

**На правах рукописи**

**САГАДАТОВА Юлия Риязовна**

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

**3.1.9 – Хирургия**

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

**Уфа – 2025**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Суфияров Ильдар Фанусович**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Щеголев Александр Андреевич**  
доктор медицинских наук, профессор  
Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
"Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова"  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации.  
Заведующий кафедрой госпитальной хирургии  
Института хирургии

**Сагитов Равиль Борисович**  
доктор медицинских наук, доцент  
Государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения Республики Башкортостан  
Клиническая больница скорой медицинской  
помощи г. Уфы.  
Заведующий эндоскопическим отделением.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится \_\_ \_\_\_\_ 20\_\_ г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.01 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России и на сайте [www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года.

**Ученый секретарь**  
**диссертационного совета,**  
доктор биологических наук

**Лебедева Анна Ивановна**

### 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, Тимербулатов В.М. и др. 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, Суфияров И.Ф. и др., 2022). 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 клинико-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 С1 RU от 23.07.2024, № 2823474 С1 RU от 23.07.2024, № 2829284 С1 RU от 31.10.2024, № 2829285 С1 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 клинико-anamnestических, 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 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), способ прогнозирования риска развития осложненной язвенной болезни на основе определения уровня экспрессии микроРНК-155 (патент РФ на изобретение № 2823477 C1 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 C1 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 C1 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 C1 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 ГКБ №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.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **Материалы и методы исследования.**

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 %).

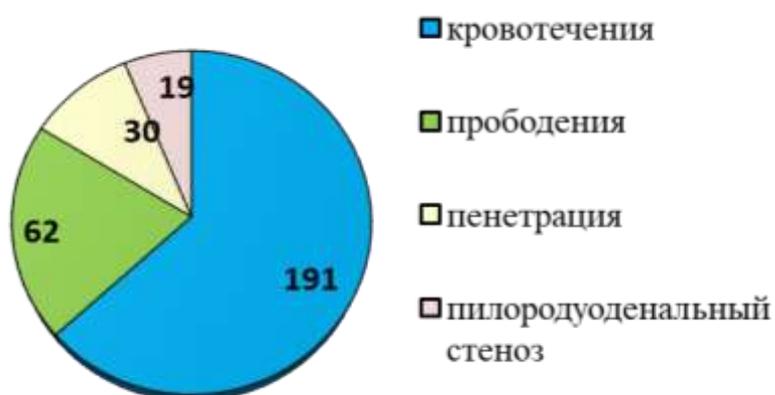


Рисунок 1 – Виды осложнений

Особенности клинического течения язвенной болезни у женщин изучались в различные возрастные периоды (Таблица 1). 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 1 – 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

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

Специальные методы обследований больных включало молекулярно-генетическое



	группа	группа		я группа	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.

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%)). 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.

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 3.

Таблица 3 – 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*)
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*)

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.

### Прогнозирование риска развития осложнений язвенной болезни у женщин

*Молекулярно генетическое исследование.* 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 4).

Таблица 4 – 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	
микроРНК-223	ЯБЖ	1,610 ± 0,118	p-value > 0,05
	ЯБДПК	1,574 ± 0,529	
	Эрозивный гастрит	1,252 ± 0,128	
	Поверхностный гастрит	1,213 ± 0,090	
микроРНК-200с	ЯБЖ	0,713 ± 0,059	p-value > 0,05
	ЯБДПК	0,6341 ± 0,255	
	Эрозивный гастрит	0,725 ± 0,057	
	Поверхностный гастрит	0,801 ± 0,050	

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 ( $2,465 \pm 0,151$ ;  $1,823 \pm 0,123$ ;  $p\text{-value} > 0,005$ ).

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  $1,923 \pm 0,06$ ;  $p\text{-value} > 0,05$ ).

*Гормональное исследование.* 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. 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 5).

Таблица 5 – 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

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 [Elwaily M.I., 2021]. Уровни остальных гормонов (тестостерон, СТГ, ФСГ и кортизол) у женщин с осложненной ЯБ в данном исследовании оказались в пределах нормальных значений.

*Прогнозирование вероятности развития осложнений 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). В результате введения датасета, создания и обучения модели нами создана искусственная нейронная сеть, позволяющая определять вероятность развития осложнений ЯБ (Рисунок 2). 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.

### Пути улучшения результатов лечения

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 2.

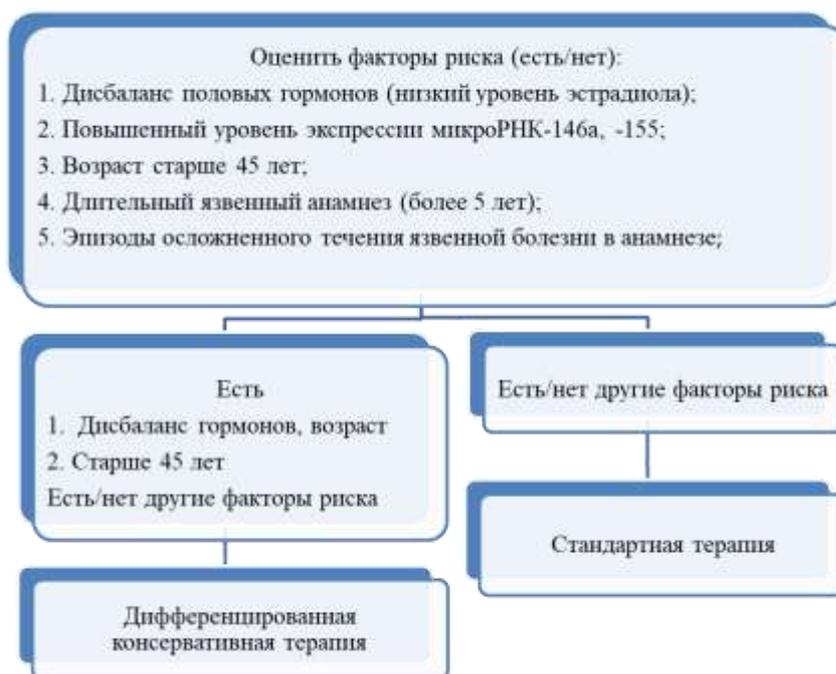


Рисунок 2 – Алгоритм выбора дифференцированной терапии

В случае выбора дифференцированной терапии в качестве базисного лечения рекомендуется применять квадротерапию в сочетании с гормонотерапией. Для коррекции гормональных нарушений в перименопаузе у больных из основной группы применялись препараты-аналоги натуральных гормонов – циклическая гормонотерапия 17 $\beta$ -эстрадиолом 1 мг в сочетании с дидрогестероном 10 мг (Фемостон, Нидерланды). Больным периода постменопаузы применялась гормонотерапия 17 $\beta$ -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.

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) (Таблица 6).

Таблица 6 – 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	
<b>Средний размер язв, см (M <math>\pm</math> SD)</b>	1,19 $\pm$ 0,21	0,36 $\pm$ 0,31	1,22 $\pm$ 0,18	0,53 $\pm$ 0,44	t = 2,370 p = 0,019
<b>Сроки эпителизации, дни (M <math>\pm</math> SD)</b>	13,9 $\pm$ 7,55		18,2 $\pm$ 6,94		t = 3,153 p = 0,002
Сроки купирования болевого синдрома, дни (M $\pm$ SD)	5,0 $\pm$ 3,68		7,11 $\pm$ 4,49		t = 2,600 p = 0,011
Сроки купирования диспепсического синдрома, дни (M $\pm$ SD)	6,9 $\pm$ 5,33		9,1 $\pm$ 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

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).

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 7.

Таблица 7 – 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 %)	–

Отдаленные результаты лечения оценены с помощью шкалы Visik. 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.

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. У 2 (6,5 %) больных результаты оценены как удовлетворительные. У 1 (3,2 %) больной отдаленные результаты оценены как неудовлетворительные: больную часто беспокоили боли и чувство дискомфорта в эпигастрии.

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.

### 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. Проведенный анализ методов эндоскопического гемостаза в сравниваемых группах позволяет сделать вывод, что наиболее перспективным представляется гемостаз комбинированными способами (клипирование и АПК (14,3%), клипирование и биполярная коагуляция (11,1%)). Учитывая результаты сравнительного анализа лечения прободной язвы, оптимальным является ушивание язвенного дефекта с укреплением сегментом большого сальника на сосудистой ножке.

3. Генетическая предрасположенность к осложненной язвенной болезни наблюдается у больных, имеющих повышенные уровни экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-155.

3. 39,8 % женщин периода перименопаузы и постменопаузы с осложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки имеют уровень эстрадиола ниже пороговых значений нормы 19,7 и 18,4 пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

4. Разработанная искусственная нейронная сеть позволяет прогнозировать развитие осложнений язвенной болезни на ранней стадии заболевания. Чувствительность, специфичность и точность прогнозирования характера клинического течения язвенной болезни искусственной нейронной сетью составила 73, 80 и 78,21 % соответственно.

5. Разработанный алгоритм дифференцированной консервативной терапии для больных 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;  $p = 0,019$ ).

6. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с осложненной язвенной болезнью желудка и ДПК 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 и дренирования 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

1. Сагадатова, Ю. Р. Оценка эффективности лечения больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в ГБУЗ РБ" Городская клиническая больница № 8", Г. Уфа / Ю.Р. Сагадатова, Н.М. Алиева // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4-1. – С. 70-72.

2. Нейронные сети для прогнозирования динамики развития заболеваний / А.Г. Хасанов, Д.Г. Шайбаков, С.В. Жернаков [и др.] // Креативная хирургия и онкология. –

2020. – № 3. – С. 198-204.

3. 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

4. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Исторический экскурс / А.Г. Хасанов, И.Ф. Суфияров, Р.Р. Фаязов, Ю.Р. Сагадатова // Научные исследования молодых ученых. – 2021. – С. 130-132.

5. Сравнительный анализ лечения больных с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Г. Хасанов, И.Ф. Суфияров, Р.Р. Фаязов [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – №9-2 (111). – С. 74-78.

6. Язвенная болезнь у женщин / Ю. Р. Сагадатова, А.Г. Хасанов, И.Ф. Суфияров [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 8 (192). – С. 160-166.

7. Гены-маркеры язвенной болезни / Ю.Р. Сагадатова, А.Г. Хасанов, И.Р. Гилязева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2022. - №1(77). – С. 108-111.

8. Хасанов, А. Г. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: проблемы и перспективы / А.Г. Хасанов, Р.Р. Фаязов Р. Р., Ю.Р. Сагадатова // Теория и практика современной науки. – 2022. – С. 89-91.

9. Сагадатова, Ю. Р. Дифференциально-диагностические различия язвенной болезни и симптоматических гастродуоденальных язв / Сагадатова Ю. Р., Хасанов А. Г., Суфияров И. Ф. // Межотраслевые исследования. Без барьерная среда. – 2023. – С. 5.

10. Сагадатова Ю.Р. Сравнительный анализ различных методов лечения пациентов по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на базе ГКБ 8 / Ю.Р. Сагадатова, И.Ф. Суфияров //Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2022.- №55. – с. 684-689.

11. Роль микроРНК в развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю.Р. Сагадатова, А.Г. Хасанов, И.Р. Гилязова [и др.]//Казанский медицинский журнал. – 2023. –Т.104, №4. – с. 534-540.

#### **ИЗОБРЕТЕНИЯ И СВИДЕТЕЛЬСТВА ПО ТЕМЕ ИССЕРТАЦИИ**

1. Суфияров И.Ф. Коннектор для аспирационных трубок / И.Ф. Суфияров, Ю.Р. Сагадатова, Р.М. Матигуллин // Патент на изобретение RU2793530, С1 04.04.2023. Заявка №2023102803 от 08.02.2023.

2. Суфияров И.Ф. Эндоскопический наконечник для аспирации биологических

жидкостей / И.Ф. Суфияров, Ю.Р. Сагадатова, Д.И. Суфияров // Патент на изобретение RU2797115 С1, 31.05.2023. Заявка №2023102804 от 08.02.2023.

3. Суфияров И.Ф. Наконечник для аспирации биологических жидкостей / И.Ф. Суфияров, Ю.Р. Сагадатова, Д.И. Суфияров // Патент на изобретение RU2797113 С1, 31.05.2023. Заявка №2023102099 от 31.01.2023.

4. Сагадатова Ю.Р. Реестр пациентов с осложнений язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю.Р. Сагадатова, И.Ф. Суфияров, Д.И. Суфияров // Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024620477, 30.01.2024. Заявка № 2024620065 от 17.01.2024.

5. Способ прогнозирования риска развития осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на основе определения уровня экспрессии микроРНК-155/ И.Р. Гилязова [и др.]// Патент на изобретение RU 2829285 С1, 30.10.2024. Заявка № 2024117012 от 20.06.2024.

6. Способ прогнозирования риска развития осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на основе определения уровня экспрессии микроРНК-146a/ И.Р. Гилязова [и др.]// Патент на изобретение RU 2829284 С1, 30.10.2024. Заявка № 2024116959 от 20.06.2024.

7. Способ прогнозирования риска развития осложненной язвенной болезни на основе определения уровня экспрессии микроРНК-155/ И.Р. Гилязова [и др.]// Патент на изобретение RU 2823477 С1, 23.07.2024. Заявка № 2024101743 от 25.01.2024.

8. Способ прогнозирования риска развития осложненной язвенной болезни желудка на основе определения уровня экспрессии микроРНК-146a/ И.Р. Гилязова [и др.]// Патент на изобретение RU 2823474 С1, 23.07.2024. Заявка № 2024101744 от 25.01.2024.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АПК – аргоноплазменная коагуляция

АКТГ – адренкортикотропный гормон

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

СПВ – селективная проксимальная ваготомия

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

РНК – рибонуклеиновая кислота

ИЛ – интерлейкин

ФНО – фактор некроза опухоли

СТГ – соматотропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЛГ – лютеинизирующий гормон

НС – нейронные сети

ЯБ – язвенная болезнь

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

Нр – *Helicobacter pylori*

САГАДАТОВА ЮЛИЯ РИЯЗОВНА

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

3.1.9. Хирургия

Автореферат  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано к печати 08.10.2025  
Отпечатано на цифровом оборудовании  
с готового оригинал-макета, представленного авторами.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/16. Усл.-печ.л. 1,28.  
Тираж 100 экз. Заказ №55.

450008, г. Уфа, ул. Ленина,3,  
Тел.: (347) 222-84-15, e-mail: [izdat@bashgmu.ru](mailto:izdat@bashgmu.ru)  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России