

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Семенов Дмитрий Юрьевич**

Официальные оппоненты:

Тимербулатов Виль Мамилович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО.

Королев Михаил Павлович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры общей хирургии с курсом эндоскопии.

Земляной Вячеслав Петрович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской хирургии.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___»_____2023 года в «___» часов на заседании диссертационного совета 21.1065.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4, тел. (812)775-75-55).

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте www.spbniif.ru федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в научной библиотеке (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4, тел. (812)775-75-55).

Автореферат разослан «___»_____20___ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор **Виноградова Татьяна Ивановна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Применение современной противоязвенной терапии значительно уменьшило число плановых оперативных вмешательств в хирургии язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Резко снизился процент рецидива язв, уменьшилось число стенозов и пенетраций (Ревешвили А.Ш. и соавт., 2018; Chereau N. et al., 2016; Varcus F. et al., 2017). Однако пропорционального снижения количества кровотечений и перфораций не происходит. Так, язвенные кровотечения в РФ встречаются у 90-160 человек на 100 тыс. жителей и не имеют тенденции к снижению («Язвенные гастродуоденальные кровотечения» Национальные клинические рекомендации, 2014). Заболеваемость перфоративной язвой (ПЯ) в России в последние 10 лет увеличилась и к 2019 г. достигла 17,1 на 100 тыс. жителей, что превышает этот показатель в Европе более чем в 2 раза (Ревешвили А.Ш. и соавт., 2019). Уровень внутригоспитальной летальности при осложнениях гастродуоденальных язв (ГДЯ) не снижается и может достигать 27% при кровотечениях («Язвенные гастродуоденальные кровотечения» Национальные клинические рекомендации, 2014; Ревешвили А.Ш. и соавт., 2022; Fukuda S. et al., 2020; Guan F. et al., 2020). В РФ летальность при ПЯ за последние 10 лет выросла более чем в 2 раза с 4,8 до 13,1% (Ревешвили А.Ш. и соавт., 2022).

Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с осложненными ГДЯ значимо различаются в зависимости от учреждения и региона (Ревешвили А.Ш. и соавт., 2022; Byrne V.E. et al., 2018; Johnson C.H. et al., 2019). Количество рецидивных язв и повторных осложнений после ушивания ПЯ варьирует от 4,8% до 57% (Кулумбегов Г.Р. и соавт., 2018; Hasadia R. et al., 2018). Очевидно, имеются весомые различия периоперационной тактики, требующие изучения, в том числе эффективность использования современных эндоскопических и эндовидеохирургических технологий. При ПЯ лапароскопические операции применяются лишь в 1-18% случаев (Ревешвили А.Ш. и соавт., 2022; Byrne V.E. et al., 2018; Davenport D.L. et al., 2019; Johnson C.H. et al., 2019).

Одной из причин отсутствия прогресса в лечении осложненных ГДЯ признается неуклонный рост идиопатических, Нр-негативных и рефрактерных форм заболевания, которые чаще приводят к развитию кровотечений и перфораций, рецидиву заболевания и повторным осложнениям (Chung C.S. et al., 2015; Chang Y.W. et al., 2016; Gurusamy K.S. et al., 2016; Rasane R.K. et al., 2019; Guevara V. et al., 2020). На этом фоне многие авторы считают необоснованно забытой и указывают на актуальность психологической теории развития осложнений ЯБ (Волевач Л.В., 2019; Herszényi L. et al., 2015;

Levenstein S. et al., 2017). Больные с психической дезадаптацией и низким уровнем комплаентности входят в группу риска по развитию названных выше осложнений (Daniel V.T. et al., 2018). Выявление пациентов с такими психологическими особенностями и коррекция лекарственной терапии должны стать важной частью комплексного лечения (Плотникова Е.Ю., 2019).

Поиск дополнительных факторов патогенеза ЯБ и ее осложнений является одним из важнейших направлений современной медицины, ориентированной на персонализацию лечения. В последние 10 лет стали активно изучать фармакогеномику (PGx), роль в патогенезе ЯБ трефоилового фактора и мелатонина (Васендин Д.В., 2016; Шестопапов А.В. и соавт., 2019; Denisenko N.P. et al., 2016; Wu Y. et al., 2016; Forgerini M. et al., 2020; Grynychuk F.V. et al., 2020). Влияние мелатонина на развитие различных заболеваний, в частности, язвенной болезни, уже доказано (Liu L. et al., 2019). Приобрели актуальность и бурно развиваются исследования рецепторов мелатонина 1 и 2 типов (MT-1 и MT-2) в патогенезе гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), раков желудка, ободочной кишки, легкого и молочной железы. Связь экспрессии MT-1 и MT-2 с развитием осложнений ГДЯ не изучена и признается перспективным направлением современной гастроэнтерологии. Актуальность этому направлению придает наличие лекарственных препаратов, способных блокировать или активировать рецепторы, таких как рамелтеон, агомелатин, циркадин, ТПК-301 и тасимелтеон, что можно использовать для решения различных клинических задач (Emet M. et al., 2016; Liu J. et al., 2016; Legros C. et al., 2019; Patel N. et al., 2020). Кроме того, признается важным изучение прогностических возможностей уровня экспрессии MT1 и MT2 на гастродуоденальной слизистой (Emet M. et al., 2016; Alkozi H.A. et al., 2018; Liu L. et al., 2019).

Таким образом, возможности современной противоязвенной терапии и хирургических методов лечения перестали демонстрировать дальнейшее снижение заболеваемости и уменьшение количества осложнений ГДЯ. Признается необходимость поиска дополнительных мероприятий на всех этапах (до-, интра- и послеоперационном) оказания помощи этим пациентам. Актуальными считаются исследования, направленные на изучение дополнительных механизмов патогенеза осложнений, поиск методов профилактики, совершенствование методов хирургического лечения с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов.

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 $\alpha 2$ -макробулинов 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 МТ1 и МТ2 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 две контрольные группы включены 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 α_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 СПбГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия». Материалы диссертационной работы используются при подготовке студентов, аспирантов и ординаторов на кафедре хирургии общей с клиникой ПСПбГМУ им. 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 «Джанелидзе-ские 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, а также патент на изобретение № 2487354.

Личный вклад автора

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.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 283 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 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 34 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, обозначены цель и задачи исследования, указана научная новизна, практическая и теоретическая значимость выполненной работы, описаны методология и методы исследований, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе, состоящей из 7 подглав, описаны результаты анализа современной научной литературы по исследуемым темам. Изучены эпидемиологические данные по осложненным ГДЯ, указывающие на не снижающееся в последние 10 лет количество перфораций и кровотечений. Отмечена малая изученность психологического статуса пациентов с кровотечением и перфорацией и важность его исследования. Представлены данные о влиянии мелатонина на развитие ЯБ и ее осложнений, возможности выделения групп риска развития осложнений по уровню экспрессии рецепторов мелатонина МТ-1 и МТ-2 и перспективы изучения этой темы. Показана актуальность морфологических исследований краев прободных язв с точки зрения заживления язвы и влияния степени рубцовой деформации на отдаленные результаты лечения. Приведены данные публикаций о имеющихся противоречиях в оценке патогенеза перитонита при перфорации ГДЯ, необходимость выделения особенностей такого перитонита и выбора методов санации для улучшения непосредственных результатов лечения. Проведен анализ публикаций по изучению причин редкого использования эндовидеохирургических методов и обозначены нерешенные вопросы в лечении пациентов с перфоративными язвами.

Во второй главе изложены материалы и методы диссертационного исследования. В сплошное ретроспективное исследование вошли 1 207 пациентов. Проанализированы результаты лечения 280 больных с перфоративными язвами желудка или двенадцатиперстной кишки, оперированных в клинике общей хирургии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова и СПбГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», и 782 пациента, поступивших в клиники ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, с диагнозом «язвенное кровотечение». 145 пациентов включены в контрольные группы при выполнении перечисленных ниже исследований.

Морфологические исследования краев язв

С целью выявления факторов, влияющих на заживление после ушивания, мы провели собственные гистологические исследования, где сравнили морфологическую картину перфоративных пилоробульбарных язв и язв, осложненных кровотечением и пенетрацией. Использовали архивные парафиновые блоки 48 больных, которые готовились по стандартной методике с фиксацией вырезанного операционного материала в 10% растворе нейтрального формалина и заливкой в парафин. Из них 25 блоков после резекции желудка по поводу перфоративной пилоробульбарной язвы включены в основную группу. В контрольную группу вошли 23 блока после резекции желудка по поводу кровотечения или пенетрации. Для обзорной микроскопии использовали гистологическую окраску гематоксилином и эозином, для выявления соединительной ткани срезы окрашивали пикрофуксином по ван Гизону. Препараты изучали светооптически с помощью микроскопа ZEISS AXIO Imager A1. Для определения в краях перфорации уровня пролиферации и клеточного состава выполняли иммуногистохимические реакции с антителами Ki67, CD68, CD138, CD4. Гистологические и иммуногистохимические исследования выполнялись на кафедре патологической анатомии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Исследования перитонеального содержимого

Биохимические исследования перитонеального выпота выполнены 39 больным с перфоративной пилоробульбарной язвой. Время от момента перфорации у них колебалось от 2,7 до 23 часов, что в среднем составило $(6,8 \pm 1,1)$ часа. При ревизии брюшной полости в 5 случаях обнаружен местный серозный, у 8 – разлитой серозный, у 18 – разлитой серозно-фибринозный и у 8 – разлитой гнойный перитонит.

Для измерения кислотности перитонеального выпота у пациентов с прободными язвами применяли стандартный рН-метр «рН-340». Для определения общей протеолитической активности пепсина и трипсина использовали стандартный биуретовый метод Горнавелла, а далее специфический для определения активности трипсина метод Эрлангера с использованием Трис-НСI-буфера и субстрата BAPNA. Антипротеолитическую

активность измеряли путем оценки степени подавления активности лабораторного трипсина. Для идентификации белков, участвующих в ингибировании трипсина и его лейкоцитарных аналогов, выполняли электрофорез в полиакриламидном геле (ПААГ) в щелочной буферной системе. Биохимические исследования проводились на кафедре биохимии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

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

В период с 2011 по 2021 годы с диагнозом «язвенное кровотечение» поступили 782 пациента. Из них 283 (36%) пациента, отнесенных к группам Forrest 1 или 2, выполнялись эндоскопические манипуляции. Больные с кровотечением в анамнезе, 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 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 интенсивная терапия с целью профилактики рецидива кровотечения и лечения постгеморрагических осложнений.

Осмотр желудка и ДПК проводился видеозондоскопом 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 диаметру дистального конца эндоскопа. Для введения раствора адреналина использовали стандартные эндоскопические иглы для введения жидкости: 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.

Методы изучения непосредственных и отдаленных результатов ушивания перфоративных язв

Непосредственные результаты изучены у 280 пациентов. В основную группу включены 130 больных, которым выполнено лапароскопическое вмешательство, в контрольную – 150 больных после традиционной операции. 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. 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.

При изучении отдаленных результатов лечения пациентов с перфоративными пилоробульбарными язвами применяли ЭГДС и тестовую шкалу Visick в модификации Ю.М. Панцырева (Панцырев Ю.М. и соавт., 1979). Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки проводилось в отделении эндоскопии клиники общей хирургии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова аппаратом «Olympus», одним и тем же врачом-эндоскопистом. Степень рубцовой деформации оценивали по классификации, предложенной Б.П. Дергачевым, где визуально выделяли отсутствие и три степени деформации: незначительную, умеренную и выраженную (Дергачев Б.П., 1982).

Методы психологического тестирования пациентов

Для определения уровня комплаентности мы использовали тест Мориски – Грина, состоящий из 8 вопросов (8-item Morisky Medication Adherence Scale) – MMAS-8. (Morisky D.E. et al., 1986). Для определения психологического портрета проведено тестирование по системе ТОБОЛ, в новой редакции, где выделяют первый блок пациентов, которых относят к пациентам с высоким уровнем комплаентности, а второй и третий – с низким (Вассерман Л.И. и соавт., 2005). Результаты тестирований оценивали с учетом данных по шкале Visick в модификации Ю.М. Панцырева. Обследованы 72 пациента, которые набраны путем случайной выборки. Сформированы 2 группы сравнения. В первую, основную, вошли 32 пациента с перфорацией гастродуоденальной язвы, оперированных с 2001 по 2011 г. 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. Психологические исследования и их анализ проводили совместно с сотрудниками кафедры общей и клинической психологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова и СПбГБУЗ «Больница им. П.П. Кащенко».

*Методы изучения экспрессии рецепторов MT-1 и MT-2
на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки*

Для определения уровня экспрессии рецепторов мелатонина обследовали 84 пациента. 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 без эрозивно-язвенных поражений. По соотношению мужчин и женщин, среднему возрасту группы не различались.

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, идентичные по аминокислотной последовательности активных центров рецепторов MT1 и MT2. Затем в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» путём иммунизации лабораторных кроликов комплексом гемоцианина и синтезированных пептидов получены первичные специфические антитела к рецепторам MT1 и MT2, которые использовались для дальнейших исследований (Семенов Д.Ю. и соавт., 2009). Второй этап, клинический, проводился в иммунологической лаборатории городской больницы № 26 им. Костюшко и ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Забор материала осуществляли при ЭГДС у пациентов клиники общей хирургии ПСПбГМУ и эндоскопического отделения КДЦ № 1 Санкт-Петербурга. Биопсию слизистой оболочки пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки выполняли в периульцерозной зоне или рядом с рубцом. Биопсийный материал мгновенно замораживали в жидком азоте и транспортировали в иммунологическую лабораторию при температуре -70°C . Методика приготовления клеточной суспензии для цитометрии из замороженных кусочков слизистой оболочки является оригинальной и разработана на базе иммунологической лаборатории городской больницы № 26 им. Костюшко. Окрашивание клеток производили коммерческими моноклональными антителами с флюоресцентными метками (goat anti rabbit FITC Ig G+M производства Becton Dickinson) – вторичными антителами. Анализ готовых проб проводили на 3000 клеточных событий на проточном цитометре EPICS XL/MCL/Beckman Coulter/ с использованием программы System II.

Методы статистической обработки

Статистический анализ результатов производили 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 рассчитывали 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 строили ROC-кривые с последующим определением оптимальной точки по индексу Юдена.

Результаты гистологических и иммуногистохимических исследований

При стремлении к герметичному ушиванию язвы любыми способами необходимо помнить о возможном развитии моторно-эвакуаторных дисфункций пилоробульбарной зоны вследствие развития рубцовой деформации. В результате, сама хирургическая манипуляция может стать причиной рецидивов язв и повторных осложнений. Необходим поиск баланса между необходимостью уменьшения риска несостоятельности и наложением прецизионного шва с минимизацией развития грубого рубцово-спаечного процесса. Проводя аналогию с раневым процессом, для нормального заживления нужны условия для заживления первичным натяжением, когда достаточно соприкосновения слоев для надежного, но в то же время деликатного заживления без формирования грубой рубцовой ткани.

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 (рисунок 1).

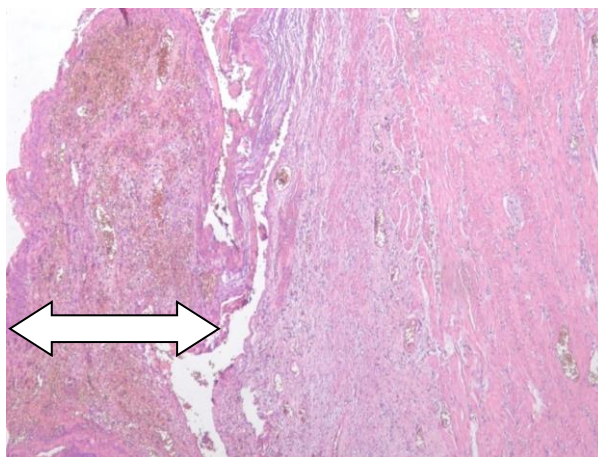


Рисунок 1 – Основная группа: отчетливая зона некроза
(окраска гематоксилином и эозином, ×200)

Обнаружены явные отличия характера воспалительного инфильтрата в группах сравнения. В основной группе преобладают плазмоциты с обилием эозинофилов, в контрольной группе – лимфоциты. При перфорации по периферии язвенного дефекта ткани стенки желудка и ДПК (мышечный слой, слизистая оболочка) изменены минимально, определялся отек и неравномерное полнокровие. В 80% наблюдений основной группы фиброз в мышечном слое желудка и ДПК отсутствовал (рисунок 2), в 20% случаев был выражен слабо или умеренно.

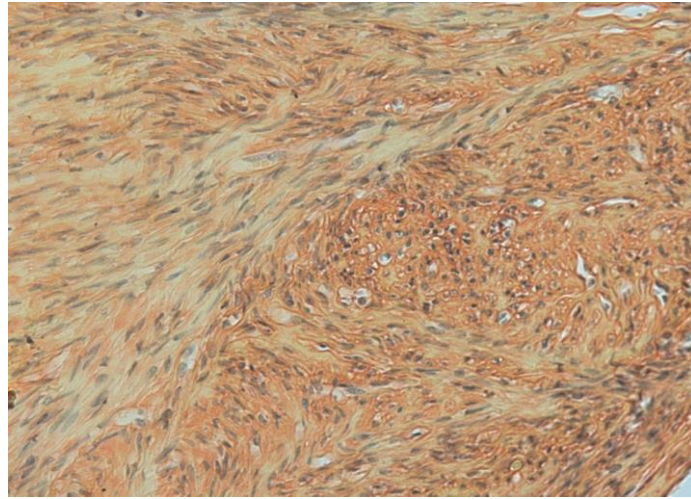


Рисунок 2 – Основная группа: отсутствие рубцовой ткани в мышечном слое желудка (окраска пикрофуксином по ван Гизону, $\times 240$)

С точки зрения заживления язвы после ушивания, 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. При этом в эпителии краев перфоративной язвы равномерно определялись пролиферирующие клетки (рисунок 3).

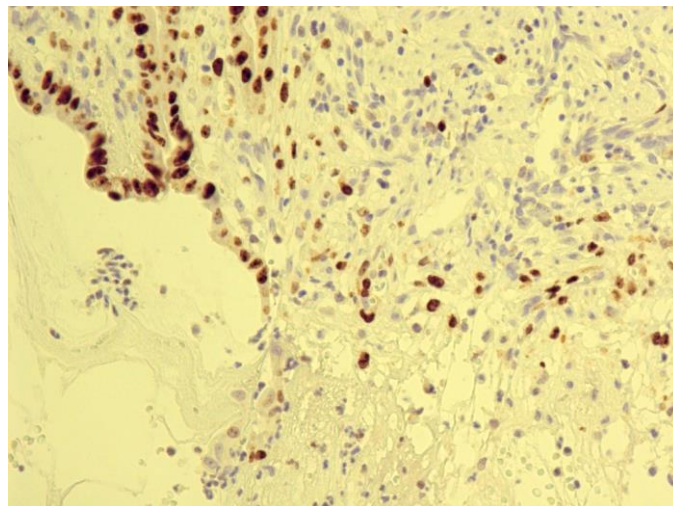


Рисунок 3 – Основная группа: экспрессия Ki67 в покровном эпителии желудка (ИГХ-реакция с антителами Ki 67, $\times 320$)

В краях язвенного дефекта без перфорации отмечалась неравномерная очаговая пролиферация желез, встречались участки с отсутствием экспрессии Ki67 (рисунок 4).

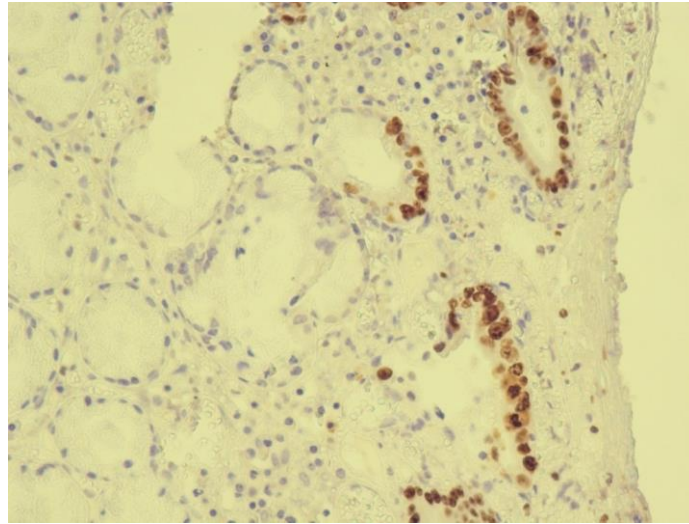


Рисунок 4 – Контрольная группа: очаговая экспрессия Ki67 в эпителии желез (ИГХ-реакция с антелеми Ki67)

Таким образом, при проведении исследования выявлен ряд отличий в сравниваемых группах. При гистологическом исследовании прободных язв было отмечено, что перфоративное отверстие имеет достаточно четкий ровный край, отчетливо выделяется зона некроза, а также слабо выраженный слой грануляционной ткани, которая в большинстве случаев отсутствовала. В краях язвы основной группы экспрессия Ki67 была определена равномерно в эпителии, а индекс пролиферативной активности составил в среднем около 45% и выше, что свидетельствует о высокой пролиферативной активности эпителия в краях язвы и соответственно существует возможность быстрой регенерации без чрезмерного рубцевания. Следует отметить минимальные изменения при перфоративных язвах в периульцерозной области, которые обнаруживаются в виде отека и неравномерного полнокровия различной степени выраженности в сосудах разного калибра. Четкая зональность (некроз – грануляционная ткань – неизменная ткань органа, включая мышечный слой) может определять возможность использования прецизионного сближения краев язвы как достаточного условия для ее заживления.

Результаты исследования перитонита у пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами

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 (10^6 КОЕ/мл до 10^8 КОЕ/мл) во всех 10 посевах в перитонеальный выпот в сроки от 3^{1/2} до 23 часов с начала заболевания. Мы поставили цель выявить причины развития пареза кишки, в результате которого происходит

инфицирование брюшной полости у пациентов с перфоративными язвами, и выполнили биохимические исследования перитонеального выпота 39 пациентов.

При определении рН у всех исследуемых пациентов основной группы кислотность перитонеального выпота колебалась в пределах от 7,0 до 7,8, что в среднем составило $7,4 \pm 0,06$ (таблицы 1, 2). Таким образом, во всех случаях независимо от давности прободения, диаметра перфорации, выраженности и распространенности перитонита реакция среды была нейтральной или слабощелочной. Можно сделать вывод, что у больных с перфоративной пилородуоденальной язвой действие кислоты, повреждающее мезотелий, кратковременно вследствие достаточно быстрой нейтрализации.

Учитывая известный повреждающий эффект гастроинтестинальных ферментов, мы провели исследования, направленные на изучение активности поступающих в брюшную полость протеолитических ферментов. Ферменты, которые теоретически могут попадать через перфоративное отверстие или выделяться из лейкоцитов (лейкоцитарные гидролазы и др.), можно условно разделить на две группы. Это пепсин и его аналоги, а также трипсин и трипсиноподобные ферменты. После определения реакции среды, когда возможна активность трипсина, основные исследования были направлены на изучение активности в перитонеальном выпоте трипсина и его лейкоцитарных аналогов. Сначала исследования проводились биуретовым методом для определения активности пепсина и трипсина. Во всех 6 пробах протеолитической активности не обнаружено. Далее 33 пациентам исследование проведено методом Эрлангера, основанном на избирательном гидролизе трипсином субстрата BAPNA.

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 1).

Лишь в 7 образцах была выявлена протеолитическая активность выпота с высокими значениями – от 50 до 160%, по сравнению с контролем (таблица 2). Результаты в этой группе доказывают наличие собственной BAPNA гидролазной активности выпота и указывают на то, что собственного потенциала эндогенных ингибиторов недостаточно для связывания присутствующих в выпоте протеиназ.

Таблица 1 – 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		рН	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
Контроль	0,445±0,012				

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

Таблица 2 – Результаты исследования образцов выпота брюшной полости, имеющих собственную VAPNA-гидролазную активность

Номер образца	Гидролиз VAPNA (dE ₄₁₀)		Ингибирование трипсина в%% к контролю	Другие характеристики	
	выпот dE ₄₁₀	выпот + Трипсин dE ₄₁₀		pH	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				

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

У 6 пациентов этой группы имелась прикрытая перфорация. Всем больным выполняли 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. У седьмого пациента, оперированного через 8 часов от момента перфорации, имелась печеночная недостаточность на фоне цирроза печени и выявлен разлитой фибринозно-гнойный перитонит с парезом кишки. В выпоте обнаружена протеолитическая активность, которая очевидно связана с быстрым истощением антипротеазной системы с быстрым развитием столь выраженного перитонита в ранние сроки заболевания.

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 α 1- и α 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 – α_2 -макроглобулину присутствует в значимых количествах (рисунок 5).

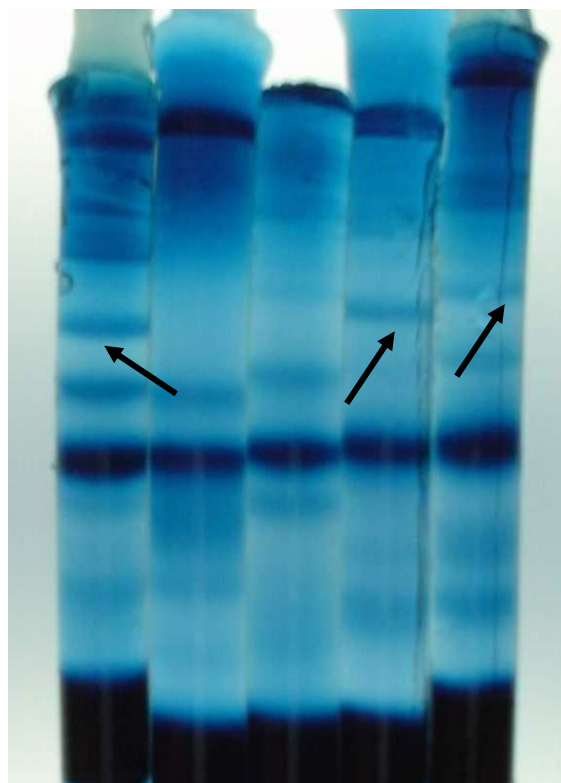


Рисунок 5 – Пример электрофоретического разделения белков перитонеального экссудата (расположение фракций, содержащих α_2 -макроглобулин, указано стрелками)

Анализ электрофореграмм был проведён с использованием общедоступного (свободно распространяемого) программного обеспечения GelAnalyzer 19.1. Были определены средневзвешенные значения доли фракции α_2 -глобулинов, мажорным белком в которой является α_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 3. Для удобства в таблице воспроизведены данные из таблиц 1 и 2 об уровнях ингибирования BAPNA-гидролазной активности трипсина.

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. 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 VAPNA-гидролазную активность трипсина.

Таблица 3 – Доля, соответствующая α 2-глобулиновой фракции в образцах перитонеального экссудата

Номер образца	Ингибирование трипсина (в% %)	Доля α 2-фракции, соответствующая массе 720 кДа, %	Номер образца	Ингибирование трипсина (в% %)	Доля α 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

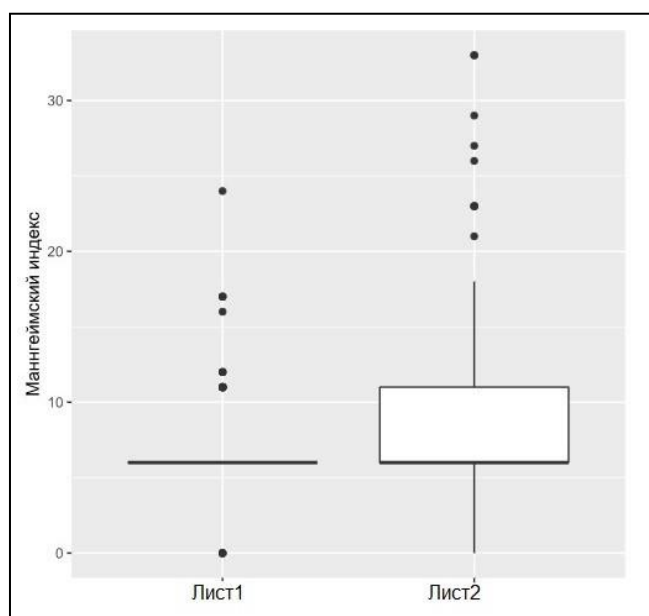
Примечание – Доля фракции определена путём вычисления% от значения условного размера пика, полученного с использованием встроенной в программу GelAnalyzer функции анализа размера белкового пика методом «катящегося шара». Настройки программы: Image:Rolling ball, режим: dark on light. Rf=peak index/profile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

Это полностью согласуется с имеющимися данными о том, что эндогенные белковые ингибиторы протеиназ содержатся в основном именно в этих белковых фракциях плазмы крови. При уменьшении их количества ожидаемо прогрессирование перитонита. 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 результатам наших исследований можно сделать следующие выводы:

- воздействие хлористоводородной кислоты кратковременно, она нейтрализуется практически мгновенно;
- основное повреждающее действие на мезотелий брюшины оказывают трипсин и его аналоги;
- инактивация ферментов происходит при помощи α_2 - макроглобулинов, которые являются основными эндогенными ингибиторами протеиназ;
- соотношение агрессивных (кислота, ферменты) и защитных (гидрокарбонаты и α_2 -глобулины) факторов имеет значение в дальнейшем течении перитонита;

С учетом полученных данных и выявленной стадийности перитонита при перфорации гастродуоденальных язв, возможно объяснить факт невыраженной интоксикации у подавляющего большинства этих больных. По результатам нашего ретроспективного анализа средний показатель Мангеймского индекса перитонита 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 6).

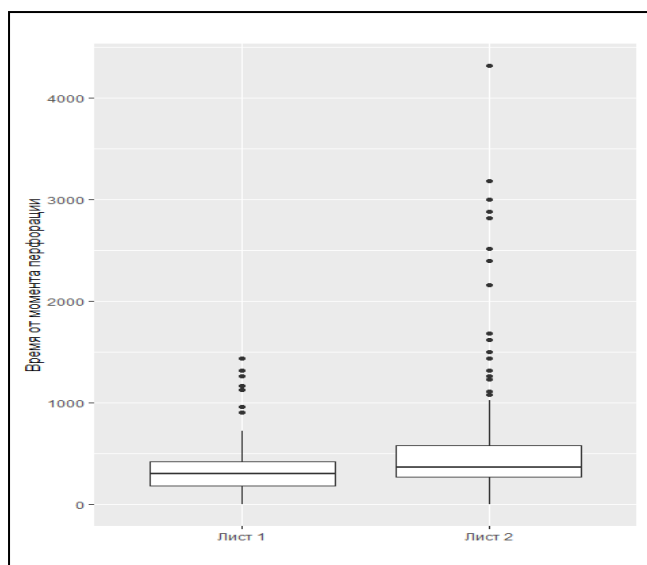


Лист 1 – лапароскопические операции; Лист 2 – традиционные операции.

Рисунок 6 – Мангеймский индекс перитонита в сравниваемых группах

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% ($p=0,034$). После лапароскопических среднее время от момента перфорации равнялось

377,66 (SD=301,5) минутам, а после традиционных – 606,31 (SD=695,67) минутам и имеет статистически достоверную разницу ($p=0,0008$) (рисунок 7).



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

Рисунок 7 – Время от момента перфорации в сравниваемых группах

Основываясь на результатах биохимических исследований у 130 больных, которым выполнялась лапароскопическое вмешательство, санация брюшной полости выполнялась теплым физиологическим раствором. 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, из них 2 с несостоятельностью шва, после лапаротомии потребовалась повторная операция (IIIb и V по шкале Clavien-Dindo), у остальных 7 больных лечение оказалось успешным после медикаментозного лечения или минимальноинвазивного вмешательства под местной анестезией (от I до IIIa по шкале Clavien-Dindo).

Результаты лечения пациентов

с перфоративными пилоробульбарными язвами

При сравнении непосредственных результатов лапароскопических ($n=130$) и традиционных ($n=150$) ушиваний перфорационного отверстия его средний диаметр у больных, которым выполнялась лапаротомия, составил $(0,5 \pm 0,04)$ см, в основной он был равен $(0,4 \pm 0,02)$ см. Статистически достоверных различий по этому показателю нет ($p=0,1$). В основной группе был наложен эндовидеохирургический однорядный, Z-образный или узловый шов. В контрольной с традиционными операциями всегда накладывали двухрядный шов. Из 130 лапароскопических операций в 2 случаях (1,5%) развилась

несостоятельность шва. В контрольной группе (n=150) с традиционными операциями несостоятельность также была у 2 больных, что составило 1,3%. Статистической разницы по количеству несостоятельств нет (p=0,2).

Основной задачей данного раздела исследования стало изучение отдаленных результатов лечения и его связи с видом шва, выраженностью рубцово-язвенной деформации зоны ушивания. Для этого 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% выше, чем при использовании двухрядного шва (таблица 4).

Таблица 4 – 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%)

Эндоскопическое исследование выполнено 56 больным в отдаленном послеоперационном периоде (через 1 год). Из них 29 пациентам было выполнено ушивание однорядным швом резорбирующейся нитью и 27 – ушивания с применением двухрядного шва и нерассасывающегося шовного материала. В результате при ЭГДС эрозивно-язвенные поражения выявлены в 34,5% случаев после наложения однорядного шва, из них у 6 (20,7%) произошел рецидив язвы. После использования двухрядного шва нерассасывающимся шовным материалом эрозий и язв обнаружено значительно больше – 62,9% случаев, из них у 7 (25,9%) – эрозии и у 10 (37,0%) – язвы. Обнаруженная разница по количеству выявленных изменений статистически достоверна (p<0,05) (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты эндоскопического исследования

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		

После использования однорядного шва при ЭГДС выраженной рубцовой деформации выявлено не было ни в одном случае, а после двухрядного выявлена у 6 пациентов (24%) (p<0,05). В 3 случаях (9,7%) после однорядного шва рубцовой деформации пилородуоденальной зоны не выявлено вовсе.

В 15 (51,7%) наблюдениях отмечалась умеренная деформация, а в 11 (37,9%) – незначительная. В группе больных после ушивания двухрядным швом у 14 (56%) пациентов выявлена умеренная, у 5 (20%) незначительная деформация пилоробульбарной зоны (таблица 6). В итоге после использования однорядного шва получено статистически достоверное уменьшение выраженности деформации ($p < 0,05$).

Таблица 6 – Степень рубцовой деформации в зависимости от вида шва и шовного материала

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.				

Результаты обследования и лечения пациентов с язвенными кровотечениями

Нами проведен анализ результатов лечения пациентов, получавших лечение с диагнозом «язвенное кровотечение» в период с 2011 по 2021 годы. 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 выполнялся одним методом, и преобладал инъекционный или химический (орошение капрофером). Механический или электрохирургический дополнительно использовался 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 (таблица 7). Различий в сравниваемых группах не было.

При обязательном использовании двухкомпонентного метода гемостаза 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 ($p = 0,0414$).

Таблица 7 – Отдельные показатели результатов лечения пациентов с язвенными кровотечениями в разные периоды

Критерии сравнения	2011-2015 гг.	2016-2021 гг.	p
Количество 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

Процент летальности снизился в 1,5 раза (с 7,0 до 3,6%), но статистической достоверности по этому показателю не получено ($p=0,2984$). В период с 2016 по 2021 гг. в 96% случаев достигнут стойкий эндоскопический гемостаз.

Экспрессия мелатониновых рецепторов МТ-1 и МТ-2 и риск развития осложнений пилоробульбарных язв

С целью определения количества активных МТ-1 и МТ-2 мелатониновых рецепторов мелатонина на слизистой пилоробульбарной зоны обследованы 84 пациента, которые были разделены на 3 группы: 30 больных составили основную группу с перфорацией язвы в анамнезе и 2 – контрольные. 14 больных обследованы после язвенного кровотечения. В контрольные группы включены 20 пациентов с язвой без осложнений и 20 здоровых без эрозивно-язвенных поражений. По результатам наших исследований выявлено общее уменьшение количества активных рецепторов МТ-1 и МТ-2 у пациентов с язвами ($p<0,0001$) (таблица 8).

Таблица 8 – 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	p
МТ-1	14,5	6,4	6,8	<0,0001
МТ-2	12,6	3,9	2,7	<0,0001

Впервые получены данные о статистически значимом уменьшении числа рецепторов МТ-2 в группе больных с перфоративными язвами. При общем снижении количества рецепторов МТ1 и МТ2 отмечается более значимое уменьшение экспрессии МТ2 в группе больных с перфорацией в анамнезе ($p<0,0001$) (рисунок 8).

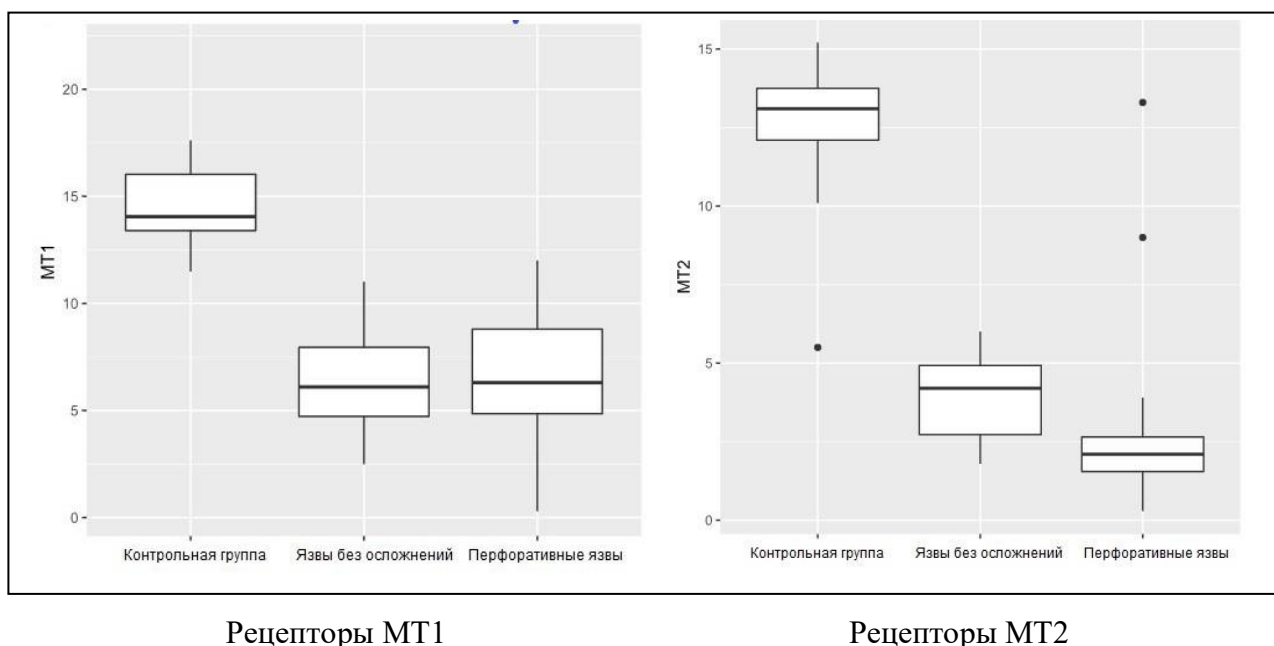


Рисунок 8 – Количество рецепторов MT-1 и MT-2 на слизистой пилоробульбарной зоны в исследуемых группах

В этой группе обнаружено в 5 раз меньше рецепторов MT-2, чем в группе без изменений в слизистой оболочке. При этом количество MT-1, несмотря на общее снижение, не опускалось ниже уровня рецепторов MT-2, а в группе с перфорациями их количество было в 2,5 раза больше (таблица 8).

Аналогичные результаты получены при изучении рецепторного статуса у пациентов с язвами и кровотечениями в анамнезе (таблица 9).

Таблица 9 – Средние значения экспрессии рецепторов мелатонина на слизистой пилоробульбарной зоны в сравниваемых группах

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

Учитывая разнонаправленное действие мелатонина в зависимости от количества и активности рецепторов MT-1 или MT-2, мы проверили соотношение MT1/MT2. Когда в этом соотношении количество рецепторов первого типа превалирует над вторыми можно ожидать более серьезных повреждений гастродуоденальной слизистой оболочки. Кроме того, результаты при разных методиках исследований с использованием различных по титру антител, других реагентов и аппаратуры будут различаться, а соотношение MT1/MT2 останется постоянным. Полученные результаты сравнения соотношения MT1/MT2 в разных группах имели статистически значимые

различия с резким повышением этого показателя в группе больных с перфорацией гастродуоденальной язвы в анамнезе (рисунок 9).

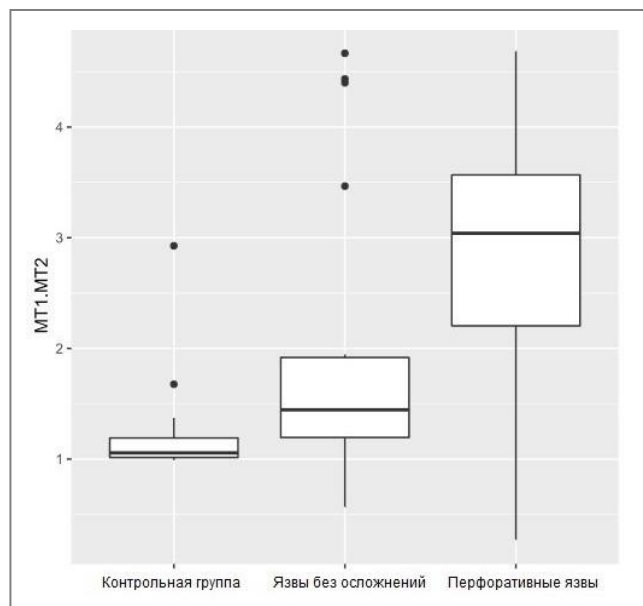


Рисунок 9 – Различия соотношений рецепторов MT1/MT2 на слизистой пилоробульбарной зоны в исследуемых группах

Так, если в контрольной группе без эрозивно-язвенных поражений соотношение в среднем равнялось 1,2, в группе с язвами – 1,9, то в основной значимое увеличение достигало 2,9 (таблица 10).

Таблица 10 – Средние значения соотношения рецепторов MT1/MT2 на слизистой пилоробульбарной зоны в сравниваемых группах

Группы сравнения	Без язвенных изменений	Язвы	Перфорация в анамнезе	p
MT1/MT2	1,2	1,9	2,9	<0,0001

В группе больных с кровотечениями в анамнезе распределение соотношения MT1/MT2 было похоже (таблица 11).

Таблица 11 – Средние значения MT1/MT2 на слизистой пилоробульбарной зоны в сравниваемых группах

Группы сравнения	Без язвенных изменений	Язвы	Кровотечение в анамнезе	p
MT1/MT2	1,2	1,9	4,33	0,002

Для оценки прогностической значимости методики и соотношения МТ1/МТ2 нами проведен ROC-анализ, где определялись чувствительность и специфичность предлагаемого метода прогноза развития осложнений у пациентов с гастродуоденальными язвами. При этом учитывались результаты и пациентов с кровотечением в анамнезе и пациентов с перфоративными язвами (рисунок 10).

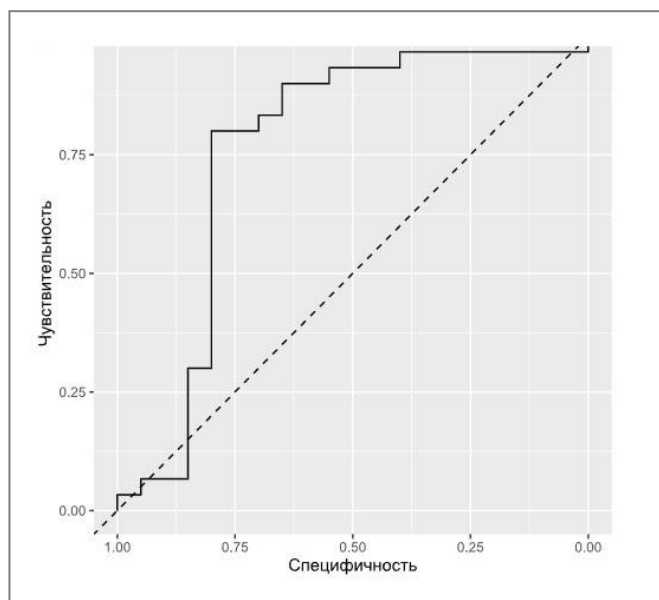


Рисунок 10 – Cutoff (ROC-curve) анализ между группой пациентов с язвой без осложнений и группой с перфорацией в анамнезе

Методом дисперсионного анализа (Eta-squared-Wikiversity) 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 оценивали при сравнении показателей разных групп. В итоге, при сравнении шансов 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.

По данным ROC-анализа ($AUC=0,877$) чувствительность метода составляет 80%, а специфичность 90% при значении $MT1/MT2=1,7$. В итоге можно констатировать, что соотношение $MT1/MT2 \geq 1,7$ говорит о высокой вероятности развития у данного пациента кровотечения или перфорации.

Психологический статус пациентов с перфоративными пилоробульбарными язвами и его связь с факторами риска и отдаленными результатами лечения

Мы поставили задачу определить отношение к болезни и уровень комплаентности у больных с перфоративными язвами и выявить связь с отдаленными результатами. Обследованы 72 пациента по шкалам MMAS-8, ТОБОЛ и системе Visick. Группа для психологического исследования набрана

путем случайной выборки. Сформированы 2 группы сравнения. В первую, основную, вошли 32 пациента с перфорацией гастродуоденальной язвы в анамнезе. Вторую составили 40 больных с язвами без осложнений. Проведенная 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 (рисунок 11).

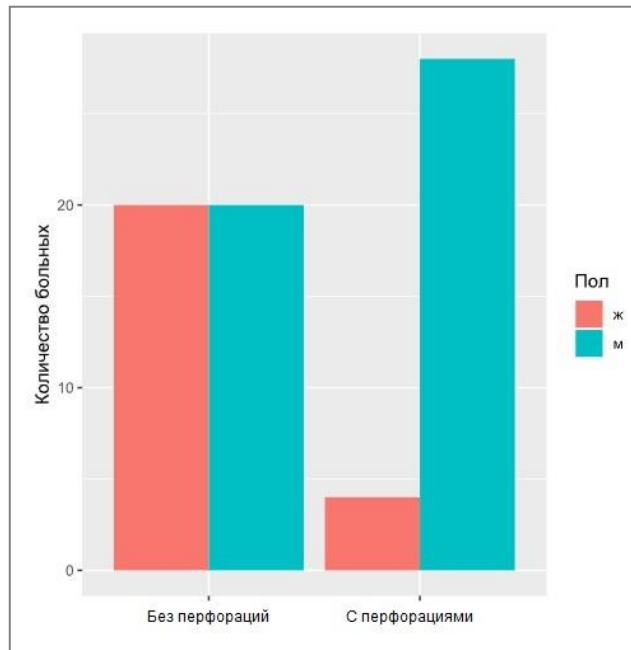


Рисунок 11 – Распределение групп по полу ($p=0,0019$)

Согласно тестированию по системе MMAS-8, практически каждый десятый (9,4%) пациент с перфорацией язвы в анамнезе имеет низкий уровень комплаентности, а по ТОБОЛ 18,7% из них неадекватно относятся к имеющейся у них болезни и имеют проявления психической дезадаптации.

У пациентов, прошедших психологические тестирования, мы сравнили уровень комплаентности по системам ТОБОЛ и MMAS-8 с отдаленными результатами по шкале Visick. Получена статистически достоверная связь определения уровня комплаентности по системе MMAS-8 и отдаленными результатами по Visick ($p=0,0461$) (рисунок 12).

Результаты психологических тестов мы сопоставили с данными, где больные указывали информацию о выполнении назначенного курса противоязвенной терапии (прошли полностью, частично или вовсе не прошли). В анкетах 18,8% пациентов честно указали, что отказались от приема назначенных препаратов. По системам ТОБОЛ и MMAS-8 получена статистически достоверная связь результатов такого тестирования с данными о качестве выполненных назначений ($p=0,01155$ и $p=0,00006$ соответственно) (рисунки 13, 14).

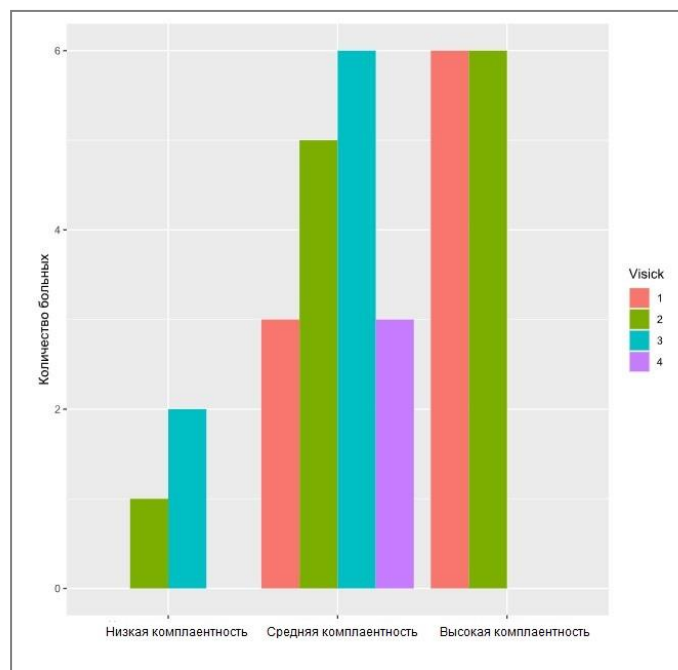


Рисунок 12 – Связь систем MMAS-8 и Visick ($p=0,0461$)

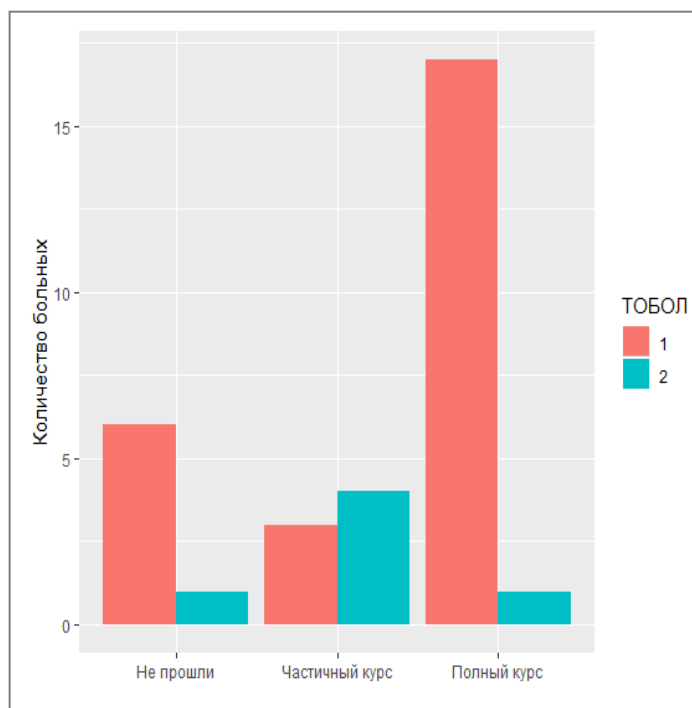


Рисунок 13 – Связь качества выполнения назначений врача и тестирования по ТОБОЛ ($p=0,01155$)

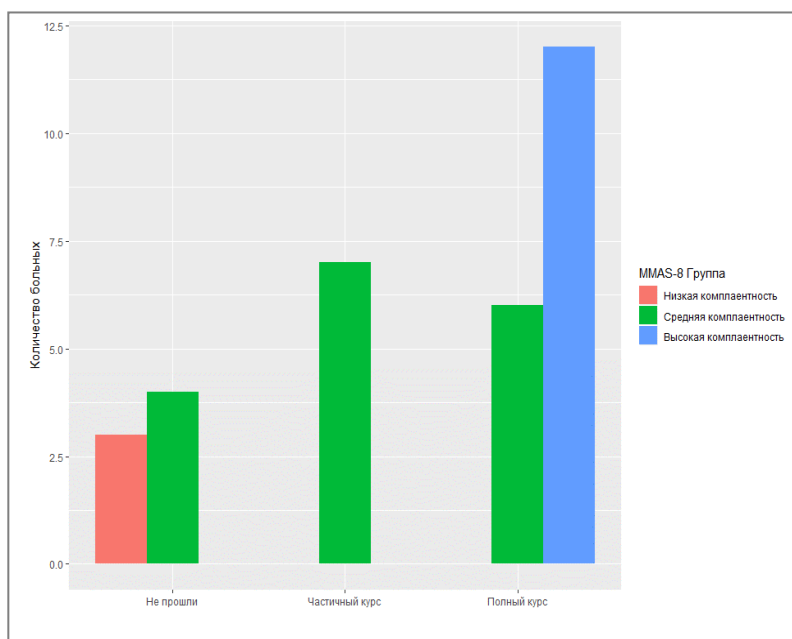


Рисунок 14 – Связь качества выполнения назначений врача и тестирования по MMAS-8 ($p=0,00006$)

По системе ТОБОЛ пациенты 1 группы имеют психологический портрет, соответствующий высокому уровню комплаентности, а ТОБОЛ 2 к низкому. Пациенты, которые указали в анкете 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, то есть реальная картина по приему препаратов совпала с данными психологических тестов по определению уровня комплаентности.

Полученные результаты психологических исследований указывают на наличие особой группы больных. Для профилактики рецидивов болезни и повторных осложнений у пациентов этой категории необходимы консультация клинического психолога, коррекция консервативного лечения и обсуждение необходимости выполнения радикальной операции в плановом порядке.

Таким образом, предложенные лечебно-профилактические мероприятия 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 должно уменьшить число пациентов с осложненными язвами. Рациональное использование современных эндоскопических технологий улучшает показатели лечения больных с язвенными кровотечениями. Лапароскопические операции с ушиванием перфорационного отверстия 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 хирургической тактики, что приведет к улучшению отдаленных результатов лечения.

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 больных радикальных хирургических вмешательств.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и образования РФ и входящих в международные реферативные базы данных:

1. Поташов, Л.В. Сравнительная характеристика непосредственных результатов традиционного и лапароскопического ушивания перфоративных пилоробульбарных язв / Л.В. Поташов, В.В. Васильев, В.М. Савранский, Д.Ю. Семенов, З.Х. Османов // Эндоскопическая хирургия. – 2000. – № 3. – С. 5-8.
2. Османов, З.Х. Отдаленные результаты ушивания перфоративных гастродуоденальных язв / З.Х. Османов, А.В. Панина // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 30-32.
3. Поташов, Л.В. Микробиологические и биохимические особенности перитонита при перфоративной гастродуоденальной язве / Л.В. Поташов, В.В. Васильев, П.П. Бельтюков, Д.Ю. Семенов, З.Х. Османов, О.Г. Орлова // Российский журнал гастроэнтерологии, колопроктологии и гепатологии – 2003. – № 6. – С. 33-37.
4. Поташов, Л.В. Развитие малоинвазивной хирургии – результат внедрения новых медицинских технологий / Л.В. Поташов, В.В. Васильев,

- В.М. Савранский, Д.Ю. Семенов, З.Х. Османов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2004. – № 3. – С. 121.
5. Поташов, Л.В. Отдаленные результаты ушивания перфоративных пилородуоденальных язв / Л.В. Поташов, Д.Ю. Семенов, Д.Г. Ушверидзе, З.Х. Османов, Ю.С. Чекмасов, А.В. Панина // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 5. – С. 40-42.
 6. Исаева, Е.Р. К вопросу о прогнозировании отдаленных результатов ушивания перфоративных пилородуоденальных язв / Е.Р. Исаева, Ю.С. Чекмасов, Ж.В. Котомина, З.Х. Османов, А.В. Панина // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2006. – Т. 13, № 1. – С. 39-43.
 7. Семёнов, Д.Ю. Результаты динамической оценки экспрессии рецепторов мелатонина в лимфоцитах крови у пациентов с острым панкреатитом нетяжелого и тяжелого течения / Д.Ю. Семёнов, А.Г. Тоноян, Л.Г. Шапкина, З.Х. Османов, А.В. Соколов, М.В. Горчакова // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 1. – С. 44-46.
 8. Шапкина, Л.Г. Связь экспрессии рецепторов мелатонина с тяжестью острого панкреатита / Л.Г. Шапкина, Д.Ю. Семёнов, З.Х. Османов // Анналы хирургической гепатологии – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 79-83.
 9. Васильев, В.В. Опыт внедрения новых медицинских технологий в деятельность клиники общей хирургии / В.В. Васильев, З.Х. Османов, Л.В. Поташов, Д.Ю. Семенов, Р.В. Чеминава, И.П. Кудреватых, В.Н. Щетинин, Н.П. Емельянова, О.В. Полиглотов // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 139-141.
 10. Османов, З.Х. Методика определения экспрессии рецепторов мелатонина в слизистой двенадцатиперстной кишки / З.Х. Османов, Д.Ю. Семенов, Л.Е. Колоскова, А.П. Богданов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – С. 88-89.
 11. Османов, З.Х. Методика исследования рецепторов мелатонина в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки / З.Х. Османов, Д.Ю. Семенов, А.П. Богданов, Л.Е. Колоскова, М.И. Зайцева, А.В. Соколов, В.Б. Васильев // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 56-60.
 12. Османов, З.Х. Прогнозирование осложнений хронической дуоденальной язвы методом определения соотношения рецепторов мелатонина в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки / З.Х. Османов, Д.Ю. Семенов, А.П. Богданов, Л.Е. Колоскова, А.В. Соколов, В.Б. Васильев // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 4. – С. 17-21.
 13. Семенов, Д.Ю. Случай длительного этапного лечения пациента, страдающего пептической язвой гастродуоденальной зоны. Клиническое наблюдение / Д.Ю. Семенов, Е.С. Дид-Зурабова, З.Х. Османов,

П.А. Панкова, Д.В. Куликов, Е.В. Полевая // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 444-447.

14. Османов, З.Х. Изучение влияния психологического статуса и комплаентности пациентов на отдаленные результаты ушивания перфоративных пилородуоденальных язв / З.Х. Османов, Д.Ю. Семенов, Ю.С. Чекмасов, Я.О. Федоров // Медицинский альянс. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 69-74.
15. Османов, З.Х. Морфологические особенности осложненных гастродуоденальных язв / З.Х. Османов, М.Г. Рыбакова, Ю.А. Тихонова, Д.Ю. Семенов, А.Ю. Корольков, А.А. Мыльникова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2022. – Т. 29, № 1. – С. 54-62.

Патенты на изобретения и полезные модели:

16. Патент № 2487354 Российская Федерация, МПК-8, класс G01N33/48. Способ прогнозирования развития осложнений гастродуоденальных язв: заявка 2012118825/15: заявл. 04.05.2012; опубл. 10.07.2013 / Семенов Д.Ю., Османов З.Х., Колоскова Л.Е., Резван Т.А. – Бюл. № 19. – 5 с.

Публикации в иных научных изданиях и сборниках материалов конференций:

17. Поташов, Л.В. Отдаленные результаты лечения перфоративных язв пилоробульбарной зоны / Л.В. Поташов, В.В. Васильев, З.Х. Османов, Ю.С. Чекмасов // Гастроэнтерология. – 2003. – № 2-3. – С. 137.
18. Семенов, Д.Ю. Анализ результатов хирургического лечения больных с перфоративными гастродуоденальными язвами / Д.Ю. Семенов, З.Х. Османов, Ю.С. Чекмасов // Санкт-петербургские врачебные ведомости. – 2004. – № 3. – С. 54-57.
19. Семенов, Д.Ю. Изучение экспрессии рецепторов мелатонина при осложненных и неосложненных формах язв желудка и двенадцатиперстной кишки (тезисы) / Д.Ю. Семенов, З.Х. Османов, Л.Е. Колоскова, Т.А. Резван, Д.Н. Гриценко // Современные проблемы сердечнососудистой, легочной и абдоминальной хирургии: сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти академика РАМН Ф.Г. Углова. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 58-60.
20. Семенов, Д.Ю. Клинико-морфологическое обоснование выбора шва при ушивании перфоративных пилоробульбарных язв / Д.Ю. Семенов, З.Х. Османов, Ю.В. Пеганова, А.С. Соловейчик // Тезисы для конференции, посвященной 200-летию Н.Н. Пирогова, 24-27 ноября 2010 г. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 53-54.
21. Семенов, Д.Ю. Лечение пациентов с неопухолевым пилоробульбарным стенозом / Д.Ю. Семенов, Е.С. Дид-Зурабова, З.Х. Османов,

- В.В. Барышникова, Ю.С. Дубосарский // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2012. – Т. 60, № 2. – С. 71-74.
22. Семенов, Д.Ю. Определение экспрессии рецепторов мелатонина слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, как способ прогнозирования осложнений пилоробульбарных язв / Д.Ю. Семенов, З.Х. Османов, Л.Е. Колоскова, Т.А. Резван // Избранные вопросы неотложной, хирургической и терапевтической гастроэнтерологии: тезисы к докладу на 1-ой Северо-западной научно-практической конференции, 11-12 декабря 2012 г. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 16.
23. Семенов, Д.Ю. Влияние экспрессии рецепторов мелатонина в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки на хирургическую тактику лечения осложненных гастродуоденальных язв / Д.Ю. Семенов, З.Х. Османов, Л.Е. Колоскова, Т.А. Резван // Материалы XII Съезда хирургов России, Альманах института Хирургии им. А.В. Вишневского. – 2015. – № 2. – С. 1109.
24. Османов, З.Х. Перитонит при перфоративных гастродуоденальных язвах: факторы агрессии и механизмы компенсации / З.Х. Османов, Д.Ю. Семенов, Л.В. Поташов, П.П. Бельтюков, С.Д. Артемук, Е.П. Бельтюков // Перитонит от А до Я (Всероссийская школа): Материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием / под редакцией А.Б. Ларичева. – Ярославль, 2016. – С. 342–344.
25. Богданов, А.П. Метод определения уровня рецепторов мелатонина и его место в прогнозировании осложнений язвенной болезни / А.П. Богданов, З.Х. Османов, Д.Ю. Семенов, М.И. Зайцева, Л.Е. Колоскова, А.В. Соколов, В.Б. Васильев // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 683-688.
26. Османов, З.Х. Роль биохимических и микробиологических факторов в патогенезе перитонита при перфорации гастродуоденальных язв. Персонализированный подход в санации брюшной полости / З.Х. Османов, Д.Ю. Семенов, Л.В. Поташов, П.П. Бельтюков, С.Д. Артемук, Е.П. Бельтюков // Материалы Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием и Межрегиональной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург: Изд-во «Человек и его здоровье», 2020. – С. 191-192.
27. Karydakís, P. Laparoscopic Management of Perforated Peptic Ulcer: Simple Closure or Something More? / P. Karydakís, D. Semenov, A. Kyriakidis, Z. Osmanov, I. Perysinakis, E. Did-Zurabova, Y. Chekmasov, L. Karydakís // Open Journal of Gastroenterology. – 2016. – № 6. – P. 149-156.

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-п-нитроанилид
PGx	– фармакогеномика