

**Стукаленко
Дмитрий Олегович**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ОСТРЫХ ЭРОЗИЙ И ЯЗВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
У РАНЕННЫХ И ПОСТРАДАВШИХ**

**14.00.27 - хирургия
14.00.47 - гастроэнтерология**

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Санкт-Петербург
2006**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ на 2 кафедре хирургии (усовершенствования врачей).

Научные руководители:

Доктор медицинских наук Демко Андрей Евгеньевич

Доктор медицинских наук Назаров Виталий Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук профессор Кочетков Александр Владимирович

Доктор медицинских наук Успенский Юрий Павлович

Ведущее учреждение:

ГОУДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится “8” февраля 2007 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.086.01 в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан «___» _____ 2006 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук профессор

М.С. Команденко

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность темы исследования.

Острые эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возникают достаточно часто у раненых и пострадавших с тяжелыми механическими травмами и огнестрельными ранениями (Басалкевич Г.П. с соавт., 1998; Кобиашвили М.Г. с соавт., 2003; Котаев А.Ю., 2006; Brzozowski T. et al, 2000; Stollman N., Matz D.C., 2005). Ранее их возникновение считалось довольно редким явлением (Хохоля В.П., 1985). Но с развитием хирургии, реаниматологии и появлением возможности бороться за жизнь этих пациентов, возникла новая проблема – острые эрозии и язвы (ОЭЯ) слизистой оболочки, которые нередко осложняются кровотечением или перфорацией, а иногда и их сочетанием, отягощая и без того тяжелое состояние пациентов, зачастую представляют большую угрозу для их жизни, чем сама травма (Cook O.J. et al, 2001). Частота их образования достигает по разным данным от 40 до 100% (Гельфанд Б.Р., Гурьянов В.А., 2005; Lewis J.D. et al, 2005), а летальность от осложнений острых язв до 75% (Кобиашвили М.Г. с соавт., 2003).

В связи с тем, что клинические признаки появления ОЭЯ и их осложнений маскируются тяжестью травмы, большинство из них диагностируется с опозданием (Галустьян А.С., 1999; Бокерия Л.А. с соавт., 2004; Котаев А.Ю., 2006; Franciosi C.M. et al, 2002). Учитывая данный факт, не вызывает сомнений необходимость проведения профилактических мероприятий. Однако остаются неясными методы профилактики и не определены категории раненых или пострадавших кому она крайне необходима, кому желательна, а кому в ее проведении нет необходимости. Т.е. не создана система прогнозирования образования острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки у раненых и пострадавших, их профилактики и лечения.

Цель исследования.

Разработка методов прогнозирования, профилактики и лечения острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при ранениях и травмах на основе определения факторов риска, изучение морфологических и функциональных особенностей их образования и течения посттравматического периода.

Задачи исследования.

1. Определить связанные с травмой факторы риска, позволяющие прогнозировать образование острых эрозий и язв. Оценить их влияние на частоту, сроки возникновения, локализацию и распространенность поврежденных слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у раненых и пострадавших.

2. Выявить наличие морфологических особенностей (макро- и микроскопических), характерных для острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ранениях и травмах.

3. Изучить влияние травмы на внутрижелудочную кислотность и определить ее роль в патогенезе образования острых эрозий и язв у раненых и пострадавших.

4. Оценить эффективность применения различных антисекреторных препаратов у раненых и пострадавших с тяжелой и крайне тяжелой травмой для выработки рекомендаций по профилактике и лечению острых эрозий и язв слизистой оболочки желудка, ДПК и их осложнений.

Научная новизна.

Впервые определены основные, связанные с травмой факторы риска, учет которых позволяет прогнозировать образование острых эрозий и язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у раненых и пострадавших. Показана зависимость частоты их возникновения, распространенности и локализации от степени тяжести полученной травмы, состояния пострадавшего при поступлении (рассчитанных с использованием шкал объективной оценки тяжести травмы: ВПХ-П, ВПХ-СП, ВПХ-СГ) и периода травматической болезни.

На основании изучения динамики внутрижелудочной кислотности в раннем посттравматическом периоде, впервые выявлена ее зависимость от тяжести травмы и ее влияние на частоту образования и распространенность острых эрозий и язв у раненых и пострадавших.

Впервые изучено действие основных антисекреторных препаратов (фамотидина и омепразола) при тяжелой травме. Обоснована необходимость и доказана эффективность их использования для профилактики и лечения острых эрозий и язв слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе и осложненных, у этой категории пострадавших.

Практическая значимость.

Разработанные принципы прогнозирования образования у раненых и пострадавших острых эрозий и язв с учетом выделенных факторов риска, связанных с травмой, помогут хирургам своевременно принимать рациональные тактические решения в лечении этой категории пациентов, избежать дополнительных исследований и несвоевременной диагностики осложнений. Сравнительная оценка эффективности действия антисекреторных препаратов различных групп позволит выбрать оптимальные схемы фармакологической профилактики и лечения острых эрозий и язв, в том числе и осложненных, у раненых и пострадавших с тяжелой и крайне тяжелой травмой. В целом, внедрение в клиническую практику предложенной системы прогнозирования, профилактики и лечения острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ сможет существенно улучшить результаты лечения при ранениях и травмах.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Связанными с травмой факторами риска образования острых эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки у раненых и пострадавших являются: тяжесть полученного повреждения и состояния при поступлении, ха-

рактер травмы, развитие гнойных осложнений. Помимо этого риск образования острых эрозий и язв увеличивается с возрастом и наличием сопутствующей патологии, ,

2. Морфологические изменения при острых эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при ранениях и травмах не имеют специфических особенностей и не зависят от вида основного патологического процесса, приведшего к их возникновению.

3. Ранение или травма приводит к обратимому, пропорциональному тяжести повреждения, повышению внутрижелудочной кислотности, что напрямую связано с возникновением и распространенностью острых эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у раненых и пострадавших.

4. Наиболее эффективными в профилактике и лечении острых эрозий и язв слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта и их осложнений у раненых и пострадавших с тяжелой и крайне тяжелой травмой являются такие антисекреторные препараты, как блокаторы H_2 -рецепторов гистамина III поколения или ингибиторы "протонной помпы".

Апробация и реализация результатов работы.

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ (из них 2 журнальные статьи и 1 методическое пособие). Результаты диссертационной работы внедрены в практику НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, 442 Окружного военного клинического госпиталя им. З.П.Соловьева и 1-го Военно-морского клинического госпиталя. Материалы диссертации используются в учебном процессе на 2 кафедре хирургии (усовершенствования врачей) и военно-морской госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова.

Основные материалы диссертации доложены на Всероссийской научной конференции «Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения перитонита» (Санкт-Петербург, 24 января 2006 г.) и 8-ом Международном славяно-балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2006» (Санкт-Петербург, 18 мая 2006 г.).

Объем и структура диссертации.

Материалы диссертации представлены на 120 страницах. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и описания методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и одного приложения. Работа содержит 20 таблиц и 14 рисунков, список литературы содержит 132 наименования отечественных и 53 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Общая характеристика исследуемых групп и методы исследования.

Для изучения частоты и сроков возникновения острых эрозий и язв ЖКТ у раненых и пострадавших (РП) нами проведен ретроспективный анализ 1909 историй болезни: 603, находящихся в Российском военно-медицинском музее (по материалам Чеченского конфликта 1994 – 1996 гг.), и 1306 – по данным НИИ Скорой помощи им. И.И.Джанелидзе (1993 – 2002 гг.). Всего отмечено 66 случаев, когда в посттравматическом периоде были диагностированы острые эрозии и язвы слизистой оболочки органов ЖКТ. Среди раненых и пострадавших с ОЭЯ было 57 мужчин в возрасте от 18 до 87 лет (средний возраст составил $41,9 \pm 19,6$ лет) и 9 женщин в возрасте от 25 до 82 лет (средний возраст $59,2 \pm 21,5$ лет). С шоком I степени поступило 211 раненых и пострадавших, II степени – 97 человек и III степени – 54 пациента.

Всем пациентам была оказана квалифицированная и (или) специализированная хирургическая помощь. Проводилось оперативное лечение, инфузионно-трансфузионная, антибактериальная и симптоматическая терапия. 1909 раненым и пострадавшим было выполнено 1504 оперативных вмешательства по поводу травм и их осложнений. Тяжесть операций определялась по классификации Ю.С.Полушина (2004) от 1 до 4 баллов. Оперативных вмешательств тяжестью в 4 балла было выполнено 9, тяжестью в 3 балла – 719, 2 балла – 325 и 1 балл – 451.

В связи с развитием у раненых и пострадавших осложнений острых язв органов ЖКТ выполнено 13 оперативных вмешательств различных по характеру и объему (от ушивания перфорации язвы до резекции желудка).

В собственном исследовании мы анализировали результаты лечения 105 пациентов. Основную группу составили 74 раненых и пострадавших. Средний возраст пациентов в исследуемой группе составил $44,5 \pm 8,8$ лет. Средняя тяжесть повреждения – $9,1 \pm 4,7$ баллов по шкалам "ВПХ–П" для (МТ и ОР). Пострадавшие с легкой степенью тяжести полученной травмы в проспективное исследование не включались. В качестве группы сравнения нами были изучены результаты лечения 31 больного с различной хирургической патологией, у которых течение основного заболевания в послеоперационном периоде осложнилось развитием острых эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

В проспективном исследовании систематически, с диагностической и лечебной целью, а также для контроля за профилактическим и лечебным применением антисекреторных препаратов, выполнялась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФГДС) в исследуемых группах у 105 пациентов. Из них: 74 раненым и пострадавшим и 31 больному с различными хирургическими заболеваниями, осложнившимися развитием острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки. Применялись эндоскопы фирмы "OLIMPUS" с торцевой оптикой. Всего было выполнено 229 эндоскопических исследований.

Для изучения влияния тяжести полученной травмы на динамику показателей внутрижелудочной кислотности, нами оценивались показатели интрагастрального рН каломелевыми электродами аппаратом "Aldamed" (Латвия)

по методике Ю.Я.Лея (1987) в теле и антральном отделе желудка у 26 раненых и пострадавших в первые 7 суток нахождения в стационаре. В качестве группы сравнения, рН-метрия по методике Лея проводилась до операции и в первые 7 суток послеоперационного периода 19 пациентам, оперированным по поводу различных неотложных хирургических заболеваний органов брюшной полости.

Из лабораторных методов использовались стандартные общеклинические методы исследования: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, некоторые показатели из которых (концентрация эритроцитов и лейкоцитов крови, % палочкоядерных лейкоцитов, концентрация общего белка, азота мочевины крови, количество эритроцитов и белка в моче), используются в шкалах для определения степени тяжести состояния РП. Для разработки наиболее простой методики прогнозирования образования ОЭЯ слизистой оболочки органов ЖКТ более сложные лабораторные методы исследования целенаправленно не учитывались.

С целью изучения патоморфологических изменений в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта выполнялось гистологическое исследование материала, полученного при биопсии во время фиброгастродуоденоскопии, путем интраоперационного забора материала и на аутопсии. Всего изготовлено и исследовано 27 препаратов, взятых у 16 пациентов. Фиксация гистологического материала производилась в 10% растворе нейтрального формалина (по Лилли) в течение 24 часов, с последующим промыванием и дегидратацией проводкой в спиртах возрастающей концентрации (70, 80 и 90⁰), уплотнением кусочков в растворе медицинского хлороформа в течение 30 минут, погружением на 30 минут в смесь хлороформа с парафином при T=30⁰C и заливкой в парафин в термостате при T=60⁰C. Получение гистологических срезов фиксированного материала осуществлялось микротомом толщиной 5 мкм. Оценка общей морфологической картины слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки производилась с окраской препаратов гематоксилин-эозином, при этом изучались состояние фундальных, пилорических и бруннеровских желез, выраженность воспаления в строме слизистой оболочки в виде лейкоцитарной инфильтрации, реакции сосудов микроциркуляторного русла, отека и рыхлости стромы, кровоизлияний в нее.

Для объективной оценки тяжести травмы использовали методику, разработанную на кафедре военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова (Гуманенко Е.К. с соавт., 1997), которая позволяет проводить корректное сравнение окончательных исходов лечения, анализировать деятельность лечебных учреждений и оценивать эффективность различных методов лечения.

Для прогнозирования образования острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ у пострадавших мы воспользовались методом логистической регрессии, который позволяет оценить степень влияния факторов на величину показателя-отклика, прогнозировать его значения для заданных уровней факторов. Расчет производился по формуле:

$$\hat{y} = \frac{\exp(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k)}{1 + \exp(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k)}$$

где: \hat{y} – вероятность положительного эффекта ($0 \leq \hat{y} \leq 1$);

b_0 – константа;

b_1, b_2, \dots, b_k – коэффициенты x_1, x_2, \dots, x_k факторов;

x_1, x_2, \dots, x_k – текущие значения 1, 2, ... k факторов.

Проверка созданной модели была осуществлена методом дискриминантного анализа путем отнесения пациентов к определенному классу по набору факторов на основе расчета линейных классификационных функций (ЛКФ) по формуле:

$$\text{ЛКФ}_1 = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k,$$

где: b_0 – константа;

b_1, b_2, \dots, b_k – коэффициенты для факторов x_1, x_2, \dots, x_k ;

x_1, x_2, \dots, x_k – возможные значения 1, 2, ... k факторов.

Для оценки качества модели использовали такие характеристики, как чувствительность, специфичность, безошибочность, ложноотрицательный ответ (ошибка первого рода), ложноположительный ответ (ошибка второго рода).

Все полученные в работе материалы обработаны с использованием пакета прикладных программ Statistica 5,0 for Windows и Excel.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью заместителя начальника кафедры автоматизации управления медицинской службой (с военно-медицинской статистикой) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова доктора медицинских наук С.Г. Григорьева.

Частота, сроки образования и осложнения острых эрозий и язв слизистой оболочки у раненых и пострадавших.

Ретроспективный анализ 1909 историй болезни раненых и пострадавших показал, что прижизненная диагностика острых эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка и ДПК крайне редка (3,46%) и проводится, как правило, с запозданием уже после развития осложнений (в 60,6% случаев). В 37 случаях они выявлены в связи с возникшим желудочно-кишечным кровотечением, в 2 – в связи с перфорацией острой язвы, а в 1 случае обнаружено было сочетание перфорации с кровотечением. Клиническая картина при этом отличается “стертостью”, а симптомы острых эрозивно-язвенных поражений и их осложнений маскируются основным патологическим процессом.

Обращает на себя внимание так же несоответствие небольшой частоты прижизненной диагностики острых эрозий и язв (2,51%) и частоты их обнаружения в верхних отделах ЖКТ при аутопсии (у 71,4% погибших в первые трое суток). Данные ретроспективного анализа созвучны результатам собственного исследования: при динамической эндоскопии верхних отделов ЖКТ мы установили, что частота образования ОЭЯ у раненых и пострадавших с тяжелой и крайне тяжелой травмой составила 69,2%, а частота ОЭЯ осложненных кровотечением достигла 19,2%.

Столь низкая частота прижизненной диагностики острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки, обнаружение их, как правило, уже после развития осложнений, стертость клинической картины, свидетельствует о том, что типичные признаки язвенной болезни не могут служить основой диагностики ОЭЯ у раненых и пострадавших. Перечисленные особенности течения патологического процесса требуют выделения простых критериев, которые позволят клиницисту отнести того или иного пострадавшего в группу риска развития ОЭЯ и их осложнений. Определение групп риска, соответственно, необходимо для проведения дополнительных диагностических и лечебных мероприятий у этой категории пациентов. Поэтому одной из задач проведения ретроспективного анализа было установление связанных с травмой факторов риска образования острых эрозий и язв у раненых и пострадавших.

Изучение частоты и сроков образования острых эрозий и язв показало, что процесс язвообразования носил волнообразный характер, соответствующий периодам раневой болезни. Причем, больше половины (51,3%) всех острых эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ возникали в первые пять суток от момента травмы, особенно часто в первые и вторые сутки. Затем отмечено увеличение частоты образования острых эрозивно-язвенных изменений во втором (на шестые-пятнадцатые сутки посттравматического периода – 34,2%) и третьем периоде раневой болезни (14,5% – после пятнадцатых суток).

подавляющее большинство острых эрозий и язв, выявленных в дне и теле желудка (80,8%), а так же носящих распространенный характер изъязвлений (47,6%), диагностированы в первые пять суток. Этот факт косвенно свидетельствует о том, что в период острой реакции на травму происходит преимущественная активация агрессивных факторов желудочного содержимого.

Большая часть острых эрозий и язв (72,4%), локализовавшихся в пилорическом отделе желудка или ДПК, были диагностированы после шестых суток, т.е. во второй и третий периоды раневой болезни. Подобная локализация является косвенным свидетельством преимущественного ослабления защитных факторов в эти периоды.

Наиболее частым осложнением являлось кровотечение (87,8%), которое развивалось во все периоды раневой болезни. Перфорации острых язв были обнаружены в 8,2% случаев, а сочетание осложнений – в 4,0%. Образование подавляющего большинства (83,3%) “глубоких” острых язв, вплоть до перфорации, произошло во втором периоде, локализация их была в пилорическом отделе желудка и в луковице ДПК.

На основании ретроспективного анализа нами также было установлено, что на частоту образования острых эрозий и язв у раненых и пострадавших оказывает влияние тяжесть полученной травмы (тяжесть полученного повреждения и тяжесть состояния раненого или пострадавшего при поступлении в лечебное учреждение) (табл. 1, табл. 2) и тяжесть выполненных оперативных вмешательств, а не локализация повреждений. Тяжесть состояния, а не тя-

жесть повреждения, оказывает влияние и на размер язвенных поражений, а на их локализацию – период раневой болезни.

Таблица 1.

Частота диагностики ОЭЯ при различной степени тяжести повреждения

Тяжесть повреждения (баллы по шкалам ВПХ – П (для МТ и ОР))	Количество РП	Число случаев ОЭЯ / из них осложненных	Частота (%) ОЭЯ / осложненных ОЭЯ
Крайне тяжелое (более 12)	371	22 / 12	5,93 / 3,23
Тяжелое (1,0 – 12,0)	852	34 / 28	3,99 / 3,29
Средней степени (0,5 – 0,9)	194	3 / 0	1,55 / 0
Легкой степени (0,05 – 0,4)	492	7 / 0	1,43 / 0
ВСЕГО	1909	66 / 40	3,46 / 2,09

Таблица 2.

Частота диагностики ОЭЯ при различной степени тяжести состояния раненых и пострадавших при поступлении

Степень тяжести состояния при поступлении	Балл по шкале "ВПХ–СП"	Количество РП	Число случаев ОЭЯ / из них осложненных	Частота (%) ОЭЯ / осложненных ОЭЯ
Терминальное	> 45	5	3 / 2	60,0 / 40,0
Крайне тяжелое	32–45	396	28 / 19	7,1 / 4,8
Тяжелое	21–31	938	23 / 19	2,5 / 2,0
Средней тяжести	13–20	297	12 / 0	4,0 / 0
Удовлетворительное	до 12	273	0	0
ИТОГО		1909	66 / 40	3,46 / 2,09

Так, при крайне тяжелых повреждениях частота диагностики ОЭЯ составила 5,93%, при тяжелых – 3,99%, а средних и легких – 1,55% и 1,43%, соответственно. Все осложненные кровотечением или (и) перфорацией острые эрозии и язвы выявлены у пострадавших с тяжелыми и крайне тяжелыми повреждениями.

Связанные с травмой факторы риска образования острых эрозий и язв слизистой оболочки у раненых и пострадавших.

Изучив влияние отдельных факторов, таких как тяжесть повреждения, тяжесть состояния, травматичность оперативного вмешательства, возраст, наличие сопутствующей патологии и гнойных осложнений, на возникновение острых эрозий и язв слизистой оболочки у пострадавших, нами было осуществлено прогнозирование их образования путем логистического регрессионного анализа по признаку: есть образование эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки органов ЖКТ – нет его образования.

Было отобрано 165 пострадавших с различной степенью тяжести травмы, в историях болезни которых имелись наиболее полные данные, необходимые для составления матрицы. Из них 66 наблюдений составили пострадавшие, у которых в разные сроки от момента травмы развились острые эрозии и язвы и 99 пострадавших, у которых эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки ЖКТ выявлено не было.

В исходную обучающую матрицу было включено 17 признаков (возраст, длительность лечения, исход, тяжесть, характер, локализация полученного повреждения, наличие, характер и сроки появления гнойных осложнений, сопутствующей патологии, тяжесть и сроки первичных и последующих операций, тяжесть состояния пациентов при поступлении и динамика изменения тяжести состояния в первые несколько суток), полученных в процессе обследования и лечения пациентов, непосредственно или опосредованно способствующие острому язвообразованию и 12 признаков (наличие, характер, количество, локализация, размер, срок диагностики, наличие осложнений, наличие повторных ОЭЯ, их характер, локализация, срок диагностики и наличие повторных осложнений), характеризующих острые эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки.

При осуществлении математического моделирования после логического анализа и оценки связей исходных данных с помощью корреляционного анализа из 17 факторов непосредственно или опосредованно способствующих острому язвообразованию было выявлено 7, влияющих на риск развития эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки ЖКТ, которые имели умеренную ($0,27 < r < 0,7$) и статистически значимую корреляционную связь ($p < 0,05$). Это - тяжесть полученного пациентом повреждения, наличие сопутствующей патологии, возраст, наличие гнойных осложнений, тяжесть состояния при поступлении и в 1 сутки, характер травмы. Из них наиболее значимыми явились 2 фактора – это возраст раненого или пострадавшего и тяжесть полученного им повреждения, со статистической надежностью математической модели 73,9% (совпадение результатов прогноза с реальными данными у 122 из 165 пострадавших). Перечень этих признаков и рассчитанные коэффициенты приведены в табл. 3, а полученная методом логистического регрессионного анализа, статистически значимая ($p < 0,00001$), модель имела вид:

$$\hat{Y} = \frac{\exp(-3,80 + 0,83x_1 + 0,82x_2)}{1 + \exp(-3,80 + 0,83x_1 + 0,82x_2)}$$

Таблица 3.

Наиболее значимые признаки, включенные в логистическую регрессионную модель прогноза ОЭЯ у РП.

№ п/п	Наименование и градации признаков	Коды	Коэффициенты модели	Уровень значимости, р
1	Возрастные группы (по МКБ-10): 15-44 года – 1, 45-64 года – 2, 65 лет и старше – 3	x_1	0,83	0,00222
2	Тяжесть повреждения, балл по шкале ВПХ-П для МТ и ОР: 0,05-0,4 (легкое) – 1, 0,5-0,9 (средней тяжести) – 2, 1,0-12,0 (тяжелое) – 3, более 12,0 (крайне тяжелое) – 4.	x_2	0,82	0,00003
	Константа		-3,80	0,0000001

Как видно из таблицы, наиболее выраженное влияние на развитие ОЭЯ оказывают возраст, соответствующий определенной возрастной группе РП ($x_1=0,83$) и тяжесть повреждения ($x_2=0,82$), которые являются интегральным признаком, учитывающим несколько параметров. В данной модели возраст отражает функциональную характеристику травмы, т.е. реакцию конкретного пострадавшего на повреждение в конкретных условиях внешней среды и на оказание медицинской помощи. Он определяется календарным возрастом пострадавшего, наличием сопутствующих заболеваний, компенсаторными возможностями организма, т.е. тяжестью состояния. Признак “тяжесть повреждения” ($x_2=0,82$) характеризуется суммой морфологических нарушений, произошедших в организме в результате взаимодействия морфологических структур организма с повреждающим агентом.

Учет этих факторов позволяет прогнозировать образование ОЭЯ у пострадавших уже после установления предварительного диагноза и определения тяжести полученного повреждения.

Морфологические особенности острых эрозий и язв у раненых и пострадавших.

Проведение проспективного исследования позволило нам уточнить характер морфологических изменений слизистой оболочки желудка и ДПК у раненых и пострадавших и сопутствующих им нарушений кислотопродукции и нейтрализующей функции антрального отдела желудка.

ФГДС и описание результатов проводилось согласно стереотипным схемам, в основу которых была положена эндоскопическая терминология Международной ассоциации эндоскопии пищеварительного тракта (OMED). В каждом из отделов описывались лишь параметры, которые поддаются

оценке с помощью эндоскопического метода во время осмотра без дополнительных методов визуализации (увеличение, окрашивание).

При проведении эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ сравнительному анализу подверглось 23 эндоскопических параметра у 27 пострадавших и 31 пациента с хирургическими заболеваниями, осложнившимися развитием острых эрозий и язв. Наиболее клинически значимые из них представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Сравнительная характеристика частоты встречаемости эндоскопических показателей у раненых, пострадавших и больных с ОЭЯ.

Эндоскопические параметры	Контингент пациентов	
	Раненые и пострадавшие	Больные
Локализация острых эрозивно-язвенных изменений, n, (%)		
Дно и тело желудка	9 (52,9)	17 (54,8)
Антральный отдел желудка	2 (11,8)	4 (13,0)
Сочетание в нескольких отделах	6 (35,3)	10 (32,2)
Характер острых эрозивно-язвенных изменений, n, (%)		
Эрозии	9 (53,0)	18 (58,1)
Язвы	4 (23,5)	8 (25,8)
Сочетание	4 (23,5)	5 (16,1)
Количество острых эрозивно-язвенных изменений, n, (%)		
Единичные	6 (35,3)	17 (54,8)
Множественные	11(64,7)	14 (45,2)
Размер острых эрозивно-язвенных изменений , n, (%)		
Более 1,0 см	1 (6,9)	2 (6,5)
Менее 1,0 см	16 (94,1)	29 (93,5)
Интенсивность кровотечения, устойчивость гемостаза по J.A.Forrest		
Продолжающееся (Forrest 1 а, в, с)	8 (80,0)	16 (84,2)
Остановившееся (Forrest 2 а, в, с)	2 (20)	3 (15,8)
Желудочное содержимое, n, (%)		
Наличие крови	8 (29,7)	9 (29,0)
Наличие желчи	7 (25,9)	3 (9,7)
Нормальное	12 (44,4)	19 (61,3)

Как видно из представленных данных, полученных при эндоскопическом исследовании, при тяжелых травмах несколько чаще (64,7%), чем при хирургических заболеваниях (45,2%), встречаются множественные поражения. Однако эти различия статистически не значимы ($p>0,05$). Сравнение остальных (как основных, так и дополнительных) эндоскопических признаков у больных с хирургическими заболеваниями и у раненых и пострадавших, также не выявило значимых достоверных различий в этих группах.

Помимо макроскопической оценки, нами было проведено сравнительное гистологическое исследование 19 биоптатов острых язвенных поражений

слизистой оболочки желудка и ДПК у 11 раненых и пострадавших и 8 больных с неотложными хирургическими заболеваниями.

Такие микроскопические изменения, как некроз или отсутствие покровно-ямочного эпителия, стаз форменных элементов в просвете сосудов (сладж-синдром) оценивался качественно. Другие – отек, кровоизлияние, интенсивность клеточной инфильтрации, расширение венул – оценивали полуколичественно по 4-балльной шкале. Данные гистологического исследования представлены в табл. 5.

Таблица 5.

Морфологическая характеристика воспалительной реакции слизистой оболочки у раненых и пострадавших и у больных с хирургической патологией (в баллах).

Морфологические критерии	Контингент пациентов		Уровень значимости различий, p
	Раненые и пострадавшие	Больные	
Отек	1,2±0,3	1,8±0,4	p>0,1
Кровоизлияние	2,1±0,6	1,9±0,8	p>0,1
Клеточная инфильтрация	2,2±0,4	1,6±0,8	p>0,1
Расширение венул	1,8±0,3	1,4±0,5	p>0,1
Некроз или отсутствие покровно-ямочного эпителия,	есть*	есть*	p>0,1
Сладж-синдром	есть*	есть*	p>0,1

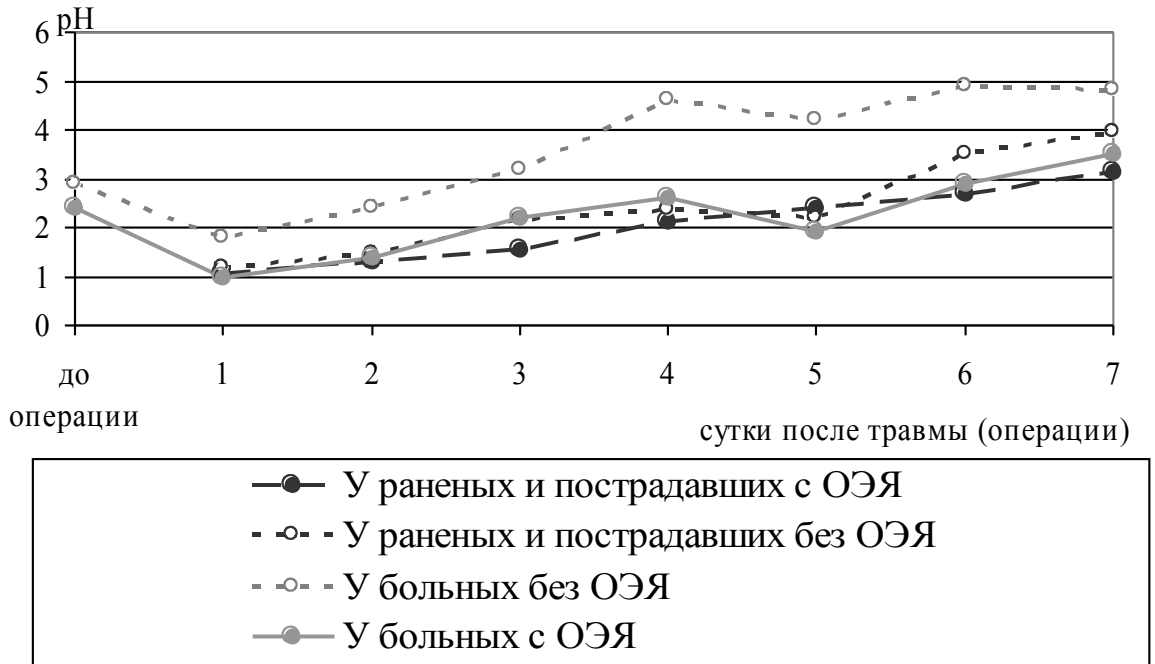
*– данные изменения обнаружены во всех препаратах.

Как видно из представленных данных, при гистологическом исследовании биоптатов слизистой желудка и ДПК при травмах и хирургических заболеваниях, осложнившихся развитием ОЭЯ, изменения в верхних отделах ЖКТ проявлялись отеком слизистой оболочки антрального отдела желудка на фоне выраженной лейкоцитарной инфильтрации; в микроциркуляторном русле – сужением и мукоидным набуханием стенок артериол и расширением венул, стазом форменных элементов крови, кровоизлиянием в строму с интенсивной грануляционной инфильтрацией, лейкопедезом в просвет желудочных ямок. При сравнении результатов микроскопии в этих группах существенных морфологических различий (p>0,05) выявлено не было. Т.е. острые эрозии и язвы не являются специфичными для тяжелых травм и ранений, а их морфологические проявления однотипны и не зависят от характера основного патологического процесса.

Влияние травмы на внутрижелудочную кислотность у раненых и пострадавших.

Изучение динамики pH желудочного содержимого у 26 раненых и пострадавших с тяжелой и крайне тяжелой травмой и 19 больных с различными хирургическими заболеваниями, у 12 из которых в раннем послеоперационном периоде возникли ОЭЯ показало, что тяжелая травма в первые двое-трое суток, вне зависимости от наличия или отсутствия язвенных поражений, вызывает существенное повышение кислотности (pH_{cp}=1,2±0,3), в отдельных

наблюдениях в теле желудка достигающее значений $pH=0,7-0,8$. В отличие от пострадавших, у больных с хирургическими заболеваниями подобные значения характерны лишь для больных с острыми эрозивно-язвенными пораже-



ниями (рис. 1).

Рис. 1. Динамика pH в теле желудка у пострадавших с тяжелой травмой и больных с хирургическими заболеваниями.

Однако повреждения слизистой желудка и ДПК наблюдались только у тех пациентов (как у пострадавших, так и у больных), у которых одновременно происходило «защелачивание» антрального отдела до $pH_{cp}=2,3\pm 0,4$ (рис. 2).

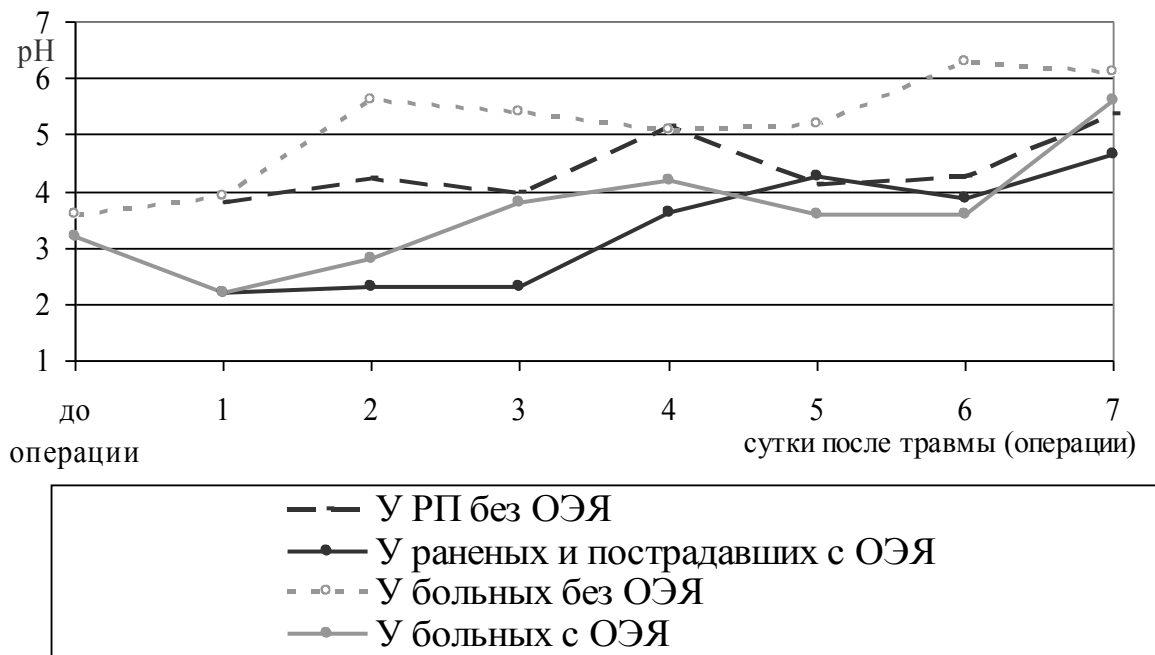


Рис. 2. Динамика рН в антральном отделе желудка у пострадавших с тяжелой травмой и больных с хирургическими заболеваниями.

Разница значений рН в антральном отделе и теле желудка у пациентов с повышенной или нормальной кислотностью позволяет косвенно судить о состоянии нейтрализующей функции антрального отдела желудка. С учетом того, что в первые двое-трое суток усиление секреции соляной кислоты происходит практически у всех категорий пациентов (рис. 1), а закисление антрального отдела желудка – преимущественно у пациентов с острыми эрозивно-язвенными поражениями (рис. 2), можно предположить, что в патогенезе острого язвообразования лежит не только повышение кислотопродукции, но и снижение секреции защитной слизи в антральном отделе желудка.

Таким образом, по нашим данным преимущественной причиной образования острых эрозивно-язвенных изменений в слизистой оболочке верхних отделов ЖКТ в первом и в начале второго периода посттравматической болезни является не только высокая кислотность желудочного содержимого, но и вероятно снижение нейтрализующей функции антрального отдела желудка.

Мы так же изучили влияние на динамику рН желудочного содержимого связанных с травмой факторов риска. Сравнение желудочной кислотности у пострадавших с тяжелой и крайне тяжелой травмой (рис.3) показало, что значения рН в теле желудка у них достоверно не отличаются ($p > 0,05$), но с увеличением тяжести травмы значимо ($p < 0,05$) в большей степени снижается кислотность антрального отдела желудка, чем и объясняется большая частота образования острых эрозивно-язвенных изменений в слизистой оболочке верхних отделов ЖКТ у пациентов с крайне тяжелыми повреждениями.

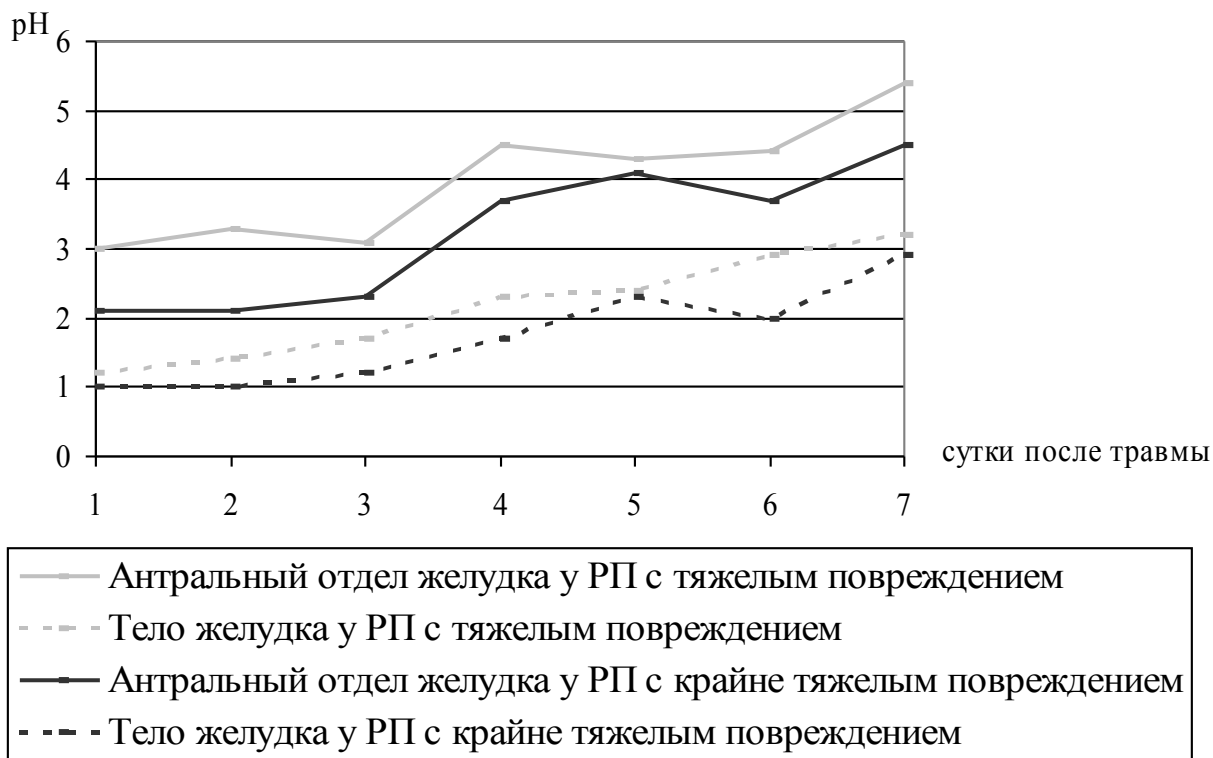


Рис. 3. Динамика рН желудочного содержимого у раненых и пострадавших в зависимости от тяжести полученного повреждения.

При изучении влияния возраста на изменение внутрижелудочной кислотности у пострадавших с тяжелым и крайне тяжелым повреждением подобных зависимостей нами обнаружено не было.

Таким образом, по данным нашего исследования, в первые двое-трое суток, т.е. в период острой реакции на травму, у пациентов под действием патологических стрессорных реакций происходит повышение кислотности желудочного содержимого, как в теле, так и в антральном отделе желудка. Причем тяжесть травмы оказывает достоверно большее влияние на уровень кислотности в антральном отделе желудка, в результате чего под действием агрессивного желудочного содержимого, в условиях ишемии слизистой оболочки, в ней возникают острые эрозивно-язвенные изменения.

Влияние применения антисекреторных препаратов на образование острых эрозий и язв слизистой оболочки у раненых и пострадавших.

С целью изучения влияния антисекреторных препаратов на изменение внутрижелудочной кислотности и их эффективности в профилактике и лечении острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки органов ЖКТ у раненых и пострадавших нами было отобрано четыре группы пациентов, сравнимые по тяжести полученной травмы и возрасту:

– первая (n=15) – пострадавшие с травмой тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести, получавшие, помимо инфузионно-трансфузионной терапии, препарат гистодил (циметидин): по 400 мг внутривенно капельно 3 – 4 раза в сутки в течение 7 - 10 дней;

– вторая группа (n=22), в которой пострадавшим дополнительно назначался блокатор H₂-рецепторов гистамина II поколения – фамотидин (квамател): по 20 мг внутривенно капельно 2 раза в день в течение 7 дней;

– третья (n=11), в которой в качестве антисекреторного препарата использовался ингибитор "протонной помпы" омепразол (лосек): по 20 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 7 дней;

– контрольная группа (n=26), в которой пациентам было проведено оперативное и консервативное лечение, но они не получали препараты, снижающие внутрижелудочную кислотность.

Пациентам этих групп проводилась внутрижелудочная рН-метрия стандартными рН-зондами по методике Ю.Я.Лея до применения антисекреторных средств и через 1, 2, 4, 6 суток после их назначения в теле и антральном отделах желудка.

Динамика рН в теле желудка при применении различных антисекреторных средств представлена на рис. 4. Из представленных данных видно, что в контрольной группе (без применения антисекреторных средств) рН в теле желудка медленно повышалась от рН= 1,1±0,3 (в первые сутки) до рН= 3,1±0,9 (на 7 сутки наблюдения). А как известно, для заживления язвенного дефекта оптимальные значения рН желудочного содержимого должны находиться в интервале рН=3,0-5,0.



Рис. 4. Динамика рН в теле желудка у пострадавших при применении различных антисекреторных препаратов.

При назначении циметидина (гистодила) подобные значения рН в теле желудка наблюдаются лишь спустя 2 суток от начала применения и составляют рН= 3,7±0,4 (через 2 суток), а достигают максимальных значений (рН= 4,8±0,5) лишь спустя 4 суток, тогда как большинство ОЭЯ возникает в период острой реакции на травму, т.е. в первые двое суток.

При применении фамотидина (квamatела) и омепразола (лосека), динамика рН сходна между двумя этими препаратами и значительно отличается от динамики рН в контрольной группе (за весь период наблюдения) ($p < 0,001$) и при использовании циметидина (в первые 2 суток) ($p < 0,01$). Уже в первые сутки применения, их значения достигают $pH_{\text{фамотидин}} = 4,5 \pm 0,2$ и $pH_{\text{омепразол}} = 4,1 \pm 0,3$. В дальнейшем наблюдается медленный рост их значений с достижением максимума на 4 сутки ($pH_{\text{фамотидин}} = 5,1 \pm 0,3$ и $pH_{\text{омепразол}} = 4,6 \pm 0,4$).

В антральном отделе желудка при использовании циметидина происходило увеличение рН = $4,8 \pm 0,4$ только ко вторым суткам, а при применении фамотидина и омепразола уже в конце первых суток рН составляла соответственно $4,8 \pm 1,4$ и $4,9 \pm 0,6$.

Мы так же оценили частоту возникновения острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки при профилактическом применении антисекреторных препаратов при помощи динамической эндоскопии верхних отделов ЖКТ.

Из 11 пострадавших, получавших гистодил с профилактической целью, острые эрозивно-язвенные изменения выявлены при ФГДС у 5 на вторые и третьи сутки от момента травмы. Эрозии и язвы локализовались преимущественно в пилорическом отделе и теле желудка, а также обнаружены острые эрозии в луковице ДПК.

При диагностической ФГДС из 18 пациентов, получавших фамотидин с профилактической целью, эрозивно-язвенные изменения в слизистой оболочке пищевода, желудка и ДПК выявлены были в первые и вторые сутки у 5 пострадавших с наиболее тяжелой травмой (средний балл $15,8 \pm 7,5$). У 2 диагностированы острые язвы и у 3 острые эрозии. ОЭЯ были множественными в 4 случаях. Локализовались у 3 пациентов в дне и теле желудка, а в 2 – имели распространенный характер, поражая все отделы желудка и луковицу ДПК. Размеры острых язв были от 0,4 до 0,5 см. Эрозии имели, как правило, распространенный характер и локализовались преимущественно в теле и антральном отделе желудка, а также в единичном количестве – в луковице ДПК.

Из 9 пациентов, получавших омепразол (лосек) с профилактической целью, ОЭЯ при диагностической ФГДС выявлены были у 3 пострадавших на первые и вторые сутки от момента травмы. Осложнений не выявлено. У 2 диагностированы острые язвы и у 1 острые эрозии. ОЭЯ были множественными в 2 случаях. Локализовались у 2 пациентов в дне желудка, а у 1 находились в луковице ДПК. Размеры острых язв были от 0,2 до 0,4 см.

Таким образом, использование циметидина (гистодила) для профилактики образования ОЭЯ и лечения осложненных ОЭЯ оказалось мало эффективным, т.к. в группе, где он применялся, последние возникали в 45,5% случаев. При применении фамотидина или омепразола, частота возникновения ОЭЯ слизистой оболочки органов ЖКТ оказалась достоверно меньше, чем при назначении циметидина, или без антисекреторной терапии.

Алгоритм диагностики, профилактики и лечения острых эрозий и язв у раненых и пострадавших

С помощью математической модели и с учетом факторов, оказывающих наибольшее влияние на образование острых эрозивно-язвенных измене-

ний слизистой оболочки у пострадавших, нами были рассчитаны риски образования острых эрозий и язв у раненых и пострадавших (табл. 4) и предложен алгоритм лечения и профилактики развития острых эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка и ДПК у раненых и пострадавших.

Таблица 6

Соотношение шансов (риск) образования острых эрозий и язв у раненых и пострадавших

Тяжесть повреждения (балл по шкале ВПХ-П для МТ и ОР)	Возраст (по МКБ-10 ВОЗ)		
	15-44 года	45-64 года	65 лет и старше
более 12,0 (крайне тяжелое)	>0,5	>0,5	>0,5
1,0-12,0 (тяжелое)	<0,5	>0,5	>0,5
0,5-0,9 (средней тяжести)	<0,5	<0,5	>0,5
0,05-0,4 (легкое)	<0,5	<0,5	<0,5

В приведенной таблице <0,5 означает, что вероятность или риск образования ОЭЯ у данной группы пострадавших меньше 50%, а >0,5 означает вероятность образования ОЭЯ соответственно больше или равна 50%. Причем риск увеличивается с возрастом пострадавшего, по мере утяжеления травмы, а также при наличии сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития ОЭЯ (язвенная болезнь, эрозивный дуоденит в анамнезе, хронический панкреатит, ЖКБ, ИБС и т.д.).

Согласно предложенному алгоритму, по шкале "ВПХ-П (МТ и ОР)" рассчитывается тяжесть повреждения, полученная конкретным раненым или пострадавшим. Пострадавшие с легкой травмой не нуждаются в назначении антисекреторных средств, т.к. риск развития ОЭЯ у них менее 50%. Диагностическая ФГДС должна выполняться им только при наличии соответствующих жалоб. При повреждении средней степени тяжести показанием к выполнению превентивной диагностической ФГДС в первые двое суток с момента травмы, когда наиболее высока частота развития ОЭЯ поражений слизистой оболочки, является наличие сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития ОЭЯ или возраст старше 65 лет. Антисекреторные препараты при этом назначаются с учетом результатов эндоскопии. Тяжелая или крайне тяжелая травма является показанием к назначению антисекреторных препаратов без проведения диагностической ФГДС. Лечебная ФГДС выполняется у них при развитии желудочно-кишечного кровотечения.

При назначении антисекреторной терапии предпочтение следует отдавать современным препаратам, таким как блокатор H_2 -рецепторов гистамина III поколения фамотидин (квamatел) или ингибитор «протонной помпы» омепразол (лосек).

Выводы

1. С возрастанием тяжести полученного повреждения и состояния пострадавшего, его возраста и при наличии сопутствующей патологии, увеличивается частота развития острых эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки, достигая у раненых и пострадавших с тяжелой и крайне тяжелой травмой 69,2% (в том числе 19,2% – осложненных кровотечением). Дополни-

тельными, связанными с травмой факторами риска являются: характер травмы и развитие гнойных осложнений.

2. Морфологические изменения при острых эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при ранениях и травмах неспецифичны и зависят не от вида основного патологического процесса, приведшего к их возникновению, а от тяжести полученной травмы, состояния пострадавшего и периода раневой болезни.

3. В первые двое-трое суток после получения повреждения происходит обратимое, пропорциональное тяжести повреждения, повышение внутрижелудочной кислотности до $pH_{cp}=1,2\pm 0,3$ у всех категорий раненых и пострадавших. Однако лишь его сочетание с прогрессирующим "закислением" антрального отдела желудка приводит к возникновению острых эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта как в ранние сроки посттравматического периода (51,3% пострадавших), так и в последующем.

4. Профилактическое применение таких антисекреторных препаратов, как блокаторы H_2 -рецепторов гистамина III поколения или ингибиторы "протонной помпы" снижает частоту образования эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки у раненых и пострадавших в 2,1-2,5 раза и препятствует развитию осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. При тяжелых и крайне тяжелых повреждениях все пострадавшие нуждаются в профилактическом назначении антисекреторных препаратов в составе интенсивной терапии в течение первых 10 суток (а при наличии гнойных осложнений – до 3-4 недель).

2. Раненым и пострадавшим старше 65 лет и с сопутствующими заболеваниями, повышающими риск развития острых эрозий и язв слизистой оболочки, при повреждении средней степени тяжести показано выполнение превентивной диагностической фиброгастроуденоскопии в первые двое суток с момента травмы, когда наиболее высока частота развития острых эрозивно-язвенных поражений. При наличии острых эрозий и язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у этих категорий пострадавших антисекреторные препараты включаются в состав интенсивной терапии на срок не менее 2-3 недель.

3. Всем пациентам с легкой травмой и пострадавшим до 65 лет с повреждением средней тяжести, диагностическая фиброгастроуденоскопия проводится только при возникновении характерных для язвенной болезни жалоб или при развитии осложнений. В остальных случаях эта категория пациентов не нуждается в профилактическом назначении антисекреторных средств.

4. При назначении антисекреторной терапии предпочтение следует отдавать современным препаратам, таким как блокатор H_2 -рецепторов гистамина III поколения фамотидин (квamatел) по 20 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно (на 7-10 дней) или ингибитор «протонной помпы» омепразол (лосек) по 40 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно (на 7-10 дней).

Публикации по теме диссертации.

1. Стукаленко Д.О. Острые эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта у раненых и пострадавших / Д.О.Стукаленко, А.Е.Демко // Тез. докл. итоговой конф. воен.-науч. общества слушателей I факультета и клинических ординаторов ВМедА. – СПб, 2001. – С.90.
2. Стукаленко Д.О. Профилактика квамателом рецидива желудочно-кишечных кровотечений вследствие острых эрозий и язв / А.А.Курыгин, А.Е.Демко, Д.О.Стукаленко // Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении: V Всерос. науч.-практ. конф.: Тез. докл. – СПб, 2001. – С.210.
3. Стукаленко Д.О. Острые эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта у раненых и пострадавших / Д.О.Стукаленко, А.Е.Демко, В.Г.Вербицкий // Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения перитонита: Материалы Всерос. науч. конф. – СПб., 2003. – С.101-103.
4. Стукаленко Д.О. Острые эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта у раненых и пострадавших / А.Е.Демко, В.Г.Вербицкий, Д.О.Стукаленко, А.А.Уточкин // Мед. акад. журн. – 2003. – №2., прил. 3. – С.101-103.
5. Стукаленко Д.О. Прогнозирование и профилактика острых эрозий и язв слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у раненых и пострадавших / Д.О.Стукаленко, А.Е.Демко, В.Е.Назаров // Проблемы хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Материалы науч.-практ. конф. – СПб., 2006. – С.90-94.
6. Стукаленко Д.О. Алгоритмы прогнозирования, профилактики и лечения острых эрозий и язв слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у раненых и пострадавших: Уч.-метод. пособие / В.Е.Назаров, А.Е.Демко, Д.О.Стукаленко СПб.: ООО «Фирма «Стикс». – 2006. – 12 с.
7. Стукаленко Д.О. Профилактика острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у раненых и пострадавших / Г.И.Синенченко, Д.О.Стукаленко, В.Е.Назаров, А.Е.Демко // Вестн. Рос. Воен.-мед. академии. – 2006. – №2 (16). – С.35-39.