

М. Н. Камбалов

РИСКИ ПЕРФОРАТИВНЫХ ЯЗВ В ИНДИВИДУАЛЬНОМ ГОДИЧНОМ ЦИКЛЕ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Исследованы риски перфоративных язв у пациентов с язвенной болезнью (ЯБ) в их индивидуальном годичном цикле (ИГЦ). Установление периодов в ИГЦ пациента с ЯБ, когда риск возникновения данного осложнения максимален или минимален, позволяет прогнозировать его возникновение с целью проведения своевременной и персонализированной профилактики.

Ключевые слова: язвенная болезнь, индивидуальный годичный цикл, риски перфоративных язв.

M. N. Kambalov

RISKS OF PERFORATED ULCERS IN THE INDIVIDUAL ANNUAL CYCLE OF PATIENTS WITH ULCER DISEASE

There were studied the risks of perforated ulcers in patients with ulcer disease (UD) in their individual annual cycle (IAC). The establishment of periods in the IAC of patient with UD when the risk of complications are maximally or minimally allows predict their occurrence for timely and personalised prevention.

Key words: peptic ulcer, individual annual cycle, the risk of perforated ulcers.

Язвенная болезнь (ЯБ) является одной из основных проблем гастроэнтерологии, существенно снижающих качество жизни. Заболеваемость ЯБ, по разным данным, составляет от 7 до 15% среди взрослого трудоспособного населения [1, 5, 12]. У 10% взрослого населения, страдающего ЯБ, имеет место рецидивирующее течение, способное привести к развитию тяжелых осложнений [1, 5, 6]. В частности, частота перфоративных язв (ПЯ) в структуре заболеваемости ЯБ составляет 5–15% [4, 15]. До 60% всех «неотложных» операций приходится именно на ПЯ, которая «занимает» до 70% в показателях общей летальности при язвенной болезни [12, 16].

Временная генетическая программа эндогенного индивидуального годичного цикла (ИГЦ) состоит из 4-х трехмесячных периодов (триместров), трех триместров утробного периода и одного триместра после рождения ребенка, а «структура» первого ИГЦ развивается в процессе онтогенеза [10, 11]. Формирующиеся хронобиологические особенности организма определяются временными характеристиками, объединяющими дату рождения и показатели гелиогеофизических воздействий, образующих свойства хронома.

Термин «хроном», предложенный в 1959 году F. Halberg, характеризует индивидуальную комплексную временную организацию биологической системы, «...определенную генетически и соорганизованную во времени...». Хроном, является фактором, определяющим четкость работы взаимодействия собственного «биологического времени» организма с изменяющимися условиями внешней среды [7, 8, 13]. Так как состояние адаптационных возможностей организма изменяется во времени, существуют временные периоды, которые характеризуются ослаблением адаптивных систем организма и зависят от положения пациента в ИГЦ на момент возникновения такого состояния [2, 3, 10, 11]. В связи с этим, нами предложено существование у пациентов с ЯБ таких временных периодов ИГЦ, когда риск возникновения обострения (осложнения) язвенной болезни значительно повышен.

Цель исследования: оценить риски развития осложнений язвенной болезни в различные периоды индивидуального годичного цикла у пациентов с ЯБ.

Материалы и методы

Для проведения исследования была применена клиническая модель «перфоративная язва» (ПЯ) [4, 5, 6]. Использованы паспортные данные пациентов, с известными данными (число, месяц и год рождения), оперированных по поводу ПЯ в стационарах Гомеля, оказывающих квалифицированную хирургическую помощь и даты оперативного вмешательства (по материалам отчетных документов учреждений здравоохранения). Всего количество случаев ПЯ — 2450, с известными данными дат рождения у 648 пациентов.

Были сформированы группы пациентов, родившихся в различные сезоны календарного года (группы «зима», «весна», «лето», «осень»). Проведен анализ относительной частоты ПЯ у этих групп пациентов в различные месяцы ИГЦ. Для этого рассчитывался месяц ИГЦ пациента, в котором произошла перфорация исходя из того, что первым месяцем ИГЦ является месяц рождения пациента, а двенадцатым месяцем ИГЦ — месяц, предстоящий календарному месяцу рождения. Следующим этапом исследования рассчитывались триместровая частота ПЯ в ИГЦ у пациентов исследуемых групп.

Триместровая частота ПЯ определялась путем простого суммирования индивидуальной помесечной частоты ПЯ (с первого по двенадцатый месяцы ИГЦ) и индивидуально-триместровой (первые три месяца ИГЦ — первый триместр, вторые три месяца ИГЦ — второй триместр, третьи три месяца ИГЦ — третий триместр, четвертые три месяца ИГЦ — четвертый триместр). Наличие максимальных и минимальных значений показателей частоты ПЯ в различные месяцы и триместры ИГЦ говорит о максимальном или минимальном индивидуальном риске перфорации у пациентов каждой группы в их ИГЦ.

Месячная частота ПЯ в группе исследования (n=648) и совокупная месячная частота (вся выборка, n=2450)

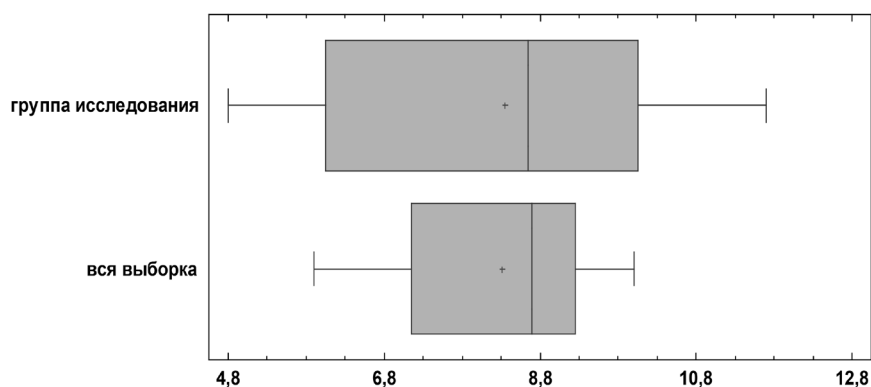


Рис. 1. Относительная месячная частота ПЯ в группе исследования (n = 648) и всей выборки (n = 2450)

Для исследования характера распределения в указанных группах (χ^2) использованы критерий согласия Пирсона и критерий Колмогорова (KS). Для определения однородности выборок использовался критерий Фишера (F-тест) Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью W-критерия Манна-Уитни. Описание количественных признаков представлено в виде значений медианы (Me), нижнего (Q_1) и верхнего (Q_3) квартилей, среднего значения (m), стандартного отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей в группах и между ними использовали t-критерий Стьюдента. Результат считался статистически значимым при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для проведения исследования из общего объема выборки пациентов, оперированных в стационарах г. Гомеля по поводу перфоративной язвы (ПЯ) (n = 2450), выделена группа для исследования (пациенты, у которых установлены даты рождения, n = 648). С целью рандомизации группы исследования (выборочной совокупности) проведен сравнительный анализ показателей месячной частоты ПЯ

группы исследования (n = 648) и во всей совокупности (n = 2450) (рисунок 1).

При проведении F-теста для сравнения дисперсий двух выборок установлено, что доверительный интервал для отношения дисперсий находится в диапазоне от 0,92 до 11,21, статистически значимых различий между выборками не выявлено ($p = 0,06$). Разница значений медиан (12,72 и 12,25) оказалась недостоверной ($W = 69,0$; $p = 0,88$). При анализе распределения данных выборок так же установлено, что они распределены одинаково (KS = 0,81 при $p = 0,53$). Таким образом, выборочная совокупность (группа исследования) отражает свойства генеральной совокупности, что позволяет достоверно трактовать полученные результаты проводимых исследований.

При исследовании совокупных данных частоты ПЯ в индивидуальном годовом цикле выявлены следующие закономерности. Максимальные показатели частоты ПЯ приходятся на 1-й (10,5%) и 11-й (10,8%) месяцы ИГЦ. Минимальная частота ПЯ установлена во 2–3-ие месяцы (6,6%) и 8-ой месяц. Различия показателей для остальных месяцев ИГЦ оказались недостоверными при среднем значении 8,3% (таблица 1).

Таблица 1. Совокупная месячная частота ПЯ в ИГЦ (n = 648)

Месяцы ИГЦ	ИГЦ 1	ИГЦ 2	ИГЦ 3	ИГЦ 4	ИГЦ 5	ИГЦ 6
%	10,5*	6,5	6,6	8,3	8,8	8,5
Месяцы ИГЦ	ИГЦ 7	ИГЦ 8	ИГЦ 8	ИГЦ 10	ИГЦ 11	ИГЦ 12
%	8,5	6,6	7,9	9,3	10,8*	7,7
St.err. = 0,40; [6,5;10,8] St.dev. = 1,41; [25 th –75 th – 7,15-9,05]; t-value -8,99; * $p \leq 0,00002$						

Соответственно, максимальный риск перфорации приходится на месяцы ИГЦ пациента, близлежащие к календарному месяцу рождения. При этом, период минимального риска перфорации «сменяют» максимум (2–3-ий месяцы ИГЦ) и повторяется ровно через полгода (8-ой месяц ИГЦ) (рисунок 2).

При проведении регрессионного анализа показателей месячной частоты ПЯ в течение всего ИГЦ не выявлено достоверных корреляционных линейных взаимосвязей значений месячной частоты (с 1 по 12 месяцы ИГЦ) (коэффициент корреляции Пирсона 0,05; $p = 0,87$). Применяя метод наложения эпох, значения 10–12 месяцев ИГЦ данной

последовательности нами перенесены перед значениями ряда 1–9 месяцев.

Данный числовой ряд ИГЦ (10-11-12-1-2-3 и по 9 месяц ИГЦ включительно) повторно подвергнут регрессионному анализу. Выявлена прочная обратная корреляционная взаимосвязь с достоверным снижением тренда риска в течение ИГЦ ($r = 0,92$; $p = 0,00001$) (рисунок 3).

Исходя из вышеизложенного, лица, пациенты с ЯБ подвержены наивысшему риску перфорации в 1 и 11 месяцы ИГЦ; с тенденцией к снижению в течение ИГЦ.

Далее выполнен анализ частоты возникновения язвенных перфораций у родившихся в различные сезоны ка-

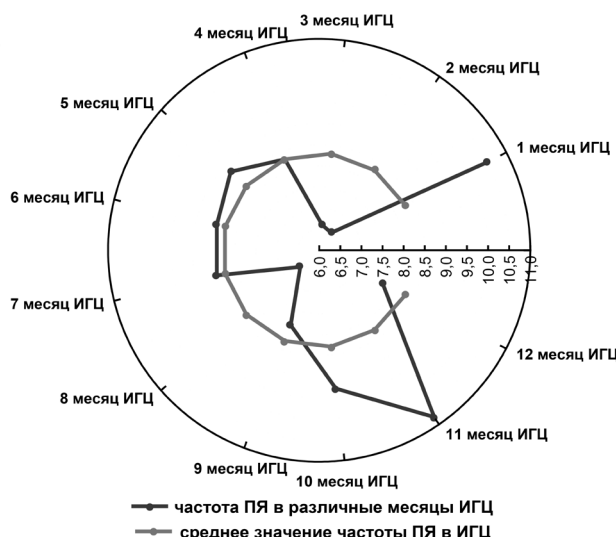


Рис. 2. Частота ПЯ в различные месяцы ИГЦ (n = 648)

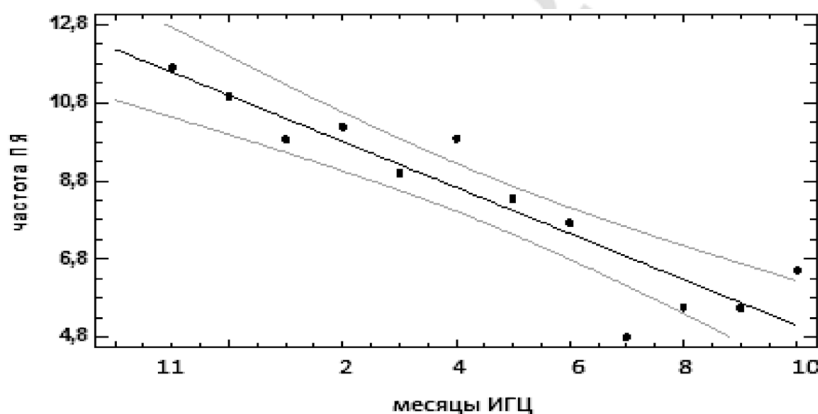


Рис. 3. Частоты ПЯ в ИГЦ в исследуемой группе (n = 648)

лендарного года (группы «зима», «весна», «лето» и «осень»). У родившихся зимой (n = 162) перфорация язвы возникает чаще во время 5-го (14,8%) и 11-го (13,0%) месяцев ИГЦ (рисунок 4).

Наименьшая частота возникновения перфораций зафиксирована в период с 12-го месяца ИГЦ по 3-ий месяц следующего ИГЦ с минимумом во 2 месяце ИГЦ (3,7–5,6%) (St.err. = 0,88; [3,7;14,8] St.dev. = 3,08; [25th–75th – 24,45–25,55]; t-value 9,36; p ≤ 0,005). Для остальных показателей разница оказалась недостоверной (p ≥ 0,05).

У пациентов, родившихся весной (n = 155), перфорации регистрировались чаще в 4-ом (11,6%) и 7-ом (12,9%) месяцах ИГЦ. Практически в три раза меньшая, частота ПЯ зафиксирована в 8-ом месяце ИГЦ (4,5%) (St.err. = 0,67; [4,5;12,9] St.dev. = 2,34; [25th–75th – 6,8-9,65]; t-value 12,2; p ≤ 0,005). Для других месяцев различия оказались недостоверными (p ≥ 0,05) (рисунок 5).

У лиц, родившихся летом, частота ПЯ в период с 10-го по 1-ый месяц ИГЦ выше среднего с максимумами в 1-ом (16,6%) и 11-ом месяцах ИГЦ (12,4%). В период с 2-го по 9-ый месяцы ИГЦ частота ПЯ ниже среднего значения (4,1–6,5%) и минимальна в 3–7 месяцы ИГЦ (St.err. = 1,0; [4,1;16,6] St.dev. = 3,48; [25th–75th – 6,2–9,8]; t-value 8,27; * p ≤ 0,005) (рисунок 6).

В группе «осень» показатели частоты ПЯ характеризуются максимумами в 6-ом и в периоде с 9-го (11,7%) по 10–11-ый (11,7–10,6%). Наименьшие значения показателя зафиксированы в периоды со 2-го по 5-ый (3,7-5,6%) и 8-ом (6,2%) месяцах ИГЦ с достоверными «зеркальными» минимумами во 2-ом и 8-ом месяцах (St.err. = 0,71; [3,7;11,7] St.dev. = 2,47; [25th–75th – 6,8–10,2]; t-value 11,6; p ≤ 0,005) (рисунок 7).

Итак, в группе «зима» максимальный риск перфорации приходится на 5-ый (14,8%) и 11-ый (13,0%) месяцы их ИГЦ. Достоверное снижение риска перфорации выявлено в период 1–3 месяцы ИГЦ (5,6–3,7–5,6%). В группе «весна» максимальный риск ПЯ выявлен в 4-ом (11,6%) и 7-ом (12,9%) месяцах ИГЦ; достоверное снижение риска ПЯ установлено в 8-ом месяце ИГЦ (4,5%). В группе «лето» период повышенного риска ПЯ приходится на 1-ый (16,6%) и 11-ый (12,4%) месяцы ИГЦ. Выраженный минимум ПЯ зарегистрирован в 7-ом месяце (4,1%), показатели которого в четыре раза меньше максимальных значений в данной группе. В группе «осень» наибольший риск перфорации приходится на 6-ой, 10-ый (по 11,7%) и 11-ый месяцы ИГЦ (11,1%), наименьший – во 2-ом месяце ИГЦ (3,7%).

При анализе рисков ПЯ в различных триместры ИГЦ у пациентов исследуемых групп установлено следующее (таблица 2).

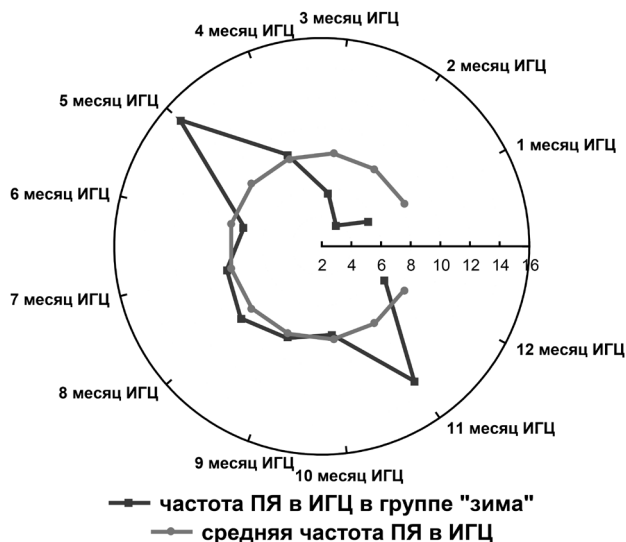


Рис. 4. Частота ПЯ в ИГЦ в группе «зима»

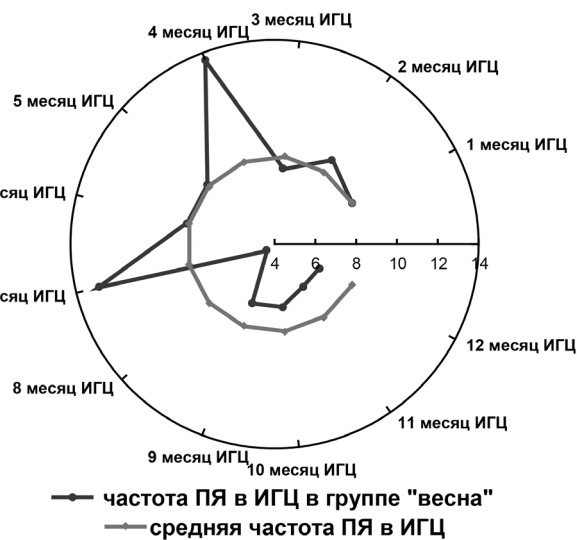


Рис. 5. Частота ПЯ в ИГЦ в группе «весна»

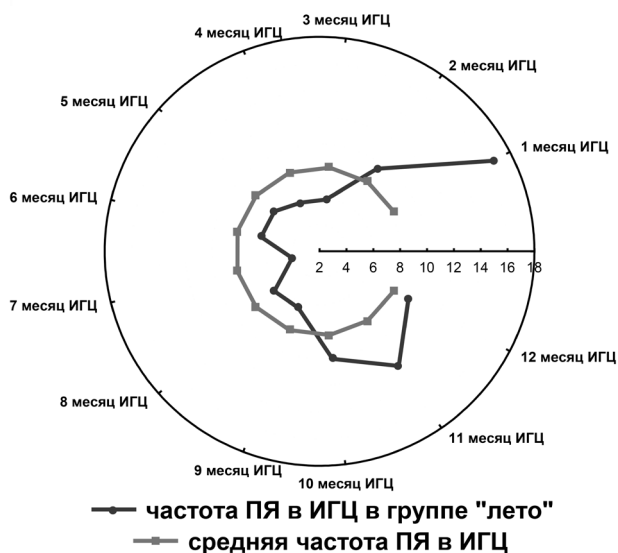


Рис. 6. Частота ПЯ в ИГЦ в группе «лето»

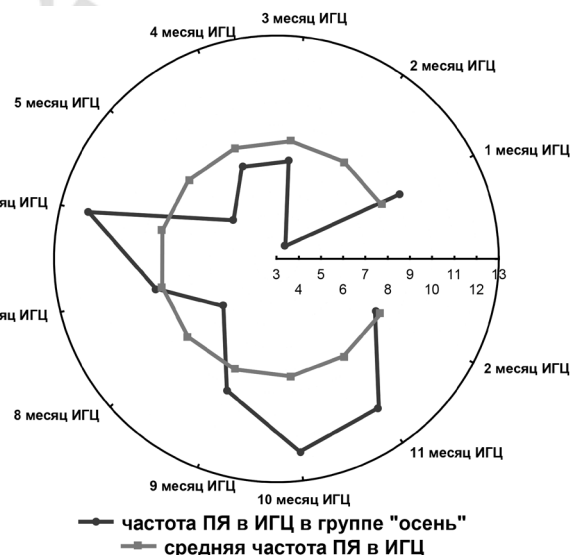


Рис. 7. Частота ПЯ в ИГЦ в группе «осень»

Таблица 2. Риски ПЯ в различные триместры ИГЦ (n=648)

Триместры ИГЦ перфорации (%)	группы, сезон рождения				t-value	p
	«зима»	«весна»	«лето»	«осень»		
I	14,8	25,0	32,0	20,3	6,31	0,008
II	30,6	30,4	18,8	24,7	9,22	0,002
III	26,5	24,5	17,2	24,1	11,38	0,001
IV	27,8	20,1	32,0	30,9	10,31	0,002
t-value	7,15	11,8	6,16	11,3		
p	0,005	0,001	0,008	0,001		

I триместр ИГЦ может быть потенциально «опасен», для пациентов, страдающих ЯБ, родившихся летом (32,0%). Однако именно этот триместр напротив самый «безопасный» (14,8%) для лиц, родившихся в зимние месяцы ($p \leq 0,05$). У родившихся весной I триместр их ИГЦ соответствует «среднему» (25,0%) риску ПЯ. Несколько ниже

для этого триместра риски спонтанных осложнений ЯБ у родившихся осенью (20,3%), но разница для этих групп оказалась недостоверной.

Напротив, II триместр ИГЦ оказался наиболее «критичным» для лиц исследуемой группы, родившихся зимой (30,9%) и весной (30,4%). Показатели частоты ПЯ у этих лиц

достоверно выше, чем у родившихся летом (18,8%). Соответственно, минимальный риск осложнения во II триместре ИГЦ у пациентов с ЯБ, родившихся в летние месяцы, максимальный — у родившихся в зимне-весенний период ($p \leq 0,005$). Показатель для «осени» в данной группе близок к медиане (25%).

Разница максимальных значения относительной частоты ПЯ в III триместре ИГЦ для лиц, родившихся зимой (26,5%), весной (24,5%) и осенью (24,5%) характеризуется статистической недостоверностью. Однако, у родившихся летом (17,1%), этот риск достоверно минимален ($p \leq 0,005$).

В IV триместре ИГЦ достоверно ($p \leq 0,005$) максимальные показатели относительной частоты ПЯ выявлены у родившихся летом (32,0%) и осенью (30,9%). Наименьший риск осложнения в этом триместре у родившихся весной (20,1%), близок по значению к среднему показателю у родившихся зимой (27,8%)

Выводы

1. В разные месяцы и триместры ИГЦ пациента риски перфоративных язв существенно различаются. У пациентов с язвенной болезнью, родившихся в различные сезоны календарного года в ИГЦ существуют индивидуальные временные периоды максимального и минимального рисков возникновения обострений (осложнений).

2. Совокупные риски перфорации повышаются в 11-ом и 1-ом месяцах ИГЦ с последующим снижением в период со 2-го по 10-ые месяцы ИГЦ.

Литература

1. Башлыков, Д. В. Эпидемиологические аспекты хирургии перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / Д. В. Башлыков // Материалы научно-практической конференции «Эпидемиология неинфекционных заболеваний». — Иркутск, 2008. — С. 4—7.

2. Воликова, Г. А. Характеристики мышечной выносливости в зависимости от позиции субъекта в индивидуальном годичном цикле / Г. А. Воликова // Физиология адаптации: Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции. — Волгоград, 2010. — С. 77—80.

3. Колесникова, Н. Б. Показатели здоровья новорожденных в зависимости от индивидуально годичного цикла матери / Н. Б. Колесникова [и др.] // *Мать и Дитя*. — 2011. — № 2. — С. 41—45.

4. Лобанков, В. М. Медико-социальные аспекты хирургии язвенной болезни в Беларуси / В. М. Лобанков — Германия: Lambert, — 2012. — 260 с.

5. Лобанков, В. М. Хронобиологические аспекты острых осложнений язвенной болезни / В. М. Лобанков, М. Н. Камбалов // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / под ред. А. Н. Косинца — Витебск: ВГМУ, 2010. — С. 249.

6. Лобанков, В. М. Хронобиология перфоративных язв / В. М. Лобанков, М. Н. Камбалов // *Вестник РУДН. Серия «Медицина»*. — 2012. — № 7. — С. 146—147.

7. Халберг, Ф. Хроном — выявление связи многочастотных ритмов с возрастными трендами и хронориском и роль хронома в профилактической медицине / Ф. Халберг [и др.] // *Хронобиология и хрономедицина и влияние гелиогеофизических факторов на организм человека*. М., 1992. — С. 83—124.

8. Хильдебрандт, Г. Хронобиология и хрономедицина / Г. Хильдебрандт, М. Мозер, М. Лехофер; пер. с нем. — М.: Арнебия, 2006. — 144 с.

9. *Хронобиология и хрономедицина: Руководство* / под ред. С. И. Рапопорта, В. А. Фролова, Л. Г. Хетагуровой. — М: ООО «Медицинское информационное агентство, 2012. — 480 с.: ил.

10. Шапошникова, В. И. Годовой эндогенный цикл человека / В. И. Шапошникова // *Сознание и физическая реальность*. — 1998. — № 3. — С. 33—40.

11. Шапошникова, В. И. Хронобиологические аспекты спорта / В. И. Шапошникова, В. А. Таймазов // Материалы Первого российского съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием. — Владикавказ, 2008. — С. 97—100.

12. Di Saverio, S. Diagnosis and treatment of perforated or bleeding peptic ulcers: 2013 WSES position paper/ S. Di Saverio [et al.] // *World Journal of Emergency Surgery*. — 2014. — № 9. — P. 45.

13. Halberg, F. Chronoastrobiology: proposal, nine conferences, heliogeomagnetics transyear, near-weeks, near-decades, phylogenetic and ontogenetic memories / F. Halberg [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy, USA*. — 2004. — № 58. — P. 150—177.

14. Lemmer, B. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review / B. Lemmer // *Chronobiology International*. — № 26 (6). — 2009. — P. 1019—1068.

15. Sussera, M. Civilization and peptic ulcer / M. Sussera, Z. Steinb // *International Journal of Epidemiology*. — 2001. — № 30. — P. 13—17.

16. Svanes, C. Rhythmic patterns in incidence of peptic ulcer perforations over 5,5 decades in Norway / C. Svanes [et al.] // *Chronobiol. Int.* — 1998. — № 15. — P. 241—246.