоденальных язв, являются трипсин и его аналоги, в меньшей степени соляная кислота, а инактивация обеспечивается α_2 -макроглобулинами. Учитывая полученные данные санацию брюшной полости целесообразно производить лапароскопически физиологическим раствором, что минимизирует дополнительные повреждения брюшины и приводит к улучшению результатов лечения.
3. Мелатонину отводится важное место в патогенезе гастродуоденальных кровотечений и перфораций. Протективные или агрессивные свойства мелатонина реализуются через активные MT1 и MT2 рецепторы на слизистой. Разработанная методика определения уровня экспрессии MT1 и MT2 рецепторов мелатонина имеет высокую чувствительность, специфичность и может применяться в клинической практике.
4. У пациентов с осложненными язвами отличается количество активных рецепторов мелатонина по сравнению с группой контроля. Снижение количества MT2 рецепторов и повышение соотношения MT1/MT2 более 2,0 позволяет отнести больных с пилоробульбарной язвой в группу риска развития кровотечения и перфорации. Выявленным группам необходим тщательный амбулаторный мониторинг и проведение превентивной терапии.

5. Низкий уровень комплаентности по системе MMAS-8 у пациентов после ушивания перфорации напрямую коррелирует с плохими отдаленными результатами по шкале Visick. Каждый девятый пациент с перфоративными язвами имеет низкую комплаентность, что диктует необходимость включения в схему противоязвенной терапии рекомендаций клинического психолога.
6. Лечение пациентов с язвами, осложненными кровотечением и перфорацией, при помощи современных эндовидеохирургических технологий с учетом выявленных патогенетических факторов приводит к снижению количества рецидивов и числа операций у пациентов с кровотечениями, улучшению показателей раннего и отдаленного послеоперационного периода после лапароскопического ушивания перфорации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При лечении пациентов с прободными пилородуоденальными язвами целесообразно накладывать прецизионный однорядный шов рассасывающийся лигатурой. Санацию брюшной полости необходимо выполнять при помощи теплого изотонического раствора хлорида натрия, что приводит к улучшению непосредственных результатов лечения.

Операции пациентам с перфоративными пилоробульбарными язвами целесообразно выполнять при помощи современной эндовидеохирургической техники, что улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Оказание помощи больным с язвенными кровотечениями необходимо проводить в центрах, где имеется скоординированная работа материально-технически обеспеченных эндоскопических отделений и ОРИТ с соблюдением современных стандартов.

С целью прогноза развития осложнений гастродуоденальных язв необходимо проведение исследований рецепторного статуса и соотношение мелатониновых рецепторов МТ1 и МТ2. В группах риска необходимо превентивное усиление терапии.

Всем пациентам с осложненными гастродуоденальными язвами целесообразно выполнять психологические тестирования, а для определения дальнейшей тактики лечения учитывать рекомендации клинического психолога.

Пациентам с низким уровнем комплаентности, при выявлении НР-негативных, резистентных и идиопатических форм заболевания необходимо ставить показания к выполнению плановых радикальных вмешательств в специализированных центрах с индивидуальным подбором объема операции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведение проспективных исследований для определения прогностических возможностей экспрессии рецепторов МТ-1 и МТ-2 открывает дополнительные возможности с назначением пациентам групп риска превентивной терапии, включающей агонистов или антагонистов мелатониновых рецепторов. Таргетное влияние таких препаратов может стать хорошим дополнением к терапии, как с целью профилактики, так и для лечения, и снизит количество осложнений ГДЯ.

Полученная гистологическая и ИГХ-информация о состоянии края перфорационного отверстия при перфоративных язвах и биохимические особенности перитонита должны стать основой более «смелого» поведения хирургов и более широкого использования лапароскопии с наложением прецизионного однорядного эндовидеохирургического шва. Шов должен быть надежным и герметичным, но не создавать условия для возникновения грубых рубцово-спаечных процессов с исходом в нарушения моторики в пилоробульбарной зоне. Впоследствии этот фактор может стать еще одной причиной рецидивирования язв. Полученные нами непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с осложненными ГДЯ при рациональном использовании современных эндоскопических технологий доказывают улучшение показателей.

Психологический портрет пациента должен влиять на выбор тактики лечения пациента с язвенной болезнью и ее осложнений. Помимо включения в план обследования консультации клинического психолога с дополнением неоперативного лечения, необходимо ставить вопрос о выполнении определенной категории балльных радикальных хирургических вмешательств.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Апра	– антипротеолитическая активность
ГДЯ	– гастродуоденальные язвы
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
ИГХ	– иммуногистохимический
МИП	– мангеймский индекс перитонита
MT-1	– рецепторы мелатонина 1-го типа
MT-2	– рецепторы мелатонина 2-го типа
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПААГ	– полиакриламидный гель
Пра	– протеолитическая активность
ПЯ	– перфоративная язва
ПЯТ	– противоязвенная терапия
ЭГДС	– эндоскопическая гастродуоденоскопия
ЯБ	– язвенная болезнь
ВАННА	– N- α -бензоил-DL-аргинин-p-нитроанилид
PGx	– фармакогеномика

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная инфекция и сепсис / Б.Р. Гельфанд, А.И. Кириенко, М.Д. Дибиров, Н.Н. Хачатрян // Инфекции в хирургии. – 2017. – Т. 15, № 3-4. – С. 1-27.
2. Аксенова, Н.Н. Маннгеймский перитонеальный индекс в прогнозировании послеоперационных осложнений у больных перитонитом / Н.Н. Аксенова, Ф.Р. Ахмеров, М.В. Малеев // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 32-36.
3. Актуальные проблемы хирургического лечения постгастрорезекционных синдромов / А. Черноусов, Т. Хоробрых, М. Зубарева [и др.] // Врач. – 2019. – № 6. – С. 3-9.
4. Алкогольный эпизод в этиопатогенезе прободных язв / В.Н. Никитин, В.Л. Полуэктов, Е.А. Заблоцкая, С.Г. Клипач // РМЖ. – 2017. – № 28. – С. 2048-2052.
5. Анисимов, В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике / В.Н. Анисимов. – Санкт-Петербург: Система, 2007. – 40 с.
6. Антропов, И.В. Прогнозирование агрессивности течения перитонита у пациентов с перфоративной язвой двенадцатиперстной кишки : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Антропов И.В – Самара, 2018. – 22 с.
7. Бабушкин, Ф.Г. Ушивание прободных гастродуоденальных язв «П»-образными серозно-мышечными швами : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Бабушкин Ф.Г. – Ижевск, 2004. – 23 с.
8. Баглаенко, М.В. Моторно-эвакуаторные нарушения желудка после оперативного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Баглаенко М.В. – Москва, 2005. – 130 с.

9. Бактериологические особенности перитонита при перфоративных гастродуоденальных язвах / Ю.М. Стойко, С.И. Перегудов, А.А. Курьгин, И.Н. Есютин // Вестник хирургии им.И.И. Грекова. – 2001. – № 4. – С. 50-53.
10. Барон, Дж.Х. Гастроэнтерология : пер. с англ. / Дж.Х. Барон, Ф.Г. Муди. – Москва: Медицина, 1988. – Т. 1. – 98 с.
11. Бенедикт, В.В. Функциональное состояние желудка после ваготомии и коррекция некоторых постваготомических нарушений / В.В. Бенедикт // Хирургия. – 1991. – № 3. – С. 52-57.
12. Бизюк, А.П. Применение интегративного теста тревожности (ИТТ) : методические рекомендации / А.П. Бизюк, Л.И. Вассерман, Б.В. Иовлев. – Санкт-Петербург, 1997. – 23 с.
13. Блащенкова, С.А. Определение групп пациентов с атрофическим гастритом для эндоскопической резекции слизистой с использованием математического моделирования / С.А. Блащенкова, Д.К. Тюмиков, Н.Н. Савченков // ЭиКГ. – 2014. – Т. 112, № 12. – С. 48-48.
14. Борисов, А.Е. Сравнительный анализ отдаленных результатов после лапароскопического и открытого ушивания перфоративных язв / А.Е. Борисов, В.П. Акимов, Ю.Е. Веселов // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции. Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2006. – № 1. – С. 32.
15. Булгин, Д.В. Патоморфология стенки желудка при хронической язве с позиций стромально-сосудистых взаимоотношений (гистологическое и иммуногистохимическое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15 / Булгин Д.В. – Саратов, 2004. – 12 с.
16. Вавринчук, С.А. Современные аспекты хирургического лечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки : монография / С.А. Вавринчук, П.М. Косенко, Д.С. Чернышов. – Хабаровск: Ред.-изд. центр ИПКСЗ, 2013. – 241 с. – ISBN 978-5-98247-050-8.

17. Васендин, Д.В. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения / Д.В. Васендин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 55, № 3. – С. 171-178.
18. Вассерман, Л.И. Психодиагностическая шкала для оценки уровня социальной фрустрированности / Л.И. Вассерман // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 1995. – № 2. – С. 73-79.
19. Вачев, А.Н. Выбор объема операции при сочетании перфорации язвы двенадцатиперстной кишки с другим осложнением язвенной болезни / А.Н. Вачев, В.К. Корытцев, И.В. Антропов // Хирургия. – 2013. – № 11. – С. 29-31.
20. Веремеенко, К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородов, А.И. Кизим. – Киев: Здоровья, 1988.– 200 с.
21. Вознесенская, Л.А. Продукция мелатонина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Вознесенская Л.А. – Москва, 1998. – 27 с.
22. Волков, О.В. Новый метод клапанной пилородуоденопластики при лечении перфоративных пилородуоденальных язв / О.В. Волков, И.З. Козлов, С.Ф. Алекперов // Вестник хирургии. – 1996. – Т. 155, № 2. – С. 90-92.
23. Горбань, В.В. Особенности взаимосвязей гастродуоденальной микрогемодинамики с желудочной секрецией и моторикой при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.В. Горбань // Микроциркуляция и патология гастродуоденальной слизистой оболочки при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. – Воронеж: «Ритм», 2018. – С. 89-116.
24. Деларю, В.В. Комплаентность: клинический, социологический и психологический подходы в ее оценке / В.В. Деларю, Е.Г. Вершинин // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 55, № 3. – С. 100-102.

25. Дергачев, Б.П. К вопросу о классификации рубцово-язвенной деформации луковицы двенадцатиперстной кишки по данным эндоскопии / Б.П. Дергачев // Военно-медицинский журнал. – 1982. – № 4. – С. 54-55.
26. Диагностика и лечение сочетанного рубцово-язвенного стеноза у больных с перфоративной язвой двенадцатиперстной кишки при органосохраняющих операциях / П.М. Косенок, С.А. Вавринчук, Н.И. Бояринцев, Г.Д. Сунозова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 22-26.
27. Дряженков, И.Г. Клинические и морфологические аспекты осложненных гастродуоденальных язв : дис. ... д-а мед. наук : 14.00.27 / Дряженков И.Г. – Москва, 2005. – 295 с.
28. Еремина, Е.Ю. Особенности функционального состояния тонкой кишки у больных с осложненным течением язвенной болезни / Е.Ю. Еремина, М.И. Литюшкина // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 36, № 1. – С. 34-38.
29. Еще раз к вопросу о дренировании брюшной полости / В.П. Земляной, Б.В. Сигуа, Б.П. Филенко [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2018. – № 4. – С. 86-88.
30. Жернакова, Н.И. Клиническая нейроиммуноэндокринология язвенной болезни у людей пожилого возраста : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.53 / Жернакова Н.И. – Санкт-Петербург, 2009. – 247 с.
31. Иванов, Н.А. Лапароскопическое ушивание перфоративных гастродуоденальных язв с использованием протекторного шва : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Иванов Н.А. – Москва, 2013. – 25 с.
32. Ивашкевич, Г.А. Некоторые вопросы патогенеза и лечения острого гнойного перитонита / Г.А. Ивашкевич // Вестник хирургии. – 1972. – № 9. – С. 30-33.
33. Ивашкевич, Г.А. Происхождение интоксикации при гнойном перитоните / Г.А. Ивашкевич, Г.П. Вуив, А.С. Химка // Хирургия – 1977. – № 11. – С. 74-77.
34. Ивашкин, В.Т. Лечение язвенной болезни: новый век – новые достижения – новые вопросы / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина // РМЖ. – 2002 – Т. 4. – С. 1-4.
35. Интраоперационные исследования гастродуоденального перехода после ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки / Г.К. Карипиди,

- В.А. Авакимян, С.В. Авакимян [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – Т. 148, № 6. – С. 42-46.
36. Интраоперационный способ диагностики характера микрофлоры при распространенном перитоните / А.Н. Вачев, В.К. Корытцев, И.В. Антропов [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2017. – № 6. – С. 150-153.
37. Иовлев, Б.В. Шкала для психологической экспресс-диагностики уровня невротизации : методические рекомендации / Б.В. Иовлев, Э.Б. Карпова, А.Я. Вукс. – Санкт-Петербург, 1999. – 29 с.
38. Исламова, Е.А. Особенности клиники, диагностики, лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов различного возраста : дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04 / Исламова Е.А. – Волгоград, 2010. – 316 с.
39. Канарейцева, Т.Г. Клинико-морфологические особенности рефлюкс-гастрита у больных язвенной болезнью до и после оперативных вмешательств / Т.Г. Канарейцева, Е.Я. Мигунова // Архив патологии. – 1985. – № 5. – С. 77-80.
40. Карипиди, Г.К. Патолого-анатомические структуры надстенотической части двенадцатиперстной кишки и гастродуоденального перехода / Г.К. Карипиди // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – Т. 123, № 9. – С. 94-98.
41. Кветной, И.М. Каждая клетка из клетки / И.М. Кветной // Самарские судьбы. – 2010. – № 11. – С. 76-83.
42. Кирсанов, И.И. Видеолапароскопия в диагностике и лечении пациентов с перфоративными язвами 12-перстной кишки и желудка : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Кирсанов И.И. – Москва, 2011. – 90 с.
43. Клинико-экспериментальное обоснование возможности определения рецепторов мелатонина в мононуклеарных клетках крови человека / Д.Ю. Семенов, А.Г. Тоноян, И.А. Степнов [и др.] // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2009. – № 1. – С. 18-20.

44. Клинический протокол диагностики и лечения перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки / Экспертный совет РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. – 2015. – 37 с.
45. Князкин, И.В. Экстрапениальный мелатонин в процессе старения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.53 / Князкин И.В. – Санкт-Петербург, 2008. – 40 с.
46. Колотилова, М.Л. Нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза язвенной болезни / М.Л. Колотилова, Л.Н. Иванов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, № 7-8. – С. 10-16.
47. Корнаева, В.Н. Отдаленные результаты ушивания перфоративной пилородуоденальной язвы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Корнаева В.Н. – Нальчик, 2012. – 22 с.
48. Кригер, А.Г. Эндогенная интоксикация при перитоните / А.Г. Кригер, А.А. Линденберг // Вестник хирургии. – 1985. – № 3. – С. 130-133.
49. Крылов, Н.Н. Мангеймский индекс перитонита – критерий выбора оперативного вмешательства при перфоративной дуоденальной язве / Н.Н. Крылов, О.В. Бабкин, Д.О. Бабкин // Хирургия. – 2016. – № 7. – С. 18-22.
50. Крылов, Н.Н. Перфоративная язва: патоморфоз, коллизии и тренды / Н.Н. Крылов, Д.А. Винничук // Врач. – 2012. – № 1. – С. 15-20.
51. Крюкова, Т.Л. Опросник способов совладания (адаптация методики WCQ) / Т.Л. Крюкова, Е.В. Куфтык // Журнал практического психолога. – 2007. – № 3. – С. 93-112.
52. Кукош, М.В. Перфоративная язва. Отдаленные результаты / М.В. Кукош, Н.К. Разумовский, В.А. Трухалев // Журнал Медиаль. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 8-9. – <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17789803>.
53. Кулиджанов, А.Ю. Диффузная эндокринная система и клеточное обновление эпителиоцитов желудка в этиопатогенезе и прогнозировании течения

- язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / Кулиджанов А.Ю. – Самара, 2003. – 244 с.
54. Кулумбегов, Г.Р. Перфорация как осложнение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: структура заболеваемости, результаты диагностики и экстренного хирургического лечения / Г.Р. Кулумбегов, А.Ш. Ирасханов, У.С. Беслекоев // International scientific review of the problems and prospects of modern science and education : сборник трудов конференции, 29-30 января 2018 г. – Boston, USA, 2018. – С. 147-149.
55. Кунешов, К.Р. Лечение осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: современные тенденции в терапевтической и хирургической практике / К.Р. Кунешов // Мировая наука. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 43-46.
56. Ларичев, А.Б. Приоритеты эндовидеохирургии в лечении распространенного гнойного перитонита с субкомпенсированной полиорганной дисфункцией / А.Б. Ларичев, Е.Ж. Покровский // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 1. – С. 089-092.
57. Левчук, А.Л. Сравнительная характеристика результатов лечения больных с перфоративными гастродуоденальными язвами / А.Л. Левчук, А.Э. Абдуллаев // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 4-2. – С. 42-46.
58. Лейбов, М.И. Перфоративная и кровоточащая гастродуоденальная язва: клиничко-иммунологические особенности течения : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Лейбов М.И. – Самара, 2005. – 188 с.
59. Леонтьев, Д.А. Тест смысложизненных ориентаций (СЖО) / Д.А. Леонтьев. – Изд-во «Смысл», 1999. – 36 с.
60. Лобанков, В.М. Популяционная хирургическая активность при язвенной болезни и ее составляющие / В.М. Лобанков // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 5. – С. 74-82.
61. Лубянский, В.Г. Малоинвазивные энжохирургические методы лечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки / В.Г. Лубянский, Н.Б. Омаров // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 4. – С. 52.

62. Лупальцов, В.И. К вопросу о хирургическом лечении неосложненной гастродуоденальной язвы / В.И. Лупальцов // Хирургия Украины. – 2016. – Т. 59, № 3. – С. 1014.
63. Любская, Л.А. Клинико-функциональные особенности и проблемы терапии больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, перенесших перфорацию язвы : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Любская Л.А. – Москва, 2015. – 30 с.
64. Майстренко, Н.А. Хирургическое лечение язвы двенадцатиперстной кишки / Н.А. Майстренко, К.Н. Мовчан. – Санкт-Петербург: Гиппократ, 2000. – 360 с. – ISBN 5-8232-0215-6.
65. Малиновская, Н.К. Роль мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта / Н.К. Малиновская, С.И. Рапопорт // Мелатонин в норме и патологии. – Москва: Медпрактика, 2004. – С. 102-113.
66. Малоинвазивная хирургия перфоративных дуоденальных язв (Обзор литературы) / И.Г. Мутагасимов, А.И. Баранов, В.В. Серебренников [и др.] // Хирургическая практика. – 2013. – № 4. – С. 4-10.
67. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н.К. Малиновская, Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт [и др.] // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 1. – С. 5-11.
68. Мелатонин и заболевания желудочно-кишечного тракта / А.А. Опарин, О.Е. Шаповалова, Ю.И. Двояшкина, Н.В. Лаврова // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 68-72.
69. Мелатонин: теория и практика / А.Ю. Беспярых, В.Я. Бродский, О.В. Бурлакова [и др.]; под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голиченкова. – Москва: ИД «МЕДПРАКТИКА"М», 2009. – 99 с.
70. Мелатонин: язвенная болезнь и сезоны / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81, № 9. – С. 17-21.

71. Место лечебной эндоскопии в комплексном лечении больных с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями / Ю.А. Селезнев, Р.С. Баширов, С.Р. Баширов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2010. – № 1. – С. 48-51.
72. Методика для психологической диагностики типов отношения к болезни : методические рекомендации / Л.И. Вассерман, А.Я. Вукс, Б.В. Иовлев, Э.Б. Карпова. – Ленинград, 1987. – 38 с.
73. Мехдиев, А.Г. оглы Диагностика и лечение рецидивных постваготомных язв двенадцатиперстной кишки, желудка и желудочно-кишечного анастомоза : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Мехдиев, А.Г. оглы. – Москва, 2008. – 134 с.
74. Мигунов, А.А. Хирургическое лечение перфоративных гастродуоденальных язв с применением полимерной сетки (экспериментально-клиническое исследование) : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Мигунов А.А. – Курск, 2009. – 103 с.
75. Микробиологические и биохимические особенности перитонита при перфоративной гастродуоденальной язве / Л.В. Поташов, В.В. Васильев, П.П. Бельтюков [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 6. – С. 33-37.
76. Микрофлора тонкой кишки у больных с перфоративными дуоденальными язвами / А.А. Курыгин, В.И. Кочеровец, С.И. Перегудов, Г.И. Синенченко // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – № 4. – С. 20-24.
77. Морфологическое обоснование объема иссекаемой ткани при операции по поводу перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки / А.Н. Вачёв, А.А. Козлов, П.А. Сухачёв [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 2. – С. 21-24.
78. Национальные клинические рекомендации «Прободная язва» / В.П. Сажин, П.Г. Бронштейн, О.В. Зайцев [и др.] // Приняты на XII Съезде хирургов России «Актуальные вопросы хирургии», 7-9 октября 2015 г. – Ростов-на-Дону, 2015. – 37 с.

79. Неотложная хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки : учебное пособие для системы послевуз. подгот. врачей / А.Е. Борисов, В.П. Земляной, В.П. Акимов, А.К. Рыбкин. – Санкт-Петербург: Человек, 2002 (Тип. ОАО Светоч). – 48 с. – ISBN 5-93339-044-5.
80. Непосредственные и отдаленные результаты лапароскопического ушивания перфоративных дуоденальных язв / С.Г. Шаповальянц, С.А. Чернякевич, Е.Д. Федоров [и др.] // Актуальные вопросы эндоскопической хирургии : тезисы III Международной конференции. – Москва, 2008. – http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?id=244&event_id=4.
81. Нерешённые вопросы оперативного лечения осложнённых язв желудка и двенадцатиперстной кишки / М.И. Лыткин, А.А. Курыгин, И.А. Ерюхин, [и др.] // Вестник хирургии. – 1988. – № 9. – С. 3-6.
82. Никитин, В.Н. Двухуровневый непрерывный шов в лечении больных прободной пилородуоденальной язвой / В.Н. Никитин, С.Г. Клипач // РМЖ. – 2016. – № 23. – С. 1566-1569.
83. Нуриахметов, Р.Р. Биофизическое и морфологическое обоснование выбора шовного материала при операциях на двенадцатиперстной кишке : экспериментально-клиническое исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Нуриахметов Р.Р. – Уфа, 2012. – 22 с.
84. Омаров, Н.Б. Результаты хирургического лечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки с применением миниинвазивных технологий : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Омаров Н.Б. – Барнаул, 2014. – 24 с.
85. Осадчук, М.А. Диффузная нейроэндокринная система: общебиологические и гастроэнтерологические аспекты / М.А. Осадчук, В.Ф. Киричук, И.М. Кветной. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 1996. – 128 с.
86. Особенности экспрессии рецепторов мелатонина второго типа эпителиоцитами пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О.А. Карпович, Т.Т. Штабинская, В.И. Шишко, Я.А. Колодзейский //

- Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 26-34.
87. Острый перитонит : клинические рекомендации / Е.Г. Григорьев, Г.А. Кривцов, Л.Л. Плоткин [и др.]. – МЗ РФ, 2017. – 91 с.
88. Отдаленные результаты лечения больных с перфорацией язвы двенадцатиперстной кишки / В.К. Корытцев, А.А. Козлов, В.Ю. Щербатенко, С.С. Сскупченко // Аспирантский вестник Поволжья. –2017. – № 5-6. – С. 50-52.
89. Отдаленные результаты радикальных органосохраняющих операций в лечении перфоративных гастродуоденальных язв у больных пожилого и старческого возраста / Ю.С. Винник, Н.А. Чайкин, А.Н. Аксютенко [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 21-28.
90. Отдаленные результаты ушивания перфоративных пилородуоденальных язв / Л.В. Поташов, Д.Ю. Семенов, Д.Г. Ушвердидзе [и др.] // Вестник хирургии. – 2005. – Т. 164, № 5. – С. 40-42.
91. Панцырев, Ю.М. Ваготомия при осложненных дуоденальных язвах / Ю.М. Панцырев, А.А. Гринберг. – Москва: Медицина, 1979. – 85 с.
92. Патент № 2451491 Российская Федерация, С1. Способ выбора методики лапароскопического ушивания перфоративной язвы желудка и 12-перстной кишки : № 2011110905/14 : заявл. 23.03.2011 : опубл. 27.05.2012 / Ярцев П.А., Гуляев А.А., Левитский В.Д.; заявитель Государственное учреждение здравоохранения Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы. – Бюл. № 15.
93. Патент № 2655295 Российская Федерация, А61В 17/00. Способ ушивания перфоративного отверстия «змеевидным» асептическим непрерывным швом : № 2017122891 : заявл. 28.06.2017 : опубл. 24.05.2018 / Никитин В.Н., Полуэктов В.Л.; заявитель ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

94. Перитонит в современной абдоминальной хирургии / С.Н. Стяжкина, И.А. Овечкина, Л.Ч. Шакирова, Г.Ф. Хабибуллина // International Scientific Review. – 2017. – Т. 35, № 4. – С. 98-102.
95. Перитонит, как одна из основных причин летальных исходов / Н.Д. Томнюк, Е.П. Данилина, А.Н. Черных [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 10. – С. 81-84.
96. Перфоративные гастродуоденальные язвы: взгляд на проблему выбора оперативного лечения / П.В. Гарелик, О.И. Дубровщик, И.С. Довнар, И.Т. Цилиндзь // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 321-325.
97. Плотникова, Е.Ю. Психосоматические гастроэнтерологические проблемы в IV Римских критериях / Е.Ю. Плотникова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 3-4. – С. 71-77.
98. Полуэктов, В.Л. Пластическое устранение перфорации при осложненных пиллородуоденальных язвах / В.Л. Полуэктов, В.Н. Никитин, С.Г. Клипач // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2018. – Т. 21, № 1(64). – С. 49-55.
99. Почему следует отказаться от операции простого ушивания язвы двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией? / А.Н. Вачев, В.К. Корытцев, И.В. Антропов, В.Ю. Щербатенко // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2018. – № 3. – С. 41-44.
100. Природа пареза кишечника при остром гнойном перитоните / Г.А. Ивашкевич, И.Г. Голык, Е.А. Юрмин, В.Г. Муха // Вестник хирургии.– 1974. – № 5. – С. 55-57.
101. Прободная язва : клинические рекомендации / Российское общество хирургов. – 2020. – URL: <http://xn----9sdbbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/probodnaja-jazva-versija-oktjabr-2020-goda.html>.
102. Прогнозирование осложнений хронической дуоденальной язвы методом определения соотношения рецепторов мелатонина в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки / З.Х. Османов, Д.Ю. Семенов, А.П. Богданов

- [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 4. – С. 17-21. – doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-17-21.
103. Промежуточные результаты анализа регистра пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Н.В. Соловьева, В.В. Репина, И.А. Воробьев, Л.В. Чеснокова // Медицинская наука и образование Урала. – 2010. – Т. 11, № 3(63). – С. 130-133.
104. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля : пособие для врачей и психологов / Л.И. Вассерман, О.Ф. Ерышев, Е.Б. Клубова [и др.]. – Санкт-Петербург, 1998. – 48 с.
105. Психологическая диагностика отношения к болезни : пособие для врачей / Л.И. Вассерман, Б.В. Иовлев, Э.Б. Карпова, А.Я. Вукс. – Санкт-Петербург, 2005. – 33 с.
106. Рабочие гипотезы улучшения отдаленных результатов операции по поводу прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Л. Мартынов, В.Н. Рулев, А.Г. Семенов [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – Т. 52, № 1. – С. 48-55.
107. Распространенный перитонит: эволюция методов хирургического лечения / И.С. Малков, В.А. Филиппов, В.Н. Коробков, М.Р. Тагиров // Практическая медицина. – 2017. – Т. 107, № 6. – С. 46-48.
108. Результаты хирургического лечения больных разлитым фибринозным перитонитом, осложненным тяжелым абдоминальным сепсисом / Ф.В. Галимзянов, Т.М. Богомягкова, М.И. Прудков, М.А. Лазарева // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 28-32. – <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2014-1-1-28-32>.
109. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А.М. Осадчук, М.А. Осадчук, Е.А. Исламова, И.М. Кветной // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 4. – С. 19-24.

110. Ромащенко, П.Н. Хирургическое лечение и реабилитация больных перфоративной язвой двенадцатиперстной кишки / П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, П.А. Сидорчук // Российский биомедицинский журнал. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 755-769.
111. Самсонов, В.А. Клиническая патоморфология осложнений язвенной болезни / В.А. Самсонов. – Петрозаводск, 1966. – 81 с.
112. Сидорчук, П.А. Выбор варианта хирургического лечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Сидорчук П.А. – Санкт-Петербург, 2015. – 24 с.
113. Симонян, К.С. Перитонит / К.С. Симонян. – Москва: Медицина, 1971. – 294 с.
114. Совцов, С.А. Выбор способа лечения прободной гастродуоденальной язвы / С.А. Совцов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 11. – С. 41-45.
115. Соринов, А.Н. Об определении общей протеолитической активности биологических жидкостей / А.Н. Соринов, В.А. Филлов // Лабораторное дело. – 1967. – № 5. – С. 304.
116. Сорока, А.К. Рациональная диагностика и варианты лечения перфоративной пилородуоденальной язвы у лиц молодого возраста / А.К. Сорока // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 3. – С. 3-7.
117. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации / А.Ш. Ревешвили, А.В. Федоров, В.П. Сажин, В.Е. Оловянный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 3. – С. 88-97.
118. Сочетание перфорации и кровотечения при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.А. Авакимян, Г.К. Карипиди, С.В. Авакимян [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 6. – С. 7-11.
119. Сочетание эндоскопических методов в диагностике и хирургическом лечении перфоративной дуоденальной язвы / М.Е. Тимофеев,

- С.Г. Шаповальянц, А.И. Михалев [и др.] // Хирургия. – 2016. – № 3. – С. 32-39.
120. Сочетанные осложнения язвы двенадцатиперстной кишки и их хирургическое лечение / С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин, Г.И. Синенченко [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 6. – С. 12-15.
121. Спорные вопросы перитонита / А.В. Костырной, О.Ю. Гербали, Д.Е. Воронков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 81-84. – <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2015-2-81-84>.
122. Сравнительная оценка результатов лапароскопического и открытого ушивания перфоративных гастродуоденальных язв, осложненных распространенным перитонитом / А.В. Сажин, Г.Б. Ивахов, Е.А. Страдымов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 3. – С. 13-21. – <https://doi.org/10.17116/hirurgia202003113>.
123. Степанищева, Л.А. Психоэмоциональный статус и «адаптационные заболевания» у больных язвенной болезнью в Уральском федеральном округе / Л.А. Степанищева, А.С. Сарсенбаева, Н.В. Фаттахова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Т. 111, № 11. – С. 14-18.
124. Тактика хирургического лечения больных с сочетанными осложнениями язв двенадцатиперстной кишки в экстренной хирургии / А.И. Чернооков, Я.А. Наумов, А.В. Яковченко [и др.] // Анналы хирургии. – 2010. – № 2. – С. 11-18.
125. Тарасенко, С.В. Сравнительная оценка отдаленных результатов простого ушивания перфоративной язвы и резекции желудка / С.В. Тарасенко, О.В. Зайцев // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2010. – Т. 3. – С. 120-124.
126. Техника лапароскопического ушивания перфоративных пилородуоденальных язв / Л.В. Поташов, В.В. Васильев, В.М. Савранский [и др.] // Вестник хирургии. – 1999. – Т. 158, № 5. – С. 62-65.

127. Тимофеев, М.Е. Лапароскопические и внутрипросветные эндоскопические вмешательства в лечении urgentных заболеваний органов брюшной полости : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Тимофеев М.Е. – Москва, 2017. – 48 с.
128. Трефоиловые факторы – новые маркеры мукозального барьера желудочно-кишечного тракта / А.В. Шестопалов, А.С. Дворников, О.В. Борисенко, А.В. Тутельян // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 39-46.
129. Трофимов, А.В. Нейроэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта в моделях преждевременного старения / А.В. Трофимов, И.В. Князькин, И.М. Кветной. – Санкт-Петербург: ДЕАН, 2005. – 208 с.
130. Трухалев, В.А. Качество жизни пациентов после ушивания перфоративной язвы / В.А. Трухалев, М.В. Кукош, Г.И. Гомозов // Медицинский альманах. – 2013. – Т. 30, № 6. – С. 204-208.
131. Трухалев, В.А. Отдаленные результаты ушивания перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / В.А. Трухалев, Г.И. Гомозов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=11243>.
132. Тубашов, В.В. Результаты лапароскопического ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки в комбинации с современной противоязвенной терапией в послеоперационном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Тубашов В.В. – Москва, 2010. – 20 с.
133. Турантаева, Е.П. Особенности перитонита при перфоративной язве двенадцатиперстной кишки и методы хирургического лечения / Е.П. Турантаева, Р.Л. Ли // Современные проблемы науки и образования. – 2004. – № 2. – С. 157-158.
134. Тюльтяева, Л.А. Социальный стресс как фактор риска возникновения заболеваний органов пищеварения у населения разного возраста / Л.А. Тюльтяева, Т.П. Денисова // Журнал социологии и социальной антропологии. – 2015. – Т. 18, № 1.– С. 139-145.
135. Фадеев, П.А. Язвенная болезнь / П.А. Фадеев. – Москва: Оникс, 2009. – 127 с.

136. Хананова, А.Н. Перспективы применения мелатонина в терапии различных психических расстройств (обзор литературы) / А.Н. Хананова, Ю.В. Быков, Р.А. Беккер // В мире научных открытий. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 131-149.
137. Хими́на, И.Н. Оценка эндоскопической картины состояния слизистой оболочки и морфологических критериев у пациентов с язвой и рубцовой деформацией желудка и двенадцатиперстной кишки при проведении узкоспектральной эндоскопии с оптическим увеличением в сравнении с традиционной технологией диагностики / И.Н. Хими́на, А.Н. Трифанов, К.А. Разикин // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 85, № 65. – С. 528-537.
138. Хирургическая помощь в Российской Федерации: информационно-аналитический сборник / Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ; под ред. А.Ш. Ревитшвили. – Москва, 2018. – 136 с.
139. Хирургическая тактика при перфоративных гастродуоденальных язвах / М. Тимербулатов, Д.И. Мехдиев, Ш.В. Тимербулатов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 6. – С. 22-26.
140. Хисамутдинова, Р.И. Особенности хирургической тактики при прободных гастродуоденальных язвах на современном этапе (клинико-экспериментальное исследование) : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Хисамутдинова Р.И. – Уфа, 2019. – 120 с.
141. Хомец, Е.В. Анализ возрастных, половых, локализационных кластеров впервые выявленных язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ситуационным приемом алкоголя / Е.В. Хомец, А.Л. Коркин, С.В. Гасанова // Научный медицинский вестник Югры. – 2017. – Т. 13-14, № 3-4. – С. 12-15.
142. Цурко, В.В. НПВП – что изменилось за последние 10 лет? / В.В. Цурко, О.А. Шавловская, Н.М. Фокина // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2014. – № 27. – С. 1980.
143. Чернявский, С.С. Видеоассистированное ушивание перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки с использованием системы монодоступа :

- автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Чернявский С.С. – Кемерово, 2015. – 22 с.
144. Чечулин, Е.С. Подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в историческом аспекте / Е.С. Чечулин. // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – Т. 91, № 1. – С. 83-86.
145. Чубовский, А.И. Перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Чубовский // Colloquium-journal. – 2019. – Т. 28, № 4-1. – С. 28-30.
146. Шлоба, А.Ф. Определение соединений аммиака в перитонеальном содержимом / А.Ф. Шлоба // Хирургия. – 1977. – № 4. – С. 24-29.
147. Шмелев, А.Г. Психодиагностика личностных черт / А.Г. Шмелев. – Санкт-Петербург, 2002. – 480 с.
148. Эндовидеохирургия в лечении перитонита (обзор литературы) / В.С. Шабунин, Д.В. Матвеев, П.В. Кудрявцев [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2013. – № 2. – С. 58-66.
149. Эндоскопические подходы к лечению эзофагогастродуоденальных кровотечений / В.М. Савельев, В.П. Сажин, В.А. Юрищев [и др.] // Материалы Второго съезда хирургов ЮФО. – Пятигорск, 2009. – С. 95.
150. Язвенная болезнь : клинические рекомендации / Д.Н. Андреев, Е.К. Баранская, С.Г. Бурков [и др.]. – Российское общество колоректальных хирургов, 2019. – 37 с.
151. Язвенная болезнь. Факторы, влияющие на качество жизни : монография / Л.В. Волевач, А.Ш. Нафикова, Л.В. Габбасова [и др.]. – Тамбов: Консалтинговая компания. Юком, 2019. – 100 с.
152. Язвенные гастродуоденальные кровотечения : клинические рекомендации / Российское общество хирургов. – Москва-Воронеж, 2013. – 9 с.
153. A bacteriological study of perforated duodenal ulcers / N. Shinagawa, M. Muramoto, S. Sakurai [et al.] // Jpn J. Surg. – 1991. – Vol. 21, № 1. – P. 1-7. – doi: 10.1007/BF02470859.

154. A case of *Candida krusei* peritonitis secondary to duodenal perforation due to Candidaduodenitis / A. Cascio, M. Bartolotta, A. Venneri [et al.] // *Mycopathologia*. – 2011. – Vol. 171. – P. 51Y55.
155. A comparative study of risk of pneumonia and mortalities between nasogastric and jejunostomy feeding routes in surgical critically ill patients with perforated peptic ulcer / S.C. Wu, P. Hsieh, Y.W. Chen [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 7. – P. e0219258. – doi: 10.1371/journal.pone.0219258.
156. A comparison of short-term outcomes between laparoscopic and open emergent repair of perforated peptic ulcers / D.L. Davenport, W.R. Ueland, S. Kumar [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 764-772. – doi: 10.1007/s00464-018-6341-7.
157. A fekélybetegség és a stressz [Peptic ulcer disease and stress] / L. Herszényi, M. Juhász, E Mihály, Z. Tulassay // *Orv. Hetil.* – 2015. – Vol. 156, № 35. – P. 1426-1429. – doi: 10.1556/650.2015.30249.
158. A multicenter prospective study on the prevalence of *Helicobacter pylori*-negative and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-negative idiopathic peptic ulcers in Japan / T. Kanno, K. Iijima, Y. Abe [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 842-848. – doi: 10.1111/jgh.12876.
159. A Population-Based Cohort Study Examining the Long-term Risk of Repeated Surgery in Non-*Helicobacter pylori*-Infected PPU Patients Who Underwent Simple Closure / S.C. Wu, W.T. Chen, C.H. Muo [et al.] // *J. Gastrointest Surg.* – 2020. – Vol. 24, № 11. – P. 2587-2595. – doi: 10.1007/s11605-019-04442-3.
160. A randomized comparison of acute phase response and endotoxemia in patients with perforated peptic ulcers receiving laparoscopic or open patch repair / J.Y. Lau, S.Y. Lo, E.K. Ng [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1998. – Vol. 175, № 4. – P. 325-327. – doi: 10.1016/s0002-9610(98)00006-3.
161. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs / M. Emet, H. Ozcan, L. Ozel, M. Yayla // *Eurasian J. Med.* – 2016. – Vol. 48, № 2. – P. 135-141. – doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.0267.

162. A 10-Year Review of Surgical Management of Complicated Peptic Ulcer Disease From a Single Center: Is Laparoscopic Approach the Future? / E.A. Agaba, T. Klair, O. Ikedilo, P. Vemulapalli // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* – 2016. – Vol. 26, № 5. – P. 385-390. – doi: 10.1097/SLE.0000000000000312.
163. Abougergi, M.S. The in-hospital mortality rate for upper GI hemorrhage has decreased over 2 decades in the United States: a nationwide analysis / M.S. Abougergi, A.C. Travis, J.R. Saltzman // *Gastrointest Endosc.* – 2015. – Vol. 81, № 4. – P. 882-888.e1. – doi: 10.1016/j.gie.2014.09.027.
164. Activation of human monocytes by the pineal hormone melatonin / K.M. Morrey, J.A. McLachlan, C.D. Serkin, O. Bakouche // *J. Immunol.* – 1994. – Vol. 153. – P. 2671-2680.
165. Advances in laparoscopy for acute care surgery and trauma / M. Mandrioli, K. Inaba, A. Piccinini [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 668-680. – doi: 10.3748/wjg.v22.i2.668.
166. Ahmed, S. Helicobacter pylori And Duodenal Ulcer: Systematic Review Of Controversies In Causation / S. Ahmed, Y.M. Belayneh // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 12. – P. 441-447. – doi: 10.2147/CEG.S228203.
167. Ajao, O.G. The evolution of surgical procedures in the management of duodenal and gastric ulcers / O.G. Ajao, B.T. Ugwu // *West Afr. J. Med.* – 2013. – Vol. 32, № 3. – P. 159-162.
168. Aihara, E. Trefoil Factor Peptides and Gastrointestinal Function / E. Aihara, K.A. Engevik, M.H. Montrose // *Ann. Rev. Physiol.* – 2017. – Vol. 79. – P. 357-380. – doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105447.
169. Amerson, J.R. The amylase concentration in serum and peritoneal fluid following acute perforation of gastroduodenal ulcers / J.R. Amerson, J.M. Howard, K.D. Vowles // *Ann. Surg.* – 1958. – Vol. 147, № 2. – P. 245-250. – doi: 10.1097/00000658-195802000-00015.
170. Amini, A. Duodenal Perforation / A. Amini, R.A. Lopez // *StatPearls.* – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553084>.

171. An evaluation of the epidemiology, management and outcomes for perforated peptic ulcers across the North of England over 15 years: A retrospective cohort study / C.H. Johnson, R.C. McLean, I. McCallum [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2019. – Vol. 64. – P. 24-32. – doi: 10.1016/j.ijssu.2019.03.005.
172. Antroduodenectomy with Gastroduodenal Anastomosis: Salvage Emergency Surgery for Complicated Peptic Ulcer Disease--Results of a Double Institution Study of 35 Patients / N. Chereau, M.M. Chandeze, C. Tantardini [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 539-545. – doi: 10.1007/s11605-015-3050-6.
173. Antroduodenectomy with gastro-duodenostomy (Billroth I technique) for perforated duodenal peptic ulcer / H. Najah, G. Godiris-Petit, S. Nouillet [et al.] // *J. Visc. Surg.* – 2017. – Vol. 154, № 4. – P. 279-285. – doi: 10.1016/j.jviscsurg.2017.05.010.
174. Apostolov, N. Kliniko-bakteriologichen analiz na ostriia peritonit pri operirani za perforirali stomashno-duodenalni iazvi [Clinico-bacteriological analysis of acute peritonitis in patients operated on for perforated gastroduodenal ulcers] / N. Apostolov, Z. Zlatanov, L. Panaïotova // *Khirurgiia (Sofiia)*. – 1984. – Vol. 37, № 3. – P. 199-206.
175. Araújo, M.B. Etiopathogenesis of peptic ulcer: back to the past? / M.B. Araújo, P. Borini, R.C. Guimarães // *Arq. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 51, № 2. – P. 155-161. – doi: 10.1590/s0004-28032014000200016.
176. Are G protein-coupled receptor heterodimers of physiological relevance?--Focus on melatonin receptors / A. Levoye, R. Jockers, M.A. Ayoub [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2006. – Vol. 23, № 1-2. – P. 419-426. – doi: 10.1080/07420520500521863.
177. Are Patients with Perforated Peptic Ulcers Who are Negative for *Helicobacter pylori* at a Greater Risk? / R.K. Rasane, C.B. Horn, A.A. Coleoglou Centeno [et al.] // *Surg. Infect. (Larchmt)*. – 2019. – Vol. 20, № 6. – P. 444-448. – doi: 10.1089/sur.2018.249.

178. Asanasak, P. The case series of peritonitis due to perforated peptic ulcer: How does conservative management play role? / P. Asanasak // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2019. – Vol. 58. – P. 74-76.
179. Aspirin-induced peptic ulcer and genetic polymorphisms / A. Shiotani, T. Sakakibara, M. Nomura [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 25, Suppl. 1. – P. S31-4. – doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06212.x.
180. Assessment of PULP score in predicting 30-day perforated duodenal ulcer morbidity, and comparison of its performance with Boey and ASA, a retrospective study / T. Saafan, W. El Ansari, O. Al-Yahri [et al.] // *Ann. Med. Surg. (Lond).* – 2019. – Vol. 42. – P. 23-28. – doi: 10.1016/j.amsu.2019.05.001.
181. Association between Poor Sleep Quality and Subsequent Peptic Ulcer Recurrence in Older Patients with Mild Cognitive Impairment: Examining the Role of Social Engagement / B. Fang, S. Yang, R. Xu, G. Chen // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 2188.
182. Association of IL-1B+3954 and IL-1RN Polymorphisms in Chronic Gastritis and Peptic Ulcer / M. Motamedi Rad, M. Rezaeishahmirzadi, S. Shakeri [et al.] // *Iran J. Public. Health.* – 2018. – Vol. 47, № 9. – P. 1364-1370.
183. Association of interleukin 1 gene family polymorphisms with duodenal ulcer disease / M.A. García-González, A. Lanas, P.H. Savelkoul [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol. 134, № 3. – P. 525-531. – doi: 10.1111/j.1365-2249.2003.02325.x.
184. Bakteriologicheskaia kharakteristika peritonita pri probodnykh gastroduodenal'nykh iazvakh [Bacteriologic characteristics of peritonitis in perforated peptic ulcers] / V.D. Fedorov, VIa Mints, A.M. Nikitin [et al.] // *Khirurgiia (Mosk).* – 1970. – Vol. 46, № 10. – P. 21-26.
185. Bakteriologicheskie osobennosti peritonita pri perforativnykh gastroduodenal'nykh iazvakh [Bacteriological features of peritonitis in perforative gastroduodenal ulcer] / I.M. Stoïko, S.I. Peregudov, A.A. Kurygin, I.N. Esiutin // *Vestn Khir m I I Grek.* – 2001. – Vol. 160, № 4. – P. 50-53.

186. Beek, M.A. Maagperforatie bij Oost-Europese arbeidsmigranten [Gastric perforation in Eastern European economic migrants] / M.A. Beek, A.G.L. Bodelier, R.M.P.H. Crolla // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2019. – Vol. 163. – P. D3518.
187. Benzocyclobutane, benzocycloheptane and heptene derivatives as melatonin agonists and antagonists / A. Tsotinis, P.A. Afroudakis, P.J. Garratt [et al.] // *Chem. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. 2238-2243. – doi: 10.1002/cmdc.201402122.
188. Bergström, M. Self-expandable metal stents as a new treatment option for perforated duodenal ulcer / M. Bergström, J.A. Arroyo Vázquez, P.O. Park // *Endoscopy.* – 2013. – Vol. 45, № 3. – P. 222-225. – doi: 10.1055/s-0032-1325885.
189. Bertleff, M.J. Laparoscopic correction of perforated peptic ulcer: first choice? A review of literature / M.J. Bertleff, J.F. Lange // *Surg. Endosc.* – 2010. – Vol. 24, № 6. – P. 1231-1239. – doi: 10.1007/s00464-009-0765-z.
190. Bertleff, M.J. Perforated peptic ulcer disease: a review of history and treatment / M.J. Bertleff, J.F. Lange // *Dig Surg.* – 2010. – Vol. 27. – P. 161-169.
191. Bielefeldt, K. From isochymia to gastroparesis: proposed mechanisms and preferred management of dyspepsia over the centuries / K. Bielefeldt // *Dig. Dis. Sci.* – 2014. – Vol. 59, № 6. – P. 1088-1098. – doi: 10.1007/s10620-014-3144-0.
192. Boey, J. Bacteria and septic complications in patients with perforated duodenal ulcers / J. Boey, J. Wong, G.B. Ong // *Am. J. Surg.* – 1982. – Vol. 143, № 5. – P. 635-639. – doi: 10.1016/0002-9610(82)90182-9.
193. Buck, D.L. Accuracy of clinical prediction rules in peptic ulcer perforation: an observational study / D.L. Buck, M. Vester-Andersen, M.H. Møller // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47, № 1. – P. 28-35. – doi: 10.3109/00365521.2011.639078.
194. Buck, D.L. Influence of body mass index on mortality after surgery for perforated peptic ulcer / D.L. Buck, M.H. Møller // *Br. J. Surg.* – 2014. – Vol. 101, № 8. – P. 993-999. – doi: 10.1002/bjs.9529.

195. Buck, D.L. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer / D.L. Buck, M. Vester-Andersen, M.H. Møller // *Br. J. Surg.* – 2013. – Vol. 100, № 8. – P. 1045-1049. – doi: 10.1002/bjs.9175.
196. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update / A.F. Peery, E.S. Dellon, J. Lund [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 143. – P. 1179-1187.
197. Candida albicans aggravates duodenal ulcer perforation induced by administration of cysteamine in rats / T. Nakamura, M. Yoshida, H. Ishikawa [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 749Y756.
198. Candida peritonitis due to peptic ulcer perforation: incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility to fluconazole and amphotericin B / S.C. Lee, C.P. Fung, H.Y. Chen [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 44. – P. 23Y27.
199. Candidiasis, a rare cause of gastric perforation: a case report and review of literature / F.I. Ukekwe, C. Nwajiobi, M.O. Agbo [et al.] // *Ann. Med. Health Sci. Res.* – 2015. – Vol. 5. – P. 314Y316.
200. Cellular and molecular mechanisms of gastric ulcer healing. Is the quality of mucosal scar affected by treatment? / A. Tarnawski, K. Tanoue, A.M. Santos, I.J. Sarfeh // *Scand J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 210. – P. 9-14. – doi: 10.3109/00365529509090261.
201. Chan, K.H. A molecular and chemical perspective in defining melatonin receptor subtype selectivity / K.H. Chan, Y.H. Wong // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, № 9. – P. 18385-18406. – doi: 10.3390/ijms140918385.
202. Chang, Y.W. Non-Helicobacter pylori, Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Peptic Ulcer Disease / Y.W. Chang // *Korean J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 67, № 6. – P. 313-317. – doi: 10.4166/kjg.2016.67.6.313.
203. Changes in the histology and function of gastric mucosa and in Helicobacter pylori colonization during a long-term follow-up period after vagotomy in duodenal ulcer patients / M. Peetsalu, J. Valle, M. Härkönen [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2005. – Vol. 52, № 63. – P. 785-791.

204. Changes in the localization of perforated peptic ulcer and its relation to gender and age of the patients throughout the last 45 years / A. Wysocki, P. Budzyński, J. Kulawik, W. Drożdż // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 811-816. – doi: 10.1007/s00268-010-0917-2.
205. Changing patterns in the surgical treatment of perforated duodenal ulcer - single centre experience / P. Budzyński, M. Pędziwiatr, A. Grzesiak-Kuik [et al.] // *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 430-436. – doi: 10.5114/wiitm.2015.54057.
206. Characterization of the various functional pathways elicited by synthetic agonists or antagonists at the melatonin MT1 and MT2 receptors / C. Legros, C. Dupré, C. Brasseur, A. Bonnaud // *Pharmacol. Res. Perspect.* – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. e00539. – doi: 10.1002/prp2.539.
207. Chung, C.S. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers / C.S. Chung, T.H. Chiang, Y.C. Lee // *Korean J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 559-570. – doi: 10.3904/kjim.2015.30.5.559.
208. Chung, K.T. Perforated peptic ulcer – an update / K.T. Chung, V.G. Shelat // *World J. Gastrointest. Surg.* – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 1-12. – doi: 10.4240/wjgs.v9.i1.1.
209. Clinical characteristics of peptic ulcer perforation in Korea / Y.J. Yang, C.S. Bang, S.P. Shin [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23, № 14. – P. 2566-2574. – doi: 10.3748/wjg.v23.i14.2566.
210. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy / J. Iwamoto, Y. Saito, A. Honda, Y. Matsuzaki // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 11. – P. 1673-1682. – doi: 10.3748/wjg.v19.i11.1673.
211. Clinical Significance of Candida in an Intraoperative Peritoneal Specimen with Perforation Peritonitis: An Institutional Perspective / J. Pramod, C. Vijayakumar, K. Srinivasan [et al.] // *Cureus.* – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. e2275. – doi: 10.7759/cureus.2275.

212. Co-administering Melatonin With an Estradiol-Progesterone Menopausal Hormone Therapy Represses Mammary Cancer Development in a Mouse Model of HER2-Positive Breast Cancer / B.R. Dodda, C.D. Bondi, M. Hasan [et al.] // *Front Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 525.
213. Comparative pharmacological studies of melatonin receptors: MT1, MT2 and MT3/QR2. Tissue distribution of MT3/QR2 / O. Nosjean, J.P. Nicolas, F. Klupsch [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 61, № 11. – P. 1369-1379. – doi: 10.1016/s0006-2952(01)00615-3.
214. Comparison between open and laparoscopic repair of perforated peptic ulcer disease / R.H. Bhogal, R. Athwal, D. Durkin [et al.] // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32. – P. 2371-2374.
215. Comparison of closure of gastric perforation ulcers with biodegradable lactide-glycolide-caprolactone or omental patches / M.J. Bertleff, T. Stegmann, R.S. Liem [et al.] // *JLS.* – 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 550-554.
216. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study / A.J. Stanley, L. Laine, H.R. Dalton [et al.] // *BMJ.* – 2017. – Vol. 356. – P. i6432. – doi: 10.1136/bmj.i6432.
217. Correlation between the Glasgow-Blatchford score, shock index, and Forrest classification in patients with peptic ulcer bleeding / H. Yang, C. Pan, Q. Liu [et al.] // *Turk J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 50, № 4. – P. 706-712. – doi: 10.3906/sag-1906-154.
218. Covered Self-expandable Metallic Stent Insertion as a Rescue Procedure for Postoperative Leakage after Primary Repair of Perforated Duodenal Ulcer / Y.J. Yoo, Y.K. Lee, J.H. Lee [et al.] // *Korean J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 72, № 5. – P. 262-266. – doi: 10.4166/kjg.2018.72.5.262.
219. Cui, N. Comparison of laparoscopic surgery versus traditional laparotomy for the treatment of emergency patients / N. Cui, J. Liu, H. Tan // *J. Int. Med. Res.* – 2020. – Vol. 48, № 3. – P. 300060519889191. – doi: 10.1177/0300060519889191.

220. Dadfar, A. Epidemiology of perforating peptic ulcer: A population-based retrospective study over 40 years / A. Dadfar, T.H. Edna // *World J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26, № 35. – P. 5302-5313. – doi: 10.3748/wjg.v26.i35.5302.
221. Decline in acute upper gastrointestinal bleeding during COVID-19 pandemic after initiation of lockdown in Austria / A. Schmiderer, H. Schwaighofer, L. Niederreiter [et al.] // *Endoscopy.* – 2020. – Vol. 52, № 11. – P. 1036-1038. – doi: 10.1055/a-1178-4656.
222. Deformity of duodenal bulb, gastric metaplasia of duodenal regenerating mucosa and recurrence of duodenal ulcer: a correlated study / C.C. Chang, S. Pan, G.S. Lien [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, № 12. – P. 1802-1805. – doi: 10.3748/wjg.v11.i12.1802.
223. Delay in Source Control in Perforated Peptic Ulcer Leads to 6% Increased Risk of Death Per Hour: A Nationwide Cohort Study / H. Boyd-Carson, B. Doleman, D. Cromwell [et al.] // *World J. Surg.* – 2020. – Vol. 44, № 3. – P. 869-875. – doi: 10.1007/s00268-019-05254-x.
224. Depression and the Risk of Peptic Ulcer Disease: A Nationwide Population-Based Study / C.C. Hsu, Y.C. Hsu, K.H. Chang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 51. – P. e2333. – doi: 10.1097/MD.0000000000002333.
225. Der Mannheimer Peritonitis-Index. Ein Instrument zur intraoperativen Prognose der Peritonitis / M.M. Linder, H. Wacha, U. Feldmann [et al.] // *Chirurg.* – 1987. – Vol. 58. – P. 84-91.
226. Diagnosis and management of duodenal perforations: a narrative review / D. Ansari, W. Torén, S. Lindberg [et al.] // *Scand J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 54, № 8. – P. 939-944. – doi: 10.1080/00365521.2019.1647456.
227. Diagnosis and treatment of perforated or bleeding peptic ulcers: 2013 WSES position paper / S. Di Saverio, M. Bassi, N. Smerieri [et al.] // *World J. Emerg Surg.* – 2014. – Vol. 9. – P. 45. – doi: 10.1186/1749-7922-9-45.
228. Diagnostic and therapeutic role of laparoscopy in perforated peptic ulcer in the elderly patients / A. Giordano, P. Prosperi, G. Alemanno [et al.] // *G. Chir.* – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 40-45.

229. Disparities in peptic ulcer disease: A nationwide study / J.M. Havens, M. Castillo-Angeles, S.L. Nitzschke, A. Salim // *Am. J. Surg.* – 2018. – Vol. 216, № 6. – P. 1127-1128.
230. Distinct pathways of cell migration and antiapoptotic response to epithelial injury: structure-function analysis of human intestinal trefoil factor / K. Kinoshita, D.R. Taupin, H. Itoh, D.K. Podolsky // *Mol. Cell. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 4680-4690.
231. Does CO2 pneumoperitoneum in laparoscopy interfere with collagen deposition in abdominal surgical wounds? / P.H.A. Morais, R.F.A. Silva, T.D.S. Ribeiro [et al.] // *Acta Cir. Bras.* – 2020. – Vol. 35, № 6. – P. e202000605. – doi: 10.1590/s0102-865020200060000005.
232. Dominguez-Rodriguez, A. Myocardial ischemia-reperfusion injury: Possible role of melatonin / A. Dominguez-Rodriguez, P. Abreu-Gonzalez // *World J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 2, № 8. – P. 233-236. – doi: 10.4330/wjc.v2.i8.233.
233. Doomra, R. NSAIDs and self-medication: A serious concern / R. Doomra, A. Goyal // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 2183-2185. – doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_201_20.
234. Drazen, D.L. Melatonin receptor subtype MT2 (Mel 1b) and not mt1 (Mel 1a) is associated with melatonin-induced enhancement of cell-mediated and humoral immunity / D.L. Drazen, R.J. Nelson // *Neuroendocrinology.* – 2001. – Vol. 74, № 3. – P. 178-184. – doi: 10.1159/000054684.
235. Du Plessis, P.J. Should the degree of peritoneal soiling and duration of perforation influence surgical strategy in perforated peptic ulcer? / P.J. Du Plessis, P.C. Bauling, C.J. Mieny // *S. Afr. J. Surg.* – 1993. – Vol. 31, № 4. – P. 129-131.
236. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release / Y. Suofu, W. Li, F.G. Jean-Alphonse [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 2017. – Vol. 114, № 38. – P. E7997-E8006. – doi: 10.1073/pnas.1705768114.
237. Dunlap, J.J. Peptic ulcer disease / J.J. Dunlap, S. Patterson // *Gastroenterol. Nurs.* – 2019. – Vol. 42, № 5. – P. 451-454.

238. Duodenal stump leakage. Lessons to learn from a large-scale 15-year cohort study / Y. Po Chu Patricia, W. Ka Fai Kevin, L. Fong Yee [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2020. – Vol. 220, № 4. – P. 976-981. – doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.02.042.
239. Early outcome following emergency gastrectomy / K.K. Tan, T.J. Quek, N. Wong [et al.] // *Ann. Acad. Med. Singap.* – 2012. – Vol. 41, № 10. – P. 451-456.
240. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analysis / G.I. Leontiadis, M. Molloy-Bland, P. Moayyedi, C.W. Howden // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108, № 3. – P. 331-345. – doi: 10.1038/ajg.2012.451.
241. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple eradication therapy in slavic patients with peptic ulcers: A meta-analysis / N.P. Denisenko, D.A. Sychev, Z.M. Sizova [et al.] // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 11. – P. 11-16.
242. Effects of Melatonin and Its Analogues on Pancreatic Inflammation, Enzyme Secretion, and Tumorigenesis / J. Jaworek, A. Leja-Szpak, K. Nawrot-Porąbka [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 1014.
243. Effects of melatonin and tryptophan on healing of gastric and duodenal ulcers with *Helicobacter pylori* infection in humans / K. Celinski, P.C. Konturek, S.J. Konturek [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 62, № 5. – P. 521-526.
244. Ekmekcioglu, C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance / C. Ekmekcioglu // *Biomed. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 60, № 3. – P. 97-108. – doi: 10.1016/j.biopha.2006.01.002.
245. Endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials / F. Baracat, E. Moura, W. Bernardo [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 2155-2168. – doi: 10.1007/s00464-015-4542-x.
246. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers / J.Y. Lau, J.J. Sung, Y.H. Lam

- [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 751–756. – doi: 10.1056/NEJM199903113401002.
247. Endoscopic Ultrasound-Guided Treatments for Non-Variceal Upper GI Bleeding: A Review of the Literature / C.G. De Angelis, P. Cortegoso Valdivia, S. Rizza [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 866. – doi: 10.3390/jcm9030866.
248. Endoskopische Therapieoptionen für Perforationen und Insuffizienzen des Gastrointestinaltrakts [The role of endoscopy in the therapy for perforations and leakages of the gastrointestinal tract] / J. Feisthammel, S. Jonas, J. Mössner, A. Hoffmeister // *Zentralbl Chir.* – 2013. – Vol. 138, № 3. – P. 295-300.
249. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality / K. Thorsen, J.A. Søreide, J.T. Kvaløy [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 347-354. – doi: 10.3748/wjg.v19.i3.347.
250. Epstein-Barr Virus and Helicobacter Pylori Co-Infection in Non-Malignant Gastroduodenal Disorders / R. Dávila-Collado, O. Jarquín-Durán, L.T. Dong, J.L. Espinoza // *Pathogens.* – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 104.
251. Eradication of Helicobacter pylori prevents recurrence of ulcer after simple closure of duodenal ulcer perforation: randomized controlled trial / E.K. Ng, Y.H. Lam, J.J. Sung [et al.] // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 231, № 2. – P. 153-158. – doi: 10.1097/00000658-200002000-00001.
252. Evaluation of gastric ulcer healing with mucosal microvascular architecture / Y. Nagasawa, H. Ishikawa, H. Hishi [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 1996. – Vol. 43, № 10. – P. 866-872.
253. Evans, J.P. Predicting poor outcome in perforated peptic ulcer disease / J.P. Evans, R. Smith // *ANZ J. Surg.* – 1997. – Vol. 67, № 11. – P. 792-795.
254. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015 / K. Satoh, J. Yoshino, T. Akamatsu [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 51, № 3. – P. 177-194.

255. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020 / T. Kamada, K. Satoh, T. Itoh [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 54. – P. 303-322. – doi: 10.1007/s00535-021-01769-0.
256. Expression of membrane and nuclear melatonin receptor mRNA and protein in the mouse immune system / A. Carrillo-Vico, A. Garcia-Perganeda, L. Naji [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2003. – Vol. 60. – P. 2272-2278.
257. Expression of membrane and nuclear melatonin receptors in mouse peripheral organs / L. Naji, A. Carrillo-Vico, J.M. Guerrero, J.R. Calvo // *Life Sci.* – 2004. – Vol. 74, № 18. – P. 2227-2236. – doi: 10.1016/j.lfs.2003.08.046.
258. Expression of MT2 receptor in patients with gastric adenocarcinoma and its relationship with clinicopathological features / N.N. Nasrabadi, R. Ataei, S. Abediankenari [et al.] // *J. Gastrointest Cancer.* – 2014. – Vol. 45, № 1. – P. 54-60.
259. Extracellular matrix dynamics in cell migration, invasion and tissue morphogenesis / K.M. Yamada, J.W. Collins, D.A. Cruz Walma [et al.] // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2019. – Vol. 100, № 3. – P. 144-152. – doi: 10.1111/iep.12329.
260. Factors that predict morbidity and mortality in patients with perforated peptic ulcers / J.T. Mäkelä, H. Kiviniemi, P. Ohtonen, S.O. Laitinen // *Eur. J. Surg.* – 2002. – Vol. 168, № 8-9. – P. 446-451. – doi: 10.1080/110241502321116424.
261. Fathizadeh, H. Melatonin: an anti-tumor agent for osteosarcoma / H. Fathizadeh, H. Mirzaei, Z. Asemi // *Cancer Cell. Int.* – 2019. – Vol. 19. – P. 319.
262. Feasibility of a novel laparoscopic technique with unidirectional knotless barbed sutures for the primary closure of duodenal ulcer perforation / T.H. Kim, J.H. Park, S.H. Jeong [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2018. – Vol. 32, № 8. – P. 3667-3674. – doi: 10.1007/s00464-018-6099.
263. Fisher, S.P. Sleep-promoting action of IJK7, a selective MT2 melatonin receptor agonist in the rat / S.P. Fisher, D. Sugden // *Neurosci. Lett.* – 2009. – Vol. 457, № 2. – P. 93-96. – doi: 10.1016/j.neulet.2009.04.005.
264. Five year experience in management of perforated peptic ulcer and validation of common mortality risk prediction models - are existing models sufficient?

- A retrospective cohort study / K. Anbalakan, D. Chua, G.J. Pandya [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2015. – Vol. 14. – P. 38-44.
265. Fong, I.W. Septic complications of perforated peptic ulcer / I.W. Fong // *Can. J. Surg.* – 1983. – Vol. 26, № 4. – P. 370-372.
266. Fox, R.K. Pharmacologic Therapies in Gastrointestinal Diseases / R.K. Fox, T. Muniraj // *Med. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 100, № 4. – P. 827-850. – doi: 10.1016/j.mcna.2016.03.009.
267. Fungal Isolates in Peritoneal Fluid Culture Do Not Impact Peri-Operative Outcomes of Peptic Ulcer Perforation / J.R. Kwan, M. Lim, F. Ng, V. Shelat // *Surg. Infect. (Larchmt)*. – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 619-624. – doi: 10.1089/sur.2019.024.
268. Gastrointestinal Tract Disorders in Older Age / I. Dumic, T. Nordin, M. Jecmenica [et al.] // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 6757524. – doi: 10.1155/2019/6757524.
269. Genetic polymorphisms associated with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review / M. Forgerini, R.C. Lucchetta, G. Urbano [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 20-36. – doi: 10.1038/s41397-020-00185-6.
270. Genetic polymorphisms of human melatonin 1b receptor gene in circadian rhythm sleep disorders and controls / T. Ebisawa, M. Uchiyama, N. Kajimura [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2000. – Vol. 280, № 1. – P. 29-32. – doi: 10.1016/s0304-3940(99)00981-7.
271. Gerdin, M.J. Mutagenesis studies of the human MT2 melatonin receptor / M.J. Gerdin, F. Mseeh, M.L. Dubocovich // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 66, № 2. – P. 315-320. – doi: 10.1016/s0006-2952(03)00239-9.
272. Gisbert, J.P. Review article: Helicobacter pylori negative duodenal ulcer disease / J.P. Gisbert, X. Calvet // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 30. – P. 791Y815.

273. Guerrero, J.M. Melatonin-immune system relationships / J.M. Guerrero, R.J. Reiter // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 2, № 2. – P. 167-179. – doi: 10.2174/1568026023394335.
274. Guevara, B. Helicobacter pylori: A Review of Current Diagnostic and Management Strategies / B. Guevara, A.G. Cogdill // *Dig. Dis. Sci.* – 2020. – Vol. 65, № 7. – P. 1917-1931. – doi: 10.1007/s10620-020-06193-7.
275. Guidelines for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding / J.S. Kim, B.W. Kim, D.H. Kim [et al.] // *Gut. Liver.* – 2020. – Vol. 14, № 5. – P. 560-570. – doi: 10.5009/gnl20154.
276. Gurusamy, K.S. Medical versus surgical treatment for refractory or recurrent peptic ulcer / K.S. Gurusamy, E. Pallari // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 3, № 3. – P. CD011523. – doi: 10.1002/14651858.CD011523.pub2.
277. GÜsgen, C. Therapiekonzepte der diffusen Peritonitis : Wann laparoskopische Lavage, wann offenes Abdomen? [Therapy concepts for diffuse peritonitis: When laparoscopic lavage and when open abdomen?] / C. GÜsgen, R. Schwab, A. Willms // *Chirurg.* – 2016. – Vol. 87, № 1. – P. 34-39. – doi: 10.1007/s00104-015-0104-y
278. Hagen, S.J. Do Ulcers Heal Structurally and Functionally? / S.J. Hagen // *Dig. Dis. Sci.* – 2020. – Vol. 65, № 1. – P. 3-5. – doi: 10.1007/s10620-019-05935-6.
279. Helicobacter pylori: friend or foe? / S.D. Malnick, E. Melzer, M. Attali [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 8979-8985.
280. Helicobacter pylori is not the predominant etiology for peptic ulcers requiring operation / M.S. Zelickson, C.M. Bronder, B.L. Johnson [et al.] // *Am. Surg.* – 2011. – Vol. 77, № 8. – P. 1054-1060.
281. Helicobacter pylori-negative and non-steroidal anti-inflammatory drugs-negative idiopathic peptic ulcers show refractoriness and high recurrence incidence: Multicenter follow-up study of peptic ulcers in Japan / T. Kanno, K. Iijima, Y. Abe [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2016. – Vol. 28, № 5. – P. 556-563. – doi: 10.1111/den.12635.

282. Hernández-Díaz, S. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s / S. Hernández-Díaz, L.A. Rodríguez // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160, № 14. – P. 2093-2099. – doi: 10.1001/archinte.160.14.2093.
283. Horowitz, J. All perforated ulcers are not alike / J. Horowitz, J.S. Kukora, W.P. Ritchie Jr. // *Ann. Surg.* – 1989. – Vol. 209, № 6. – P. 693-696; discussion 696-697. – doi: 10.1097/00000658-198906000-00006.
284. Hospitalizations for Peptic Ulcer Disease in China: Current Features and Outcomes / Y. Zheng, M. Xue, Y. Cai [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 35. – P. 2122 -2130. – doi: 10.1111/jgh.15119.
285. Howard, J.M. Peritoneal fluid PH after perforation of peptic ulcers: The myth of "ACID-PERITONITIS" / J.M. Howard, L.M. Singh // *Arch. Surg.* – 1963. – Vol. 87. – P. 483-484. – doi: 10.1001/archsurg.1963.01310150119027.
286. Huether, G. Melatonin Synthesis in the Gastrointestinal Tract and the Impact of Nutritional Factors on Circulating Melatonin / G. Huether // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 719. – P.146-158.
287. Impact of Drain Insertion After Perforated Peptic Ulcer Repair in a Japanese Nationwide Database Analysis / K. Okumura, K. Hida, S. Kunisawa [et al.] // *World J. Surg.* – 2018. – Vol. 42, № 3. – P. 758-765. – doi: 10.1007/s00268-017-4211-4.
288. Importance of the second extracellular loop for melatonin MT₁ receptor function and absence of melatonin binding in GPR50 / N. Clement, N. Renault, J.L. Guillaume [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175, № 16. – P. 3281-3297. – doi: 10.1111/bph.14029.
289. Incidence and short-term mortality from perforated peptic ulcer in Korea: a population-based study / S. Bae, K.N. Shim, N. Kim [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 22, № 6. – P. 508-516. – doi: 10.2188/jea.je20120056.

290. Increased short- and long-term mortality in 8146 hospitalised peptic ulcer patients / H. Malmi, H. Kautiainen, L.J. Virta, M.A. Färkkilä // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 44, № 3. – P. 234-245. – doi: 10.1111/apt.13682.
291. Increased survival from peritonitis after blockade of transdiaphragmatic absorption of bacteria / A.E. Dumont, W.K. Maas, H. Iliescu, R.D. Shin // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1986. – Vol. 162, № 3. – P. 248-252.
292. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) / J. Castellsague, N. Riera-Guardia, B. Calingaert [et al.] // *Drug. Saf.* – 2012. – Vol. 35, № 12. – P. 1127-1146. – doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
293. Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury - a scoping review / Z. Xiao, C. Wilson, H.L. Robertson [et al.] // *Crit Care.* – 2015. – Vol. 19. – P. 373. – doi: 10.1186/s13054-015-1093-4.
294. Intestinal Trefoil Factor Induces Decay-Accelerating Factor Expression and Enhances the Protective Activities Against Complement Activation in Intestinal Epithelial Cells / A. Andoh, K. Kinoshita, I. Rosenberg, D.R. Podolsky // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 3887-3893. – doi: 10.4049/jimmunol.167.7.3887.
295. Intravenous injection of micafungin counteracts *Candida albicans* induced aggravation of duodenal ulcers caused by cysteamine in rats / T. Nakamura, M. Yoshida, Y. Kitagawa [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53. – P. 2422-2428.
296. Johnson, A.G. Proximal gastric vagotomy: does it have a place in the future management of peptic ulcer? / A.G. Johnson // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24, № 3. – P. 259-263. – doi: 10.1007/s002689910042.
297. Justification of Genetic Factors for Predicting the Risk of Acute Bleeding in Peptic Ulcer Disease / F.V. Grynchuk, I.I. Dutka, I.I. Panchuk [et al.] // *J. Med. Life.* – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. 255-259. – doi: 10.25122/jml-2020-0041.
298. Karamitri, A. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity / A. Karamitri, R. Jockers // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 105-125.

299. Kate, V. Is *Helicobacter pylori* Infection the Primary Cause of Duodenal Ulceration or a Secondary Factor? A Review of the Evidence / V. Kate, N. Ananthakrishnan, F.I. Tovey // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 425840. – doi: 10.1155/2013/425840.
300. Kauffman, G.L. Jr. Duodenal ulcer disease: treatment by surgery, antibiotics, or both / G.L. Kauffman Jr. // *Adv. Surg.* – 2000. – Vol. 34. – P. 121-135.
301. Kim, H.U. Diagnostic and Treatment Approaches for Refractory Peptic Ulcers / H.U. Kim // *Clin. Endosc.* – 2015. – Vol. 48, № 4. – P. 285-290. – doi: 10.5946/ce.2015.48.4.285.
302. Kim, M.G. Laparoscopic Surgery for Perforated Duodenal Ulcer Disease: Analysis of 70 Consecutive Cases From a Single Surgeon / M.G. Kim // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 331-336. – doi: 10.1097/SLE.0000000000000146.
303. Klein, M.E. Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions / M.E. Klein, M.M. Parvez, J.G. Shin // *J. Pharm. Sci.* – 2017. – Vol. 106, № 9. – P. 2368-2379. – doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.051.
304. Kocakusak, A. Does Ramadan fasting contribute to the increase of peptic ulcer perforations? / A. Kocakusak // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 150-154.
305. Konturek, P.C. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract / P.C. Konturek, T. Brzozowski, S.J. Konturek // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 62, № 2. – P. 139-150.
306. Konturek, S.J. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT) / S.J. Konturek, P.C. Konturek, I. Brzozowska // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 58, № 3. – P. 381-405.
307. Kostoglou-Athanassiou, I. Therapeutic applications of melatonin / I. Kostoglou-Athanassiou // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 13-24. – doi: 10.1177/2042018813476084.

308. Kreissler-Haag, D. Chirurgie des komplizierten gastroduodenalen Ulkus: Eine Standortbestimmung zur Jahrtausendwende [Surgery of complicated gastroduodenal ulcers: outcome at the millennium] / D. Kreissler-Haag, M.K. Schilling, C.A. Maurer // Zentralbl. Chir. – 2002. – Vol. 127, № 12. – P. 1078-1082. – doi: 10.1055/s-2002-36468.
309. Kujath, P. Morbidity and mortality of perforated peptic gastroduodenal ulcer following emergency surgery / P. Kujath, O. Schwandner, H.P. Bruch // Langenbecks Arch. Surg. – 2002. – Vol. 387, № 7-8. – P. 298-302. – doi: 10.1007/s00423-002-0331-9.
310. Lagoo, J. A relic or still relevant: the narrowing role for vagotomy in the treatment of peptic ulcer disease / J. Lagoo, T.N. Pappas, A. Perez // Am. J. Surg. – 2014. – Vol. 207, № 1. – P. 120-126. – doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.02.012.
311. Lanas, A. Peptic ulcer disease / A. Lanas, F.K.L. Chan // Lancet. – 2017. – Vol. 390, № 10094. – P. 613-624.
312. Laparoscopic and Open Surgical Treatment in Gastroduodenal Perforations: Our Experience / R. Laforgia, G. Balducci, G. Carbotta [et al.] // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech. – 2017. – Vol. 27, № 2. – P. 113-115. – doi: 10.1097/SLE.0000000000000376.
313. Laparoscopic highly selective vagotomy / G.B. Cadiere, J. Bruyns, J. Himpens [et al.] // Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46, № 27. – P. 1500-1506.
314. Laparoscopic management of acid peptic disease / C. Palanivelu, K. Jani, P.S. Rajan [et al.] // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech. – 2006. – Vol. 16, № 5. – P. 312-316. – doi: 10.1097/01.sle.0000213742.70030.96.
315. Laparoscopic omental filling with intraoperative endoscopy for a perforated duodenal ulcer / Y. Sakamoto, M. Iwatsuki, K. Sakata [et al.] // Surg. Today. – 2018. – Vol. 48, № 11. – P. 1031-1034.
316. Laparoscopic Repair for Perforated Peptic Ulcer: A Retrospective Study / F. Vărcuş, M. Beuran, I. Lica [et al.] // World J. Surg. – 2017. – Vol. 41, № 4. – P. 948-953. – doi: 10.1007/s00268-016-3821-6.

317. Laparoscopic repair of a perforated duodenal ulcer: another use of a round ligament flap / K. Allart, F. Prevot, L. Rebibo, J.M. Regimbeau // *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. 542-545. – doi: 10.5114/wiitm.2018.76070.
318. Laparoscopic repair of perforated duodenal ulcer: a prospective multicenter clinical trial / M.L. Druart, R. Van Hee, J. Etienne [et al.] // *Surg. Endosc.* – 1997. – Vol. 11. – P. 1017-1020.
319. Laparoscopic repair of perforated duodenal ulcers: outcome and efficacy in 30 consecutive patients / N. Katkhouda, E. Mavor, R.J. Mason [et al.] // *Arch. Surg.* – 1999. – Vol. 134, № 8. – P. 845-850. – doi: 10.1001/archsurg.134.8.845.
320. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer / F. Varcus, I. Paun, C. Duta [et al.] // *Minerva Chir.* – 2018. – Vol. 73, № 2. – P. 188-193. – doi: 10.23736/S0026-4733.18.07603-4.
321. Laparoscopic Repair of Perforated Peptic Ulcer in the Elderly: An Interim Analysis of the FRAILESEL Italian Multicenter Prospective Cohort Study / P. Fransvea, G. Costa, L. Lepre [et al.] // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* – 2020. – Vol. 30, № 1. – P. 2-7. – doi: 10.1097/SLE.0000000000000826.
322. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer is not prognostic factor for 30-day mortality (a nationwide prospective cohort study) / S. Zogovic, A.B. Bojesen, S. Andos, F.V. Mortensen // *Int. J. Surg.* – 2019. – Vol. 72. – P. 47-54. – doi: 10.1016/j.ijssu.2019.10.017.
323. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer: single-center results / S. Guadagni, I. Cengeli, C. Galatioto [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2014. – Vol. 28, № 8. – P. 2302-2308. – doi: 10.1007/s00464-014-3481-2.
324. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer / W.Y. Lau, K.L. Leung, X.L. Zhu [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1995. – Vol. 82, № 6. – P. 814-816. – doi: 10.1002/bjs.1800820630.
325. Laparoscopic treatment of gastroduodenal perforations: comparison with conventional surgery / B. Kirshtein, M. Bayme, T. Mayer [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2005. – Vol. 19, № 11. – P. 1487-1490. – doi: 10.1007/s00464-004-2237-9.

326. Laparoscopic treatment of peptic ulcers. A review after 6 years experience with Hill-Barker's procedure / E. Croce, S. Olmi, R. Russo [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 1999. – Vol. 46, № 26. – P. 924-929.
327. Laparoscopic treatment of perforated ulcers / I.V. Sazhin, V.P. Sazhin, P.G. Bronshtein [et al.] // *Khirurgiia (Mosk)*. – 2014. – Vol. 7. – P. 12-16.
328. Laparoscopic versus Open Omental Patch Repair for Early Presentation of Perforated Peptic Ulcer: Matched Retrospective Cohort Study / D.J. Lee, M. Ye, K.H. Sun [et al.] // *Surg. Res. Pract.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 8605039. – doi: 10.1155/2016/8605039.
329. Laparoscopic versus open repair for perforated peptic ulcer: A meta analysis of randomized controlled trials / S. Tan, G. Wu, Q. Zhuang [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2016. – Vol. 33, Pt. A. – P. 124-132. – doi: 10.1016/j.ijssu.2016.07.077.
330. Laparoscopie pour ulcère duodénal perforé: facteurs prédictifs de conversion et de morbidité: étude retrospective à propos de 290 cas [Laparoscopy for perforated duodenal ulcer : conversion and morbidity factors: retrospective study of 290 cases] / S. Ben Abid, Z. Mzoughi, M.A. Attaoui [et al.] // *Tunis Med.* – 2014. – Vol. 92, № 12. – P. 732-736.
331. Laparoskopische selektive Vagotomie (hintere trunkuläre Vagotomie und vordere lineare Magenresektion) beim komplizierten Ulcus Duodeni [Laparoscopic selective vagotomy (posterior truncal vagotomy and anterior linear stomach resection) in complicated duodenal ulcer] / T. Morlang, S. Löwenthal, T. Umscheid, W.J. Stelter // *Zentralbl Chir.* – 1995. – Vol. 120, № 5. – P. 373-376.
332. Le traitement laparoscopique de l'ulcère duodénal perforé. Résultats d'une étude rétrospective multicentrique. Société française de chirurgie laparoscopique (SFCL) [Laparoscopic treatment of perforated duodenal ulcers. Results of a retrospective multicentric study. French Society of Laparoscopic Surgery] / P. Cougard, C. Barrat, F. Gayral [et al.] // *Ann. Chir.* – 2000. – Vol. 125, № 8. – P. 726-731. – doi: 10.1016/s0003-3944(00)00267-4.

333. Lee, C.W. Emergency ulcer surgery / C.W. Lee, G.A. Sarosi Jr. // *Surg. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 91, № 5. – P. 1001-1013. – doi: 10.1016/j.suc.2011.06.008.
334. Levenstein, S. The very model of a modern etiology: a biopsychosocial view of peptic ulce / S. Levenstein // *Psychosom Med.* – 2000. – Vol. 62, № 2. – P. 176-185. – doi: 10.1097/00006842-200003000-00003.
335. Li, J. Helicobacter pylori the Latent Human Pathogen or an Ancestral Commensal Organism / J. Li, G.I. Perez-Perez // *Front Microbiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 609. – doi: 10.3389/fmicb.2018.00609.
336. Li, W.S. Antifungal therapy did not improve outcomes including 30-day all-cause mortality in patients suffering community-acquired perforated peptic ulcer-associated peritonitis with Candida species isolated from their peritoneal fluid / W.S. Li, C.H. Lee, J.W. Liu // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2017. – Vol. 50, № 3. – P. 370-376. – doi: 10.1016/j.jmii.2015.07.004.
337. Liu, F. Pineal indoles stimulate the gene expression of immunomodulating cytokines / F. Liu, T.B. Ng, M.C. Fung // *J. Neural. Transm.* – 2001. – Vol. 108. – P. 397-405.
338. Lobankov, V.M. Population surgical activity in peptic ulcer and its components / V.M. Lobankov // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 5. – P. 74-82.
339. Lochner, A. Melatonin and cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury: What's new? A review / A. Lochner, E. Marais, B. Huisamen // *J. Pineal Res.* – 2018. – Vol. 65, № 1. – P. e12490. – doi: 10.1111/jpi.12490.
340. Lolle, I. Association between ulcer site and outcome in complicated peptic ulcer disease: a Danish nationwide cohort study / I. Lolle, M.H. Møller, S.J. Rosenstock // *Scand J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 51, № 10. – P. 1165-1171. – doi: 10.1080/00365521.2016.1190398.
341. Lui, F.Y. Gastroduodenal perforation: maximal or minimal intervention? / F.Y. Lui, K.A. Davis // *Scand J. Surg.* – 2010. – Vol. 99, № 2. – P. 73-77. – doi: 10.1177/145749691009900205.

342. Lunca, S. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer / S. Lunca, N.S. Romedea, C. Moroşanu // *J. Chirurgie. Iasi.* – 2007. – Vol. 3, № 2. – P. 171-176.
343. Management of perforated duodenal peptic ulcer treated by suture / E.L. Gouta, W. Dougaz, M. Khalfallah [et al.] // *Tunis Med.* – 2018. – Vol. 96, № 7. – P. 424-429.
344. Mathes, A.M. Selective activation of melatonin receptors with ramelteon improves liver function and hepatic perfusion after hemorrhagic shock in rat / A.M. Mathes, D. Kubulus, L. Waibel // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 10. – P. 2863-2870. – doi: 10.1097/CCM.0b013e318187b863.
345. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease / I. Brzozowska, M. Strzalka, D. Drozdowicz [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20, № 30. – P. 4807-4815. – doi: 10.2174/1381612819666131119110258.
346. Melatonin activity and receptor expression in endometrial tissue and endometriosis / A.A. Mosher, M.W. Tsoulis, J. Lim [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2019. – Vol. 34, № 7. – P. 1215-1224. – doi: 10.1093/humrep/dez082.
347. Melatonin as an Anti-Inflammatory Agent Modulating Inflammasome Activation / G. Favero, L. Franceschetti, F. Bonomini [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1835195. – doi: 10.1155/2017/1835195.
348. Melatonin controls microbiota in colitis by goblet cell differentiation and antimicrobial peptide production through Toll-like receptor 4 signalling / S.W. Kim, S. Kim, M. Son [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 2232. – doi: 10.1038/s41598-020-59314-7.
349. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes / S. Garcia-Maurino, M.G. Gonzalez-Haba, J.R. Calvo [et al.] // *J. Immunol.* – 1997. – Vol. 159. – P. 574-581.

350. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale / R.M.L. Colunga Biancatelli, M. Berrill, Y.H. Mohammed, P.E. Marik // *J. Thorac. Dis.* – 2020. – Vol. 12, Suppl. 1. – P. S54-S65. – doi: 10.21037/jtd.2019.12.85.
351. Melatonin in Medicinal and Food Plants: Occurrence, Bioavailability, and Health Potential for Humans / B. Salehi, F. Sharopov, P.V.T. Fokou [et al.] // *Cells.* – 2019. – Vol. 8, № 7. – P. 681. – doi: 10.3390/cells8070681.
352. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits / S. Tordjman, S. Chokron, R. Delorme [et al.] // *Curr. Neuropharmacol.* – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 434-443. – doi: 10.2174/1570159X14666161228122115.
353. Melatonin preconditioning is an effective strategy for mesenchymal stem cell-based therapy for kidney disease / L. Zhao, C. Hu, P. Zhang [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 25-33. – doi: 10.1111/jcmm.14769.
354. Melatonin Prevents Oxidative Stress-Induced Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis in High Glucose-Treated Schwann Cells via Upregulation of Bcl2, NF- κ B, mTOR, Wnt Signalling Pathways / Y.L. Tiong, K.Y. Ng, R.Y. Koh [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2019. – Vol. 8, № 7. – P. 198. – doi: 10.3390/antiox8070198.
355. Melatonin protects against cisplatin-induced ovarian damage in mice via the MT1 receptor and antioxidant activity / R.S. Barberino, V.G. Menezes, A.E.A.S. Ribeiro [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2017. – Vol. 96, № 6. – P. 1244-1255. – doi: 10.1093/biolre/iox053.
356. Melatonin signaling in mitochondria extends beyond neurons and neuroprotection: Implications for angiogenesis and cardio/gastroprotection / A. Ahluwalia, I.M. Brzozowska, N. Hoa [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2018. – Vol. 115, № 9. – P. E1942-E1943. – doi: 10.1073/pnas.1722131115.
357. Melatonin Target Proteins: Too Many or Not Enough? / L. Liu, N. Labani, E. Cecon, R. Jockers // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – P. 791. – doi: 10.3389/fendo.2019.00791.
358. Mental vulnerability, *Helicobacter pylori*, and incidence of hospital-diagnosed peptic ulcer over 28 years in a population-based cohort / S. Levenstein,

- R.K. Jacobsen, S. Rosenstock, T. Jørgensen // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 52, № 9. – P. 954-961. – doi: 10.1080/00365521.2017.1324897.
359. Meta-analysis of laparoscopic versus open repair of perforated peptic ulcer / S.A. Antoniou, G.A. Antoniou, O.O. Koch [et al.] // *JLS.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 15-22. – doi: 10.4293/108680812X13517013317752.
360. Meta-analysis of perioperative outcomes of acute laparoscopic versus open repair of perforated gastroduodenal ulcers / R. Cirocchi, K. Soreide, S. Di Saverio [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2018. – Vol. 85, № 2. – P. 417-425. – doi: 10.1097/TA.0000000000001925.
361. Millat, B. Surgical treatment of complicated duodenal ulcers: controlled trials / B. Millat, A. Fingerhut, F. Borie // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24, № 3. – P. 299-306.
362. Minimal resections in surgical treatment of perforative duodenal ulcers / F.S. Kurbanov, D.A. Baloglanov, A.N. Sushko, S.A. Asadov // *Khirurgiia (Mosk).* – 2011. – Vol. 3. – P. 44-49.
363. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // *Medical Care.* – 1986. – Vol. 24. – P. 67-73.
364. mRNA expression of nuclear receptor RZR/RORalpha, melatonin membrane receptor MT, and hydroxindole-O-methyltransferase in different populations of human immune cells / D. Pozo, S. García-Mauriño, J.M. Guerrero, J.R. Calvo // *J. Pineal Res.* – 2004. – Vol. 37, № 1. – P. 48-54. – doi: 10.1111/j.1600-079X.2004.00135.
365. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective / J. Liu, S.J. Clough, A.J. Hutchinson [et al.] // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2016. – Vol. 56. – P. 361-383. – doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742.
366. MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers, and therapeutic potential / D.P. Zlotos, R. Jockers, E. Cecon [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 57, № 8. – P. 3161-3185. – doi: 10.1021/jm401343c.

367. MT(2) melatonin receptors are present and functional in rat caudal artery / M.I. Masana, S. Doolen, C. Ersahin [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 302, № 3. – P. 1295-1302. – doi: 10.1124/jpet.302.3.1295.
368. MT 2 Selective melatonin receptor antagonists: design and structure- activity relationships / S. Rivara, M. Mor, S. Lorenzi [et al.] // *Issue Italian-Swiss Medicinal Chemistry Meeting.* – 2006. – Vol. viii. – P. 8-16.
369. Mucosal strengthening activity of central and peripheral melatonin in the mechanism of gastric defense / I. Brzozowska, A. Ptak-Belowska, M. Pawlik [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 60, Suppl. 7. – P. 47-56.
370. Narum, S. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis / S. Narum, T. Westergren, M. Klemp // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4, № 5. – P. e004587. – doi: 10.1136/bmjopen-2013-004587.
371. Navez, B. Laparoscopy in the acute abdomen / B. Navez, J. Navez // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 3-17. – doi: 10.1016/j.bpg.2013.11.006.
372. Nguyen, T.H. Single-Port Laparoscopic Repair of Perforated Duodenal Ulcers / T.H. Nguyen, T.N. Dang, T. Schnelldorfer // *World J. Surg.* – 2020. – Vol. 44, № 5. – P. 1425-1430. – doi: 10.1007/s00268-019-05352-w.
373. Nivatvongs, S. Is there any role of acid reducing gastric surgery in peptic ulcer perforation? / S. Nivatvongs // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2005. – Vol. 88, Suppl. 4. – P. S373-375.
374. Nomani, A.Z. A new prognostic scoring system for perforation peritonitis secondary to duodenal ulcers / A.Z. Nomani, A.K. Malik, M.S. Qureshi // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 50-56.
375. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding / A. Lanas, J.M. Dumonceau, R.H. Hunt [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2018. – Vol. 4. – P. 18020. – doi: 10.1038/nrdp.2018.20.
376. Oishi, A. Melatonin Receptor Signaling: Impact of Receptor Oligomerization on Receptor Function / A. Oishi, E. Cecon, R. Jockers // *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 338. – P. 59-77. – doi: 10.1016/bs.ircmb.2018.02.002.

377. Operatsiia ushivaniia perforativnoï iazvy dvenadtsatiperstnoï kishki u bol'nykh gruppy riska [Perforated duodenal ulcer in high risk patients] / A.G. Beburishvili, S.I. Panin, D.V. Mikhailov, M.P. Postolov // *Khirurgiia (Mosk)*. – 2018. – Vol. 11. – P. 39-43. – doi: 10.17116/hirurgia201811139.
378. Optimal management of peptic ulcer disease in the elderly / A. Pilotto, M. Franceschi, S. Maggi [et al.] // *Drugs Aging*. – 2010. – Vol. 27, № 7. – P. 545-558.
379. Outcomes following “rescue” superselective angioembolization for gastrointestinal hemorrhage in hemodynamically unstable patients / A.Y. Mejaddam, C.M. Cropano, S. Kalva [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg*. – 2013. – Vol. 75. – P. 398-403. – doi: 10.1097/TA.0b013e31829a8b7a.
380. Over the scope clip applications for perforated peptic ulcer / J.J. Wei, X.P. Xie, T.T. Lian [et al.] // *Surg. Endosc*. – 2019. – Vol. 33, № 12. – P. 4122-4127. – doi: 10.1007/s00464-019-06717-x.
381. Overmier, J.B. Restoring psychology's role in peptic ulcer / J.B. Overmier, R. Murison // *Appl. Psychol. Health Well Being*. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 5-27. – doi: 10.1111/j.1758-0854.2012.01076.x.
382. Peptic Ulcer Is the Most Common Cause of Non-Variceal Upper-Gastrointestinal Bleeding (NVUGIB) in China / M. Lu, G. Sun, X.M. Zhang [et al.] // *Med. Sci. Monit*. – 2018. – Vol. 24. – P. 7119-7129. – doi: 10.12659/MSM.909560.
383. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines / A. Tarasconi, F. Coccolini, W.L. Biffl [et al.] // *World J. Emerg. Surg*. – 2020. – Vol. 15. – P. 3. – doi: 10.1186/s13017-019-0283-9.
384. Perforated duodenal ulcer: An unusual manifestation of allergic eosinophilic gastroenteritis / K.M. Riggle, G. Wahbeh, E.M. Williams [et al.] // *World J. Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 21, № 44. – P. 12709-12712. – doi: 10.3748/wjg.v21.i44.12709.
385. Perforated peptic ulcer / K. Søreide, K. Thorsen, E.M. Harrison [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 10000. – P. 1288-1298.

386. Perforated Peptic Ulcer Repair: Factors Predicting Conversion in Laparoscopy and Postoperative Septic Complications / M.K. Muller, S. Wrann, J. Widmer [et al.] // *World J. Surg.* – 2016. – Vol. 40, № 9. – P. 2186-2193. – doi: 10.1007/s00268-016-3516-z.
387. Peritonitis from perforated peptic ulcer and immune response / M. Schietroma, F. Piccione, F. Carlei [et al.] // *J. Invest. Surg.* – 2013. – Vol. 26, № 5. – P. 294-304. – doi: 10.3109/08941939.2012.762073.
388. Potential use of peptic ulcer perforation (PULP) score as a conversion index of laparoscopic-perforated peptic ulcer (PPU) repair / Y.H. Wang, Y.T. Wu, C.Y. Fu [et al.] // *Eur. J. Trauma Emerg Surg.* – 2022. – Vol. 18. – P. 61-69. – doi: 10.1007/s00068-020-01552-5.
389. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis / I.L. Szabó, R. Mátics, P. Hegyi [et al.] // *J. Gastrointest Liver Dis.* – 2017. – Vol. 26, № 4. – P. 395-402.
390. Prabhu, V. An overview of history, pathogenesis and treatment of perforated peptic ulcer disease with evaluation of prognostic scoring in adults / V. Prabhu, A. Shivani // *Ann. Med. Health Sci. Res.* – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 22-29. – doi: 10.4103/2141-9248.126604.
391. Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis / A. Granholm, L. Zeng, J.C. Dionne [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 45, № 10. – P. 1347-1359. – doi: 10.1007/s00134-019-05751-6.
392. Preoperative prognostic factors for mortality in peptic ulcer perforation: a systematic review / M.H. Møller, S. Adamsen, R.W. Thomsen [et al.] // *Scand J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45, № 7-8. – P. 785-805. – doi: 10.3109/00365521003783320.
393. Profile of melatonin and its receptors and synthesizing enzymes in cumulus-oocyte complexes of the developing sheep antral follicle—a potential estradiol-mediated mechanism / L. Xiao, J. Hu, L. Song [et al.] // *Reprod Biol. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 1. – doi: 10.1186/s12958-018-0446-7.

394. Prognostic Impact of Melatonin Receptors MT1 and MT2 in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) / K. Jablonska, K. Nowinska, A. Piotrowska [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 1001.
395. Prophylaxis and treatment of NSAID-related peptic ulceration: present status and prospects / H. Hiraishi, T. Akima // *Nihon Rinsho*. – 2011. – Vol. 69, № 6. – P. 988-994.
396. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries / C. Mo, G. Sun, M.L. Lu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 17. – P. 5382-5392.
397. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / S. Levenstein, S. Rosenstock, R.K. Jacobsen, T. Jorgensen // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 13, № 3. – P. 498-506.e1. – doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.052.
398. Quah, G.S. Laparoscopic Repair for Perforated Peptic Ulcer Disease Has Better Outcomes Than Open Repair / G.S. Quah, G.D. Eslick, M.R. Cox // *J. Gastrointest Surg.* – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 618-625. – doi: 10.1007/s11605-018-4047-8.
399. Quality of gastric ulcer healing: histological and ultrastructural assessment / A. Tarnawski, T.G. Douglass, J. Stachura [et al.] // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 1991. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. 79-90. – doi: 10.1111/j.1365-2036.1991.tb00751.x.
400. Reappraising the surgical approach on the perforated gastroduodenal ulcer: should gastric resection be abandoned? / K. Kuwabara, S. Matsuda, K. Fushimi [et al.] // *J. Clin. Med. Res.* – 2011. – Vol. 3, № 5. – P. 213-222. – doi: 10.4021/jocmr608w.
401. Reciprocal association between depression and peptic ulcers: Two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort / S.Y. Kim, C. Min, D.J. Oh, H.G. Choi // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1749. – doi: 10.1038/s41598-020-58783-0.
402. Recombinant Human Epidermal Growth Factor Alleviates Gastric Antral Ulcer Induced by Naproxen: A Non-steroidal Anti Inflammatory Drug / A.R. Chairmandurai, S.V. Kanappa, K.M. Vadrevu [et al.] // *Gastroenterology Res.* – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 125-133. – doi: 10.4021/gr2010.05.199w.

403. Refractory gastric antral ulcers without *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs / H. Nishie, H. Kataoka, H. Kato [et al.] // *Clin. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 11, № 3. – P. 251-256. – doi: 10.1007/s12328-018-0835-7.
404. Relationship of duodenal ulcer recurrence to gastric metaplasia of the duodenal mucosa and duodenal bulb deformity / C.C. Chang, S. Pan, G.S. Lien [et al.] // *J. Formos Med. Assoc.* – 2001. – Vol. 100, № 5. – P. 304-308.
405. Reshetnyak, V.I. *Helicobacter pylori*: Commensal, symbiont or pathogen? / V.I. Reshetnyak, A.I. Burmistrov, I.V. Maev // *World J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 27, № 7. – P. 545-560. – doi: 10.3748/wjg.v27.i7.545.
406. Results of the morphological examination of stomach in the different terms after stitching of a perforation duodenal ulcer / G.Z. Tumanidze, O.M. Khardzeishvili, T.F. Chkhikvadze, D.V. Khazaradze // *Georgian Med. News.* – 2005. – Vol. 124-125. – P. 10-15.
407. Pharmacogenomics / D.M. Roden, H.L. McLeod, M.V. Relling [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394, № 10197. – P. 521-532. – doi: 10.1016/S0140-6736(19)31276-0.
408. Rigopoulos, A. A critical Evaluation of Surgical Treatment of Perforated Ulcer / A. Rigopoulos, S. Ramboiu, I. Georgescu // *Curr. Health Sci J.* – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 75-78.
409. Risk factors associated with conversion of laparoscopic simple closure in perforated duodenal ulcer / J.H. Kim, H.M. Chin, Y.J. Bae, K.H. Jun // *Int. J. Surg.* – 2015. – Vol. 15. – P. 40-44. – doi: 10.1016/j.ijssu.2015.01.028.
410. Risk factors in perforated peptic ulcer disease: comparison of a new score system with the Mannheim Peritonitis Index / G. Altaca, I. Sayek, D. Onat [et al.] // *Eur. J. Surg.* – 1992. – Vol. 158. – P. 217-221.
411. Risk of gastric ulcer contributed by genetic polymorphisms of PSCA: A case-control study based on Chinese Han population / F. Guan, W. Han, T. Ni [et al.] // *Gene.* – 2020. – Vol. 757. – P. 144941. – doi: 10.1016/j.gene.2020.144941.
412. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in

- Taiwan / C.H. Chang, H.C. Chen, J.W. Lin [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2011. – Vol. 20, № 7. – P. 763-771. – doi: 10.1002/pds.2140.
413. Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding and Gastroduodenal Ulcers in Persons With Schizophrenia: A Danish Cohort Study / C.C. Cotton, D.K. Farkas, N. Foskett [et al.] // *Clin. Transl. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. e00005. – doi: 10.14309/ctg.0000000000000005.
414. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations / G.M. Masclee, V.E. Valkhoff, P.M. Coloma [et al.] // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 147, № 4. – P. 784-792.e9. – doi: 10.1053/j.gastro.2014.06.007.
415. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy / J. Castellsague, F. Pisa, V. Rosolen [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 365-375. – doi: 10.1002/pds.3385.
416. Risks for Rebleeding and In-Hospital Mortality after Gastrointestinal Bleeding in a Tertiary Referral Center in Japan / S. Fukuda, Y. Shimodaira, K. Watanabe [et al.] // *Digestion.* – 2020. – Vol. 101, № 1. – P. 31-37. – doi: 10.1159/000504088.
417. Robinson, K. The Human Stomach in Health and Disease: Infection Strategies by *Helicobacter pylori* / K. Robinson, D.P. Letley, K. Kaneko // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* – 2017. – Vol. 400. – P. 1-26. – doi: 10.1007/978-3-319-50520-6_1.
418. Role of Empiric Anti-Fungal Therapy in the Treatment of Perforated Peptic Ulcer Disease: Review of the Evidence and Future Directions / J.M. Huston, L. Kreiner, V.P. Ho [et al.] // *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 593-600. – doi: 10.1089/sur.2019.062.
419. Role of *Helicobacter pylori* infection and lifestyle habits in the development of gastroduodenal diseases in a population from the Brazilian Amazon / R.M. Vinagre, A. Vilar-e-Silva, A.A. Fecury, L.C. Martins // *Arq. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 50, № 3. – P. 170-174. – doi: 10.1590/S0004-28032013000200030.
420. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract / S.J. Konturek, P.C. Konturek, T. Brzozowski, G.A. Bubenik // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 58, Suppl. 6. – P. 23-52.

421. Rotondano, G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / G. Rotondano // *Gastroenterol Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 43, № 4. – P. 643-663. – doi: 10.1016/j.gtc.2014.08.001.
422. Saber, A. Perforated duodenal ulcer in high risk patients: is percutaneous drainage justified? / A. Saber, M.A. Gad, G.M. Ellabban // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 35-39. – doi: 10.4103/1947-2714.92902.
423. Salthouse, T.N. Tissue responses to sutures / T.N. Salthouse // *Biomaterials in reconstructive surgery.* – St. Louis, 1983. – P. 131-142.
424. Sanabria, A.E. Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer disease / A.E. Sanabria, C.H. Morales, M.I. Villegas // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 28. – P. CD004778.
425. Schein, M. Perforated peptic ulcer / M. Schein // *Common Sense Emergency Abdominal Surgery. Part III* / ed. P. Schein's. – Berlin, Springer, 2005. – P. 143-150.
426. Seasonal Variations and Trends in Hospitalization for Peptic Ulcer Disease in the United States: A 12-Year Analysis of the Nationwide Inpatient Sample / R. Kanotra, M. Ahmed, N. Patel [et al.] // *Cureus.* – 2016. – Vol. 8, № 10. – P. e854. – doi: 10.7759/cureus.854.
427. Seow, J.G. Low serum albumin may predict the need for gastric resection in patients with perforated peptic ulcer / J.G. Seow, Y.R. Lim, V.G. Shelat // *Eur. J. Trauma Emerg Surg.* – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 293-298. – doi: 10.1007/s00068-016-0669-2.
428. Shephard, R.J. Peptic Ulcer and Exercise / R.J. Shephard // *Sports Med.* – 2017. – Vol. 47, № 1. – P. 33-40. – doi: 10.1007/s40279-016-0563-4.
429. Shim, Y.K. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease / Y.K. Shim, N. Kim // *Korean J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 67, № 6. – P. 300-312. – doi: 10.4166/kjg.2016.67.6.300.
430. Short and long-term outcomes of surgical management of peptic ulcer complications in the era of proton pump inhibitors / R. Hasadia, Y. Kopelman,

- O. Olsha [et al.] // *Eur. J. Trauma Emerg Surg.* – 2018. – Vol. 44, № 5. – P. 795-801. – doi: 10.1007/s00068-017-0898-z.
431. Short term outcomes after emergency surgery for complicated peptic ulcer disease from the UK National Emergency Laparotomy Audit: a cohort study / B.E. Byrne, M. Bassett, C.A. Rogers [et al.] // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, № 8. – P. e023721. – doi: 10.1136/bmjopen-2018-023721.
432. Significance of intraoperative peritoneal culture of fungus in perforated peptic ulcer / Y.S. Shan, H.P. Hsu, Y.H. Hsieh [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2003. – Vol. 90, № 10. – P. 1215-1219. – doi: 10.1002/bjs.4267.
433. Sivaprahasam, N. Predictive value of manheim peritonitis index (MPI) for mortality in perforated peptic ulcer / N. Sivaprahasam, S. Vijayalakshmi // *Int. J. Recent Trends Sci. Technol.* – 2014. – Vol. 12, № 3. – P. 566-568.
434. Sivaram, P. Preoperative factors influencing mortality and morbidity in peptic ulcer perforation / P. Sivaram, A. Sreekumar // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 251-257. – doi: 10.1007/s00068-017-0777-7.
435. Sjöblom, M. Melatonin in the duodenal lumen is a potent stimulant of mucosal bicarbonate secretion / M. Sjöblom, G. Flemström // *J. Pineal Res.* – 2003. – Vol. 34, № 4. – P. 288-293. – doi: 10.1034/j.1600-079x.2003.00044.x.
436. Sjöblom, M. Melatonin-induced calcium signaling in clusters of human and rat duodenal enterocytes / M. Sjöblom, B. Säfsten, G. Flemström // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* – 2003. – Vol. 284, № 6. – P. G1034-G1044. – doi: 10.1152/ajpgi.00500.2002.
437. Sjöblom, M. Peripheral melatonin mediates neural stimulation of duodenal mucosal bicarbonate secretion / M. Sjöblom, G. Jedstedt, G. Flemström // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108, № 4. – P. 625-633. – doi: 10.1172/JCI13052.
438. Skellenger, M.E. Complications of vagotomy and pyloroplasty / M.E. Skellenger, P.H. Jordan Jr. // *Surg. Clin. North Am.* – 1983. – Vol. 63, № 6. – P. 1167-1180.
439. Smith, B.R. Impact of nonresective operations for complicated peptic ulcer disease in a high-risk population / B.R. Smith, S.E. Wilson // *Am. Surg.* – 2010. – Vol. 76, № 10. – P. 1143-1146.

440. Socioeconomic disparities in the operative management of peptic ulcer disease / J.W. Smith, T. Mathis, M.V. Bennis [et al.] // *Surgery*. – 2013. – Vol. 154, № 4. – P. 672-679. – doi: 10.1016/j.surg.2013.06.036.
441. Söderquist, F. Human gastroenteropancreatic expression of melatonin and its receptors MT1 and MT2 / F. Söderquist, P.M. Hellström, J.L. Cunningham // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0120195. – doi: 10.1371/journal.pone.0120195.
442. Søreide, K. Clinical patterns of presentation and attenuated inflammatory response in octo- and nonagenarians with perforated gastroduodenal ulcers / K. Søreide, K. Thorsen, J.A. Søreide // *Surgery*. – 2016. – Vol. 160, № 2. – P. 341-349. – doi: 10.1016/j.surg.2016.02.027.
443. Søreide, K. Current insight into pathophysiology of gastroduodenal ulcers: Why do only some ulcers perforate? / K. Søreide // *J. Trauma Acute Care Surg*. – 2016. – Vol. 80, № 6. – P. 1045-1048. – doi: 10.1097/TA.0000000000001035.
444. Søreide, K. Predicting outcomes in patients with perforated gastroduodenal ulcers: artificial neural network modelling indicates a highly complex disease/ K. Søreide, K. Thorsen, J.A. Søreide // *Eur. J. Trauma Emerg Surg*. – 2015. – Vol. 41. – P. 91Y98.
445. Søreide, K. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer / K. Søreide, K. Thorsen, J.A. Søreide // *Br. J. Surg*. – 2014. – Vol. 101, № 1. – P. e51-64. – doi: 10.1002/bjs.9368.
446. Sostres, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage / C. Sostres, C.J. Gargallo, A. Lanas // *Arthritis Res Ther*. – 2013. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. S3. – doi: 10.1186/ar4175.
447. Sravnitel'naia otsenka rezul'tatov laparoskopicheskogo i otkrytogo ushivaniia perforativnykh gastroduodenal'nykh iazv, oslozhnennykh rasprostrannym peritonitom [Comparison of laparoscopic and open suturing of perforated peptic ulcer complicated by advanced peritonitis] / A.V. Sazhin, G.B. Ivakhov, E.A. Stradymov [et al.] // *Khirurgiia (Mosk)*. – 2020. – Vol. 3. – P. 13-21. – doi: 10.17116/hirurgia202003113.

448. Statewide Analysis of Peptic Ulcer Disease: As Hospitalizations Decrease, Procedural Volume Remains Steady / I.W. Howley, B.R. Bruns, R.B. Tesoriero [et al.] // *Am. Surg.* – 2019. – Vol. 85, № 9. – P. 1028-1032.
449. Strict Selection Criteria During Surgical Training Ensures Good Outcomes in Laparoscopic Omental Patch Repair (LOPR) for Perforated Peptic Ulcer (PPU) / V.G. Shelat, S. Ahmed, C.L. Chia [et al.] // *Int. Surg.* – 2015. – Vol. 100, № 2. – P. 370-375. – doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00241.1.
450. Structure-based discovery of potent and selective melatonin receptor agonists / N. Patel, X.P. Huang, J.M. Grandner [et al.] // *Elife.* – 2020. – Vol. 9. – P. e53779. – doi: 10.7554/eLife.53779.
451. Study of Clinical and Genetic Risk Factors for Aspirin-induced Gastric Mucosal Injury / Y. Wu, Y. Hu, P. You [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2016. – Vol. 129, № 2. – P. 174-180. – doi: 10.4103/0366-6999.173480.
452. Successful closure of a complicated duodenal ulcer perforation with an expandable esophageal stent / G. Stavrou, V. Rafailidis, A. Diamantidou [et al.] // *Asian J. Endosc. Surg.* – 2019. – Vol. 12, № 3. – P. 326-328.
453. Sung, J.J. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease / J.J. Sung, E.J. Kuipers, H.B. El-Serag // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29, № 9. – P. 938-946.
454. Systematic protein-protein interaction mapping for clinically relevant human GPCRs / K. Sokolina, S. Kittanakom, J. Snider [et al.] // *Mol. Syst. Biol.* – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 918. – doi: 10.15252/msb.20167430.
455. Systematic review and meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy after simple closure of perforated duodenal ulcer / P. Tomtitchong, B. Siribumrungwong, R.K. Vilaichone [et al.] // *Helicobacter.* – 2012. – Vol. 17, № 2. – P. 148-152. – doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00928.x.
456. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality / J.Y. Lau, J. Sung, C. Hill [et al.] // *Digestion.* – 2011. – Vol. 84, № 2. – P. 102-113. – doi: 10.1159/000323958.

457. Tactics of treatment of perforative gastroduodenal ulcer / K.S. Dolimov, A.S. Abdumazhidov, Z.Z. Tukhtamurod [et al.] // *Klin. Khir.* – 2016. – Vol. 10. – P. 15-16.
458. Targeting cancer stem cells by melatonin: Effective therapy for cancer treatment / N.F. Maroufi, V. Vahedian, S. Hemati [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2020. – Vol. 216, № 5. – P. 152919. – doi: 10.1016/j.prp.2020.152919.
459. Technik und Ergebnisse der laparoskopischen Vagotomie beim chronischen Ulcus Duodeni [Technique and results of laparoscopic vagotomy in chronic duodenal ulcer] / G. Meyer, R.A. Hatz, T.P. Hüttl [et al.] // *Zentralbl Chir.* – 1995. – Vol. 120, № 5. – P. 364-372.
460. The applicability of laparoscopic gastrectomy in the surgical treatment of giant duodenal ulcer perforation / M.G. Kim, H.K. Park, J.J. Park [et al.] // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 122-126. – doi: 10.1097/SLE.0b013e31824782bd.
461. The association of peptic ulcer and schizophrenia: a population-based study / C.H. Liao, C.S. Chang, S.N. Chang [et al.] // *J. Psychosom Res.* – 2014. – Vol. 77, № 6. – P. 541-546. – doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.08.005.
462. The effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on the healing colonic anastomosis in rats / C. Durães Lde, I.E. Farias, P.H. Morais [et al.] // *Acta Cir. Bras.* – 2013. – Vol. 28, № 9. – P. 670-677. – doi: 10.1590/s0102-86502013000900008.
463. The effectiveness of melatonin in the complex treatment of hypertension in patients with stage 5 chronic kidney disease / A. Petrova, V. Kondratiuk, O. Karpenko [et al.] // *Georgian Med. News.* – 2020. – Vol. 299. – P. 87-93.
464. The influence of payor status on outcomes associated with surgical repair of upper gastrointestinal perforations due to peptic ulcer disease in the United States / V.T. Daniel, D. Ayturk, D.V. Ward [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2019. – Vol. 217, № 1. – P. 121-125. – doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.06.025.
465. The Interaction Effects of Burnout and Job Support on Peptic Ulcer Disease (PUD) among Firefighters and Policemen / P.Y. Lin, J.Y. Wang, D.P. Shih [et al.] // *Int. J.*

- Environ Res. Public. Health. – 2019. – Vol. 16, № 13. – P. 2369. – doi: 10.3390/ijerph16132369.
466. The natural history of perforated foregut ulcers after repair by omental patching or primary closure / D. Smith, M. Roeser, J. Naranjo, J.A. Carr // *Eur. J. Trauma Emerg Surg.* – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 273-277. – doi: 10.1007/s00068-017-0825-3.
467. The Peptic Ulcer Perforation (PULP) score: a predictor of mortality following peptic ulcer perforation. A cohort study / M.H. Møller, M.C. Engebjerg, S. Adamsen [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2012. – Vol. 56, № 5. – P. 655-662. – doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02609.x.
468. The potential risk factors leading to peptic ulcer formation in autoimmune disease patients receiving corticosteroid treatment / J.C. Luo, F.Y. Chang, H.Y. Lin [et al.] // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16, № 7. – P. 1241-1248. – doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01279.x.
469. The role of melatonin and melatonin receptor agonist in the prevention of sleep disturbances and delirium in intensive care unit – a clinical review / K. Lewandowska, M.A. Małkiewicz, M. Siemiński [et al.] // *Sleep Med.* – 2020. – Vol. 69. – P. 127-134. – doi: 10.1016/j.sleep.2020.01.019.
470. The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease / C. Chen, X. Gong, X. Yang [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2019. – Vol. 18, № 6. – P. 5673-5680.
471. The selective use of laparoscopic repair is safe in high-risk patients suffering from perforated peptic ulcer / A.Y. Teoh, P.W. Chiu, A.S. Kok [et al.] // *World J. Surg.* – 2015. – Vol. 39, № 3. – P. 740-745. – doi: 10.1007/s00268-014-2851-1.
472. The sixth decision regarding perforated duodenal ulcer / S. Lagoo, R.L. McMahon, M. Kakihara [et al.] // *JLS.* – 2002. – Vol. 6, № 4. – P. 359-368.
473. The stomach in health and disease / R.H. Hunt, M. Camilleri, S.E. Crowe [et al.] // *Gut.* – 2015. – Vol. 64, № 10. – P. 1650-1068. – doi: 10.1136/gutjnl-2014-307595.
474. The therapeutic strategies in performing emergency surgery for gastroduodenal ulcer perforation in 130 patients over 70 years of age / K. Tsugawa, N. Koyanagi, M. Hashizume [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – Vol. 48. – P. 156-162.

475. The trefoil factor 1 participates in gastrointestinal cell differentiation by delaying G1-S phase transition and reducing apoptosis / C. Bossenmeyer-Pourié, R. Kannan, S. Ribieras [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 2002. – Vol. 157. – P. 761-770. – doi: 10.1083/jcb200108056.
476. The use of emergency laparoscopy for acute abdomen in the elderly: the FRAILESEL Italian Multicenter Prospective Cohort Study / G. Costa, P. Fransvea, M. Podda [et al.] // *Updates Surg.* – 2020. – Vol. 72, № 2. – P. 513-525. – doi: 10.1007/s13304-020-00726-5.
477. The use of melatonin in adult psychiatric disorders: Expert recommendations by the French institute of medical research on sleep (SFRMS) / P.A. Geoffroy, J.A. Micoulaud Franchi, R. Lopez, C.M. Schroder // *Encephale.* – 2019. – Vol. 45, № 5. – P. 413-423. – doi: 10.1016/j.encep.2019.04.068.
478. Therapeutic management of perforated gastro-duodenal ulcer: literature review / C. Mouly, R. Chati, M. Scotté, J.M. Regimbeau // *J. Visc. Surg.* – 2013. – Vol. 150, № 5. – P. 333-340. – doi: 10.1016/j.jviscsurg.2013.07.001.
479. Therapeutic Opportunities in Colorectal Cancer: Focus on Melatonin Antioncogenic Action / H. Wu, J. Liu, Y. Yin [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 9740568.
480. Thim, L. Effect of trefoil factors on the viscoelastic properties of mucus gels / L. Thim, F. Madsen, S.S. Poulsen // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32. – P. 519-527.
481. Thorsen, K. Long-Term Mortality in Patients Operated for Perforated Peptic Ulcer: Factors Limiting Longevity are Dominated by Older Age, Comorbidity Burden and Severe Postoperative Complications / K. Thorsen, J.A. Søreide, K. Søreide // *World J. Surg.* – 2017. – Vol. 41, № 2. – P. 410-418. – doi: 10.1007/s00268-016-3747-z.
482. Thorsen, K. Scoring systems for outcome prediction in patients with perforated peptic ulcer / K. Thorsen, J.A. Søreide, L. Søreide // *Scand J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* – 2013. – Vol. 21. – P. 25. – doi: 10.1186/1757-7241-21-25.

483. Thorsen, K. What is the best predictor of mortality in perforated peptic ulcer disease? A population-based, multivariable regression analysis including three clinical scoring systems / K. Thorsen, J.A. Søreide, K. Søreide // *J. Gastrointest Surg.* – 2014. – Vol. 18, № 7. – P. 1261-1268. – doi: 10.1007/s11605-014-2485-5.
484. Tielleman, T. Epidemiology and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding / T. Tielleman, D. Bujanda, B. Cryer // *Gastrointest Endosc. Clin. N Am.* – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 415-428. – doi: 10.1016/j.giec.2015.02.010.
485. Transcatheter arterial embolization versus surgery for refractory non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis / A. Tarasconi, G.L. Baiocchi, V. Pattonieri [et al.] // *World J. Emerg Surg.* – 2019. – Vol. 14. – P. 3. – doi: 0.1186/s13017-019-0223.
486. Transumbilical single-access laparoscopic perforated gastric ulcer repair / G. Dapri, H. El Mourad, J. Himpens [et al.] // *Surg. Innov.* – 2012. – Vol. 19, № 2. – P. 130-133. – doi: 10.1177/1553350611423931.
487. Trawick, E.P. Management of non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: controversies and areas of uncertainty / E.P. Trawick, P.S. Yachimski // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 1159-1165. – doi: 10.3748/wjg.v18.11.1159.
488. Treatment for perforated gastric ulcer: a multi-institutional retrospective review / R. Tanaka, S. Kosugi, K. Sakamoto [et al.] // *J. Gastrointest Surg.* – 2013. – Vol. 17, № 12. – P. 2074-2081. – doi: 10.1007/s11605-013-2362-7.
489. Trefoil peptides as proangiogenic factors in vivo and in vitro: implication of cyclooxygenase-2 and EGF receptor signaling / S. Rodrigues, E. Van Aken, S. Van Bocxlaer [et al.] // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17. – P. 7-16. – doi: 10.1096/fj.02-0201com.
490. Ulcer Disease in Schizophrenic Patients as a Model for the Estimation of Neurogenic Factors Predisposing to a Somatic Disease / A.I. Tret'iakov, V.N. Shilenok, A.G. Karpov [et al.] // *Klin. Med. (Mosk).* – 2012. – Vol. 90, № 2. – P. 39-43.

491. Ulcère gastroduodéal hémorragique : résultats du traitement chirurgical | Communication présentée à l'Académie nationale de chirurgie au cours de la séance du 31 janvier 2001 / N. Cheynel, F. Peschaud, O. Hagry [et al.] // *Ann. Chirurgie.* – 2001. – Vol. 126. – P. 232-235. – doi: 10.1016/S0003-3944(01)00505-3.
492. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20 / R. Jockers, P. Delagrange, M.L. Dubocovich [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 173, № 18. – P. 2702-2725. – doi: 10.1111/bph.13536.
493. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting / J.P. Hreinsson, E. Kalaitzakis, S. Gudmundsson [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48. – P. 439-447.
494. Use of hemostatic powder in treatment of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis / D.T. de Rezende, V.O. Brunaldi, W.M. Bernardo [et al.] // *Endosc. Int. Open.* – 2019. – Vol. 7, № 12. – P. E1704-E1713. – doi: 10.1055/a-0977-2897.
495. Vagotomy/drainage is superior to local oversew in patients who require emergency surgery for bleeding peptic ulcers / V.T. Schroder, T.N. Pappas, S.N. Vaslef [et al.] // *Ann. Surg.* – 2014. – Vol. 259, № 6. – P. 1111-1118.
496. Valente, P. Sulla possibilità di un meccanismo allergico nella perforazione dell'ulcera gastro-duodenale; studio clinico-istologico [Possibility of an allergic mechanism in perforation of gastroduodenal ulcer: clinico-histological study] / P. Valente, A. Agresti // *Riforma Med.* – 1959. – Vol. 73, № 26. – P. 719-722.
497. Validation of Boey's score in predicting morbidity and mortality in peptic perforation peritonitis in Northwestern India / A. Agarwal, S. Jain, L.N. Meena [et al.] // *Trop. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 256-260. – doi: 10.7869/tg.300.
498. Validation of prognostic scoring systems for predicting 30-day mortality in perforated peptic ulcer disease / S. Patel, D. Kalra, S. Kacheriwala [et al.] // *Turk J. Surg.* – 2019. – Vol. 35, № 4. – P. 252-258. – doi: 10.5578/turkjsurg.4211.

499. Validation of the AAST EGS grading system for perforated peptic ulcer disease / M.C. Hernandez, M.J. Thorn, V.Y. Kong [et al.] // *Surgery*. – 2018. – Vol. 164, № 4. – P. 738-745. – doi: 10.1016/j.surg.2018.05.061.
500. Validierungsstudie zum Mannheimer Peritonitis-Index / R. Fugger, M. Rogy, F. Herbst, F. Schulz // *Chirurg*. – 1988. – Vol. 59. – P. 598-601.
501. Validity of the Pre-endoscopic Scoring Systems for the Prediction of the Failure of Endoscopic Hemostasis in Bleeding Gastroduodenal Peptic Ulcers / C. Iino, T. Shimoyama, T. Igarashi [et al.] // *Intern. Med.* – 2018. – Vol. 57, № 10. – P. 1355-1360. – doi: 10.2169/internalmedicine.9267-17.
502. Varcus, F. Posterior perforated peptic ulcer: troublesome condition to diagnose and treat / F. Varcus, D. Goldis, C. Tarta // *Minerva Chir.* – 2017. – Vol. 72, № 3. – P. 276-277. – doi: 10.23736/S0026-4733.17.07273-X.
503. Variability in the management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Europe: an observational study / A. Lanas, L. Aabakken, J. Fonseca [et al.] // *Adv. Ther.* – 2012. – Vol. 29, № 12. – P. 1026-1036. – doi: 10.1007/s12325-012-0069-x.
504. Verbelen, M. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? / M. Verbelen, M.E. Weale, C.M. Lewis // *Pharmacogenomics J.* – 2017. – Vol. 17, № 5. – P. 395-402. – doi: 10.1038/tpj.2017.21.
505. Visick, A.H. Measured radical gastrectomy / A.H. Visick // *Lancet*. – 1948. – № 1. – P. 505-510.
506. VKORC1-1639 G>A Polymorphism and the Risk of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding / I. Groza, D. Matei, M. Tantau [et al.] // *J. Gastrointest Liver Dis.* – 2017. – Vol. 26, № 1. – P. 13-18. – doi: 10.15403/jgld.2014.1121.261.vko.
507. Wang, Q. A prospective randomized controlled trial of laparoscopic repair versus open repair for perforated peptic ulcers / Q. Wang, B. Ge, Q. Huang // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 300-303.
508. Weledji, E.P. An Overview of Gastroduodenal Perforation / E.P. Weledji // *Front Surg*. – 2020. – Vol. 7. – P. 573901. – doi: 10.3389/fsurg.2020.573901.

509. Wu, C.Y. Initiatives for a Healthy Stomach / C.Y. Wu // *Curr Treat Options Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 17, № 4. – P. 628-635. – doi: 10.1007/s11938-019-00266-x.
510. Wysocki, A. Rodzaj operacji a śmiertelność w perforacji wrzodu dwunastnicy [Type of surgery and mortality rate in perforated duodenal ulcer] / A. Wysocki, P. Beben // *Pol. Merkur Lekarski.* – 2001. – Vol. 11, № 62. – P. 148-150.
511. Yachimski, P.S. Gastrointestinal bleeding in the elderly / P.S. Yachimski, L.S. Friedman // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol Hepatol.* – 2008. – Vol. 5. – P. 80-93.
512. Yegen, B.C. Lifestyle and Peptic Ulcer Disease / B.C. Yegen // *Curr. Pharm. Des.* – 2018. – Vol. 24, № 18. – P. 2034-2040. – doi: 10.2174/1381612824666180510092303.
513. Zittel, T.T. Surgical management of peptic ulcer disease today: indication, technique and outcome / T.T. Zittel, E.C. Jehle, H.D. Becker // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 385. – P. 84-96. – doi: 10.1007/s004230050250.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А

(справочное)

Патент № 2487354

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2487354

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ
ОСЛОЖНЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2012118825

Приоритет изобретения 04 мая 2012 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 июля 2013 г.

Срок действия патента истекает 04 мая 2032 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов

