

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ  
им. акад. М.А. ТОПЧИБАШЕВА**

*На правах рукописи*

**ЭЛЬНАРА ВАГИФ КЫЗЫ НАБИЕВА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ  
ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
МАЛИГНИЗИРОВАННЫХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА**

3213.01-Хирургия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени доктора философии  
по медицине

**Баку – 2014**

Диссертационная работа выполнена на кафедре хирургических болезней Педиатрического факультета Азербайджанского Медицинского Университета

**Научный руководитель:**

з.д.н., доктор медицинских наук,  
профессор

**М.Я.НАСИРОВ**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**А.М.МАМЕДОВ**  
**М.М.МАМЕДОВ**

**Ведущее учреждение:** Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей имени А.Алиева, кафедра общей хирургии – I

Защита диссертации состоится « 17 \_\_\_ » 03\_\_ 2014 года в « \_\_\_ » часов на заседании Диссертационного Совета FD.03.061 при Научном Центре Хирургии им. акад. М.А.Топчибашева Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики.

Адрес: AZ1122, г.Баку, ул.Шарифзаде 196, конференц-зал

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра Хирургии им. акад. М.А.Топчибашева.

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного Совета FD.03.061  
доктор медицинских наук

**И.Л.КЯЗИМОВ**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) продолжает сохранять лидирующее место в структуре заболеваний органов пищеварительного тракта, поражая около 10-15% населения [Агаев Б.А.1997; И.В. Ярема с соавт. 2004; J.C. Zapata-Colinders et al. 2006; Казымов И.Л. 2007; Е.А. Rüstəmov 2013]. Течение язвенной болезни часто принимает неблагоприятный характер. В литературе встречаются работы, убедительно доказывающие возможность высокой частоты малигнизации на большом клиническом материале 5 - 14% [L.E. Hansson et. al. 1996; К.Е. Волынчик 2003; Ф.А. Черноусов с соавт. 2004]. Связи желудочных язв и рака обсуждаются уже почти 200 лет, с тех пор, как обнаружилось, что при язве желудка риск развития рака повышается в 2 раза [С. La Vecchia et. al. 1997]. Это может быть объяснено как наличием общих этиологических факторов, так и тем, что язва желудка сама по себе является фактором риска развития рака [R.M. Molloy et. al. 1997].

С усовершенствованием эндоскопической техники стало возможным более детально проследить эволюцию морфологических изменений хронической язвы желудка в течение длительного времени в целях выявления ее вероятной малигнизации (прогрессирования кишечной метаплазии и дисплазии).

В последние годы, в качестве дополнительных методов диагностики заболеваний желудка, достаточно широко применяются УЗИ и КТ, которые позволяют визуализировать не только патологический субстрат - язвенный дефект в стенке желудка, но и саму желудочную стенку, а тем самым, более определенно высказаться о природе и возможных осложнениях выявленного изъявления [Насиров М.Я. 2005; Насиров М.Я. 2009]. В целях наиболее всесторонней диагностики и выбора необходимой тактики лечения язвенных поражений желудка данные методы исследования не должны конкурировать между собой, а взаимно дополнять друг друга.

Любой патологический процесс в организме обусловлен или сопровождается нарушением различных показателей иммунной системы. Изменения, развивающиеся при этом со стороны, как клеточного, так и гуморального показателей иммунитета,

провоспалительных цитокинов, очевидно могут сопровождаться нарушением активности метаболических процессов, а также способствовать прогрессирующей деструкции язвенного дефекта и торможению процессов заживления в ткани желудка [Э.А. Рустамов с соавт. 1996; А.Ф. Черноусов с соавт. 2006].

Количество плановых хирургических вмешательств по поводу осложненной язвенной болезни в последние годы уменьшилось в 2-2,5 раза [С.А.Афендулов и соавт., 2006; В.К.Гостищев и соавт., 2009]. Основное внимание уделяется медикаментозной терапии больных язвенной болезнью. Однако у определенной категории этих пациентов медикаментозная терапия не эффективна. Именно у этих больных наиболее часто отмечается развитие малигнизации язвы желудка [А.Ф.Черноусов, К.Е.Волынчик, 2004].

#### **Цель исследования.**

Целью исследований является разработка и совершенствование основных принципов и методов ранней диагностики малигнизированных язв желудка, изучение иммунопатогенетических аспектов данной патологии, а также улучшение результатов оперативного лечения.

#### **Задачи исследования.**

1. Изучить характер и частоту встречаемости малигнизации язвы среди различных групп населения больных с различными изъязвлениями желудка.

2. Изучить возможности ультразвукового метода исследования в диагностике малигнизированных язв желудка.

3. Исследовать особенности изменения клеточных (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+) и гуморальных (SIg в желудочном соке) факторов, а также состояние провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) у больных с различными изъязвлениями желудка, выяснить их патогенетическую и диагностическую значимость.

4. Предложить эффективный комплекс диагностических мероприятий и алгоритм их проведения в целях повышения выявляемости малигнизирующих язв желудка и оптимизации хирургического их лечения.

#### **Научная новизна**

На основании полученных результатов инструментальных и лабораторных методов исследования диагностики малигнизации язвы желудка научно обоснован и предложен арсенал диагностических

методов и алгоритм их проведения с целью повышения выявляемости малигнизирующих язв желудка и оптимизации хирургического их лечения.

В результате исследования иммунного статуса получены данные, свидетельствующие о наличии у больных с различными изъязвлениями желудка сочетанных иммунологических нарушений, затрагивающих клеточное звено иммунитета и содержание цитокинов в сыворотке крови.

Проведен сравнительный анализ различных изъязвлений желудка по продукции секреторного иммуноглобулина А (slgA) в желудочном соке. Показано, что снижение выработки slgA наиболее выражено в случае развития злокачественных изъязвлений желудка.

#### **Практическая значимость**

На основании результатов проведенных исследований в клиническую практику внедрен диагностический алгоритм обследования при ранней диагностике малигнизации язвы желудка. Изучены возможности лучевых и иммунологических методов в диагностике малигнизации язвы желудка. Предложенный комплекс диагностических мероприятий способствует оптимизации оперативных вмешательств при лечении малигнизирующих язв желудка.

#### **Основные положения, выносимую на защиту**

Малигнизация хронической язвы желудка встречается у лиц свыше 50 лет, с длительностью язвенного анамнеза желудка более 5 лет. Для оптимизации комплексной диагностики различных поражений желудка изучена эффективность ультразвукового метода исследования.

Эффективность и результативность комплексного применения УЗИ и КТ желудка в сравнении с результатами гистоморфологических исследований позволяют рекомендовать их использование при различных патологиях в стенке желудка.

Формирование язвенной болезни и его такого осложнения, как малигнизация сопровождается нарастанием провоспалительного потенциала иммунозависимого характера, о чем свидетельствует рост уровней сывороточного TNF $\alpha$  и IL1 $\beta$  ( $p < 0,01$ ), локальные нарушения гуморального звена иммунитета ( $p < 0,001$ ) и незначительные изменения в клеточном звене иммунитета ( $p < 0,05$ ).

**Внедрение.** Разработанный комплекс диагностики и лечения малигнизированных язв у больных с язвенной болезнью желудка

внедрен в практику работы хирургического отделения городской клинической больницы №4 им. Ф.А. Эфендиева, республиканской клинической больницы имени М.М. Миркасимова, Онкологической клиники Азербайджанского Медицинского Университета.

**Апробация диссертации.** Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ кафедры. Основные положения диссертации доложены на XI Международном конгрессе Евразии хирургов и гастроэнтерологов (2008), на научно-практической конференции, посвященного 90-летнему юбилею з.д.н., профессора Б.Х. Абасова (2013). Диссертационная работа была обсуждена на межкафедральном заседании кафедр хирургических болезней Азербайджанского Медицинского Университета 25.04.2013 года и 16.11.2013 года на апробационном совете при Научном Центре Хирургии имени М.А. Тобчубашева.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 15 работ. Из них 7 журнальные статьи, 7-тезисов, 1-методические рекомендации. 10 работ опубликованы в отечественных, а 5- в зарубежных изданиях.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 139 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 14 рисунками. Список литературы содержит 258 источников, их них 25 отечественных и 233 зарубежных источников литературы.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Работа выполнена на кафедрах хирургических болезней педиатрического факультета и онкологии Азербайджанского Медицинского Университета. За период с 2008 по 2011 годы проведено обследование и лечение 87 больных с различными патологиями желудка, у 22 из которых обнаружена малигнизация язвы желудка, что составляет 25,3%, из них 18 (20,7%) мужчин и 4 (4,6%) женщин. Данные больные были разделены нами на три группы.

В первую группу исследования вошли 39 больных с хронической язвой желудка (ХЯЖ). Среди пациентов было 30 (77,4%) мужчины и 9 (22,6%) женщины. Возраст больных колебался от 20 до 74

лет. Как среди мужчин, так и среди женщин преобладали больные в возрасте свыше 40 лет – 76,9% (30 больных). В возрастной группе 20-30 лет было 17,9% (7 больных) и 5,2% (4 пациента) вошли в возрастную группу 31-40 лет. Больные с ХЯЖ с язвенным анамнезом до 5 лет составили 35,9%, до 10 лет- 30,8%, а свыше 10 лет- 33,3%.

Во вторую группу вошли 22 больных с малигнизированными язвами желудка. Возраст больных колебался от 43 до 77 лет. Преобладали больные в возрастном интервале 51-60 лет -45,4% (10 человек), 27,4% (6 больных) были в возрасте от 41 до 50 лет, больные в возрасте свыше 60 лет также составили 27,4% (6 человек). В основном, преобладали больные с язвенным анамнезом свыше 10 лет (59,1%). У больных с малигнизированными язвами желудка длительность язвенного анамнеза до 10 лет составила 27,3%. При этом пациенты с язвенным анамнезом до 5 лет составили 13,6%.

В третью группу вошли 26 больных с диагнозом верифицированного рака желудка. В третьей группе также преобладали больные мужского пола 19 (73,1%), женщины составили 7 (26,9%) случаев и преобладали больные старшей возрастной группы. Так, больные в возрасте от 41 до 60 лет составили 53,8% (14 случаев) и 38,5% (10 больных) вошли в возрастную группу свыше 60 лет.

Больным всех трех групп были проведены различные методы исследования.

Эндоскопический метод исследования. Всем больным проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (87). Эндоскопическое исследование проводилось по общепринятой методике. Исследование проводилось ультратонким фиброскопом Pentax-16W ultraslim, а также эндоскопами фирмы «Olimpus» SF type 20, GIF type 1T30. Основываясь на известных достоинствах фиброэзофагогастродуоденоскопа, мы использовали ее для диагностики различных изъязвлений желудка.

При проведении эндоскопии оценивали локализацию патологического процесса, число, размеры, глубину и состояние краев язвенных дефектов, степень выраженности периульцерозных воспалительных явлений, признаков рубцово-язвенной деформации желудка. В ходе эндоскопического исследования производили прицельную биопсию слизистой оболочки по периметру краев и дна язвы, из 7-8 участков.

Гистологические исследования выполнялись в соответствующих лабораториях кафедры онкологии и в лаборатории Общества «Судебно-медицинской экспертизы и патологической анатомии».

Ультразвуковой метод исследования. УЗИ желудка была проведена 55 больным с различными патологиями желудка. УЗИ желудка осуществлялось с помощью аппарата Sano Ase 990 (Южная Корея) с датчиком 3,5 МГц. Ультрасонография начиналась строго натощак, без наполнения желудка и продолжалось с его наполнением минеральной дегазированной или кипяченной водой, температура которой варьировала в пределах 20-35 градусов. При наполнении желудка жидкостью определялась ее форма, наличие складок, оценивалась перистальтика, эвакуаторная способность и структура стенки органа. Сканирование проводилось в продольной и поперечной плоскостях, определялась толщина стенок желудка. При анализе комплексных ультразвуковых исследований в диагностике хронических и малигнизированных язв и изъязвленного рака желудка удавалось оценить форму, размеры, контуры язвы и околоязвенного инфильтрата, определить их глубину и протяженность по стенке желудка, локализацию по анатомическим отделам органа, инвазию в серозную оболочку и в окружающие желудок структуры, определялось состояние желудочной стенки ее равномерность, характер утолщения, также эхоструктура желудочной стенки, определялось наличие метастазов в лимфатических узлах и в соседних органах

Компьютерная томография и рентгенологическое исследование. КТ-исследование было проведено 34 больным с различными дефектами в стенке желудка. Исследование проводилась компьютерными томографами фирмы SIEMENS SOMATOM DEFINITION и HITACHI PRESTO. Компьютерно-томографическое исследование желудка проводилось с пероральным контрастированием. Для оценки состояния стенок желудка использовалось контрастное вещество-гастрографин. Исследование брюшной полости проводилось в поперечном направлении (аксиальные срезы). Стандартная толщина среза -10мм, шаг продвижения стола- 8мм, перекрывание предыдущего среза-1мм.

Рентгенологическое исследование проводилось 27 больным с различными изъязвлениями желудка. Исследование проводилось аппаратом фирмы GEELECTRIC Prestige SI. Мы проводили классическое рентгенологическое исследование желудка с применением



бариевой взвеси натошак без специальной подготовки обследуемого, в различных проекциях и положениях, использовали прямую, левую боковую, правую и левую косые проекции. В прямой проекции проводили изучение положения, формы, контуров, смещаемости, перистальтики, эвакуации, состояния угла желудка (45 - 60°).

Иммунологический метод исследования. Содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$  и IL 1 $\beta$ ), содержания Т-лимфоцитов и sIgA в желудочном соке определялось на кафедре Микробиологии и иммунологии АМУ методом трехфазного иммуноферментного анализа с использованием тест системы, производимых специально для научных исследований («Вектор-бест» Россия, г. Новосибирск).

Статистические методы исследования. Все цифровые данные, полученные в ходе исследований, подверглись математической статистической обработке с учетом современных требований. Групповые показатели были расположены в вариационный ряд. Для каждой группы определялось среднее арифметическое значение (M), его стандартная ошибка (m), а также минимальные (min) и максимальные (max) значения рядов. Для предварительной оценки достоверности разницы между вариационными рядами, использовался параметрический критерий t-Стьюдента, средняя разность между выборками, попарно связанными вариантами. Далее для проверки и уточнения полученных результатов в малочисленных группах использован непараметрический критерий – U-критерий Уилкоксона (Манна-Уитни) [Лакин Г.Ф. 1990].

На основании изучения результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования определялась хирургическая тактика. Оперативное вмешательство было проведено 54 больным из 87. Определение метода и объема операции производилось дифференцированно с учетом особенностей различных поражений желудка.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Проанализирован материал 87 клинических наблюдений по диагностике и лечению различных изъязвлений желудка, поступивших в стационар, которые подверглись комплексному обследованию.

Малигнизированная язва желудка при эндоскопическом исследовании была выявлена только у 20 (91%) больных из 22 больных II

группы, у которых диагноз малигнизации подтвержден в ходе комплексной диагностики (ФГДС с гистологическим изучением гастробиоптатов, УЗИ, иммунологические исследования). В 2 случаях малигнизирующая язва желудка была выявлена при ультразвуковом исследовании, а затем подтверждена при гистологическом исследовании резецированной части желудка. При эндоскопической характеристике малигнизированных язв желудка были выделены язвы размером до 6 см у 7 (31,8%) больных, 6(27,3%) случаев язв имели размеры до 2 см, 9(40,9%) случаев малигнизированных язв имели размер язвенных дефектов до 4 см. По локализации малигнизированных язв желудка больные распределились следующим образом: в антральном отделе у 3 (13,6%) больных, на малой кривизне у 13 (59,1%), по большой кривизне у 1(4,6%) больного и в кардиальном и субкардиальном отделах у 5 (22,7%) больных. Больше всего малигнизированные язвы, по нашим исследованиям, располагались на малой кривизне желудка (59,1%). Эндоскопическая картина таких язв была представлена в виде неровных, бугристых язв с неровными подрытыми краями, неправильной формы с неравномерной конвергенцией складок, края язвы, как правило, были плотные и ригидные, дно покрыто грязно-серым или желтоватым налетом. В отличие от больных с хронической язвой желудка эти язвы имели менее выраженный воспалительный вал, к которому вплотную подходят конвергирующие складки.

Размеры язв у больных с хронической язвой желудка были различные от 0,5 до 2,5 см в диаметре. Преобладали больные 19 случаев (48,7%) с размерами язв до 1см в диаметре, с размерами язв до 2,5 см составили 13(33,3%) больных и 7 случаев (18%) составили больные с размерами язв до 4 см. При хронической язве наиболее часто язвы располагались в теле желудка - у 18 из 39 больных (46,1%), реже в пилороантральном отделе- 14 (35,9%), в субкардиальном- 3 (7,7%) и в кардиальном отделах у 4 (10,3%) больных. При раке желудка больше всего изменения обнаруживались в антральном отделе (у 18 больных - 69,3%), реже в кардиальном и субкардиальном отделах (у 7 больных - 26,9%), тотальное поражение желудка отмечалось у 1 больного (3,8%). По данным эндоскопического исследования были выделены 4 макроскопических форм рака желудка. Наиболее часто встречались эндофитные формы рака:

язвенный и язвенно-инфильтративный, которые были выявлены у 9 и 10 больных (73,1%) соответственно, диффузно-инфильтративная форма встретилась у 3 (11,5%) больных. Экзофитные опухоли наблюдались у 4 больных (15,4%).

В связи с отсутствием абсолютных эндоскопических признаков, позволяющих отличить доброкачественную язву от злокачественного изъязвления желудка, необходимо каждую язву желудка рассматривать как потенциально злокачественную и опираться на морфологическое подтверждение опухолевого роста путем многократного взятия биопсийного материала.

При обнаружении изъязвления в желудке, опираясь на существующий протокол, необходимо произвести множественную полипозиционную биопсию из краёв, дна язвы и из слизистой оболочки вокруг неё.

Гистологическое исследование было проведено всем 22 больным с малигнизированной язвой желудка. У подавляющего большинства больных, т.е. у 16 (72,7%) были выявлены гистологические признаки аденокарциномы различной степени дифференциации. Признаки дисплазии III степени были обнаружены у 2 больных (9,1%) и у 4 больных (18,2%) была выявлена гистологическая структура карциномы.

Несмотря на высокую разрешаемую способность эндоскопического метода исследования в диагностике рака и предраковых состояний желудка необходимо отметить, что данный метод исследования невозможно применить ко всем больным. Необходимо также сказать, что при эндоскопическом исследовании оценивается в основном состояние слизистой оболочки и в случаях раннего рака не возможно установить степень инвазии опухоли. Биопсия также проводится из поверхностных слоев. В этом случае на помощь к клиницистам приходят ультразвуковые методы исследования, переносимые всеми больными очень легко.

При ультразвуковом сканировании желудка диагноз злокачественного перерождения язвы был поставлен в 19 случаях из 22. Информативность ультразвукового исследования при этом составила 86,4%. При ультразвуковом исследовании важными критериями в определении злокачественного характера патологии желудка явилась структуризация эхослоев желудочной стенки в зоне локализации

язвенной ниши. В 16 (84,2%) случаях отмечено отсутствие слоистой структуры желудочной стенки, что явилось достоверным и информативным эхографическим признаком в дифференциальной диагностике доброкачественной и злокачественной язв желудка. Другим типичным и надежным признаком злокачественной природы язв желудка явилось – наличие закругленного, нависающего периферического края околоязвенного инфильтративного вала, что имело место в 18 случаях (95,5%).

Все варианты злокачественной опухоли желудка, при ультразвуковом исследовании натошак проявлялись симптомом поражения полого органа (СППО), который чаще имел неправильную геометрическую форму. Эхографическая картина язвенного дефекта желудочной стенки при наличии хронической язвы желудка характеризовалась нарушением целостности стенки в проекции ее внутреннего контура с определением краев, дна язвы одновременно с инфильтрированными стенками желудка.

Таким образом, ультразвуковое исследование позволяет достаточно четко визуализировать желудок и обнаружить различные изменения в нем. Внедрение в клиническую практику метода, сочетающего безвредность и высокую информативность, является очень важным для решения диагностических проблем при различных изъязвлениях желудка.

Немаловажное значение в диагностике различных заболеваний желудка имеет рентгенологическое исследование с бариевой взвесью.

Рентгенологическое исследование было проведено 27 больным с различными поражениями желудка: 8(29,5%) пациентам с ХЯЖ, 5(18,5%) больным с малигнизированной язвой желудка и 14(52%) больным с раком желудка. При проведении рентгенологического исследования больным с подозрением на злокачественное перерождение хронической язвы желудка ни в одном случае мы не смогли уловить признаки малигнизации. Всем пятерым пациентам у которых наблюдалась малигнизация язвы при рентгенологическом исследовании был поставлен диагноз язвы желудка.

Компьютерная томография как метод диагностики позволяет получать рентгеновские изображения органов и тканей на любой глубине их расположения, проводить послойные изучения тканевых структур. КТ желудка была проведена 34 больным с различными

патологическими изменениями в стенке желудка: 10 (29,4%) больным с хронической язвой желудка, 7 (20,6%) - с малигнизированной язвой желудка и 17 (50%)- больным с раком желудка.

В дифференциальной диагностике между малигнизированной язвой, хронической язвой и раком желудка учитывались такие основные показатели, как ее максимальная толщина и протяженность по желудочной стенке, локализация патологического процесса, ее размеры и форма. Анализ результатов КТ-исследования при этом показал зависимость злокачественного характера патологии желудка от протяженности и толщины инфильтративных изменений желудочной стенки, чем более выражены эти параметры, тем чаще подтверждается диагноз рака желудка.

*Таблица*

Содержание цитокинов TNF $\alpha$  и IL 1 $\beta$  в сыворотке крови и sIgA в желудочном соке у больных с различными патологиями желудка (M $\pm$ m)

Показатель	Патология желудка			Контроль n=12
	Хроническая язва n=10	Малигнизиро- ванная язва n=13	Рак n=9	
TNF $\alpha$ пкг/мл	81,14 $\pm$ 5,57 58,4-106,9 **	131,26 $\pm$ 6,52 95,9-165,4 **	201,9 $\pm$ 12,99 145,3-250,2 **	39,88 $\pm$ 1,56 30,9-48,8
IL 1 $\beta$ пкг/мл	99,94 $\pm$ 5,89 67,81-121,32 **	125,73 $\pm$ 6,07 89,81-160,93 **	179,47 $\pm$ 13,32 122,47-230,65 **	38,71 $\pm$ 1,99 25,81-47,93
sIgA пкг/мл	5,26 $\pm$ 0,19 4,2-6,1 ***	3,95 $\pm$ 0,18 2,9-4,9 ***	2,57 $\pm$ 0,14 2,1-3,2 ***	37,78 $\pm$ 1,54 45,2-29,8

**Примечание:** статистически достоверные отличия по сравнению с контрольной группой \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

Иммунологическими исследованиями анализ цитокинового профиля у обследованных показал, что у больных с различными изъязвлениями желудка в сыворотке крови отмечается тенденция к повышению концентрации провоспалительных цитокинов IL1 $\beta$  и TNF $\alpha$ , уровень которых прямо и тесно связан со степенью тяжести патологического процесса. Чем злокачественнее было изъязвление,

тем больше повышалась концентрация провоспалительных цитокинов в периферической крови (Таб.).

Сравнительный анализ концентрации sIgA в желудочном соке у пациентов с хронической и малигнизированной язвами, а также при раке желудка позволил выявить тенденцию к снижению этого показателя по мере утяжеления процесса. Во всех группах больных отмечены достоверные изменения среднего значения sIgA, особенно у больных раком желудка (14,7 кратное снижение) по сравнению с контрольной группой. У больных с малигнизированной язвой желудка содержание секреторного иммуноглобулина в 9,6 раз, а у больных с хронической язвой желудка в 7,1 раз меньше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

При сравнении всех трех групп исследования с группой контроля по уровню клеточного звена иммунитета у больных в зависимости от степени тяжести патологического процесса в желудке было обнаружено снижение CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, при котором наименьшие значения были обнаружены у больных раком желудка. Снижение уровня CD3+ клеток (при раке желудка до  $45,56 \pm 1,2$ , у больных с малигнизированной язвой до  $48,61 \pm 0,75$  и у больных с хроническими язвами желудка до  $52,5 \pm 1,76$  против контрольной группы  $55,75 \pm 1,73$ ) является одним из наиболее важных показателей иммунограммы, так как сопровождает развитие любого воспалительного процесса в организме. Эти изменения происходили за счет снижения числа CD4+ клеток (Т-хелперов) до  $26,78 \pm 1,26$  при раке, до  $28,69 \pm 0,94$  при малигнизированной и до  $31,4 \pm 1,27$  при хронической язвах желудка. У этих больных также наблюдалась тенденция к небольшому снижению субпопуляций CD8+ (Т-супрессоров). Так у больных с хронической язвой желудка почти не наблюдалось снижение CD8+ по сравнению с группой контроля ( $20,1 \pm 2,37$  против  $20,25 \pm 2,28$ ). При малигнизированной язве желудка отмечалось снижение количества CD8+ до  $19,92 \pm 1,05$ , при раке желудка до  $18,77 \pm 1,6$  по сравнению с группой контроля. Важным показателем иммунной системы у данных больных является иммуно-регуляторный индекс (ИРИ). Его уровень ( $1,55 \pm 0,2$  при раке желудка,  $1,53 \pm 0,16$  при злокачественной язве и  $1,75 \pm 0,28$  при хронической язве желудка по сравнению с контрольной группой  $2,2 \pm 0,4$ ) свидетельствует об иммунодефиците.

В настоящее время диагностическая значимость оценки уровня клеток иммунной системы заключается в подтверждении самого факта повышения или понижения их концентрации у данного больного с конкретным заболеванием.

Таким образом, сравнительная оценка применяемых методов исследования позволила нам разработать алгоритм диагностики при подозрении на малигнизацию язвы желудка (рис.).



**Рис.** Диагностический алгоритм при подозрении на малигнизацию язвы желудка.

Оперативное вмешательство было выполнено 54 больным из 87. В зависимости от патологии были выполнены различные виды операций. Резекция желудка по Бильрот II была выполнена у 4 (44,4%) больных с хронической язвой желудка и 2 (9,1%) больным с малигнизированной язвой желудка, это были лица, у которых малигнизация язвы была обнаружена при УЗИ-исследовании, подтвержденная при гистологическом исследовании удаленной части желудка с язвой. У 5 (22,7%) больных с малигнизированной язвой и у 2-ух (9,1%) с язвенной болезнью желудка была выполнена резекция желудка по Бильрот II в модификации Гофмейстер-Финстерера. Проксимальную резекцию желудка, т.е. резекцию кардии желудка мы применили у 2 (22,2%) больных язвенной болезнью желудка с субкардиальными язвами желудка. У 7 (31,8%) больных с малигнизированной язвой желудка была проведена субтотальная резекция

желудка. У 5 (22,7%) больных с малигнизировавшей язвой желудка была выполнена гастрэктомия по методу Ру с лимфадиссекцией в объеме D2 и у 1(4,6%) больному была выполнена гастрэктомия.

Двум больным (8,7%) с раком желудка из-за невозможности выполнения резекции или гастрэктомии было выполнено оперативное вмешательство путем наложения гастро-энтеро и энтеро-энтеро анастомоза. Гастрэктомия желудка по методу Ру с лимфадиссекцией в объеме D2, выполнена 12 (52,2%) больным с диагнозом верифицированного рака желудка, субтотальную резекцию – 9 (39,1%) больным, причем трем из них была также выполнена лимфадиссекция в объеме D2. В 2-х наблюдениях у больных с перфорацией малигнизировавшей язвы хирургическое лечение осуществили в 2 этапа. Во время первого этапа иссекали язву в связи с наличием перитонита. А через 3 недели производили субтотальную резекцию желудка.

Из 54 больных ранние послеоперационные осложнения возникли у 8 больных. Осложнение в виде несостоятельности швов анастомоза после гастрэктомии наблюдались у 3 больных, потребовавшая релапаротомии, санации и дренирования брюшной полости. Один пациент умер от прогрессирующего перитонита, двое выздоровели после длительного лечения. Недостаточность гастроэнтероанастомоза после субтотальной резекции и спаечная непроходимость кишечника наблюдались у 4 и 1-го больного соответственно.

Анализируя данные, полученные после оперативных вмешательств по поводу малигнизирующей язвы желудка, можно заключить, что результаты хирургического лечения этих больных в основном зависят от четкой и всесторонне уточненной дооперационной диагностики малигнизирующей язвы желудка.

## ВЫВОДЫ

1. При комплексном исследовании малигнизирующая язва была выявлена у 25,3%±4,4% больных с преобладанием лиц мужского пола (20,7%±4,3%) старше 50 лет (72,6%±4,8%) и с язвенным анамнезом более 5 лет (86,4%±3,7).

2. Ультразвуковое исследование желудка позволило определить ранние признаки злокачественной трансформации язв желудка. Информативность метода при этом составила 86,4%.



3. У больных с малигнизированной язвой желудка при иммунологических исследованиях крови и желудочного сока были выявлены 3,3 и 3,2 кратные повышения  $TNF\alpha$  и  $IL\ 1\beta$  ( $p<0,01$ ), а также 9,6 кратное снижение sIgA в желудочном соке ( $p<0,001$ ), что явилось информативным непрямым методом раннего выявления злокачественной трансформации язв желудка.

4. Доказана высокая эффективность применения комплекса диагностических мероприятий и разработан алгоритм его проведения при малигнизирующих язвах желудка, способствующие более точной диагностике и оптимизации объема хирургических вмешательств.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Ультразвуковое исследование необходимо включить в комплекс диагностических мероприятий при исследовании желудка.

2. В обследование больных с подозрением на малигнизацию язвы желудка, помимо основных диагностических методов целесообразно включить определение концентрации в крови провоспалительных цитокинов, таких как,  $TNF\alpha$  и  $IL1\beta$  и концентрации sIgA в желудочном соке.

3. С целью улучшения своевременной диагностики малигнизации язвы желудка и проведения хирургического вмешательства на ранней стадии заболевания необходимо придерживаться разработанного диагностического алгоритма.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Хроническая язва желудка как предраковое состояние // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, №4.2008, s.165-167 (соавт. Насиров М.Я.).

2. Early Diagnosis of the malignant gastric ulcers / XI Beynəlxalq Avroasiya Cərrahiyə və Gastroenterologiya Konqresin Materialları. Bakı, 12-15 iyun, 2008, s.102 (соавт. Nasirov M.Y.).

3. Роль эндоскопии в диагностике малигнизированных язв желудка // *Сərrahiyə*, №2(18), 2009, s. 33-35 (соавт. Насиров М.Я.).

4. Частота осложнений больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // *Международный медицинский журнал*, 2011, том17, №1(65), с.76-78 (соавт. Мамедов Н.Г., Шарифов Э.Я., Алиев А.Х.).

5. Роль иммунных факторов в патогенезе хронических заболеваний желудка / Материалы научно-практической конференции с международным участием. Анапа, Краснодарский край, 24-25 мая, 2012, с.365-366 (соавт. Насиров М.Я).

6. Лучевые методы исследования в дифференциальной диагностике изъязвлений желудка / Сборник статей научно-практической конференции, посвященной 115-летию профессора Алиева А.М. 2012, с.338-340 (соавт. Насиров М.Я).

7. Показатели клеточного звена иммунитета у больных с различными патологиями желудка // Сəhrahiyyə, 2012, №2(30), 2012, s.20-24.

8. Особенности иммунологического статуса у больных с различными заболеваниями желудка // Украинский Медицинский Альманах, №3, 2012, с. 128-131 (соавт. Насиров М.Я).

9. Современные методы диагностики различных патологических процессов желудка // Azərb.Tibb jurnalı, №3, 2012, s.105-108 (соавт. Насиров М.Я., Панахов Д.М).

10. Ультразвуковой и компьютерно-томографический метод исследования при ранних изъязвлениях желудка // Хирургия им. Н.И.Пирогова, 2012, №10, с.45-47 (соавт. Насиров М.Я.).

11. Компьютерно-томографическое исследование в диагностике различных патологий желудка/ Сборник статей научно-практической конференции, посвященной 90-летию профессора Кулиевой З.Т. 2013, с.232-234 (соавт. Насиров М.Я.).

12. Изменение показателей иммунитета при различных поражениях желудка / Materialy IX mezinarodni vedecko-praktika conference, 2013, 27 ledna-05 unoga, Praha, s.60-61 (соавт. Насиров М.Я).

13. Хирургическое лечение различных поражений желудка / Сборник статей научно-практической конференции, посвященной 70-летию профессора Ашурова Б.М. 2013, с.88-89 (соавт. Насиров М.Я).

14. Состояние местного иммунитета у больных с различной патологией желудка / Сборник статей научно-практической конференции, посвященной 90-летию профессора Абасова Б.Х. 2013, с.102-103 (соавт. Насиров М.Я).

15. Maliqizasiyaya uğramış mədə xoralarının diaqnostika və müalicəsinin müasir prinsipləri. Методические рекомендации. 2014, 20 с. (соавт. Насиров М.Я).

## ELNARƏ VAQİF qızı NƏBİYEVƏ

# MALİQNİZASİYAYA UĞRAMIŞ MƏDƏ XORALARININ DİAQNOSTİKASINDA MÜASİR METODLARIN VƏ CƏRRAHİ MÜALİCƏNİN OPTİMALLAŞDIRILMASI

### XÜLASƏ

Təqdim olunan elmi-tədqiqat işi klinik, endoskopik, histoloji, şua və immunoloji müayinə üsulların analizinə müqayisəli şəkildə əsaslanır. Aparılmış üç qrup xəstələrdə qiymətləndirmə mədənin müxtəlif xoralaşmalarına aid olan bir-neçə xüsusiyyətləri ayırmağa imkan verdi.

Kompleks diaqnostika müayinələr zamanı maliqnizasiyaya uğramış mədə xorası 87 xəstədən 22-də (25,3%) aşkar olunmuşdur.

Müxtəlif mədə xoralaşmalarının diaqnostika üsullarının nəticələri müqayisəli öyrənilmiş və bu zaman, ultrasəs müayinəsinin vacib rolu qeyd olunmuşdur. Eyni zamanda immunoloji müayinələr mədənin müxtəlif patologiyası olan xəstələrdə sistem və yerli immunitetin pozğunluqlarını müəyyənləşdirməyə imkan verdi. Belə ki, sitokin profilinin analizi göstərdi ki, mədənin müxtəlif xoralaşmaları olan xəstələrdə bu xoralaşmanın gedişatından asılı olmayaraq qan plazmasında iltihabəleyhi sitokinlərin (IL1 $\beta$  və ŞNF $\alpha$ ) hasilatının yüksəlməsinə meylik qeyd edilir ki, onun da səviyyəsi patoloji prosesin ağırlıq dərəcəsindən sıx və birbaşa asılıdır: xoralaşma nə qədər bədxassəlidirsə, periferik qanda iltihabəleyhi sitokinlərin konsentrasiyası bir o qədər çox yüksəlmişdir ( $p<0,01$ ). Hər üç tədqiqat qrupunun immunitetin T-hüceyrə həlqəsinin səviyyəsi üzrə nəzarət qrupu ilə müqayisəsi zamanı xəstələrdə mədədə patoloji prosesin ağırlıq dərəcəsinə görə CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+-in azalması aşkar edilmişdir ki, bu zaman da ən aşağı göstəricilər mədə xərçəngi olan xəstələrdə təyin olunmuşdur ( $p<0,05$ ). Həmçinin, mədə şirəsində sİgA-nın konsentrasiyasının müqayisəli təhlili prosesin ağırlıq dərəcəsi artdıqca bu göstəricinin azalmağa meyli olmasını müəyyən etmişdir ( $p<0,001$ ).

Mədənin maliqnizasiyaya uğramış xoralarında diaqnostika üsullarının kompleks istifadəsi diaqnostik alqoritmin işlənilib-hazırlanmasına imkan vermiş, bu da öz növbəsində daha dəqiq diaqnostikaya və cərrahi müdaxilənin həcmi optimallaşdırılmağına imkan yaratmışdır.

## **ELNARA VAGIF GIZI NABIYEVA**

### **OPTIMIZATION OF MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT MALIGNANT ULCERS OF STOMACH SUMMARY**

The presented research work is based on the analysis of a complex results of clinical, endoscopic, histological, radiation and immunological methods of investigations. The assessment of researches in three groups of patients allowed allocating a number of the features inherent in different ulcerations of a stomach.

In complex inspection of patients with various pathologies of a malignated stomach ulcer was revealed at 22 of 97 (25,3%) patients. The important role of ultrasonic research was noted in comparative studying of results of diagnostics of various ulcerations of a stomach. Besides, the immunological research conducted, allowed to establish existence of violations of system and local immunity at patients with various pathology of a stomach. Analysis of cytokine profile revealed that in patients with various gastric ulceration, regardless of current ulceration in the serum, there is a tendency to increase the production of proinflammatory cytokines (IL1 $\beta$  and TNF $\alpha$ ), the level which is directly and closely correlated with the severity of the pathological process: the malignant ulceration more increased the concentration of proinflammatory cytokines in the peripheral blood ( $p < 0.01$ ). When comparing three treatment groups with the control group the level of cellular immunity in patients depending on the severity of the pathological process in the stomach was found to decrease CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD4 + / CD8 +, in which the lowest values were found in patients with gastric cancer ( $p < 0.05$ ). Also, a comparative analysis of the concentration of the gastric juice sIgA showed a tendency to decrease in this parameter as a process of worsening ( $P < 0.001$ ).

Moreover, the received results showed significant distinctions on a number of immunological indicators between various ulcerations of a stomach. Application of a complex of diagnostic actions allowed us to develop diagnostic algorithm at the malignated stomach ulcers, promoting more exact diagnostics and optimization of results of surgical treatment.







**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI  
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ**

**Akad. M.A. TOBÇUBAŞOV adına  
ELMİ CƏRRAHİYYƏ MƏRKƏZİ**

*Əlyazması hüququnda*

**ELNARƏ VAQİF QIZI NƏBİYEVA**

**MALİQNİZASİYAYA UĞRAMIŞ MƏDƏ XORALARININ  
DİAQNOSTİKASINDA MÜASİR METODLARIN VƏ CƏRRAHİ  
MÜALİCƏNİN OPTİMALLAŞDIRILMASI**

**3213.01 – Cərrahlıq**

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi  
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın işinin

**A V T O R E F E R A T I**

**Bakı – 2014**