

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

На правах рукописи

Сагадатова Юлия Риязовна

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ
В РАЗВИТИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент,
Суфияров Ильдар Фанусович

Уфа – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Этиопатогенетические основы развития язвенной болезни.....	11
1.2 Генетический фактор в развитии язвенной болезни.....	15
1.3 Роль гормональных нарушений в развитии язвенной болезни.....	22
1.4 Особенности течения язвенной болезни у женщин.....	27
1.5 Клиническая характеристика осложнений язвенной болезни.....	29
1.6 Принципы медикаментозного и хирургического лечения осложнений язвенной болезни.....	32
1.7 Возможности использования искусственных нейронных сетей в прогнозировании осложнений язвенной болезни.....	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений.....	38
2.2 Общие методы обследования больных.....	42
2.3 Специальные методы обследования больных.....	45
2.4 Характеристика оперативных вмешательств.....	50
2.5 Статическая обработка результатов исследования.....	55
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	58
3.1 Особенности клинического течения осложненной язвенной болезни у женщин.....	58
3.2 Эндоскопические методы лечения.....	61
3.3 Хирургические методы лечения.....	64
ГЛАВА 4 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ.....	67
4.1 Молекулярно-генетический анализ экспрессии микроРНК.....	67
4.2 Анализ гормонального профиля.....	72
4.3 Прогнозирование вероятности развития осложнений язвенной болезни с	

помощью искусственной нейронной сети	74
ГЛАВА 5 ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ	81
5.1 Дифференцированная консервативная терапия	81
5.2 Оптимизация хирургического лечения осложненной язвенной болезни	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. По данным мировой литературы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки встречается у 10–15 % населения Земли, а ежегодный прирост заболевания составляет 4 млн. человек (Чечулин Е.С 2020; Соловьева К.С., Ушакова А.В., 2021, Щеголев А.А. и др., 2022). В течение жизни 11–14 % мужчин и 8–11 % женщин имеют высокую вероятность развития язвенной болезни. По локализации пептическая язва в двенадцатиперстной кишке встречается в 4 раза чаще, чем язва желудка (Клинические рекомендации, 2022). Данное заболевание может наблюдаться в любом возрасте, однако чаще всего его диагностируют у людей от 20 до 50 лет (до 70–80 %) (Михайлов А.Н., Томашева А.Ю., 2020). Реже болезнь встречается в детском и старческом возрасте (Джаббарова А.М., 2020). Если в детском возрасте язвенная болезнь встречается одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек, то, в период половой зрелости, у мужчин показатель заболеваемости в 5–10 раз превышает таковую у женщин. К 30-40 годам заболеваемость становится одинаковой (Хасанов А.Г. и др., 2015; Суздалькина В.М. и др., 2022). Резкое повышение заболеваемости у женщин в период после менопаузы предполагает участие гормональных механизмов в развитии заболевания (Рашина О.В. и др., 2024).

Несмотря на успешное использование антисекреторных препаратов в лечении язвенной болезни, наблюдается тенденция к нарастанию осложненных случаев (Праздников Э.Н., 1995; Богопольский П.М. и др., 2015; Бокина К.Б. и др., 2021). По данным исследований, в 204 странах с 1999 по 2019 гг. отмечено увеличение частоты таких осложнений, как кровотечение и прободение. Данное явление обуславливается растущим приемом нестероидных противовоспалительных средств (Ren J. и др., 2022) и

антибактериальных препаратов (Емельянов И.А. 2020). Согласно докладу главного хирурга МЗ РФ от 25 октября 2018 г., в России с 2000 по 2017 гг. существует тенденция к увеличению доли поздних госпитализаций (спустя 24 часа – с 13,7 % до 23,4 %), а также наблюдается рост послеоперационной летальности при прободной язве.

На сегодняшний день отмечается снижение количества плановых оперативных вмешательств по поводу язвенной болезни в 2–2,5 раза с одновременным ростом числа urgentных операций по поводу кровотечения и прободения язвы (Курбонов К.М. и др., 2017). Методом борьбы с осложнениями язвенной болезни являются различные виды операций: радикальные (резекции), органосохраняющие (различные виды ваготомии, перевязка сосудов) и паллиативные (ушивания язвы, тампонада перфоративного отверстия большим сальником) (Черноусов А.Ф. и др., 2016). Широкое распространение получили малоинвазивные методы хирургического лечения (Чукреев А.В. и др., 2020; Прудков М.И. и др., 2021; Дешкович Е.В., 2022).

Вне зависимости от наличия большого количества исследований, посвященных изучению язвенной болезни у женщин, ряд авторов (Виноградова М.А., 2012; Шептулин А.А., 2017; Черноусов А.Ф., 2021) считают, что вопросы диагностики и лечения требуют более детального изучения.

Решению этих и других вопросов посвящено данное исследование.

Цель исследования – улучшить результаты хирургического лечения женщин с осложненными формами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на основе ранней диагностики заболевания с использованием генетических (микроРНК-146а,-155) и гормональных (эстрадиол) маркеров, а также внедрением усовершенствованных хирургических технологий для профилактики развития повторных осложнений.

Поставленная цель определяет решение следующих задач:

1. Провести ретроспективный анализ результатов хирургического лечения женщин с осложненными формами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (на примере клинической базы Башгосмедуниверситета ГБУЗ РБ ГKB 8 г. Уфы, 2012–2018 гг.) для выявления клинических предикторов неблагоприятного течения болезни.
2. Оценить прогностическую значимость экспрессии микроРНК-155 и микроРНК-146а, а также нарушений гормонального профиля (эстрадиол) в развитии осложнённого течения язвенной болезни у женщин.
3. Разработать алгоритм стратификации риска развития осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у женщин с использованием искусственной нейронной сети на основе интеграции клиничко-anamнестических, генетических и гормональных данных.
4. На основе анализа экспрессии значимых уровней микроРНК и гормонального фона разработать алгоритм дифференцированного лечения язвенной болезни у женщин из группы высокого риска развития осложнений.
5. Улучшить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения женщин с осложненной язвенной болезнью путем повышения эффективности хирургической тактики и разработки инструментария для санации брюшной полости.

Научная новизна исследования:

1. Впервые установлена связь между уровнем экспрессии исследованных микроРНК, гормональным профилем и тяжелым течением язвенной болезни у женщин (патенты РФ на изобретение № 2823477 C1 RU от 23.07.2024, № 2823474 C1 RU от 23.07.2024, № 2829284 C1 RU от 31.10.2024, № 2829285 C1 RU от 31.10.2024).
2. Проведен анализ результатов хирургического лечения осложненных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Показана высокая эффективность комбинированного гемостаза (клипирование и АПК, клипирование и биполярная коагуляция) в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений. Обоснована необходимость укрепления язвенного дефекта сегментом большого сальника на сосудистой ножке при ушивании прободной язвы.

3. Разработан алгоритм стратификации риска развития осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у женщин с использованием искусственной нейронной сети на основе интеграции клиничко-anamнестических, генетических и гормональных данных (реестр №RU2024620477 от 30.01.2024).

4. Предложен и внедрен в практику алгоритм дифференцированной медикаментозной терапии больных, основанный на коррекции гормональных нарушений.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Выделены основные клинические предикторы неблагоприятного течения язвенной болезни у женщин.

2. На основании полученных результатов показана целесообразность определения экспрессии микроРНК-155 и микроРНК-146а в качестве маркеров риска развития осложненной язвенной болезни. Выявлена прогностическая значимость исследования уровня эстрадиола у женщин для определения тяжести течения язвенной болезни.

3. Разработана искусственная нейронная сеть с веб-интерфейсом для прогнозирования вероятности развития осложнений язвенной болезни.

4. Разработан алгоритм дифференцированной консервативной терапии, основанный на коррекции гормональных нарушений.

5. Разработаны и внедрены в практику инструменты для санации и дренирования брюшной полости. Доказана их эффективность и безопасность. Результаты исследования могут стать основой для дальнейшего изучения механизмов язвообразования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клинико-anamnestическими факторами высокого риска развития осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у женщин являются возраст старше 45 лет, длительный язвенный анамнез (более 5 лет), локализация язвы в желудке.

2. Повышение уровня экспрессии микроРНК-155, микроРНК-146а, а также снижение уровня эстрадиола коррелируют с высоким риском развития осложнений язвенной болезни.

3. Предложенный алгоритм стратификации риска развития осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием искусственной нейронной сети позволяет с высокой точностью прогнозировать возможные осложнения.

4. Проведение дифференцированной терапии язвенной болезни у женщин из группы высокого риска развития осложнений позволяет улучшить результаты лечения и уменьшить число рецидивов.

5. Определение показаний и техники оперативного лечения, а также использование разработанных инструментов в лечении данной категории больных позволяет улучшить показатели хирургического лечения.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных в ходе исследования результатов подтверждена применением современных молекулярно-генетических, иммуногистохимических методов и объемом проделанной работы. Результаты статистического анализа подтверждают достоверность полученных данных. Выводы соответствуют результатам исследований отечественных и зарубежных ученых.

Материалы диссертации были представлены на XIV международной научно-практической конференции «Научные исследования молодых ученых» (Пенза, 2021), 87-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2022), IX международной научно-практической конференции «Теория и практика современной науки» (Пенза, 2022), Международной научно-

практической конференции (Стерлитамак, 2023).

Публикация результатов.

Основные положения и результаты диссертации были представлены в 11 научных статьях, 3 из которых – рецензируемые научные журналы, рекомендованные ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Получено 7 патентов РФ на изобретение - наконечник для аспирации биологических жидкостей (патент РФ на изобретение № 2797113 С1 RU от 31.05.2023), наконечник для аспирации биологических жидкостей эндоскопический (патент РФ на изобретение № 2797115 С1 RU от 31.05.2023), коннектор для аспирационных трубок (патент РФ на изобретение № 2793539 С1 RU от 04.04.2023), способ прогнозирования риска развития осложненной язвенной болезни на основе определения уровня экспрессии микроРНК-155 (патент РФ на изобретение № 2823477 С1 RU от 23.07.2024), способ прогнозирования риска развития осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на основе определения уровня экспрессии микроРНК-155 (патент РФ на изобретение №2829285 С1 RU от 30.10.2024), способ прогнозирования риска развития осложненной язвенной болезни желудка на основе определения уровня экспрессии микроРНК-146а (патент РФ на изобретение № 2823474 С1 RU от 23.07.2024), способ прогнозирования риска развития осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на основе определения уровня экспрессии микроРНК-146а (патент РФ на изобретение № 2829184 С1 RU от 30.10.2024), одно свидетельство о государственной регистрации базы данных «Реестр пациентов с осложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки» №RU2024620477 от 30.01.2024.

Связь темы исследования с планом научно-исследовательских работ университета. Диссертационная работы выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры хирургических болезней.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Работа соответствует пунктам 2 и 5 паспорта научной специальности 3.1.9. Хирургия.

Личный вклад автора. Автором лично осуществлялось планирование и исследование всех разделов диссертационной работы. Написан обзор литературы, сформулированы цель и задачи, выбраны адекватные методы исследования. Автором произведено комплексное обследование пациентов, получивших хирургическое лечение или находящихся на хирургическом лечении по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Формулировка выводов, практических рекомендаций и положений, выносимых на защиту, принадлежат лично автору.

Внедрение результатов исследования. Основные теоретические положения и результаты исследования были внедрены в учебный процесс на кафедре хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и включены в курсы лекций, практические и элективные занятия для студентов педиатрического и лечебного факультетов, а также студентов из числа иностранных граждан, ординаторов и обучающихся на циклах повышения квалификации. Результаты диссертационного исследования используются на базе ГБУЗ РБ ГKB №8 г. Уфы.

Объем и структура диссертации. Диссертация построена по классической схеме и включает в себя следующие главы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы (состоит из 167 источников, из них 119 отечественных и 48 зарубежных). Диссертационная работа написана на 129 листах машинописного текста, содержит 26 рисунков и 22 таблиц.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиопатогенетические основы развития язвенной болезни

По определению Всемирной организации здравоохранения, язвенная болезнь (здесь и далее – ЯБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, характеризующееся образованием язвенного дефекта в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки.

В становлении учения об этиологии и патогенезе язвенной болезни можно выделить несколько этапов: эмпирический, клинический, хирургический, условно-терапевтический, открытие бактерии *Helicobacter pylori* [27].

Эмпирический период (с древних времён до начала XIX века) характеризуется первыми описаниями язвы желудка (Марцелус, Литтре, Роулинсон) и двенадцатиперстной кишки (Морганьи). В некоторых трудах описаны такие осложнения, как перфорация и кровотечение [110]. Накопленный опыт лечения данной категории больных и более подробные описания заболевания можно найти в книгах М. Хармса и Ферриола (1668). Имелись труды, посвященные изучению заболеваний желудка и кишечника. Одной из причин развития язвенного дефекта, по мнению ученых XVII в., считалась «вялость» желудка. Выражения «беспокойный желудок», «смущенный желудок» (Arnold, 1743) были широко распространены. В конце XVIII в. (Bernard, 1856; Quincke, 1882) на смену старой теории пришла новая – кислотно-пептическая теория развития язвенной болезни. Гиперацидность рассматривалась в качестве причины появления язвенного дефекта в слизистой оболочке желудка [46].

С открытиями французского врача, патологоанатома Ж. Крювелье начался клинический период (1835–1879) [158]. В 1835 г. Ж. Крювелье впервые выделил язвенную болезнь, как отдельную нозологическую форму [65]. Им же были описаны хроническая форма заболевания, клиническая картина; был разработан план лечения больных. Ученый длительное время работал над изучением характера связи между патогенезом возникновения и локализацией язв [40,143].

Хирургический период (1881 г. – середина XX в.) ознаменовался внедрением в клиническую практику различных методов хирургического лечения ЯБ, исследованиями влияния вагуса на желудочную секрецию и проведением первой ваготомии. В 1966 г. К.М. Быковым и И.Т. Курцином были заложены основы кортико-висцеральной теории язвообразования.

В терапевтический период (середина XX в. – 1983 г.) в клиническую практику были внедрены антисекреторные препараты. В 1963 году Н. Shay и С.Н. Sun сформулировали теорию баланса [104].

Открытие бактерии *Helicobacter pylori* стало возможным благодаря исследованиям немецких ученых. Впервые данные об обнаружении спиралевидной бактерии в биоптатах слизистой оболочки желудка описаны в конце 1875 г. [38]. Искусственные условия, созданные для культивирования микроорганизмов, не соответствовали требованиям, в связи, с чем в ходе научного эксперимента ученым не удалось получить чистую бактериальную культуру. Во многих публикациях, посвященных язвенной болезни и ее осложнениям, авторы описывают схожую спиралевидную бактерию [Яворский В., 1899, Морозов И.А., 1974]. Однако исследования этиологии язвенной болезни были приостановлены на длительное время из-за доминирующей на тот момент теории «нет кислоты – нет язвы» [Schwartz, 1910], которая исключала возможность участия бактерии в ульцерогенезе. Согласно теории, кислая среда желудка препятствовала появлению и размножению бактерий [36].

По результатам клинических исследований Р. Уоррена и Б. Маршалла

(1982) была доказана роль участия бактерии в возникновении ЯБ. Новый микроорганизм был включен в международную таксономию бактерий в 1989 г. C.S. Goodwin под названием *Helicobacter pylori*. По литературным данным, существовало более десятка теорий этиологии язвенной болезни (Таблица 1). Тем не менее, открытым остается вопрос этиологии Нр-негативных форм язвенной болезни, частота которых достигает 20–30 % от числа дуоденальных и 40–50 % желудочных язв [100,115].

Таблица 1 – Теории развития язвенной болезни

№	Этиологическая теория	Основатель, год	Патогенетический фактор
1	Циркуляторная теория	J. Hunter, 1772	Соляная кислота желудка нейтрализуется циркулирующей по тканям кровью
2	Теория ишемии тканей	R. Virchow, 1853	Спазм и тромбоз артерий
3	Пептическая теория	H.I. Quincke, 1882	Высокий уровень пепсина и соляной кислоты
4	«Нет кислоты – нет язвы»	D. Schwartz, 1910	Гиперсекреция соляной кислоты
5	Неврогенная теория	G. Von Bergmann, 1913	Нарушение работы нейромедиаторов в нервной системе
6	Механическая теория	L. Aschoff, 1918	Травматизация слизистой желудка
7	Воспалительная теория	G.E. Konjetzny, 1923	Воспаление
8	Теория психосоматики	F.G. Alexander, 1950	Психологические и поведенческие факторы
9	Теория стресса	H. Selye, 1950	Стресс
10	Теория баланса	H. Shay и C.H. Sun, 1963	Дисбаланс между факторами агрессии и защиты
11	Кортико-висцеральная теория	K.M. Vykov и I.T. Kurtsin, 1966	Нарушение нормальных кортико-висцеральных взаимоотношений
12	Механизм двойного ограничения	O. Minoru, 1966	Анатомические и функциональные факторы
13	Инфекционная теория	B.J. Marshal и J.R. Warren, 1988	<i>Helicobacter pylori</i>

В настоящее время язвенная болезнь считается полиэтиологическим заболеванием. Наследственная предрасположенность к язвенной болезни обнаружена у 30–40 % больных. Особую роль наследственной предрасположенности можно увидеть при составлении генеалогического древа с указанием частоты распространенности данной патологии среди выделенной группы людей [116].

Известными факторами риска развития язвенной болезни являются следующие: содержание пепсиногена I, II в сыворотке крови, наследственно обусловленное увеличение массы обкладочных клеток и их гиперчувствительность к гастрину, врожденный дефицит фукомукопротеидов слизи, недостаточность выработки секретируемого IgA и простагландинов, расстройства моторно-эвакуаторной функций желудка и двенадцатиперстной кишки, морфологические изменения слизистой оболочки, а также первая группа крови и наличие HLA антигенов B5, B15, B35 [86, 99, 113, 154].

В некоторых источниках есть ссылки на наследственную составляющую типов нервной деятельности (преобладание возбуждения над процессами торможения), которые предрасполагают к развитию заболевания. Согласно исследованиям ученых, гипервозбудимость нервной системы влечет за собой спазм гладкой мускулатуры и кровеносных сосудов, из-за чего возникает участок ишемии. Поврежденный участок слизистой оболочки становится проницаемым для соляной кислоты, региональный иммунитет снижается и возникает участок дезэпителизации, который постепенно углубляется и увеличивается в размерах. Предполагается, что эмоциональное воздействие реализуется путем воздействия коры головного мозга через гипоталамус на гипофиз [62].

Что касается алиментарных факторов, в настоящее время нет убедительных доказательств влияния пищи и характера питания на развитие язвенной болезни. При этом невозможно исключить тот факт, что некоторые продукты питания больше стимулируют кислотопродукцию (копчености,

пряности и пр.) [87]. Также доказано, что небольшая группа лекарственных веществ (нестероидные противовоспалительные вещества, кортикостероиды и др.) способна вызвать обострение существующей ЯБ посредством нарушения баланса между факторами агрессии и факторами защиты слизистой оболочки желудка [55]. Такая вредная привычка, как курение, способствует гиперплазии и гиперфункции обкладочных клеток слизистой оболочки желудка, усиливает дуодено-гастральный рефлюкс желчи, сужает сосуды и вызывает ишемию [21].

У 95 % обследованных лиц, злоупотребляющих алкоголем, обнаружено нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка. 71 % из них имеет хронический поверхностный гастрит. Неблагоприятное действие алкоголя на желудочно-кишечный тракт объясняется сосудистым стазом, возникающим сразу после приема этанола и вызывающим смещение эпителиальных клеток слизистой оболочки [16].

Обобщив вышеуказанные данные, можно сказать, что язвенная болезнь является мультифакторным заболеванием. Несмотря на открытие *Helicobacter pylori*, этиопатогенетические механизмы ulcerogenesis остаются все еще не установленными. В связи с этим особый интерес представляет собой поиск возможных факторов риска развития язвенной болезни.

1.2 Генетический фактор в развитии язвенной болезни

Рассматривая проблему наследственной предрасположенности к ЯБ, было установлено, что активация достаточного количества генетических и клинических факторов ведет к образованию язвенной болезни [15].

Большую роль в механизме язвообразования играют «гены индукторы» и «гены протекторы». Если первые увеличивают риск развития язвенной болезни, то вторые, наоборот, за счет активации защитных факторов его снижают. В литературе чаще встречаются исследования функциональных полиморфизмов генов цитокинов [78].

Доказано, что цитокины активно участвуют в защите организма от воздействия чужеродных агентов [43]. Однако значительное количество цитокинов (интерлейкины – IL) в организме потенцирует еще большее ингибирование кислотопродукции слизистой желудка и расширение колонизации *H. pylori* с дальнейшим развитием воспалительных изменений [83]. Лица, имеющие сочетание IL-1B-511*Т и IL-1B-31*С или IL-1RN*2/*2, более подвержены развитию желудочной атрофии, гастродуоденальной язвы и рака желудка [152]. Выявлена связь повышенного риска развития язвенной болезни в отношении аллеля С (OR=2,87, p=0,006) и генотипа СС (OR=4,49, p=0,002) полиморфного варианта rs1143634 (+3953C> T) гена IL1B у башкир [11]. Риск язвы желудка также значительно выше у носителей генотипа IL-6-572 G/G (OR= 58,86) и аллеля IL-6-572 G (OR = 33,10) [83]. Высокая продукция интерлейкина-8 была выявлена в эпителиальных клетках желудка во время инфекции, вызванной sag-PAI-положительным штаммом *H. pylori*. Повышенный уровень IL-8 может усилить воспалительную реакцию на *H. pylori* путем активации нейтрофилов и моноцитов, что приводит к формированию гастрита [133]. В нескольких исследованиях продемонстрирована ассоциация полиморфных вариантов гена IL-8 с язвенной болезнью. Так, показано, что *H. pylori*-позитивные пациенты с генотипом А/А гена IL-8 имеют повышенный риск развития ЯБ (OR = 2,08) [136]. Аналогичные результаты были получены в исследовании коллег из Европы и Кореи [144]. У японского населения генотип IL-8–251 А/А ассоциирован с более высоким риском развития ЯБЖ (OR= 2,07), чем генотип Т/Т [141].

Анализируя ген IL-10 Л.В. Волевач и Л.В. Габбасова выяснили, что генотип rs1800872*АА и аллель rs1800872*А гена IL10 (-627C> A; rs1800872), p=0,017, OR=0,091 (CI95% (0,011-0,751) и p=0,025, OR=0,544 (CI95% (0,329-0,902)) сопровождаются высоким риском развития язвы двенадцатиперстной кишки у татар [95]. Дуоденальная язва с отягощенным наследственным анамнезом характеризуется более выраженной клинической картиной (болевым синдромом) (84,72±4,24%), прогрессирующим течением с частыми ежегодными

обострениями (более 2-3 раз в год у $72,22 \pm 5,28$ %), высоким риском развития осложнений (13,89 %).

Кроме генов цитокинов, в ulcerogene участвуют гены фактора некроза опухоли (TNF), TGF-beta1, Toll-подобных рецепторов и пищеварительных ферментов. Существующие исследования показывают, что инфекция *H. pylori* индуцирует TNF и вызывает апоптоз эпителиальных клеток желудка [34]. Среди пяти биаллельных полиморфизмов в промоторной области TNF-А полиморфизмы TNF-А-238 G/A и -308 G/A связаны с высоким риском развития язвенной болезни [122]. Установлено, что 1031С и -863А являются независимыми факторами риска развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки без кишечной метаплазии у людей, инфицированных *H. pylori* [141]. В исследовании А. Essadik (2015) определена связь между повышенным риском развития ЯБ у марокканцев с генотипами AG и AA полиморфного варианта гена TNF α -193G/A (OR=2,82, p=0,03).

В исследовании российских ученых выявлено, что комбинация 10L/L25R/R-509C/C гена TGF-beta1 более распространена в группе больных ЯБ желудка, а комбинация 10P/P25R/P-509C/T – у больных с дуоденальной патологией [119]. Известно, что наличие инфекции *H. pylori* повышает активность металлопротеиназ, которые участвуют в процессах разрушения тканей. Изучение полиморфного варианта -468G/A гена MPO (миелопероксидаза) установило ассоциацию аллеля А гена MPO с развитием ЯБ (OR=2,3, p=0,008) [14].

Среди Toll-подобных рецепторов (TLR4+896A/G (rs4986790) (Asp299Gly), TLR4+896A/G (rs4986790) (Thr399Ile), +3725G/C (rs11536889)) ЯБ развивается у носителей генотипов СТ+ТТ (rs4986791). Кроме аллелей гена TLR4, существует еще один полиморфизм другого гена сигнальных пептидов, ассоциированных с риском развития ЯБ двенадцатиперстной кишки – TLR9+2848G> A (rs352140). Аллель А rs352140 ассоциирован с повышенным риском развития ЯБ ДПК (OR=2,13, p=0,04) [123].

О роли гиперпепсиногенемии в развитии язвенной болезни известно

давно. Однако лишь во второй половине XX в. американским гастроэнтерологом М. Samloff установлено, что концентрация проферментов пепсина в сыворотке крови связана с уровнем кислотопродукции желудка [144].

Наличие генов-индукторов язвенной болезни подразумевает наличие «защитных» генов, которые минимизируют риск развития язвенной болезни. В исследовании Э.Х. Шаймардановой (2014) показано, что аллель T (rs1143634) гена IL-1B играет защитную роль в развитии язвенной болезни (OR=0,35, p=0,006). Также в роли защитных генов рассматриваются гены матричных металлопротеиназ, в частности стромелизин-1 (MMP-3). У больных с ЯБЖ регистрируются повышенные уровни MMP-3. Считается, что данная эндопептидаза выполняет защитную роль [11]. В другом исследовании говорится о том, что мелатонин подавляет синтез MMP, приводя к заживлению язвы [125].

По результатам вышеперечисленных исследований можно выделить основные группы генов, предрасполагающих к ЯБ (ABO, HLA, PSCA, IL-1B, IL1RN, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , TGF-b1, MMP, Toll, TLR4TLR9, MPO) и уменьшающих вероятность развития ЯБ (IL-1, IL-1RN, MMP-3). Имеющиеся данные полиморфных вариантов генов нуждаются в более детальном изучении, оценке и сравнении количественных показателей у больных с ЯБ в зависимости от тяжести заболевания. Особенно важным разделом молекулярно-генетической диагностики является раскрытие механизмов язвообразования при участии микроРНК.

Помимо вышеуказанных генов, в патогенезе развития язвенной болезни рассматривается участие малых РНК (микроРНК). Если изучению генов цитокинов посвящено более половины исследований, то исследования уровней экспрессии различных микроРНК занимают лишь малую часть.

Принято считать, что РНК (рибонуклеиновая кислота) в клетках находится в трех основных формах: матричная (информационная) РНК, транспортная РНК и рибосомальная РНК [80]. Открытие, сделанное в 1993

году А. Амбромс, Р. Ли и Р. Фейнбраум, показало, что, кроме вышеперечисленных, в организме есть малые (микро) РНК. Данная находка обнаружилась при исследовании гена *lin-14*, участвующего в развитии нематоды *Caenorhabditis elegans* [149]. По данным последних исследований, существует множество малых (микро), не кодирующих РНК [1,107,121,131,132,145,155]. Число обнаруженных микроРНК постоянно растет, и к настоящему времени у человека насчитывается более 2000 микроРНК [75]. До 60 % белок-кодирующих генов подвержены влиянию различных микроРНК [127].

Главная функция микроРНК – блокирование экспрессии генов, т.е. РНК интерференция (РНКи) [50,138,165]. Ингибируя процесс воспроизведения того или иного гена, микроРНК обеспечивают защиту организма от воздействия вирусов и отдельных чужеродных генетических материалов [48,76]. Как один ген может регулироваться сотнями микроРНК, так и одна микроРНК может регулировать сотни генов [74,98]. МикроРНК способны перемещаться из одних клеток в другие посредством специальных везикул [101].

Состояние иммунной системы и репаративные возможности организма зависят от участия микроРНК в экспрессии генов [82,145,166]. Некодирующие микроРНК участвуют во всех процессах жизнедеятельности организма человека, в том числе в развитии заболеваний [156]. В исследовании S. Lario и соавторов, у *H. pylori* инфицированных пациентов были обнаружены более высокие уровни экспрессии *miR-9*, *miR-146a*, *miR-155* и *miR-650* в антральном отделе желудка. В 2022 г. ученые определили, что семейства *miR-146*, *miR-223* и *miR-155-5p* являются важными регуляторами процесса воспаления. Схожие результаты были получены S.F. Cheng и соавторами в 2015 г. Они определили, что *miR-155* и *miR-146b* являются активными у больных, инфицированных *H. pylori*, с гастродуоденальной язвой. Помимо *miR-146b*, у больных, инфицированных *H. pylori*, в эпителиальных клетках желудка значительно повышена экспрессия *miR-146a* [39].

Об аномальной экспрессии *miR-155* у инфицированных *Helicobacter*

pylori больных говорится и в других работах зарубежных ученых [81,130,148]. Изучение основ патогенеза активации различных видов микроРНК при инфицировании *H. pylori* привело к созданию различных теорий его регуляции. Впервые о патогенезе повышенной экспрессии *miR-146a* заговорили в 2018 г. Na Li и соавторы установили, что сверхэкспрессия *miR-146a* регулирует воспалительные реакции за счет ингибирования генов фактора некроза опухоли (TNF) и IL-1. Ученые показали, что инфекция *H. pylori* стимулирует выработку IL-17A, ведущую к усилению выработки *miR-146a* в эпителиальных клетках желудка, а сверхэкспрессия *miR-146a* подавляет IL-17A-индуцированные воспалительные реакции в клетках SGC-7901 и подавляет экспрессию IRAK1 и TRAF6, которые вовлечены в IL-17A-опосредованное воспаление. Таким образом, *miR-146a* индуцируемый IL-17A, может функционировать как отрицательный регулятор воспалительной реакции в слизистой оболочке желудка во время инфекции *H. pylori*.

Было признано, что микроРНК участвуют в иммунном ответе хозяина, не только регулируя созревание, пролиферацию, дифференцировку и активацию иммунных клеток, но также регулируя сам процесс иммунного ответа [37].

Регуляция воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка посредством коррекции клеточного иммунитета была продемонстрирована в работе J. Wang и соавторов в 2016 г. Молекула *miR-223* показала способность подавлять иммунный ответ в отношении *H. Pylori*. В вышеупомянутой работе показано, что микроРНК усиливает иммунный ответ макрофагов в отношении *H. Pylori*.

Установлено, что *miR-223* не только может ингибировать экспрессию воспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-8, IL-12 и TNF- α , но также способна снижать экспрессию CD40, CD68, CD80 и CD163. Посредством активации экспрессии различных микроРНК *H. pylori* подавляет воспалительную реакцию и снижает иммунную атаку [139].

Переход провоспалительной реакции в противовоспалительную

позволяет инфекции устойчиво колонизировать слизистую верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и выживать в течение длительного времени. Данный механизм был описан S. K. Pachathundikandi и соавторами в 2019 г. Ученым удалось обнаружить процесс контроля воспалительной реакции микроРНК *hsa-miR-223-3p*, индуцируемой бактериями [151]. В ходе исследования влияния микроРНК на развитие и прогрессирование язвы желудка, ассоциированной с *H.pylori*, A. M. Waleed и соавторы также в 2019 г. отметили значительное повышение (в 12,5 и 2,6 раза соответственно) экспрессии *miR-204* и *miR-182* у больных с ЯБ. Данные значения микроРНК коррелировали с высокими уровнями факторов воспаления (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6) [150].

Перспективным видится исследование уровней экспрессии *miRNA-34a*. У больных с язвенной патологией активация семейства *miRNA-34* приводит к апоптозу, остановке клеточного цикла и старению клетки [124]. В исследовании А.А. Архиповой (2021 г.) уровни *miRNA-150*, *-550*, *-124a*, *-518b* и *-539* изменяются в ответ на инфильтрацию лимфоцитов в присутствии хеликобактерной инфекции. Отмечается сверхэкспрессия *miRNA-21* при инфицировании слизистой оболочки желудка *H. pylori* [140]. В исследовании ученых из Китая, N. Li и Z. Wang установили, что у пациентов с ЯБ имеются определенные микроРНК (*hsa-mir-155-5p*, *hsa-mir-484* и *hsa-mir-29a-3p*), гены (PTEN, CCND1, MDM2, TNRC6A) и транскрипционные факторы (STAT3, HIF1A, EZH2, SEBPA и RUNX1) [143]. Jie Y. и соавторы в 2019 г. в своем исследовании проанализировали микроРНК плазмы крови в качестве неинвазивных биомаркеров инфекции *H. pylori* [167]. Результаты секвенирования 63 пациентов показали, что экспрессия *miR-28-3p*, *miR-143-3p*, *miR-151a-3p* и *miR-148a-3p* была тесно связана с инфекцией *H. pylori*.

Таким образом, основными микроРНК, участвующими в патогенезе развития язвенной болезни, являются: микроРНК-9, микроРНК-21, микроРНК-28-3p, микроРНК-29a-3p, микроРНК-34, микроРНК-34a, микроРНК-93-5p, микроРНК-96, микроРНК-103, микроРНК-124a, микроРНК-143-3p,

микроРНК-146а, микроРНК-146b, микроРНК-148а-3р, микроРНК-150, микроРНК-151а-3р, микроРНК-155, микроРНК-182, микроРНК-200а, микроРНК-204, микроРНК-223, микроРНК-374b-5р, микроРНК -375, микроРНК-484, микроРНК-518b, микроРНК-539, микроРНК-550, МикроРНК-650, микроРНК-3937 и микроРНК let-7b. Детальное понимание процесса язвообразования требует изучения механизмов воздействия микроРНК на факторы ulcerогенеза с момента экспрессии генов до возникновения дефекта в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

1.3 Роль гормональных нарушений в развитии язвенной болезни

Не менее важную роль в патогенезе язвенной болезни играет гормональный статус больных. При сравнительном анализе заболеваемости язвенной болезнью установлено, что у мужчин болезнь встречается в 4–7 раз чаще, чем у женщин [41,129]. Соотношение мужчин и женщин при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки колеблется от 2:1 до 10:1 [60]. В частности данное соотношение составляет 4:1 в Азии, 2,2:1 в Европе и 1,7:1 в Соединенных Штатах Америки [162]. У лиц мужского пола чаще наблюдаются множественные язвы, у женщин – единичные [22, 24]. Однако осложненные формы язвенной болезни у женщин наблюдаются в 2–4 раза реже, чем у мужчин [96]. Наиболее благоприятное течение язвенной болезни наблюдается в возрасте до 40 лет [22]. Необходимо отметить, что пик заболеваемости ЯБ у мужчин приходится на 20 лет с постепенным снижением к 40 годам. У женщин же показатель заболеваемости, наоборот, повышается с увеличением возраста, что указывает на зависимость данной патологии от гормонального фона [35].

Впервые о роли участия дисфункции гормонов в развитии ЯБ заговорили в 1837–1838 гг. Изучение связи между половыми гормонами и развитием язвенной болезни можно найти в работах следующих авторов:

J.C. Pritchard (1842–43), A. Borri (1904), F.G. Taussig (1908), G.A. Sutherland (1910), A. Szenks (1924), B.B. Crohn (1927), R.D. Missey (1927), H.F. Hurts и M.G. Stewart (1929), M.J. Steward (1929), P. Hollander (1930), F.L. Adair и E.G. Stiegwitz (1934), A.J. Winkelstein (1935), R.B. Oesting (1938), D.J. Sandweiss (1939), H.C. Saltzstein (1940), H.H. Rostorfer и M. Laskowski (1945), G.V. Anrep (1947), M.I. Grossman и C.R. Robertson (1948), H.D. Janowitz и P. Hollander (1951), S.J. Gray (1951), M.A. Aitken (1954), J.D. McCarthy (1954), E. Klein (1955), O.S. Evans (1957), D.H. Clarck (1957), G.P. Crean (1971), S. Oluwole (1990), Э.Н. Праздников (1995). В вышеупомянутых работах отмечена зависимость частоты возникновения язвенной болезни от пола, возраста, менархе, беременности, лактации, менопаузы.

Заболеваемость язвенной болезнью впервые выявляется в 3–4 года. В возрасте с 6 до 10 лет язвенная болезнь встречается у мальчиков и девочек с одинаковой частотой, однако, после 10 лет мальчики болеют чаще [114]. Первый пик заболеваемости приходится на 13–15 лет, второй – на 17–20 лет. Первый возрастной пик характеризуется гормональной перестройкой, у девочек наблюдается нарушение менструальной функции (дисменореи).

Данный факт объясняется защитным действием эстрогенов на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки, что подтверждается многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных ученых [6,20,161,164]. Тот же самый механизм активации язвенной болезни наблюдается и при беременности. Установлено, что беременность благоприятно воздействует на язвенную болезнь: снижается моторно-эвакуаторная, секреторная функция желудка, эстроген повышает регенеративные процессы в тканях ЖКТ и усиливает кровоснабжение [70]. Обострение заболевания наблюдается чаще всего в весенне-осенний период, в 1 триместре, за 2–3 недели до родов и в послеродовом периоде [112]. Самопроизвольные выкидыши и искусственное прерывание беременности могут сопровождаться обострениями [19]. По мнению С. Narantsog (2016 г.), эстрогеновые рецепторы ER β , простагландин E2 и стимулированная

выработка бикарбонатов «защищают» беременных женщин от ЯБ.

Детально механизм взаимодействия эстрогена и рецепторов был описан в 2012 г. P. Radulovic и соавторами. Ими было установлено, что эстроген воздействует на индуцированную простагландином E₂ дегрануляцию тучных клеток и на высвобождение сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), а также играет определенную роль в экспериментальной модели заживления ран путем превращения фибробластов в миофибробласты. Путем анализа биоптатов слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки они обнаружили клетки с эстрогеновыми рецепторами – нейтрофилы и фибробласты в зоне детрита, а также тучные клетки в зоне грануляционной ткани и фиброза. Это первое исследование, описывающее экспрессию эстрогеновых рецепторов, фибробластов, нейтрофилов и мастоцитов, расположенных в области язвенного дефекта [135].

По мнению других авторов [134], эстроген с самым сильным биологическим эффектом (17-эстрадиол) непосредственно стимулирует выработку бикарбонатов посредством активации регулятора трансмембранной проводимости.

Низкие концентрации 17-эстрадиола (1 нмоль/л) усиливает выработку простогландина E₂. В слизистой оболочке желудка при ЯБ происходят процессы изменения экспрессии не только эстрогеновых, но и андрогеновых рецепторов. Данные нарушения характеризуются повышением у мужчин экспрессии рецепторов андрогенов, а у женщин – снижением экспрессии рецепторов для эстрогенов и прогестерона в совокупности с увеличением для андрогенов [22].

Именно поэтому недостаток эстрогенов и избыток андрогенов в сочетании с ваготонией подавляет гуморальный иммунитет, что облегчает внедрение *H. pylori* в слизистую оболочку ЖКТ и запускает процесс ulcerogenesis [169].

Образование и длительное заживления язвы желудка является следствием повышенного уровня тестостерона, который усиливает секрецию

соляной кислоты, IL-1 β и TNF- α [137]. Вместе с тем гормоны имеют отношение к развитию эндотелиальной дисфункции и секреции бикарбонатов и в целом к развитию адаптационно-приспособительных реакций. В 2020 г. Л.Е Липатова и соавторы в опыте лечения 170 пациентов с язвенной болезнью пишут о том, что половые гормоны принимают участие в развитии иммунного ответа, изменяя уровень и биодоступность оксида азота, регулирующего тонус сосудов и микроциркуляцию.

Учитывая гендерные различия в заболеваемости язвенной болезнью: чаще встречается у мужчин в возрасте 20-40 лет, зависит от возрастных периодов (низкая встречаемость у женщин в период беременности, обострение заболевания после беременности, в период менопаузы) [158], можно с уверенностью сказать, что возникновение и развитие язвенной болезни происходит при участии половых гормонов. Тем не менее, механизмы гормон-индуцированного ульцерогенеза изучены недостаточно [118].

Помимо вышеназванных стероидных гормонов, в развитии язвенной болезни участвуют соматотропный гормон (СТГ), кортизол и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Один из гормонов передней доли гипофиза – соматотропин – участвует не только в процессе роста костей, хрящей и мягких тканей, но и в патогенезе развития язвенной болезни [26]. Большая часть исследований влияния СТГ на желудок продемонстрирована в экспериментах на животных и в клинических случаях больных с гормонопродуцирующей опухолью гипофиза. Установлено, что во время острой фазы ЯБ наблюдается повышение (на 23 %) соматотропина [91,111]. Соматотропинома гипофиза сопровождается развитием пептической язвы [49]. Иногда первым проявлением акромегалии является поражение желудочно-кишечного тракта, в менее чем 60 % случаев язвенная болезнь является «маской» повышенного уровня соматотропина [33]. Было установлено, что эффективность применения фамотидина при язвенной болезни возрастает при сочетанном применении ингибиторов соматотропина [104]. Терапия успешного применения соматостатина при осложненной кровотечением

язвенной болезни свидетельствует об участии гормона роста в процессе ulcerогенеза. Механизм положительного эффекта препарата объясняется снижением секреторной и моторной функции желудка [53].

Опосредованное действие инфекции *H. pylori* на гормон роста можно проследить при оценке кровотока в участке язвенного дефекта. Снижая кровотоки в тканях слизистой оболочки желудка, бактерия приводит к атрофии тканей с уменьшением образования соматостатина, что можно трактовать как снижение ингибирования гормона роста [61].

Следующим важным гормоном, участвующим в язвообразовании, является кортизол. Выяснено, что у больных с АКТГ-секретирующими опухолями чаще развивается язвенная болезнь. В патогенезе данного состояния кортизол-индуцированное поражение ЖКТ [58].

На основании литературных данных следует, что кортизолемиа может приводить к нарушению баланса агрессивно-защитных факторов слизистой оболочки. С одной стороны, кортизол усиливает кислотопродуцирующую функцию желудочного сока, с другой – тормозит синтез белка и даже может ускорять его распад, разрушая свойства слизистого геля, чем снижает протективные его возможности [51].

Помимо этого, кортизол влияет на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта через энтеральную нервную систему, ослабляет местный иммунитет и повышает восприимчивость к инфекционным заболеваниям [47]. Активность кортизола обычно проявляется в условиях снижения активности защитных гормонов [30]. По результатам многих исследований становится ясно, что больные с ЯБ имеют достоверно высокие показатели кортизола [7,51,85,102]. В половой сфере избыток кортизола приводит к подавлению синтеза фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который так же принимает участие в язвообразовании [17]. Увеличение заболеваемости ЯБ женщин в период менопаузы объясняется повышением уровней фоллитропина и лютеинизирующего (ЛДГ) гормонов, которые участвуют в репродуктивном процессе, поддерживают функциональное состояние яичников [59].

Таким образом, в основе патогенеза гормональных нарушений при ЯБ рассматриваются нарушения в работе гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Важная роль отводится следующим гормонам: эстрогену, тестостерону, фоллитропину, соматотропину, кортизолу. В клинической практике редко встречаются изолированные поражения эндокринных желез. Имеет место поражение функции одной железы с нарушением функции другой. В связи с чем исследование гормонального профиля больных ЯБ должно проводиться комплексно с учетом их активности в разные возрастные периоды [54].

1.4 Особенности течения язвенной болезни у женщин

Типичная клиническая картина язвенной болезни складывается из таких симптомов, как боль в эпигастрии, изжога, вздутие живота, тошнота и рвота. В случае развития осложнений, в дополнении к вышеуказанным симптомам присоединяется гематемезис, мелена, прогрессирующая дисфагия, рецидивирующая рвота, непреднамеренная потеря веса и другие [18]. Болевой синдром имеет четкую связь с приемом пищи (ранние, поздние, ночные, голодные боли). Диспептический синдром зависит от наличия сопутствующей патологии в виде недостаточности кардии и рефлюкс-эзофагита. Заболевание имеет сезонный характер, проявляется преимущественно в осенне-весенний период [48]. Отсутствие сезонности клинических симптомов возникает при сочетанных язвах желудка и двенадцатиперстной кишки. Язвенная болезнь у детей чаще всего имеет атипичное проявление. Заболеванием может протекать без каких-либо симптомов, диагноз устанавливается по наличию осложнений. В ином возможном варианте ЯБ проявляется упорными болями и рвотой [109]. Язвенная болезнь в старческом и пожилом возрастах имеет свои особенности проявления. Болевой синдром слабовыраженный, нет выраженной сезонности обострений, присоединяется анемия и потеря веса.

Несмотря на изученность, анализу клинических аспектов язвенной болезни

с точки зрения гендерной принадлежности посвящено ограниченное количество исследований. Согласно научным данным, характерной особенностью заболевания у женщин является бессимптомное течение [41]. У женщин фертильного возраста с сохранной эндокринной функцией отмечается легкое течение с маловыраженным болевым синдромом. Из осложнений чаще всего встречается стеноз. Более тяжелое течение язвенной болезни характерно для женщин в период после менопаузы, а также у женщин молодого возраста, имеющих дисбаланс гормонов. Заболевание реже имеет острое течение, лучше поддается медикаментозному лечению [37]. На более благоприятное течение язвенной болезни у женщин до 40 лет в своем исследовании указывают В.М. Суздалькина (2022г). Язвенный дефект в большинстве случаев единичный, тогда как у мужчин язвы множественные. Данные различия в проявлении заболевания у женщин по сравнению с мужчинами объясняется действием половых гормонов, а именно изменением локального нейроэндокринного фактора.

Изменения гормонального фона в различные периоды жизни женщин также играет немаловажную роль. Считается, что во время беременности проявления ЯБ уменьшаются, в связи, с чем возрастает доля впервые выявленных осложненных случаев. Данное обстоятельство обуславливается схожестью клинических симптомов ЯБ и симптомов, обусловленных проявлениями гестозов беременных [56]. На более благоприятное течение язвенной болезни во время беременности, лактации указывают и другие авторы. В исследованиях установлено, что у женщин во время и после беременности существующая язвенная болезнь быстрее рубцуется и не дает осложнений. При этом применение гормональных противозачаточных средств (комбинированные эстроген-гестагенные противозачаточные средства) снижают частоту развития ЯБ у женщин [70].

Вышеописанные результаты научных работ отражают лишь небольшую часть возможных вариантов клинических проявлений язвенной болезни. Изучение особенностей течения заболеваний с точки зрения гендерной

принадлежности является актуальным и перспективным на сегодняшний день.

1.5 Клиническая характеристика осложнений язвенной болезни

Осложнения ЯБ развиваются у 10–20 % больных с язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки [4]. Все осложнения язвенной болезни можно разделить на несколько групп: язвенно-деструктивные (кровотечение, перфорация и пенетрация), воспалительные (дуоденит, перигастрит, гастрит), язвенно-рубцовые (стеноз входного и выходного отдела желудка, деформация желудка), малигнизация язвы и комбинированные осложнения [32]. В зависимости от частоты встречаемости превалирует кровотечение – 42–47 %, перфорация язвы составляет – 20 %, пилородуоденальный стеноз – 12 %, пенетрация – 8–10 %, малигнизация – 5–7 % [13,27,63]. При формулировке диагноза встречаются и такие осложнения, как перигастрит, перидуоденит, перивисцерит и другие [15].

Язвенное кровотечение. Язвенное кровотечение – это истечение крови из эрозированных или поврежденных сосудов в просвет полых органов. Среди всех осложнений ЯБ кровотечение занимает первое место и представляет потенциальную опасность для жизни больного [16]. Для кровотечения из области язвенного дефекта характерно развитие рвоты по типу «кофейной гущи» (гематемезис) и появление черного дегтеобразного стула (мелена). Неспецифические симптомы кровопотери включают слабость, бледность кожных покровов при визуальном осмотре, головокружение, ощущение потемнения перед глазами, снижение артериального давления, учащение пульса [29]. Массивное кровотечение сопровождается развитием коллапса, шока. Желудочно-кишечное кровотечение может стать причиной появления геморрагического шока, острой почечной недостаточности, полиорганной недостаточности [46]. Для определения степени кровопотери применяется классификация А.И. Горбашко, А.А. Шалимова (1972). Согласно классификации существует три степени кровотечения в зависимости от объема

кровопотери и общего состояния больного [180]:

1. Легкая степень – субъективные и объективные симптомы кровопотери слабо выражены или отсутствуют, дефицит ОЦК до 20%, гемоглобин ниже 100 г/л, ЧСС до 90-100 уд/мин, АД в норме;

2. Средняя степень – первые признаки кровопотери, дефицит ОЦК от 20% до 29%, гемоглобин от 100 до 80 г/л, ЧСС до 120 уд/мин, АД не ниже 80 мм.рт.ст.;

3. Тяжелая степень – выраженные симптомы кровопотери вплоть до отсутствия сознания, дефицит ОЦК 30% и более, гемоглобин ниже 80 г/л, ЧСС больше 120 уд/мин, АД ниже 80 мм.рт.ст.

Прободение язвы. Следующим по частоте встречаемости осложнением ЯБ является прободение (перфорация). Прободная язва – это отверстие, образованное в стенках желудка или двенадцатиперстной кишки в результате рецидивирующего воспаления [73]. С учетом места открытия язвенного дефекта выделяют три вида прободных язв: типичная (в свободную брюшную полость), атипичная (в сращения, в спайки, между листками связок, в сальниковую сумку) и прикрытая (прикрытая сальником или кишкой) [104].

В стандартном виде прободение язвы проявляется острой «кинжальной» болью в эпигастрии, напряжением мышц передней брюшной стенки («доскообразный живот»), вынужденным положением тела больного. Пальпация живота сопровождается сильной болью, исчезает печеночная тупость и появляется тимпанит (симптом Жобера). Развивается коллаптоидное состояние, брадикардия. При атипичной и прикрытой перфорации диагностика заболевания затруднена. В дополнении к существующим симптомам появляется лихорадка, озноб, нарушение мочеиспускания и т.д [114]. Период мнимого благополучия сопровождается снижением болевого синдрома. Артериальное давление остается низким, появляется тахикардия. В последующем возникает клиническая картина перитонита, больные отмечают боли по всему животу [4].

Пенетрация язвы. Пенетрация представляет собой процесс

проникновения (врастания) язвы за пределы стенки желудка или двенадцатиперстной кишки (поджелудочная железа, малый сальник, желчный пузырь и т.д.). Выделяют три стадии процесса: пенетрация через все слои, стадия фиброзного сращения с подлежащими структурами, стадия окончательного проникновения в подлежащие органы [32]. При пенетрации язвы пропадает связь болевого синдрома с приемом пищи, исчезает сезонность обострений. Как правило, боли становятся постоянными, интенсивными. В зависимости от места пенетрации боли могут иррадиировать в правое подреберье, правую лопатку, в околопупочную область, спину, поясничную область. При пальпации отмечается болезненность в проекции язвенного дефекта [43].

Рубцово-язвенный стеноз привратника. Клиническая картина будет зависеть от степени нарушения эвакуации пищи из желудка (классификация Ю.М. Панцырева и соавт.). В стадии компенсации общее состояние больного не изменено, после еды отмечает тяжесть, чувство переполнения в эпигастрии, изжога, отрыжка, изредка рвота содержимым желудка. В следующей стадии (субкомпенсации) после приема пищи наблюдается обильная рвота съеденной накануне пищей, тяжесть в эпигастрии от небольшого объема пищи, отрыжка со специфическим «тухлым» запахом, наблюдается похудание. При осмотре в проекции желудка отмечается активная перистальтика. В стадии декомпенсации у больного постоянная рвота, не приносящая облегчение, нарастает истощение, появляется боль в животе постоянного характера, постоянная отрыжка, жажда, сильная слабость. Рвота сопровождается водно-электролитными нарушениями (судорожные подергивания мышц, головная боль, олигурия)[61].

Малигнизация. Малигнизация (озлокачествление) язвы встречается реже, чем другие виды осложнений. Клинические симптомы малигнизации малоспецифичны. Боль в эпигастрии наблюдается не только днем, но и сохраняется ночью. Больных беспокоит постоянная слабость, потеря аппетита, прогрессирующее снижение веса [79].

1.6 Принципы медикаментозного и хирургического лечения осложнений язвенной болезни

Современная концепция лечения язвенной болезни подразумевает применение антисекреторной терапии в течение 4–6 недель с момента установления диагноза [93]. Препаратами выбора являются ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол), при неэффективности последних применяются H_2 – гистаминоблокаторы (ранитидин, фамотидин) [90]. В случае носительства *H. pylori* проводится активная эрадикационная терапия, что позволяет получить положительный результат в 80 % случаев [73]. Однако повсеместное применение антибактериальных препаратов в составе эрадикационной терапии только увеличило количество резистентных и осложненных форм, в связи, с чем в России и за рубежом растет количество экстренных оперативных вмешательств [9,88]. Причинами развития антибиотикорезистентности являются частое употребление антибиотиков не по назначению, несоблюдение кратности, времени и длительности приема препаратов, а также низкие дозы используемых антибактериальных препаратов и применение неполных схем лечения [77]. По мнению одних ученых, в основе механизмов формирования резистентности к *H. pylori* лежат точечные мутации, обуславливающие нарушение механизма действия антибиотиков [8], по мнению других, причина заключается в формировании устойчивости у кокковых форм микробов. Кроме того, микроорганизмы имеют способность к формированию плотных биопленок. Известно, что у женщин устойчивость к метронидазолу встречается чаще, чем у мужчин [12].

По статистике ВОЗ число осложненных случаев ЯБ имеет склонность к росту [105]. Причем в последнее время наблюдается тенденция к развитию сочетанных осложнений: кровотечения и перфорация язвы, кровотечения и пенетрации, перфорации и пенетрации, язвы двойной локализации, сочетание всех видов осложнений [89]. Летальность составляет 5–18 %, а рецидивы и

развитие повторных осложнений после органосохраняющих операций – 30–83,5 % [29].

К основным причинам роста больных с осложненным течением ЯБ относят резистентность инфекции *H. pylori* к кларитромицину, быстрый метаболизм ингибиторов протонной помпы и низкая приверженность больных к лечению [106]. Среди осложненных форм язвенной болезни инфекция *Hp* встречается реже, чем среди неосложненных [40]. Вид и объем оперативного лечения в каждом случае определяется исходя из тяжести заболевания, состояния больного и характера осложнения [57].

Язвенная болезнь, осложненная кровотечением, является тяжелым состоянием, занимающим четвертое место в структуре острой абдоминальной патологии [117]. Чаще встречается у мужчин, в большинстве случаев кровотечением осложняются язвы ДПК и малой кривизны желудка [68]. Консервативное лечение осложненной кровотечением язвенной болезни требует не только усиленной медикаментозной, но и заместительной терапии в виде массивной гемотрансфузии. Вышеуказанная тактика лечения предусмотрена для пациентов с остановившимся кровотечением, пациентов пожилого и старческого возрастов с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний [2]. Стоит заметить, что данное лечение у пациентов с большим объёмом кровопотери чревато развитием летального исхода в виду развития ДВС-синдрома и острой почечной недостаточности [18]. Что касается хирургического лечения, все операции при кровоточащей язве подразделяются на два основных вида: резекции и органосохраняющие операции (иссечение, прошивание язвы, ваготомия с пилоропластикой). Абсолютным показанием к хирургическому лечению является профузное язвенное кровотечение при безуспешности попыток остановки его консервативным и эндоскопическим путями. Относительным показанием являются повторное язвенное кровотечение во время стационарного лечения или повторное кровотечение в анамнезе [109].

Активная хирургическая тактика опасна развитием летального исхода

12–20 %, что особенно важно учитывать в связи с ростом удельного веса больных пожилого возраста, которые имеют более высокие риски неблагоприятного исхода. Альтернативой вышеуказанным операциям являются эндоскопические методы гемостаза и эндоваскулярные технологии. Внедрение методик эндоскопического гемостаза сократило частоту рецидивов на 60–83 %, а потребность в неотложном хирургическом лечении – на 74–93 %, что привело к снижению летальности пациентов (на 40–60 %) и экономических затрат на их лечение. В ряде стран операционная активность снизилась до 1,5–4 % [108].

Высокоэффективными методами эндоскопического гемостаза у пациентов с массивным кровотечением являются: клипирование, лигирование, аргоноплазменная коагуляция (АПК), а также аппликационный и инъекционный гемостаз [28]. Выбор методов гемостаза основан на классификации J. Forrest (1974). Риск рецидива кровотечения многие авторы связывают непосредственно с данной характеристикой: FIIA – 42–86 %; FIIB – 42–50 %; FIIC – 6–42 % [10]. Наиболее высокий риск кровотечения у пациентов первые 1–3 суток после эндоскопического гемостаза [44].

Высокий риск рецидива кровотечения наблюдается при локализации язвы в ДПК (задняя стенка луковицы), размере более 2 см, расположении в проекции перфорантных сосудов, при наличии сопутствующих заболеваний, в пожилом возрасте, а также при условии развития кровотечения в условиях стационара [10]. Применение эндоваскулярных методов ограничено в связи с отсутствием необходимого оборудования. В арсенале ангиографических методов гемостаза имеется внутриартериальное селективное введение вазопрессина, избирательная окклюзия кровоточащего сосуда эмболизирующими веществами [3]. С развитием эндоскопических методов гемостаза потребность в оперативном лечении снизилась до 5–10 % [92].

Эндоскопическое лечение применяется и при таком осложнении, как перфорация язвы. Выбор метода лечения при перфорации язвы основывается на тяжести состояния пациента, степени выраженности перитонита, характера

язвы, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний [71].

В 90 % случаев лечение перфорации сводится к ушиванию язвенного дефекта, в 10 % – к резекции желудка с реконструкцией по Бильрот I, II с использованием методики по Ру, с ваготомией или без нее [69]. При наличии язвенного дефекта с диаметром более 1 см с локализацией на задней стенке, наличии распространенного гнойно-фибринозного перитонита и тяжелых сопутствующих заболеваниях рекомендуется лапаротомия, в остальных случаях приоритетным является эндоскопическое лечение [5]. Иссечение или ушивание прободной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки у 10 – 23 % больных заканчивается формированием незаживающих язв [79]. По мнению М.Р. Иманалиева (2016 г.), неправильная тактика лечения в послеоперационном периоде, а именно длительное медикаментозное лечение приводит к формированию незаживающей язвы. Ранняя хирургическая реконструкция уменьшает вероятность возникновения незаживающих язв. Кроме этого, полипэктомия желудка также предрасполагает к возникновению незаживающих язв [42]. В 15–35 % случаев под незаживающими язвами может маскироваться рак желудка [39,72]. Исходя из вышесказанного, проблема выбора терапии в зависимости от конкретной клинической ситуации остается дискуссионной.

1.7 Возможности использования искусственных нейронных сетей в прогнозировании осложнений язвенной болезни

Широкое внедрение компьютерных технологий и создание программных обеспечений позволяют анализировать задачи диагностики и прогнозирования различных заболеваний [85]. Одним из перспективных направлений медицинской нейроинформатики являются нейронные сети (НС) [45]. Актуальность применения искусственных нейронных сетей объясняется их востребованностью и практичностью в использовании [94].

Впервые о нейронных сетях заговорили в 1943 г., когда У. Маккалог и

У. Питтс создали первую математическую модель нейронной сети. Практическая модель при помощи компьютера была создана в 1957 г. Ф. Розенблаттом. С тех пор нейронная сеть стала активно применяться в различных сферах жизни общества и в науке [31].

Принцип работы НС основан на алгоритмах работы биологических нейронных сетей. Поступающие в искусственные нейроны сигналы суммируются, преобразуются и выдают нужный результат. НС можно обучать, указывая обобщающие параметры для выборки, чтобы она показывала корректные результаты. К тому же по скорости и запоминанию информации НС могут даже превосходить человеческий мозг [65].

В зависимости от количества нейронов НС подразделяются на однослойные (настроенные на выполнение простейших команд) и многослойные (обладающие большей вычислительной способностью). На их основе создаются различные автоматизированные системы диагностики, системы распознавания текста, системы анализа, прогнозирования, автоматической классификации и сверки информации [67].

Вопросы прогнозирования становятся актуальными, когда дело связано с хроническими рецидивирующими заболеваниями или наблюдается определенная стадийность течения воспаления [56].

Несмотря на то, что в мире есть огромное количество методик прогнозирования, на сегодняшний день не существует единого автоматизированного механизма, который позволил бы осуществить указанную задачу в короткие сроки. Более того, индивидуальные особенности организма больного, возраст, динамика развития заболевания и другие показатели делают применение данных методик на практике затруднительным. Необходимо также учитывать объем статистического материала (малая выборка), потерю информации, пропуски данных и т. д. [153].

В качестве примера можно привести случай использования нейронных сетей в прогнозировании клинического диагноза с точностью 86 % и летальностью до 92 %; в прогнозировании осложнений – кровотечения и

перфорации (84 % и 87 % соответственно) [66]. В другом исследовании точность в прогнозировании вышеуказанных параметров составила 92,54 % [23]. Аналогичные результаты были получены в 2018 г. в исследовании А.Е Шкляева и соавторов. Введя в обученную нейронную сеть данные анамнеза и диагностических критериев больных с язвенной болезнью и без, авторы получили 83 % совпадений в установлении точного диагноза, что свидетельствует о высокой эффективности нейронных сетей. Число подобных исследований с каждым годом увеличивается, что подтверждает актуальность вопросов прогнозирования течения язвенной болезни [25].

Многолетние исследования в области нейросетевого прогнозирования привели к созданию большого количества публикаций. Основные направления исследований язвенной болезни с помощью нейронных сетей включают: прогнозирование исходов заболевания, диагностику ЯБ путем анализа изображения фиброэзофагастродуоденоскопии (ФЭГДС), использование нейронной сети для классифицирования язвенных кровотечений, оценку обсемененности *H.pylori* по изображениям ФЭГДС, нейросетевой анализ клинических симптомов заболевания, автоматизированное обнаружение язв на беспроводных изображениях желудка, снятых при помощи эндокапсул [97,120, 126,128,152,160].

Однако эти исследования не содержат детального описания математических моделей прогнозирования различных заболеваний. В них приводятся только общие рекомендации по использованию нейронных сетей, алгоритмы их обучения и наглядные примеры.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

В соответствии с поставленными в работе задачами исследование было разделено на два этапа: ретроспективный анализ медицинской документации (контрольная группа) и проспективное когортное исследование (основная группа).

Этап I. Ретроспективный анализ медицинской документации хирургических отделений ГБУЗ РБ Городской клинической больницы № 8 г. Уфы произведен с 2012 по 2017 гг. На первом этапе исследования с целью определения значимых клинико-диагностических признаков осложненного течения заболевания нами был проведен анализ результатов обследования и лечения 201 женщин с осложненной ЯБЖ и ДП. Диагноз установлен на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных клинического осмотра, лабораторных анализов и инструментальных методов исследования.

Этап II. На втором этапе исследования проведено проспективное когортное исследование в период с 2018 по 2022 гг., в ходе которого было отобрано 113 женщин с осложненной ЯБ. Средний возраст больных в данной группе был равен $47,4 \pm 14,8$ лет. Критерии включения следующие: пациенты женского пола старше 18 лет с осложненной язвенной болезнью, наличие информированного согласия на исследование. Критерии исключения: пациенты мужского пола, возраст младше 18 лет, неосложненные формы заболевания, тяжелая (декомпенсированная) сопутствующая патология, отсутствие информированного согласия на исследование.

В соответствии с рисунком 1, по видам осложнений в структуре преобладали кровотечения – 191 (60,8 %) больных, прободения – 62

(16,2 %), пенетрация – 30 (9,5 %), пилородуоденальный стеноз – 19 (6,1 %), сочетание пенетрации и прободения – 12 (3,8 %).



Рисунок 1 – Виды осложнений

Распределение больных по годам представлено на рисунке 2. Период с 2014 по 2018 гг. характеризуется высокой заболеваемостью.



Рисунок 2 – Распределение больных с язвенной болезнью, поступивших в ГБУЗ РБ ГКБ № 8 г. Уфы за период 2012–2022 гг.

Распределение больных по возрасту и локализации язвенного дефекта представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Общая характеристика больных (n=314)

Показатели	Абс.	%
Возраст		
до 20 лет	18	5,7
21–30 лет	60	19,1
31–40 лет	63	20,1
41–50 лет	73	23,2
51–60 лет	69	22,0
Старше 60 лет	31	9,9
Средний возраст, лет	45,4±14,1	
Распределение больных по локализации язвы		
Язва желудка	152	48,5
Язва ДПК	140	44,5
II тип (по классификации Джонсона)	22	7,0
Итого	314	100,0

Из таблицы 2 видно, что язвенная болезнь встречается преимущественно у женщин старше 40 лет (55,1 %), из них 23,2 % – в возрасте от 41 до 50 лет. Средний возраст больных 45,4±14,1 лет. По локализации – с небольшой разницей преобладают больные с язвой желудка (48,5 %). У 43,2 % больных «язвенный» анамнез был непродолжительный, из них у 12,4 % он отсутствовал. Наибольшую долю составили больные, чей анамнез более 3 лет (56,8 %), из них у 7,6 % – более 10 лет. Статистика представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Структура больных по длительности анамнеза ЯБ

Длительность анамнеза	Абс.	%
Отсутствие анамнеза	39	12,4
До 1 года	34	10,8
1–3 года	63	20,0

продолжение таблицы 3

4–5 лет	60	19,1
6–7 лет	56	17,8
8–10 лет	38	12,1
Более 10 лет	24	7,6
Всего	314	100

Все больные госпитализированы в экстренном порядке в различные сроки от начала заболевания, в среднем от 6 - 12 ч. Поздняя госпитализация (более 24 ч.) была связана с трудностями в диагностике заболевания на различных этапах оказания медицинской помощи, несвоевременным обращением за медицинской помощью. Статика представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Сроки госпитализации больных в стационар

Сроки госпитализации	Абс.	%
До 6 ч.	51	16,2
От 6 до 12 ч.	116	36,9
От 12 до 24 ч.	97	30,8
Позже 24 ч.	50	15,9
Итого	314	100

Сопутствующие заболевания выявлены у 208 (66,2 %) больных. Наиболее распространенными заболеваниями стали: гипертоническая болезнь (69,4%), ишемическая болезнь сердца (37,2%), церебральный атеросклероз (12,7%), сахарный диабет (9,8%) и другие.

Особенности клинического течения язвенной болезни у женщин изучались в различные возрастные периоды (таблица 5). Распределение женщин произведено согласно современной классификации стадий старения репродуктивной системы у женщин STRAW+10 (пересмотрена в 2011 г.).

Больные с сохранной детородной функцией были отнесены в группу женщин репродуктивного периода. Женщины, имеющие переменный менструальный цикл (отличающийся более чем на 7 дней от нормального), пропущенные циклы (2 или более) и аменорею (интервал, составляющий 60 дней или более), составили группу больных периода перименопаузы. Женщины с аменореей более 1 года составили группу больных периода постменопаузы. При этом средний возраст наступления менопаузы был равен $52 \pm 5,7$ лет.

Таблица 5 – Распределение больных по возрастным периодам

Возрастные периоды	Количество больных					
	Основная группа		Контрольная группа		Всего	
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.
Репродуктивный	68	60,2	107	53,2	175	55,7
Перименопауза	24	21,2	61	30,3	85	27,1
Постменопауза	21	18,6	33	16,4	54	17,2
Итого	113	100	201	100	314	100

При сравнении основной и контрольной групп по составу достоверных различий не выявлено. Исследуемые группы были полностью сопоставимы по полу, возрасту ($p > 0,05$), возрастным периодам ($\chi^2 = 0,645$; $df = 2$; $p = 0,724$), клиническим и эндоскопическим характеристикам.

2.2 Общие методы обследования больных

Было проведено комплексное обследование больных, включающее клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Клиническая часть исследования выполнена на базе кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ.

Клиническое исследование. Диагностика заключалась в сборе и анализе жалоб пациента, в изучении анамнеза заболевания, анамнеза жизни, в клиническом осмотре. Интенсивность болевого синдрома оценивали по шкале ВАШ от 1 до 10 баллов. Детализация боли включала: локализацию (в

эпигастрии, правом подреберье, левом подреберье, за грудиной), характер (ноющие, колющие и др.), иррадиацию, связь с приемом пищи (ранние, поздние, голодные, ночные боли), механизм купирования (прием антацидов, молока, прием пищи), периодичность появления болей. Оценивали наличие диспептического синдрома в виде изжоги, отрыжки, тошноты, рвоты. Наличие астенического синдрома определяли по жалобам на общую слабость, головокружение, сердцебиение, недомогание. С целью изучения особенностей течения язвенной болезни у женщин опрос предусматривал анализ продолжительности заболевания, эпизодов обострения и ремиссии, анализ эффективности ранее проведенной лечебной терапии. Клинический осмотр больного включал оценку общего состояния, сознания, положения больного. Физикальное обследование всех пациентов с ЯБ является стандартным и включает осмотр, перкуссию, пальпацию и аускультацию живота, а также осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки.

Лабораторные диагностические исследования. Специфической лабораторной диагностики ЯБ не существует. Тем не менее, всем больным проведена диагностика согласно стандарту оказания медицинской помощи по профилю заболевания: общий анализ крови развернутый, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора.

Инструментальные диагностические исследования. Что касается инструментальных методов обследования, были выполнены: фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), рентгенодиагностика, ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), диагностическая лапароскопия.

1. Для подтверждения диагноза больным проведена ФЭГДС. ФЭГДС проводилась гибким волоконным фиброскопом JF-Q "OLYMPUS" (Япония) по традиционной методике. Во время исследования оценивалась локализация язвы, ее размеры, глубина, степени выраженности воспалительного вала,

состояние слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, признаки нарушения эвакуации из желудка. В зависимости от локализации язвенного дефекта осуществлялась биопсия желудка и двенадцатиперстной кишки. При локализации язвы в желудке брали 2 биоптата в области тела и в антральном отделе по большой кривизне, 1 биоптат по малой кривизне в области тела желудка. У женщин с ЯБ двенадцатиперстной кишки брали 2 биоптата – по латеральной и медиальной стенкам луковицы ДПК. Образцы биопсийного материала подвергались морфологическому и иммуногистохимическому исследованию. Кроме того, с помощью данного исследования оценивалась кислотопродуцирующая функция желудка. С целью выявления инфицированности бактерией *Helicobacter pylori* всем больным проведено экспресс-тестирование. ФЭГДС проводилась больным до и через 10–14 дней после начала лечения с оценкой динамики заживления язвенного дефекта. По показаниям врачей ФЭГДС проводилась более 2 раз.

2. Рентгенологическое исследование включало в себя рентгенографию и рентгеноскопию желудка, двенадцатиперстной кишки, холангиопанкреатографию, ирригографию. Данные методы исследования позволили уточнить форму, соотношение частей органа, косвенные признаки расположения язвы, характер перистальтики, скорость эвакуации и участки стеноза. У больных с сопутствующими заболеваниями проводилась холангиопанкреатография, ирригография.

3. УЗИ выполнено на аппарате Aixplorer (Франция) в различных режимах 2D-3D ультразвуковой визуализации с использованием конвексного, миниконвексного, секторального, линейного типа датчиков с частотой от 3,5 до 7,5 МГц. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства выполнено по стандартной методике. По результатам УЗИ получены данные о положении, форме, размерах желудка и ДПК, толщине и эхоструктуре стенок органов, состоянии складок слизистой слоя, характере перистальтики, состоянии моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК. УЗИ исследование позволило определить органическую

патологию других органов, применялся для контроля эффективности лечения.

4. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография использовались в качестве дополнительного метода диагностики. Данные методы использовались для определения осложнений язвенной болезни (рубцово-язвенный стеноз, пенетрация), а также в целях дифференциальной диагностики.

5. Диагностическая лапароскопия. Диагностика осложнений язвенной болезни с атипичной клинической картиной представляла сложности. При наличии перитонеальных симптомов в экстренном порядке больным проводилась диагностическая лапароскопия. Во время лапароскопии проводилась ревизия органов брюшной полости, определение патологического очага, характера перитонита и возможности эндохирургического лечения. В сложных случаях, когда оперативное лечение по техническим или иным причинам было невозможным больным проводилась конверсия. В таком случае лапароскопия являлась диагностической.

2.3 Специальные методы обследования больных

Молекулярно-генетическое исследование - определение экспрессии микроРНК. Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе института урологии и клинической онкологии БГМУ (руководитель – ст. науч. сотр. ФГБУН Института биохимии и генетики УНЦ РАН, канд. биол. наук, доц. И.Р. Гилязова). Для определения экспрессии микроРНК проводилась биопсия пораженного органа, а именно биопсия желудка или двенадцатиперстной кишки. Образцы тканей были получены с письменного информированного согласия пациентов. Экстракцию общей РНК и микроРНК проводили с использованием набора Direct-zol™ RNA MiniPrep (Zymo Research) и колонки Zymo-Spin™ II C. Уровни экспрессии микроРНК измеряли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов TaqMan для анализа микроРНК (Applied Biosystems) и системы ПЦР-детекции CFX96™ (BioRad) также в режиме реального времени. Все реакции

проводили трижды для каждого образца. Для количественной оценки экспрессии генов был использован метод $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Данный метод основан на предположении, что разница в пороге цикла (ΔCt) между геном-мишенью и эталонным геном пропорциональна относительной экспрессии гена-мишени. Малая ядерная РНК U6, характеризующаяся стабильной экспрессией в различных тканях и клетках, была использована в качестве эндогенного контроля. Данные были проанализированы с использованием MS Office Excel 2003 (Microsoft) и программного обеспечения GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA). Равенство дисперсий в распределении признаков проверяли с помощью U-критерия Манна-Уитни для сравнения групп на количественной основе.

Определение содержания эстрадиола. Гормональное исследование проведено на базе центральной научно-исследовательской лаборатории БГМУ и сети клиник «Инвитро». Содержание эстрадиола в сыворотке крови человека определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «ДРГ Инструментс ГмбХ» (Германия). Перед проведением анализа компоненты набора и исследуемые образцы сыворотки крови выдерживали при температуре $+20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин. Построение калибровочной кривой проводили для каждой серии анализов. После необходимой выдержки сывороток внесли по 25 мкл стандартов, контролей и образцов новыми одноразовыми наконечниками в соответствующие лунки. Добавили 100 мкл ферментного конъюгата в каждую лунку. В течение 10 с тщательно перемешивали до полного смешивания реагентов. Инкубировали 90 мин при комнатной температуре. После встряхивания содержимое лунок промыли рабочим промывочным раствором 3 раза (400 мкл на лунку). Затем, встряхнув на абсорбирующую бумагу оставшиеся в лунках капли воды, добавили 100 мкл раствора субстрата в каждую лунку. Инкубировали 30 мин при комнатной температуре. Ферментативную реакцию оставили добавлением 50 мкл стоп-раствора в каждую лунку. Оптическую плотность считали при длине волны $450\pm 10\text{ нм}$ на

микропланшетном ридере не позднее, чем через 10 мин после остановки реакции. Подсчет результатов проводили путем определения средних значений абсорбции для каждого набора стандартов, контролей и образцов. Измерение величины оптической плотности растворов в лунках стрипов производили на полуавтоматическом ИФА-анализаторе Infinite F50. Результаты были посчитаны автоматизированным способом с использованием программного обеспечения Magellan for f50 v 7.0.

Определение содержания СТГ. Содержание СТГ в сыворотке крови человека определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «ДРГ Инструментс ГмбХ» (Германия). Перед проведением анализа компоненты набора и исследуемые образцы сыворотки крови выдерживали при температуре +20–25 °С в течение 30 мин. Построение калибровочной кривой проводили для каждой серии анализов. После необходимой выдержки сывороток внесли по 50 мкл стандартов, образцов и контролей в соответствующие лунки. Затем внесли 100 мкл ферментного конъюгата в каждую лунку. Тщательно перемешивали в течение 30 с. Инкубировали при комнатной температуре (+18–25 °С) 45 мин. После удалили инкубационную смесь и промыли 5 раз микротитровальные панели дистиллированной водой. Для избавления от оставшихся капель воды воспользовались абсорбирующей бумагой. Поместили 100 мкл раствора ТМВ в каждую лунку. Аккуратно перемешали в течение 5 с. Инкубировали при комнатной температуре в темноте 20 мин. Добавив 100 мкл стоп-раствора в каждую лунку, остановили реакцию. Перемешивали 30 с и убедились в том, что синий цвет раствора полностью стал желтым. Измерение оптической плотности производили при 450 нм в течение 15 мин. Подсчет результатов средних величин абсорбции произвели для каждого набора референс-стандартов, контролей и образцов. Измерение величины оптической плотности растворов в лунках стрипов производили на полуавтоматическом ИФА-анализаторе Infinite F50. Результаты были посчитаны автоматизированным способом с использованием программного обеспечения Magellan for f50 v 7.0.

Определение содержания тестостерона. Содержание тестостерона в сыворотке крови человека определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «ИФА-Вектор-Бест» (Россия). Перед проведением анализа компоненты набора и исследуемые образцы сыворотки крови выдерживали при температуре +20–25 °С в течение 30 мин. Построение калибровочной кривой проводили для каждой серии анализов. Внесли в соответствующие лунки в дубликатах по 20 мкл каждого калибровочного образца и по 20 мкл контрольного образца. После необходимой выдержки сывороток в остальные лунки внесли в дубликатах по 20 мкл анализируемых образцов сыворотки крови. Затем во все лунки внесли по 100 мкл конъюгата. Планшет заклеили пленкой и инкубировали в течение 60 мин при встряхивании на шейкере при 650 об/мин и температуре (37 ± 1) °С. По окончании инкубации содержимое лунок было удалено отсасывателем и промыто с добавлением во все лунки по 350 мкл промывочного раствора. Процесс промывки был повторен еще 4 раза, общее количество промывок равно 5. В последствии во все лунки внесли по 100 мкл раствора ТМБ плюс и инкубировали в темноте в течение 15 мин при встряхивании на шейкере при 650 об/мин и температуре (37 ± 1) °С. Во все лунки с такой же последовательностью и скоростью было внесено по 100 мкл стоп-реагента, при этом содержимое лунок окрашивалось в желтый цвет. Измерение величины оптической плотности растворов в лунках стрипов производили на полуавтоматическом ИФА-анализаторе Infinite F50 при основной длине волны 450 нм и длины волны сравнения 620 нм. Измерение проводили не позднее 10 мин после остановки реакции. Результаты были посчитаны автоматизированным способом с использованием программного обеспечения Magellan for f50 v 7.0.

Определение содержания кортизола. Содержание кортизола в сыворотке крови человека определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «ИФА-Вектор-Бест» (Россия). Перед проведением анализа компоненты набора и

исследуемые образцы сыворотки крови выдерживали при температуре +20–25 °С в течение 30 мин. Построение калибровочной кривой проводили для каждой серии анализов. Внесли в соответствующие лунки в дубликатах по 10 мкл каждого калибровочного образца и по 10 мкл контрольного образца. После необходимой выдержки сывороток в остальные лунки внесли в дубликатах по 10 мкл анализируемых образцов сыворотки крови. Затем во все лунки внесли по 100 мкл конъюгата. Планшет заклеили пленкой и инкубировали в течение 60 мин при встряхивании на шейкере при 650 об/мин и температуре (37±1) °С. По окончании инкубации содержимое лунок было удалено отсасывателем и промыто с добавлением во все лунки по 350 мкл промывочного раствора. Процесс промывки был повторен еще 4 раза, общее количество промывок равно 5. В последующем во все лунки внесли по 100 мкл раствора ТМБ плюс и инкубировали в темноте в течение 15 мин при встряхивании на шейкере при 650 об/мин и температуре (37±1) °С. Во все лунки с такой же последовательностью и скоростью было внесено по 100 мкл стоп-реагента, при этом содержимое лунок окрашивалось в желтый цвет. Измерение величины оптической плотности растворов в лунках стрипов производили на полуавтоматическом ИФА-анализаторе Infinite F50 при основной длине волны 450 нм и длины волны сравнения 620 нм. Измерение проводили не позднее 10 мин после остановки реакции. Результаты были посчитаны автоматизированным способом с использованием программного обеспечения Magellan for f50 v 7.0.

Определение содержания ФСГ. Содержание фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови человека определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «ИФА-Вектор-Бест» (Россия). Перед проведением анализа компоненты набора и исследуемые образцы сыворотки крови выдерживали при температуре +20–25 °С в течение 30 мин. Построение калибровочной кривой проводили для каждой серии анализов. Внесли в соответствующие лунки в дубликатах по 25 мкл каждого

калибровочного образца и по 25 мкл контрольного образца. После необходимой выдержки сывороток в остальные лунки внесли в дубликатах по 25 мкл анализируемых образцов сыворотки крови. Затем во все лунки внесли по 100 мкл конъюгата. Планшет заклеили пленкой и инкубировали в течение 60 мин при встряхивании на шейкере при 650 об/мин и температуре (37 ± 1) °С. По окончании инкубации содержимое лунок было удалено отсасывателем и промыто с добавлением во все лунки по 350 мкл промывочного раствора. Процесс промывки был повторен еще 4 раза, общее количество промывок равно 5. Остатки жидкости из лунок были удалены с помощью постукивания планшетом в перевернутом положении по фильтровальной бумаге. Затем во все лунки внесли по 100 мкл раствора ТМБ плюс и инкубировали в темноте в течение 15 мин при встряхивании на шейкере при 650 об/мин и температуре (37 ± 1) °С. Во все лунки с такой же последовательностью и скоростью было внесено по 100 мкл стоп-реагента, при этом содержимое лунок окрашивалось в желтый цвет. Измерение величины оптической плотности растворов в лунках стрипов производили на полуавтоматическом ИФА-анализаторе Infinite F50 при основной длине волны 450 нм и длины волны сравнения 620 нм. Измерение проводили не позднее 10 мин после остановки реакции. Результаты были посчитаны автоматизированным способом с использованием программного обеспечения Magellan for f50 v 7.0.

2.4. Характеристика оперативных вмешательств

Определяющим критерием в выборе вида и техники оперативного лечения был вид осложнения. Дополнительно, учитывались данные о состоянии больного при поступлении, наличие сопутствующих заболеваний, размер язвы и локализация. Структура оперативных вмешательств, выполненных с 2012 по 2022 гг. представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Структура оперативных вмешательств

Виды оперативных вмешательств	Годы											Итого	
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	абс	%
ЛПС ушивание язвы	3	2	6	5	4	6	4	1	2	4	2	39	50,6
Традиционное ушивание язвы	3	3	2	1	3	2	2	1	2	0	2	21	27,2
Иссечение язвы	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	2,6
Иссечение язвы + пилоропластика	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2,6
Иссечение язвы + дуоденопластика	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,3
Секторальная резекция желудка	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	3	3,9
Прошивание кровоточащих язв	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2,6
Резекция желудка по Бильрот – 1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	5	6,5
Резекция желудка по Бильрот – 2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	3	3,9
Всего	6	7	9	11	7	10	7	4	5	6	5	77	100

Современная фиброгастродуоденоскопия позволяет не только установить источник кровотечения, но и произвести его остановку. Выбор метода гемостаза осложненным кровотечением ЯБ основывался на оценке эндоскопической картины кровотечения по классификации Forrest (1987 г.). Показаниями к применению эндоскопических методов гемостаза считались: активное, продолжающееся в момент осмотра кровотечение типов F1a и F1b, высокий риск рецидива кровотечения – типы F2a и F2b. Эндоскопический гемостаз включал аргоноплазменную коагуляцию (АПК), биполярную коагуляцию и эндоклипирование. По поводу продолжающегося кровотечения гемостаз выполнен у 86 (45%) больных.

Вторым по распространенности осложнением у женщин с язвенной болезнью стало прободение (19,7%). Чаще всего перфоративные язвы встречались в двенадцатиперстной кишке (68,4%). При прободении язвы преимущество отдавалось лапароскопическому способу ушивания язвы. Ушивание выполнено однорядным Z-образным швом (Викрил 2.0), в 14 (4,4%)

случаев дополнительно к месту ушивания подшита прядь большого сальника (Рисунок 3)

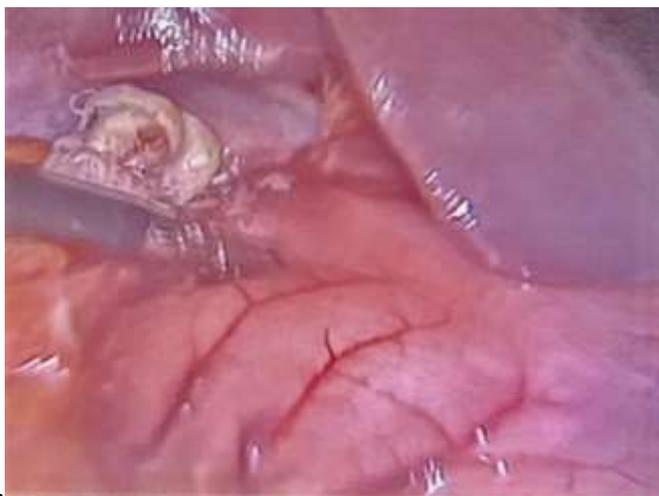


Рисунок 3 – Прободная язва желудка. Лапароскопическое лечение.

Показаниями для выполнения открытого ушивания язвы были большие размеры язвы (более 1 см) и её расположение по задней стенке. Ушивание язвы производилось в поперечном направлении, предварительно в полость желудка введен желудочный зонд. Закрытие дефекта произведено двухрядными узловыми капроновыми швами: первый ряд швов накладывали через все слои, второй через серозную и мышечную оболочки. При большом размере язвы для укрепления во второй ряд швов захвачена прядь большого сальника. В некоторых случаях прядь большого сальника ушита узловыми швами вокруг дефекта. Оценка степени сужения просвета привратника и ДПК после ушивания язвы производилась с помощью желудочного зонда (Рисунок 4).

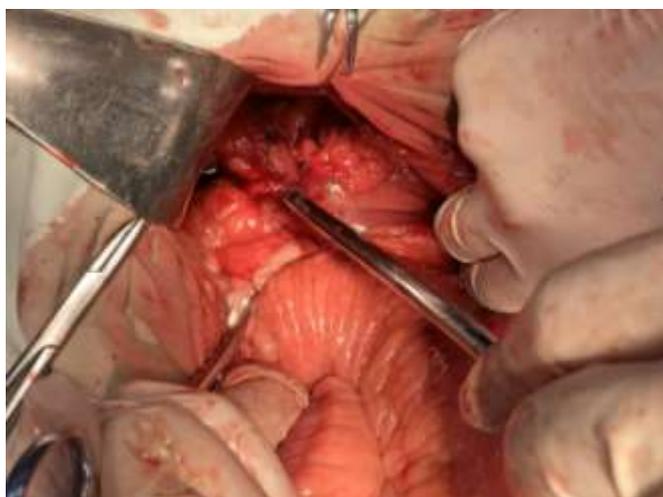


Рисунок 4 – Ушивание язвенного дефекта с помощью лапаротомного разреза.

Расположение прободной язвы на передней стенке двенадцатиперстной кишки чаще сопровождается развитием стеноза. В связи с чем, у больных проведение иссечение передней полуокружности привратника по Джадду. (Рисунок 5,6).

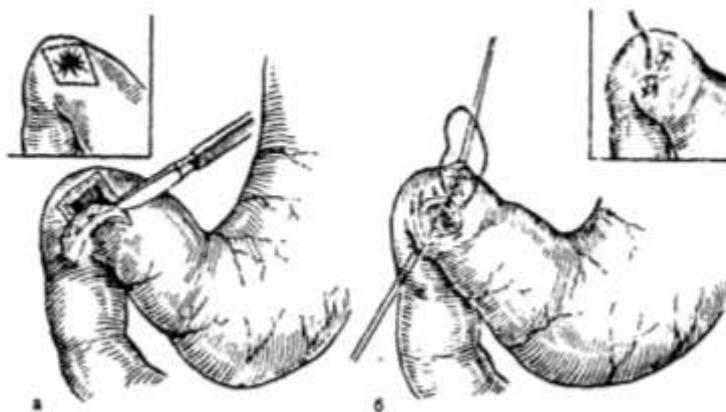
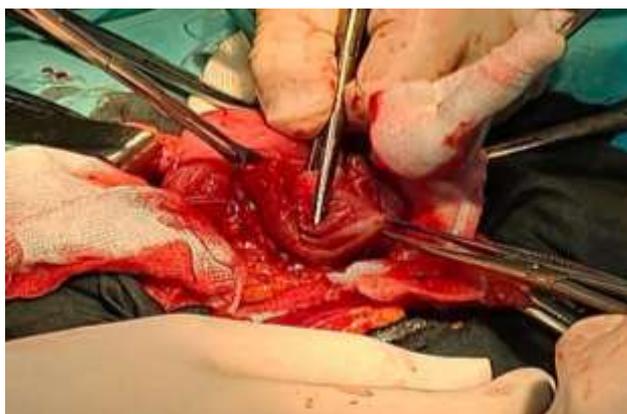
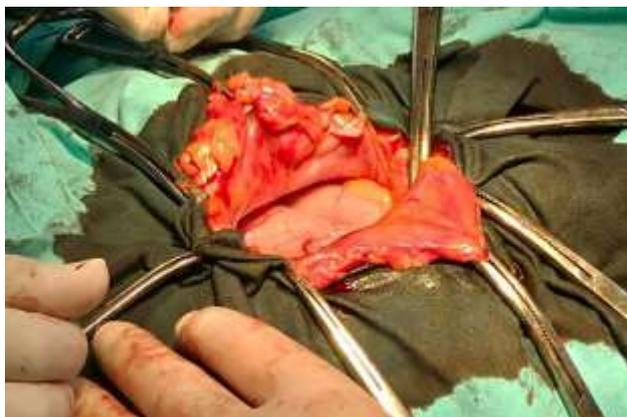


Рисунок 5 – Пилоропластика по Джадду: а – ромбовидное иссечение передней стенки желудка и двенадцатиперстной кишки; б – ушивание дефекта двухрядным швом



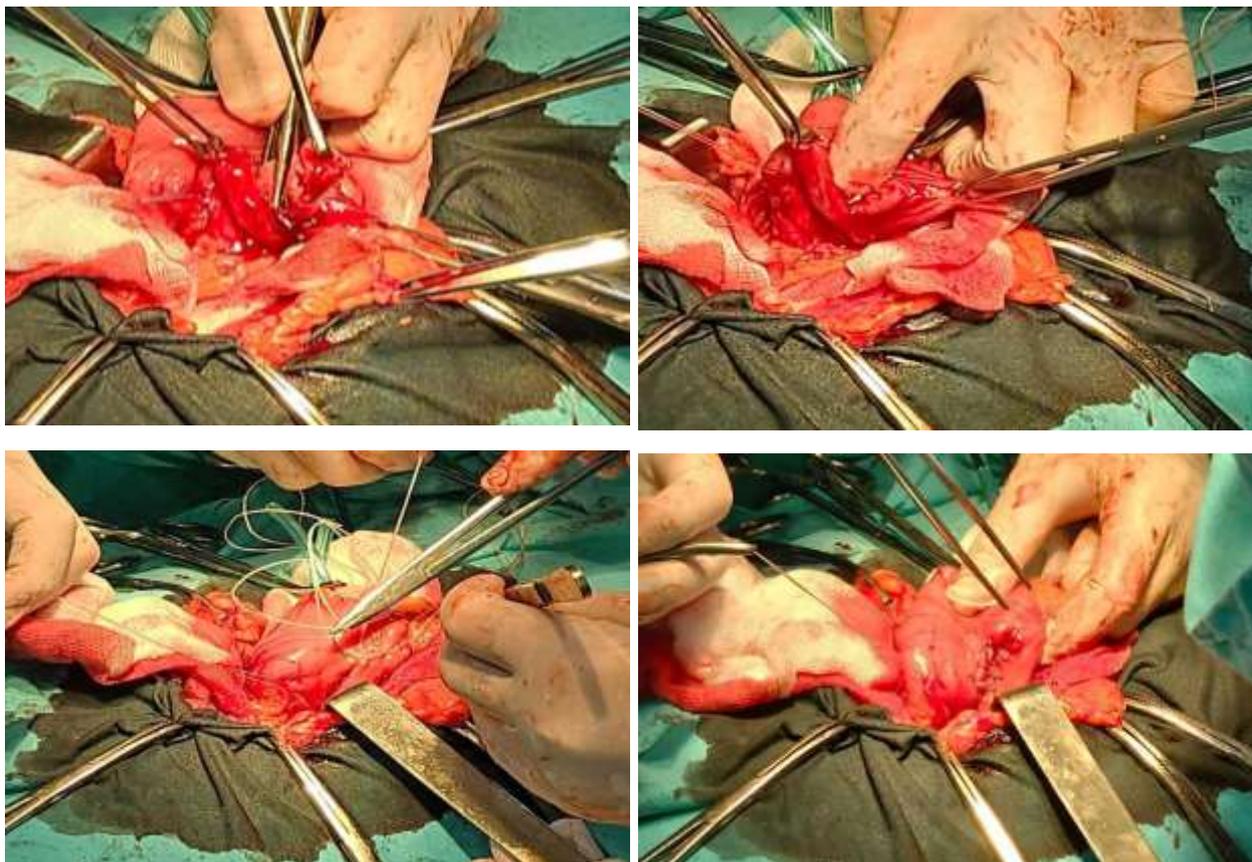


Рисунок 6 – Иссечение язвы.

Показаниями для радикальной резекции желудка служили: перфорация «сложных» язв, пенетрация, пилородуоденостеноз, множественные язвы. Резекция желудка является эффективной радикальной операцией при локализации язвы в желудке.

Резекции желудка были выполнены в трех видах: секторальная резекция, резекция желудка по Бильрот – 1, резекция желудка по Бильрот – 2. Резекция желудка по Бильрот – 2 включала в себя субтотальную резекцию желудка, ушивание культи двенадцатиперстной кишки аппаратным способом, погружение узловыми швами, формирование анастомоза по Бильрот – 2 на короткой петле с Брауновским соустьем.

Резекция желудка по Бильрот – 1 включала в себя резекцию желудка по традиционной методике. Под эндотрахеальным наркозом после обработки операционного поля производилась срединная лапаротомия, выпот в брюшной полости удаляли с помощью аппарат для отсоса. После нахождения язвенного отверстия произведена мобилизация желудка по большой и малой

кривизне, резекция не менее 2/3 желудка по Бильрот 1 с термилоатеральным гастродуоденоанастомозом. Брюшная полость во всех случаях промыта водным раствором Хлорегксидина. Дренирование брюшной полости произведено в малом тазу с обеих сторон, в боковых каналах, подпеченочном пространстве трубчато-полиэтиленовыми дренажами (Рисунок 7).

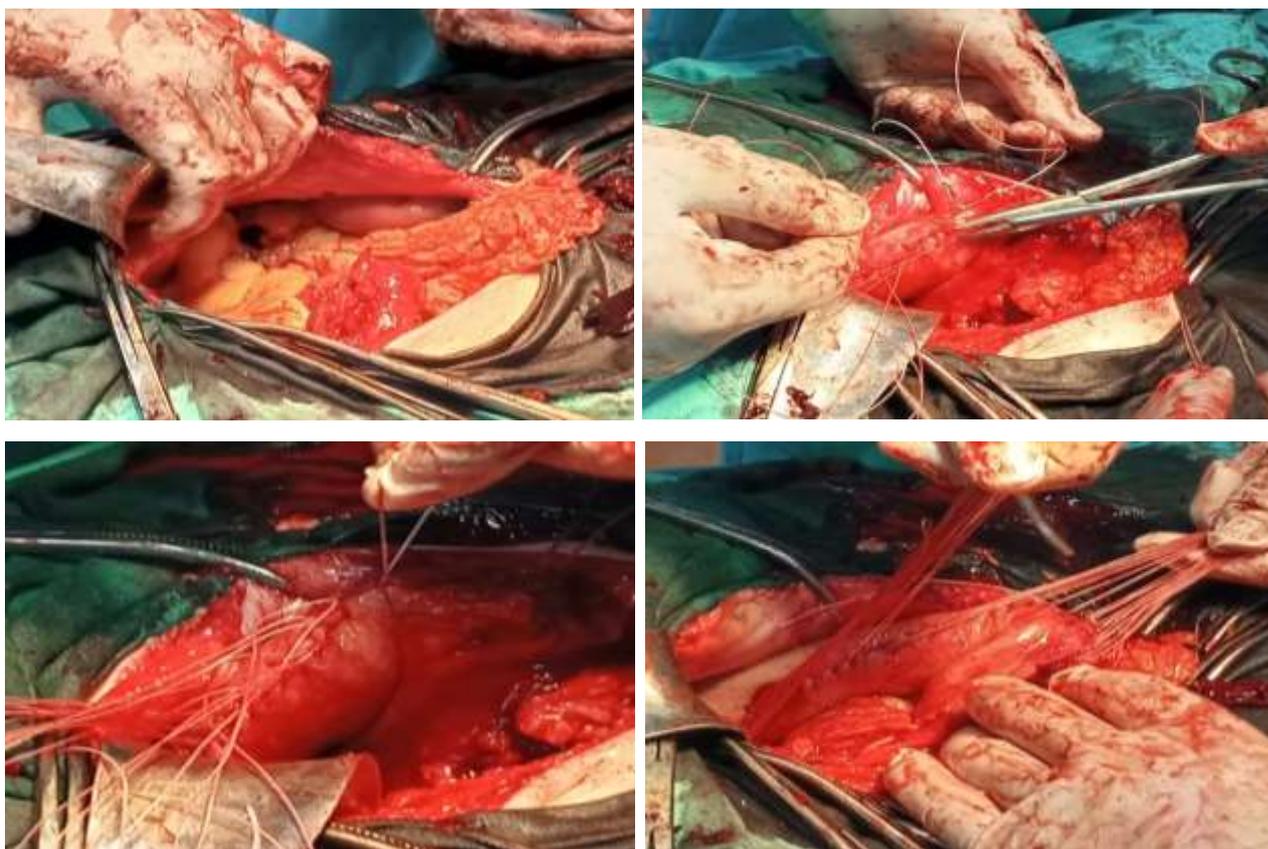


Рисунок 7 – Резекция желудка.

2.5 Статическая обработка результатов исследования

Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U) при сравнении двух независимых групп. Сравнение средних величин произведено при помощи Н-теста Краскела – Уоллиса. Описание количественных данных представлено в виде медианы (Me), 25 % и 75 % квартилей.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью компьютерных программ Excel, Statistica 12.0, Biostatistika.

Характер распределения признаков изучаемых показателей оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка с указанием числа наблюдений для каждого признака. В случае нормального распределения данные представляли с расчетом средних величин (M), определением среднеквадратичного отклонения (SD), расчетом ошибки средней арифметической величины (m). При распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала ($Q_{25}–Q_{75}$). Категориальные данные были представлены в виде абсолютного количества и относительных частот в процентах (%).

Для сравнения количественных показателей двух независимых выборок с нормальным распределением переменных использовали параметрический критерий Стьюдента (t -тест), зависимых – парный критерий Стьюдента (t -тест). В случае распределения, отличного от нормального, оценку различий проводили в независимых группах с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (U). Для сравнения качественных показателей двух выборок, независимо от вида распределения, использовали критерий хи-квадрат (χ^2), при необходимости применяли поправку Йетса или точный критерий Фишера. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для определения статистически значимых Клинико-диагностических признаков осложненного течения язвенной болезни в ретроспективной группе вычисляли отношение шансов ($ОШ$) и его доверительный интервал ($ДИ$).

При проведении сравнительного анализа относительных частот между группами использовалась методика углового преобразования Фишера (z -критерий). Для оценки результата и величины эффекта хирургического вмешательства был применен подход, предусмотренный доказательной медициной, – метод сопряженных таблиц [Власов В.В., 2001] (Таблица 7).

Таблица 7 – Расчет сопряженности относительных показателей эффективности вмешательств в исследуемых группах.

Признак	Неблагоприятный исход		Всего
	был	отсутствовал	
Основная группа	(А)	(Б)	(А + Б)
Группа контроля	(В)	(Г)	(В + Г)

Сопоставляя два вида лечения в основной и контрольной группах мы оценили вероятность (риск) неблагоприятных исходов. С этой целью рассчитывался относительный риск (ОР) и его 95 % доверительный интервал (95 % ДИ): $ОР = [А / (А + Б)] / [В / (В + Г)]$, где:

$А / (А + Б) = P_1$ – риск неблагоприятного исхода после операции в основной группе;

$В / (В + Г) = P_2$ – риск неблагоприятного исхода после операции в группе контроля.

Абсолютное снижение риска неблагоприятного исхода (АСР) было вычислено по формуле: $АСР = P_1 - P_2$.

Для определения перспективы разработанного метода лечения было рассчитано число пациентов (ЧП), переводящее относительные величины в число больных, которых надо лечить предлагаемым методом, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход:

$$ЧП = 1 / А / (А + Б) - В / (В + Г).$$

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Особенности клинического течения осложненной язвенной болезни у женщин

Среди всех женщин, находившихся на стационарном лечении, у 175 (55,7 %) менструальная функция была сохранена. Из них, 107 (53,2 %) женщин из контрольной группы, 68 (60,1 %) из основной группы. У 85 (27,1 %) больных наблюдалась перименопауза. Из них 61 (30,3 %) женщин – из контрольной группы, 24 (21,2 %) – из основной. 54 (17,2 %) женщины находились в периоде постменопаузы, среди них 33 (16,4 %) женщины были из контрольной группы, а 21 (18,5 %) – из основной группы (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение женщин с осложненной язвенной болезнью по возрастным периодам

Возрастные периоды	Количество больных					
	Основная группа		Контрольная группа		Всего	
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.
Репродуктивный	68	60,2	107	53,2	175	55,7
Перименопауза	24	21,2	61	30,3	85	27,1
Постменопауза	21	18,6	33	16,4	54	17,2
Итого	113	100	201	100	314	100

Как видно из таблицы 8, в обеих группах преобладают женщины репродуктивного возраста. Если в контрольной группе количество женщин периода перименопаузы и постменопаузы резко отличаются, то в основной группе данные показатели практически равнозначны (21,2 % и 18,6 % соответственно).

Известно, что ЯБ у женщин характеризуется разнообразными клиническими проявлениями в различных возрастных периодах. Типичные симптомы заболевания в виде сезонного усиления болезненности в эпигастрии и наличие диспептических симптомов наблюдались у 93,1 % женщин репродуктивного периода, у 89,4 % периода перименопаузы и 87,0 % постменопаузы. Атипичная симптоматика и отсутствие язвенного анамнеза стали причиной неправильного определения диагноза при поступлении в стационар у 31 (9,8 %) женщины, из них 22 (70,1 %) женщины – из контрольной группы, 9 (29,9 %) – из основной группы.

Наиболее распространенными ошибочными диагнозами, выставленными при поступлении в стационар, были острый панкреатит (7,3 %), острый холецистит (1,6 %) и другие (1,6 %). При детальном опросе больных выяснилось, что в подавляющем большинстве случаев боли в эпигастриальной области наблюдались у 97,1 % женщин репродуктивного периода, 94,9 % периода перименопаузы и 96,2 % постменопаузы. В остальных случаях женщины отмечали возникновение боли в левой и правой подреберной областях, а также в области поясничного отдела позвоночника. Кроме боли, больные отметили такие симптомы, как тошнота (88,2 %), рвота (55,4 %), изжога (38,5 %), жидкий стул (31,5 %), мелена (29,2 %), слабость (57,6 %).

Характер боли в животе по времени возникновения и связи с приемом пищи выглядит следующим образом: голодные боли наблюдались у 28 (16 %) женщин репродуктивного периода, ранние у 17 (20 %) женщин периода перименопаузы, поздние у 18 (33,3 %) женщин периода постменопаузы.

Исследование анамнеза заболевания показало, что в сравниваемых группах у женщин пери- и постменопаузы продолжительность анамнеза составляла более 5 лет ($p > 0,05$).

По локализации дефекта у женщин репродуктивного возраста (23,3 % в контрольной и 25,6 % в основной группе) язва чаще располагалась в луковице (ампуле) двенадцатиперстной кишки. У женщин периода перименопаузы язва

чаще локализовалась в области задней и передней стенки желудка (17,7%) в контрольной группе и в области луковицы ДПК (12,3%) в основной группе. Среди оперированных преобладали больные с язвами малых и средних размеров (57 %). У 67,6 % (136 из 201) больных контрольной и 62,8 % основной группы наблюдались поверхностные язвы ($p > 0,05$) (Таблица 9). Глубокие язвы больших размеров наблюдались у 34,1 % женщин, из них у 14,4 % женщин перименопаузального и постменопаузального периодов в контрольной группе и у 15,9 % женщин в основной группе ($p > 0,05$).

Таблица 9 – Характеристика дуоденальной язвы в возрастных группах

Показатели	Возрастные группы, абс.					
	Основная группа (n = 113)			Контрольная группа (n = 201)		
	РП (n = 68)	ПериМ (n = 24)	ПостМ (n = 21)	РП (n = 107)	ПериМ (n = 61)	ПостМ (n = 33)
Локализация язвы						
Передняя стенка	15	5	4	19	10	12
Задняя стенка	11	3	6	25	19	8
Малая кривизна	3	0	0	10	2	0
Луковица ДПК	29	14	10	47	27	13
II типа (по классификации Джонсона)	10	2	1	6	3	0
Размеры язвенного дефекта						
До 0,6 см	21	8	5	20	19	10
0,6–1,0 см	16	13	8	42	13	5
1,1–2,0 см	18	2	2	25	16	13
2,1–3,0 см	9	0	4	17	9	4
Более 3,0 см	4	1	2	3	4	1
Глубина язвы						
Поверхностная	44	13	14	71	40	25
Глубокая	24	11	7	36	21	8

Примечание для таблицы 9: ГДЯ – гастродуоденальные язвы, РП – репродуктивный период, ПериМ – перименопауза, ПостМ – постменопауза.

Основываясь на большом разнообразии клинических, лабораторных и инструментальных проявлений осложнений ЯБ у женщин, нами выделены основные клиничко-диагностические признаки осложненного течения ЯБ: возраст 45 лет и более, интенсивность боли по шкале ВАШ (от 5 до 10), наличие осложнений ЯБ в анамнезе, тяжесть состояния при поступлении, локализация язвы, размер и глубина язвы (язв), геликобактерионосительство (*Helicobacter pylori*), вид осложнения, наличие сопутствующих заболеваний.

3.2 Эндоскопические методы лечения

В настоящем исследовании в структуре заболеваемости язвенной болезнью у женщин преобладали кровотечения – 191 (60,8 %) больных. Среди них, 118 (61,7%) больных из контрольной, 73 (38,2%) из основной групп. В лечении кровотечений использовались различные способы эндоскопического гемостаза и хирургическое лечение (по определенным показаниям, которые будут рассмотрены ниже).

Перед проведением ФЭГДС больным устанавливали назогастральный зонд для промывания желудка. Выбор метода гемостаза осложненной кровотечением ЯБ основывался на оценке эндоскопической картины кровотечения по классификации Forrest (1987г.) (Рисунок 8).

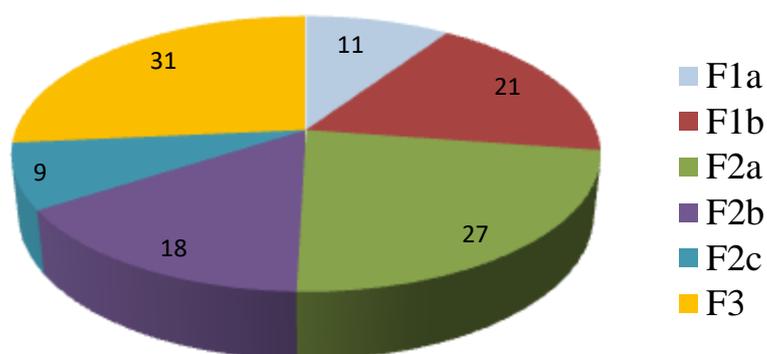


Рисунок 8 – Соотношение больных с учетом темпа кровотечения по классификации Forrest.

Показаниями к применению эндоскопических методов гемостаза считались: активное, продолжающееся на момент осмотра кровотечение типов F1a и F1b, высокий риск рецидива кровотечения – типы F2a и F2b. В случае неэффективности эндоскопического гемостаза при кровотечении по F1a больному проводилось экстренное оперативное лечение. В случае кровотечения по F1b проводились неоднократные попытки гемостаза до получения нужного результата. При наличии сгустка крови в области дна язвы, производилось удаление тромба для лучшей визуализации кровоточащего сосуда. Эндоскопический гемостаз включал инъекционный гемостаз, термический гемостаз (диатермокоагуляцию, аргоноплазменную коагуляцию (АПК)) и механический гемостаз (эндоклипирование сосуда).

В большинстве случаев гемостаз выполнен комбинированным способом, сочетающим инъекционный гемостаз и аргоноплазменную коагуляцию (59,3%). Инъекционный гемостаз проводился путем введения 0,01% раствора адреналина (от 2 до 10 мл). Необходимую концентрацию адреналина получали путем разведения 1 ампулы (1 мл) 0,1% раствора адреналина в 10 мл физиологического раствора. Смесь вводили периульцерозно в подслизистый слой как можно ближе к источнику кровотечения в нескольких точках. Затем, проводилась процедура АПК. Выбор термического метода гемостаза был основан высокой эффективностью и безопасностью аргоновой плазмы. Проникновение аргоновой плазмы вглубь ткани не превышает 3 мм, что исключает риск перфорации полых органов. При диаметре кровоточащего сосуда более 2 мм применяли эндоклипирование. Ограничением в применении вышеназванного метода являлась локализация язвенного дефекта в области кардиального отдела, малой кривизны желудка, задней стенки луковицы ДПК. Эндоскопический гемостаз выполнен 86 (73,5%) больным. Сравнительный анализ различных видов эндоскопического гемостаза представлен в таблице 10.

Таблица 10 – Методы гемостаза, применяемые в сравниваемых группах

Вид гемостаза	Количество больных		Всего	Рецидив		Всего	%
	Основная группа	Контрольная группа		Основная группа	Контрольная группа		
ИТ + АПК	16	35	51	3	7	10	19,6
ИТ+ БК	10	4	14	0	2	2	14,2
ИТ+КС	5	4	9	0	1	1	11,1
БК	5	7	12	1	2	3	25,0
Всего	36	50	86	4	12	16	100

Примечание. ИТ – инъекционная терапия, АПК – аргоно-плазменная коагуляция, БК – биполярная коагуляция, КС – клипирование сосуда.

В обеих группах чаще применялся комбинированный метод эндоскопического гемостаза, включающий последовательное использование инъекционного и термического методов (ИТ и АПК). Соотношение случаев рецидива в основной и контрольной группах 1:3. Проведенный анализ методов эндоскопического гемостаза в сравниваемых группах позволяет сделать вывод, что наиболее перспективным представляется гемостаз комбинированными способами (ИТ и БК (14,2%), ИТ и КС (11,1%)).

Эндоскопический гемостаз был неэффективен или имел временный эффект у 16 (18,6%) больных: 9 (10,4%) больным выполнен повторный эндоскопический гемостаз, 7 (8,1%) больных перенесли оперативное лечение. Чаще рецидивы случались через 6-12 часов после первичной остановки кровотечения. Повторные случаи развития кровотечения наблюдались преимущественно у тех, кто имел тип кровотечения F1a и F1b (Таблица 11).

Таблица 11 – Кратность эндоскопического гемостаза.

Кратность эндоскопического гемостаза	Число больных	%
Однократно	75	87,2
Повторно	7	8,1
Три и более раз	2	2,3
Всего	86	100

Показаниями к оперативному лечению являлись продолжающееся кровотечение, рецидив кровотечения и высокий риск его наступления. Виды и

результаты оперативного лечения в сравниваемых группах представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Виды оперативного лечения в сравниваемых группах.

Вид операции	Количество больных		Количество, абс.(%)
	Основная группа	Контрольная группа	
Прошивание язвы	2	3	5 (71,3)
Резекция желудка	1	1	2 (28,6)
Всего	3	4	7 (100)

Резекция желудка выполнена 5 (5,8%) больным. Из всего количества оперированных больных гастро- или дуоденотомия с прошиванием кровотока в дне язвы выполнено 2 (2,3%) больным. Прошивание сосуда в дне язвы выполнялась в трех разных направлениях. Исход всех случаев оперативного лечения был благоприятный. Послеоперационный период без осложнений, больные выписаны с установленным сроком.

3.3 Хирургические методы лечения

Вторым по распространенности осложнением у женщин с язвенной болезнью стало - прободение. Всего пролечено 62 (19,7%) больных: 24 (38,7%) больных из основной группы, 38 (61,2%) больных из контрольной группы. Чаще всего прободные язвы встречались в двенадцатиперстной кишке (68,4%).

Характер оперативных вмешательств при прободной форме язвенной болезни в сравниваемых группах представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Характер оперативных вмешательств при прободной язве в сравниваемых группах

Характер выполненной операции	Количество больных		Всего Абс,%
	Основная группа	Контрольная группа	
Ушивание	15 (11*)	29(16*)	44(26*)

Продолжение таблицы 13

Ушивание + укрепление сегментом большого сальника на сосудистой ножке	6(5*)	9(4*)	15(9*)
Иссечение язвы с пилоропластикой по Джадду	1	0	1
Резекция желудка по Б1	0	1	1
Резекция желудка по Б2	0	1	1
Всего	21(15*)	40(20*)	62(35*)

Примечание: *- количество больных, оперированных лапароскопическим доступом.

35 (56,4%) больным оперативное лечение выполнено лапароскопическим доступом. Противопоказаниями для выполнения хирургического лечения эндоскопическим способом являлись: размер язвы более 1 см, прикрытая или атипичная перфорация язвы, наличие разлитого перитонита с явлениями кишечной непроходимости, выраженный спаечный процесс в брюшной полости, выраженный периульцерозный инфильтрат. В связи с возникновением сложностей в ходе операции у 3 (5,7%) больных проведена конверсия.

С целью определения наиболее эффективного метода ушивания язвенного дефекта нами проанализированы осложнения в ближайшем послеоперационном периоде (Таблица 14).

Таблица 14. Сравнительная характеристика послеоперационных осложнений в зависимости от вида ушивания перфоративной язвы.

Осложнения	Операция	
	Ушивание (n=35)	Ушивание + укрепление сегментом большого сальника на сосудистой ножке (n=14)
Несостоятельность швов	4	2
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	1	2
Всего	5	2

В раннем послеоперационном периоде у 5 (8,1%) больных развилась несостоятельность швов анастомоза. Выполнена релапаротомия и ушивание несостоятельности. У больных, перенесших ушивание прободной язвы с укреплением дефекта сегментом большого сальника на сосудистой ножке, несостоятельности не выявлено. Однако, у 2 (3,2%) больных из данной категории выявлены признаки ранней спаечной кишечной непроходимости. Сравнительный анализ частоты осложнений в сравниваемых группах представлен на рисунке 9.

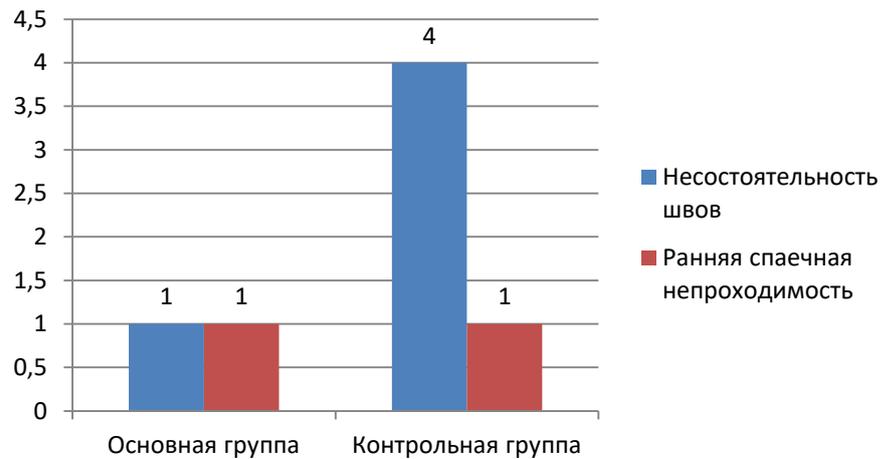


Рисунок 9 – Частота осложнений в сравниваемых группах.

Учитывая результаты сравнительного анализа различных видов ушивания язвы оптимальным является ушивание язвенного дефекта с укреплением сегментом большого сальника на сосудистой ножке.

ГЛАВА 4 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН

4.1 Молекулярно-генетический анализ экспрессии микроРНК

Мы провели анализ экспрессии микроРНК-146а, микроРНК-155, микроРНК-29а, микроРНК-223 и микроРНК-200с с использованием ПЦР в режиме реального времени у 40 больных с осложненным течением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также у 50 больных с гастритом (19 – эрозивный, 31- поверхностный гастрит) (Таблица 15).

Таблица 15 – Анализ микроРНК в исследуемых группах

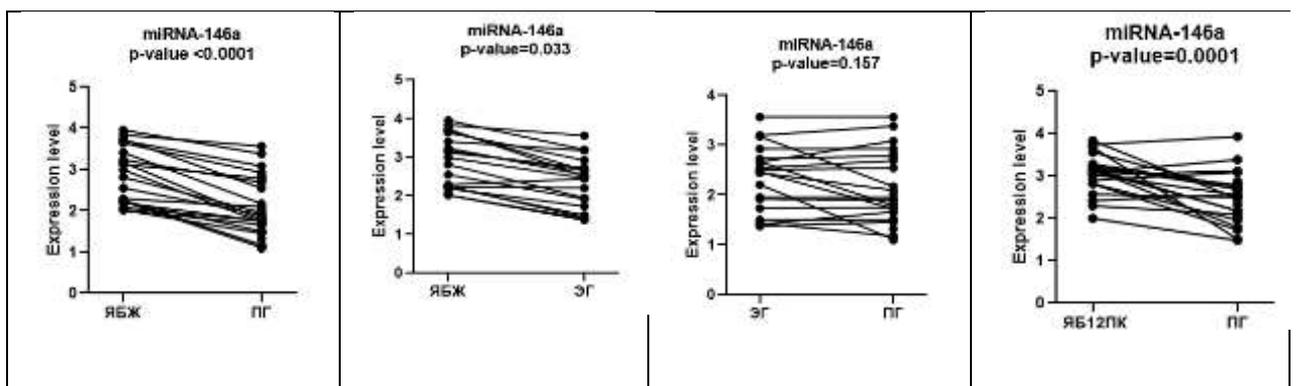
микроРНК	Нозология	Уровень экспрессии	p-value
микроРНК-146а	ЯБЖ	2,904 ± 0,153	p-value < 0,0001
	ЯБДПК	3,100 ± 0,107	p-value = 0,0001
	Эрозивный гастрит	2,465 ± 0,151	p-value > 0,05
	Поверхностный гастрит	1,823 ± 0,123	
микроРНК-155	ЯБЖ	4,286 ± 0,261	p-value = 0,0001
	ЯБДПК	2,442 ± 0,096	p-value = 0,0002
	Эрозивный гастрит	1,995 ± 0,071	p-value > 0,05
	Поверхностный гастрит	1,923 ± 0,060	
микроРНК-29а	ЯБЖ	1,051 ± 0,097	p-value > 0,05
	ЯБДПК	1,096 ± 0,460	
	Эрозивный гастрит	0,995 ± 0,095	
	Поверхностный гастрит	1,198 ± 0,067	

продолжение таблицы 15

микроРНК-223	ЯБЖ	$1,610 \pm 0,118$	p-value > 0,05
	ЯБДПК	$1,574 \pm 0,529$	
	Эрозивный гастрит	$1,252 \pm 0,128$	
	Поверхностный гастрит	$1,213 \pm 0,090$	
микроРНК-200с	ЯБЖ	$0,713 \pm 0,059$	p-value > 0,05
	ЯБДПК	$0,6341 \pm 0,255$	
	Эрозивный гастрит	$0,725 \pm 0,057$	
	Поверхностный гастрит	$0,801 \pm 0,050$	

Дифференциальная экспрессия микроРНК-146а и микроРНК-155 наблюдалась между группами пациентов с осложненным течением ЯБЖ и ДПК по сравнению с пациентами с эрозивным и поверхностным гастритом. Уровень экспрессии микроРНК-146а был статистически значимо выше у пациентов при язвенной болезни желудка ($2,904 \pm 0,153$; p-value < 0,0001) и двенадцатиперстной кишки ($3,100 \pm 0,107$; p-value = 0,0001) по сравнению с уровнями экспрессии микроРНК-146а у пациентов с эрозивным и поверхностным гастритом ($2,465 \pm 0,151$; $1,823 \pm 0,123$; p-value > 0,005) (Рисунок 10, а–е).

Анализ уровня экспрессии микроРНК-155 также показал статистически значимое увеличение экспрессии у групп пациентов с язвенной болезнью желудка ($4,286 \pm 0,261$; p-value = 0,0001) и двенадцатиперстной кишки ($2,442 \pm 0,096$; p-value = 0,0002) по сравнению с группами сравнения ($1,995 \pm 0,071$ и $1,923 \pm 0,06$; p-value > 0,05) (Рисунок 10, ж–м).



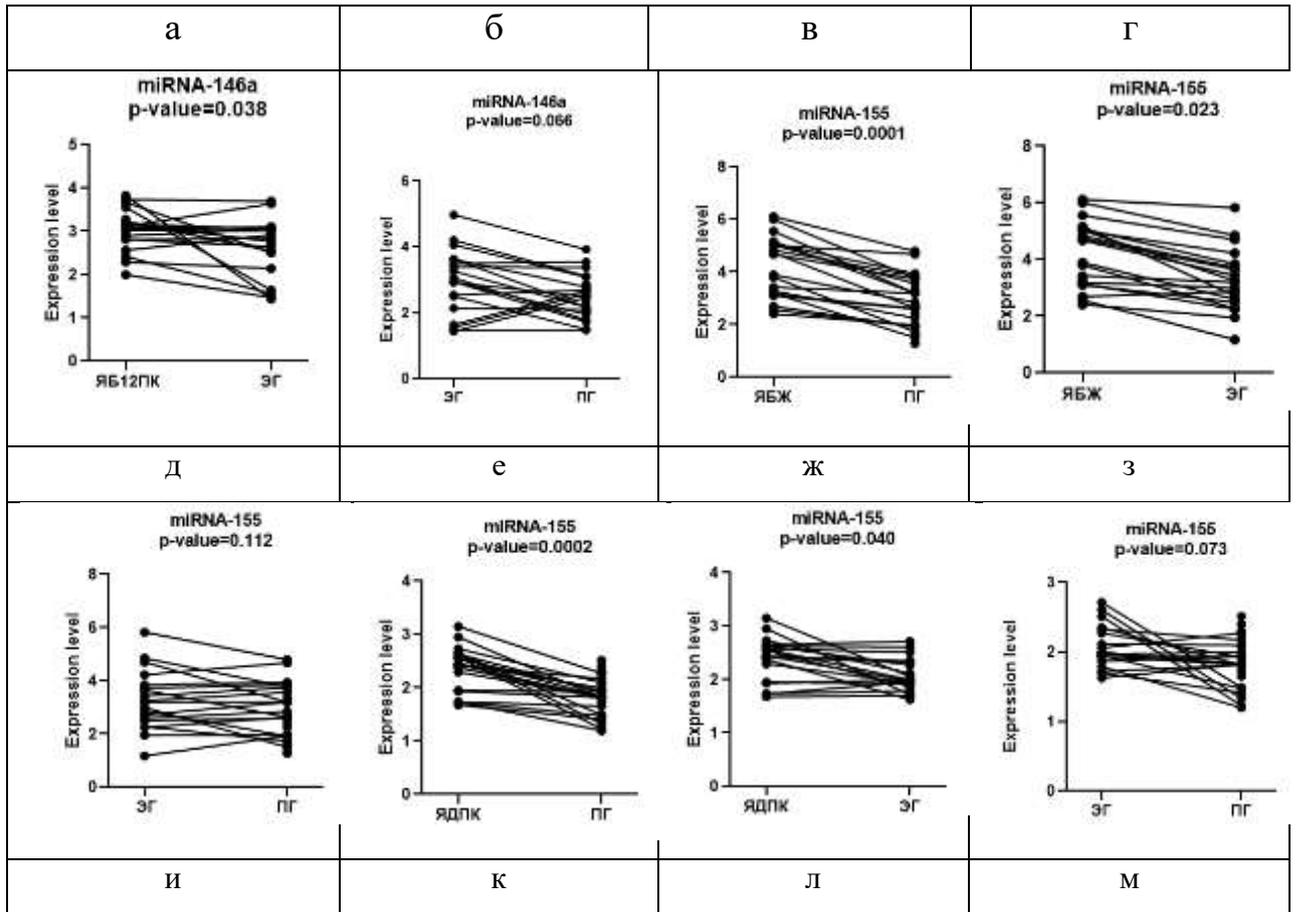
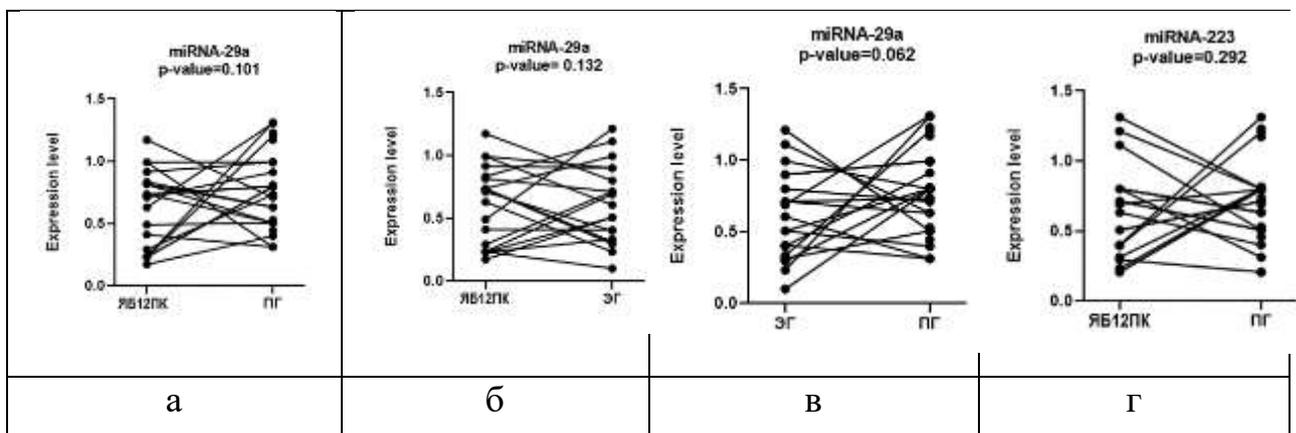


Рисунок 10 – Анализ экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Примечание для рисунка 14: ЭГ – эрозивный гастрит, ПГ – поверхностный гастрит.

Уровни экспрессии других проанализированных микроРНК (микроРНК-29а, микроРНК-223 и микроРНК-200с) не продемонстрировали достоверных различий в группах сравнения ($p\text{-value} > 0,05$) (Рисунок 11, а–г).



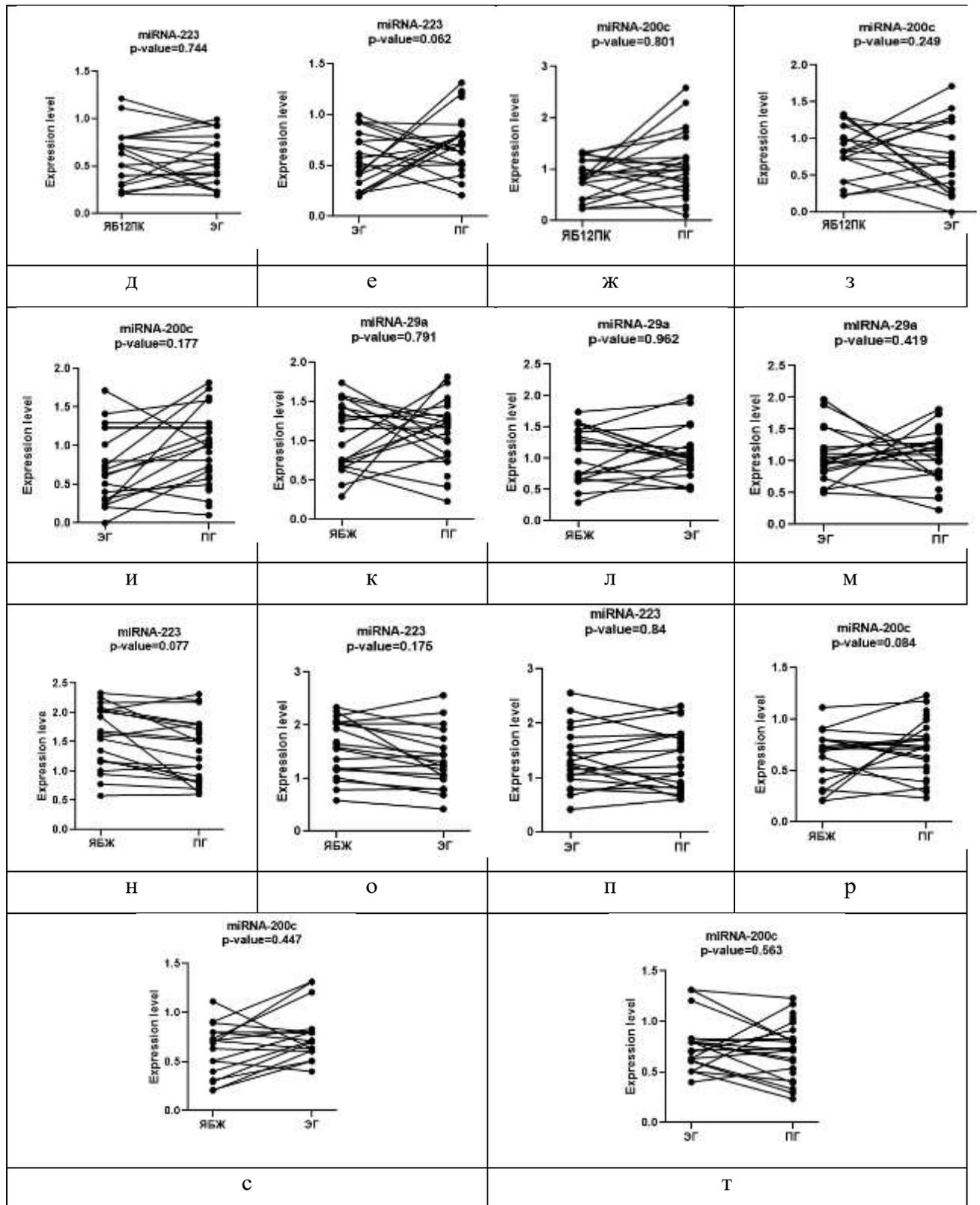


Рисунок 11 – Анализ экспрессии микроРНК-29а, микроРНК-223 и микроРНК-200с у пациентов с ЯБЖ и ДПК. Примечание для рисунка 15: ЭГ – эрозивный гастрит, ПГ – поверхностный гастрит.

Мы также проанализировали подтвержденные мишени микроРНК-146а и микроРНК-155 из баз данных MirBase, miRDB и MirTarBase для анализа регуляции генов в патогенезе язвенной болезни (Рисунок 12).

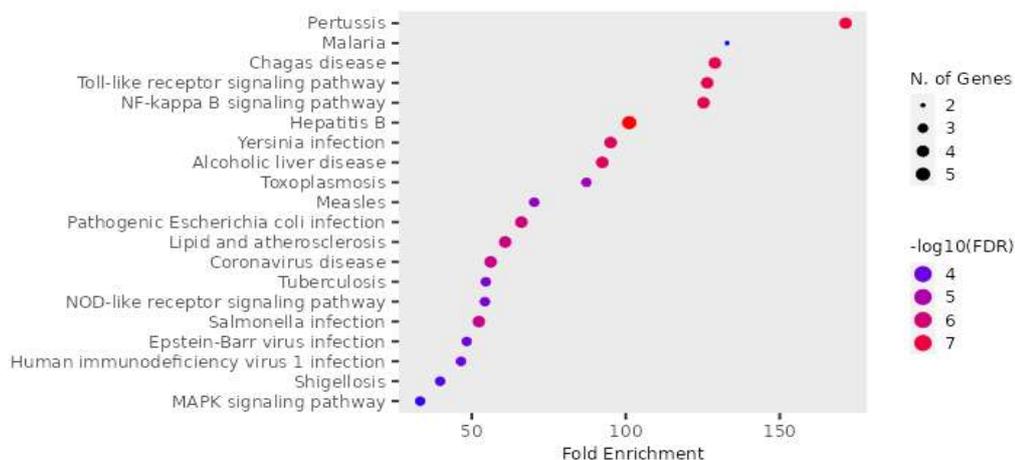


Рисунок 12 – Точечный график, показывающий результаты анализа обогащения пути KEGG для подтвержденных мишеней miRNA-146а и miRNA-155. Примечание для рисунка 17: N. of Genes – количество генов.

Наиболее значимым обогащенным путем был сигнальный путь Toll-подобного рецептора, который включает проанализированные гены MyD88, TRAF6, IRAK1 и IL-8 (Рисунок 13).

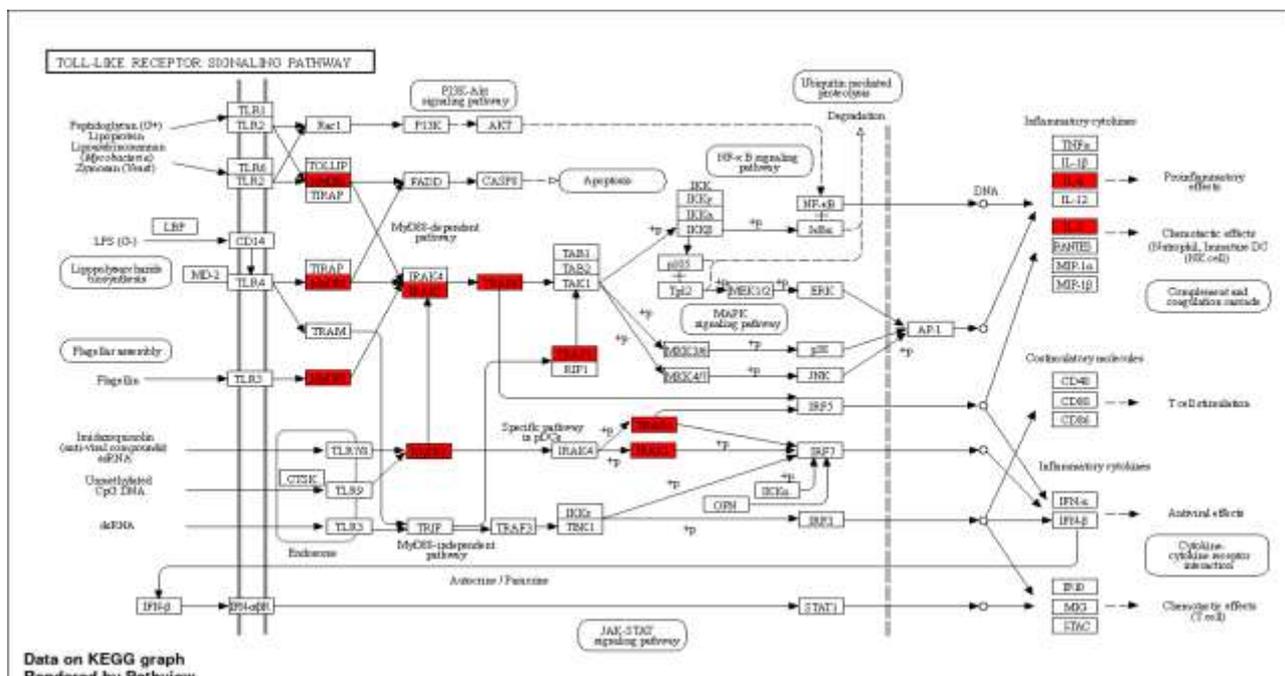


Рисунок 13 – Сигнальный путь Toll-подобного рецептора, включающий подтвержденные гены-мишени miRNA-146а и miRNA-155 (выделены

красным) согласно базе данных KEGG

Полученные результаты позволяют предположить, что повышенные уровни экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155 у больных с осложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки могут служить потенциальными прогностическими маркерами осложненного течения заболеваний.

4.2 Анализ гормонального профиля

Нами проведен анализ гормонального профиля женщин из основной группы (n=113), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ РБ ГKB № 8 за период 2018–2022 гг. Для правильной интерпретации результатов исследования уровней гормонов выделены три возрастных периода: репродуктивный период, перименопауза и постменопауза (согласно классификации STRAW+10).

Установлено, что уровень эстрадиола в основной группе у женщин репродуктивного периода соответствует норме. В перименопаузе и постменопаузе уровень эстрадиола оказался ниже нормы – на 0,3 пг/мл (p = 0.049) и на 2,1 пг/мл (p = 0,046) соответственно (Таблица 16).

Таблица 16 – Уровень эстрадиола в основной группе (пг/мл)

Возрастной период	Основная Группа	
	n = 113	M ± SD
РП (референсный интервал 28,1–250,9 пг/мл)	n = 68	51,2 ± 10,13
ПериМ (19,7–82 пг/мл)	n = 24	19,4 ± 8,15
ПостМ (18,4–64,0 пг/мл)	n = 21	16,3 ± 6,09

В исследуемой группе больных у 40 женщин (35,3 %) уровень эстрадиола оказался ниже референсных значений, в том числе у 6 женщин репродуктивного возраста (5,3 %), у 13 (11,5%) женщин периода перименопаузы и у 21 (18,5%) женщин периода постменопаузы (Рисунок 14).

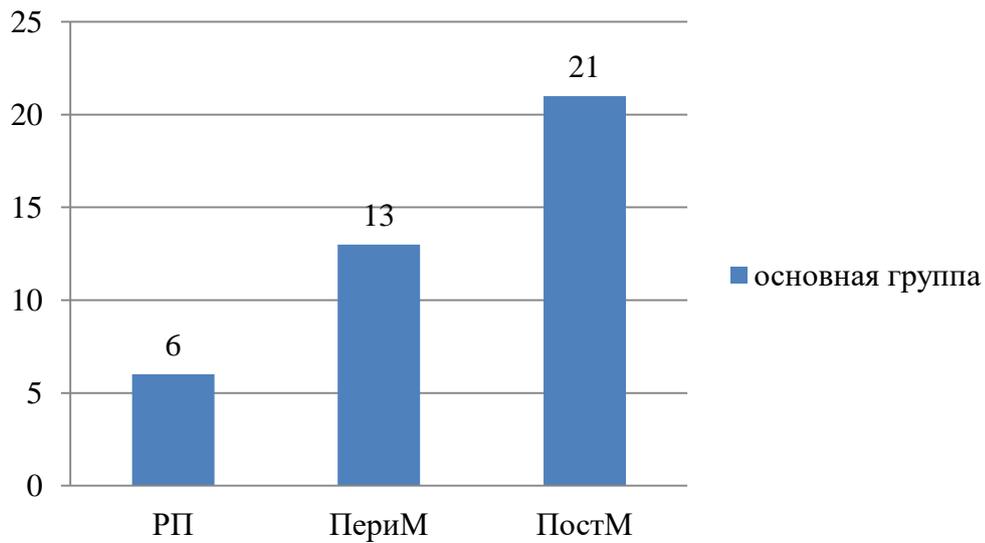


Рисунок 14 – Доля больных, имеющих уровень эстрадиола ниже референсных значений в основной группе (абс.).

Обнаруженные различия свидетельствуют о гормональных нарушениях, а именно о снижении уровня эстрадиола ниже пороговых значений для данной возрастной категории. Данные выводы подтверждаются результатами исследований других авторов [Elewaily M.I., 2021].

Уровни остальных гормонов (тестостерон, СТГ, ФСГ и кортизол) у женщин с осложненной ЯБ в данном исследовании оказались в пределах нормальных значений (таблица 17).

Таблица 17 – Уровень основных гормонов в основной группе больных (Me, Q25–Q75)

Параметр / периоды жизни	Основная группа (n = 113)		
	РП (n = 68)	ПериМ (n = 24)	ПостМ (n = 21)
Тестостерон (0–3,1 нмоль/л)	0,37 (0,26–0,44)	1,02 (0,7–1,8)	0,63 (0,22–0,79)
СТГ (< 7 нг/мл)	1,92 (0,84–2,20)	1,6 (0,88–2,33)	1,93 (1,58–2,88)

продолжение таблицы 17

ФСГ, мМЕ/мл (детородный возраст – 1,3–20, климактерический возраст, постменопауза –20–100)	10,2 (9,09–11,34)	31,1 (21,90–36,33)	64,1 (61,14–72,90)
Кортизол (190–690 нмоль/л)	347,7 (319,7–375,7)	348,6 (323,1–375,9)	462,5 (367,6–547,2)

Примечание для таблицы 17: РП – репродуктивный период, ПериМ – перименопауза, ПостМ – постменопауза, СТГ – соматотропный гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Проанализировав данные, можно утверждать, что детальное понимание процессов язвообразования требует проведения тщательного анализа не только анамнеза и результатов стандартных исследований, но и определения целевых уровней основных гормонов. Отклонение результатов исследования от референсных значений является показанием к коррекции гормонального статуса для уменьшения влияния гуморального фактора язвообразования на слизистую оболочку ЖКТ.

4.3 Прогнозирование вероятности развития осложнений язвенной болезни с помощью искусственной нейронной сети

В рамках диссертационного исследования нами была разработана искусственная нейронная сеть для прогнозирования вероятности развития осложненной язвенной болезни (свидетельство о государственной регистрации базы данных «Реестр пациентов с осложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки» №RU2024620477 от 30.01.2024).

Необходимые для исследования данные были получены из электронных историй болезней пациентов с язвенной болезнью (РМИАС РБ), проходивших лечение в ГБУЗ РБ ГKB № 8, 13, 18 г. Уфы за период 2012–2022

гг. Для формирования базы данных (датасет) были использованы результаты исследования значимых клинико-диагностических признаков осложненного течения ЯБ. Были выбраны наиболее значимые признаки заболевания: возраст, пол, интенсивность боли по шкале ВАШ (от 1 до 10), наличие осложнений ЯБ в анамнезе, тяжесть состояния при поступлении, локализация язвы, размер и глубина язвы (язв), хеликобактерионосительство (*Helicobacter pylori*), наличие сопутствующих заболеваний, вид осложнения и другие. База данных для датасета представлена на рисунке 15. Кроме того, дополнительно при прогнозировании вероятности развития осложнений язвенной болезни учитывались результаты молекулярно-генетического и гормонального исследований.

Age (возраст)	Sex (пол)	Pain (интенсивность боли по шкале ВАШ)	Disease (Наличие осложненной язвенной болезни в анамнезе)	Severity (тяжесть состояния при поступлении)	Location (Локализация язвы)	Hp (хеликобактерионосительство)	Size (размер язвы)	Concomitant (наличие сопутствующих заболеваний)	Complication (вид осложнения)
36	Женский	1-5 баллов	нет	среднетяжелое	двенадцатиперстная кишка	обнаружен	до 1 см	нет	без осложнений
60	Женский	1-5 баллов	нет	среднетяжелое	желудок	обнаружен	до 1 см	нет	без осложнений
62	Женский	5-10 баллов	есть	тяжелое	желудок	обнаружен	более 1 см	нет	кровотечение
79	Мужской	5-10 баллов	есть	среднетяжелое	желудок	обнаружен	более 1 см	нет	кровотечение
54	Женский	5-10 баллов	есть	среднетяжелое	желудок	обнаружен	более 1 см	нет	кровотечение
32	Мужской	5-10 баллов	есть	среднетяжелое	двенадцатиперстная кишка	обнаружен	более 1 см	нет	кровотечение
46	Женский	1-5 баллов	нет	среднетяжелое	желудок	обнаружен	до 1 см	нет	без осложнений

Рисунок 15 - База данных для датасета (фрагмент).

Предварительно датасет был обработан библиотекой Pandas, в результате чего были отобраны в случайном порядке 780x3 случаев. Из них 780 случаев – без осложнений, 1 560 случаев – с осложненными формами ЯБ. Для корректного обучения нейронной сети крайне важным является фактор равномерности обучающей выборки. Распределение больных по возрастному половому признаку и локализации язвы представлено на рисунке 16.

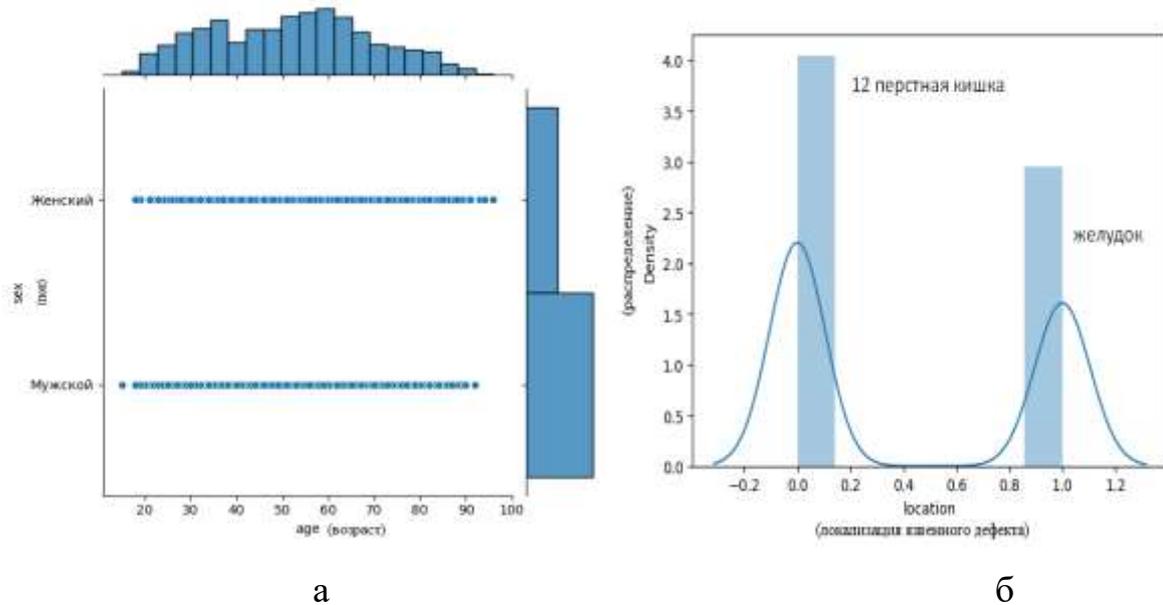


Рисунок 16 – Распределение больных по возрастно-половому признаку (а) и локализации язвенного дефекта (б).

Отмечается превалирование случаев обнаружения язвы двенадцатиперстной кишки. Исходя из рисунка 16, можно сделать вывод о том, что датасет является неравномерным, что не является критическим фактором, но может повлиять на итоговую точность нейронной сети.

Выборка из 2340 случаев была разбита методом «случайного перемешивания» на обучающую и проверочную группы в соотношении 4:1 (80 % – обучающая, 20 % тестовая). Распределение выборки показано на рисунке 17.

```

▶ from sklearn.model_selection import train_test_split
x_train, x_test, y_train, y_test = train_test_split(X, Y, test_size=0.2, shuffle=True)
y_train = utils.to_categorical(y_train, 3)
y_test = utils.to_categorical(y_test, 3)
print(x_train.shape, 'размер обучающей выборки')
print(x_test.shape, 'размер тестовой выборки')
print(y_train.shape, 'размер проверочных значений обучающей выборки')
print(y_test.shape, 'размер проверочных значений тестовой выборки')

(1872, 9) размер обучающей выборки
(468, 9) размер тестовой выборки
(1872, 3) размер проверочных значений обучающей выборки
(468, 3) размер проверочных значений тестовой выборки

```

Рисунок 17 – Распределение выборки.

Обучение нейронной сети производилось на 1872 (80%) случаях лечения осложненных и неосложненных форм ЯБ. Для проектирования

нейронной сети был выбран фреймворк Keras, который был реализован в среде Google Colab с использованием языка Python, фреймворков Pandas, NumPy, Seaborn, SkLearn (Рисунок 18а). Была выбрана архитектура полносвязной НС (Рисунок 18б).

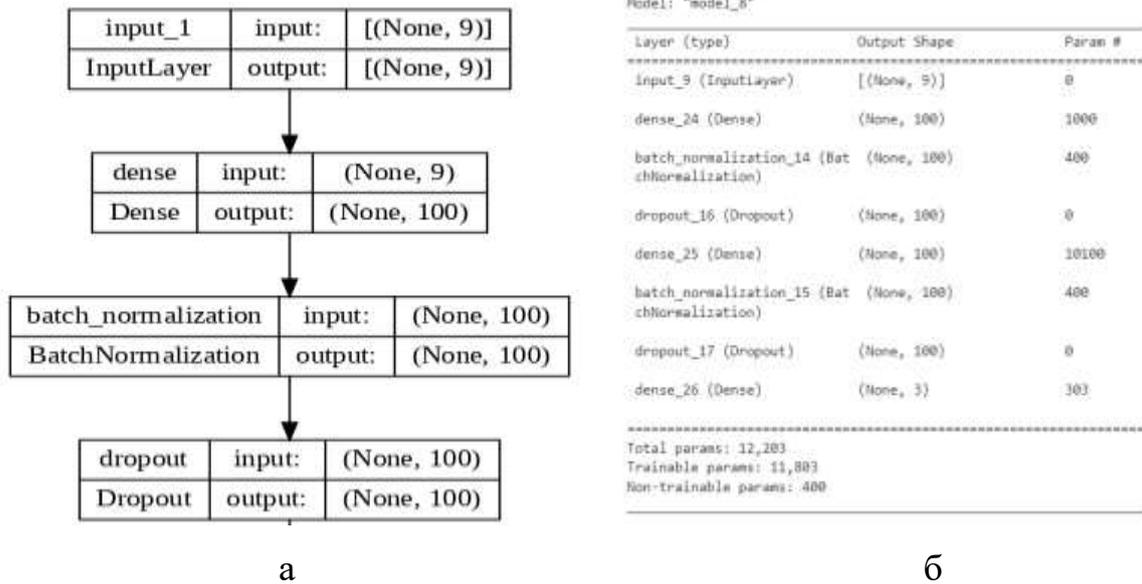


Рисунок 18 – Проектирование (а) и архитектура (б) нейронной сети
Обучение осуществлялось на 100 эпохах (Рисунок 19).

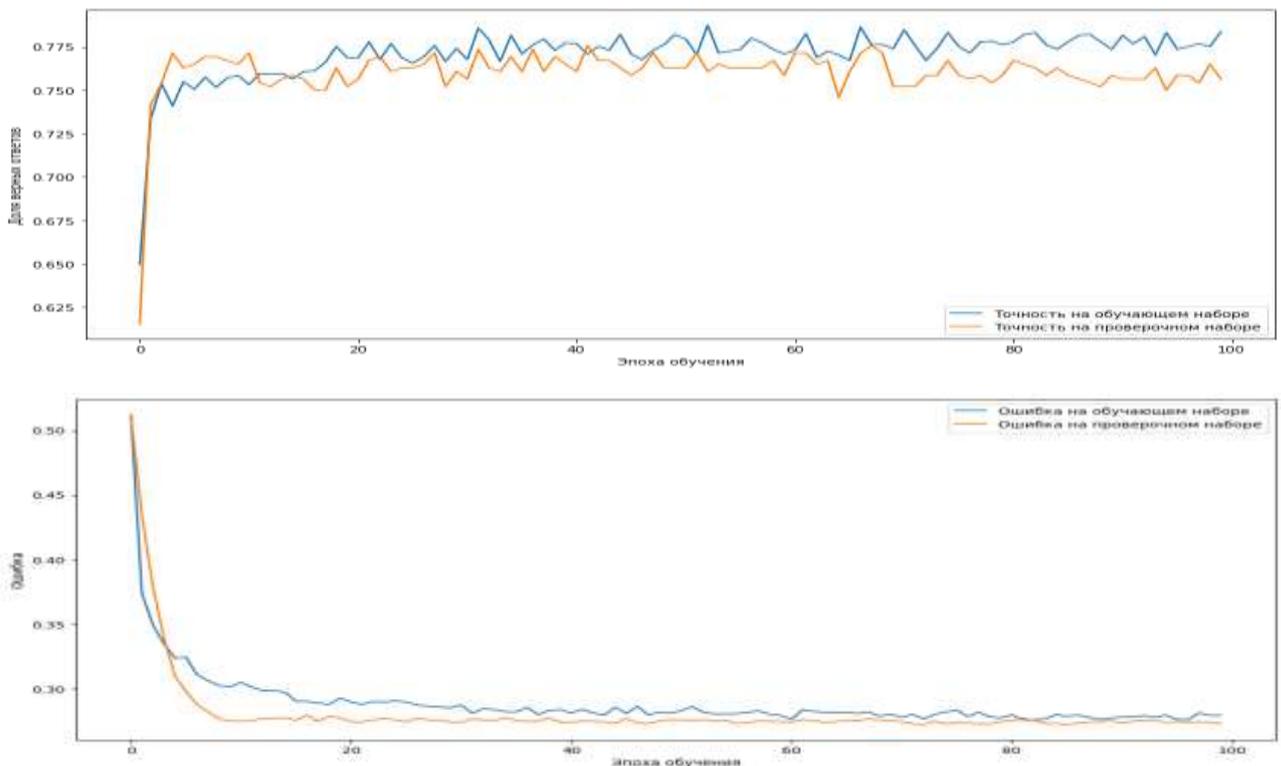


Рисунок 19 – Процесс обучения нейронной сети.

Установлено, что метод нейросетевого прогнозирования характера клинического течения язвенной болезни позволяет достоверно определить риск возникновения осложнений с чувствительностью 73 %, специфичностью 80 % и точностью метода 78,21 %, что служит основой для проведения скрининговых исследований. Данная прогностическая нейронная сеть может быть использована в различных медицинских организациях, в которых оказывается лечебно-профилактическая помощь пациентам с язвенной болезнью (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки. Программа позволит врачам ускорить диагностику осложненной ЯБ и уменьшить время, затрачиваемое на оказание медицинской помощи, а также улучшить результаты лечения больных, находящихся в группе высокого риска по развитию осложнений ЯБ.

Исходя из исследования, можно отметить, что работа с датасетом, а именно его увеличение и улучшение его равномерности данных ведёт к увеличению точности нейронных сетей. Согласно полученным в ходе обследования и лечения данным, наиболее значимые параметры были выведены в окно опроса в веб-интерфейсе. Пример использования искусственной нейронной сети изображен на рисунке 22.

Уровень эстрадиола, пг/мл (введите)
16

Уровень тестостерона, нмоль/л (введите)
4,5

Уровень соматотропного гормона, нг/мл (введите)
5

Уровень фолликулостимулирующего гормона, мМЕ/мл (введите)
20

Уровень кортизола, нмоль/л (введите)
380

ОТВЕТИТЬ

Результат

Имеется высокий риск развития осложненной язвенной болезни. Рекомендуется проведение комплексной терапии с назначением лекарственных препаратов, проведение широкого круга различных мероприятий: соблюдение диетического питания, прекращение курения и злоупотребление алкоголем, отказ от приема препаратов, обладающих ulcerogenicным действием, соблюдение режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение. Наличие гормональных нарушений требует заместительной гормональной терапии. При выраженном болевом синдроме, больших и гигантских размерах язв, необходимости дообследования с целью верификации диагноза, тяжелых сопутствующих заболеваниях рекомендуется госпитализация.

Рисунок 22 – Пример прогнозирования риска развития осложнений

В ходе анализа поступивших данных искусственная нейронная сеть выдает два варианта прогноза:

1. Имеется низкий риск развития осложненной язвенной болезни. Рекомендуется проведение комплексной терапии с назначением лекарственных препаратов, проведение широкого круга различных мероприятий: соблюдение диетического питания, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, отказ от приема препаратов, обладающих ульцерогенным действием, соблюдение режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение. В стадии ремиссии рекомендуется диспансерное наблюдение с целью профилактики обострений заболеваний и своевременной терапии.

2. Имеется высокий риск развития осложненной язвенной болезни. Рекомендуется проведение комплексной терапии с назначением лекарственных препаратов, проведение широкого круга различных мероприятий: соблюдение диетического питания, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, отказ от приема препаратов, обладающих ульцерогенным действием, соблюдение режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение. Наличие гормональных нарушений требует заместительной гормональной терапии. При выраженном болевом синдроме, больших и гигантских размерах язв, необходимости дообследования с целью верификации диагноза, а также при тяжелых сопутствующих заболеваниях рекомендуется госпитализация.

По совокупности анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей нейронная сеть поможет предположить доклинические нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Программа не является инструментом замены рутинных исследований при проявлении той или иной симптоматики, однако позволяет стратифицировать пациента к группе высокого, либо низкого риска уровня осложнений, помогает провести более углубленное мониторирование состояния пациента и определить стратегии дальнейшего лечения.

ГЛАВА 5 ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Данная глава диссертации представляет собой основные методы оптимизации консервативного и хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с учетом этиопатогенетических особенностей и факторов язвообразования.

Учитывая то, что у большинства больных с осложненным течением язвенной болезни наблюдается длительный язвенный анамнез и дисфункция гормонов, пути оптимизации консервативного и хирургического лечения язвенной болезни, по нашему мнению, возможны в следующих направлениях:

- 1) разработка дифференцированного подхода к медикаментозному лечению женщин с язвенной болезнью, имеющих генетическую предрасположенность и нарушение гормонального профиля;
- 2) оптимизация хирургического лечения осложненной язвенной болезни.

5.1 Дифференцированная консервативная терапия

В настоящее время консервативная терапия язвенной болезни проводится по стандартным протоколам лечения, предусматривающим применение ингибиторов протонной помпы и эрадикационную терапию (Essadik A., 2015). Многие авторы отмечают возросшее количество осложненных случаев язвенной болезни, причиной которой является антибиотикорезистентность [167]. Так, согласно положениям Маастрихт V Флорентийского консенсуса (2022 г.) резистентность к кларитромицину составляет 30 % в Италии и Японии, 40 % в Турции, 50 % в Китае.

Нами были изучены вопросы дифференцированного консервативного лечения больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а именно вопросы дифференцированного подхода к выбору метода лечения с учетом клинических, патогенетических и индивидуальных особенностей. В связи с этим был исследован выбор базисной терапии, медикаментозных, физиотерапевтических и иных методов при лечении больных, имеющих генетическую предрасположенность и нарушение гормонального профиля.

В качестве определяющих критериев дифференцированной консервативной терапии выделены: повышенный уровень экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155, дисбаланс половых гормонов. Алгоритм выбора медикаментозной терапии представлен на рисунке 23.

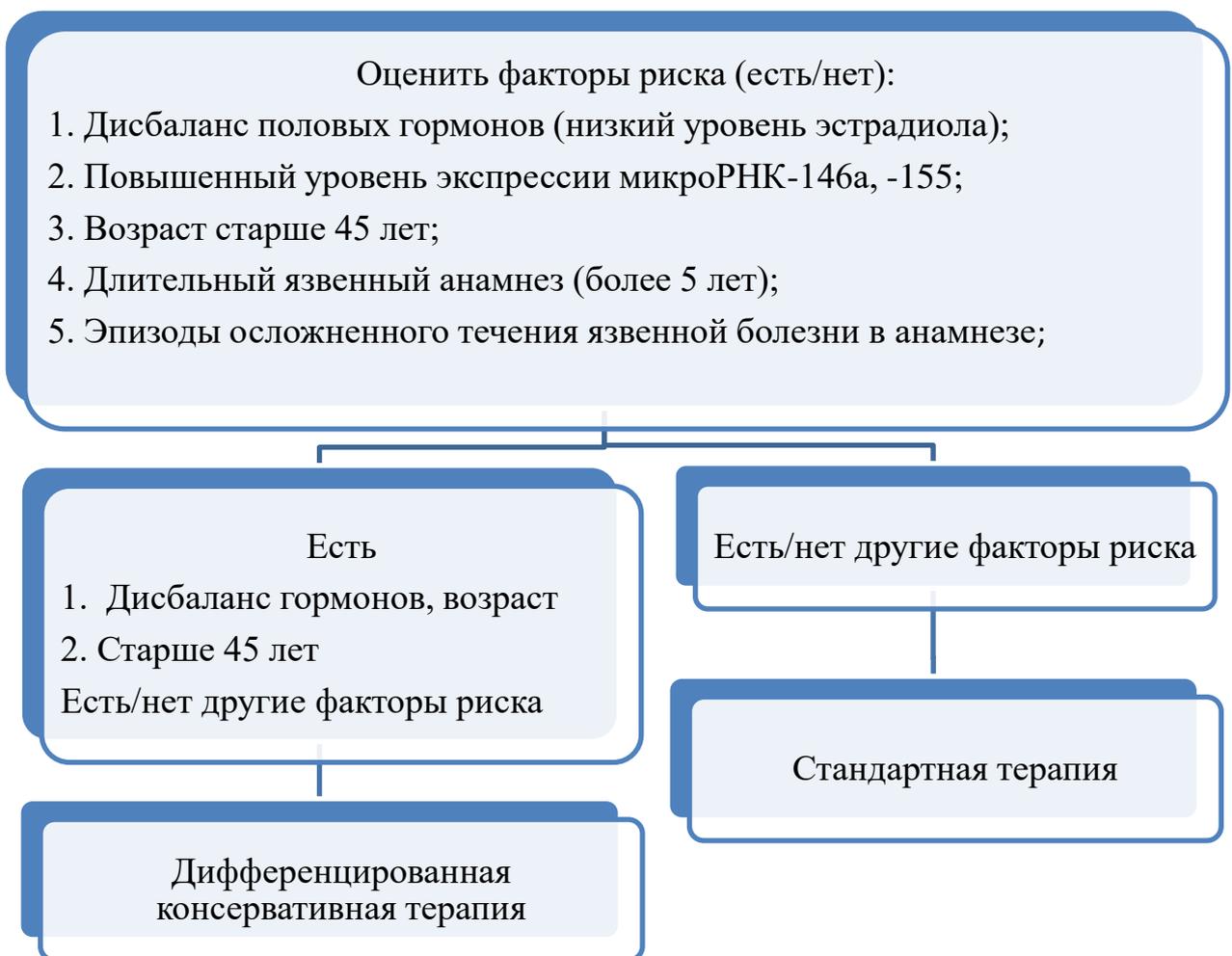


Рисунок 23 – Алгоритм выбора дифференцированной медикаментозной терапии

В случае выбора дифференцированной терапии в качестве базисного лечения рекомендуется применять квадротерапию в сочетании с гормонотерапией. Выбор квадротерапии основывается на следующих соображениях. Известно, что классическая трехкомпонентная схема, включающая применение ингибитора протонной помпы и два антибактериальных препарата, вызывает быстрое уменьшение симптомов болезни, удобна в приеме и имеет малое количество побочных эффектов. Однако формирование двойной резистентности к кларитромицину и распространение обсемененности хеликобактерной инфекции диктует необходимость использования четырехкомпонентной терапии, успех которой был продемонстрирован в клинической практике (Алипова А.И., 2021; Essadik A., 2015).

Преимуществами четырехкомпонентных схем являются: высокая эффективность в отношении хеликобактерной инфекции у пациентов с резистентными формами язвенной болезни; предупреждение развития устойчивости хеликобактерной инфекции к антибиотикам; снижение кислотопродукции и быстрое заживление язвенного дефекта. Данная схема лечения предполагает прием большого количества препаратов и постоянный контроль за выполнением врачебных рекомендаций (Зорик В.В., Карпиди Г.К. и др., 2019).

В зависимости от вида осложнения и проведенного ранее лечения рекомендуемая дифференцированная консервативная терапия:

1. Больным с язвенной болезнью, осложненной кровотечением, и также имеющим дисфункцию гормонов, а именно низкий уровень эстрадиола, после эндоскопической остановки кровотечения необходимо ввести ингибиторы протонной помпы внутривенно (болюсно) в стандартной дозе. В настоящем исследовании вводили 160 мг омепразола с последующей поддерживающей инфузией препарата (в дозе 8 мг/ч) в течение 72 ч. На 3-и сутки был осуществлен перевод пациента на пероральный прием препарата в стандартной дозе (40 мг). Также больным проводилась эрадикационная

терапия (Де-Нол, 120 мг 4 раза в день; тетрацилин, 500 мг 4 раза в день; метронидазол, 500 мг 3 раза в день) на протяжении 10 суток. Выбор гормонального лечения у больных в постменопаузе зависел от типа нарушений менструальной функции (гипоэстрогенный тип), результатов гистологического исследования эндометрия, сопутствующей гинекологической и соматической патологий. Для коррекции гормональных нарушений в перименопаузе у больных из основной группы применялись препараты-аналоги натуральных гормонов – циклическая гормонотерапия 17 β -эстрадиолом 1 мг в сочетании с дидрогестероном 10 мг (Фемостон, Нидерланды). Больным периода постменопаузы применялась гормонотерапия 17 β -эстрадиолом 1 мг в сочетании с дидрогестероном 5 мг (Фемостон конти, Нидерланды). Назначение и контроль динамики лечения больных проводилось совместно с гинекологами ГБУЗ РБ ГКБ № 8.

2. Больным после радикального оперативного лечения осложнений в раннем послеоперационном периоде рекомендуется внутривенное введение ингибиторов протонной помпы в стандартной дозе, а также коррекция гормональных нарушений.

3. Больным после органосохраняющих оперативных вмешательств рекомендуется применять квадротерапию в стандартных дозах совместно с коррекцией гормональных нарушений.

Эффект проведенной дифференцированной консервативной терапии оценивали по следующим показателям: по срокам рубцевания язвенного дефекта (по ФЭГДС до и после проведения терапии через 3-4 недели), клинически по срокам купирования симптомов заболевания (боли в области эпигастрия, тошнота, изжога) и др.

Одним из критериев эффективности терапии служили сроки рубцевания язвы по данным ФЭГДС. Дефект слизистой оболочки располагался у 47 (41,5%) из основной и 95 (47,2 %) больных из контрольной группы в области желудка. У 53 (46,9 %) больных из основной и 87 (43,2 %) больных из контрольной группы в области двенадцатиперстной кишки. Сочетанные

формы встречались у 13 женщин (11,5 %) из основной группы и 19 женщин (9,4 %) из контрольной. В обеих группах размеры язв были в пределах от 0,3 до 3,4 см. Изменение размера язв до и после лечения по результатам ФЭГДС представлено в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты консервативного лечения больных в сравниваемых группах

Показатели	Основная группа (n = 113)		Контрольная группа (n = 201)		Уровень значимости, p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Средний размер язв, см (M ± SD)	1,19 ± 0,21	0,36 ± 0,31	1,22 ± 0,18	0,53 ± 0,44	t = 2,370 p = 0,019
Сроки эпителизации, дни (M ± SD)	13,9 ± 7,55		18,2 ± 6,94		t = 3,153 p = 0,002
Сроки купирования болевого синдрома, дни (M ± SD)	5,0 ± 3,68		7,11 ± 4,49		t = 2,600 p = 0,011
Сроки купирования диспепсического синдрома, дни (M ± SD)	6,9 ± 5,33		9,1 ± 6,37		t = 1,989 p = 0,049
Обсемененность <i>Helicobacter pylori</i>	56 (100 %)	3 (5,3 %)	55 (96,4 %)	10 (15,7 %)	$\chi^2 = 3,01$ p = 0,083

Таким образом, применение дифференцированной терапии ЯБ приводит к более раннему купированию болевого и диспепсического синдромов, активации и ускорению репаративных процессов в основной группе по сравнению с контролем.

После устранения обострения язвенной болезни лечение больных из группы высокого риска развития осложнений ЯБ в весенне-осеннее время года необходимо проводить курсы профилактического (противорецидивного) лечения для профилактики рецидивов и осложнений заболевания. Прием

гормональных препаратов продолжить под наблюдением гинеколога по месту жительства.

Пример клинического применения разработанного алгоритма дифференцированной консервативной терапии приведен ниже.

Клинический пример. Больная А., 66 лет, поступила в хирургическое отделение ГБУЗ РБ ГКБ № 8 г. Уфы с жалобами на боли в эпигастрии, тошноту, рвоту, головокружение и общую слабость. Из хронических заболеваний отмечает ранее установленную язвенную болезнь желудка и хронический холецистит.

Вышеперечисленные жалобы наблюдались в течение 2 часов. Самостоятельно принимала антациды и обезболивающие. В связи с появлением рвоты и отсутствием положительной динамики вызвала скорую медицинскую помощь и была госпитализирована в ГБУЗ РБ ГКБ № 8 для дальнейшего обследования и лечения.

При осмотре состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы бледно-розовые. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. В легких везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. АД 130/80 мм рт. ст., ЧСС – 64 уд/мин. При пальпации живота отмечается умеренная болезненность в эпигастральной области. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптомов раздражения брюшины нет. Физиологические отправления не нарушены.

Per rectum: при внешнем осмотре области ануса без патологических образований, сфинктер в нормотонусе, на расстоянии 6 см от ануса патологических образований, нависания стенок, болезненностей не выявлено, ампула пустая, на перчатке стул черно-коричневого цвета.

Данные клинического анализа крови: гемоглобин 101 г/л, эритроциты $4,34 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты 351×10^9 /л, СОЭ 44 мм/ч, MCV 84,0 фл, MCH 26,2 пк, MCHC 31,3 г/дл, гематокрит 36 %. Биохимический анализ крови: общий билирубин 10,6 мкмоль/л, общий белок 67,5 г/л, глюкоза 5,5 ммоль/л, мочевины 6,4 ммоль/л, креатинин 106,3 мкмоль/л.

Коагулограмма: ПТВ 17,3", фибриноген 4,2 г/л. По результатам лабораторных исследований выявлена железодефицитная анемия легкой степени тяжести, ускорение СОЭ.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, патологических изменений не выявлено. По ФЭГДС в антральном отделе желудка по передней стенке определяется средней глубины язва размерами 1,0*1,5 см, на дне сгустки крови. Заключение: язва антрального отдела желудка, состоявшееся кровотечение по Форрест 2В.

Диагностика инфекции *Helicobacter pylori* осуществлена с помощью Хелпил-теста во время проведения ФЭГДС, при этом отмечена высокая активность Нр. Были проведены генетическое и гормональное исследования. По результатам молекулярно-генетического исследования у больной выявлены повышенные уровни экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155. Уровень эстрадиола оказался ниже нормального значения для данной возрастной категории.

Таким образом, больной диагностирована язвенная болезнь желудка, язва антрального отдела желудка средних размером (1,0*1,5 см). Состоявшееся кровотечение по Форрест 2В. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести. По разработанному алгоритму больная была отнесена к группе больных с высоким риском развития осложнений (рецидива) язвенной болезни. В соответствии с алгоритмом ей была назначена консервативная терапия. Для уменьшения выраженности побочных эффектов антибактериальной терапии больной были назначены пробиотики (Максилак, по 1 таб. 1 раз в день).

Лечение больная переносила хорошо, осложнений со стороны других органов и систем не выявлено. После начала лечения на 3-и сутки больная отметила уменьшение тошноты, снижение интенсивности болей в животе. На 18-е сутки выполнена контрольная ФЭГДС, по данным которой язвенный дефект эпителизировался с образованием белого рубца. Больная выписалась в удовлетворительном состоянии. Для профилактики развития обострений ЯБ

и развития осложнений было рекомендовано в случае появления характерных для ЯБ симптомов начать прием антисекреторных препаратов в стандартной дозе (2 раза в день в течение 2 недель). Спустя 1 месяц после лечения больная была приглашена на контрольное обследование. Контрольное обследование состоялось своевременно. Во время него для оценки успешности эрадикационной терапии был применен дыхательный уреазный тест. Результат обследования ($< 0,3$) показал отсутствие инфицированности Нр.

Данный пример показывает высокую эффективность подбора схемы лечения согласно алгоритму дифференцированной медикаментозной терапии.

5.2 Оптимизация хирургического лечения осложненной язвенной болезни

Хирургическое лечение язвенной болезни в каждом случае должно рассматриваться индивидуально. При определении показаний к операции, вида и техники оперативного вмешательства должны учитываться такие особенности, как характер болевого синдрома, длительный анамнез заболевания, прогрессирующее течение, эпизоды осложненных случаев в анамнезе, состояние гормонального статуса, наличие или отсутствие осложнений на данном этапе, тяжесть состояния больного, вид осложнений и эффективность ранее проведенной консервативной терапии. Достижению данной цели посвящена текущая глава диссертации.

Нами разработаны и внедрены в практику следующие изобретения: наконечник для аспирации биологических жидкостей (патент РФ на изобретение № 2797113 C1 RU от 31.05.2023), наконечник для аспирации биологических жидкостей эндоскопический (патент РФ на изобретение № 2797115 C1 RU от 31.05.2023), коннектор для аспирационных трубок (патент РФ на изобретение № 2793539 C1 RU от 04.04.2023).

Коннектор для аспирационных трубок состоит из прямоугольного

металлического корпуса с закругленными краями и продольной полукруглой выемкой для фиксации к анестезиологической дуге. По боковым частям прямоугольного корпуса, параллельно и свободно от выемки, располагается по два штуцера с наружной резьбой, предназначенных для присоединения аспирационных трубок. С одной стороны металлического корпуса, рядом со штуцерами имеется специальное отверстие для струбцины. Часть струбцины с наружной резьбой у основания и полукруглой шайбой располагается в продольной полукруглой выемке металлического корпуса. Другая часть – располагается параллельно аспирационным трубкам и включает рукоятку с рычагами. Данный механизм позволяет прочно фиксировать коннектор к анестезиологической дуге. Соответствующая сторона металлического корпуса содержит круглый полый фиксатор для трубок из тонкой металлической пластины, располагающийся под углом 45° , фиксированный к корпусу двумя винтами. Данная часть коннектора скрыта под тонким слоем металлической пластины, располагающейся параллельно и по направлению штуцеров (Рисунок 24).



Рисунок 24 – Коннектор для аспирационных трубок

Предлагаемый коннектор для аспирационных трубок был использован во время операции по ушиванию прободной язвы желудка у пациента В в

ГБУЗ РБ ГКБ № 8 г. Уфы. До начала операции коннектор для аспирационных трубок, описанный выше, был зафиксирован на анестезиологической дуге так, что дуга находилась в продольной полукруглой выемке, а трубка была опущена до предела. При этом полукруглая шайба плотно соприкасалась с дугой, ограничивая тем самым перемещение коннектора. С обеих сторон коннектора к штуцерам были присоединены аспирационные трубки. После произведенного лапаротомного доступа, ревизии органов брюшной полости и обнаружения свободной жидкости между петлями кишечника и в боковых карманах живота в операционную рану был установлен аспиратор для удаления биологических жидкостей. Во время использования аспиратора коннектор для аспирационных трубок удерживал аспирационные трубки и обеспечивал сохранение стерильности операционной раны. Инструмент был использован на этапе санации органов брюшной полости при эвакуации содержимого брюшной полости. Продолжительность использования 25 мин. В ходе санации брюшной полости получено 500 мл серозного отделяемого.

Наконечник для аспирации биологических жидкостей, в свою очередь, содержит съемный полый корпус из медицинской стали цилиндрической формы с отверстием на торцевом конце и размещенную внутри корпуса аспирационную трубку, которая выполнена заодно со штуцером под шланг отсасывателя, отличающийся тем, что на торцевом конце аспирационной трубки сделаны верхушечное и два боковых отверстия. При этом на торцевом конце съемного полого корпуса из медицинской стали выполнено 48 боковых отверстий и одно концевое отверстие, а на противоположном конце корпус из медицинской стали снабжен резьбовым соединением для фиксации к внутренней резьбе штуцера аспирационной трубки. Боковые отверстия аспирационной трубки имеют диаметр 0,3 см, верхушечное отверстие аспирационной трубки – 0,4 см; концевое отверстие корпуса – 0,18 см, боковые отверстия корпуса – 0,2 см (Рисунок 25).



Рисунок 25 – Наконечник для аспирации биологических жидкостей, в разобранном виде

Предлагаемый наконечник для аспирации биологических жидкостей был использован во время операции по ушиванию кровоточащей язвы желудка у пациента Г в ГБУЗ РБ ГKB № 8 г. Уфы. Инструмент был использован на этапе санации брюшной полости, продолжительность использования – 10 мин. В ходе санации брюшной полости эвакуировано 350 мл серозного-геморрагического отделяемого. В условиях операционной наконечник для аспирации биологических жидкостей показал хорошие функциональные возможности: герметичное соединение со шлангом аппарата для аспирации, быструю эвакуацию содержимого операционной раны. Закупорки наконечника биологическими тканями во время операции не наблюдалось.

Эндоскопический наконечник для аспирации биологических жидкостей при лапароскопических операциях, включающий аспирационную трубку с рукояткой, отличается тем, что аспирационная трубка снабжена съёмной головкой, включающей коаксиально расположенные осевой цилиндр и полуо

насадку из медицинской стали. На осевом цилиндре имеются боковое и верхушечное отверстия округлой формы, на противоположном конце цилиндра сделана резьба для соединения с насадкой и аспирационной трубкой, при этом на полый насадке из медицинской стали выполнены два боковых и одно верхушечное округлые отверстия и внутренняя резьба для соединения с осевым цилиндром (Рисунок 26).



Рисунок 26 – Эндоскопический наконечник для аспирации биологических жидкостей, в разобранном виде

Предлагаемый эндоскопический наконечник для аспирации биологических жидкостей был использован во время операции у пациента Д по поводу лапароскопической санации прободной язвы с разлитым гнойным перитонитом в ГБУЗ РБ ГКБ № 8 г. Уфы. Инструмент был использован на этапе санации брюшной полости, продолжительность использования – 35 мин. В ходе санации брюшной полости собрано 300 мл серозно-гнояного отделяемого. В условиях операционной эндоскопический наконечник для аспирации биологических жидкостей показал хорошие функциональные возможности: герметичное соединение со шлангом аппарата для аспирации,

быструю эвакуацию содержимого операционной раны. Закупорки наконечника биологическими тканями во время операции обнаружено не было.

В период с 2018 по 2022 гг. на базе ГБУЗ РБ ГKB № 8 г. Уфы было прооперировано 63 женщины с осложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с применением разработанных инструментов для санации и дренирования брюшной полости.

Непосредственные результаты оперативного лечения больных из основной группы в сравнении с контрольной группой представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Ближайшие результаты хирургического лечения

Показатели	Основная группа (n = 63)	Контрольная группа (n = 100)	Δ	Уровень значимости (p)
Средняя продолжительность операции, мин. (M ± SD)	84,3 ± 34,1	93,2 ± 21,9	8,9	t = 1,355 p = 0,049
Средняя кровопотеря, мл (M ± SD)	315,3 ± 93,1	420,5 ± 65,8	105,2	t = 5,690 p < 0,001
Средняя продолжительность госпитализации, койко-дни (M ± SD)	12,06 ± 4,86	13,57 ± 3,38	1,01	t = 1,569 p = 0,121
Послеоперационные осложнения, %	2 (5,8 %)	7 (17,5 %)	4 (11,7 %)	$\chi^2 = 1,362$ p = 0,244
Летальность, %	0	2 (5 %)	2 (5 %)	–

При анализе непосредственных результатов лечения в сравниваемых группах выявлено преимущество применения инструментов для санации и дренирования брюшной полости в основной группе. Нами получено статистически значимое снижение продолжительности операций на 8,9 мин. (p = 0,049), объема кровопотери во время оперативного вмешательства на

105,2 мл ($p < 0,001$), сроков госпитализации на 1,01 койко-день ($p = 0,419$), послеоперационных осложнений на 11,7 % ($p = 0,238$) и послеоперационной летальности (на 5 %).

Эффективность проведенного лечения была оценена с позиции принципов доказательной медицины с применением метода сопряженных, что можно увидеть в таблице 20 [Власов В.В., 2001].

Таблица 20 – Эффективность вмешательств внутри сравниваемых групп

Группа больных	Неблагоприятный эффект		Всего
	Был	Отсутствовал	
1. Основная	2 (А)	61 (Б)	63 (А + Б)
2. Контрольная	7 (В)	93 (Г)	100 (В + Г)

Риск неблагоприятного исхода в проспективной группе (P_1) составил:
 $P_1 = (2 / 63) * 100 = 3,1 \%$ (или 0,0318).

Риск неблагоприятного исхода после операции в ретроспективной группе (P_2) составил: $P_2 = (7 / 100) * 100 = 7,0 \%$ (или 0,07).

Абсолютное снижение риска неблагоприятного исхода (АСР) в первой группе составило: $АСР = P_1 - P_2 = 3,1 \% - 7,0 \% = - 3,9 \%$, отрицательное значение АСР свидетельствует о снижении риска на 3,9 %.

Относительный риск (ОР) неблагоприятного исхода – послеоперационного осложнения и его 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) составил: $ОР = [2 / (63)] / [7 / (100)] = 0,031 / 0,07 = 0,44$ [95 % ДИ (0,049; 1,625)].

Из представленных расчетов следует, что риск неблагоприятного исхода в группе, где применен разработанный хирургический инструментарий в комплексе с дифференцированной консервативной терапией приводит к снижению риска послеоперационных осложнений на 3,9 % по сравнению с ретроспективной группой и составляет 44 % от него (АСР).

Мы также рассчитали число пациентов (ЧП), которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, который переводит относительные величины в число больных: $ЧП = 1 / (0,031 - 0,07) = 25$

Отдаленные результаты лечения оценены с помощью шкалы Visik (см. Таблица 21).

Таблица 21 – Шкала оценки клинических результатов (модифицированная классификация Visik)

Результат	Послеоперационные расстройства
Отличный	Жалоб не предъявляет, диету не соблюдает, практически здоров. При объективном обследовании патологии не выявлено.
Хороший	Жалобы на кратковременные диспепсические расстройства, диету не соблюдает, трудоспособность полностью сохранена. При объективном обследовании умеренно выраженные явления гастродуоденита. Практически здоров.
Удовлетворительный	Жалобы на резко выраженные периодические боли, диспепсические расстройства, которые проходят после соответствующей диеты и медикаментозной терапии. Больной лечится амбулаторно и периодически стационарно. Умеренное снижение нормальной жизнедеятельности и физической трудоспособности.
Плохой	Операция не привела к выздоровлению. Больные продолжают страдать язвенной болезнью и ее осложнениями. Питание их значительно нарушено. Трудоспособность снижена.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных с

осложненной язвенной болезнью были оценены через год после выписки из стационара у 31 (91,1 %) больных из основной группы и сравнены с результатами 36 (90 %) больных из контрольной группы. Отдалённые результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Отдаленные результаты хирургического лечения больных с осложненной язвенной болезнью по модифицированной шкале Visik

Показатели	Основная группа (n = 31)	Контрольная группа (n = 36)
Отличный	6 (19,4 %)	4 (11,1 %)
Хороший	22 (70,9 %)	22 (61,1%)
Удовлетворительный	2 (6,5 %)	8(22,2 %)
Плохой	1 (3,2 %)	2 (5,6 %)

В отдаленном периоде состояние у 6 (19,4 %) больных из проспективной когорты оценено по шкале Visik как отличное: больные не предъявляли жалоб, по протоколам ФЭГДС – зажившая язва, трудоспособность сохранена. У 22 (70,9 %) больных состояние оценено как хорошее: больные чувствовали себя хорошо, жалоб не предъявляли, отмечалось быстрое восстановление трудоспособности. На контрольной ФЭГДС – зажившая язва, наблюдалась незначительная деформация пилородуоденального отдела без нарушения эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. У 2 (6,5 %) больных результаты оценены как удовлетворительные: они отмечали умеренную болезненность в эпигастрии, усиливающуюся при движениях, отрыжку, периодическую изжогу, незначительное снижение трудоспособности. На ФЭГДС наблюдались значительные рубцовые деформации пилородуоденального сегмента. У 1 (3,2 %) больной отдаленные результаты оценены как неудовлетворительные: больную часто беспокоили боли и чувство дискомфорта в эпигастрии,

усиливающиеся при малейших изменениях диеты, из-за чего больная была вынуждена соблюдать строгий режим питания и снизить физические нагрузки. На ФЭГДС у данной больной определялась рубцовая деформация с нарушением эвакуации в пилородуоденальном отделе.

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациентов из контрольной группы с осложненной язвенной болезнью желудка и ДПК по модифицированной шкале Visik показал, что 26 (72,2 %) больных имели отличный и хороший результаты (11,1 % и 61,1 % соответственно).

В целом в проспективной группе 90,3 % больных имели отличный и хороший результаты, в ретроспективной показатель был ниже на 18,1 % и составил 72,2 % ($z = 1,558$; $p = 0,119$), что свидетельствует об эффективности применяемых во время операций инструментов для санации и дренирования брюшной полости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с поставленными в работе задачами исследование было разделено на два этапа: ретроспективный анализ медицинской документации (контрольная группа) и проспективное когортное исследование (основная группа).

Этап I. Ретроспективный анализ медицинской документации хирургических отделений ГБУЗ РБ Городской клинической больницы № 8 г. Уфы произведен с 2012 по 2017 гг. На первом этапе исследования с целью определения значимых клинико-диагностических признаков осложненного течения заболевания нами был проведен анализ результатов обследования и лечения 201 женщин с осложненной ЯБЖ и ДП. Диагноз установлен на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных клинического осмотра, лабораторных анализов и инструментальных методов исследования.

Этап II. На втором этапе исследования проведено проспективное когортное исследование в период с 2018 по 2022 гг., в ходе которого было отобрано 113 женщин с осложненной ЯБ. Средний возраст больных в данной группе был равен $47,4 \pm 14,8$ лет. Критерии включения следующие: пациенты женского пола старше 18 лет с осложненной язвенной болезнью, наличие информированного согласия на исследование. Критерии исключения: пациенты мужского пола, возраст младше 18 лет, неосложненные формы заболевания, тяжелая (декомпенсированная) сопутствующая патология, отсутствие информированного согласия на исследование.

По видам осложнений в структуре преобладали кровотечения – 191 (60,8 %) больных, прободения – 62 (16,2 %), пенетрация – 30 (9,5 %), пилородуоденальный стеноз – 19 (6,1 %), сочетание пенетрации и прободения – 12 (3,8 %).

Язвенная болезнь встречалась преимущественно у женщин старше 40 лет (55,1 %), из них 23,2 % – в возрасте от 41 до 50 лет. Средний возраст больных $45,4 \pm 14,1$ лет. По локализации – с небольшой разницей преобладают больные с язвой желудка (48,5 %). У 43,2 % больных «язвенный» анамнез был непродолжительный, из них у 12,4 % он отсутствовал. Наибольшую долю составили больные, чей анамнез более 3 лет (56,8 %), из них у 7,6 % – более 10 лет.

Особенности клинического течения язвенной болезни у женщин изучались в различные возрастные периоды. Распределение женщин произведено согласно современной классификации стадий старения репродуктивной системы у женщин STRAW+10 (пересмотрена в 2011 г.). Больные с сохранной детородной функцией были отнесены в группу женщин репродуктивного периода. Женщины, имеющие вариабельный менструальный цикл (отличающийся более чем на 7 дней от нормального), пропущенные циклы (2 или более) и аменорею (интервал, составляющий 60 дней или более), составили группу больных периода перименопаузы. Женщины с аменореей более 1 года составили группу больных периода постменопаузы. При этом средний возраст наступления менопаузы был равен $52 \pm 5,7$ лет.

Было проведено комплексное обследование больных, включающее клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Специальные методы обследования больных включали определение уровней экспрессии микроРНК, анализ гормонального профиля.

Среди всех женщин, находившихся на стационарном лечении, у 175 (55,7 %) менструальная функция была сохранена. Из них, 107 (53,2 %) женщин из контрольной группы, 68 (60,1 %) из основной группы. У 85 (27,1 %) больных наблюдалась перименопауза. Из них 61 (30,3 %) женщин – из контрольной группы, 24 (21,2 %) – из основной. 54 (17,2 %) женщины находились в периоде постменопаузы, среди них 33 (16,4 %) женщины были из контрольной группы, а 21 (18,5 %) – из основной группы.

Типичные симптомы заболевания в виде сезонного усиления болезненности в эпигастрии и наличие диспептических симптомов наблюдались у 93,1 % женщин репродуктивного периода, у 89,4 % периода перименопаузы и 87,0 % постменопаузы. Атипичная симптоматика и отсутствие язвенного анамнеза стали причиной неправильного определения диагноза при поступлении в стационар у 31 (9,8 %) женщины, из них 22 (70,1 %) женщины – из контрольной группы, 9 (29,9 %) – из основной группы.

По видам осложнений, в структуре заболеваемости язвенной болезнью у женщин преобладали кровотечения – 191 (60,8 %) больных. Среди них, 118 (61,7%) больных из контрольной, 73 (38,2%) из основной групп. Эндоскопический гемостаз выполнен 86 (73,5%) больным. Он включал термический гемостаз (биполярную электрокоагуляцию, аргоноплазменную коагуляцию (АПК)) и механический гемостаз (эндоклипирование сосуда). В большинстве случаев гемостаз выполнен с помощью аргоноплазменной коагуляции (59,3%).

Эндоскопический гемостаз был неэффективен или имел временный эффект у 16 (18,6%) больных: 9 (10,4%) больным выполнен повторный эндоскопический гемостаз, 7 (8,1%) больных перенесли оперативное лечение. Из всего количества оперированных больных резекция желудка выполнена 5 (5,8%) больным.

Вторым по распространенности осложнением у женщин с язвенной болезнью стало - прободение. Всего пролечено 62 (19,7%) больных: 24 (38,7%) больных из основной группы, 38 (61,2%) больных из контрольной группы. Чаще всего прободные язвы встречались в двенадцатиперстной кишке (68,4%). 35 (56,4%) больным оперативное лечение выполнено лапароскопическим доступом. В связи с возникновением сложностей в ходе операции у 3 (5,7%) больных проведена конверсия.

В раннем послеоперационном периоде у 5 (8,1%) больных развилась несостоятельность швов анастомоза. Выполнена релапаротомия и ушивание несостоятельности. У больных, перенесших ушивание прободной язвы с

укреплением дефекта сегментом большого сальника на сосудистой ножке, несостоятельности не выявлено. Однако, у 2 (3,2%) больных из данной категории больных выявлены признаки ранней спаечной кишечной непроходимости.

Мы провели анализ экспрессии микроРНК-146а, микроРНК-155, микроРНК-29а, микроРНК-223 и микроРНК-200с с использованием ПЦР в режиме реального времени у 40 больных с осложненным течением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также у 50 больных с гастритом (19 – эрозивный, 31- поверхностный гастрит).

Уровень экспрессии микроРНК-146а был статистически значимо выше у пациентов при язвенной болезни желудка ($2,904 \pm 0,153$; $p\text{-value} < 0,0001$) и двенадцатиперстной кишки ($3,100 \pm 0,107$; $p\text{-value} = 0,0001$) по сравнению с уровнями экспрессии микроРНК-146а у пациентов с эрозивным и поверхностным гастритом ($2,465 \pm 0,151$; $1,823 \pm 0,123$; $p\text{-value} > 0,005$) (патент РФ на изобретение № 2823474 С1 RU от 23.07.2024; патент РФ на изобретение № 2829184 С1 RU от 30.10.2024).

Анализ уровня экспрессии микроРНК-155 также показал статистически значимое увеличение экспрессии у групп пациентов с язвенной болезнью желудка ($4,286 \pm 0,261$; $p\text{-value} = 0,0001$) и двенадцатиперстной кишки ($2,442 \pm 0,096$; $p\text{-value} = 0,0002$) по сравнению с группами сравнения ($1,995 \pm 0,071$ и $1,923 \pm 0,06$; $p\text{-value} > 0,05$) (патент РФ на изобретение № 2823477 С1 RU от 23.07.2024; патент РФ на изобретение №2829285 С1 RU от 30.10.2024).

Нами проведен анализ гормонального профиля женщин из основной группы ($n=113$), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ РБ ГКБ № 8 за период 2018–2022 гг. Установлено, что уровень эстрадиола в основной группе у женщин репродуктивного периода соответствует норме. В перименопаузе и постменопаузе уровень эстрадиола оказался ниже нормы – на $0,3$ пг/мл ($p = 0,049$) и на $2,1$ пг/мл ($p = 0,046$) соответственно. Уровни остальных гормонов (тестостерон, СТГ, ФСГ и кортизол) у женщин с осложненной ЯБ в данном исследовании оказались в пределах нормальных

значений.

В рамках диссертационного исследования нами была разработана искусственная нейронная сеть для прогнозирования вероятности развития осложненной язвенной болезни (свидетельство о государственной регистрации базы данных «Реестр пациентов с осложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки» №RU2024620477 от 30.01.2024). В результате введения датасета, создания и обучения модели нами создана искусственная нейронная сеть, позволяющая определять вероятность развития осложнений ЯБ. Установлено, что метод нейросетевого прогнозирования характера клинического течения язвенной болезни позволяет достоверно определить риск возникновения осложнений с чувствительностью 73 %, специфичностью 80 % и точностью метода 78,21 %, что служит основой для проведения скрининговых исследований.

Нами были изучены вопросы дифференцированного консервативного лечения больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а именно вопросы дифференцированного подхода к выбору метода лечения с учетом клинических, патогенетических и индивидуальных особенностей. В связи с этим был исследован выбор базисной терапии, медикаментозных, физиотерапевтических и иных методов при лечении больных, имеющих генетическую предрасположенность и нарушение гормонального профиля.

В качестве определяющих критериев дифференцированной консервативной терапии выделены: повышенный уровень экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155, дисбаланс половых гормонов. В случае выбора дифференцированной терапии в качестве базисного лечения рекомендуется применять квадротерапию в сочетании с гормонотерапией.

Одним из критериев эффективности терапии служили сроки рубцевания язвы по данным ФЭГДС. Дефект слизистой оболочки располагался у 47 (41,5%) из основной и 95 (47,2 %) больных из контрольной группы в области желудка. У 53 (46,9 %) больных из основной и 87 (43,2 %) больных из контрольной группы в области двенадцатиперстной кишки. Сочетанные

формы встречались у 13 женщин (11,5 %) из основной группы и 19 женщин (9,4 %) из контрольной. В обеих группах размеры язв были в пределах от 0,3 до 3,4 см. Применение дифференцированной терапии ЯБ привело к более раннему купированию болевого и диспепсического синдромов, активации и ускорению репаративных процессов в основной группе по сравнению с контролем.

Нами разработаны и внедрены в практику следующие изобретения: наконечник для аспирации биологических жидкостей (патент РФ на изобретение № 2797113 С1 RU от 31.05.2023), наконечник для аспирации биологических жидкостей эндоскопический (патент РФ на изобретение № 2797115 С1 RU от 31.05.2023), коннектор для аспирационных трубок (патент РФ на изобретение № 2793539 С1 RU от 04.04.2023).

В период с 2018 по 2022 гг. на базе ГБУЗ РБ ГKB № 8 г. Уфы было прооперировано 63 женщины из основной группы с осложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с применением разработанных инструментов для санации и дренирования брюшной полости.

Нами получено статистически значимое снижение продолжительности операций на 8,9 мин. ($p = 0,049$), объема кровопотери во время оперативного вмешательства на 105,2 мл ($p < 0,001$), сроков госпитализации на 1,01 койко-день ($p = 0,419$), послеоперационных осложнений на 11,7 % ($p = 0,238$) и послеоперационной летальности (на 5 %).

Отдаленные результаты хирургического лечения больных с осложненной язвенной болезнью были оценены через год после выписки из стационара у 31 (91,1 %) больных из основной группы и сравнены с результатами 36 (90 %) больных из контрольной группы. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациентов из контрольной группы с осложненной язвенной болезнью желудка и ДПК по модифицированной шкале Visik показал, что 26 (72,2 %) больных имели отличный и хороший результаты (11,1 % и 61,1 % соответственно).

В целом в основной группе 90,3 % больных имели отличный и хороший

результаты, в ретроспективной показатель был ниже на 18,1 % и составил 72,2 % ($z = 1,558$; $p = 0,119$), что свидетельствует об эффективности применяемых во время операций инструментов для санации и дренирования брюшной полости.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития осложненной язвенной болезни у женщин по результатам анализа клинического материала являются: длительный (более 5 лет) язвенный анамнез, возраст старше 40 лет (период менопаузы), локализация язвы в желудке.

2. Выявлена генетическая предрасположенность к осложненной язвенной болезни у женщин, имеющих повышенные уровни экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155. У 39,8 % женщин периода перименопаузы и постменопаузы с осложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки уровень эстрадиола ниже пороговых значений нормы 19,7 и 18,4 пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

3. Разработанная искусственная нейронная сеть позволяет прогнозировать развитие осложнений язвенной болезни у женщин на ранней стадии заболевания. Чувствительность, специфичность и точность прогнозирования характера клинического течения язвенной болезни искусственной нейронной сетью составила 73, 80 и 78,21 % соответственно, что позволяет выделять женщин с высокой группой риска развития осложнений язвенной болезни.

4. Разработанный алгоритм дифференцированного лечения для женщин из группы высокого риска развития осложнений язвенной болезни основан на оценке генетического фактора риска и коррекции гормональных нарушений свидетельствует о клинической эффективности в основной группе за счет снижения интенсивности болевого ($5,0 \pm 3,68$ день; $p = 0,011$), диспептического синдрома ($6,9 \pm 5,33$ день; $p = 0,049$), более ранней активация репаративных процессов с уменьшением сроков эпителизации ($13,9 \pm 7,55$ день; $p = 0,002$) и размера язв ($0,36 \pm 0,31$ см; $p = 0,019$).

5. Проведенный анализ методов эндоскопического гемостаза в сравниваемых группах позволяет сделать вывод, что наиболее перспективным представляется гемостаз комбинированными способами ((инъекционная терапия и биполярная коагуляция (14,2%), инъекционная терапия и клипирование сосуда (11,1%)). Учитывая результаты сравнительного анализа лечения прободной язвы, оптимальным является ушивание язвенного дефекта с укреплением сегментом большого сальника на сосудистой ножке. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с осложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки по модифицированной шкале Visik показал, что 90,3 % больных из основной группы имели отличный и хороший результаты, в контрольной показатель был ниже на 18,1 % и составил 72,2 % ($z = 1,558$; $p = 0,119$), что свидетельствует об эффективности применяемых во время операций инструментов для санации брюшной полости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с язвенной болезнью следует определять уровни экспрессии микроРНК-155, микроРНК-146а.

2. Для определения дальнейшей тактики лечения женщин с осложненной формой язвенной болезни рекомендуется определять уровень эстрадиола.

3. Для определения риска развития осложненных форм язвенной болезни и выбора дифференцированной медикаментозной терапии рекомендуется использовать разработанную искусственную нейронную сеть.

4. В лечении пациенток, имеющих генетические факторы риска в виде микроРНК-155, микроРНК-146а, а также низкий уровень эстрадиола в периоде перименопаузы и постменопаузы, рекомендуется основываться на разработанной дифференцированной медикаментозной терапии.

5. Для улучшения результатов оперативного лечения больных с осложненной формой язвенной болезни рекомендуется использовать разработанные наконечник для аспирации биологических жидкостей, эндоскопический наконечник для аспирации биологических жидкостей, коннектор для аспирационных трубок.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АПК – аргоноплазменная коагуляция
- АД – артериальное давление
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- Нр – *Helicobacter pylori*
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- СПВ – селективная проксимальная ваготомия
- ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ОЦК – объем циркулирующей крови
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- ИЛ – интерлейкин
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЯБ – язвенная болезнь
- ЯБЖ – язвенная болезнь желудка
- ФНО – фактор некроза опухоли
- СТГ – соматотропный гормон
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- АКТГ – адренокортикотропный гормон
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- НС – нейронные сети
- IL-1 – интерлейкин 1
- IL1RA – рецепторный антагонист интерлейкина 1
- IL-6 – интерлейкин 6

IL-8 – интерлейкин 8

IL8RA – рецепторный антагонист интерлейкина 8

IL-10 – интерлейкин 10

MMP-1 – матриксная металлопротеиназа 1

MMP-2 – матриксная металлопротеиназа 2

MMP-3 – матриксная металлопротеиназа 3

MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9

MMP-12 – матриксная металлопротеиназа 12

TIMP-2 – тканевый ингибитор матриксной

ТМБ – 3,3',5,5'-тетраметилбензидин

TNF – фактор некроза опухоли

MPO – миелопероксидаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашкин, В.М. Малые некодирующие РНК: биологическая роль и биомедицинское применение / В.М. Абашкин, О.Г. Дмитрук, Д.Г. Щербин // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 232–244.
2. Абдуллаев, Э.Г. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии : учебно-методическое пособие / Э.Г. Абдуллаев, В.В. Бабышин, А.Э. Абдуллаев. – Владимир : издательство ВлГУ, 2017. – 114 с.
3. Авдосьев, Ю.В. Методы интервенционной радиологии в комплексном лечении различных заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой / Ю.В. Авдосьев // Променева диагностика, променева терапия. – 2013. – № 3. – С. 38–45.
4. Адилова, З.У. Проблемы хирургии при сочетанных осложнениях язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / З.У. Адилова, З.Т. Хайдарова // European research: innovation in science, Education and technology : материалы конференции, Лондон, 20–21 июня 2019 года. – Лондон : Problems of science, 2019. – С. 110–112.
5. Акимов, В.П. Эволюция хирургической тактики при осложненной язвенной болезни: руководство / В.П. Акимов, Л.А. Левин, К.Г. Кубачев [и др.] // Острые хирургические заболевания органов брюшной полости. – Санкт-Петербург : Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. – С. 166–171.
6. Алиев, С.А. Лапароскопические технологии в хирургии перфоративных гастродуоденальных язв / С.А. Алиев, Э.С. Алиев // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 4. – С. 101–105.
7. Алиева, З.Г. Особенности клинического течения язвенной

болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / З.Г. Алиева, Н.В. Тимофеева, А.А. Шилова // Новая наука: Опыт, традиции, инновации. – 2015. – № 7, Ч. 2. – С. 31–33.

8. Алипова, А.И. Воздействие стрессовых факторов на желудочно-кишечный тракт / А.И. Алипова // Студент года 2021 : сборник статей II Международного учебно-исследовательского конкурса. – Петрозаводск : Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2021. – Т. 4. – С. 203–211.

9. Анализ современного состояния плановой хирургии язвенной болезни / В.А. Марийко, Н.Н. Романова, М.А. Кремьянский [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 4. – С. 24–29.

10. Андреев, Д.Н. Молекулярные механизмы антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* / Д.Н. Андреев // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 6. – С. 62–63.

11. Андреев, Д.Н. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет / Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 11. – С. 24–30.

12. Антонов, О.Н. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений: современное состояние проблемы (обзор литературы) / О.Н. Антонов, А.И. Черепанин, М.С. Синеокая // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2014. – № 2. – С. 20–25.

13. Ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с риском развития язвенной болезни в республике Башкортостан / А.Х. Нургалиева, Э.Х. Шаймарданова, И.М. Хидиятова. [и др.] // Генетика. – 2014. – Т. 50, № 12. – С. 1455–1465.

14. Ахметова, Д.Г. Устойчивость к антибиотикам *Helicobacter pylori*: обзор эпидемиологических тенденций и проблемы терапии / Д.Г. Ахметова, А.Ж. Балтабекова, А.В. Шустов // Русский медицинский журнал.

Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 7, Ч. 1. – С. 13–18.

15. Басиева, М.А. Статистический анализ распространённости осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на основе архивных данных / М.А. Басиева, Г.Г. Макиев, К.Х. Садыгова // Научный форум: Медицина, биология и химия : сборник статей по материалам XIX международной научно-практической конференции, 28 января – 8 февраля 2019 г. – Москва : Международный центр науки и образования, 2019. – С. 47–51.

16. Блащенко, С.А. Эндоскопические аспекты диагностики язвенной болезни желудка и ДПК у больных хирургического профиля / С.А. Блащенко, А.А. Супильников, Е.А. Ильина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 76–83.

17. Бобоев, К.Т. Значение гена PGC-1A (G/A) в диагностике язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / К.Т. Бобоев, М.У. Турсунова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. – № 2. – С. 36–38.

18. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение: учебное пособие / Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова, С.Н. Филимонов, И.А. Викторова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2014. – 159 с.

19. Болезнь Иценко-Кушинга: лабиринты диагностики / А.Р. Волкова, Г.В. Семикова, М.Е. Черная [и др.] // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – 2020. – Т. 27, № 3. – С. 97–105.

20. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. – Москва : Медиа-Сфера, 2001. – 392 с

21. Влияние нарушений системы гемостаза на рецидив язвенного гастродуоденального кровотечения / В.В. Зорик, Г.К. Карпиди, Л.Л. Зайцев, А.Н. Манжос // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – № 2. – С. 27–32.

22. Гадельшина, Н.И. Язвенная болезнь желудка у детей и

подростков в практике врача-гастроэнтеролога / Н.И. Гадельшина, О.П. Яковлева // Актуальные вопросы педиатрии : материалы научно-практической краевой конференции с международным участием, посвященной 95-летию городской детской клинической больницы № 3. – Пермь, 2018. – С. 52–56.

23. Гастродуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям / С.И. Пиманов, Е.В. Семенова, Е.В. Макаренко, Е.А. Руселик // *Consilium medicum*. – 2009. – Т. 11, № 8. – С. 13–20.

24. Гендерные особенности заболеваний желудочно-кишечного тракта / В.М. Суздалкина, К.В. Свиркина, Е.Н. Мокашева, Е.Н. Мокашева // *European journal of natural history. Biological sciences*. – 2022. – № 2. – С. 65–70.

25. Гололобов, Г.Ю. Прогнозирование осложнений язвенной болезни с помощью метода перекрёстной проверки / Г.Ю. Гололобов, А.А. Стамов, Э.Д. Мехдиев // Электронное научное издание Альманах Пространство и Время. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 15. 9

26. Гормональные аспекты резистентного течения язвенной болезни у мужчин / А.Г. Хасанов, М.А. Нуртдинов, Р.Я. Биганяков, У.М. Хабибуллин // *Успехи современного естествознания*. – 2015. – № 4. – С. 90–92.

27. Григорьев, К.И. Этиопатогенез и лечение с позиции педиатров / К.И. Григорьев, А.М. Запруднов, Л.А. Харитоновна // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2019. – № 1 (161). – С. 155–165.

28. Гуморальные предикторы формирования хронического гастродуоденита у детей / С.Х. Домбаян, И.В. Панова, А.А. Афонин, Т.А. Афолина // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 6. – С. 160–170.

29. Дибиров, М.Д. Выбор метода лечения пенетрирующих пилоробульбарных язв, осложненных кровотечением / М.Д. Дибиров,

О.Х. Халидов, В.К. Гаджимурадов // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2017. – № 1. – С. 48–51.

30. Ермолаев, В.Л. Общая хирургия. Оперативная хирургия. Анестезиология. Урология : учебное пособие / В.Л. Ермолаев, Е.П. Шурыгина, А.В. Столин. – Екатеринбург : ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2021. – 507 с.

31. Ефанов, А.В. Возможности системы последовательного непрерывного лечения и профилактики хирургических осложнений язвенной болезни / А.В. Ефанов // Академический журнал Западной Сибири. – 2015. – Т. 11, № 6. – С. 49–50.

32. Иванова, К.А. Традиционные взгляды на ульцерогенез в желудке и двенадцатиперстной кишке / К.А. Иванова // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 959–967.

33. Иванько, А.Ф. Нейронные сети: общие технологические характеристики / А.Ф. Иванько, М.А. Иванько, Ю.А. Сизова // Научное обозрение. Технические науки. – 2019. – № 2. – С. 17–23.

34. Изучение осложнений язвенной болезни желудка у мужчины пожилого возраста (клинический случай) / А.М. Морозов, К.И. Городничев, М.М. Муравлянцева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 93–98.

35. Иловайская, И.А. Поражение желудочно-кишечного тракта как проявление акромегалии / И.А. Иловайская // Терапия. – 2015. – № 4. – С. 40–46.

36. Инфекция *Helicobacter pylori*, как фактор риска рака органов пищеварения / А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, Е.Д. Миронова, Е.А. Огибенина // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 11. – С. 105–111.

37. Исламова, Е.А. Клинико-морфологические особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у мужчин и женщин /

Е.А. Исламова, Т.Е. Липатова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 575–579.

38. Исламова, Х.Т. Цитологическая диагностика инфекции *helicobacter pylori* у детей / Х.Т. Исламова // Здоровье и болезнь. – 2012. – № 6 (108). – С. 111–114.

39. Исследование уровня микроРнк *mir-155* в крови пациентов с хроническим лимфолейкозом и рh-негативными миелопролиферативными новообразованиями / М.А. Столяр, А.С. Горбенко, В.И. Бахтина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 258–264.

40. История открытия бактерии *Helicobacter pylori* / Д.С. Бордин, М.И. Шенгелия, В.А. Иванова, И.Н. Войнован // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 2. – С. 283–288.

41. Ит, К.М. Язвенная болезнь / К.М. Ит // Наука и образование сегодня. – 2021. – № 3 (62). – С. 69–75.

42. К истории хирургического лечения язвенной болезни / П.М. Богопольский, Н.Н. Крылов, Д.А. Балалыкин [и др.] // История медицины. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 333–350.

43. Канатбаева, А.А. Язвенная болезнь / А.А. Канатбаева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2013. – № 4, Ч. 1. – С. 94–95.

44. Катина, Е.Л. Прогностические факторы повторного образования полипов желудка после проведения эндоскопической полипэктомии / Е.Л. Катина, М.Р. Конорев // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 57–64.

45. Клиническая иммунология / В.А. Козлов, А.А. Савченко, И.В. Кудрявцев [и др.]. – Красноярск : Поликор, 2020. – 386 с.

46. Клиническая оценка эндоскопический гемостаз в лечении больных с гастродуоденальным кровотечением язвенной этиологии / В.В. Можаровский, А.Г. Мутных, И.Н. Жуков, К.В. Можаровский // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 1. – С. 32–35.

47. Ковалев, Д.А. Глубокие нейронные сети. Применение в медицине / Д.А. Ковалев // Символ науки. – 2020. – № 4. – С. 29–31.
48. Колесникова, И.Ю. Особенности дуоденогастрального рефлюкса при язвенной болезни желудка / И.Ю. Колесникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 4. – С. 65–70.
49. Колотилова, М.Л. Нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза язвенной болезни / М.Л. Колотилова, Л.Н. Иванов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, № 7–8. – С. 10–16.
50. Комина, А.В. МикроРНК и малые интерферирующие РНК как инструменты направленной регуляции клеточных процессов для терапии онкологических заболеваний / А.В. Комина, С.Н. Лаврентьев, Т.Т. Рукша // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 160–171.
51. Кондратьева, Л.В. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа: причинные факторы, затрудняющие своевременную диагностику / Л.В. Кондратьева, П.С. Вовк // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – № 2 (35). – С. 118–122.
52. Кораблева, М.А. РНК-интерференция: механизм и особенности метода / М.А. Кораблева // Вестник современных исследований. – 2021. – № 5–7. – С. 23–25.
53. Коробейникова, Е.Р. Клинико-патогенетическая характеристика эрозивных поражений гастродуоденальной зоны у мужчин призывного возраста / Е.Р. Коробейникова, Е.Ю. Шкатова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. – С. 20–28.
54. Лазаренко, В.А. Оценка качества функционирования искусственных нейронных сетей с логическими выходами в диагностике заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны / В.А. Лазаренко, А.Е. Антонов // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 6. – С. 928–932.
55. Лапароскопическое лечение перфоративных гастродуоденальных язв / П.В. Кудрявцев, Д.Н. Панченков, В.А. Иванюгин [и др.] //

Эндоскопическая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 3–11.

56. Леонова, З.А. Синтез и функции женских половых гормонов / З.А. Леонова, В.В. Флоренсов // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск : 2013. – Т. 117, № 2. – С. 10–13.

57. Маев, И.В. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев // Фарматека. – 2013. – Т. 2, № 255. – С. 65–72.

58. Малых, В.Л. Системы поддержки принятия решений в медицине / В.Л. Малых // Программные системы: теория и приложения. – 2019. – Т. 10, № 2 (41). – С. 155–184.

59. Махкамов, К.Э. Основные виды осложнения при аденомах гипофиза / К.Э. Махкамов, М.М. Азизов // Вестник экстренной медицины. – 2015. – № 1. – С. 90–92.

60. Михайлова, И.Б. Некоторые аспекты лечения климактерического возраста / И.Б. Михайлова // Медицина. – 2013. – № 3. – С. 57–58.

61. Молостова, А.С. Особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у женщин. / А.С. Молостова, С.А. Варзин // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 558–561.

62. Морфомикроциркуляторный профиль гастродуоденальной слизистой оболочки у больных язвенной болезнью в зависимости от фазы язвы и гастродуоденальной моторной активности / В.В. Горбань, Е.П. Пономарева, Ю.В. Каруна, Е.Н. Наурбиева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 4. – С. 83–87.

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

64. Наш опыт организации массовых эндоскопических обследований / А.М. Машкин, Е.В. Чесноков, Р.Ф. Ахметьянов [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 68–70.

65. Невдах, С.С. Анализ осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки по данным патологоанатомических исследований / С.С. Невдах, К.В. Тарелко // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сборник научных статей XIV Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых, 5–6 мая 2022 года. – Гомель : ГомГМУ, 2022. – Т. 5. – С. 266–268.
66. Нейродидактика: монография / М.П. Карпенко, Д.Г. Давыдов, Е.В. Чмыхова [и др.]. – Москва : Издательство СГУ, 2019. – 282 с.
67. Нейронные сети для прогнозирования динамики развития заболеваний / А.Г. Хасанов, Д.Г. Шайбаков, Д.Г. Жернаков [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2020. – № 3. – С. 198–204.
68. Нейронные сети как способ моделирования процессов / Г.А. Благодатский, Д.Е. Докучаев, М.М. Горохов [и др.] // Социально-экономическое управление: теория и практика. – 2020. – № 4. – С. 60–64.
69. Обоснование выбора способа хирургического лечения при перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, Д.Н. Греков [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2020. – № 1. – С. 7–12.
70. Осипова, А.С. Язвенная болезнь и беременность / А.С. Осипова, Ю.К. Саитова, С.Н. Стяжкина // Синергия наук. – 2017. – № 17. – С. 908–912.
71. Особенности динамики заболеваемости осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в Санкт-Петербурге / П.В. Главнов, А.С. Молостова, Т.Г. Накопия [и др.] // Нестираемые скрижали: сепсис et cetera : сборник материалов конференции. – Ярославль, 2020. – С. 338–340.
72. Павленко, С.А. Магнитно-резонансная томография желудка и двенадцатиперстной кишки: возможности метода в оценке язвенно-инфильтративных изменений / С.А. Павленко, А.И. Алешкевич // Медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 102–109.

73. Панин, С.И. Особенности перфоративной гастродуоденальной язвы у онкологических пациентов / С.И. Панин, Н.В. Коваленко, М.П. Постолов, В.А. Суворов // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2021. – Т. 2, № 3. – С. 44–50.
74. Пахомова, И.Г. Современные возможности повышения эффективности эрадикационной терапии на клиническом примере / И.Г. Пахомова // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 15. – С. 28–34.
75. Плотникова, О.М. Роль микроРНК в патогенезе наследственных заболеваний / О.М. Плотникова, М.Ю. Скоблов // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 9. – С. 5–17.
76. Понасенко, А.В. Посттранскрипционное регулирование в развитии врожденных пороков сердца: значение микроРНК / А.В. Понасенко, А.В. Цепочкина // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 85–95.
77. Потенциальная роль микроРНК в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли, В.Н. Павлов [и др.] // Урология. – 2021. – № 1. – С. 112–119.
78. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге / Н.В. Захарова В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин [и др.] // Фарматека. – 2016. – Т. 5, № 16. – С. 33.
79. Рашина, О.В. Многофакторный этиопатогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / О.В. Рашина, М.И. Чурносков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 8 (192). – С. 154–159.
80. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – Москва : Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.
81. РНК-интерферирующая терапия на основе микроРНК / Д.А. Борисов, М.И. Нахушева, А.З. Танашева, А.Г. Балабанова // Авиценна. – 2021. – № 76. – С. 4–7.
82. Роль *Helicobacter pylori* в процессе канцерогенеза путем

дисрегуляции экспрессии микроРНК / О.Ф. Белая, Е.В. Волчкова, О.А. Паевская [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 6. – С. 43–47.

83. Роль микроРНК в регуляции иммунных реакций организма / Н.В. Низяева, Г.В. Куликова, А.И. Щеголев, В.М. Земсков // Успехи современной биологии. – 2016. – Т. 136, № 2. – С. 115–125.

84. Садыкова, К.Ж. Генетические предикторы осложнённого течения язвенной болезни / К.Ж. Садыкова, Б.Ж. Рахимбеков // Интернаука. – 2020. – № 19. – С. 65–66.

85. Сергеев, В.Н. Эффективность дифференцированного подхода к коррекции пищевого статуса больных хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на реабилитационном этапе / В.Н. Сергеев, И.П. Бобровницкий, З.Р. Щербова // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № 3. – С. 122–124.

86. Сергеев, Ю.А. Применение нейросетей в медицине. Сравнение методов нейросетевого и группового анализа патологий / Ю.А. Сергеев, Е.А. Стерлёва, Д.А. Ниязян // StudNet. – 2021. – Т. 4, № 9 – С. 1290–1293.

87. Сергиенко, Д.Ф. Язвенная болезнь у детей: современный взгляд на проблему / Д.Ф. Сергиенко, С.Д. Ихсанов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 75–84.

88. Скворцов, В.В. Клиническая гастроэнтерология: краткий курс / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2015. – 183 с.

89. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, А.А. Самсонов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 4 (140). – С. 103–110.

90. Стяжкина, С.Н. Клинический случай перфоративной язвы желудка / С.Н. Стяжкина, А.Ю. Вьюжанина, Р.А. Шарипова // StudNet. – 2021. – Т. 4, № 5. – С. 1–9.

91. Точки приложения антисекреторных препаратов при кислотозависимых заболеваниях и последствия их применения / А.С. Молостова, Е.И. Ермоленко, Н.В. Барышникова [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 714–717.

92. Турдыева, Ш.Т. Уровень соматотропного гормона в крови у детей школьного возраста и подростков с хронической гастродуоденальной патологией / Ш.Т. Турдыева // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 57–59.

93. Хасанов, А.Г. Интегративные подходы в хирургии язвенной болезни / А. Г. Хасанов, М.А. Нуртдинов, И.Ф. Суфияров// 2016 – С. 272.

94. Халилов, Ш.К. Современные аспекты диагностики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / Ш.К. Халилов, Ч.М. Абдувалиева, Д.К. Каримов // Новый день в медицине. – 2019. – № 4. – С. 338–340.

95. Хамад, Ю.А. Алгоритмы сегментации и распознавания объектов на медицинских изображениях на основе шварц-преобразования и нейронных сетей / Ю.А. Хамад, К.В. Симонов, А.С. Кенц // Информатизация и связь. – 2020. – № 2. – С. 35–45.

96. Характеристика наследственной предрасположенности при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л.В. Волевач, Л.В. Габбасова, О.А. Курамшина. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 136–142.

97. Хасанов, А.Г. Перфоративная гастродуоденальная язва у женщин: вопросы диагностики и хирургической тактики / А.Г. Хасанов, Ф.Ф. Бадретдинова, М.А. Нуртдинов // Практическая медицина. – 2015. – Т. 6, № 91. – С. 23–26.

98. Хлынова, О.В. Разработка нейросетевой системы предварительной диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта / О.В. Хлынова, И.Н. Скачкова // Искусственный интеллект в решении

актуальных социальных и экономических проблем XXI века : сборник статей по материалам III Всероссийской научно-практической конференции, 14–18 мая 2018 г. – Пермь : издательство Пермского государственного национального исследовательского университета, 2017. – С. 84–90.

99. Холопова, А.А. МикроРНК: Механизмы регуляции экспрессии генов и перспективы использования в диагностике / А.А. Холопова // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2021. – № 1. – С. 114–116.

100. Цвирко, Н.И. Генетические факторы язвенной болезни желудка / Н.И. Цвирко, К.А. Дмитриева // Инновационные процессы в науке и образовании : сборник статей Международной научно-практической конференции, 5 января 2019 года. – Пенза : МЦНС «Наука и Просвещение», 2019. – Т. 1. – С. 24–26.

101. Циммерман, Я.С. Язвенная диспепсия: критический анализ современного состояния проблемы / Я.С. Циммерман // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 1 (149). – С. 80–89.

102. Цифровая капельная ПЦР–перспективный технологический подход к количественному профилированию микроРНК / Я.Ю. Киселева, К.Г. Птицин, С.П. Радько [и др.] // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 403–410.

103. Чернин, В.В. Кальцийрегулирующая система и рецидив язвенной болезни / В.В. Чернин, Л.А. Фомина // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 2. – С. 10–15.

104. Черноусов, А.Ф. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Ф. Черноусов, П.М. Богопольский, Т.В. Хоробрых. – Москва : Практическая медицина, 2016. – 352 с.

105. Шамитова, Е.Н. Диагностические маркеры желудочно-кишечного тракта / Е.Н. Шамитова, Л.М. Ферапонтова // Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации : сборник статей Международной научно-практической конференции. – Пенза : МЦНС «Наука и Просвещение», 2018.

– Т. 1. – С. 116–122.

106. Шегебаев, М.А. Анализ заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и предикторов ее осложненного течения в туркестанской области / М.А. Шегебаев, Г.О. Нускабаева // Фармация Казахстана. – 2019. – № 3. – С. 11–16.

107. Шептулин, А.А. Симптоматические гастродуоденальные язвы / А.А. Шептулин // Медицинский совет. – 2015. – № 4. – С. 72–75.

108. Щербо, С.Н. Биомаркеры персонализированной медицины. Ч. 5 : Некодирующие РНК и микроРНК / С.Н. Щербо, Д.С. Щербо, М.Ю. Кралин // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 3, № 11. – С. 5–11.

109. Этиология, патогенез и особенности течения язвенной болезни / В.В. Иванова, А.А. Прокофьева, А.И. Николаенко, П.В. Ансимова // Поколение будущего: Взгляд молодых ученых : сборник научных статей 8-й Международной молодежной научной конференции. – Курск : Издательство Юго-Западного государственного университета, 2019. – Т. 3. – С. 195–197.

110. Этиопатогенетические основы развития язвенной болезни (обзор литературы) / А.Г. Хасанов, И.Ф. Суфияров, Р.Р. Фаязов [и др.] // Архивариус. – 2021. – Т. 7, № 6 (60). – С. 16–18.

111. Эшбеков, М. Новая (трофическая) теория язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / М. Эшбеков // Журнал вестник врача. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 117–128.

112. Язвенная болезнь беременных (клинический случай) / В.А. Гончар, М.М. Гущина, Г.М. Ибрагимова, С.Н. Стяжкина // Вопросы науки и образования. – 2017. – № 9 (10). – С. 56–59.

113. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста : монография / Л.В. Габбасова, Л.В. Волевач, А.И. Палтусов [и др.]. – Тамбов : ООО «Консалтинговая компания Юком», 2017. – 48 с.

114. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки / Б.Б. Даулетбаева, А. Аманкелдиқызы, Д.Б. Бескемпирова [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – № 2. – С.

52–54.

115. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки / О.Л. Петрова, Я.Б. Петрова, Т.В. Смирнова, В.Н. Петров // Медицинская сестра. – 2014. – № 8. – С. 8–13.

116. Язвенная болезнь. Факторы, влияющие на качество жизни : монография / Л.В. Волевач, А.Ш. Нафикова, Л.В. Габбасова, А.С. Сарсенбаева. – Тамбов : Консалтинговая компания Юком, 2019. – 100 с.

117. Язвенная болезнь: современное состояние проблемы / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, А.А. Самсонов, А.С. Черемушкина // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 100–108.

118. Язвенные гастродуоденальные кровотечения: современное состояние проблемы / Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 2 (86). – С. 85–96.

119. Яриев, А.А. Полиморфизм RS1800471 гена TGFB1 в формировании предрасположенности к язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хронического гастрита / А.А. Яриев, Х.Я. Каримов, А.Т. Бабаев // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 289–297.

120. A five-layer deep convolutional neural network with stochastic pooling for chest CT-based COVID-19 diagnosis / Y.D. Zhang, S.C. Satapathy, S. Liu, G.R. Li // Mach. Vis. Appl. – 2021. – Vol. 32. – P. 1–13.

121. Adenoid cystic carcinomas of the salivary gland, lacrimal gland, and breast are morphologically and genetically similar but have distinct microRNA expression profiles / S. Andreasen, Q. Tan, T. Klitmoller Agander [et al.] // Mod. Pathol. – 2018. – Vol. 31, № 8. – P. 1211–1225.

122. An updated association between TNF- α 238G/A polymorphism and gastric cancer susceptibility in East Asians / H. Zhao, L. Liu, B. Liu, [et al.] // Biosci. Rep. – 2018. – Vol. 38, № 3. – P. 1–5.

123. Association of a single nucleotide polymorphism in the TLR2 gene

(rs3804099), but not in the TLR4 gene (rs4986790), with *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer / E. Mirkamandar, M. Nemati, M. Hayatbakhsh [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 29, № 3. – P. 283–291.

124. Circulating microRNA signatures serve as potential diagnostic biomarkers for *Helicobacter pylori* infection / J. Yu, Q. Xu, X. Zhang, M. Zhu // *J. Cell. Biochem.* – 2019. – Vol. 120, № 2. – P. 1735–1741.

125. Co-expression profiling of plasma miRNAs and long noncoding RNAs in gastric cancer patients / H. Ghaedi, M.A. Mozaffari, Z. Salehi [et al.] // *Gene.* – 2019. – Vol. 687. – P. 135–142.

126. Correlation between expression of MMP9 and MMP-3 in *Helicobacter pylori* infected patients with different gastroduodenal diseases / N. Bagheri, M. Sadeghiani, G. Rahimian [et al.] // *AJG.* – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 148–154.

127. Current status and future perspective of artificial intelligence in the management of peptic ulcer bleeding: a review of recent literature / H.H. Yen, P.Y. Wu, M.F. Chen [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 16. – P. 3527.

128. Danish, S. Micromnas in development and disease / S. Danish, A. Maha // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91. – P. 827–887.

129. Deep convolutional neural networks to predict cardiovascular risk from computed tomography / R. Zeleznik, B. Foldyna, P. Eslami [et al.] // *Nat. Commun.* – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 715.

130. Determinants of peptic ulcer / H.K. Mehmoona, K. Hafsa, K. Maryam [et al.] // *PBMJ.* – 2020. – Vol. 3, № 1. – P. 33–39.

131. Differential expression of miRNA-146a and miRNA-155 in gastritis induced by *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients, adults, and an animal model / A.C. Cortes-Marquez, S. Mendoza-Elizalde, F. Arenas-Huertero [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1–9.

132. E2 regulates MMP-13 via targeting miR-140 in IL-1 β -induced extracellular matrix degradation in human chondrocytes / Y. Liang, L. Duan, J. Xiong [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 105.

133. Elewailly, M.I. Emerging role of exosomes and exosomal microRNA

in cancer: pathophysiology and clinical potential / M.I. Elewaily, A.R. Elsergany // *J. Cancer Res. Clin.* – 2021. – Vol. 147, № 3. – P. 637–648.

134. Essadik, A. Polymorphisms of tumor necrosis factor alpha in moroccan patients with gastric pathology: new single- nucleotide polymorphisms in TNF- α (-193) (G/A) / A. Essadik, H. Jouhadi, T. Rhouda // *Mediat. Inflamm.* – 2015. – Vol. 2. – P. 1–5.

135. Estrogen potentiates prostaglandin E2-stimulated duodenal mucosal HCO₃⁻ secretion in mice / B. Tuo, G. Wen, X. Wang [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 303, № 1. – P. E111–E121.

136. Estrogen receptor positive cells in gastric and duodenal ulcer: a pilot study / P. Radulovic, A. Fucic, A. Mijic, B. Kruslin // *Acta Clin. Croat.* – 2012. – Vol. 51, № 1. – P. 187–188.

137. Frank, S.A. Immunology and evolution of infectious disease / S.A. Frank. – Princeton: Princeton university press, 2020. – 337 p.

138. Gastric secretion, proinflammatory cytokines and epidermal growth factor (EGF) in the delayed healing of lingual and gastric ulcerations by testosterone / A. Machowska, T. Brzozowski, Z. Sliwowski, [et al.] // *Inflammopharmacology.* – 2008. – Vol. 16. – P. 40–47.

139. Gutbrod, M.J. Conserved chromosomal functions of RNA interference / M.J. Gutbrod, R.A. Martienssen // *Nat. Genet.* – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 311–331.

140. Helicobacter pylori outer membrane vesicles and extracellular vesicles from helicobacter pylori-infected cells in gastric disease development / M.F. González, P. Díaz, A. Sandoval-Bórquez [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 9. – P. 4823.

141. Helicobacter pylori infection: current status and future prospects on diagnostic, therapeutic and control challenges / A. Elbehiry, E. Marzouk, M. Aldubaib [et al.] // *Antibiotics.* – 2023. – T. 12. – №. 2. – C. 191.

142. IL-8-251T> A (rs4073) polymorphism is associated with prognosis in gastric cancer patients / P. Gonzalez-Hormazabal, S. Romero, M. Musleh [et al.] //

Anticancer Res. – 2018. – Vol. 38, № 10. – P. 5703–5708.

143. Kosif, R. Jean cruveilhier and his explorations / R. Kosif // World journal of research and review. – 2019. – Vol. 8, № 4. – P. 29–31.

144. Li, N. Integrative analysis of deregulated miRNAs reveals candidate molecular mechanisms linking H. pylori infected peptic ulcer disease with periodontitis / N. Li, Z. Wang // Dis. Markers. – 2022. – DOI: 10.1155/2022/1498525.

145. Liu, Z. MicroRNA-146a negatively regulates PTGS2 expression induced by Helicobacter pylori in human gastric epithelial cells / Z. Liu, D. Wang, Y. Hu // J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 86–92.

146. Management of helicobacter pylori infection– the maastricht V florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O’Morain [et al.] // Gut. – 2017. – Vol. 66, № 1. – P. 6–30.

147. Mehta, A. MicroRNAs as regulatory elements in immune system logic / A. Mehta, D. Baltimore // Nat. Rev. Immunol. – 2016. – Vol. 16, № 5. – P. 279–294. 143

148. MicroRNA signatures as future biomarkers for diagnosis of diabetes states / S. Vasu, K. Kumano, C.M. Darden [et al.] // Cells. – 2019. – Vol. 8, № 12. – P. 1533.

149. MiR-155 promotes cutaneous wound healing through enhanced keratinocytes migration by MMP-2 / L. Yang, Z. Zheng, Q. Zhou [et al.] // J. Mol. Histol. – 2017. – Vol. 48. – P. 147–155.

150. MiRNAs and inflammatory bowel disease: An interesting new story / S. Moein, M. Vaghari-Tabari, D. Qujeq [et al.] // J. Cell. Physiol. – 2019. - Vol. 234, № 4. – P. 3277–3293.

151. Mohamed, W.A. The expression profiling of circulating miR - 204, miR - 182, and lncRNA H19 as novel potential biomarkers for the progression of peptic ulcer to gastric cancer / W.A. Mohamed, M.F. Schaalán, B. Ramadan // J.

Cell. Biochem. – 2019. – Vol. 120, № 8. – P. 13464–13477.

152. Pachathundikandi, S.K. Mechanisms of inflammasome signaling, microRNA induction and resolution of inflammation by *Helicobacter pylori* / S.K. Pachathundikandi, N. Blaser, S. Backert // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2019. – Vol. 421. – P. 267–302.

153. Polymorphisms of the IL-6, IL-8 and IL-10 genes and the risk of gastric pathology in patients infected with *Helicobacter pylori* / I.B. Ramis, J.S. Vianna, C.V. Gonçalves [et al.] // *Microbiol. Immunol. Infect.* – 2017. – Vol. 50, № 2. – P. 153–159.

154. Recurrent neural networks in mobile sampling and intervention / G. Koppe, S. Guloksuz, U. Reininghaus, D. Durstewitz // *Schizophr. Bull.* – 2019. – Vol. 45, № 2. – P. 272–276.

155. Risk factors for adverse course of gastric and duodenal peptic ulcer / O.M. Komar, N.M. Kizlova, O.D. Trylevych, V.V. Kravchenko // *Wiad. Lek.* – 2018. – Vol. 71, № 1. – P. 160–164.

156. Role of circulating miRNAs as biomarkers in idiopathic pulmonary arterial hypertension: possible relevance of miR-23a / I. Sarrion, L. Milian, G. Juan [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2015. – Vol. 792846 – DOI: 10.1155/2015/792846.

157. Rupaimoole, R. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases / R. Rupaimoole, F.J. Slack // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2017. – Vol. 16, № 3. – P. 203–222.

158. Singh, P.K. Emerging trends and their impacts on peptic ulcer diseases: treatments and techniques / P.K. Singh, T.S. Easwari // *Cur. Drug Ther.* – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 2–11.

159. Sleeve gastrectomy–induced endocrine changes in the remnant stomachs of premenopausal and postmenopausal rats: role of the estrogen receptors / H. Babayev, S. Arabaci-Tamer, A. Yildirim [et al.] // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2021. – Vol. 17, № 1. – P. 193–207.

160. Soreide, K. Predicting outcomes in patients with perforated gastroduodenal ulcers: artificial neural network modelling indicates a highly complex disease / K. Soreide, K. Thorsen, J.A. Soreide // *Eur. J. Trauma Emerg. S.* – 2015. – Vol. 41. – P. 91–98.
161. The role of estrogen receptors in intestinal homeostasis and disease / N. Chojookhuu, S. Hino, P.S. Oo [et al.] // *Recep. Clin. Invest.* – 2016. – Vol. 3 – № e1109.
162. The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease / C. Chen, G. Xiang, Y. Xiaoxu [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2019. – Vol. 18, № 6. – P. 5673–5680.
163. Wang, E.H. Upper gastrointestinal ulcer in children: a clinical analysis of 173 cases / E.H. Wang, M. Sun // *Chinese J. Contemp. Pediatr.* – 2022. – Vol. 24, № 4. – P. 372–376.
164. Wang, Z. MicroRNA Interference: concept and technologies / Z. Wang, X. Luo. – Springer, 2016. – P. 75–98. 156
165. Wu, C.J. MicroRNA in immune regulation / C.J. Wu, L.F. Lu // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2017. – Vol. 410. – P. 249–226.
166. Xie, X. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study / X. Xie, K. Ren, Z. Zhou // *BMC Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 1–13. 159
167. Zhang, W. Synchronization of memristor-based coupling recurrent neural networks with time-varying delays and impulses / W. Zhang, C. Li, T. Huang, X. He // *IEEE Trans. Neural Netw. Learn. Syst.* – 2015. – Vol. 26, № 12. – P. 3308–3313.