

## Клинико-морфологическое обоснование применения вакуум-терапии в комплексном лечении больных с гастродуоденальными язвами, осложненными кровотечением

А.Б. ЛАРИЧЕВ, Л.Б. ШУБИН, С.В. ФАВСТОВ

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль, Российская Федерация

**Цель исследования** Оценить эффективность низкодозированного вакуума в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой геморрагическим синдромом.

**Материалы и методы** Представлен сравнительный анализ лечения 82 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В первую группу вошло 46 пациентов, получавших после окончательного гемостаза блокаторы  $H_2$ -рецепторов, ингибиторы протонной помпы и антигеликобактерную эрадикацию. Вторую группу составили 36 человек, у которых в комплекс лечения входила вакуум-терапия по оригинальной авторской методике. Группы не имели статистически значимых отличий. Для объективизации заживления язвы использовали клинические параметры, эндоскопическую визуализацию, цитологическое и гистологическое исследование. При статистической обработке использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный двусторонний критерий Фишера  $\phi^*$ . За числовую меру объективной возможности события считали вероятность  $\leq 95\%$  ( $p \leq 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение** При вакуум-терапии в течение первой недели лечения наступало очищение язвы, её гранулирование, наблюдались эпителизация и рубцевание. Вслед за кратковременным возрастанием числа интраэпителиальных нейтрофилов увеличивалось их количество в собственной пластинке в 2 раза ( $\phi^* p=0,366$ ). На 21 сутки в каждом третьем наблюдении отмечалось полное заживление язвы ( $\chi^2=1,586$ ;  $df=1$ ;  $p=0,208$ ), в остальных случаях визуализировалась активная эпителизация и рубцевание. В цитограммах количество нейтрофилов уменьшалось в 1,8 раза ( $\chi^2=1,073$ ;  $df=1$ ;  $p=0,300$ ), в гистограммах они достигали минимума как интраэпителиально ( $\phi^* p=0,074$ ), так и в собственной пластинке ( $\phi^* p=0,241$ ). Количество лимфоцитов в собственной пластинке увеличивалось до  $54 \pm 20,2$  ( $\chi^2=1,441$ ;  $df=1$ ;  $p=0,230$ ), коррелируя с возрастанием митотической активности эпителия ( $\phi^* p=1,000$ ).

**Выводы** Вакуум-терапия, стимулируя регионарное кровообращение, провоцирует обострение хронического воспаления в язве. Затем, при угасании «нейтрофильного всплеска», локальное воспаление ликвидируется. Возрастание «заселённости» собственной пластинки лимфоцитами сопряжено с потенцированием их морфогенетической функции, что согласуется с повышением митотической активности эпителия и подтверждает стимуляцию репарации в зоне язвы с помощью низкого вакуума.

**Ключевые слова** Гастродуоденальная язва, язвенное кровотечение, вакуум-терапия, морфология язвенной болезни

## Clinical and Morphological Basis of the Vacuum-Therapy Using in Complex Treatment of Patients with Gastroduodenal Ulcer Complicated by Bleeding

A.B. LARICHEV, L.B. SHUBIN, S.V. FAVSTOV

Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, Russian Federation

**The purpose of the study** To evaluate the effectiveness of the low-dose vacuum in treatment of gastro duodenal ulcer complicated by bleeding.

**Materials and methods** A comparative analysis of treatment of 82 patients with gastro duodenal ulcer. The first group included 46 patients which were treated by  $H_2$ -receptor blocks, proton pump inhibitors and antihelicobacter eradication after the final hemostasis. The second group consisted of 36 patients who have a range of treatment was part of a vacuum therapy on the original author's methodology. There were no significant differences in two groups. For objectification an ulcer healing used a clinical parameters, endoscopy visualization, cytological and histological research. In statistical processing used Pearson's criterion  $\chi^2$  and Fisher's criterion  $\phi^*$ . For the numerical measure of objective chance events considered the probability 95% ( $p < 0.05$ ).

**Results and their discussion** During the first week of using the vacuum therapy the ulcer was cleaned; the granulator tissue, epithelization and scarring developed. After the short-time increasing of intraepithelial neutrophils number their number in the lamina propria increased on twice ( $\phi^* p=0.366$ ). On the 21st day in one of three observations was a complete healing of the ulcer ( $\phi^* p=0.366$ ), in other cases visualized active epithelialization and scarring. In cytograms the number of neutrophils decreased on 1.8 times ( $\chi^2=1.073$ ;  $df=1$ ;  $p=0.300$ ), in the histogram they achieved a minimum ( $\phi^* p=0.074$ ), and in the lamina propria ( $\phi^* p=0.241$ ). The number of lymphocytes in the lamina propria was increased to  $54.0 \pm 20.2$  ( $\chi^2=1.441$ ;  $df=1$ ;  $p=0.230$ ), correlating with an increase in mitotic activity of epithelium ( $\phi^* p=1.000$ ).

**Conclusion** Vacuum therapy, stimulating the regional blood circulation, stimulates the exacerbation of chronic inflammation in the ulcer. Then, with the extinction of "neutrophilic burst" of local inflammation is liquidated. The increase in "population" of the lamina propria lymphocytes is associated with potentiation of their morphogenetic function, which is consistent with increased mitotic activity of the epithelium and confirms the stimulation of reparation in the area of ulcers with help a low vacuum.

**Key words** Gastro duodenal peptic ulcer; ulcer bleeding; vacuum therapy; morphological ulcer disease

В течение многих лет хирурги испытывают трепетное волнение за судьбу пациента, у которого возникло язвенное гастродуоденальное кровотечение. Для достижения ближайшей цели – остановки кровотечения – используются диаметрально противоположные подходы, и их сторонники своими результатами убедительно доказывают преимущества избранной тактики [7, 8, 15, 16, 20]. Вместе с тем и врачу, и пациенту чрезвычайно важно помнить о дуализме язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой кровотечением. Его суть сводится к тому, что наряду с необходимостью достижения окончательного гемостаза, нередко граничащего со спасением жизни пациента, существует проблема излечения от самой болезни. Достижения современной науки и техники расширили возможности практической медицины, предложив обширный спектр средств и способов локального и системного воздействия на язву желудка и двенадцатиперстной кишки [6, 14, 19]. Среди них с особой тактичностью и непритязательностью заявляет о себе метод вакуум-терапии, который с давних пор положительно зарекомендовал себя в общехирургической практике [9-11]. В последние годы появился опыт использования низкодозированного отрицательного давления в лечении дефектов стенки полых органов – пищевода, желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки, путём интралюминарного воздействия на патологический очаг [17, 18]. Исходя из этого, представляется целесообразной попытка реализовать позитивный эффект низкого вакуума, который наблюдается при лечении острых и хронических ран на наружной локализации, в целях стимуляции репаративных процессов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой кровотечением.

Цель: оценить эффективность использования низкодозированного вакуума в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой геморрагическим синдромом.

### Материалы и методы

Проведён анализ результатов лечения и обследования 82 больных, находившихся в клинике общей хирургии Ярославской государственной медицинской академии (городская больница имени Н.А.Семашко, г. Ярославль) в период с 2010 по 2012 год по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой кровотечением. Используя стратометрическую рандомизацию, в исследование были включены пациенты, у которых источником геморрагии являлся дефект стенки желудка или двенадцатиперстной кишки диаметром от 1 до 3 см и глубиной до подслизистого и мышечного слоёв, имеющий гладкое дно, валикообразные, плотные и ровные края, подрытые в проксимальном и пологие в дистальном направлении. Критериями исключения служили симптоматические язвы, эрозии и подозрение на малигнизацию.

Среди пациентов одинаково часто встречались мужчины и женщины (51,3% и 48,7%), преобладали лица зрелого и среднего возраста (51,3%). Длительный язвенный анамнез встречался у большей части больных (57,3%), в том числе 6 человек перенесли резекцию желудка по поводу язвы, осложнённой кровотечением. В 45,7% наблюдений имелась сопутствующая патология, в том числе общий атеросклероз (15 человек), гипертоническая болезнь и сахарный диабет (по 3 человека).

При поступлении в стационар больным выполняли эзофагогастродуоденоскопию, во время которой уточняли локализацию источника кровотечения согласно рекомендациям Европейского и Американского обществ гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE и ASGE) и Всемирной организации эндоскопии пищеварительной системы (OMED). У наблюдаемых нами пациентов преобладала язва луковицы двенадцатиперстной кишки (64,6%), реже она локализовалась в теле (17,1%) и антральном отделе (8,5%) желудка.

Активность геморрагии определяли по J.Forrest et al. (1974). При первичном эндоскопическом исследовании у 15 больных (18,3%) выявлено струйное артериальное кровотечение из язвенной ниши (Forrest I-a). Признаки продолжающегося венозного кровотечения, соответствовавшие Forrest I-b, визуализировались у 3 человек (3,7%). В 15 наблюдениях (18,3%) в дне язвенной ниши был обнаружен крупный тромбированный сосуд со стигмами состоявшегося кровотечения (Forrest II-a). Несколько реже отмечена активность кровотечения Forrest II-b – у 6 больных (7,3%).

Используемая для достижения окончательного гемостаза лечебная тактика базировалась на предпочтении эндоскопического пособия, которое при необходимости выполняли неоднократно. Во всех случаях активного продолжающегося кровотечения (18 пациентов – Forrest I-a – I-b) гастродуоденоскопия носила лечебно-диагностический характер. С целью гемостаза чаще проводили электрокоагуляцию в качестве самостоятельной манипуляции (22,7%) или в сочетании с инъекционным способом (27,3%). В 4 наблюдениях успешно выполнено эндоклипирование кровоточащего сосуда, у 3 больных с капиллярным и умеренным венозным кровотечением гемостаз достигли орошением язвенного дефекта раствором капрофера, наконец, ещё у 2 человек оказалась эффективной склеротерапия этоксисклеролом и фибровейном. У 2 больных на фоне традиционного медикаментозного лечения имел место рецидив язвенного кровотечения, который был ликвидирован посредством повторной эндоскопической процедуры. Ни в одном из наблюдений к оперативному лечению не прибегали.

На фоне первичного гемостаза в обязательном порядке проводили комплексное медикаментозное лечение язвенной болезни, включавшее блокаторы H<sub>2</sub> рецепторов (ранитидин – 300 мг в сутки, фамотидин –

20-40 мг на ночь), ингибиторы протонной помпы (омепразол – 40-80 мг в сутки) и антигеликобактерную эрадикацию (метронидазол – 400 мг, амоксициллин – по 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин – 500 мг) по традиционной схеме [7].

Степень кровопотери оценивали по классификации М.П.Виланского с соавт. (1984). При лёгкой и компенсированной кровопотере (50%) какие-либо специальные средства коррекции волемии не требовались; при субкомпенсированной (43,9%) проводили инфузионную терапию, основной целью которой было восполнение объёма циркулирующей крови; декомпенсированная же кровопотеря (6,1%) была абсолютным показанием для гемотрансфузии, которую дополняли внутривенным введением препаратов крови и кровезаменителей гемодинамической направленности, в том числе свежезамороженной плазмы, альбумина, желатина, декстранов и гидроксипропилированного крахмала [6, 7].

С клинических позиций важно, что на фоне эндоскопического гемостаза и традиционной медикаментозной терапии, помимо гастродуоденального кровотечения, ещё одним основополагающим проявлением язвенной болезни была боль в животе, которая имела место у большинства пациентов (87%). Она носила различную выраженность, и по мере снижения интенсивности и полного её купирования можно было говорить об эффективности используемых лечебных средств.

В зависимости от способа лечения язвенной болезни после остановки кровотечения пациенты были разделены на две группы: сравнения и основную. В первой из них использовали медикаментозную противоязвенную терапию (46 человек), у 36 больных второй группы в лечебный комплекс включали вакуум-терапию по разработанной нами методике («Способ лечения язвенных дефектов слизистой желудочно-кишечного тракта», патент РФ № 2462207) [12]. По всем параметрам, в том числе по полу, возрасту, сопутствующей патологии, язвенному анамнезу, локализации и визуальному статусу язвы, по активности источника кровотечения, степени кровопотери, методам гемостаза и объёму консервативного лечения, сравниваемые группы не имели статистически значимых отличий.

Тактическую возможность использования низкодозированного вакуума определяли в зависимости от активности источника геморрагии. При наличии признаков состоявшегося кровотечения (Forrest II-c и Forrest III) сеанс вакуум-терапии проводили непосредственно во время первичной гастроскопии. В остальных случаях (Forrest I-a – I-b, Forrest II-a – II-b) к лечебной процедуре с использованием отрицательного давления прибегали при контрольной гастроскопии спустя 3–5 суток после эндоскопически достигнутого окончательного гемостаза.

Алгоритм проведения вакуум-терапии выглядел следующим образом. Под местной анестезией проводили стандартную эзофагогастродуоденоскопию.

Предполагая вероятность выполнения лечебной процедуры, перед исследованием на дистальном конце эндоскопа устанавливали колпачок MB-162 или дистальную прозрачную насадку («OLYMPUS»), предназначенную для аспирационной эндоскопической резекции слизистой оболочки полого органа. При обнаружении доброкачественного язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки и определения показаний к вакуум-терапии перед процедурой к эндоскопу подсоединяли источник вакуума, функцию которого выполнял стандартный медицинский отсасыватель с манометром. На язвенный дефект воздействовали низкодозированным отрицательным давлением в пределах 0,15–0,3 атмосферы путем создания мягкого контакта между слизистой и дистальной насадкой на эндоскопе. Длительность сеанса составляла 1-3 минуты. Очищение язвенного дефекта и появление грануляций на его поверхности служили основанием для прекращения воздействия низкодозированным вакуумом. На курс лечения требовалось от 1 до 3 подобных процедур с интервалом между ними от 24 до 72 часов [12]. Среди пациентов, у которых в лечебный комплекс входила вакуум-терапия, ни в одном из наблюдений не отмечался рецидив гастродуоденального кровотечения.

С целью объективизации заживления язвенного дефекта и оценки эффективности предлагаемой методики вакуум-терапии использовали клинические параметры (выраженность боли), результаты эндоскопической визуализации, а также цитологическое и гистологическое исследование, забирая материал из края язвенного дефекта при помощи биопсийных щипцов. Для цитологического исследования использовали методику мазка-отпечатка с последующей окраской гематоксилин-эозином и по Романовскому-Гимзе, затем проводили подсчет лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов (в % от числа клеток в поле зрения  $\times 400$ ). Для гистологического исследования после фиксации препарата 10% раствором формалина, его обезвоживания в спиртах восходящей концентрации и заливки в парафин выполняли срезы препарата, фиксировали их к предметному стеклу и окрашивали гематоксилином и эозином. Состояние слизистой из края язвенного дефекта оценивали по принципам Модифицированной Сиднейской Системы с полуколичественным определением активности воспаления и геликобактерной обсемененности по визуально-аналоговой шкале. Кроме того проводили подсчет лимфоцитов и нейтрофилов внутриэпителиальной локализации и в собственной пластинке, а также определяли число эозинофилов. Активность репаративных процессов оценивали по числу митозов в эпителиоцитах.

Статистический анализ проводился у всех первоначально включенных в исследование участников, исходя из фактически полученного лечения, предписанного при рандомизации. Полученные данные были представлены в виде таблиц, в строках которых

перечисляются отдельные объекты исследования, а в столбцах – наблюдаемые признаки. Для описания качественных признаков все объекты исследования были разделены на подгруппы в соответствии со значениями любой из учитываемой переменной. При этом данные имели выражение через число объектов исследования с определенным значением качественного признака – абсолютную частоту. Помимо этого, использовалась относительная частота – отношение числа объектов с каким-либо значением признака к общему числу объектов. Данные вносились в прямоугольные таблицы сопряженности как числа и доли (проценты). В ряде случаев были зафиксированы отсутствующие значения, что обусловило введение соответствующих поправок, либо исключение объектов из проводимого анализа. Анализ таблиц сопряженности проводился с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). В том случае, если абсолютные частоты в клетках таблицы частот были меньше 10, использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса (Yates) на непрерывность. Если же частота, хотя бы в одной ячейке таблицы оказывалась меньше 5, методом выбора являлся точный двухсторонний критерий Фишера (Fisher). Статистическую обработку исследования произвели на IBM PC совместимом компьютере с помощью программы STATISTICA (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2010) версия 10.0 в среде WINDOWS.

**Результаты и их обсуждение**

При первичном осмотре во всех наблюдениях дно язвенного дефекта было покрыто детритом и фибринозными наложениями. Вполне естественно, что на этом фоне отсутствовали признаки эпителизации и

рубцевания. Экспресс-тест уреазной активности биоптата был положительным в разной степени выраженности в 87,9% наблюдений.

При изучении цитологической картины язвенного дефекта слизистой оболочки желудка установлено, что при первичном осмотре в поле зрения максимальное число клеточных элементов приходилось на лимфоциты. В меньшем количестве визуализировались нейтрофильные лейкоциты – 44,9±6,7%; минимальную часть составляли эозинофилы (табл. 1). Это указывало на умеренную выраженность воспаления в тканях язвы.

Исходная гистологическая картина характеризовалась содержанием тех же клеточных элементов – лимфоцитов, большая часть которых локализовалась интраэпителиально. Только четверть из общего числа лимфоцитарных образований верифицировалась в собственной пластинке (47,7±7,8 в поле зрения). Другие клеточные элементы встречались реже. Нейтрофильные лейкоциты одинаково часто имели интраэпителиальную локализацию или в области собственной пластинки – 10,5±6,7 и 6,9±2,9 клеток в поле зрения соответственно. Чуть реже обнаруживались эозинофилы. На этом фоне митотическая активность соответствовала 6,5±1,1 на 1000 эпителиоцитов (табл. 2).

Цитологическая и гистологическая характеристика язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки имела отчетливую корреляцию с визуально определяемыми симптомами, которые отражали относительную выраженность воспалительной реакции в периульцерозных тканях. Одновременно с этим была чрезвычайно низкой регенеративная составляющая, подтверждавшая хронический характер болезни.

Таблица 1

*Цитологическая картина гастродуоденальной язвы (в % от числа клеточных элементов в поле зрения)*

Клеточные элементы	Исходная картина	Традиционное лечение (n=46)		Вакуум-терапия (n=36)		
		6-8 сут.	14-21 сут.	1-4 сут.	6-8 сут.	14-21 сут.
лимфоциты	47,1±6,2	70,0±7,1*	63,8±19,3	48,1±6,7	44±11,5	67,5±10,9
нейтрофилы	44,9±6,7	26,7±8,2	32,5±18,7	47,9±6,5	49±13,5	27,5±9
эозинофилы	8,1±2,0	3,3±4,1	3,8±1,4	4,1±1,8	7,0±5,5	5,0±2,4

\* – p<0,05 в сравнении с предыдущим этапом исследования

Таблица 2

*Динамика гистологической картины язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов группы сравнения (n=18)*

Клеточные элементы	Этап исследования		
	исходно	6-8 сут.	14-21 сут.
Интраэпителиальные лимфоциты (на 1000 эпителиоцитов)	116,1±9,5	117,7±3,2	130,3±8,2
Лимфоциты собственной пластинки (в поле зрения)	47,7±7,8	35,0±10,0	39,0±3,1
Интраэпителиальные нейтрофилы (на 1000 эпителиоцитов)	10,5±6,7	0,3±0,4	0±0*
Нейтрофилы собственной пластинки (в поле зрения)	6,9±2,9	2,3±1,5	1,0±0,8
Эозинофилы (в поле зрения)	6,3±1,0	5,3±1,8	5,0±1,0
Митозы (на 1000 эпителиоцитов)	6,5±1,1	6,0±0,7	3,8±1,3*

\* – p<0,05 в сравнении с предыдущим этапом исследования

Через 3 суток от начала лечения визуальная картина язвенного дефекта мало чем отличалась от исходного его статуса. Во всех наблюдениях дно язвы было покрыто детритом с фибриновыми наложениями. Какие-либо признаки регенерации отсутствовали. Только к 7-10 суткам появились изменения оцениваемых симптомов: у половины пациентов (42,9%) исчез детрит, менее выраженным выглядел слой фибрина, и даже появились явления регенерации в виде слабо выраженной грануляционной ткани с элементами краевой эпителизации. В эти сроки в цитограммах число лимфоцитов заметно увеличилось – до  $70,0 \pm 7,1$  ( $\chi^2 = 7,188$ ;  $df=1$ ;  $p=0,007$ ), а нейтрофилов, наоборот, снизилось на 40,5% ( $\chi^2 = 0,01$ ;  $df=1$ ;  $p=0,969$ ). Аналогичной была динамика эозинофилов, количество которых характеризовалось тенденцией к уменьшению (табл. 1). Это подтверждало напряженность иммунного статуса в тканях периульцерозной зоны на фоне слабо выраженного воспаления в данный период исследования.

В начале второй недели лечения в гистологической картине язвенного дефекта среди клеточных структур всё также преобладали лимфоциты. Практически неизменным оставалось количество интраэпителиально расположенных клеток ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем, происходило снижение числа лимфоцитов собственной пластинки на 26,6%. Впрочем, эти изменения в указанные сроки не носили статистически значимый характер ( $\chi^2 = 0,300$ ;  $df=1$ ;  $p=0,584$ ). Настораживало существенное сокращение числа нейтрофилов интраэпителиальной локализации до  $0,3 \pm 0,4$  на 1000 эпителиоцитов ( $\varphi^* p=0,003$ ) и в собственной пластинке до  $2,3 \pm 1,5$  в поле зрения ( $\varphi^* p=0,254$ ). Данный факт имеет двоякую трактовку: либо это отражало угнетение местных защитных клеточных реакций, либо указывало на стихание остроты воспаления, что не совсем соответствовало визуальной оценке язвенного дефекта. Эозинофильные лейкоциты не менялись в количественном отношении. Аналогичным образом обстояли дела и с митотической активностью эпителиальных клеток слизистой, число которых оставалось на прежнем уровне (табл. 2).

Более ощутимые изменения в эндоскопической картине появились в течение третьей недели медикаментозного лечения. К этому времени у всех обследованных больных наблюдалось полное очищение язвенного дефекта от детрита, часто (46,7%) отсутствовали и фибриновые наложения. Вместе с тем, визуально определяемые признаки репарации оставляли желать лучшего: слабо выраженные грануляции верифицировались у 21,4% пациентов, симптомы эпителизации и рубцевания язвы – в 14,7%. На этом фоне о полной регенерации язвенного дефекта можно было говорить только в 15,2% клинических наблюдений.

В период с 14 по 21 сутки от начала лечения в цитограммах появилась тенденция к незначительному росту числа нейтрофильных лейкоцитов до  $32,5 \pm 18,7$  ( $\varphi^* p=0,672$ ). При гистологическом же исследовании

наблюдалось прогрессивное снижение нейтрофилов до минимального уровня в собственной пластинке и полного их отсутствия в интраэпителиальном слое (табл. 1). Анализируя изложенное, необходимо помнить, что до окончательной ликвидации дефекта ткани нейтрофильные лейкоциты принимают активное участие в межклеточном взаимодействии, направленном на уравнивание процессов очищения и репаративной регенерации [2, 5]. Кажущаяся противоречивость представленной информации может свидетельствовать о низком уровне клеточной защиты тканей и хрупкости наметившегося клинического позитива, при котором высока вероятность обострения язвенной болезни.

В течение третьей недели цитологически отмечалось некоторое снижение числа лимфоцитов ( $\chi^2 = 0,02$ ;  $df=1$ ;  $p=0,967$ ). При этом эволюция гистограмм язвенного дефекта характеризовалась тем, что в клеточном спектре на фоне преобладающего числа лимфоцитов в целом, появилась тенденция к увеличению числа интраэпителиально расположенных клеток ( $\chi^2 = 0,013$ ;  $df=1$ ;  $p=0,908$ ). В свою очередь, по сравнению с исходными показателями, количество лимфоцитов собственной пластинки снизилось до  $39,0 \pm 3,1$  ( $\chi^2 = 0,087$ ;  $df=1$ ;  $p=0,768$ ). Такая динамика лимфоцитарных элементов и сокращение численного их состава, в особенности, лимфоцитов собственной пластинки, морфогенетическим предназначением которых является участие в репаративных процессах, подтверждают снижение регенеративных возможностей [3]. Именно об этом свидетельствовало и уменьшение митотической активности эпителия слизистой, количественное выражение которой сократилось в 1,7 раза ( $\varphi^* p=0,501$ ; табл. 2). Перечисленные изменения отчетливо коррелировали с эндоскопически визуализируемой картиной язвенного дефекта.

Исходный статус язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, которым проводили вакуум-терапию, не имел существенных отличий от клинико-эндоскопической характеристики аналогичного дефекта стенки полого органа, подлежавшего традиционному лечению. Большая часть пациентов (86,1%) отмечала боль в верхних отделах живота. Наличие детрита в язвенной нише отмечено у 30 пациентов (83,4% наблюдений;  $\chi^2 = 0,253$ ;  $df=1$ ;  $p=0,615$ ), фибрина – почти во всех наблюдениях ( $\chi^2 = 0,093$ ;  $df=1$ ;  $p=0,761$ ). Начальные признаки эпителизации и рубцевания язвенного дефекта наблюдались лишь у 3 пациентов (8,4%). Положительный экспресс-тест уреазной активности имел место в 88,9% наблюдений ( $\chi^2 = 0,009$ ;  $df=1$ ;  $p=0,924$ ). Из этого следует, что обсеменённость *H. pylori* не отличается от аналогичного показателя у больных сравнимой группы и несколько превышает показатели популяционных значений (77,4%).

Для достижения отчетливого клинического эффекта у 11 человек было достаточно одного воздействия низкодозированным отрицательным давлением.

В 14 клинических наблюдениях потребовалось 2 сеанса, и еще у 11 больных курс лечения включал 3 сеанса вакуум-терапии.

В течение 1-3 суток большинство пациентов (75%) отмечали купирование болевого синдрома ( $\chi^2=7,521$ ;  $df=1$ ;  $p=0,006$ ). Несколько позднее он исчез у остальных больных за исключением одного наблюдения, когда боль сохранялась более недели. За 2-3 дня лечения кардинально менялся внешний вид язвенного дефекта: у большинства больных (90,9%) отмечалось его очищение от детрита ( $\phi^* p=0,04$ ), у 72,7% пациентов отсутствовали наложения фибрина, и в 54,6% наблюдений были явные признаки эпителизации и рубцевания язвенной ниши.

При оценке цитологической картины язвы на 1-4 сутки после первого воздействия на язвенный дефект низкодозированным отрицательным давлением процентное соотношение числа лимфоцитов и нейтрофилов не отличалось от исходного. Лишь количество эозинофилов уменьшилось вдвое – до  $4,1 \pm 1,8$  ( $\phi^* p=1,000$ ; табл. 2).

В гистологических препаратах слизистой, взятой из краев патологического очага, число интраэпителиальных лимфоцитов имело небольшую тенденцию к снижению до  $107,8 \pm 7,7$  клеток ( $\chi^2=0,002$ ;  $df=1$ ;  $p=0,961$ ). Своего рода status quo подтверждала и неизменность более значимого с морфологической точки зрения показателя – количества лимфоцитов собственной пластинки. Несколько по иному выглядела динамика насыщенности эпителия нейтрофилами, которая возросла почти в 1,5 раза ( $\phi^* p=0,777$ ), правда, число этих клеток в собственной пластинке оставалось прежним ( $\phi^* p=1,000$ ). Неизменным оказалось и количество эозинофилов. На этом фоне в качестве тенденций можно было трактовать и возрастание числа клеток, проявляющих митотическую активность, до  $7,3 \pm 1,1$  на 1000 эпителиоцитов ( $\phi^* p=1,000$ ; табл. 3). Подобная гистологическая характеристика язвенного дефекта коррелировала с результатами цитологического исследования и свидетельствовала о появлении на тканевом уровне признаков обострения воспалительной реакции как

позитивного фактора в рамках предшествующей хронизации процесса.

К исходу первой недели лечения во всех клинических наблюдениях имело место полное очищение язвы от детрита, лишь в трети случаев верифицировались скудные фибриновые наложения, а свободная поверхность всегда была заполнена грануляционной тканью. Существенным дополнением к указанным позитивным сдвигам в эндоскопической картине язвы служил тот факт, что у всех пациентов без исключения ( $\phi^* p=0,002$ ) наблюдали в разной степени выраженности признаки эпителизации и рубцевания в зоне язвенного дефекта. Более того, в 5 наблюдениях (13,9%;  $\phi^* p=0,02$ ) эти реакции носили завершающий характер, и визуализировалась полная ликвидация язвенной ниши.

В цитограммах на 6-8 сутки лечения отмечалось статистически незначимое снижение лимфоцитов до  $44 \pm 11,5$  ( $\chi^2=2,988$ ;  $df=1$ ;  $p=0,084$ ). Примечательно, что их количество было заметно меньше, чем в те же сроки у пациентов предыдущей группы ( $\chi^2=0,207$ ;  $df=1$ ;  $p=0,649$ ). В противоположность снижению числа нейтрофилов при традиционном лечении у больных, лечившихся методом вакуум-терапии, в цитограммах их количество оставалось на исходном уровне (табл. 1).

В гистологических препаратах насыщенность интраэпителиальными лимфоцитами была практически без динамики, вместе с тем, число этих клеток в собственной пластинке заметно уменьшилось до  $32,4 \pm 6,1$  в поле зрения ( $\chi^2=0,402$ ;  $df=1$ ;  $p=0,526$ ). Установленные количественные изменения лимфоцитов были аналогичными с динамикой указанных клеток при традиционном лечении, отличаясь лишь степенью их выраженности ( $\phi^* p=0,822$ ). По иному «вели» себя нейтрофилы: на фоне незначительного сокращения насыщенности эпителия этими лейкоцитами, их число в собственной пластинке возросло в 2 раза ( $\phi^* p=0,366$ ). Более того, динамика данного морфологического критерия существенно отличалась от изменений аналогичного показателя, которые наблюдались при медикаментозном лечении язвенной болезни ( $\phi^* p=0,000$  и

Таблица 3

*Динамика гистологической картины язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов основной группы (n=12)*

Клеточные элементы	Этап исследования			
	исходно	1-4 сут.	6-8 сут.	14-21 сут.
Интраэпителиальные лимфоциты (на 1000 эпителиоцитов)	116,1±9,5	107,8±7,7	105,6±17,3	104,8±14,5
Лимфоциты собственной пластинки (в поле зрения)	47,7±7,8	47,7±5,6	32,4±6,1	54±20,2
Интраэпителиальные нейтрофилы (на 1000 эпителиоцитов)	10,5±6,7	15,1±12,9	12,8±12,5	2,0±1,8
Нейтрофилы собственной пластинки (в поле зрения)	6,9±2,9	6,1±2,6	13,6±11,4	1,8±0,8
Эозинофилы (в поле зрения)	6,3±1,0	6,1±1,3	5,4±2	2,6±0,6
Митозы (на 1000 эпителиоцитов)	6,5±1,1	7,3±1,1	5±1,3	7,6±3,1

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; в остальных случаях  $p > 0,05$

$p=0,005$ , соответственно). Статистическая значимость данных отличий позволяет с уверенностью констатировать, что к исходу первой недели лечения под влиянием низкодозированного отрицательного давления в тканях язвы происходит активизация вялотекущего ранее воспалительного процесса, и это следует рассматривать в качестве позитивного факта в заживлении язвы, связанного с использованием низкого вакуума. Едва заметные колебания количества эозинофилов и числа митозов не вносили каких-либо дополнительных изменений в интерпретацию локальных морфоструктурных изменений.

На следующем этапе оценки эффективности лечения язвы (третья неделя от начала вакуум-терапии) в каждом третьем наблюдении имело место полное заживление язвы и теперь можно было говорить о клинической ремиссии болезни ( $\chi^2=1,586$ ;  $df=1$ ;  $p=0,208$ ). У остальных больных в язвенной нише детрит не определялся вообще, лишь у одного пациента имелось незначительное наложение фибрина, в 100% случаев визуализировались признаки эпителизации и рубцевания, а свободная поверхность слизистой была выполнена качественными грануляциями ( $\phi^* p=0,249$ ).

В цитологической картине на 14-21 сутки после применения нашей методики лечения язвы число лимфоцитов по сравнению с исходными данными статистически значимо увеличилось до  $67,5 \pm 10,9$  ( $\chi^2=9,073$ ;  $df=1$ ;  $p=0,003$ ). Их удельный вес среди клеточных элементов в мазке-отпечатке был на 5,5% выше, чем в группе сравнения ( $\chi^2=0,191$ ;  $df=1$ ;  $p=0,662$ ). Количество же нейтрофильных лейкоцитов к этому рубежу исследования уменьшилось в 1,8 раза ( $\chi^2=1,073$ ;  $df=1$ ;  $p=0,300$ ) и было на 15,4% меньше, чем в те же сроки в группе сравнения ( $\phi^* p=1,000$ ). При этом динамика содержания эозинофилов была статистически незначимой ( $\phi^* p=0,740$ ). Описанные изменения в цитограммах свидетельствуют о том, что в течение третьей недели комплексного лечения язвенной болезни с использованием вакуум-терапии наблюдаются объективно подтверждаемые признаки стихания воспалительной реакции.

В этот временной промежуток гистологически зафиксировано достижение минимального уровня нейтрофилов как интраэпителиальной локализации – до  $2,0 \pm 1,8$  ( $\phi^* p=0,074$ ), так и в собственной пластинке – до  $1,8 \pm 0,8$  в поле зрения ( $\phi^* p=0,241$ ). Максимальное сокращение нейтрофильных лейкоцитов произошло после предшествующего увеличения их числа на предыдущем этапе исследования. Данный факт убедительно свидетельствовал о том, что под влиянием низкодозированного вакуума в области язвы, вслед за обострением воспаления, наблюдается закономерное и желаемое его купирование.

Существенным дополнением к этому стала информация о динамике лимфоцитов, наибольшую устойчивость проявляли клетки интраэпителиальной локализации ( $\chi^2=0,000$ ;  $df=1$ ;  $p=0,987$ ). Число же

лимфоцитарных образований в собственной пластинке уверенно возрастало –  $54,0 \pm 20,2$  ( $\chi^2=1,441$ ;  $df=1$ ;  $p=0,230$ ). Это коррелировало с изменением митотической активности клеток эпителия, число митозов приобрело тенденцию к возрастанию ( $\phi^* p=1,000$ ). Представленная динамика лимфоцитов кардинально отличалась от изменений числа аналогичных клеток при традиционном лечении и соответствовала эндоскопической картине. Совокупность данных обстоятельств подтверждало стимулирующее влияние вакуум-терапии на ткани язвы, при котором обнаруживается активная морфогенетическая функция лимфоцитов и последующее усиление репаративных процессов.

### Заключение

Основу патогенеза длительно существующего хронического воспаления при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки составляет нарушение трофики в тканях периульцерозной зоны, которое формируется вследствие изменений микроциркуляции в собственной пластинке слизистой желудка на уровне лимо- и гемообращения [4, 5]. В результате ишемии страдает репаративная способность слизистой, и развивается заместительный склероз [1]. Более того, в условиях хронизации процесса уменьшается проницаемость сосудов для нейтрофилов, относительно небольшое их количество не может обеспечить межклеточное взаимодействие лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, увеличение числа которых в периульцерозной зоне является малопродуктивным, в том числе в направлении очищения области поражения от детрита. Именно эти морфологические признаки отражают выраженность хронических изменений в тканях при гастродуоденальной язве [2-4].

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнённой кровотечением, включение вакуум-терапии в лечебный комплекс после достижения окончательного гемостаза вносит позитивный импульс в развитие перечисленных механизмов. Благоприятное влияние низкодозированного отрицательного давления обусловлено стимуляцией регионарного кровообращения на микроциркуляторном уровне [10-11]. В первую неделю лечения наблюдается обострение вяло текущего прежде воспаления, на что указывает увеличение числа нейтрофильных лейкоцитов в собственной пластинке. Их дальнейшая динамика связана с прогрессивным сокращением численного состава нейтрофилов во всех слоях желудка. Данный факт убедительно свидетельствует о лечебном эффекте вакуум-терапии, который выражается в закономерном купировании воспаления вслед за кратковременным и патофизиологически целесообразным его обострением.

В течение следующих двух недель «нейтрофильный всплеск» довольно быстро угасает, коррелируя с визуальной характеристикой язвы, которая подтверж-

дает полную ликвидацию воспаления в зоне язвы. Наблюдаемое в эти сроки уверенное возрастание «заселённости» собственной пластинки лимфоцитарными образованиями удачно согласуется с повышением митотической активности эпителия и объясняется потенцированием морфогенетической функции лимфоцитов [3]. Резюмирующим итогом изложенного является

вывод о том, что представленная динамика клеточных девиаций есть результат опосредованной стимуляции репаративных процессов, происходящих в зоне язвенного дефекта под влиянием вакуум-терапии. На таком фоне создаётся многофакторная система протекции язвы, при которой в процессе лечения рецидив гастроудоденального кровотечения не наблюдается.

### Список литературы

1. Ageeva T.A., Mal'tseva Yu.G., Chernova L.N. Патоморфологическая характеристика процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка при язвенной болезни. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина 2011; 9: 3: 6-13.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М: Триада-Х 1998; 496.
3. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Зотиков Е.А. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. М: Издательство РАМН 2009; 108.
4. Булгин Д.В. Морфологические и иммуногистохимические изменения стенки желудка при хронической язве с позиций паренхиматозно-стромальных взаимоотношений. Вестник образования и развития науки РАЕН 2003; 7: 4: 64-70.
5. Гаскина Т.К., Горчаков В.Н., Мельникова Е.В., Катковская А.Г. Морфофункциональная характеристика компартментов слизистой оболочки желудка при язвенном процессе. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11 2009; 1: 44-50.
6. Ивашкин В.Т., Лапин Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2008; 754.
7. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастроудоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение): Руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа 2008; 384.
8. Королёв М.П. Гастроудоденальные кровотечения как проблема экстренной хирургии. Вестник хирургии 2011; 2: 52-55.
9. Ларичев А.Б. Вакуум в медицинской практике. Российский медицинский журнал 2004; 5: 45-47.
10. (Ларичев А.Б.) Larichev A.B. Vacuum-Therapy of Wounds and Wound Infections (Negative Pressure Wound Therapy). -Carlsbad, CA (USA): BlueSky Publishing. -2005. -248 с.
11. Ларичев А.Б., Антониук А.В., Кузьмин В.С. Вакуум-терапия в комплексном лечении гнойных ран. Хирургия 2008; 6: 22-26.
12. Ларичев А.Б., Фавстов С.В. Способ лечения язвенных дефектов слизистой желудочно-кишечного тракта. Патент RU 2462207 С1. Публикация 27.09.2012. Бюл. № 27.
13. Кузнецов Н.А. Основы клинической хирургии: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009; 672.
14. Cai S., Garcia Rodriguez L.A., Masso-Gonzalez E.L. et al. Uncomplicated peptic ulcer in the UK: trends from 1997 to 2005. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Nov 15; 30 (10):1039-48.
15. Cheung F., Lau J. Management of massive peptic ulcer bleeding. Gastroenterol. Clin. North Am. 2009; 38: 2: 231-43.

### References

1. Ageeva T.A., Mal'tseva Yu.G., Chernova L.N. Pathomorphological characteristics of the process of cell renewal in the gastric mucosa in peptic ulcer disease. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina, 2011; 9: 3: 6-13. - (In Russian)
2. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika boleznei zheludka i kishechnika [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. Moscow, Triada-Kh Publ., 1998. 496 p. - (In Russian)
3. Babaeva A.G., Gevorkian N.M., Zotikov E.A. Rol' limfotsitov v operativnom izmenenii programmy razvitiia tkanei [The role of lymphocytes in the operational change of the tissue development program]. Moscow, RAMN Publ., 2009. 108 p. - (In Russian)
4. Bulgin D.V. Morphological and immunohistochemical changes of the stomach wall in chronic ulcers from the standpoint of parenchymal-stromal interaction. Vestnik obrazovaniia i razvitiia nauki RAEN, 2003; 7: 4: 64-70. - (In Russian)
5. Gaskina T.K., Gorchakov V.N., Mel'nikova E.V., Katkovskaya A.G. Morpho-functional characteristics of the compartments of the gastric mucosa in ulcerative process. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta, 2009; 1: 44-50. - (In Russian)
6. Ivashkin V.T., Lapin T.L. Gastroenterologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Gastroenterology. National manual]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008. 754 p. - (In Russian)
7. Gostishchev V.K., Evseev M.A. Gastroudodenal'nye krvotocheniia iazvennoi etiologii (patogenez, diagnostika, lechenie): Rukovodstvo dlia vrachei [Gastroudodenal bleeding ulcer etiology (pathogenesis, diagnosis, treatment): A Guide for Physicians]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008. 384 p. - (In Russian)
8. Korolev M.P. Gastroudodenal bleeding as a problem of emergency surgery. Vestnik khirurgii, 2011; 2: 52-55. - (In Russian)
9. Larichev A.B. The vacuum in the medical practice. Rossiiskii meditsinskii zhurnal, 2004; 5: 45-47. - (In Russian)
10. Larichev A.B. Vacuum-Therapy of Wounds and Wound Infections (Negative Pressure Wound Therapy). Carlsbad, CA (USA), BlueSky Publishing, 2005. 248p.
11. Larichev A.B., Antoniuk A.V., Kuz'min V.S. Vacuum therapy in treatment of purulent wounds. Khirurgiia, 2008; 6: 22-26. - (In Russian)
12. Larichev A.B., Favstov S.V. Sposob lecheniia iazvennykh defektov slizistoi zheludochno-kishechnogo trakta [A method of treatment ulcers of the gastrointestinal mucosa tract]. Patent RF, no. 2462207, 2012.
13. Kuznetsov N.A. Osnovy klinicheskoi khirurgii: prakticheskoe rukovodstvo [Basics of Clinical Surgery: A



16. Laursen S.B., Jurgensen H.S., Schaffalitzky O.B. Management of bleeding gastroduodenal ulcers. *Danish medical journal* 2012; 59(7): 4473.
17. Loske G., Schorsch T., Müller C. Endoscopic vacuum sponge therapy for esophageal defects. *Surg Endosc.* 2010 Oct; 24 (10): 2531-5.
18. Loske G., Schorsch T., Mueller C.T. Endoscopic intraluminal vacuum therapy of duodenal perforation. *Endoscopy* 2010; 42 Suppl 2: 109.
19. Vakil N. Dyspepsia, peptic ulcer, and H. pylori: a remembrance of things past. *Am J Gastroenterol.* 2010 Mar; 105 (3) :572-4.
20. Wong T.C., Wong K.T., Chiu P.W. et al. A comparison of angiographic embolization with surgery after failed endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 900-8.
14. Cai S., Garcia Rodriguez L.A., Masso-Gonzalez E.L. et al. Uncomplicated peptic ulcer in the UK: trends from 1997 to 2005. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2009; 30: (10): 1039-1048.
15. Cheung F., Lau J. Management of massive peptic ulcer bleeding. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2009; 38: 2: 231-243.
16. Laursen S.B., Jurgensen H.S., Schaffalitzky O.B. Management of bleeding gastroduodenal ulcers. *Danish medical journal*, 2012; 59(7): 4473.
17. Loske G., Schorsch T., Müller C. Endoscopic vacuum sponge therapy for esophageal defects. *Surg. Endosc.*, 2010 Oct; 24 (10): 2531-2535.
18. Loske G., Schorsch T., Mueller C.T. Endoscopic intraluminal vacuum therapy of duodenal perforation. *Endoscopy*, 2010; 42 Suppl 2: 109.
19. Vakil N. Dyspepsia, peptic ulcer, and H. pylori: a remembrance of things past. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010 Mar; 105 (3) :572-574.
20. Wong T.C., Wong K.T., Chiu P.W. et al. A comparison of angiographic embolization with surgery after failed endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcers. *Gastrointest. Endosc.*, 2011; 73: 900-908.

### Информация об авторах

1. Ларичев Андрей Борисович – д.м.н., проф., зав. кафедрой общей хирургии Ярославской государственной медицинской академии; e-mail: larich-ab@mail.ru
2. Шубин Леонид Борисович – к.м.н., доц. кафедры патологической анатомии Ярославской государственной медицинской академии; e-mail: lbsh@yandex.ru
3. Фавстов Сергей Валерьевич – аспирант кафедры общей хирургии Ярославской государственной медицинской академии; e-mail: favstov.sergej@mail.ru

### Information about the Authors

1. Larichev A. - MD, Professor, Head of department of general surgery of Yaroslavl State Medical Academy. E-Mail: larich-ab@mail.ru
2. Shubin L. - PhD, Associate Professor of the department of pathological anatomy of Yaroslavl State Medical Academy. E-Mail: lbsh@yandex.ru
3. Favstov S. - Aspirant of department of general surgery of Yaroslavl State Medical Academy. E-Mail: favstov.sergej@mail.ru