

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "ИЖЕВСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ" МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БУСЫГИНА МАРИНА СЕРГЕЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ С
СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Вахрушев Яков Максимович

Ижевск 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Язвенная болезнь: распространенность, этиология, патогенез	13
1.2. Дуоденогастральный рефлюкс как фактор способствующий развитию язвенной болезни.....	20
1.3. Современные способы лечения язвенной болезни.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов	37
2.2. Специальные методы исследования.....	51
2.2.1. Оценка вегетативного статуса, психоэмоционального состояния и качества жизни	48
2.2.2. Исследование гормонов крови	50
2.2.3. Определение желчных кислот в желудочном соке	51
2.2.4. Рентгенологическое исследование, эндоскопическая диагностика, гистологическое исследование биопсийного материала, УЗИ, полостная манометрия.....	51
2.2.5. Диагностика инфекции <i>Helicobacter pylori</i>	54
2.2.6. Исследование функций желудка	55
2.3. Методы статистической обработки результатов исследований	58
ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МОРФО–ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ	59
3.1. Фиброэзофагогастродуоденоскопическое и рентгенологическое исследования	59
3.2. Исследование моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки	61
3.3. Данные исследования интрагастрального и интрадуоденального давления. Оценка замыкательной функции привратника.....	76
3.4. Показатели интрагастральной и интрадуоденальной рН–метрии.....	77

3.5. Состояние протективных свойств желудочной слизи и содержание желчных кислот в желудочном соке	80
3.6. Степень обсемененности <i>Helicobacter pylori</i> -инфекции	82
3.7. Морфологическая картина слизистой оболочки желудка и ДПК	84
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА, ЛИЧНОСТНОЙ И СИТУАТИВНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, УРОВНЯ ГОРМОНОВ И ОЦЕНКА ИХ РОЛИ В НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ	90
4.1. Функционирование вегетативной нервной системы	90
4.2. Психоэмоциональное состояние	91
4.3. Качество жизни	96
4.4. Уровни гормонов	99
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИТОПРИДА ГИДРОХЛОРИДА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ	
5.1. Динамика клинических показателей в процессе лечения	105
5.2. Оценка личностной и ситуативной тревожности, качества жизни	108
5.3. Оценка кислотообразующей функции желудка и замыкательной функции привратника в динамике лечения пациентов	111
5.4. Оценка моторной активности желудка и двенадцатиперстной кишки	126
5.5. Протективная функция желудка и оценка степени эрадикации <i>Helicobacter pylori</i>	117
5.6. Динамика уровня гормонов в процессе лечения	127
5.7. Данные фиброгастродуоденоскопических исследований в процессе лечения и содержание желчных кислот в желудочном соке в динамике лечения пациентов	129
5.8. Оценка результатов комплексной терапии по отдаленным наблюдениям	131
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	133
ВЫВОДЫ	151
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	151

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВНС – вегетативная нервная система,
КРА – коэффициент резерва адаптации,
ВР – вегетативная реактивность,
ВТ – вегетативный тонус,
ГЭМ–гастроэнтеромонитор,
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс,
ДПК – двенадцатиперстная кишка,
Ж – желудок,
ЖКТ – желудочно–кишечный тракт,
КЖ – качество жизни,
КОИД – коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному,
ЛТ – личностная тревожность,
СТ – ситуативная тревожность,
НР – хеликобактер пилори,
ФГДЭС – фиброгастродуоденоскопия,
ХДН – хроническая дуоденальная недостаточность,
ЯБ – язвенная болезнь,
Kritm – коэффициент ритмичности,
P_i – электрическую активность отдельно для каждого органа желудочно–кишечного тракта,
P_i/P_(i+1) – отношение электрической активности вышележащего органа к нижележащему,
P_i/P_s (%) – процентный вклад каждого частотного спектра в суммарный спектр,
ЭС – эмоциональное состояние,
РД – ролевая деятельность,
СФ – социальное функционирование,
ДБ – душевное благополучие,
ОЗ – общее здоровье,
ФФ – физическое функционирование,
ФБ – физическое благополучие,
Жс – жизнеспособность,
ТБ – телесная боль,
Мо – мода,
АМо – амплитуда моды,
ΔX – вариационный размах,
ИН – индекс напряжения.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Несмотря на отмечаемое снижение заболеваемости язвенной болезнью (ЯБ) [201], ее распространенность все еще остается высокой, являясь одной из основных причин временной нетрудоспособности и инвалидности среди лиц, страдающих заболеванием органов пищеварения [110].

Увлеченность применения современных антисекреторных препаратов и эрадикационных схем способствовала ослаблению внимания к исследованию других механизмов и факторов, способствующих язвообразованию [5, 19, 169, 176, 150].

В патогенезе заболеваний гастрохолодохопанкреатической зоны большая роль отводится нарушениям функционального состояния двенадцатиперстной кишки (ДПК) [12, 105, 206, 145]. ДПК является органом–координатором желчевыделительного аппарата, внешнесекреторной функции поджелудочной железы, составной частью обратной связи по отношению к секреторной функции желудка, важным эндокринным органом, входит в комплексную единицу моторной активности, состоящую из антрального отдела желудка, пилорического канала и дуоденум [115]. Однако в повседневной клинической практике при обследовании пациентов ЯБ не уделяется должного внимания состоянию моторно–эвакуаторной функции желудка и ДПК [63, 67, 74, 77, 220]. Это связано с ограниченностью методических подходов в клинических условиях, позволяющих изучать моторику желудка и ДПК.

В современной литературе на основании проведенных ряда исследований уже представлена роль нейрогормональных факторов в механизмах становления и развития хронической дуоденальной недостаточности (ХДН) [108, 149, 134, 179]. Вместе с тем работ, характеризующих взаимоотношение психоэмоциональных и двигательных расстройств ДПК при ЯБ не достаточно.

ХДН трудно диагностировать в начальных ее стадиях из-за отсутствия патогномичных симптомов и разнообразных клинических проявлений, которые не всегда представляется возможным дифференцировать [180]. Ограниченные диагностические возможности приводят к неадекватному лечению пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН.

Все вышеизложенное позволяет считать актуальным и своевременным проведение дальнейшего изучения клинико-функциональных особенностей течения ЯБ при сопутствующей ХДН и продолжение совершенствования лекарственной терапии при данной клинической ассоциации.

Степень разработанности темы исследования

Внедрение в клиническую практику антибактериальной терапии НР-инфекции сопровождается снижением заболеваемости и распространенности ЯБ. Вместе с тем серьезной проблемой остается отсутствие снижения частоты деструктивных осложнений ЯБ [137]. На сегодня мало сведений о роли щелочного компонента дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) в формировании особенностей клинических проявлений и течения ЯБ желудка и ЯБ ДПК [12, 42]. Недостаточно изучена клиническая симптоматика ХДН и ее взаимосвязи с морфофункциональными изменениями гастродуоденального комплекса при ЯБ [48, 115]. Позиция исследователей в оценке изменений вегетативного и психоэмоционального статуса при ЯБ с сопутствующей ХДН диаметрально противоположна [23, 32, 79, 85, 87, 88, 91, 220]. Вызывает интерес изучение взаимосвязи ХДН и *Helicobacter pylori* (НР), поскольку возрастные, сезонные, клинические особенности течения ЯБ не всегда могут быть объяснены с позиции инфекционной теории патогенеза [81, 112, 115, 116]. При лечении пациентов ЯБ не учитываются функциональные нарушения желудка и ДПК, обусловленные ХДН.

Цель исследования

Изучить особенности течения язвенной болезни с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью и определить возможности оптимизации лекарственной терапии с учетом выявленных нарушений.

Задачи исследования

1. Выделить особенности клинического течения язвенной болезни с сопутствующей дуоденальной недостаточностью.

2. Оценить функциональное состояние желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов язвенной болезнью с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью с учетом локализации язвенного процесса.

3. Изучить роль нейрогуморального фактора в развитии клинико–эндоскопической картины и структурно–функциональных нарушений гастродуоденальной зоны.

4. Оценить эффективность итоприда гидрохлорида в составе комплексной терапии язвенной болезни с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью по данным ближайших и отдаленных наблюдений.

Новизна исследования

В результате проведенных исследований существенно расширено представление об особенностях клинического течения ЯБ желудка и ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН. В основе изменения течения ЯБ в сочетании с ХДН лежит нарушение электрической активности желудка и ДПК, особенно в постпрандиальном периоде.

Установлено, что ХДН у большинства больных ЯБ носит функциональный характер, возникающий в результате нарушения вегетативной регуляции и психоэмоционального статуса. Впервые показаны новые научные факты,

раскрывающие патогенетическое значение дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) в изменении рН–среды, уменьшении контаминации НР и развитии кишечной метаплазии слизистой желудка.

Дано научное обоснование применения итотрида гидрохлорида в составе комплексной терапии больных ЯБ с сопутствующей ХДН как в период терапии острой фазы ЯБ, так и с целью профилактики рецидивов основного заболевания.

Практическая значимость работы

Определены клинико-морфологические характеристики течения язвенной болезни с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью, требующие как своевременного выявления, так и оптимальной коррекции прокинетическим препаратом. Доказаны нарушения кислотопродукции, моторно–эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, изменение нейрогуморального фактора, психоэмоциональный и вегетативный дисбаланс у пациентов язвенной болезнью с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью. Обосновано расширение диагностического комплекса обследований с включением неинвазивной периферической гастроэнтерографии на аппарате «Гастроскан–ГЭМ», который безопасен и позволяет получить полную объективную информацию о моторно – эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки в периоды голодного и активного пищеварения, диагностировать на ранних стадиях ДГР, оценить эффективность лекарственного препарата и механизм его действия на гастродуоденальную моторику; и ацидогастрометра «Гастроскан–5М», мониторирующего внутриполостную рН. Представлен четкий алгоритм диагностики и ведения пациентов с язвенной болезнью с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью для использования в практическом здравоохранении.

Положения, выносимые на защиту:

1. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью характеризуется более упорным течением основного заболевания, выраженными морфофункциональными нарушениями гастродуоденальной зоны и низким качеством жизни пациентов.

2. В патогенезе нарушений моторной и двигательной функций желудка и двенадцатиперстной кишки при хронической дуоденальной недостаточности особую роль играют нейрогуморальные факторы, включающие вегетативную дисрегуляцию, расстройства психоэмоционального и гормонального профиля пациента.

3. Применение в комплексном лечении пациентов язвенной болезнью с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью прокинетики итоприда гидрохлорида является патогенетически обоснованным и эффективным по данным ближайших и отдаленных наблюдений.

Внедрения в практику

Способ коррекции функционального состояния желудка и ДПК у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН внедрен в практику гастроэнтерологического и терапевтического отделений БУЗ УР "ГКБ №8 им. Однопозова И.Б. МЗ УР" города Ижевска, а также в других медицинских учреждениях УР путем издания информационного письма, утвержденного 1-м зам. министра здравоохранения В.А. Гавриловым 05.12.12 г.

Связь работы с научными программами

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета лечебного факультета ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России 12.03.2013 (протокол №5).

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной программы НИР, номер государственной регистрации темы: АААА–А19–119031490066–6.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни соответствует 2 и 4 пункту Паспорта обсуждаемой специальности. В работе представлена клинико–функциональная характеристика желудка и ДПК при ЯБ с сопутствующей ХДН с использованием клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования, сравнительная оценка терапевтической эффективности итоприда гидрохлорида в составе комплексной терапии пациентов ЯБ желудка и ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН.

Личный вклад автора в исследование

Личное участие автора выразилось в проработке темы научного исследования в отечественных и зарубежных публикациях, разработан дизайн работы, определены основные критерии включения и исключения, определен объем клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов для достижения поставленной цели. Автором проведено обследование 256 пациентов язвенной болезнью с сопутствующей дуоденальной недостаточностью и без нее с последующим определением эффективности терапии итопридом гидрохлорида группы пациентов с язвенной болезнью с сопутствующей дуоденальной недостаточностью по данным ближайших и отдаленных наблюдений. Автором самостоятельно проводилась периферическая ЭГГ, обработка результатов Гастроскан–ГЭМ и Гастроскан–5М, забор желудочного сока с последующей лабораторной диагностикой содержания сиаловых кислот и наличия желчных пигментов в нем, определение интрадуоденального и интрагастрального давления манометрическим методом.

При непосредственном участии автора проведена статистическая обработка результатов с изучением и обсуждением полученных показателей, внедрение в практику. На всех этапах исследования (от постановки задач, их клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и формулировке выводов и практических рекомендаций) вклад автора является определяющим.

Апробация

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 12 Съезде Научного общества гастроэнтерологов России с международным участием, (Санкт–Петербург, 2013), 19 Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2013), 39–ой научной сессии ЦНИИГ "Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам" (Москва, 2013), 40–ой научной сессии ЦНИИГ «Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии» (Москва, 2014), 41–й научной сессии ЦНИИГ "Расширяя границы" (Москва, 2015), Межрегиональной научно–практической конференции «Актуальные вопросы современной гастроэнтерологии» (Ижевск, 2015), 23 Межрегиональной научно–практической конференции РНМОТ (Ижевск, 2016), 42–ой научной конференции ЦНИИГ Гастроэнтерологии "Принципы доказательной медицины в клиническую практику (Москва, 2016), 4 Ежегодном психиатрическом форуме «Психиатрия, наркология, психотерапия и клиническая психология: вместе или порознь?» (Москва, 2016), 43–ей научной сессии ЦНИИГ «От традиций к инновациям» (Москва, 2017), 23–ей Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2017), НПК «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы – 2017г.» (Москва, 2017), 41 Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ "Актуальные вопросы в клинике внутренних болезней" (Ижевск, 2018).

По теме диссертации опубликовано 22 работы (из них 1 информационное письмо, 6 в рекомендуемых ВАК изданиях).

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 190 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав собственного исследования, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 39 таблицами, 2 схемами, 22 фотографиями, 5 рисунками, 4 клиническими примерами. Список литературы включает 221 источника российских и 103 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Язвенная болезнь: распространенность, этиология, патогенез

ЯБ является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. Но по данным Минздрава РФ, за последние пять лет заболеваемость ЯБ снизилась, составляя 8,3 на 1000 взрослого населения (Росстат 2016). Согласно материалам клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ЯБ (2016 г.), для последнего времени характерно снижение числа госпитализации пациентов с неосложненными формами ЯБ как в РФ [183, 210], так и зарубежом. Каждый десятый среди пациентов ЯБ оперируется [47, 58]. Согласно материалам Министерства здравоохранения РФ выявлено, что в течение с 2006 по 2009 г. снизилось как общее число пациентов ЯБ (с 1663660 до 1522938) и число пациентов в пересчете на 100000 населения (с 1446,5 до 1314,6), так и – что особенно важно – число пациентов с впервые выявленной ЯБ (с 148019 до 136363 в абсолютных цифрах и со 128,7 до 117,7 – в пересчете на 100000 населения).

В Российской Федерации ЯБ страдает 1,7–5% населения. Заболеваемость ЯБ по РФ колеблется в широких пределах: показатель заболеваемости Ростовской области – 9,37 на 1000 взрослого населения [204], Сибири – 7,4 на 1000 взрослого населения [173], в Удмуртии – 2,2 на 1000 взрослого населения [183]. Заболеваемость в республике Казахстан – 8,18 на 1000 взрослого населения [28]. Снижение заболеваемости ЯБ можно объяснить активным обследованием больных с диспепсическими жалобами, своевременным проведением эрадикационной терапии при выявлении НР. Так, в Москве с широким арсеналом диагностических возможностей число пациентов с впервые выявленной ЯБ в пересчете на 100000 населения составляет 58,7, что в два раза меньше по сравнению с регионами России (117,7 на 100000) [93, 123]. Вместе с тем настораживает нарастание числа опасных осложнений, таких как перфорация, желудочно–кишечное кровотечение [4].

Согласно статистическим данным, доля пациентов с осложненными формами ЯБ, поступивших в стационар в экстренном порядке, ежегодно увеличивается, составляя в настоящее время около 5% от общего числа госпитализаций по неотложным показаниям. Увеличивается также не только число ранее не диагностированных так называемых немых дуоденальных язв, дебютирующих с осложнениями ЯБ, но и число рецидивов после консервативного и оперативного лечения, в том числе после проведенной эрадикационной терапии. При этом обращает на себя внимание тот факт, что это снижение происходит в основном за счет снижения первичной заболеваемости, в отношении же смертности от ЯБ данные неоднозначны. На данный момент число больных с кровотечениями из хронических язв желудка и ДПК равняется 90–165 человек на 100 000 населения, за период с 1990 по 1999 гг. повысилось с 28913 до 64045 [90, 215]. По данным А.Н. Плеханова [154] наибольшая летальность отмечена при сочетании желудочно–кишечного кровотечения и пенетрации язвы, на втором месте – при кровотечении, на третьем месте – при прободной язве.

По данным ряда авторов, у пациентов за последние полтора–два десятилетия возросло число рецидивов заболевания (до двух–трех раз в году), а также осложнений – рефлюксного синдрома, желудочно–кишечных кровотечений и др. [215]. За последние 15–20 лет в УР более чем в 2,5 раза возросло число пациентов с осложнениями ЯБ [183, 215]. С использованием НПВП связан рост осложненных форм ЯБ [197, 216]. Так, в Великобритании от осложнений НПВП–индуцированных гастродуоденальных язв ежегодно погибает более 2000 пациентов, в США – свыше 16500 пациентов. В Японии из общего числа страдающих заболеваниями желудка и ДПК ЯБ встречается у 11,2% пациентов [248, 273, 297]. В Швейцарии ЯБ страдают от 2,9 до 7,5%, а в Соединенных Штатах Америки до 10% населения [297]. Частота ЯБ, по статистическим данным районных поликлиник Москвы, равна 3–4% взрослого населения.

Средний возраст пациентов по данным И.О. Стяжкиной [183] составил 48,3 года. По материалам А.А. Шептулина [215] ЯБ встречается чаще в возрасте от 40 до 60 лет. ЯБ является достаточно частым заболеванием и в пожилом возрасте

(старше 60 лет) [70]. По многолетним наблюдениям В.Т. Ивашкина [64] пациенты старше 60 лет составляют около 10% среди всех пациентов ЯБ. По данным О.А. Курамшиной [94] отмечается рост изучаемой патологии среди детской возрастной группы.

Известно, что мужчины страдают ЯБ в 6–7 раз чаще, чем женщины [133]. Тем не менее, данная пропорция зависит от возраста пациентов. Выявлено, что у молодых мужчин ЯБ возникает в 3–5 раз чаще, чем у женщин того же возраста, а у пациенток старше 50 лет в менопаузу данная разница сглаживается. Мужчины заболевают ЯБ ДПК чаще в возрасте 21–39 лет, а ЯБ Ж – в 30–49 лет. Средний возраст заболеваемости ЯБ у женщин на 9 лет выше, чем у мужчин [40, 208]. За последний период отмечается отчетливая тенденция роста заболеваемости ЯБ у женщин, что связано со стрессовыми нагрузками, популяризацией вредных привычек, систематическим использованием анальгизирующих препаратов, а также с дисфункцией яичников [57]. В настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости ЯБ Ж и ДПК среди женщин, которая составляет, по данным литературы, 4–8% от общего числа населения [57]. Язвы ДПК встречаются в 4–13 раз чаще, чем язвы желудка [22, 117]. ЯБ ДПК чаще выявляется у мужчин [48, 116]. Соотношение мужчин и женщин при ЯБ ДПК колеблется от 2/1 до 4/1 по данным Л.Б. Лазебника [97]. Городское население страдает чаще, чем сельское [151]. По материалам Я.М. Вахрушева и Л.И. Ефремовой [34] отмечается увеличение заболеваемости ЯБ среди сельского населения по сравнению с городским. Смертность от ЯБ колеблется в разных странах от 6,5 до 7,1 на 1000 тыс. населения при ЯБ Ж, от 0,2 до 9,7 – при ЯБ ДПК.

В среднем в РФ первичная инвалидизация при ЯБ Ж и ДПК превышает 17,0% от всех гастроэнтерологических патологий. Диспансерное обследование по данному заболеванию проходят примерно 1 млн. пациентов, из них каждый второй получает стационарное лечение, а каждый третий имеет временную нетрудоспособность чаще 1 раза в год [92].

С момента возникновения учения о ЯБ было предложено много теорий ее возникновения. Представления об этиопатогенезе менялись в зависимости от господствовавших в определенные периоды времени взглядов.

Настоящую революцию в современной гастроэнтерологии произвело открытие в 1983 году Б. Маршаллом и Р. Уорреном спиралевидных грамотрицательных бактерий, которые вегетировали под слоем слизи в антральном отделе желудка и на островках метаплазии в ДПК при ЯБ. Австралийский патолог Р. Уоррен в 1979 г. обнаружил, что присутствие в желудке НР влияет на возникновение пептической язвы, а его молодой коллега Б. Маршалл в 1982 г. впервые получил культуру НР. Осуществив самозаражение, Маршалл продемонстрировал роль НР в развитии язвы антрального отдела желудка и язвы ДПК. Первоначально к данной концепции ЯБ как инфекционного заболевания специалисты относились скептически. Но это был очень короткий период времени.

В дальнейшем пришло бурное и всеобщее признание важной роли концепции НР среди исследователей и гастроэнтерологов. Для более полного понимания патогенного значения данного микроорганизма проводились крупные эксперименты во всех странах мира, с обсуждением полученных результатов на конгрессах. Появился диагноз – НР–ассоциированный хронический гастрит, который обоснованно воспринимался как предраковое заболевание. Было обнаружено непосредственное повреждающее действие этих бактерий на эпителиоциты и участие в процессе ульцерогенеза. Все штаммы НР вырабатывают факторы, способные повреждать слизистую оболочку. Инфицированная слизистая инфильтрируется плазматическими клетками, моноцитами, нейтрофилами, лимфоцитами. Эти клетки освобождают биологически активные вещества, которые повреждают слизистую и вызывают нарушение микроциркуляции [277, 293, 319].

Согласно международным эпидемиологическим исследованиям частота обнаружения НР среди пациентов с ЯБ ДПК составляет 95%. Пациенты, страдающие ЯБ Ж, в 60% случаев инфицированы НР. Соответственно 5%

пациентов НР–негативной ЯБ ДПК и 40% пациентов НР–негативной ЯБ Ж [310]. На данный момент в экономически развитых странах и регионах отмечается тенденция к снижению заболеваемости НР– ассоциированной ЯБ, что связано с успешным использованием эрадикационной терапии [259, 309, 296]. В противовес этому, наблюдается противоположная направленность, вызванная нарастанием встречаемости НР–негативной (идиопатической) ЯБ. Эпидемиологические исследования, проведенные в Испании в период с 2005 по 2010 г., показали, что, ЯБ ДПК, ассоциированная с НР–инфекцией выявляется у 56,5% пациентов, напротив, НР–негативная ЯБ Ж зафиксирована в 53,5% всех случаев заболеваемости ЯБ Ж [141]. По имеющейся информации только у 46% пациентов старше 80 лет ЯБ вызвана НР–инфекцией. Среди всех случаев ЯБ у лиц пожилого возраста (старше 60 лет) частота выявления НР – негативной ЯБ доходит до 33–73% пациентов [153]. Одновременно с больными пожилого и старческого возраста НР– негативной ЯБ часто страдают также лица на втором десятилетии жизни. По данным европейских экспертов не выявлено ни одного фактора риска развития ЯБ у 43% детей с данным заболеванием. Вместе с тем НР обнаружена только у 27% пациентов [167, 175]. Наряду с этим в развивающихся странах основным этиологическим фактором ЯБ как у взрослого, так и у детского населения остается НР [162]. Имеются данные, что после успешной эрадикации НР в течение ближайших лет чаще всего наблюдается реинфекция слизистой желудка, которая уже через 3 года составляет $32 \pm 11\%$, через 5 лет — 82–87%, а через 7 лет — 90,9% [208]. У взрослых пациентов 54–65% случаев ЯБ связано с НР [72], у детей процент НР – ассоциированных язв меньше. Тайваньские эпидемиологические исследования показали, что НР–ассоциированная ЯБ определяется у 47,7% детей, НР–негативная — у 35,8% [147]. В Российской Федерации 90–95% случаев ЯБ ДПК и не менее 70–75% случаев ЯБ Ж связана с хеликобактерной инфекцией [160].

НР – позитивная ЯБ имеет значительную разницу в распространенности в различных странах, что связано с неодинаковой инфицированностью населения

[109, 112, 142]. Так, в Германии инфицированность НР составляет 39,3%, в Дании — 25,9% [110, 120], а в России и Бразилии 88 и 84,7% соответственно [201].

При помощи математического моделирования выявлено [178], что риск развития ЯБ у НР–позитивных лиц в 5 раз выше показателя НР–негативных пациентов. На основании этого возник вывод о том, что если 65% населения будут инфицированы НР, то лишь у 5% язвы будут НР–негативными, а при 20% инфицированности процент НР–негативных язв поднимется до 44%. Одновременно общая заболеваемость ЯБ будет снижаться.

Повышение распространенности НР–негативной ЯБ не исчерпывается исключительно снижением инфицированности населения. Известно, что инфицированность НР лиц, рожденных до 1950 г., составляет 75%, тогда как у рожденных после 1950 г. она составляет только 21%. Вместе с тем заболеваемость ЯБ у лиц более молодого и более пожилого возраста не имела достоверных отличий. У пациентов с иммунодефицитом ЯБ, ассоциированная с НР, возникает достаточно редко, что свидетельствует о важной роли иммунной системы в механизме ульцерогенеза. Есть данные о том, что при сопутствующей ВИЧ–инфекции соотношение между ЯБ желудка и ЯБ ДПК сглаживается — соответственно 2,3% и 2,6% [186]. Выяснено, что при эффективной эрадикации НР рецидивы кровотечений у пациентов ЯБ ДПК не возникают по крайней мере в течение 4 лет, позволяя, таким образом, изменить картину течения ЯБ. По некоторым наблюдениям скорость реинфекции НР после излечения составляет от 0 до 4 лет [191]. По мнению других исследователей, в результате эрадикации НР предупреждается такой фактор риска кровотечений, как гиперсекреция соляной кислоты [144, 158]. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями, эрадикационная схема должна быть эффективна на 80%. Однако в последнее время эффективность традиционно используемых схем терапии значительно снизилась [114, 207]. Это связано с 2 основными факторами — сформировавшейся резистентностью НР к используемым антибактериальным препаратам и недостаточной приверженностью пациентов к лечению (несоблюдение дозировок, длительности приема препаратов и режима) [198, 201].

Объективный анализ приведенных фактов свидетельствует о том, что НР – инфекционная концепция развития ЯБ не может объяснить ни одной из характерных особенностей этого во многом загадочного заболевания. В связи с этим возникают вопросы:

– Почему при ЯБ, ассоциированной с НР, как правило, язвенный дефект единичен, и нет множественных эрозивно–язвенных поражений гастродуоденальной зоны?

– Почему происходит самопроизвольное рубцевание язвенного дефекта спустя 3–5 недель без проводимой терапии, несмотря на сохраняющуюся колонизацию слизистой оболочки желудка и ДПК НР и высокую кислотно–пептическую активность желудочного сока?

– Как с позиции инфекционной теории развития ЯБ можно объяснить цикличность течения ЯБ со спонтанной сменой рецидивов и ремиссии?

– Поскольку ЯБ развивается только у 12–15% инфицированных, какие факторы со стороны «хозяина» способствуют возникновению ЯБ?

– Каким образом одни и те же микроорганизмы (НР) могут обусловить развитие столь различных заболеваний, как ЯБ ДПК и рак желудка [18, 231, 236, 242]?

Не случайно, в последнее время даже такой непреклонный приверженец инфекционной теории происхождения ЯБ, как Л.И. Аруин [7] признал: «ЯБ– это не классическая инфекция: одно инфицирование слизистой оболочки желудка НР недостаточно для ее возникновения. Всякая попытка обнаружить какой–либо один этиологический или патогенетический фактор (решающее звено), ответственный за развитие ЯБ, обречена на неудачу».

В настоящее время ЯБ считают мультифакторным заболеванием [26], характеризующимся возникновением язвы в результате дисбаланса между общими и местными механизмами нервно–гуморальной регуляции базовых функций гастродуоденальной зоны, нарушения соотношения между агрессивными и защитными факторами.

К факторам агрессии относят повышение концентрации водородных ионов и активного пепсина (протеолитической активности), хеликобактерную инфекцию, поступление желчи в полости желудка и ДПК. К факторам защиты: протективные белки слизи, гидрокорбанаты («щелочной прилив»), пролиферативный индекс слизистой оболочки, местный иммунитет слизистой оболочки этой зоны, состояние микроциркуляции и уровень простагландинов.

Данная концепция дает представление о патогенезе ЯБ, но на сегодня нет единых взглядов об этиологии данного заболевания. Так, господствующая бактериальная теории не решает всех возникающих вопросов [38]. Нет сомнений, что большинство жителей России являются носителями НР. Но почему у них не возникает ЯБ, имеется сезонность обострений, чаще болеют мужчины, доминируют «ваготоники», после эрадикационной терапии происходит вновь обострение, отмечается рост осложнений ЯБ (у 10 – 20% пациентов ЯБ ДПК возникает кровотечение, у 10–15% – перфорация) [81]. Ежегодно около 100 тыс. пациентов подвержены операциям, осложненное течение ЯБ нередко приводит к инвалидизации [199].

Несмотря на большое количество теорий, предложенных для объяснения механизма язвообразования, многие вопросы патогенеза этого заболевания остаются еще не решенными. Теория монопатогенетичности и полиэтиологичности заболеваний как отрицающая закономерную связь между причиной и следствием является с философской точки зрения несостоятельной. Таким образом, мы имеем возможность определить причину и все компоненты патогенеза ЯБ, так как на данный момент отсутствуют теории этиопатогенеза ЯБ, которые описывают все множество участвующих функций и их отклонений, ведущих к возникновению язвы в желудке или ДПК.

1.2. Дуоденогастральный рефлюкс как фактор способствующий развитию язвенной болезни

Несмотря на последние достижения в изучении ЯБ, некоторые аспекты патогенеза заболевания остаются неясными. В этом плане заслуживает внимания изучение функционального состояния ДПК, являющейся центральным органом в

гастро–гепато–панкреатической системе. Постоянству столь высокого и стабильного рейтинга способствует анатомо–физиологические особенности данного региона, где располагаются органы генетически, топографически и функционально связанные между собой, а ДПК является своеобразным перекрестком, где встречаются пищеварительные пути желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы. А.М.Уголев [189] назвал ДПК «гипофизом желудочно–кишечного тракта». И.В.Маев [110] определил ДПК как своеобразный модуль, который осуществляет непосредственный переход желудочного пищеварения к кишечному, является регулятором пищеварительной функции тонкой кишки, печени и поджелудочной железы. Эндокринные клетки, находящиеся в ДПК вместе с клетками диффузной нейро–эндокринной системы желудка, поджелудочной железы дирижируют наисложнейшим пищеварительным оркестром [111].

Синдром хронической дуоденальной недостаточности (ХДН) называют еще хроническим дуоденальным стазом, хронической дуоденальной непроходимостью, дуоденогастральным рефлюксом. Хроническая дуоденальная недостаточность – наиболее частый вид функционально–двигательных расстройств ДПК, возникающая вследствие нервно–рефлекторных нарушений при ЯБ, панкреатите, холецистите и других органов гепатопанкреатодуоденальной системы и желудка [127, 46, 36].

В течении синдрома ХДН выделяют компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную стадии [2].

Различают две формы ХДН – механическую и функциональную [56]. Механическая форма ХДН делится на врожденную (артериомезентериальная компрессия, кольцевидная поджелудочная железа, подвижная ДПК, внутрипросветная эмбриональная мембрана, кисты) [187, 211] и приобретенную (увеличение мезентериальных лимфоузлов в корне брыжейки, забрюшинные опухоли и кисты, воспалительные процессы поджелудочной железы, аневризма брюшного отдела аорты и др.) [44]. В результате повреждения интрамуральных нервных сплетений, вариации строения гладкой мускулатуры, расстройства

нейрогуморальной регуляции возникает первичная функциональная ХДН [29, 31]. При раздражении интрорецепторов по рефлекторной дуге под влиянием патологических изменений в гастродуоденальной зоне формируется вторичная ХДН [48]. Тем не менее, причины дуоденальной дискинезии и связанная с ним дискоординированная деятельность привратника так с точностью не установлены.

На данный момент выявлены основные механизмы развития ДГР, вызывающего патологические изменения слизистой оболочки желудка:

- недостаточность сфинктерного аппарата: через зияющие пилорический и кардиальный сфинктеры содержимое ДПК может беспрепятственно проникать в желудок и пищевод;
- антродуоденальная дисмоторика — нарушение координации между антральным, пилорическим отделами желудка и ДПК, что приводит к изменению направления тока дуоденального содержимого;
- расстройство естественного антирефлюксного барьера (после неполной гастрэктомии и других оперативных вмешательств) [20].

В.С. Волков и соавт. [37] по данным суточной рН–метрии выявили, что у здоровых людей ДГР занимает около 40% времени суток, усиливаясь ночью и составляет в среднем среднем 60—68 раз. В то же время определено, что у пациентов ЯБ ДПК заброс возникает в два раза реже и по длительности меньше, чем у здоровых людей.

Отдельные авторы выделяют физиологическую роль ДГР, считая, что он не имеет признаков патологии по своему объему, продолжительности и регулярности. Его появление после употребления жирной пищи обеспечивает активации панкреатических ферментов и эмульгированию жиров [80]. Кроме того, ДГР путем стимулирования гастриновых рецепторов регулирует секреторную функцию желудка [179]. С другой стороны, есть данные, что повышенный уровень гастрин ослабляет моторику желудка и нарушает фазы сократительного цикла. При ДГР под влиянием желчных кислот происходит структурная перестройка желудочной слизи в желудке, а при эрозивных поражениях желудка возникает значительный катаболизм компонентов слизи [3,

185]. По мнению других исследователей, имеется корреляция между ДГР и структурной перестройкой слизистой оболочки желудка и формированием кишечной метаплазии, значительной степенью колонизации тела желудка НР [54, 42, 99, 102]. При ДГР любой степени интенсивности чаще диагностируются признаки антрального гастрита и эрозивные поражения [32, 148]. Выявлено мутагенное действие желчных кислот на слизистую оболочку желудка. По данным одних исследователей ДГР определяется как этиологический фактор возникновения и прогрессирования ЯБ ДПК [129]. Другие ученые считают, что щелочная составляющая ДГР при ЯБ ДПК выполняет адаптивную функцию, компенсируя повышенную кислотность [132]. В то же время недостаточно освещен вопрос о частоте, амплитуде и физиологических границах его продолжительности в норме [12]. Известно, что ДГР обнаружен у 20—25% обследуемых здоровых людей, а у 45–100% пациентов с патологией пищеварительной системы он становится постоянным [9]. Есть мнение, что ДГР имеет защитный механизм, который позволяет противостоять угрозе обострения условно патогенной инфекции в виде НР [81].

Вопрос о том, что первично – ХДН или ЯБ, ставился уже давно. Существует мнение, что дуоденостазы являются не ранним симптомом, а следствием осложнений дуоденальной или пилорической язвы [2, 74]. НР–ассоциированное воспаление слизистой оболочки является важным фактором нарушения моторной функции гастродуоденальной зоны в большинстве случаев (до 60%) [75]. Так, выявлено, что НР может замедлять эвакуаторную функцию желудка за счет инактивации III фазы мигрирующего сократительного комплекса (циклическая, стереотипно повторяющаяся сократительная активность желудка в межпищеварительный период), при этом эрадикация микроорганизма приводит к нормализации сократительной активности желудка [61, 66]. Степень ДГР имеет корреляцию с уровнем водородного показателя желудочного сока [45, 49]. В.С.Левит [129] считал, что дуоденальный стаз является вторичным в результате поражения блуждающего нерва и рекомендовал первопричину искать в кардиальном отделе желудка. Большинство авторов придерживаются

рефлекторной теории происхождения дуоденального стаза, согласно которой рефлекторная дуга может осуществляться через местные интрамуральные связи, минуя центральную нервную систему. Учитывая анатомическое положение ДПК, физиологические ее особенности, сложность иннервационных связей с другими органами, одной из главных причин наступающих изменений в нервном интрамуральном аппарате ДПК являются длительные и повторные патологические рефлексы из желудка. Есть мнение о возникновении дискинезии ДПК на фоне нарушения кальциево–фосфорного обмена, возникшего на фоне ЯБ [192].

Согласно другим данным у пациентов с первичной функциональной ХДН ДГР оказывает прямое цитолитическое действие, способное нарушать слизистый барьер желудка и содействовать обратной диффузии H^+ ионов. В процессе смешивания желчи с панкреатическим соком образуется лизолецитин, который представляет собой сильный детергент, токсически влияющий на слизистые оболочки желудка. К тому же по данным Ш.З.Галиева [42] желчь и лизолецитин вызывают повышенное освобождение гистамина. Под действием желчных кислот, входящих в состав желчи, происходит растворение фосфолипидов мембран поверхностного эпителия. Интрагастральное рН связано со степенью гидроксирования и конъюгации желчных кислот. При сниженном рН только тауриновые конъюгаты способны оказывать повреждающее воздействие на слизистую оболочку, когда другие конъюгаты преципитируют. Дигидроксильные и неконъюгированные желчные кислоты оказывают более агрессивное действие, чем конъюгированные при повышенных значениях рН желудочного содержимого, что особенно часто возникает в культуре резецированного желудка [83]. Кроме желчных кислот на слизистую желудка и ДПК агрессивное воздействие оказывают лизолецитин и трипсин. Так конъюгированные желчные кислоты и лизолецитин вызывают повреждение слизистой пищевода и желудка при гиперацидности, что свидетельствует об их синергизме с соляной кислотой в развитии рефлюкс–гастрита и эзофагита. При повышении рН активизируются неконъюгированные желчные кислоты и трипсин, особенно при применении

ингибиторов протонного насоса. Ионизированные формы неконъюгированных желчных кислот легко проникают через слизистую гастроэзофагеальной зоны, оказывая повреждающее действие [100].

Таким образом монотерапия антисекреторными препаратами у 15—20% у пациентов ЯБ с ХДН не оказывает выраженной положительной динамики [106]. В результате постоянного токсического воздействия желчи на слизистую желудка, поступления через зияющий привратник пепсина и соляной кислоты происходят дистрофические и некротические изменения поверхностного эпителия желудка и ДПК с формированием эрозивно-язвенных дефектов [259,266,269,256]. Также ДГР может косвенным путем участвовать в язвообразовании путем постоянного раздражения G-клеток и гиперпродукции гастрина с последующей ацидификацией гастродуоденальной зоны [1, 234, 182, 312]. Кроме того, ДГР играет роль в развитии дисбактериоза внутренней среды желудка, в последующем приводя к инфекционным, деструктивным и воспалительным изменениям [68, 143]. Для более полной клинико-морфологической оценки роли ДГР в патогенезе хеликобактериоза необходимо эндоскопическое исследование [117, 118]. Так или иначе, как при первичном, так и вторичном дуоденостазе в интрамуральном нервном аппарате ДПК развиваются выраженные как реактивные, так и дегенеративные изменения, что приводит в дальнейшем к структурным нарушениям в желудке и ДПК.

Начальными морфологическими признаками при этом являются фовеолярная гиперплазия, пролиферацией и отек гладкомышечных клеток в собственной пластинке [104]. Фовеолярная гиперплазия характеризуется гиперплазией поверхностного эпителия, клетки которого уплощаются, инфильтруются базофилами, наполняются РНК и лишаются муцина. Клетки приобретают выраженную вакуолизацию цитоплазмы, происходит пикноз и некробиоз ядер, что характеризует начало образования эрозий и язв. В дальнейшем нарастают атрофические изменения с одновременным прогрессированием пролиферативных процессов, развивается дисплазия и метаплазия [194, 165, 313], повышается риск малигнизации [203, 247, 305].

G. M. Sobala и соавт. разработали индекс ДГР (BRI), в котором использовались следующие параметры гистологических изменений слизистой антрального отдела желудка: отек в собственной пластинке слизистой оболочки желудка (E), кишечная метаплазия (IM), хроническое воспаление (CI) и колонизация НР в желудке. Данные биопсии оценивались по шкале от 0 до 3, где 0—отсутствие параметра, 1—легкая, 2—умеренная или 3—высокая степень. Формула расчета $BRI = (7 \times E) + (3 \times IM) + (4 \times CI) - (6 \times Н.р.)$. BRI выше 14 соответствует ДГР (содержание желчных кислот превышает 1 ммоль/л) с 85% специфичностью и 70% чувствительностью. В связи с тем, что на сегодня другие методики ДГР не обладают высокой точностью, данную формулу используют ряд интернистов в своих клинических исследованиях [42].

Существует также гипотеза двигательной функции ДПК [103]. Согласно ней, пилорический сфинктер раскрывается в ответ на повышение давления в антральном отделе желудка до определенного порогового уровня. При этом циркулярные мышечные волокна расслабляются, а продольные волокна как поверхностные, так и глубокие, берущие начало в антральном отделе желудка и прикрепляющиеся к стенке луковицы сокращаются. Во время их сокращения растягивается основание луковицы ДПК. Также растягивается и стенка антрального отдела желудка. Создается канал для прохождения болюса. Волна создает пороговое давление, при котором происходит рефлекторное расслабление циркулярных волокон и сокращение продольных групп мышечных волокон. Как только луковица заполняется определенным объемом, рефлекторно сокращается бульбодуоденальный сфинктер, что приводит к повышению давления в луковице и сокращению пилорического сфинктера. Кислый химус, воздействуя на слизистую оболочку ДПК, вызывает двойную реакцию: сокращению сфинктеров Окснера и Кападжи, а также выделение дуоденальным эпителием холецистокинина и секретина, отвечающие за моторику. Сокращение сфинктера Окснера останавливает болюс и отбрасывает его проксимально, где он наталкивается на сокращение сфинктера Кападжи. Так возникает маятникообразное движение болюса в камере между этими двумя сфинктерами.

Роль сфинктера Одди– обеспечить порционное поступление желчи и панкреатических ферментов и предотвратить заброс дуоденального содержимого в желчные и панкреатические протоки. При первичной, так и вторичной ХДН, возникает нарушение в работе интерстициальных клеток Кахаля, расположенные в ДПК. Это приводит к срыву ритма в сокращениях мышечных волокон ДПК и появлению антиперистальтических волн [108].

Вопрос о взаимодействии таких патогенных факторов, как НР и ДГР в развитии ЯБ, ставится уже давно. M.L. Hanninen [253] выявил, что под действием желчных кислот НР погибает *in vitro*. Вместе с тем в литературе этот вопрос обсуждается по–разному. Имеются исследования, согласно которым у пациентов в послеоперационном периоде после холецистэктомии количественные показатели обсемененности НР [1, 223] снижались. По другим данным обсемененность НР не изменялась [281] или даже увеличивалась [95]. Эти два патогенных фактора и в тех и других случаях содружественно вызывают патологические изменения в слизистой оболочке желудка. Данные о взаимоотношении НР и ДГР, полученные при обследовании пациентов, прооперированных на желудке и кишечнике, также неоднозначны. Обнаружено, что в резецированной культе желудка степень инфицированности НР повышается, а после холцистэктомии – снижается [83]. После операции по Бильрот–2, защищающей слизистую желудка от ДГР, эндоскопические признаки воспаления и степень инфицированности НР снижаются в отличие от последствий операции по Бильрот–1 [83].

Х.В. Li и соавт. [254] отметили, что у лиц, инфицированных НР в слизистой резецированной культе желудка высокую степень активности воспаления, распространенные атрофические и метапластические изменения в отличие от НР–негативных пациентов. Используя эти данные, исследователи сформировали заключение о том, что и ДГР, и инфицированность НР отягощают течение гастрита [20, 239]. При первичном билиарном рефлюксе выявлено, что ДГР и НР оказывают содружественное влияние на состояние слизистой желудка. Длительность рефлюкса имеет прямую связь с эндоскопическими изменениями

слизистой и уровнем инфицированности НР [52, 72]. По другим данным у НР-положительных пациентов с хроническим калькулезным холециститом желчный рефлюкс диагностируется достоверно чаще, чем у здоровых и неинфицированных лиц [159, 233]. По данным других исследований у пациентов с ХДН в развитии воспалительных изменений слизистой гастродуоденальной зоны каждый из них играет самостоятельную роль. Выявлено, что у НР-положительных пациентов ДГР возникает чаще, чем у лиц, неинфицированных НР [238]. Многие исследования не подтвердили данное заключение. Согласно взглядам других ученых ДГР и НР сопряжено неблагоприятно воздействуют на слизистую гастродуоденальной зоны.

По мнению В.Х.Сосюра [174] ДГР создает благоприятные условия для колонизации слизистой желудка и ДПК НР, оптимальным рН для него 6,9–8,0 (аммиак, образующийся при гидролизе мочевины уреазой, нейтрализует соляную кислоту, создавая условия для его роста). Кроме того, под агрессивным влиянием желчи, хронического воспаления возможна трансформация НР из спиралевидной формы в кокковую форму [85]. Выявлено, что кокковые формы обладают теми же лигандами, что и спиралевидные формы, что доказывает их потенциальную патогенность, устойчивость к антибактериальным препаратам и более массивная колонизация делает их не менее агрессивными, чем спиралевидный НР. А учитывая тот факт, что кокки НР являются уреазо-негативными возникают ошибки в их диагностике [69, 115]. Кроме того, при воздействии неблагоприятных факторов возможна колонизация НР в экстрацеллюлярный матрикс. Это явление характеризуется связыванием бактериальных адгезинов со свойствами гемагглютининов с сиализированными компонентами матрикса, в частности с ламином. Созданная таким образом защитная оболочка бактериальной клетки, позволяет ей избежать контроля со стороны иммунной системы хозяина и инициировать многолетний инфекционный процесс [96, 237, 288].

По мнению большинства исследователей, у пациентов ЯБ происхождение ХДН носит функциональный характер [206, 220]. Многие проявления ХДН, в том числе возникновение ДГР, связывают с активацией парасимпатической нервной

системы [35, 55, 62]. Вегетативная нервная система (ВНС) оказывает регулирующее влияние на гастродуоденальную моторику [51]: при повышении моторной функции гастродуоденальной зоны преобладает парасимпатический отдел ВНС, при гипомоторике – симпатический отдел.

Вместе с тем роль показателей вегетативного статуса и психоэмоциональных факторов применительно к ХДН у пациентов ЯБ изучена недостаточно. Качество жизни у пациентов ЯБ было предметом изучения во многих работах по специально разработанным опросникам GII, в нашей работе для изучения качества жизни у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН использовался опросник SF-36, поскольку он позволяет изучать параметры качества жизни на протяжении длительного срока (более 1 года) [134].

Таким образом, ЯБ по-прежнему остается актуальной проблемой клинической медицины в связи с ее распространенностью и значительной частотой осложнений. ЯБ представляет собой чрезвычайно сложную медицинскую проблему, которая в настоящее время до конца еще не решена. Успехи лечения ЯБ, конечно, несомненны, однако на сегодняшний день отсутствуют четкие предикторы прогноза ее течения. В экономически-развитых странах рассматриваемая патология ЖКТ наблюдается приблизительно у 10–25% населения. У пациентов молодого возраста от первых проявлений до ульцерации проходит мало времени [94]. Заболевание сопровождается значительными трудопотерями. ДГР как патологический рефлюкс осложняет течение многих функциональных и органических заболеваний ЖКТ, является одним из факторов, способствующих канцерогенезу в слизистой оболочке желудка, а его клинические проявления не позволяют своевременно диагностировать ДГР и предотвратить его последствия.

1.3. Современные способы лечения язвенной болезни

На протяжении многих лет интернисты неуклонно совершенствовали способы лечения ЯБ желудка и ДПК [177, 65, 69, 111, 120, 177, 282]. Исследовалось влияние различных антацидных препаратов, создавались новые

виды лекарств (всасывающиеся и невсасывающиеся) с ощелачивающим действием на желудочную среду. Использовались различные блокаторы желудочной секреции (атропин, ганглиоблокаторы) и их комбинации с антацидами.

С целью полностью нейтрализовать кислое желудочное содержимое была открыта диета Сиппи. Согласно данной диете пациенты должны были каждый час принимать антациды в сочетании со сливками. Американские гастроэнтерологи в определенный период придерживались данной методики лечения. Но ее осложнениями были возникновение у 10–15% пациентов молочно-щелочного синдрома, нарушение мочеотделения и отложение камней в почках [230].

Впервые Д.Блэк [123] обнаружил гистаминовые рецепторы и разделил их на H1 и H2–гистаминовые рецепторы. На основании того, что H2–гистаминовые рецепторы отвечают за секрецию соляной кислоты, он предложил селективный ингибитор H2–гистаминовых рецепторов. Так началась история использования в медицинской практике селективных ингибиторов H2–гистаминовых рецепторов. С данного момента желудочная секреция стала точно контролироваться, а также сроки заживления язв значительно уменьшились. Тогда же хирурги сравнили использование блокаторов H2–гистаминовых рецепторов с химической ваготомией. Данное открытие помогло отказаться от хирургической ваготомии.

Открытие в 1973 г. американскими учеными Форте и Сакс в париетальных клетках слизистой оболочки желудка уникального энзима–K⁺–стимулируемую АТФазу в последующем позволило выяснить на основе его локализации и характеристик, что он является конечным звеном секреции соляной кислоты – кислотной помпой.

В 1979 г. был синтезирован омепразол, обладающего высокой стабильностью и избирательностью в среде с пониженной рН секреторных канальцев париетальных клеток. Данное лекарственное средство было представлено в 1988 г. в Риме на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов. Лекарства, ингибирующие H⁺/K⁺–АТФазу в желудке, представлены как ингибиторы протонной помпы [106, 302].

В настоящее время создание ингибиторов протонной помпы является значительным достижением биохимии, физиологии и медицины, позволяя успешно бороться с кислотозависимыми заболеваниями верхних отделов ЖКТ.

Постепенно концепции "без кислоты нет язвы" стала уступать место новой концепции Р.Уоррена и Б.Маршалла "без кислоты и *Helicobacter pylori* нет язвы".

Ранее ЯБ не считали заболеванием. Синдром назывался болезнью только в том случае, когда был известен причинный фактор. До возникновения инфекционной теории патогенеза ЯБ был изучен только один патогенетический фактор— повышенная кислотность. С момента обнаружения этиологического фактора— НР, ЯБ стали называть болезнью. На основании обнаружения важного инфекционного агента, опытные ученые мира на конференции в Маастрихте приняли три консенсуса, в которых предусматривалась обязательная эрадикационная терапия в лечении пациентов с ЯБ. Данная концепция была принята Американской (1994), Европейской—Маастрихт (1996) и Российской ассоциацией гастроэнтерологов. Это послужило к проведению активной эрадикационной терапии со своими положительными и отрицательными моментами [120, 177, 282]. В связи с этим стали пересматриваться первые рекомендации гастроэнтерологов. Так, в сентябре 2000 г. в городе Маастрихте были приняты высокие скорректированные рекомендации, согласно которым должны использоваться 2 схемы терапии—терапия первой линии и второй линии. Тем не менее по заключению некоторых интернистов [43, 198], рекомендуемые Маастрихтским консенсусом тройные схемы эрадикации безуспешны в эрадикации НР. В 2005г. 3—Маастрихтский консенсус рекомендовал квадротерапию в качестве схемы первой линии и второй линии.

На основании соглашения Маастрихт—4 [69] используются высокие дозы ИПП (дважды в день) и длительная тройная терапия с 7 до 10—14 дней.

На 5 Маастрихтском соглашении в октябре 2015 г. во Флоренции [111, 283] обсуждался вопрос о растущей резистентности НР к антибиотикам в большинстве регионов мира. Рекомендовалось заменить после предварительного определения резистентности стандартную кларитромицин содержащую тройную терапию на

препараты, к которым сохранилась чувствительность микроорганизма, а также применить квадротерапию с висмутом. Однако с момента использования эрадикационной терапии ее результаты стали значительно ухудшаться. Так, резистентность к кларитромицину достигла 43,8%, метронидазолу – 77%, амоксициллину – 26%. Основные недостатки лечения ЯБ, рекомендуемые Маастрихтом: терапия направлена на местные механизмы ulcerogenesis и не учитывает системный характер заболевания, недифференцированной эрадикации подвергаются все пациенты ЯБ, даже НР–негативные. Предложенные стандарты не соответствуют основным принципам доказательной медицины, так как не подразумевают потребность клинического мышления, анализа и синтеза клинических данных: доктор превращается в простого технического исполнителя стандартных планов терапии.

Так, при течении ЯБ с сопутствующей ХДН, наряду с проведением этиотропной и патогенетической терапии необходимо лечение нарушений основных функций ДПК. Вторичная гипермоторная дискинезия ДПК у большинства больных с хроническим дуоденитом может сопровождаться выраженным болевым синдромом, связанным с ускоренной эвакуацией пищи из желудка, закислением полости ДПК, спазмом гладкой мускулатуры привратника и луковицы ДПК. Существует много способов лечения ЯБ с сопутствующей ХДН. Суточная интрагастральная рН–метрия показывает повышение рН и продолжительные высокоамплитудные ночные и утренние волны ДГР [49]. Пациент принимал диоктаэдрический смектит по 1 пакетику 3–4 раза в день после еды (через 1,5 часа) и на ночь. При контрольной рН–метрии через 2 недели выявляются минимальные явления ДГР в утренние часы. Непрерывный курс лечения составил 1 месяц. Далее была назначена поддерживающая терапия по 1 пакетику на ночь. При этом возникал ряд таких побочных эффектов как запоры и аллергические реакции.

Е.В.Кривигина [91] в лечении пациентов ДГР использовала препарат растительного происхождения полифихитол. Фармакотерапевтическая эффективность его обусловлена способностью угнетать процессы перекисного

окисления липидов, ускорять инволюцию грубых деструкций слизистой оболочки пилородуоденальной зоны [17]. Одним из побочных эффектов, ограничивающих его использование стала аллергическая реакция.

А.А.Нижевич, Г.М.Якупова [138] использовали препарат урсодезоксихолевой кислоты "Урсосан" для коррекции ДГР. Выявлено стимулирующее влияние препарата на образование в слизистой оболочке желудка эпидермального ростового фактора и торможение апоптоза [138]. Основанием для применения урсодезоксихолевой кислоты при ДГР служит ее цитопротекторный эффект. Урсодезоксихолевая кислота уменьшает агрессивные свойства рефлюктанта, превращая желчные кислоты дуоденального содержимого в водорастворимую форму. Кроме того, антиоксидантные свойства "Урсосана", препятствуя аутолизу эпителиоцитов, восстанавливают клиническую и эндоскопическую картины слизистой оболочки желудка [27]. В экспериментах А.Озкаа было обнаружено значительное снижение эпидермального фактора роста у всех пациентов, принимавших урсодезоксихолевую кислоту.

Н. Chen [235] использовал для адсорбции желчи и лизолецитина антацид местного действия гидротальцит. Благодаря специфической слоисто–сетчатой структуре гидротальцит поддерживает оптимальное рН–среды и не только устраняет диспепсические жалобы, но и длительное других антацидов поддерживает рН на уровне 3 без нарушения процесса пищеварения.

L. Vinter–Jensen при изучении влияния омепразола на мигрирующий моторный комплекс у здоровых людей выявил, что при применении ингибиторов протонной помпы устраняется повреждающее действие не только соляной кислоты, но и желчи [224, 232]. Возможно, ингибиторы протонной помпы удлиняют III фазу миоэлектрической активности антрального отдела желудка и ДПК в межпищеварительный период. Удлиненный мигрирующий моторный комплекс ускоряет эвакуацию в гастродуоденальном сегменте при минимальном забросе кислотного и желчного содержимого в желудок [122, 140]. Согласно данным Галиева Ш.З. (2016), помимо рабепразола у больных рефлюкс–гастритом применяется антацид местного действия — гидротальцит. Однако, Н. Chen и

соавт. [235] выявили, что применение рабепразола и гидротальцита не купировало симптомы ДГР полностью. По данным С.Ю.Серебровой [168] ДГР является причиной снижения биодоступности ингибиторов протонной помпы.

В коррекции нарушений моторики ЖКТ предложены различные препараты. Было проведено сравнительное исследование влияний "классического" прокинетика Мотилиума, нейролептика Эглонила, миотропного спазмолитика Дюспаталина на электрическую активность верхних отделов ЖКТ. Для оценки их действия использовался гастроэнтеромонитор "Гастроскан". В результате было выяснено, что Мотилиум повышает электрическую активность желудка и снижает электрическую активность ДПК, восстанавливает координацию ритмичных сокращений верхних отделов ЖКТ. Нейролептик Эглонил снижает электрическую активность, ритмичность и амплитуду сокращений как желудка, так и ДПК. Миотропный спазмолитик Дюспаталин снижает электрическую активность желудка и ДПК и не влияет на ритмичность и координацию сокращений верхних отделов ЖКТ [25].

Для восстановления моторики гастродуоденальной зоны применяются антагонисты дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), агонисты 5–HT₄ серотониновых рецепторов (мосаприд, тегасерод), агонисты мотилиновых рецепторов (эритромицин), агонисты опиоидных периферических рецепторов (тримебутина малеат), неселективные блокаторы синтеза NO и др. Наиболее часто из прокинетиков в клинической практике используют домперидон поскольку метоклопрамид обладает множеством побочных эффектов за счет проникающей способности через гематоэнцефалический барьер: гиперкинезы, мышечный гипертонус, сонливость, беспокойство, депрессию, а также эндокринные нарушения [255].

Большой интерес представляет использование комбинированных прокинетиков в лечении ЯБ с сопутствующей моторной дискинезией ДПК. С 2007 года в России стал применяться новый прокинетик с комбинированным механизмом действия – Ганатон (Ganaton – «gastric natural tone», что переводится как восстанавливающий нормальный тонус желудка, международное название—

итоприд гидрохлорид). Поскольку итоприд гидрохлорид – антагонист допаминовых рецепторов и блокатор ацетилхолинэстеразы, то он способствует освобождению ацетилхолина, препятствуя его деградации [13, 157].

У итоприда гидрохлорида отсутствуют серьезные побочные эффекты: не проникает через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, не меняет длительность интервала Q–T и не влияет на метаболизм лекарственных средств биотрансформирующихся ферментами системы цитохромы P 450 [66].

Согласно Всемирному конгрессу гастроэнтерологов в 2005 г. в Монреале, высокоэффективный и безопасный прокинетик итоприд гидрохлорид может с успехом применяться при лечении функциональной диспепсии, а в дальнейшем, будет играть значительную роль в терапии гастроэнтерологических заболеваний, протекающих с нарушением моторной функции желудка и ДПК. Так, в 2017г. И.В.Балакиной [11] проведено исследование эффективности прокинетики итоприда гидрохлорида в лечении ДГР у больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника с запорами. Полученные данные, свидетельствующие, что редукция ДГР, наряду с улучшением самочувствия у большинства пациентов, при приеме ганатона (50 мг 3 раза в день) регистрируется через месяц терапии. Ганатон обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности, а в составе комплексной терапии в большинстве случаев позволял достичь регрессии запоров. По данным Т.Д.Звягинцевой [60] эффективность лечения ДГР итопридом гидрохлорида составляет 57–81%. Много работ, посвященных применению итоприда гидрохлорида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, желудочной диспепсии [153].

Таким образом, значительное число российских и зарубежных научных работ по гастроэнтерологии посвящены проблеме ЯБ, главным образом, – ее этиопатогенезу, лечению и профилактике рецидивов [238, 244, 248, 249]. Несмотря на определенные результаты, достигнутые в связи с применением эрадикационной терапии, проблема лечения пациентов ЯБ, особенно с сопутствующей ХДН, на местах пока еще далека от своего окончательного

решения. Это подтверждает рост заболеваемости ЯБ и числа ее осложнений, требующих оперативных вмешательств [136, 311]. Как прежде, эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК остаются сложной социальной и медицинской проблемой, что связано с широкой распространенностью заболевания и высокой стоимостью лечения [309]. ЯБ с сопутствующей ХДН требует поиска оптимальных схем и составления алгоритмов ведения пациентов. На сегодня не разработаны рекомендации по ведению пациентов после выписки их из стационара. В связи с вышесказанным заслуживает внимания изучение эффективности итотрида гидрохлорида в составе эрадикационной терапии пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

В соответствии с целью объектом исследования явились пациенты ЯБ желудка и ЯБ ДПК в стадии обострения с сопутствующей ХДН и без сопутствующей ХДН. Объект исследования формировался с применением случайной и типологической выборки. Исследование проводилось на базе гастроэнтерологического отделения БУЗ УР ГКБ 8 г. Ижевска, ООО мед. центр "Аксион" во время их стационарного лечения и после выписки на амбулаторном этапе в период с 2013 по 2018 гг.

Для решения поставленных задач в клинических условиях проведено целенаправленное обследование 256 пациентов ЯБ. В работе использована классификация, принятая на III съезде Научного общества гастроэнтерологов России (2002). Дизайн исследования (см. схему № 1): открытое, простое, проспективное. Группы формировались на основе разработанных критериев включения/ исключения и с учетом информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

Критерии включения:

- наличие по данным ФГДЭС язвенного дефекта в желудке или ДПК;
- пациенты ЯБ желудка и ЯБ ДПК мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании и последующее лечение;
- пациенты, свободно владеющие русским языком.

Критерии исключения:

- несоответствие критериям включения;
- симптоматический характер язвы у пациентов с ИБС, ожогами, синдромом Золлингера–Эллисона, а также пациенты, принимающие лекарственные препараты из группы НПВП;
- пациенты после реконструктивных операций на желудке и ДПК, после ваготомии;
- пациенты с механической дуоденальной недостаточностью;

- лица с тяжелой сопутствующей патологией;
- пациенты, проходящие обследование с подозрением язва–рак;
- гиперчувствительность к применяемым препаратам;
- беременность и лактация;
- эндокринная патология (сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность);
- острые инфекционные заболевания;
- аутоиммунные заболевания, в том числе с поражением ЖКТ.

Исследование проводилось в четыре этапа. Задачей **первого этапа** было изучение особенностей клинического течения ЯБ с сопутствующей ХДН. На первом этапе из 256 пациентов ЯБ, соответствующих критериям включения на основании наличия признаков дуоденальной недостаточности по данным ФГДС и локализации язвенного процесса были сформированы 2 группы: в группу наблюдения вошли 157 пациентов с ЯБ желудка (50) и ЯБ ДПК (107) с сопутствующей ХДН, в группу сравнения вошли 99 пациентов с ЯБ желудка (37), ЯБ ДПК (62) без сопутствующей ХДН. Контрольная группа – практически здоровые лица, не имевшие жалоб со стороны ЖКТ (30). **На втором этапе** проведено комплексное исследование функционального состояния желудка и ДПК с учетом локализации язвенного процесса, изучение нейрогуморального фактора с оценкой вегетативного, гормонального и психоэмоционального статуса пациентов во всех группах. Задачей **третьего этапа** была оценка эффективности итоприда гидрохлорида в составе комплексной терапии пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН через 4 недели после лечения. На третьем этапе в зависимости от методики лечения группа наблюдения была поделена на 4 подгруппы: 1–ая подгруппа – пациенты с ЯБ желудка с ХДН (27), 2–ая подгруппа – пациенты с ЯБ ДПК с ХДН (34) получали в составе комплексной противоязвенной терапии (омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 500 мг 2 таблетки 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, де–нол 0,120 мг по 2 таблетки 2 раза в день) прокинетики итоприд гидрохлорид в дозе 50 мг 3 раза в день в течение 14 дней. Больным 3–ей подгруппы с ЯБ Ж с ХДН (23) и 4–ой подгруппы с ЯБ ДПК с ХДН (73) проводилась стандартная противоязвенная

терапия (омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 500 мг 2 таблетки 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, де-нол 0,120 мг по 2 таблетки 2 раза в день) в течение 14 дней. В состав комплексной терапии НР-негативных пациентов антибактериальные препараты не входили.

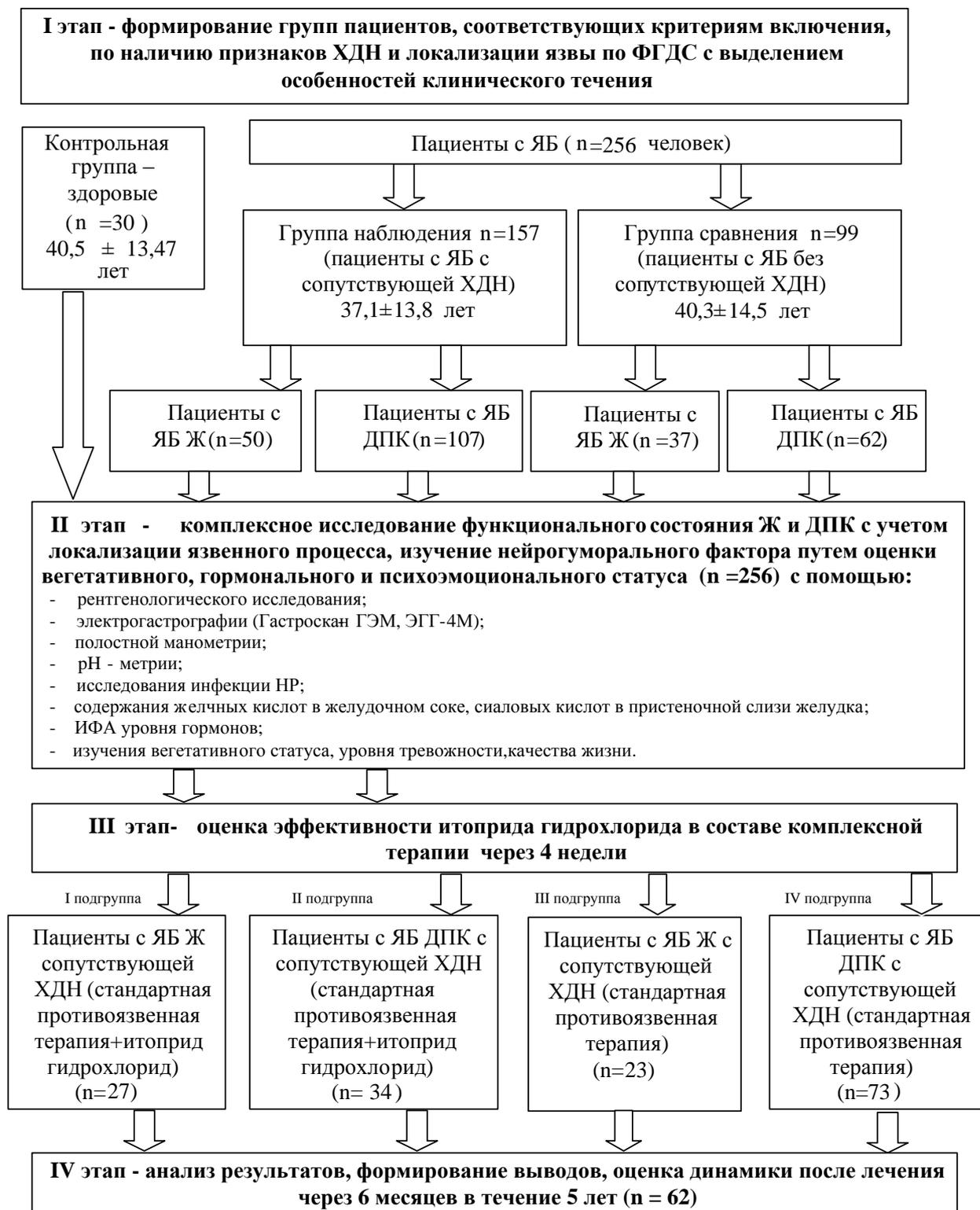


Схема 1. Дизайн исследования.

На четвертом этапе проводилась оценка отдаленных результатов терапии путем комплексного обследования 30 пациентов I, II подгрупп и 32 пациентов III, IV подгрупп каждые 6 месяцев после лечения в течение 5 лет.

Полученные данные клинических и лабораторно–инструментальных исследований заносились в специально разработанные клиничко–информационные карты.

Данное исследование проведено в соответствии с действующим в настоящее время руководством ICH по доброкачественной клинической практике, согласно правилам GCP (Good Clinical Practice) и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях. Перед включением в исследование каждому больному объясняли цель исследования, вероятные опасности в период проведения испытаний. Лечение проводилось на основе информированного согласия пациента, согласно приказу № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 года (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 года под № 24082). Испытуемые пациенты не относились к какой–либо категории, требующей соблюдения особых этических и правовых норм (т.е. к категории уязвимых испытуемых).

Проведение данного исследования было одобрено комитетом по биомедицинской этике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 июня 2013 года.

Средний возраст пациентов группы наблюдения составил $37,1 \pm 13,8$ года, группы сравнения – $40,3 \pm 14,5$ года, в контрольной группе – $40,5 \pm 13,47$ года. В группе наблюдения женщин было 77 (48,2%), мужчин 80 (51,8%), в группе сравнения: 37 (38,4%) женщин и 62 (61,6%) мужчин, в контрольной группе – 10 (33,3%) женщин, 20 (66,7%) – мужчин. Все пациенты в 3 группах сопоставимы по возрасту $P_{\text{mg}} = 0,206$ ($p(1-2) = 0,104$, $p(1-3) = 0,198$, $p(2-3) = 0,889$ согласно критерию Тьюки) и по полу $P_{\text{mg}} = 0,025$ при $p < 0,017$ с поправкой по Бонферрони ($p(1-2) = 0,067$, $p(1-3) = 0,114$, $p(2-3) = 0,687$ согласно критерию Хи

–квадрат). Характеристика пациентов по подгруппам по возрасту и полу представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов по полу и возрасту в подгруппах

	I подгруппа (n=27)	II подгруппа (n=34)	III подгруппа (n=23)	IV подгруппа (n=73)	Контрольная группа	P
Возраст (лет) M±σ	37,2±13,4	38,5±11,02	41,6±16,4	38,14±13,6	40,5±13,5	P _{mg} = 0,037 P ₁₋₅ =0,373 P ₂₋₅ =0,065 P ₃₋₅ =0,776 P ₄₋₅ =0,426 P ₃₋₄ =0,695 P ₁₋₄ =0,993 P ₁₋₃ =0,667 P ₂₋₁ =0,359 P ₂₋₃ =0,058 P ₂₋₄ =0,015
Пол (муж/жен)	12/15	15/19	13/10	40/33	20/10	P _{mg} =0,801 P ₁₋₂ =0,980 P ₂₋₅ =0,074 P ₁₋₄ =0,197 P ₄₋₅ =0,463 P ₃₋₄ =0,195 P ₄₋₂ =0,153 P ₁₋₅ =0,091 P ₃₋₂ =0,962 P ₃₋₁ =0,945 P ₃₋₅ =0,091

Примечание: P_{mg} – критерий множественного межгруппового сравнения, p – значение достоверности различий между соответствующими подгруппами (согласно критерию Тьюки (возраст) и χ² (пол)). Достоверные значение различий согласно поправке Бонферрони (p<0,005).

По данным ФГДС в группе наблюдения у 50 (33,1%) пациентов язва локализовывалась в желудке, у 107 (66,9%) пациентов – в ДПК. В группе сравнения: у 37 (39,4%) язва локализовывалась в желудке, у 62 (60,6%) – в ДПК. У пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН локализация язвенного процесса преобладала в ДПК. Полученные данные не совсем согласуются с литературными данными [14,91], но у большинства обследованных пациентов 115 (72%) в прошлом была ЯБ желудка в анамнезе. Нужно отметить, что у 108 (68,8%) пациентов группы наблюдения и у 20 (22,2%) пациентов группы сравнения

имелось сочетание язвы с эрозивными поражениями слизистой антрального отдела желудка и ДПК ($\chi^2=13,7$, $P=0,001$).

Продолжительность язвенного анамнеза составила у пациентов группы наблюдения – $10,2\pm 1,2$ года, в группе сравнения у пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК без ХДН – $9,6\pm 1,3$ года. Длительность язвенного анамнеза у пациентов группы наблюдения еще более подтверждает глубину патологического процесса при сопутствующей ХДН [120].

Обострения ЯБ в группе наблюдения не имели сезонного характера у 104 (66,2 %) пациентов. В группе сравнения имели весенне – осеннее обострения 64 (64,6%). Курящих среди пациентов группы наблюдения было 125 (79,6%) пациентов ЯБ с ХДН, 90 (57,3%) употребляли алкоголь, диету нарушали 99 (62,2%) пациентов. Наследственная отягощенность по ЯБ выявлена у 109 (69,4%) пациентов группы наблюдения. В группе сравнения среди вредных привычек курение отметили 60 (60,6 %) пациентов, злоупотребление алкоголем 12 (12,2%), наследственную отягощенность 19 (19,2%).

При изучении социального статуса, профессии и связанного с ними образа жизни выявлено, что 119 (75,8%) обследованных пациентов группы наблюдения являются служащими и большую часть времени проводят за компьютерами, и только 26,1% (41) пациентов – являлись рабочими и ведут мобильный образ жизни. В группе сравнения 70 (70,7%) пациентов были рабочими.

Отрицательные эмоциональные нагрузки выделяют 119 (75,8%) пациентов в группе наблюдения. В группе сравнения также преобладали отрицательные эмоциональные нагрузки 73 (73,7%).

Осложнения (кровотечение, перфорация) в группе наблюдения в прошлом отмечены у 33 (21,0%) пациентов, в группе сравнения – у 4 (4,0%) пациентов. В группе наблюдения рубцово–язвенная деформация желудка наблюдалась у 6 (12%) пациентов ЯБ Ж, деформация ДПК – у 90 (84,1%) пациентов ЯБ ДПК. В группе сравнения рубцово–язвенная деформация желудка выявлена у 1 (2,7 %) пациентов ЯБ Ж, деформация ДПК – у 38 (61,8%) пациентов ЯБ ДПК.

При изучении сопутствующей патологии выявлено, что ЯБ с ХДН сочетается с панкреатитом – в 121 (77,07%), хроническим бескаменным холециститом – в 105 (66,8%), постхолецистэктемическим синдромом – 100 (63,6%), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью – 126 (80,2 %). При этом ЯБ без сопутствующей ХДН сочетается с некалькулезным холециститом у 27 (27,3%) пациентов, постхолецистэктемическим синдромом у 31 (31,3%), панкреатитом у 40 (40,4%), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у 26 (26,3%). Вышеперечисленные факты можно объяснить тесной анатомофизиологической взаимосвязью гепатопанкреатодуоденальной зоны, но не всегда возможно выяснить, что является причиной, а что – следствием развившегося патологического процесса.

Характеристика болевого синдрома у пациентов ЯБ представлена в табл. 2. В группе наблюдения болевой синдром при ЯБ Ж с сопутствующей ХДН натошак в эпигастральной области отмечали 45 (90,0%) пациентов и имел преимущественно неострый характер. В группе наблюдения у 49 (46,8%) пациентов ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН боль атипично усиливалась после приема пищи, наиболее часто локализуясь в левом подреберье у 31 (29,0%) и в эпигастральной области 48 (44,9%) в сравнении с ЯБ Ж ($p=0,001$). При ЯБ Ж в группе наблюдения боли были достоверно более интенсивными по сравнению с ЯБ ДПК ($p=0,004$). Безболевой вариант встречался у 13 (12,3%) пациентов ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН. В группе сравнения при ЯБ Ж и ЯБ ДПК болевой синдром отмечался у большинства пациентов без значимой разницы ($p=0,695$) в подложечной области и в правом подреберье (16,1%) ($p=0,611$). Характерные для ЯБ ДПК неинтенсивные "голодные" боли были у 35 (65,5%) пациентов группы сравнения. Достоверно более острыми (22 (59,5%)) и возникающими после приема пищи (29 (78,4%)) были боли при ЯБ Ж в группе сравнения, против ЯБ Ж группы наблюдения ($\chi^2=36,3$, $p=0,000$).

Диспепсические жалобы представлены в табл. 3. В группе наблюдения наиболее часто пациенты отмечали отрыжку горечью у 61 (57,0%) при ЯБ ДПК, чем при ЯБ Ж (1(2%)) группы сравнения ($\chi^2=51,8$, $p=0,00001$). Жалобы на

чувство горечи во рту предъявляли достоверно большее число пациентов ЯБ Ж группы наблюдения – 40 (80%) против группы сравнения – 17 (45,9%) ($\chi^2=10,9$, $p=0,001$), при ЯБ ДПК группы наблюдения у 83 (77,6%) против группы 12 (32,4%) и 8 (12,9%) соответственно обложенность языка сравнения (8 (12,9%)) ($\chi^2=66,0$, $p=0,00007$). Изжога наблюдается у 39 (79,0%) и 66 (80,4%) пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН соответственно, что достоверно чаще, чем при ЯБ Ж 11 (29,7%) и ЯБ ДПК 23 (37,0%) группы сравнения ($\chi^2=20,2$, $p=0,00002$ и $\chi^2=32,0$, $p=0,0003$ соответственно). Тошнота и рвота преобладала у пациентов группы наблюдения. Для ЯБ ДПК в группе наблюдения более характерны метеоризм (23(21,5%)) ($\chi^2=6,6$, $p=0,0010$) и кашицеобразный стул (76(71,0%)) ($\chi^2=53,1$, $p=0,00002$), чем в группе сравнения. Напротив, в группе сравнения у пациентов ЯБ ДПК преобладала отрыжка съеденной пищей (20(32,3%)) ($\chi^2=11,0$, $p=0,000$).

Астенический синдром обнаружен в группе наблюдения у 19 (35,1%) пациентов ЯБ Ж и у 43 (40,8%) пациентов ЯБ ДПК, проявляющийся повышенной утомляемостью, раздражительностью, апатией, нарушением сна. В группе сравнения при ЯБ Ж – у 9 (21,8%) пациентов и при ЯБ ДПК – у 17 (27,1%) пациентов астенический синдром характеризуется повышенной чувствительностью к переменам погоды, апатией, повышенной утомляемостью, учащением сновидений. Превалирование астенического синдрома у пациентов ЯБ ДПК в группе наблюдения обусловлено интоксикационным синдромом в связи застоем содержимого в двенадцатиперстной кишке, дуоденальной гормональной недостаточностью [137].

При объективном обследовании обложенность языка желто–белым налетом отмечалась у 35 (70,0%) и у 73 (68,3%) пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК в группе наблюдения соответственно, у пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК в группе сравнения у большинства пациентов белый налет ($\chi^2=5,48$, $p=0,019$).

Таблица 2

Болевой синдром у пациентов ЯБ

Показатели	Характеристика болевого синдрома	Группа наблюдения (n=157)				P1-3	P1-2	Группа сравнения (n=99)				P2-4	P3-4	P mg
		ЯБ Ж (n=50) 1		ЯБ ДПК (n=107) 2				ЯБЖ (n=37) 3		ЯБ ДПК (n=62) 4				
		Абс. число	%	Абс. число	%			Абс. число	%	Абс. число	%			
Локализация	эпигастральная область	45	90,0	48	44,9	0,388	0,001	31	83,8	50	80,6	0,000	0,695	0,000
	околопупочная	4	8,0	15	14,0	0,985	0,281	3	8,1	7	11,3	0,611	0,611	0,000
	правое /левое подреберье	1	2,0	31	29,0	0,179	0,001	3	8,1	10	16,1	0,060	0,253	0,000
Время возникновения	натощак;	37	74,0	18	16,0	0,0002	0,001	5	13,5	35	56,5	0,000	0,0001	0,000
	после еды	7	14,0	49	46,8	0,002	0,001	29	78,4	19	30,6	0,112	0,0001	0,001
	постоянные	6	12,0	40	37,2	0,556	0,026	3	8,1	8	12,9	0,023	0,463	0,000
Характер	острые	4	8,0	39	37,2	0,000	0,004	22	59,5	23	37,1	0,650	0,031	0,000
Интенсивность	интенсивные	38	71,0	38	35,1	0,726	0,004	30	81,1	24	38,7	0,678	0,0001	0,708
Безболевого вариант		0	0	13	12,1			0	0	0	0			

Примечание: Pmg – критерий множественного межгруппового сравнения. P– значение достоверности различий между соответствующими группами (согласно критерию χ^2). Жирным шрифтом выделены достоверные различия согласно поправке Бонферрони ($p < 0,005$).

Таблица 3

Диспепсические симптомы у пациентов ЯБ

Диспепсические симптомы	Группа наблюдения (n=157)				P1-3	P1-2	Группа сравнения (n=99)				P2-4	P3-4	P mg
	ЯБ Ж (n=50)		ЯБ ДПК (n=107)				ЯБ Ж (n=37)		ЯБ ДПК (n=62)				
	1	2	3	4									
Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%						
Отрыжка:													
–воздухом	3	6,0	12	11,2	0,906	0,3	2	5,4	20	32,3	0,001	0,002	0,000
–съеденной пищей	0	0	1	0,9	0,040	0,493	3	8,1	20	32,3	0,000	0,0006	0,000
–горечью	35	70,0	61	57,0	0,000	0,120	0	0	1	1,6	0,000	0,437	0,000
–кислым	8	16,0	6	5,6	0,126	0,033	2	5,4	11	17,7	0,011	0,079	0,000
Изжога	39	79,0	86	80,4	0,000	0,731	11	29,7	23	37,1	0,000	0,455	0,000
Тошнота	24	48,0	37	34,6	0,000	0,108	0	0,0	2	3,2	0,000	0,270	0,000
Рвота	11	22,0	15	14,0	0,002	0,21	0	0,0	1	1,6	0,008	0,437	0,000
Горечь во рту	40	80,0	83	77,6	0,001	0,73	17	45,9	8	12,9	0,003	0,0001	0,012
Вздутие живота	8	16,0	23	21,5	0,0044	0,420	1	2,4	4	6,3	0,0010	0,410	0,000
Нарушение стула:													
–запоры	31	62,0	20	18,7	0,006	0,0015	12	32,4	8	12,9	0,329	0,0019	0,0001
–кашицеобразный	11	20,8	76	71,0	0,966	0,0001	8	21,6	8	12,9	0,000	0,254	0,002

Примечание: P mg – критерий множественного межгруппового сравнения. P – значение достоверности различий между соответствующими группами (согласно критерию χ^2). Жирным шрифтом выделены достоверные различия согласно поправке Бонферрони ($p < 0,005$).

Болезненность при пальпации в собственно эпигастральной области отмечена – у 25 (50,0%) пациентов ЯБ Ж и у 36 (33,6%) пациентов ЯБ ДПК группы наблюдения ($\chi^2=3,837$, $p=0,050$) и в группе сравнения у 21 (56,8%) пациентов ЯБ Ж и у 13 (21,0%) пациентов ЯБ ДПК ($\chi^2=13,16$, $p=0,000$) ($p_{\text{mg}}=0,000$). Отделы толстой кишки при пальпации были болезненными у 8 (16,0%) при ЯБ Ж и у 18 (16,8%) пациентов ЯБ ДПК группы наблюдения, в группе сравнения у 3 (8,1%) пациентов ЯБ Ж и у 6 (9,7%) пациентов ЯБ ДПК соответственно ($\chi^2=0,069$, $p=0,793$). Болезненность в зоне Шоффара отмечена у 14 (28,0%) пациентов ЯБ Ж и у 34 (31,8%) пациентов ЯБ ДПК группы наблюдения ($\chi^2=0,229$, $p=0,632$), в группе сравнения – у 1 (2,7%) пациентов ЯБ Ж и у 10 (16,1%) пациентов ЯБ ДПК соответственно ($\chi^2=4,2$, $p=0,040$). В группе наблюдения у пациентов ЯБ Ж симптом Менделя был положительным у 34 (68,0%) пациентов, при ЯБ ДПК – у 18 (16,8%) пациентов ($\chi^2=40,2$, $p=0,000$). Болезненность в пилородуоденальной точке при ЯБ ДПК с ХДН (у 58 (54,2%)) не имеет значимой разницы ($\chi^2=0,9$, $p=0,338$), чем при ЯБ Ж с ХДН – 23 (46,0%). В группе сравнения при ЯБ Ж и ЯБ ДПК положительный симптом Менделя был у 24 (64,9%) и 6 (9,7%) пациентов соответственно ($\chi^2=33,4$, $p=0,000$), болезненность в пилородуоденальной точке – у 6 (16,2%) и 22 (35,5%) пациентов соответственно ($\chi^2=4,2$, $p=0,039$).

Таким образом, ХДН вносит вариабельность в клиническую симптоматику ЯБ. При ЯБ с сопутствующей ХДН сохраняются основные типичные клинические симптомы, характерные для ЯБ, хотя констатированы и некоторые особенности течения заболевания. Так, у пациентов с сочетанной патологией наблюдаются менее интенсивный эпигастральный болевой синдром на фоне выраженных диспепсических симптомов. Обострения заболевания не носили сезонный характер. При сопутствующей ХДН в анамнезе чаще констатированы осложнения ЯБ. Наконец, у большинства пациентов ЯБ с ХДН диагностированы сопутствующие заболевания других органов пищеварительной системы.

2.2. Специальные методы исследования

Помимо изучения динамики клинических симптомов заболевания в ходе лечения пациентов учитывались результаты современных лабораторно–инструментальных методов исследования, изучение вегетативного статуса, психосоциального состояния и качества жизни.

Данные лабораторно–инструментальных методов исследования сравнивались с данными контрольной группы, которую составили 30 практически здоровых людей.

2.2.1. Оценка вегетативного статуса, психосоциального состояния и качества жизни

Оценка вегетативного гомеостаза [10, 212] проводилась с помощью кардиоритмографического исследования и анализа вариабельности сердечного ритма комплексом "Варикард 2,51" с определением показателей моды (M_0) – наиболее часто встречающихся значений длительности интервалов R–R, амплитуды моды (AM_0) – число значений интервалов, равных M_0 , отражающей активность симпатического отдела ВНС, вариационного размаха ΔX , характеризующего активность парасимпатического отдела ВНС, индекса напряжения (ИН), который зависит от степени вовлечённости всех регулирующих систем.

По величине показателя ИН можно установить исходный вегетативный статус (ВТ): ИН от 30 до 90 у. ед характерен для эутонии, менее 30 – ваготонии, более 90 – симпатикотонии.

Вегетативная реактивность (ВР) отражает способность быстро реагировать на внешние и внутренние раздражители и в связи с этим в основном характеризует функциональное состояние центрального контура регуляции. ВР оценивали по результатам отношения $ИН_2/ИН_1$, где $ИН_1$ – клиноположение,

ИН2 – ортоположение первый эпизод (1-ая минута). Определяется вид ВР: ИН2/ИН1 от 0,7 до 1,5 – нормальная вегетативная реактивность, если $>0,5$ – гиперсимпатикотоническая, $<0,7$ – асимпатикотоническая. Наличие нормального или гиперсимпатикотонического видов ВР свидетельствует об удовлетворительной адаптации, но снижении резервных возможностей при втором виде. Обнаружение асимпатикотонического вида указывает на неудовлетворительную вегетативную реактивность.

Коэффициент резерва адаптации (КРА) [176], характеризующий состояние резерва вегетативной нервной системы, определялся по формуле: $КРА = \frac{ИН3}{ИН2}$, где ИН3 – индекс напряжения, рассчитанный по Баевскому, начиная с пятой минуты пребывания в ортоположении. При значении КРА от 0,33 до 3 – резерв вегетативной адаптации считают нормальным, при показателе КРА $<0,33$ – недостаточным, при КРА >3 – избыточным.

Для определения типа темперамента использовался тест–опросник Айзенка. Интерпритация результатов: при сумме баллов до 10 – интроверт. При сумме от 15 до 24 баллов – экстраверт, 11–14 баллов – амбиверт. Высокие показатели по шкале нейротизма говорят о высокой психической неустойчивости. Средние показатели – 8–16 баллов. Для оценки личностной (ЛТ) и ситуативной тревожности (СТ) – тест–опросник Ч.Д.Спилбергера – Ю.Л.Ханина, которая состоит из двух субшкал по 20 вопросов каждая. Вопросы первой субшкалы отражают уровень ситуативной тревожности с определением состояния в данный момент. Пункты второй субшкалы необходимы для анализа личностной тревожности, то есть описания привычного модуса самоощущения. Общий итоговый показатель по каждой из субшкал определяли от 20 до 80 баллов. При этом, чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуативной или личностной). Для оценки показателей использовали следующие ориентировочные зоны тревожности: до 30 баллов – низкая, 31–44 балла – умеренная, 45 и более – высокая.

Определение уровня КЖ производилось с помощью опросника SF-36 (англ. *The Short Form-36*). Выбранный нами опросник оценки статуса здоровья является общим и предназначен для комплексной оценки КЖ независимо от нозологии, достаточно прост в заполнении, не отнимают много времени и может быть применен у пациентов с различной тяжестью состояния [134]. Опросник позволяет оценить КЖ у практически здоровых и проводить сравнение с КЖ больных, страдающими разными формами одного заболевания; изучить влияние на КЖ лечебных мероприятий, рассчитанный на длительный, более 1 года срок. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевая деятельность (РД), телесная боль (ТБ), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Жс), социальное функционирование (СФ), эмоциональное состояние (ЭС) и психическое здоровье (ПЗ). Показатели шкал опросника варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное (ДБ) и физическое благополучие (ФБ). КЖ оценивали двумя способами: первый – набранные баллы суммировали и по количеству набранных баллов определяли итоговый результат; второй – методом анализа отдельных разделов опросника.

2.2.2. Исследование гормонов крови

В работе проведено изучение уровня гастринина, инсулина, кортизола в периферической крови методом электрохемилюминесцентного анализа, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью, которая составляет 90%. Материалом для исследования служит сыворотка венозной крови, взятой натощак. Кортизол определяли с помощью набора реактивов "ИФА-Вектор-БЕСТ", Россия; инсулин – производства "ДРГ инструментс Г.М.Б.Х."; гастрин – "Биохит", Финляндия.

Значение кортизола обозначали – в нмоль/л, гастринина – в пг/л, инсулина – мкмоль/л.

ИФА исследование выполнялось в лаборатории "Медлабэкспресс", имеющей соответствующие нормативные документы.

2.2.3. Определение желчных кислот в желудочном соке

В качественном определении желчных кислот в желудочном соке использовалась проба Гея. На поверхность 10 мл фильтрованного желудочного сока насыпают серный порошок. Если частицы серы начинают тонуть, проба положительная (так как уменьшается поверхностное натяжение вследствие увеличения выделения желчных кислот и солей). Проба отрицательная, если серный порошок задерживается на поверхности. Проба становится положительной при концентрации желчных кислот выше 0,01%.

2.2.4. Рентгенологическое исследование, эндоскопическая диагностика, гистологическое исследование биопсийного материала, УЗИ, полостная манометрия

Рентгенологическое исследование. Одним из наиболее информативных методов инструментальной диагностики является рентгенологический, используемый поэтапно с применением беззондовой и зондовой релаксационной дуоденографии с двойным контрастированием. Этот метод позволяет установить характер механического препятствия, его локализацию, протяженность, стадию синдрома ХДН, нарушение замыкательной функции привратника, наличие и выраженность ДГР. Рентгенологические критерии стадий ХДН [60]: компенсированная стадия характеризуется замедленной эвакуацией контрастного вещества из ДПК до 1–1,5 минут (в норме 15–45 с), расширением просвета ДПК до 4 см (в норме менее 3,5 см), периодически возникающей антиперистальтикой и кратковременным дуоденогастральным рефлюксом; субкомпенсированная стадия отличается более длительной задержкой контраста в ДПК (более 1,5 минут), гипотонией и значительной ее дилатацией (6 см и более) в сочетании с открытым

пилорическим каналом и стойким ДГР; в декомпенсированной стадии наблюдается атония и резко выраженная эктазия ДПК, зияние привратника и пассивное перемещение через него дуоденального содержимого в расширенный и вяло перистальтирующий желудок и обратно в ДПК. Проведение данного метода является целесообразным, поскольку позволяет получить максимальную информацию о состоянии ДПК, ее величине и форме, расположении отделов, точке фиксации, наличие антиперистальтических волн и ДГР, стадии дуоденальной недостаточности, признаков дуоденита, перипроцессов, времени эвакуации интрадуоденального содержимого. Это достаточно эффективный метод диагностики функциональных и органических поражений гастродуоденальной зоны с целью исключения механических форм дуоденостаза.

Эндоскопический метод. Эндоскопия у пациентов ЯБ является наиболее надежным методом обнаружения язвенного дефекта, динамическим наблюдением за течением язвенного процесса, выявления ХДН. Во время эндоскопического исследования можно произвести прицельную биопсию для получения материала для гистологического исследования. ФГДС проведена эндофиброскопом "Olympus CIF-XQ-20".

Основными диагностическими критериями ХДН [165, 166, 295]: присутствие желчи в желудке натощак, постоянный рефлюкс желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок, широкий диаметр двенадцатиперстной кишки, зияние привратника, окрашивание слизистого "озерца" в желто-зеленый цвет, желтый оттенок желудочной слизи, объем желудочного содержимого увеличен, луковица ДПК заполнена желчью, наличие антрального гастрита, рефлюкс-эзофагита, утолщение складок желудка, петехии, эритема слизистой оболочки желудка.

Гистологическое исследование. Биопсийный материал брался до и после лечения, прицельно из краев и дна язвы, периульцерозной зоны, фундального и пилорического отделов желудка и ДПК с последующим гистологическим исследованием. Биоптаты фиксировались в 10% нейтральном формалине в

течении суток, промывали проточной водой, дегидратировали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Депарафинированные срезы толщиной 6–7 мкм окрашивали гематоксилином–эозином, шифф–йодной кислотой (ШИК–реакция) и изучали на обычном микроскопе с окуляром 10 и объективом на 20 и 40.

В гистологических средах в первую очередь обращалось внимание на оценку морфологического качества заживления гастродуоденальных язв [7]. При этом оценивали полноту восстановления специализированных желез, нейтрофильную инфильтрацию эпителия, фиброз собственной пластинки слизистой, флебитов и невритов. Особое внимание обращалось на наличие кишечной метаплазии. Полученные данные сопоставлялись с таковыми у пациентов группы сравнения.

УЗИ. Ультразвуковое исследование паренхиматозных органов брюшной полости проводилось на аппарате фирмы "SHIMADZUSDN–500" (Япония) и дополнительно желудка и кишечника на аппарате Лоджик F8 (Япония) в режиме реального времени линейным или конвексным датчиком частотой 3,5–5 МГц. Для детализации состояния стенок использовались датчики с частотой 7,5 МГц. Данный метод позволяет получить дополнительные сведения о состоянии гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, позволяет исключить механическую дуоденальную недостаточность (артериомезентериальную компрессию, увеличение забрюшинных лимфоузлов, кист) и другую органическую патологию органов брюшной полости.

Полостная манометрия. Состояние полостного давления в желудке и ДПК оценивались манометрическим методом открытого катетера на аппарате Вальдмана. В оценке замыкательной функции привратника использован коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному [36, 32].

2.2.5. Диагностика инфекции *Helicobacter pylori*

Для определения тактики лечения пациентов группы наблюдения и сравнения использовалось определение НР. Для диагностики НР использовали «золотой стандарт»: уреазный метод (ХЕЛПИЛ–тест), гистологический (с окраской по Гимза), метод непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) и метод полимеразной цепной реакции (ХЕЛИКОПОЛ). Первичная диагностика включала использование уреазного теста [97] и непрямого ИФА. В основе действия тест–системы ХЕЛПИЛ лежит биохимический метод определения бактерии НР по активности фермента уреазы. Биоптат, полученный в ходе ФГДС, помещается на поверхность индикаторного диска тест–системы и вызывает сложную химическую реакцию. В результате, в течение трех минут, диск может поменять цвет на синий, что свидетельствует о высокой уреазной активности биоптата. В ходе обследования может быть использован следующий биоматериал: 1) биоптат антрального отдела желудка; 2) биоптат тела желудка; 3) биоптат луковицы ДПК. Чувствительность тест–системы ХЕЛПИЛ составляет 93–95%, специфичность 92–94% [203, 223]. Иммунологическая диагностика НР основывается на том факте, что у всех больных, инфицированных НР, в слизистой оболочке желудка продуцируются антитела к антигенам, покрывающим клеточную стенку [135]. При определении антител к НР применялась тест–система «ХеликоБест–антитела» ЗАО «Вектор–Бест» (Россия). Определялись суммарные антитела (IgG) к антигену CagA НР в сыворотке крови. Отрицательный результат считается при наличии антител менее 0,9 МЕ/мл, сомнительный результат – от 0,9 до 1,1, положительный – более 1,1 МЕ/мл [21, 125]. Специфичность и чувствительность метода – более 90%. В качестве дополнительного контрольного метода диагностики использовался стандартный морфологический метод выявления НР в гистологическом препарате. Биоптаты слизистой оболочки исследовали с применением окрасок акридиновый оранжевый или красителем Гимзе, что позволяет определить

наличие и количественную степень обсеменения НР. Выделили 3 степени контаминации: слабая (+) – до 20 микробных тел в поле зрения, средняя (++) – при 30 и высокая – при 40 и более микробных тел в поле зрения. Чувствительность метода варьирует от 56 до 85 %, специфичность приближается к 100%.

К сожалению, практически ни один из диагностических методов в отдельности не способен обеспечить выявлении НР в 100% случаев. Маастрихтский консенсус–4 [69] определил как наиболее оптимальным для настоящего времени методы диагностики НР уреазный тест и определение НР в кале с моноклональными антителами.

Для определения эрадикации НР через 4 недели после антихеликобактерной терапии у пациентов ЯБ использовался ПЦР ДНК НР в копрофильтрах ("Хеликопол" фирмы "Литех").

2.2.6. Исследование функций желудка

Кислотопродуцирующая функция. В исследовании секреторной функции желудка использована эндоскопическая рН–метрия. Использование рН–зондов основано на определении разности потенциалов (электродвижущей силы), которая устанавливается между измерительным сурьмяным электродом, которым касаются стенки исследуемого органа, и накожным электродом сравнения, закрепляемом на запястье [53]. Величина электродвижущей силы определяется активностью водородных ионов электролита, с которым контактируют электроды рН–зонда. Эту электродвижущую силу измеряет в милливольтгах и пересчитывает в единицы рН регистрирующий прибор –ацидогастрометр «АГМ–03».

Основными достоинствами метода эндоскопической рН – метрии являются возможность визуального контроля при измерении рН и точного определения границ кислотопродукции. До проведения рН – метрии осуществляется

эндоскопический осмотр верхних отделов пищеварительного тракта. После окончания осмотра накожный электрод сравнения рН-зонда присоединяется к запястью пациента. Через инструментальный канал эндоскопа проводится рабочая часть рН-зонда с измерительным электродом и погружается в «озерцо» – содержимое желудка, располагающееся на большой кривизне, на границе тела и свода желудка. Затем под визуальным контролем осуществляется контакт рН-зонда со слизистой оболочкой в стандартных точках. Определение рН в стандартных точках позволяет сравнивать результаты исследования у разных пациентов и сократить время исследования. Данная методика [128,160] позволяет выявлять гипо, нормо- и гиперхлогидрические состояния, определить функцию кислотопродуцирующую и ощелачивающую функции зон желудка, является простой и быстрой в исполнении.

Для проведения кратковременной рН-метрии использовался прибор "Гастроскан-5М". При проведении экспресс рН-метрии определялся только базальный уровень кислотности в антруме, теле и кардиальном отделе желудка.

Слизеобразующая функция изучалась по содержанию общих сиаловых кислот в пристеночной слизи желудка. Для оценки слизеобразующей функции желудка использовалась методика по определению общих сиаловых кислот в пристеночной слизи с помощью Сиало-Теста (НПЦ "ЭКО-СЕРВИС") [125]. В состав набора входили: гидролизующий реагент, цветообразующий реагент, калибратор. Расчет содержания сиаловых кислот производился по формуле: $C = E_{обр} \cdot \frac{C_{кал.}}{E_{кал.}}$, где C кал. – концентрация сиаловых кислот в калибраторе, $E_{обр}$ – оптическая плотность опытной пробы, $E_{кал.}$ – оптическая плотность калибровочной пробы.

Моторная функция. Для выявления нарушений моторики желудка и ДПК проводилась периферическая электрогастроэнтерография с помощью аппарата ЭГГ-4М и гастроэнтероманитора ГЭМ-01 "Гастроскан-ГЭМ", созданный НПЦ "Исток – Система" г. Фрязино [182,171].

Стандартная методика включала в себя 2 этапа исследования:

1 этап – тощаковое исследование продолжительностью 40 минут;

2 этап – исследование после стандартного завтрака (200 мл теплого чая, 4 г. сахара, 100 г. белка) продолжительностью 40 минут. Длительность регистрации сигнала для получения качественных записей составляла не менее 40 минут.

Электроды аппарата Гастроскан–ГЭМ располагаются на обезжиренных и покрытых электропроводной пастой участках кожи:

первый – в нижней трети правого предплечья по медиальной поверхности;

второй – в нижней трети правой голени по медиальной поверхности;

третий – в нижней трети левой голени по медиальной поверхности.

Электроды аппарата ЭГГ–4М: активный электрод на область передней стенки желудка в эпигастральной области, а также область проекции ДПК в пределах квадрата, образованного двумя горизонтальными линиями: верхней, проведенной через передние концы VIII ребер, и нижней, проведенной через пупок. Левая вертикальная линия проходит на 4 см влево от срединной линии, а правая — на 6—8 см вправо от нее. Неактивный электрод фиксировался на голени.

По результатам полученных электрогастроэнтерограмм определялся тип кривой электрической активности: гиперкинетический, гипокинетический, нормокинетический. Использовались также такие параметры как P_i/P_s (%), $P_i/P(i+1)$, коэффициент ритмичности.

P_i – отражает электрическую активность отдельно для каждого органа ЖКТ, параметр (P_i/P_s) – процентный вклад каждого частотного спектра в суммарный спектр, параметр (P_i/P_{i+1}) – отношение электрической активности вышележащего органа к нижележащему, $Kritm$ – коэффициент ритмичности, который представляет собой отношение длины огибающей спектра обследуемого отдела к ширине спектрального участка данного отдела.

Все показатели использованы натощак и в ответ на пищевую стимуляцию.

2.3. Методы статистической обработки результатов исследований

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием пакета анализа табличного процессора Excel ®2016, IBM SPSS v. 17.0.

Расчет необходимого числа наблюдений был проведен на основе расчета объема выборки с уровнем статистической мощности исследования $p=0,80$ с использованием статистических программных пакетов IBM SPSS.

Нормальность распределения признаков проверялась критерием Колмогорова–Смирнова. Для анализа количественных признаков (при нормальном распределении исходных данных) применялись: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (σ). При отклонении от нормального распределения применялись медиана (Me) и квартили [25;75]. Для анализа качественных признаков применялись показатели распределения (%).

При оценке статистической достоверности различий (p) использовались: при нормальном распределении и сравнении количественных показателей в 2 группах использовался критерий Стьюдента (T), качественных показателей – критерий Хи–квадрат Пирсона (χ^2). В том случае, когда гипотеза о нормальности распределения была отвергнута, при сравнении количественных показателей в 2 группах использовался непараметрические критерий Манна–Уитни (U). Во всех случаях при сравнении 2 групп в качестве порогового критерия статистической значимости обнаруженных различий использовано значение $p<0,05$.

При сравнении более двух групп и оценке количественных показателей в условиях нормального распределения проводился однофакторный дисперсионный анализ с критерием Тьюки, при оценке качественных показателей – критерий χ^2 . В случае распределения количественных признаков, отличного от нормального, значимость различий между более двумя группами проверялась с помощью критерий Крускала–Уоллиса, для качественных – критерий χ^2 . Отличия

между группами были достоверными при значении $p < 0,005$ (с использованием поправки Бонферрони).

Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции Спирмена R . Оценка степени зависимости: при R до 0,30 – слабая; $0,40 < R < 0,70$ – зависимость умеренная; $0,70 < R < 1,00$ – выраженная.

Определение зависимости между качественными признаками проводилось на основе таблиц сопряженности по критерию Хи-квадрат Пирсона. Для оценки показателей в динамике, применяли парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Вилкоксона.

Результаты статистической обработки данных в последующем были представлены в виде таблиц, рисунков, диаграмм.

Используемые нами статистические методы позволили оценить мощность исследования, объем выборки, достоверность различных показателей, выявить значимую корреляционную зависимость между показателями.

ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МОРФО–ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

3.1. Фиброэзофагогастродуоденоскопическое и рентгенологическое исследование

По данным ФГДС в группе наблюдения у 50 (33,1%) пациентов язва локализовывалась в желудке, у 107 (66,9%) пациентов – в ДПК. В группе сравнения: у 37 (39,4%) пациента язва локализовывалась в желудке, у 62 – (60,6%) в ДПК. При ЯБ с сопутствующей ХДН язвы в желудке располагались в антральном отделе у 41 (82%) пациента, в ДПК – в области луковицы у 95 (88,7%). В группе сравнения язвы в желудке чаще располагались в области дна желудка, малой кривизне, в ДПК – также в области луковицы. Средний размер язвенного дефекта в группе наблюдения при ЯБ Ж составил $0,62 \pm 0,33$ см, что меньше, чем при ЯБ Ж в группе сравнения ($0,76 \pm 0,38$ см) ($p=0,030$), при ЯБ ДПК в группе наблюдения размер язвенного дефекта – $0,56 \pm 0,23$ см, что достоверно меньше, чем при ЯБ ДПК группы сравнения – $0,81 \pm 0,31$ см ($p=0,001$). У 73 (68,2%) пациентов ЯБ ДПК с ХДН были характерны "целующиеся язвы" в луковице ДПК. В группе сравнения у 24 (24,2%) пациентов язвы имели округлую форму, у 47 (47,6%) – "кратерообразную", у 28 (28,2%) – неправильную. У 22 (44,0%) и 86 (81,2%) пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК группы наблюдения соответственно ($\chi^2=42,8$, $p=0,0001$) и у 6 (9,7%) и 14 (37,8%) пациентов ЯБ ДПК и ЯБ Ж соответственно группы сравнения имелось сочетание язвы с эрозивными поражениями слизистой ($\chi^2=33,4$, $p=0,001$). В группе наблюдения язвенные дефекты характеризовались небольшим диаметром, но глубоким дном. В группе сравнения язвы обычно единичные, более крупные.

По результатам рентгенологического исследования у пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК группы наблюдения ХДН была в компенсированной стадии соответственно у 38 (76,0%) и 76 (71,1%) пациентов ($\chi^2=0,424$, $p=0,515$), в субкомпенсированной

– у 11 (22,0%) и в 28 (26,1%) ($\chi^2=0,005$, $p=0,943$), в декомпенсированной – у 1 (2,0%) и 3 (2,8%) ($\chi^2=0,158$, $p=0,691$) (фотография 1).



Фотография 1. Снимок при контрастном рентгенологическом исследовании пациента с декомпенсированным дуоденостазом (история болезни №4882/12г).

3.2. Исследование моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки

При анализе периферической электрографии с помощью электрогастрографа ЭГГ–4М выявлено (табл. 4), что у 35 (70%) пациентов ЯБ желудка группы наблюдения частотная характеристика электрической активности желудка характеризовалась брадикастрией, у 13 (25%) – нормогастрией, у 2 (5%) – тахикастрией. По амплитуде волн у 15 (30%) пациентов установлена нормотония, у 34 (67%) – гипертония, у 1 (3%) – гипотония.

У пациентов ЯБ Ж с сопутствующей ХДН натощак отмечается брадикастрия ($1,94 \pm 0,24$ цикл/мин) и гипертония желудка ($0,45 \pm 0,11$ мВ), а после приема пищи показатели электрической активности желудка по частоте ($1,86 \pm 0,12$ цикл/мин) и по амплитуде ($0,42 \pm 0,09$ мВ) снижались. Со стороны ДПК выявлена гиперкинезия ($10,2 \pm 0,22$ цикл/мин) и гипертония ($0,34 \pm 0,08$ мВ) натощак, постпрандиально частота ($5,12 \pm 0,03$ цикл/мин) ее снижается по сравнению с тощачовым исследованием. Данные показатели натощак у пациентов ЯБ Ж группы наблюдения имеют достоверные отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 4

Показатели электрической активности желудка и ДПК у пациентов ЯБ желудка группы наблюдения ($M \pm \sigma$)

Показатели		Желудок			ДПК		Р
		Пациенты ЯБ желудка в группе наблюдения (n=50)	Контрольная группа (n=30)	Р	Пациенты ЯБ желудка в группе наблюдения (n=50)	Контрольная группа (n=30)	
Нато- шак	Частота (цикл/мин)	$1,94 \pm 0,24$	$2,8 \pm 0,58$	0,000	$10,2 \pm 0,22$	$8,97 \pm 1,56$	0,000
	Амплитуда (мВ)	$0,45 \pm 0,11$	$0,37 \pm 0,07$	0,003	$0,34 \pm 0,08$	$0,198 \pm 0,09$	0,000
После приема пищи	Частота (цикл/мин)	$1,86 \pm 0,12$	$3,5 \pm 0,15$	0,000	$5,16 \pm 0,25$	$9,1 \pm 1,23$	0,000
	Амплитуда (мВ)	$0,42 \pm 0,09$	$0,42 \pm 0,02$	0,985	$0,23 \pm 0,06$	$0,24 \pm 0,11$	0,989

Примечание: p – значение достоверности различий между соответствующей и контрольной группами пациентов (согласно T – критерию Стьюдента). Жирным шрифтом выделены достоверные различия ($p < 0,05$).

По данным Гастроскан–ГЭМ на фотографии 2 А показано повышение амплитуды электрической активности желудка натощак. ДГР выявляется в тощаковую фазу исследования и проявляется повышением электрической активности на частотах ДПК раньше, чем на частотах желудка. На фотографии 2 Б показано, что у пациентов ЯБ Ж с сопутствующей ХДН постпрандиально наблюдается снижение электрической активности на частотах ДПК ниже, чем натощак. Ответ желудка на пищевую стимуляцию неадекватный, длительностью более $11,1 \pm 1,4$ минут, ответа на стимуляцию по ДПК отсутствует.

Таблица 5

Показатели электрической активности желудка и ДПК при ЯБ Ж у пациентов группы наблюдения по данным Гастроскан –ГЭМ ($M \pm \sigma$)

Показатели	Гастроудоденальная зона	Натощак		Т	Р	Постпрандиально		Т	Р
		Пациенты ЯБ Ж в группе наблюдения (n=50)	Контрольная группа (n=30)			Пациенты ЯБ Ж в группе наблюдения (n=50)	Контрольная группа (n=30)		
Pi/Ps (%)	Желудок	52,4±3,17	23.6±9,5	21,19	0.0000	33,56±4,38	24,1±1,8	5,9	0.0001
	ДПК	16,9±2,92	2,1±0,68	27,37	0.0000	0,8±0,04	2,18±0,17	17,2	0.0001
Pi/P (i+1)	Отношение Ж / ДПК	81,07±5,83	10,4±5,7	49,7	0.0002	18,03±4,9	10,2±4,2	6,59	0.0002
K ritm	Желудок	46,0±3,72	4,85±2,1	54,6	0.0008	27,6±5,16	4,71±0,18	24,1	0.001
	ДПК	3,98±1,3	0,9±0,5	11,93	0.0003	0,92 ±0,1	0,87±0,05	2,18	0.03

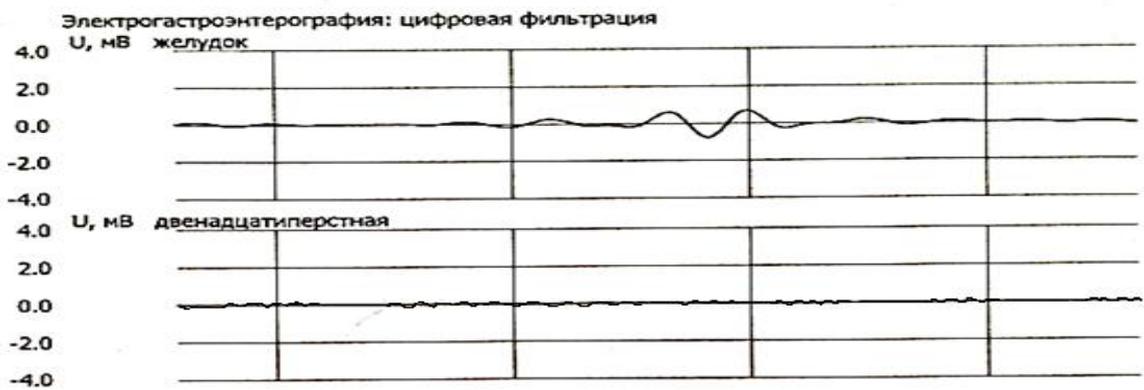
Примечание: p – значение достоверности различий между соответствующей и контрольной группами пациентов (согласно T – критерию Стьюдента). Жирным шрифтом выделены достоверные различия ($p < 0,05$).

Постпрандиально коэффициент отношения мощностей (Pi/Ps (%)) по желудку повышен ($33,56 \pm 4,38$), по ДПК ($0,8 \pm 0,04$) достоверно снижены в отношении контрольной группы ($p=0,0001$) (табл. 3.2). Это указывает на неадекватный ответ ДПК на пищевую стимуляцию, поскольку ее электрическая активность должна возрастать по сравнению с желудком. Постпрандиально коэффициенты ритмичности желудка (K ritm) ($27,6 \pm 5,16$) и ДПК ($0,92 \pm 0,1$), несмотря на снижение по сравнению с тощакowym исследованием, достоверно повышены ($T=24,3$, $p=0,0001$ и $T=0,001$, $p=0,032$), в сравнении с контролем соответственно

($4,71 \pm 0,18$ и $0,87 \pm 0,05$), что также свидетельствует о гипертонической дискинезии желудка и ДПК.



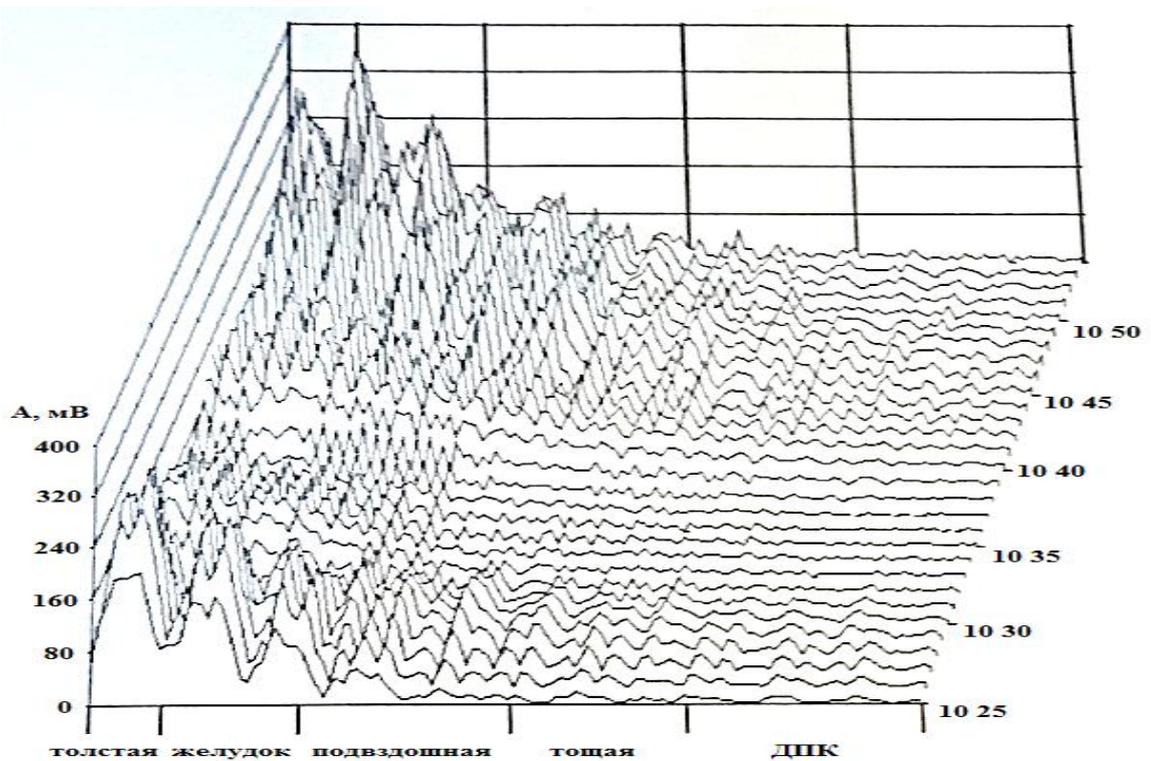
А



Б

Фотография 2. Электрическая активность Ж и ДПК у пациентов ЯБ Ж в группе наблюдения: А– натощак, Б– после пищевой стимуляции.

Трехмерный график (фотография 3) показывает на фоне пищевой депривации снижение удельного вклада частот ДПК и повышение вклада тощей и подвздошной кишки. Доминирующая частота определялась в диапазоне желудка и толстого кишечника.



Фотография 3. Трехмерный график спектра сигнала при ЯБ Ж у пациентов группы наблюдения.

При ЯБ Ж без сопутствующей ХДН натощак отмечается гипертония желудка у 28 (76,2%) пациентов и ДПК – у 25 (67,5%), после приема пищи показатели электрической активности желудка и ДПК повышаются по амплитуде (табл.6). Натощак отмечается тахигастрия ($6,39 \pm 0,65$ цикл/мин) и гипертония желудка ($0,56 \pm 0,07$ мВ), а после приема пищи показатели электрической активности желудка по частоте ($7,18 \pm 0,34$ цикл/мин) и по амплитуде ($0,68 \pm 0,02$ мВ) повышались. Со стороны ДПК выявлена гипокинезия ($6,1 \pm 0,78$ цикл/мин) и гипертония ($0,39 \pm 0,19$ мВ) натощак, постпрандиально амплитуда ($8,8 \pm 0,41$ мВ) ее повышается по сравнению с тощачовым исследованием. Данные показатели у пациентов ЯБ Ж группы сравнения имеют достоверные отличия от контрольной группы преимущественно в отношении электрической активности желудка ($p < 0,01$).

Таблица 6

Показатели электрической активности желудка и ДПК у пациентов ЯБ Ж группы сравнения ($M \pm \sigma$)

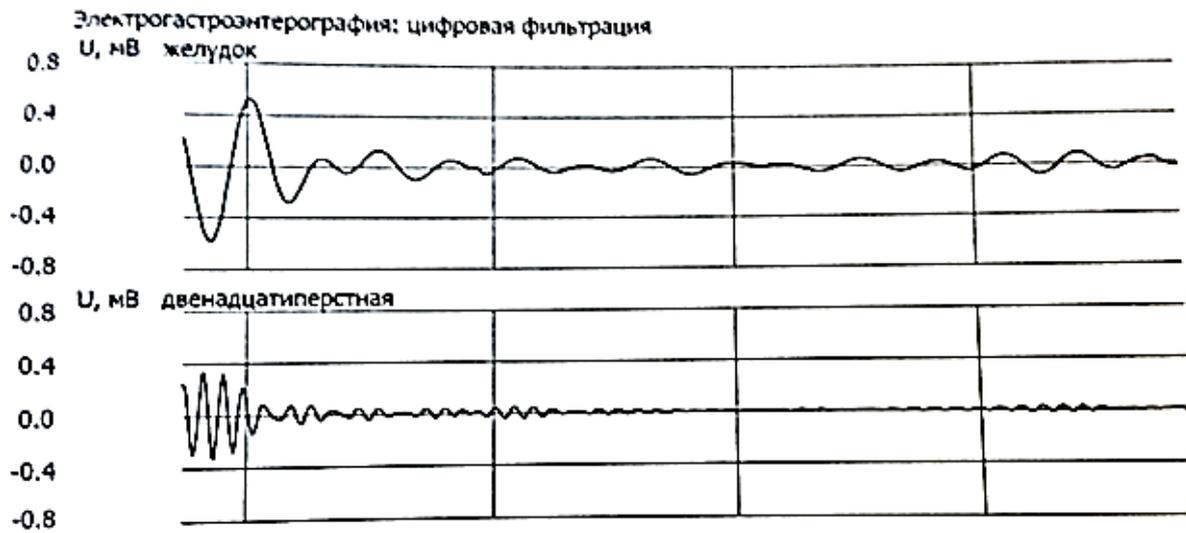
Показатели		Желудок		P	ДПК		P
		Пациенты ЯБ Ж в группе сравнения (n=37)	Контрольная группа (n=30)		Пациенты ЯБ Ж в группе сравнения (n=37)	Контрольная группа (n=30)	
Натощак	Частота (цикл/мин)	6,39±0,65	2,8±0,58	0,0000	6,1±0,78	8,97±1,56	0,0000
	Амплитуда (мВ)	0,56±0,07	0,37±0,07	0,0000	0,39±0,19	0,198±0,09	0,138
После приема пищи	Частота (цикл/мин)	7,18±0,34	3,5±0,15	0,0000	8,8± 0,41	9,1±1,23	0,304
	Амплитуда (мВ)	0,68±0,02	0,42±0,02	0,0000	0,36±0,06	0,24±0,11	0,0000

Примечание: p – значение достоверности различий между соответствующей и контрольной группами пациентов (согласно T– критерию Стьюдента). Жирным шрифтом выделены достоверные различия ($p < 0,05$).

Средний $P_i/P (i+1)$ ($10,01 \pm 1,76$) (табл.7) постпрандиально приближается к значениям контрольной группы ($p=0,145$). По данным фотографии 4 Б ответ на пищевую стимуляцию в группе сравнения на частотах желудка происходит раньше (на $10,3 \pm 0,6$ минуте), чем на частотах ДПК (на $16,9 \pm 0,18$ минуте), ответ трехфазный, адекватный по силе (амплитуда выросла в 2,5 раза) и продолжительности ($5,2 \pm 0,24$ мин.) Коэффициенты ритмичности желудка ($4,94 \pm 1,25$) и ДПК ($0,81 \pm 0,06$) соответствуют значениям электрической активности контрольной группы ($p=0,565$, $p=0,434$ соответственно).

На фотографии 5 по трехмерному графику спектра сигнала виден вклад миоэлектрической активности каждого отдела желудочно–кишечного тракта в ответ на пищевую стимуляцию.

А



Б



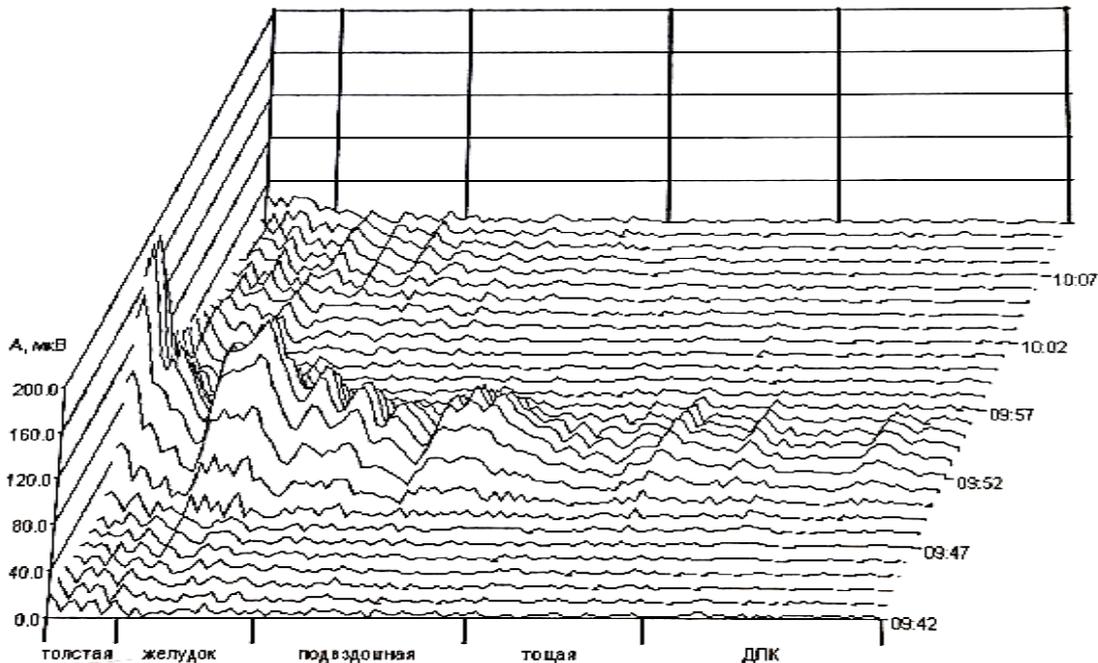
Фотография 4. Электрическая активность желудка и ДПК у пациентов ЯБ Ж в группе сравнения: А– натощак, Б– после пищевой стимуляции.

Таблица 7

Показатели электрической активности желудка и ДПК у пациентов ЯБ Ж группы сравнения по данным Гастроскан –ГЭМ ($M \pm \sigma$)

Показатели	Гастродуоденальная зона	Натощак		Т	Р	Постпрандиально		Т	Р
		Пациенты ЯБ Ж в группе сравнения (n=37)	Контрольная группа (n=30)			Пациенты ЯБ Ж в группе сравнения (n=37)	Контрольная группа (n=30)		
Pi/Ps (%)	Желудок	23,9±1,54	23,6±9,5	-0.50	0,613	24,2±0,8	24,1±1,8	-0.509	0,613
	ДПК	2,39±0,066	2,1±0,68	3.2	0,02	2,48±0,42	2,18±0,17	3.202	0,002
Pi/P (i+1)	Отношение Ж/ДПК	10,1±1,76	10,4±5,7	-1.47	0,145	10,01±2,5	10,2±4,2	-1.47	0,145
K ritm	Желудок	4,94±1,25	4,85±2,1	0,579	0,565	5,18±1,55	4,71±0,18	0,579	0,565
	ДПК	0,81±0,06	0,9±0,5	-0.78	0,434	0,75±0,06	0,87±0,05	27.02	0,000

Примечание: p – значение достоверности различий между соответствующей и контрольной группами пациентов (согласно T - критерию Стьюдента). Жирным шрифтом выделены достоверные различия ($p < 0,05$).



Фотография 5. Трехмерный график спектра сигнала у пациентов ЯБ Ж группы сравнения.

У пациентов ЯБ ДПК группы наблюдения частота сокращения волн желудка натощак соответствовала тахигастрии – 91 (85%), а амплитуда – гипертонии – 62 (58,3%), после приема пищи наблюдалось понижение частоты волн сокращения желудка – 71 (66,7%). Электрическая активность ДПК натощак соответствовала гиперкинетическому 105 (98,2%) и гипертоническому 67 (62,3%) типу кривой (табл. 8). Пищевая депривация вызывала снижение частоты и амплитуды волн сокращения ДПК.

Таблица 8

Показатели электрической активности желудка и ДПК у пациентов ЯБ ДПК группы наблюдения ($M \pm \sigma$)

Показатели		Желудок		P	ДПК		P
		Пациенты ЯБ ДПК группа наблюдения (n=107)	Контрольная группа (n=30)		Пациенты ЯБ ДПК группа сравнения (n=107)	Контрольная группа (n=30)	
Натощак	Частота (цикл/мин)	3,46±0,2	2,8±0,58	0,000	13,32±1,49	8,97±1,56	0,000
	Амплитуда (мВ)	0,4±0,10	0,37±0,07	0,184	0,23± 0,07	0,198±0,09	0,091
После приема пищи	Частота (цикл/мин)	2,2±0,22	3,5±0,15	0,000	8,72 ± 0,73	9,1±1,23	0,086
	Амплитуда (мВ)	0,51±0,12	0,42±0,02	0,001	0,18±0,1	0,24±0,11	0,063

Примечание: p – значение достоверности различий между соответствующей и контрольной группами пациентов (согласно T– критерию Стьюдента). Жирным шрифтом выделены достоверные различия ($p < 0,05$).

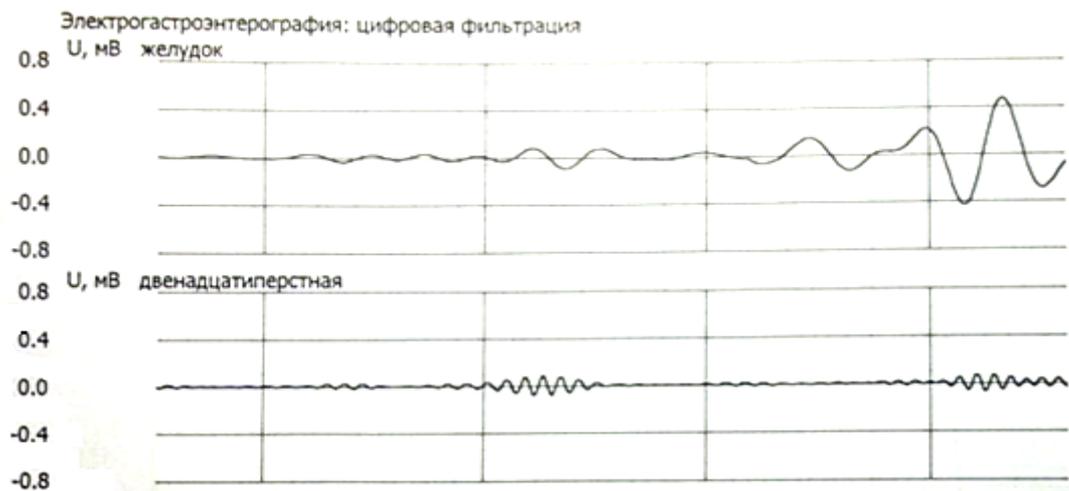
По данным Гастроскан–ГЭМ (табл. 9, фотография 6 Б) показано, что у пациентов ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН наблюдается достоверное повышение электрической активности постпрандиально на частотах ДПК раньше (на $7,1 \pm 0,14$ мин), чем на частотах желудка ($17,5 \pm 0,21$ мин.), что является признаком ДГР ($p = 0,001$). P_i (желудок) / P_s ($46,5 \pm 5,8$) при пищевой стимуляции повышается в 1,5 раза (табл. 3.6). Коэффициент ритмичности ДПК ($0,3 \pm 0,01$) постпрандиально достоверно снижен более, чем в 3 раза, в сравнении с контролем соответственно

($0,87 \pm 0,05$) ($p=0,000$), что также свидетельствует о гипотонической дискинезии ДПК. По фотографии 7 видно повышение амплитуды волн сокращения желудка после стимуляции и снижение амплитуды волн ДПК.

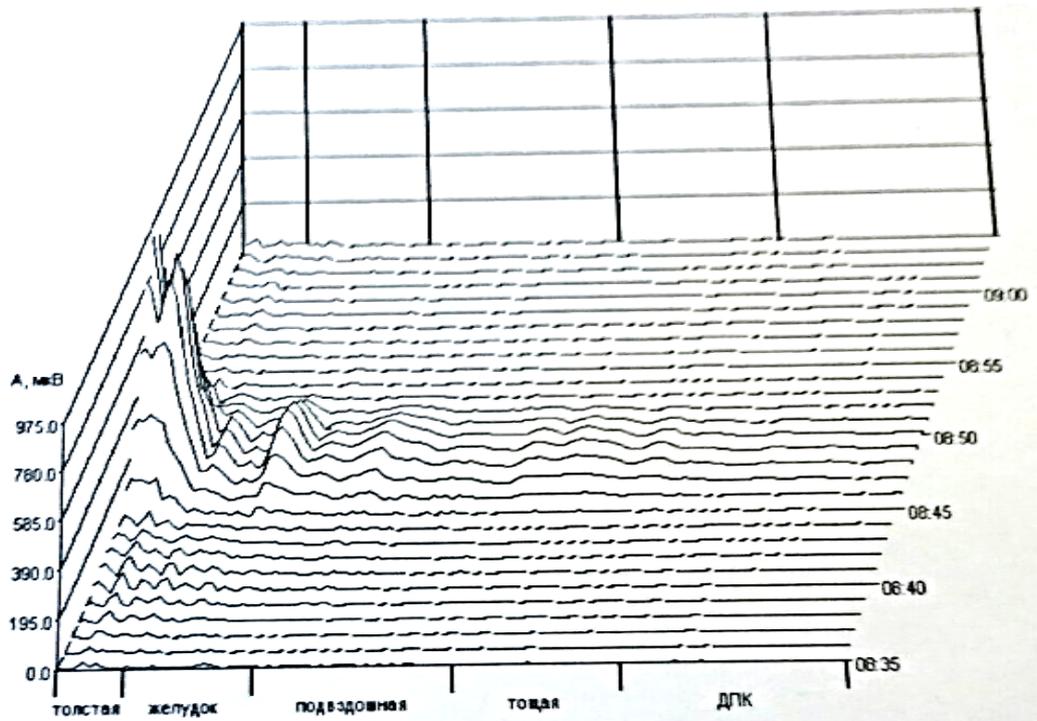
А



Б



Фотография 6. Электрическая активность желудка и ДПК у пациентов ЯБ ДПК в группе наблюдения: А – натощак, Б – после пищевой стимуляции.



Фотография 7. Трехмерный график спектра сигнала у пациентов ЯБ ДПК группы наблюдения.

Таблица 9

Показатели электрической активности желудка и ДПК при ЯБ ДПК у пациентов группы наблюдения по данным Гастроскан –ГЭМ ($M \pm \sigma$)

Показатели	Гастродуоденальная зона	Натощак		Т	Р	Постпрандиально		Т	Р
		Пациенты ЯБ ДПК группа наблюдения (n=107)	Контрольная группа (n=30)			Пациенты ЯБ ДПК группа наблюдения (n=107)	Контрольная группа (n=30)		
Pi/Ps (%)	Желудок	13,6 ±0,58	23,6±9,5	8,2	0,000	46,5±5,8	24,1±1,8	15,8	0,000
	ДПК	4,4 ±1,02	2,1±0,68	9,6	0,000	1,7 ±0,07	2,18±0,17	-23,5	0,000
Pi/P (i+1)	Отношение Ж/ДПК	6,7 ±0,38	10,4±5,7	26,4	0,000	17,43 ±2,46	10,2±4,2	10,4	0,000
K ritm	Желудок	4,7 ±2,42	4,85±2,1	0,15	0,883	3,9 ±0,11	4,71±0,18	3,5	0,001
	ДПК	0,72 ±0,12	0,9±0,5	-2,5	0,013	0,3±0,01	0,87±0,05	91,2	0,000

Примечание: p – значение достоверности различий между соответствующей и контрольной группами пациентов (согласно T – критерию Стьюдента). Жирным шрифтом выделены достоверные различия ($p < 0,05$).

При ЯБ ДПК без сопутствующей ХДН натошак отмечается гипертония желудка у 53 (85,4%) пациентов и гипертония ДПК – у 43 (69,3%) пациентов, после приема пищи показатели электрической активности желудка повышаются по амплитуде ($5,2 \pm 0,67$ мВ), достоверно превышая показатели контрольной группы ($p < 0,01$) (табл. 10). Пищевая депривация вызывала повышение амплитуды желудка ($0,62 \pm 0,17$ мВ) и частоты ДПК ($9,7 \pm 1,3$ цикл/мин).

Таблица 10

Показатели электрической активности желудка и ДПК у пациентов ЯБ ДПК группы сравнения ($M \pm \sigma$)

Показатели		Желудок		P	ДПК		P
		Пациенты ЯБ ДПК группа сравнения (n=62)	Контрольная группа (n=30)		Пациенты ЯБ ДПК группа сравнения (n=62)	Контрольная группа (n=30)	
Натошак	Частота (цикл/мин)	$3,4 \pm 0,02$	$2,8 \pm 0,58$	0,003	$5,2 \pm 0,67$	$8,97 \pm 1,56$	0,0000
	Амплитуда (мВ)	$0,46 \pm 0,11$	$0,37 \pm 0,07$	0,0000	$0,38 \pm 0,03$	$0,198 \pm 0,09$	0,0000
После приема пищи	Частота (цикл/мин)	$2,5 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,15$	0,0000	$9,7 \pm 1,3$	$9,1 \pm 1,23$	0,029
	Амплитуда (мВ)	$0,62 \pm 0,17$	$0,42 \pm 0,02$	0,0000	$0,4 \pm 0,08$	$0,24 \pm 0,11$	0,0000

Примечание: p – значение достоверности различий между соответствующей и контрольной группами пациентов (согласно T – критерию Стьюдента). Жирным ирифтом выделены достоверные различия ($p < 0,05$).

По данным Гастроскан–ГЭМ координированность работы желудка и ДПК сохранена ($P_i/P_{(i+1)} - 11,2 \pm 0,9$), что соответствует нормокинетическому типу постпрандиально (табл. 11). Ритмичность сокращений желудка ($5,17 \pm 2,11$) и ДПК ($0,87 \pm 0,05$) также не изменена в отношении контрольной группы (K_{ritm} не превышает 3) ($p=0,171$ и $p=0,13$ соответственно) и свидетельствует о пропульсивности сокращений гастродуоденальной зоны. Ответ на пищевую стимуляцию адекватный, электрическая активность желудка после пищевой депривации увеличилась, возникла раньше, чем ответ ДПК (фотография 8).

Координированность отделов ЖКТ на фоне пищевой депривации изображена на фотографии 9.

Таблица 11

Показатели электрической активности желудка и ДПК при ЯБ ДПК у пациентов группы сравнения по данным Гастроскан –ГЭМ ($M \pm \sigma$)

Показатели	Гастродуоденальная зона	Натощак		T	P	Постпрандиально		T	P
		Пациенты ЯБ ДПК группа сравнения (n=62)	Контрольная группа (n=30)			Пациенты ЯБ ДПК группа сравнения (n=62)	Контрольная группа (n=30)		
Pi/Ps (%)	Желудок	43,6±7,8	23,6±9,5	11,9	0,0000	48,05±4,9	24,1±1,8	15,3	0,000
	ДПК	2,23±0,4	2,1±0,68	1,73	0,087	14,32±2,3	2,18±0,17	26,7	0,000
Pi/P (i+1)	Отношение Ж/ДПК	39,6±0,48	10,4±5,7	26,4	0,000	11,2±0,9	10,2±4,2	1,21	0,051
K ritm	Желудок	5,7±1,03	4,85±2,1	1,44	0,53	5,17±2,11	4,71±2,11	1,38	0,171
	ДПК	0,86±0,11	0,9±0,5	-0,35	0,723	0,94±0,28	0,87±0,05	1,15	0,252

Примечание: p – значение достоверности различий между соответствующей и контрольной группами пациентов (согласно T–критерию Стьюдента). Жирным шрифтом выделены достоверные различия ($p < 0,05$).

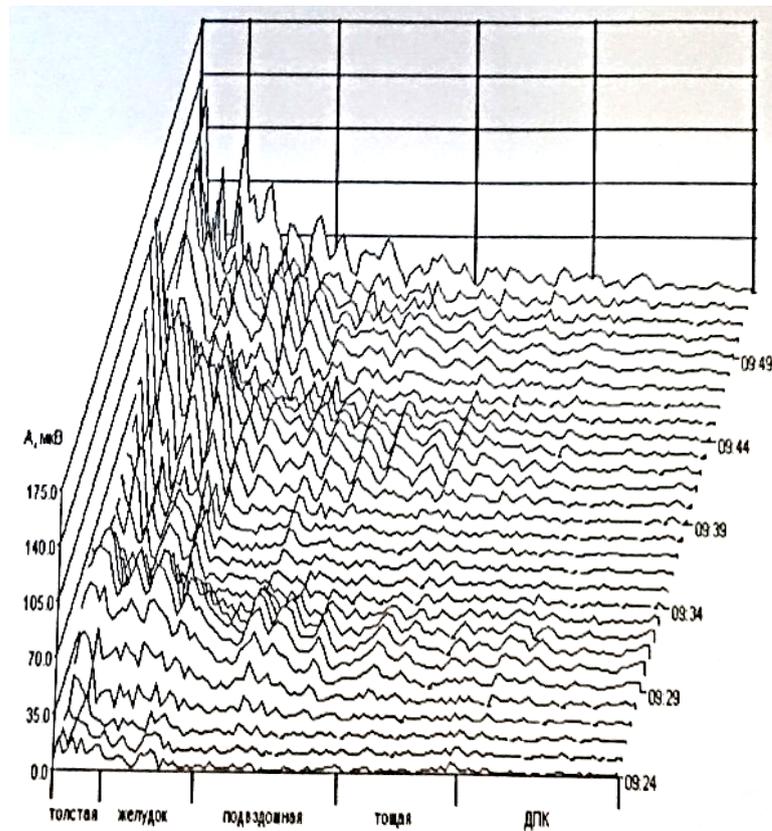
A



Б



Фотография 8. Электрическая активность Ж и ДПК у пациентов ЯБ ДПК в группе сравнения: А – натощак, Б – после пищевой стимуляции.



Фотография 9. Трехмерный график спектра сигнала при ЯБ ДПК у пациентов группы сравнения.

Таким образом, проведенные в нашей работе исследования у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН убедительно демонстрирует, что изменения функционального состояния ЖКТ носят системный характер, как показано ниже, обусловленные центральными нейроэндокринными стимулирующими (парасимпатическими) или тормозными (симпатическими) воздействиями. Снижение у пациентов ЯБ Ж с сопутствующей ХДН индекса $P_i/P_{(i+1)}$ при приеме пищи указывает на то, что осуществление координации моторно–эвакуаторной функции в процессе пищеварения включает в себя понижение градиента мощности электрической активности между желудком и ДПК для обеспечения необходимого градиента давления. У пациентов ЯБ желудка с сопутствующей ХДН натошак наблюдалась дискинезия ДПК по гипертоническому типу. Постпрандиально электрическая активность ДПК снижается за счет частотного компонента. По времени она возникает раньше, чем у желудка и способствуют возникновению ДГР. У пациентов ЯБ ДПК группы наблюдения натошак дискинезия ДПК проявляется по гиперкинетическому типу за счет частотного компонента. Электрическая активность желудка постпрандиально у пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК группы наблюдения снижается, в основном, за счет частоты волн сокращения. В обеих группах наблюдается дискоординированность работы желудка и ДПК, о чем свидетельствует изменение коэффициентов ритмичности. У пациентов ЯБ Ж группы сравнения натошак отмечается повышение электрической активности желудка по амплитуде и частоте и снижение электрической активности ДПК. После приема пищи выявляется адекватное повышение электрической активности желудка и ДПК по амплитуде, частоте и времени. При ЯБ ДПК без сопутствующей ХДН постпрандиально электрическая активность желудка вырастает за счет амплитудного компонента, а ДПК за счет частоты волн сокращения.

3.3. Данные исследования интрагастрального и интрадуоденального давления. Оценка замыкательной функции привратника

Анализ показателей полостной манометрии (табл. 12) выявил достоверное повышение интрагастрального давления в группе наблюдения при ЯБ желудка – 140 [138;141] мм.вод.ст., при ЯБ ДПК – 119 [114,126] мм.вод.ст. и интрадуоденального давления 168 [165,172], 150 [148,152] мм.вод.ст. соответственно в сравнении с показателями контрольной группы ($p < 0,005$).

Таблица 12

Показатели интрагастрального и интрадуоденального давления у пациентов ЯБ

Показатели		Интрагастральное давление (мм. вод. ст.)	Интрадуоденальное давление (мм. вод. ст.)	Коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному
ЯБ желудка	1 ЯБ Ж n=50	140 [138;141]	168 [165.7;172.0]	1,2 [1,18;1,23]
	2 ЯБ ДПК n=107	119 [114;126]	150 [148;152]	1,26 [1,19;1,32]
ЯБ ДПК (n=99)	3 ЯБ Ж n=37	73 [69;80]	123 [117,5;125,5]	1,6 [1,5;1,7]
	4 ЯБ ДПК n=62	71 [63;47]	119,5 [114,7;124,0]	1,7 [1,5;1,8]
	5 Контрольная группа	70 [67;74,8]	116 [111,9;124]	1,7 [1,0;2,4]
p1-5		0,0000	0,0000	0,000
p 2-5		0,0001	0,0000	0,000
p 3-5		0,169	0,057	0,931
P 4-5		0,264	0,988	0,958
p 2-4		0,0000	0,0000	0,0000
p1-3		0,0000	0,0000	0,0000
Pmg		0,000	0,0000	0,0000

Примечание: p – значение достоверности различий между соответствующими группами (согласно критерию Крускала–Уоллиса (Pmg) с последующим попарным сравнением с использованием критерия Манна–Уитни). Жирным шрифтом выделены достоверные различия, согласно поправке Бонферрони ($p < 0,005$).

В группе сравнения при ЯБ желудка и при ЯБ ДПК со стороны интрагастрального (73 [69,80], 71 [63,47] мм.вод.ст. соответственно) и интрадуоденального давления (123 [117,5;125,5] и 119,5 [114,7;124,0] мм.вод.ст.

соответственно) существенных изменений в отношении контрольной группы не отмечено ($p=0,169$, $p=0,264$ и $p=0,057$, $p=0,988$ соответственно), в отношении группы наблюдения все показатели полостного давления достоверно снижены ($p<0,005$). В группе наблюдения интрагастральное и интрадуоденальное давление было повышено в отношении контроля на 70 мм.вод. ст. (50 %) и 50 мм. вод. ст. (30%) соответственно. Наибольшее повышение полостного давления установлено у пациентов ЯБ ДПК в группе наблюдения, что свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей ДПК. Коэффициенты отношения интрадуоденального давления к интрагастральному, отражающие замыкательную функцию привратника, при ЯБ желудка (1,2 [1,18;1,23]) и ЯБ ДПК (1,26 [1,19;1,32]) с сопутствующей ХДН были достоверно снижены в сравнении с контрольной группой (1,7 [1,0;2,4]) ($p<0,005$).

Таким образом, усиление дуодено–гастрального рефлюкса было связано со снижением замыкательной функции привратника у пациентов ЯБ группы наблюдения.

3.4. Показатели интрагастральной и интрадуоденальной рН–метрии

При эндоскопической рН–метрии (табл. 13) в группе наблюдения у пациентов ЯБ желудка выявлено достоверное повышение рН в антруме ($3,1\pm 0,8$) в отношении к рН группы сравнения ($1,08\pm 0,48$), что, возможно, связано с периодическими волнами ощелачивания интрадуоденальным содержимым за счет ДГР ($p<0,005$). Уровень рН луковицы ДПК составлял $5,5\pm 0,74$, достоверно отличаясь от группы сравнения ($6,2\pm 0,51$, $p=0,004$), что показывает ацидификацию интрадуоденальной среды в группе наблюдения. При поражении ДПК в группе наблюдения уровень рН в желудке ($5,55\pm 1,31$) был значимо выше контроля ($4,7\pm 0,4$, $p=0,00001$), а в ДПК ($4,5\pm 0,99$) ниже контроля ($6,5\pm 0,28$, $p=0,0001$), что по–видимому, обусловлено по установленным выше нашим данным нарушением замыкательной функции привратника. В группе сравнения у пациентов ЯБ ДПК отмечается значительное закисление интрагастральной среды

(1,1±0,23), что, естественно, связано с повышением кислотопродуцирующей функции желудка и смещением в кислую сторону рН луковицы ДПК (4,39±0,43) в отношении контрольной группы (p=0,000).

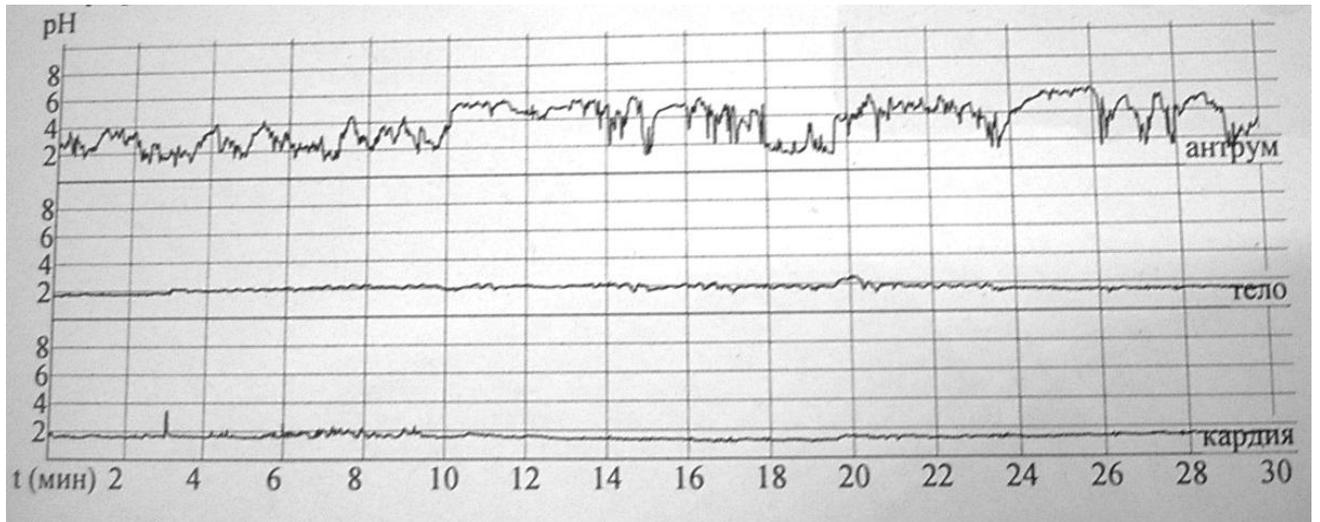
Таблица 13

Показатели полостной рН–метрии у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН и без сопутствующей ХДН (M±σ)

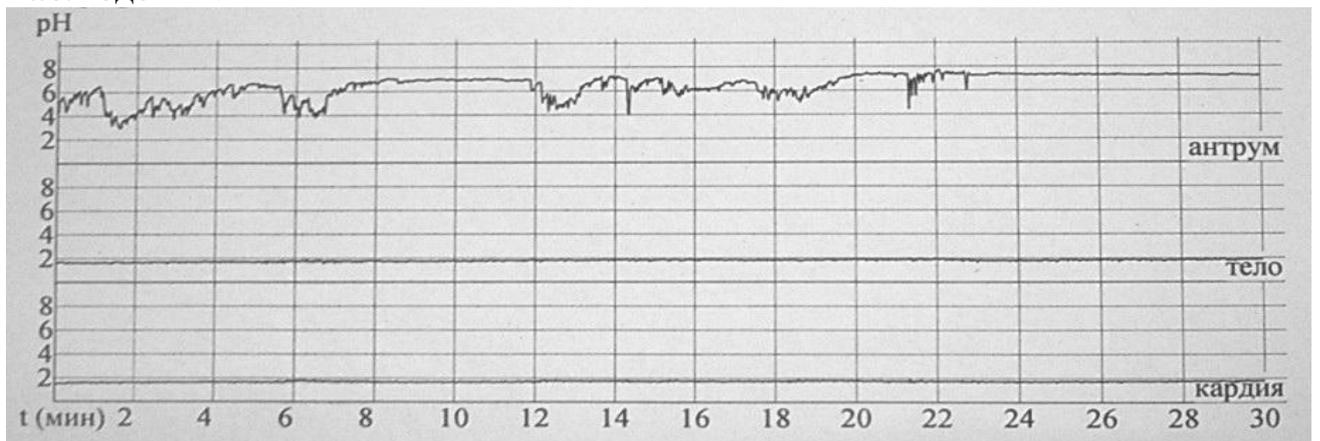
Показатели	Группа наблюдения		Группа сравнения		Контрольная группа (n=30)	p	Pmg
	ЯБ желудка (n=50)	ЯБ ДПК (n=107)	ЯБ желудка (n=37)	ЯБ ДПК (n=62)			
	1	2	3	4			
Антральный отдел желудка	3,1±0,8	5,55±1,31	1,08±0,48	1,1±0,23	4,7±0,4	p(1-3)=0.0002 p(2-4)=0.0001 p(1-5)=0.0001 p(2-5)=0.0001 p(3-5)=0.0003 p(4-5)=0.0000	0.0000
Луковица ДПК	5,5±0,74	4,5±0,99	6,2±0,51	4,39±0,43	6,5±0,2	p(1-3)=0.004 p(2-4)=0.618 p(3-5)=0.201 p(2-5)=0.0001 p(1-5)=0.0002 p(4-5)=0.0000	0.0000

Примечание: показатели подчиняются закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова–Смирнова). Pmg – критерий множественного межгруппового сравнения, p – значение достоверности различий между соответствующими группами пациентов попарно (согласно критерию Тьюки). Жирным шрифтом выделены достоверные различия с поправкой Бонферрони (p<0,005).

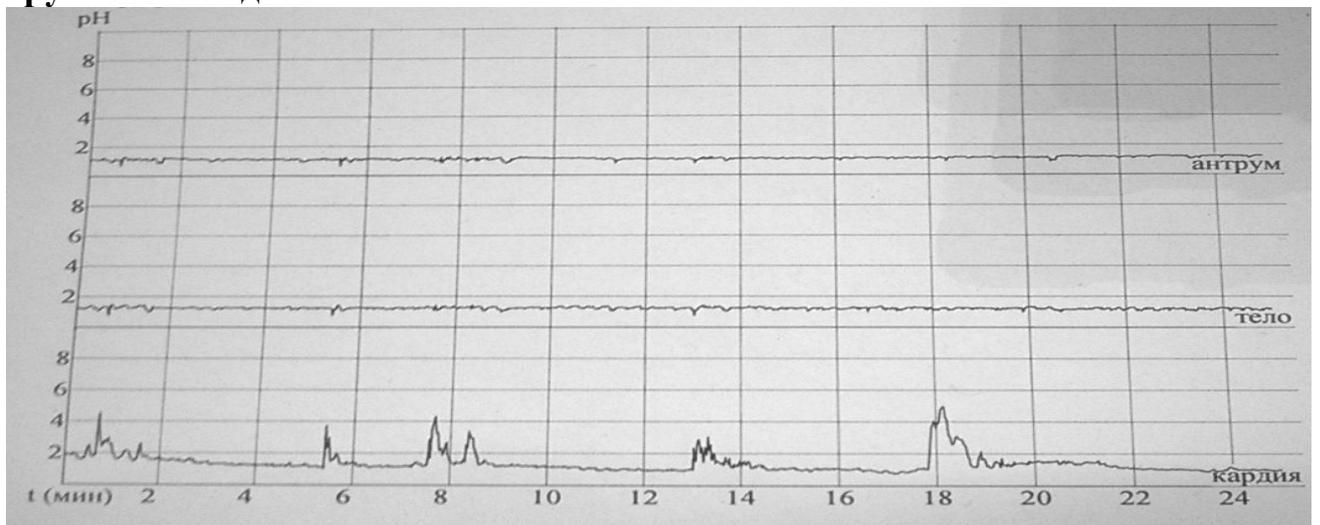
По данным кратковременной рН–метрии с помощью аппарата "Гастроскан–5М" показано как у пациентов ЯБ Ж и ДПК группы наблюдения (фотография 10, 11) определяется ДГР в форме увеличения рН антрума выше 5,0, не связанное с приемом пищи. Рефлюкс выраженный, поскольку занимает 10% времени рН–мониторирования. У пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК группы сравнения (фотография 12, 13) рН в течение всего времени исследования в антральном отделе и теле желудка не превышает 1,5.



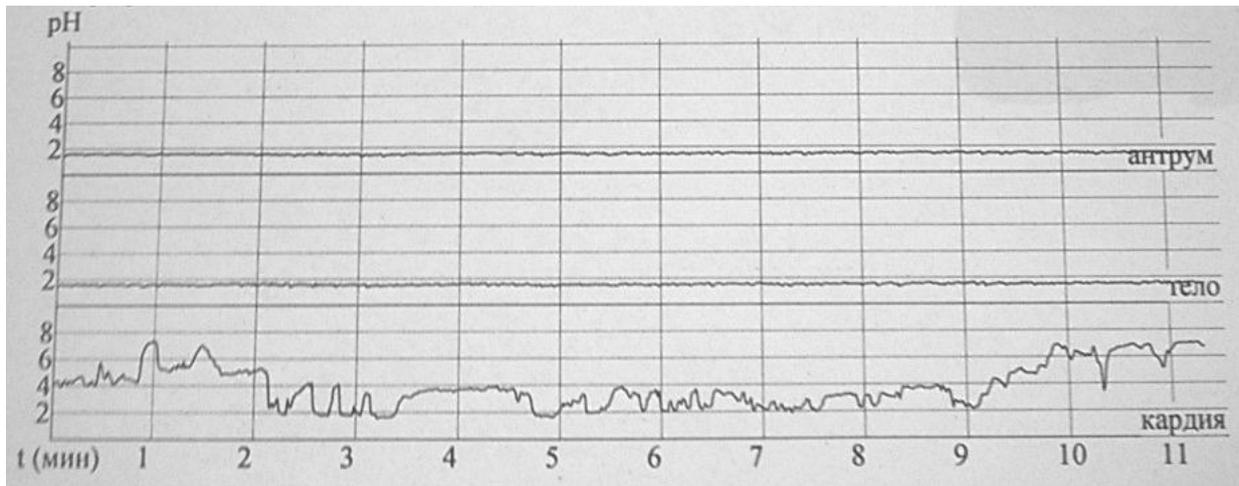
Фотография 10. Внутрижелудочная рН–метрия у пациентов ЯБ Ж в группе наблюдения.



Фотография 11. Внутрижелудочная рН–метрия у пациентов ЯБ ДПК в группе наблюдения.



Фотография 12. Внутрижелудочная рН–метрия у пациентов ЯБ Ж в группе сравнения.



Фотография 13. Внутрижелудочная рН–метрия у пациентов ЯБ ДПК в группе сравнения.

Таким образом, у пациентов ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН имеется значительное изменение рН среды гастродуоденальной зоны.

3.5. Состояние протективных свойств желудочной слизи и содержание желчных кислот в желудочном соке

Поскольку сиаловые кислоты являются маркерами пептического протеолиза гликопротеинов, поэтому увеличение их в слизи указывает на нарушение барьерной функции желудка и ДПК. При анализе показателей протективных свойств желудочной слизи выявлено, что у пациентов ЯБ желудка в группе наблюдения общий уровень сиаловых кислот (4,65 [4,4;4,9] ммоль/л) был достоверно повышен в отношении контрольной группы (2,3 [1,6;2,7] ммоль/л) ($p=0,001$) и пациентов ЯБ желудка группы сравнения (3,5 [3,3;3,8] ммоль/л) ($p=0,0002$) (табл.14, рис.1). У пациентов ЯБ ДПК группы наблюдения уровень сиаловых кислот (4,1 [3,9;4,3] ммоль/л) достоверно выше значений контрольной группы ($p=0,0001$). В группе сравнения у пациентов ЯБ ДПК уровень сиаловых кислот (3,1 [2,9;3,3] ммоль/л) выше значений контрольной группы, но ниже группы наблюдения ($p<0,005$).

Уровни сиаловых кислот у пациентов ЯБ желудка и ДПК (Me[25;75])

Показатель	Группа наблюдения		Группа сравнения		Контрольная группа n=30	P	P mg
	ЯБ Ж (n=50)	ЯБ ДПК (n=107)	ЯБ Ж (n=37)	ЯБ ДПК (n=62)			
	1	2	3	4			
Сиаловые кислоты (ммоль/л)	4,65 [4,4;4,9]	4,1 [3,9;4,3]	3,5 [3,3;3,8]	3,1 [2,9;3,3]	2,3 [1,6;2,7]	1-5=0,0001 2-5=0,0001 3-5=0,0001 4-5=0,0001 1-3=0,0002 2-4=0,0001	0,0000

Примечание: признак не подчиняется закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова–Смирнова). Pmg – критерий множественного межгруппового сравнения (Краскелла–Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи теста Манна–Уитни (p)). Жирным шрифтом выделены достоверные различия с применением поправки Бонферрони ($p < 0,005$).

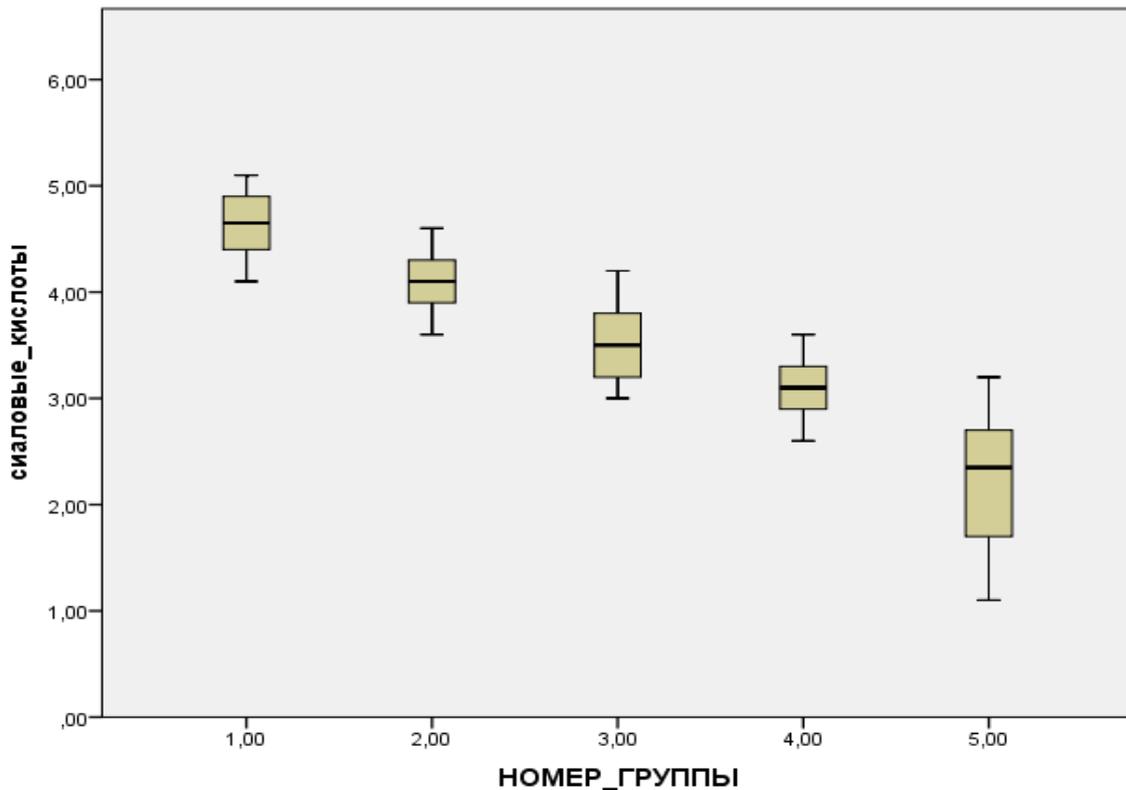


Рис.1. Уровни сиаловых кислот в пристеночной желудочной слизи у пациентов в группах (Kruskal–Wallis test, $p = 0,0000$).

Таким образом, ХДН при ЯБ оказывает неблагоприятное влияние на протективные свойства слизистого барьера гастродуоденальной зоны.

Помимо инструментальных методов диагностики ДГР, мы использовали качественный метод определения желчных кислот в желудочном соке. В группе наблюдения у 46 (92,0%) пациентов ЯБ желудка и у 101 (95,0%) пациентов ЯБ ДПК проба положительная ($\chi^2=1,48$, $p=0,233$). В группе сравнения у 5 (13,5%) пациентов ЯБ Ж и 4 (6,5%) пациентов ЯБ ДПК ($\chi^2=1,27$, $p=0,259$) проба Гея положительная. При ЯБ ДПК в группе наблюдения выявлены достоверные различия в отношении к ЯБ ДПК группой сравнения ($\chi^2=96,27$, $p=0,000$). Между ЯБ желудка в группе наблюдения и сравнения достоверные различия ($\chi^2=54,002$, $p=0,000$).

Таким образом, присутствие желчи в желудочном соке (рис.1) выявлено у большинства пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН.

3.6. Степень обсемененности *Helicobacter pylori*–инфекции

Согласно литературным источникам данные о взаимоотношении НР и ДГР, полученные при обследовании пациентов неоднозначны. Степень инфицированности НР пациентов в группе наблюдения 83,4%, что ниже, чем в группе сравнения – 91,9 % ($\chi^2=10,0$, $p=0,000$).

С помощью количественного метода ИФА крови (табл. 15) выявлена значимо сниженная степень инфицирования НР у пациентов ЯБ Ж группы наблюдения 1,8 [1,3;2,0] МЕ/мл и ЯБ ДПК группы наблюдения – 1,6 [1,2;1,85] МЕ/мл по отношению к группе сравнения ($p=0,000$). Различия между ЯБ Ж и ЯБ ДПК в группе наблюдения оказались статистически незначимыми ($U=2199,5$, $p=0,070$). В группе сравнения у пациентов ЯБ Ж степень обсемененности НР

достоверно ниже – 2,8 [2,1;3,3] МЕ/мл, чем пациентов ЯБ ДПК – 3,3 [2,8;3,8] МЕ/мл ($U=711$, $p=0,002$).

Таблица 15

Степень инфицирования НР у пациентов ЯБ в группе сравнения и наблюдения (Ме [25;75])

Признак	Группа наблюдения		Группа сравнения		Контрольная группа (n=30)	P	P mg
	ЯБ Ж (n=50)	ЯБ ДПК (n=107)	ЯБ Ж (n=37)	ЯБ ДПК (n=62)			
	1	2	3	4			
НР, МЕ/мл	1,8 [1,3;2,0]	1,6 [1,2;1,85]	2,8 [2,1;3,3]	3,3 [2,8;3,8]	0,8 [0,7;0,9]	1–5= 0,000 2–5= 0,000 3–5= 0,000 4–5= 0,000 1–2=0,070 3–4= 0,002	0,0003

Примечание: признак не подчиняется закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова–Смирнова). Pmg – использован непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи теста Манна–Уитни (p). Жирным шрифтом выделены достоверные различия с применением поправки Бонферрони ($p<0,005$).

При проведении корреляционного анализа (табл. 16) у пациентов ЯБ между IgG к НР и рН желудка выявлена обратная сильная связь во всех группах ($p=0,000$).

Таблица 16

Коэффициенты корреляции между уровнем IgG к НР и рН антрального отдела желудка ЛТ, СТ

Показатели	Группа наблюдения				Группа сравнения			
	ЯБЖ		ЯБ ДПК		ЯБ Ж		ЯБ ДПК	
	R	P	R	P	R	P	R	P
рН антрума	-0,972	0,000	-0,744	0,000	-0,8	0,000	-0,916	0,000

Примечание: Rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, жирным шрифтом – статистическая значимость коэффициента корреляции.

Таким образом, можно отметить, что степень инфицированности НР у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН снижена в связи с неблагоприятными условиями рН среды, связанные с ДГР.

3.7. Морфологическая картина слизистой оболочки желудка и ДПК

По данным гистологического анализа биопсийного материала для пациентов ЯБ Ж с сопутствующей ХДН установлены у 22 (44%) пациентов атрофические изменения слизистой и у 5 (10%) кишечная метаплазия в антральном отделе желудка. У пациентов ЯБ ДПК с ХДН атрофические изменения слизистой – у 45 (42,0%) пациентов, желудочная метаплазия – у 6 (5,6%) пациентов. В группе сравнения при ЯБ Ж метаплазия – у 1 (2,7%) в отношении группы наблюдения ($\chi^2=3,69$, $p=0,048$), атрофические изменения – 7 (18,9%) в отношении группы наблюдения ($\chi^2=21,7$, $p=0,000$), при ЯБ ДПК – атрофия у 12 (19,3%) пациентов ($\chi^2=35,5$, $p=0,000$), метаплазии не выявлено ($\chi^2=3,6$, $p=0,058$).

Для иллюстрации приводим клинический случай № 1.

Больная В, 49 лет (история болезни № 21006) находилась на стационарном лечении с диагнозом: Язвенная болезнь желудка, с локализацией язвы в антральном отделе, диаметром 0,6 см, средней степени тяжести, обострение, ассоциированная Нр. ДГР. Поступила в стационар с жалобами на периодические ноющие боли в эпигастрии, возникающие через 1 час после еды, чувство горечи по утрам, изжога, отрыжка воздухом после приема пищи. Считает себя больной 17 лет, когда после стрессовой ситуации появилось постоянное чувство горечи во рту, дискомфорт в эпигастрии. При фиброгастродуоденоскопии выявили эрозивный антральный гастрит, после лечения почувствовала кратковременное улучшение. Затем вновь появились вышеуказанные жалобы. Ежегодно 1–2 раза в год выявляли эрозивно–язвенные поражения желудка, признаки дуодено–гастрального рефлюкса, проходила курс эрадикационной терапии, периодически получала стационарное лечение.

Объективно: Конституция нормостеническая. Кожные покровы физиологической окраски, чистые. Язык сухой, покрыт густым желтоватым налетом у корня. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области и в правом подреберье. Отмечается болезненность в точке Поргеса. Большая кривизна на

уровне пупка. Печень по краю реберной дуги. Желче–пузырные симптомы отрицательные. Болезненность в зоне Шоффара.

Биохимический анализ крови: билирубин общий – 14,43 ммоль/л, АЛТ – 25 ед/л, АСТ – 28 ед/л, холестерин – 5,34 ммоль/л.

Гормональный фон: гастрин – 28,3 пмоль/л, кортизол – 490,3 нмоль/л, инсулин – 2,92 мкмоль/л.

Уровень сиаловых кислот в пристеночной слизи Ж: 3,34 ммоль/л, наличие желчных кислот.

На ФГДЭС: Недостаточность кардии. Эритематозная гастропатия с признаками очаговой метаплазии и наличием в антральном отделе язвы, покрытой фибрином диаметром 0,6 см с ровными краями (взята биопсия). Дуоденогастральный рефлюкс.

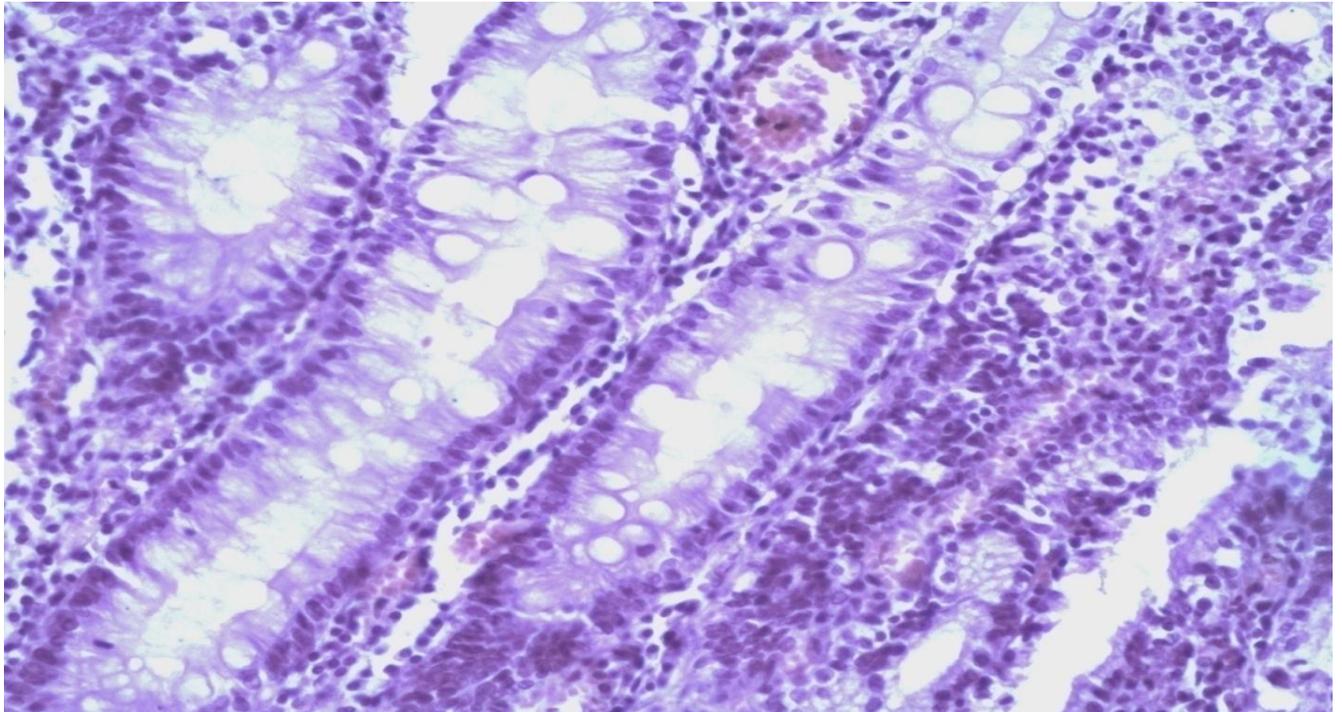
Базальный уровень pH в теле желудка – 7,0.

Уреазный тест на ХП–положительный (+++).

Интрагастральное давление – 139 мм вод ст, интрадуоденальное давление – 168 мм вод ст, КОИД – 1,2.

Гастроскан–ГЭМ: дискинезия ДПК по гипермоторному типу натошак, с признаками ДГР. Отсутствием адекватного прироста электрической активности ДПК постпрандиально ($P_i=0,8$).

Гистология: кишечная метаплазия слизистой желудка (фотография 14).



Фотография 14. Гистологическая картина кишечной метаплазии слизистой оболочки антрального отдела желудка (у больной В., 49 лет, окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$).

Помимо патогенного действия дуодено–гастрального рефлюкса на слизистую оболочку желудка и ДПК, немалое значение придается и инфекционному агенту – НР (фотография 16).

Для иллюстрации приводим клинический случай № 2.

Больной К., 60 лет (история болезни № 2957) находился на стационарном лечении с диагнозом: Язвенная болезнь желудка, с локализацией язвы на малой кривизне, диаметром 0,7 см, ассоциированная с НР, средней степени тяжести, обострение. Хронический эрозивный гастродуоденит с локализацией эрозий в антральном отделе, обострение. ДГР. Рубцово–язвенная деформация желудка. Поступила в стационар с жалобами на боли ноющего характера до и после приема пищи в эпигастральной области и левом подреберье. Постоянное чувство горечи по утрам.

Считает себя больным около 10 лет, когда впервые на ФГДС вывели язву в луковице ДПК, лечился в гастроэнтерологическом отделении, выписан с улучшением. Эрадикационную терапию не получал. В течение 10 лет ежегодно отмечал появление болей в эпигастральной области, по ФГЭС эрозивный гастрит. Лечился амбулаторно. Настоящее ухудшение в течение 1 недели, когда усилилось чувство горечи во рту, появились ноющие боли в эпигастрии. По ФГЭС: язва и эрозии в желудке. ДГР. Направлен на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение.

Объективно: Конституция астеническая. Кожные покровы бледные, чистые. Язык влажный, покрыт белым налетом с отпечатками зубов, сосочки языка сглажены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области и в левом подреберье. Отмечается болезненность в точке Поргеса. Большая кривизна на 1,5 см ниже пупка. Печень +1,5 см ниже края реберной дуги. Желче–пузырные симптомы отрицательные. Болезненность в зоне Шоффара.

Биохимический анализ крови: билирубин общий – 10,8 ммоль/л, АЛТ – 21 ед/л, АСТ – 25 ед/л, холестерин – 4,2 ммоль/л.

Гормональный фон: гастрин – 30,6 пмоль/л, кортизол – 503,1 нмоль/л, инсулин – 3,05 мкмоль/л.

Уровень сиаловых кислот в пристеночной слизи Ж: 3,48 ммоль/л, наличие желчных кислот в желудочном соке.

На ФГДЭС: Недостаточность кардии. Дистальный эзофагит. Гастропатия с признаками очаговой атрофии слизистой. Рубцовые изменения антрального отдела желудка с наличием на малой кривизне язвы диаметром 0,7 см и эрозий в антральном отделе желудка. ДГР.

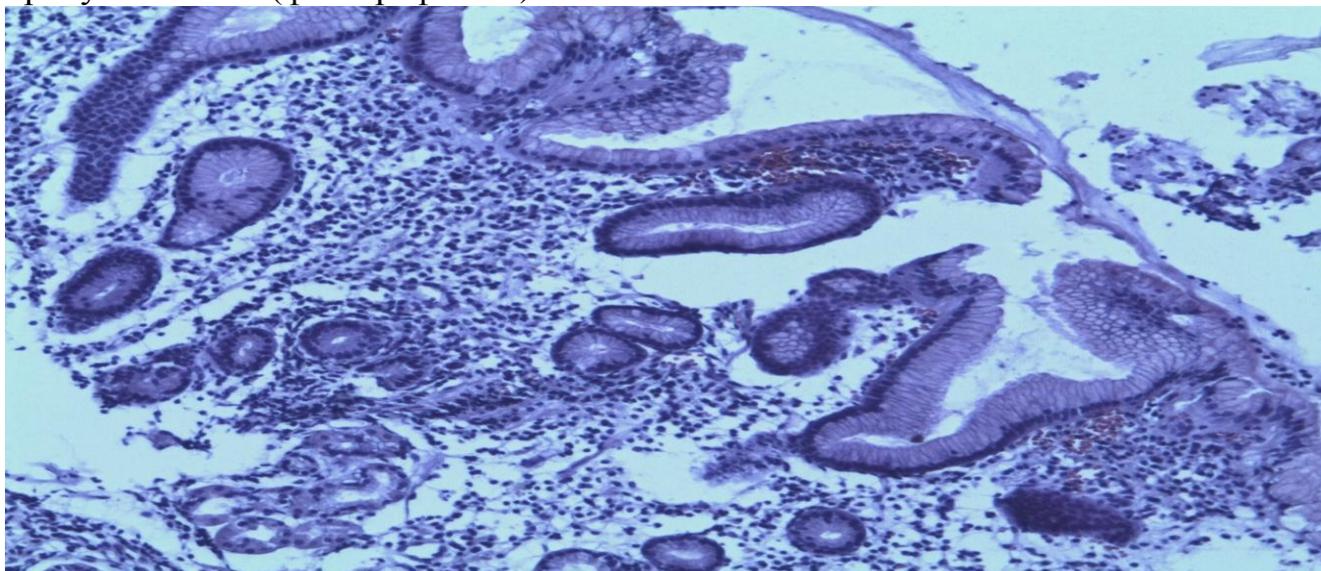
Базальный уровень рН в теле желудка – 3,1.

Уреазный тест на ХП–положительный (++)

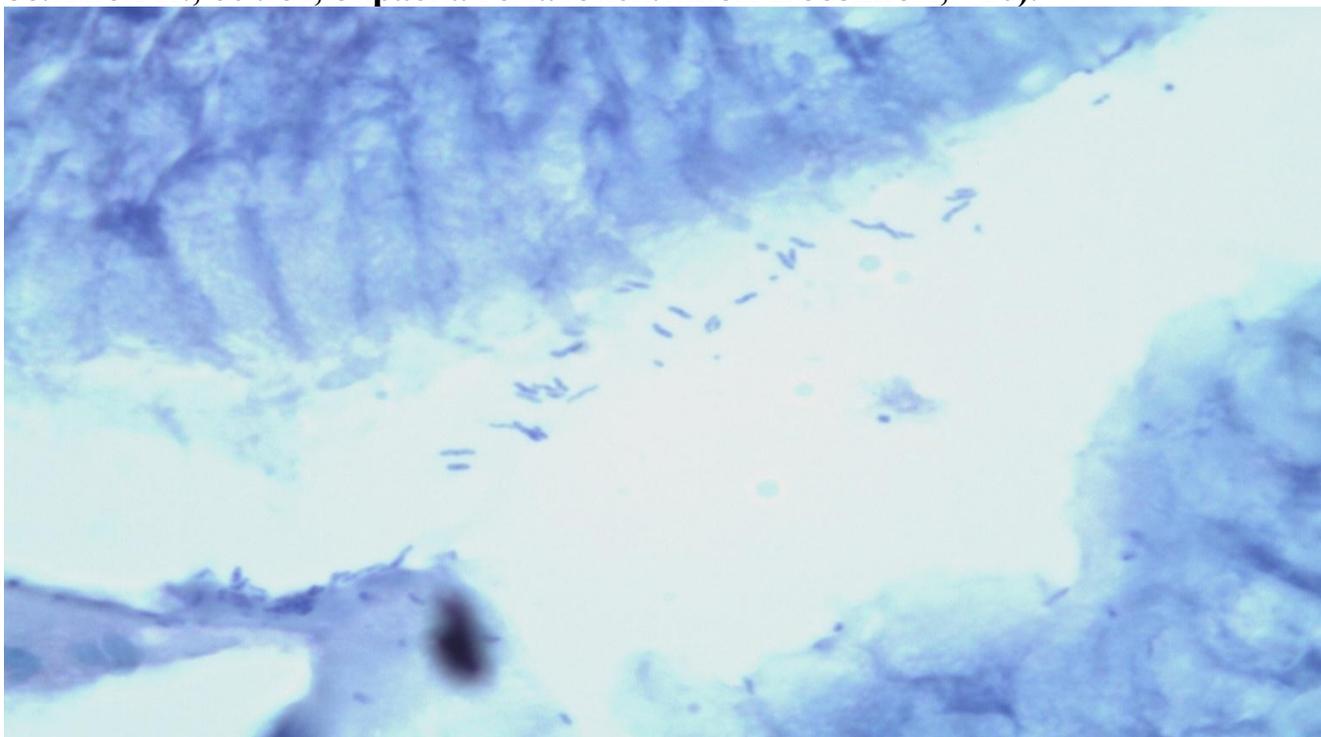
Интрагастральное давление – 138 мм вод ст, интрадуоденальное давление – 169 мм вод ст, КОИД – 1,22.

Гастроскан–ГЭМ: натощак отмечается брадикардия и гипертония желудка, а после приема пищи показатели электрической активности желудка по частоте и по амплитуде снижались. Со стороны ДПК выявлена гипокинезия и гипертония натощак, постпрандиально частота ее снижается по сравнению с тощачовым исследованием.

Гистологическая картина: атрофический гастрит (фотография 15) и присутствие НР (фотография 16).



Фотография 15. Гистологическая картина атрофического гастрита (у больной К., 60 лет, окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$).



Фотография 16. Гистологический метод диагностики НР (у больной К., 60 лет, окраска Гимзой, $\times 90$).

Следует отметить, что наиболее часто хронический дуоденит развивается в проксимальном отделе ДПК, ее луковице, а в дистальном направлении воспалительные явления, обычно, равномерно, снижаются. Активированные нейтрофилы и моноциты оказывают влияние на эндотелиальные, эпителиальные и другие виды клеток.

Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение №3.

Больная П., 69 лет (история болезни № 1721) находилась на стационарном лечении с диагнозом: Язвенная болезнь луковицы ДПК, с локализацией язвы на передней стенке луковицы ДПК, ассоциированная с НР, средней степени тяжести, обострение. Хронический эрозивный гастродуоденит, обострение. ДГР. Рубцово-язвенная деформация луковицы ДПК. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит, средней степени тяжести, обострение.

Поступила в стационар с жалобами на периодические интенсивные боли в эпигастрии по ночам, в течение дня дискомфорт и ноющие боли в эпигастрии независимо от приема пищи. Повышенное слюноотделение.

Считает себя больной около 1 года, когда на фоне стрессовой ситуации появились интенсивные боли в эпигастрии. При фиброгастродуоденоскопии впервые выявили ЯБ ДПК. ДГР. Лечилась амбулаторно, принимала омез, мотилак. На контрольном ФГЭС– язва не зарубцевалась, появились эрозии в желудке. По результатам биопсии выявлен хронический дуоденит, умеренной степени активности. Направлена на стационарное лечение. Объективно: Конституция гиперстеническая. Кожные покровы физиологической окраски, чистые. Язык влажный, покрыт желтовато-белым налетом с отпечатками зубов. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот мягкий, болезненный в эпигастриальной области и в правом подреберье. Отмечается болезненность в точке Поргеса. Большая кривизна на 2 см ниже пупка. Печень +1,0 см ниже края реберной дуги. Желче-пузырные симптомы отрицательные. Болезненность в зоне Шоффара.

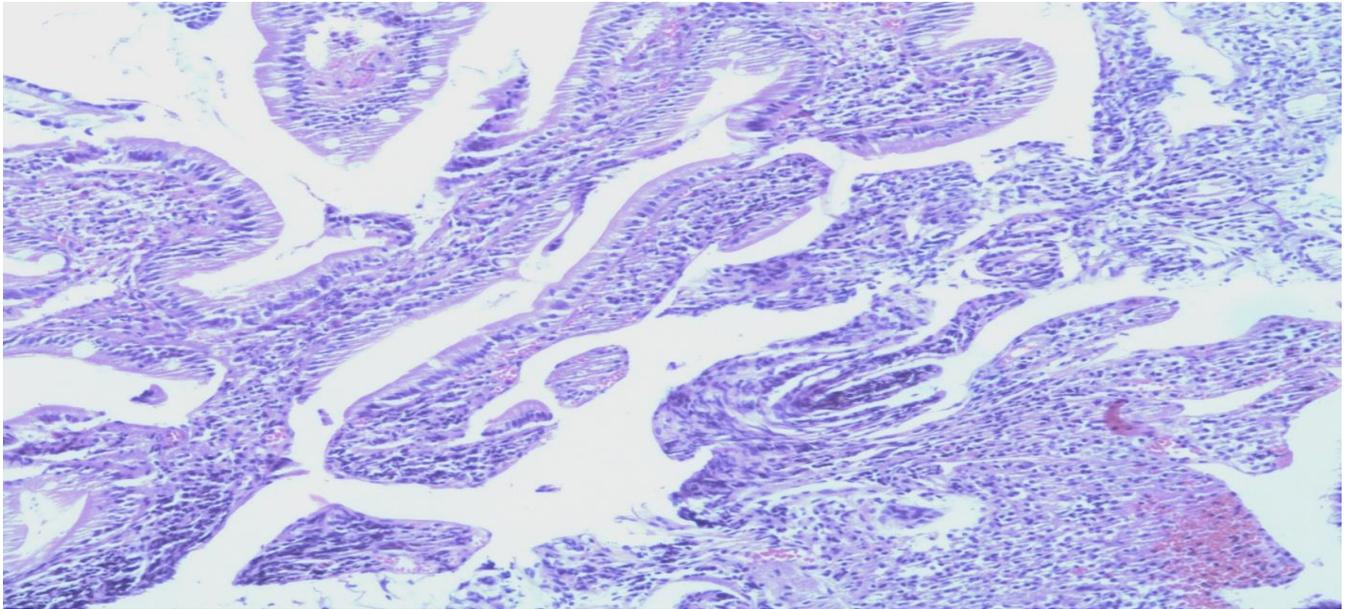
Биохимический анализ крови: билирубин общий – 11,8 ммоль/л, АЛТ – 16 ед/л, АСТ – 23 ед/л, холестерин – 7,2 ммоль/л. Гормональный фон: гастрин– 154,1 пмоль/л, кортизол – 467,8 нмоль/л, инсулин – 2,73 мкмоль/л. Уровень сиаловых кислот в пристеночной слизи: 3,71 ммоль/л, наличие желчных кислот в желудочном соке.

На ФГДЭС: Язва ДПК на передней стенке (взята биопсия), кратерообразная с неровными краями, диаметром до 12 мм, дно прикрыто фибрином. Выраженный бульбит. ДГР. Очаговый гастродуоденит. Базальный уровень рН в теле желудка – 4,5. Уреазный тест на ХП–положительный (++).

Интрагастральное давление–120 мм вод ст, интрадуоденальное давление–150 мм вод ст, КОИД – 1,25. Гастроскан–ГЭМ: наблюдается повышение электрической активности постпрандиально на частотах ДПК происходит раньше

(на 7 мин), чем на частотах Ж (17 мин.), что является признаком ДГР. Коэффициент ритмичности ДПК ($0,3 \pm 0,22$) постпрандиально снижен более, чем в 3 раза, в сравнении с контролем соответственно ($4,8 \pm 0,047$ и $0,9 \pm 0,017$), что также свидетельствует о гипотонической дискинезии ДПК.

Гистологическая картина: хронический дуоденит умеренной степени активности. Вся толщина слизистой подвергнута дистрофическим изменениям, отеком стромы, крово- и лимфостазом, выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией, увеличением количества лимфoidных фолликулов (фотография 17).



Фотография 17. Гистологическая картина хронического дуоденита (у больной П., 69 лет, окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$).

Таким образом, длительный стаз инфицированного содержимого в ДПК с сопутствующим хелибактериозом обуславливает развитие хронического дуоденита с прогрессирующей атрофией слизистой оболочки, метаплазией антрального отдела желудка.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА, ЛИЧНОСТНОЙ И СИТУАТИВНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, УРОВНЯ ГОРМОНОВ И ОЦЕНКА ИХ РОЛИ В НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

4.1. Функционирование вегетативной нервной системы

Помимо особенностей клинических и объективных показателей у пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН, отмечены нарушения вегетативного статуса (табл.17). При изучении исходного вегетативного тонуса по результатам КРГ в группе наблюдения при ЯБ Ж 84,9 [82,4;87,5] % и ЯБ ДПК 94,0 [92,5;97,5] % показатели АМо, отражающие активность симпатического отдела ВНС, достоверно были повышены в отношении контрольной группы 48,3 [45,5;49,9] % ($p<0,001$), находящейся в состоянии вегетативного равновесия. В то же время в группе сравнения при ЯБ Ж 34,3 [33,6;35,3] % и ЯБ ДПК 38,3 [37,9;38,7] % АМо было снижено в отношении контрольной группы ($p=0,000$), указывая на уменьшении симпатического влияния ВНС. Повышенный вариационный размах в группе сравнения показывал на преобладание парасимпатического проявления в исходном вегетативном тонусе, напротив, в группе наблюдения данный показатель был снижен в отношении контрольной группы ($p<0,005$). IN1, также подтверждает преобладание симпатического отдела ВНС в группе наблюдения (при ЯБ ДПК – 1110,4 [1077,5;1129,3] усл.ед., при ЯБ Ж – 761,1 [741,2;788,4] усл. ед. и парасимпатического отдела – в группе сравнения при ЯБ Ж – 24,4 [23,2;25,8] усл. ед., при ЯБ ДПК – 40,5 [25,4;54,0] усл. ед.

У большинства обследованных обнаружено чрезмерное напряжение обоих отделов вегетативной нервной системы, нарушен баланс и соотношение между ними. При изучении вегетативной реактивности в первом эпизоде (IN2/IN1) при сравнении с контрольной группой (IN2/IN1=1,1 [1,05;1,17]) с нормальной вегетативной реактивностью в группе наблюдения отмечается асимпатикотонический тип вегетативной реактивности, что, возможно связано с истощением адренергических структур ВНС (при ЯБ Ж IN2/IN1=0,58 [0,53;0,65],

при ЯБ ДПК $IN2/IN1=0,36 [0,33;0,40]$ ($p=0,0001$). В группе сравнения, наоборот, преобладала гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность при ЯБ Ж $IN2/IN1=21,8 [20,8;22,8]$ ($p=0,000$), нормальная при ЯБ ДПК $IN2/IN1=1,4 [1,1;2,5]$ в отношении контрольной группы ($p=0,058$).

Таблица 17

Функционирование вегетативной нервной системы у пациентов ЯБ по данным КРГ (Me [25;75])

Показатели	Группа наблюдения		Группа сравнения		Контрольная группа (n=15)	P	P mg
	ЯБ Ж (n=16)	ЯБ ДПК (n=21)	ЯБ Ж (n=15)	ЯБ ДПК (n=20)			
	1	2	3	4			
Mo, с.	0,53 [0,4;0,65]	0,47 [0,3;0,5]	1,3 [0,9;2,0]	0,9 [0,87;1,0]	0,8 [0,7;0,9]	p1-5=0,000 p3-5=0,002 p4-5=0,069 p2-5=0,011 p1-3=0,000 p2-4=0,000	0,0000
AMo, %	84,9 [82,4;87,5]	94,0 [92,5;97,5]	34,3 [33,6;35,3]	38,3 [37,9;38,7]	48,3 [45,5;49,9]	p1-5=0,001 p3-5=0,008 p4-5=0,002 p2-5=0,0015 p1-3=0,0061 p2-4=0,000	0,0000
ΔX , с.	0,09 [0,07;0,123]	0,03 [0,018;0,043]	0,8 [0,62;1,0]	0,5 [0,45;0,6]	0,24 [0,2;0,3]	p1-5=0,000 p3-5=0,0002 p4-5=0,0014 p2-5=0,000 p1-3=0,0022 p2-4=0,000	0,0000
IN1, усл.ед.	761,1 [741,2;788,4]	1110,4 [1077,5;1129,3]	24,4 [23,2;25,8]	40,5 [25,4;54,0]	115,0 [110,0;121,0]	P1-5=0,000 p4-5=0,00031 p2-5=0,00017 p1-3=0,0004 p2-4=0,000	0,0000
Ортостаз– первый эпизод (1–ая мин)							
IN2 усл.ед.	426,5 [423,8;428,4]	421,3 [396,5;459,2]	961,8 [952,2;970,7]	46,7 [46,6;46,8]	81,1 [80,9;81,2]	p1-5=0,000 p3-5=0,00078 p4-5=0,0012 p2-5=0,0019 p1-3=0,000 p2-4=0,0003	0,0000
Ортостаз– второй эпизод (5–ая мин)							
IN3 усл.ед.	133,9 [126,7;150,9]	121,7 [107,23;131,4]	535,1 [529,1;550,9]	17,6 [15,5;22,0]	61,2 [61,1;61,4]	p1-5=0,00011 p3-5=0,000 p4-5=0,0005 p2-5=0,000 p1-3=0,00024 p2-4=0,000	0,0000

Примечание: признак не подчиняется закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова–Смирнова). Pmg– использован непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи теста Манна–Уитни (p), применением поправки Бонферрони. Жирным шрифтом выделены достоверные различия ($p<0,005$).

В группе наблюдения коэффициенты резерва адаптации при ЯБ Ж – $IN3/IN2=0,34$ [0,2;0,5] и при ЯБ ДПК – $IN3/IN2=0,32$ [0,2;0,4]) были достоверно ($p=0,0001$) недостаточными по отношению к контрольной группе с нормальным резервом адаптации ($IN3/IN2=1,32$ [1,31;1,33]), а в группе сравнения – нормальный резерв адаптации при ЯБ Ж ($IN3/IN2=0,75$ [0,7;0,85]) и недостаточный – при ЯБ ДПК– $IN3/IN2=0,37$ [0,2;0,5] ($p=0,0003$).

При проведении корреляционного анализа между P_i/P_{i+1} (Ж/ДПК) и АМо выявлена прямая слабая связь ($r=0,176$, $p=0,297$), в группе сравнения связь умеренная прямая ($r=0,447$, $p=0,007$).

Таким образом, при исследовании ВНС у пациентов ЯБ желудка и ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН отмечалось преобладание симпатического типа вегетативного тонуса с асимпатикотонической вегетативной реактивностью и недостаточным резервом адаптации. Вегетативный портрет пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК без сопутствующей ХДН характеризуется парасимпатикотонией с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью при ЯБ Ж и недостаточным КРА при ЯБ ДПК. Выявлено ингибирующее влияние симпатической вегетативной нервной системы на моторику ДПК.

4.2. Психоэмоциональное состояние

Эмоционально–личностный портрет пациентов с ЯБ желудка и ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН (табл. 18) характеризовался высокими величинами по шкале нейротизма ($16,22\pm 0,51$ и $14,24\pm 0,35$ баллов соответственно) в отношении контрольной группы ($p=0,0002$) и группы сравнения ($p<0,001$). Показатели по шкале экстраверсия у пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН ($8,92\pm 0,29$ и $9,07\pm 0,22$ баллов) были ниже контрольного уровня, что указывало на их склонность к интроверсии ($p<0,01$) и ниже группы сравнения ($p=0,0001$).

Таблица 18

Уровень экстраверсии и нейротизма у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН и без ХДН (баллы) (M±σ)

Обследуемые группы			Экстраверсия (баллы)	P*	Нейротизм (баллы)	P#
Группа наблюдения	ЯБ Ж (n=50)	1	8,92±0,29	P1-3=0,004	16,22±0,51	P1-3=0,0001
	ЯБ ДПК (n=107)	2	9,07±0,22	P2-4=0,027 P2-5=0,0001	14,24±0,35	P2-4=0,0003
Группа сравнения	ЯБ Ж (n=37)	3	10,4±0,43	P3-4=0,944	10,7±0,39	P3-5=0,836
	ЯБ ДПК (n=62)	4	10,38±0,43	P4-5=0,074	11,7±0,25	P4-5=0,997
Контрольная группа (n=30)		5	11,9±0,72	P3-5=0,155 P1-5=0,0001	9,99±0,36	P1-5=0,0002 P2-5=0,00001
P mg			0,0002		0,00018	

Примечание: признаки подчиняются закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова–Смирнова), p – значение достоверности различий экстраверсии между соответствующими группами (согласно критерию Тьюки), p# – значение достоверности различий нейротизма между соответствующими группами (согласно критерию Тьюки). Жирным шрифтом выделены достоверные различия согласно поправке Бонферрони (p<0,005).*

У пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК в группе сравнения также отмечена склонность к интровертированию личности (10,4±0,44 и 10,38±0,43 баллов) по отношению к контрольной группе (p=0,944, p=0,074 соответственно). Способствует дезорганизации нервных процессов также повышенный уровень нейротизма в группе сравнения (при ЯБ Ж – 10,7±0,39 и при ЯБ ДПК – 11,7±0,25 баллов). У лиц с инертными механизмами регуляции функции желудка и ДПК возникновение психотравмирующих ситуаций приводит к возникновению функциональных расстройств гастродуоденальной зоны. Таким образом, у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН при склонности к интроверсии с одновременным повышением уровня нейротизма и тревожности увеличивается возможность дезорганизации регуляторных процессов со стороны нервной системы.

Анализ психоэмоциональных нарушений (табл.19) показал, что уровни ситуативной (47,0 [45;50] баллов) и личностной тревожности (57 [54;60] баллов) у

пациентов ЯБ Ж с сопутствующей ХДН выше, чем в контрольной группе (25,1 [22,6;27,4] баллов и 21,9 [19,5;23,9] баллов) ($p=0,0021$ и $p=0,003$) и пациентов ЯБ желудка группы сравнения (29,5 [27,6;31,3] баллов и 32,0 [29,5;33,0] баллов соответственно) ($p=0,0002$, $p=0,00001$). При ЯБ ДПК в группе наблюдения уровни ЛТ (43 [40;46] баллов) и СТ (47 [44;50] баллов) также превышают значения тревожностей в группе сравнения (40,0 [38,0;42,1] баллов и 44 [42,0;46,0] баллов соответственно) и группе контроля ($p<0,005$). Таким образом, у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН была значительно повышена как реактивность на внешние и внутренние раздражители, так и увеличена частота устойчивых личностных расстройств, характеризующих склонность воспринимать большой круг ситуаций угрожающими.

Таблица 19

Уровни ЛТ и СТ у пациентов ЯБ (Me[25;75])

Обследуемые группы			СТ (баллы)	ЛТ (баллы)	Р СТ	Р mg СТ	РЛТ	Р mg ЛТ
Группа наблю- дения	ЯБ Ж (n=50)	1	47,0 [45;50]	57 [54;60]	(1-3)= 0.001	0,000	(1-3)= 0.005	0,000
	ЯБ ДПК (n=107)	2	43 [40;46]	47 [44;50]	(2-5)= 0,00001 (2-4)= 0.0003		(2-5)= 0,0001 (2-4)= 0.0006	
Группа сравнения	ЯБ Ж (n=37)	3	29,5 [27,6;31,3]	32,0 [29,5;33,0]	(3-5)= 0,00005		(3-5)= 0,0002	
	ЯБ ДПК (n=62)	4	40,0 [38,0;42,1]	44 [42,0;46,0]	(4-5)= 0,00015		(4-5)= 0,006	
Контрольная группа (n=30)		5	25,1 [22,6;27,4]	21,9 [19,5;23,9]	(1-5)= 0,0021		(1-5)= 0,003	

Примечание: признак не подчиняется закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова–Смирнова). Р СТ – значение достоверности различий СТ между соответствующими группами, Р ЛТ – значение достоверности различий ЛТ между соответствующими группами, Р mg СТ, Р mg ЛТ – использован непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи теста Манна–Уитни (Рст, Рлт), с применением поправки Бонферрони. Жирным шрифтом выделены достоверные различия ($p<0,005$).

При изучении уровня электрической активности желудка и ДПК постпрандиально у пациентов ЯБ желудка с ХДН выявлено, что P_i/P_{i+1} (Ж/ДПК) соответствует гипертоническому типу кривой. Это указывает на неадекватный ответ ДПК на пищевую стимуляцию, поскольку ее электрическая активность

должна возрастать по сравнению с желудком. При проведении корреляционного анализа между показателями ЛТ и P_i/P_{i+1} (Ж/ДПК) отмечается умеренные прямые связи ($r=0,5$, $p=0,038$) (табл. 20), что показывает прямое влияние ЛТ на состояние моторики ДПК у пациентов ЯБ Ж с ХДН. У пациентов ЯБ Ж в группе сравнения значение P_i/P_{i+1} (Ж/ДПК) имеет нормокинетическое значение. Зависимость между P_i/P_{i+1} (Ж/ДПК) и СТ и ЛТ была прямая слабая ($r=0,14$ и $r=0,1$ соответственно, $p=0,707$ и $p=0,395$). При ЯБ ДПК в группе сравнения корреляция между P_i/P_{i+1} (Ж/ДПК) и ЛТ и СТ прямая ($r=0,4$, $p=0,048$, $r=0,212$, $p=0,098$ соответственно). При изучении связи между нейротизмом и P_i/P_{i+1} (Ж/ДПК) выявлены прямые выраженные связи при ЯБ Ж с ХДН ($r=0,7$, $p=0,021$) и умеренные – при ЯБ ДПК с ХДН ($r=0,3$, $p=0,048$). В группе сравнения связи были незначительными.

Таблица 20

Коэффициенты корреляции между уровнем P_i/P_{i+1} (Ж/ДПК) и ЛТ, СТ, нейротизм, экстраверсия (баллы)

Показатели	Группа наблюдения				Группа сравнения			
	ЯБ Ж		ЯБ ДПК		ЯБ Ж		ЯБ ДПК	
	Rs	P	Rs	P	Rs	P	Rs	P
ЛТ	0,5	0,038	0,35	0,042	0,14	0,395	0,4	0,048
СТ	0,1	0,630	0,17	0,355	0,1	0,707	0,212	0,098
Нейротизм	0,7	0,021	0,3	0,048	0,12	0,941	0,02	0,886
Экстраверсия	0,1	0,610	0,05	0,558	0,2	0,196	0,09	0,913

Примечание: Rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, жирным шрифтом – статистическая значимость коэффициента корреляции ($p < 0,05$).

Коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному (КОИД ДПК/Ж), отражающий замыкательную функцию привратника, также изменен в группе наблюдения в отношении контрольной группы. При ЯБ Ж и ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН корреляция (табл.21) между ЛТ и КОИД ДПК/Ж была обратная выраженная ($r=-0,8$, $r=-0,9$, $p=0,0001$). Между

СТ и КОИД связь была статистически незначимой при ЯБ Ж в группе наблюдения ($p=0,797$).

При ЯБ Ж без ХДН связь между ЛТ и КОИД ДПК/Ж отмечена выраженная обратная ($r=-0,7$, $p=0,000$), между СТ и КОИД ДПК/Ж обратная слабая ($r=-0,2$, $p=0,289$). При ЯБ ДПК без сопутствующей ХДН корреляция между ЛТ, СТ и КОИД ДПК/Ж выраженная обратная ($r=-0,83$ и $r=-0,9$ соответственно, $p<0,01$). Во всех обследованных группах статистически значимые связи с нейротизмом и экстраверсией не выявлены.

Таблица 21

Коэффициенты корреляции между уровнем КОИД и ЛТ, СТ, нейротизм, экстраверсия (баллы)

Показатели	Группа наблюдения				Группа сравнения			
	ЯБЖ		ЯБ ДПК		ЯБ Ж		ЯБ ДПК	
	Rs	P	Rs	P	Rs	P	Rs	P
ЛТ	-0,8	0,0001	-0,9	0,000	-0,7	0,000	-0,83	0,0002
СТ	-0,1	0,797	-0,89	0,000	-0,2	0,289	-0,9	0,000
Нейротизм	-0,1	0,800	-0,1	0,545	-0,3	0,04	-0,13	0,329
Экстраверсия	-0,1	0,495	-0,24	0,46	-0,2	0,362	-0,12	0,344

Примечание: Rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмана, жирным шрифтом – статистическая значимость коэффициента корреляции ($p<0,05$).

Таким образом, психоэмоциональное состояние у пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК с ХДН находится в прямой зависимости с изменением электрической активности желудка постпрандиально и в обратной – с коэффициентом отношения интрадуоденального давления к интрагастральному.

4.3. Качество жизни

Проведенный анализ позволил установить, что показатели качества жизни у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН не достигают уровня контрольной группы по многим шкалам (табл. 22).

Таблица 22

Качество жизни пациентов ЯБ групп сравнения и наблюдения (баллы) (M±σ)

Показатели		Группа наблюдения		Группа сравнения		Контрольная группа n=30	P	Pmg
		ЯБ Ж n = 50	ЯБ ДПК n =107	ЯБ Ж n=37	ЯБ ДПК n =62			
		1	2	3	4			
ФБ	ФФ	55,7±4,02	53,2±3,12	61,4±2,01	59,49±2,7	87,2±4,28	P(1-5)=0,000 P(4-5)=0,000 P(2-5)=0,000 P(3-5)=0,000 P(2-4)=0,000 P(3-4)= 0,037 P(1-3)=0,000	0.002
	ТБ	59,7±1,26	61,4±2,11	38,2±2,7	47,9±2,3	72,6±5,38	P(1-5)=0,000 P(4-5)=0,000 P(2-5)=0,000 P(3-5)=0,000 P(1-3)=0,000 P(2-4)=0,000 P(1-2)= 0,079 P(3-4)=0,000	0.0001
	ОЗ	49,4±1,67	29,4±3,31	58,6±2,12	59,4±2,3	65,3±5,51	P(1-5)=0,000 P(4-5)=0,000 P(2-5)=0,000 P(3-5)=0,000 P(3-4)=0,629 P(1-3)=0,000 P(2-4)=0,000	0.0021
	РД	38,8±1,9	22,7±2,7	66,8±2,0	57,3±6,4	81,4±3,65	P(1-5)=0,000 P(4-5)=0,000 P(2-5)=0,000 P(3-5)=0,000 P(1-3)=0,000 P(2-4)=0,000	0.0004
ДБ	ЭС	6,97±1,17	4,4±1,4	7,15±1,34	7,64±1,15	7,86±3,71	P(1-5)=0,162 P(4-5)=0,977 P(2-5)=0,000 P(3-5)=0,447 P(1-3)=0,987 P(2-4)=0,000 P(3-4)=0,653	0.0005
	Жс	12,2±0,24	12,7±3,5	46,7±2,44	38,3±2,11	67,2±4,3	P(1-5)=0,000 P(4-5)=0,000 P(2-5)=0,000 P(3-5)=0,000 P(1-2)= 0,745 P(1-3)=0,000 P(2-4)=0,000	0.00004
	СФ	37,3±0,71	31,6±3,49	70,8±1,3	75,1±1,4	77,1±3,39	P(1-5)=0,000 P(4-5)=0,004 P(2-5)=0,000 P(3-5)=0,000 P(1-3)=0,000 P(2-4)=0,000	0.0001
	ПЗ	48,3±1,4	46,9±2,58	56,9±2,16	50,4±1,7	67,6±3,55	P(1-5)=0,000 P(4-5)=0,000 P(2-5)=0,000 P(3-5)=0,000 P(1-2)=0,035 P(2-4)=0,000	0.0007

Примечание: p – значение достоверности различий между соответствующими группами (согласно критерию Тьюки). P tg – критерий множественного межгруппового сравнения. Жирным шрифтом выделены достоверные различия согласно поправке Бонферрони (p<0,005).

Данные таблицы свидетельствуют о наличии статистически значимых различий уровня КЖ у пациентов ЯБ с ХДН и ЯБ без ХДН. У пациентов ЯБ Ж с ХДН среднее количество баллов по критерию, относящемуся к шкале ФФ – "физическое функционирование" составило $55,7 \pm 4,02$ балла, при ЯБ ДПК с ХДН – $53,2 \pm 3,12$ баллов, что достоверно ниже, чем при ЯБ Ж ($61,4 \pm 2,01$ баллов) и ЯБ ДПК ($59,49 \pm 2,7$ баллов) в группе сравнения и в группе контроля ($87,2 \pm 4,28$ баллов) ($p=0,000$).

Согласно результатам шкалы "телесная боль", у больных ЯБ желудка без сопутствующей ХДН боль менее ограничивала активность пациента в отличие от больных ЯБ группы наблюдения, у которых большую роль в клинической картине играют диспепсические жалобы ($p=0,000$). На этом фоне отмечалось выраженное снижение общего восприятия здоровья при ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН ($29,4 \pm 3,31$ баллов) в сравнении с контрольной группой и группой сравнения ($p<0,005$). Низкий балл при самооценке ролевой деятельности выставили пациенты с ЯБ Ж и ЯБ ДПК ($38,8 \pm 1,9$ и $22,7 \pm 2,7$ баллов) с сопутствующей ХДН в сравнении без нее ($66,8 \pm 2,0$ и $57,3 \pm 6,4$ баллов) и контрольной группой ($81,4 \pm 3,65$ баллов), что свидетельствует о выраженном влиянии общего самочувствия на повседневную ролевую деятельность и снижении КЖ пациентов группы наблюдения ($p<0,005$).

При анализе душевного благополучия при ЯБ Ж ($12,2 \pm 0,24$ баллов) и ЯБ ДПК ($12,7 \pm 3,5$ баллов) в группе наблюдения отмечается значительное снижение жизнеспособности по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$) и с группой сравнения ($p<0,001$). Показатели, формирующие шкалу СФ, указывали на значительную меньшую мобильность и активность пациентов ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН ($31,6 \pm 3,49$ баллов), хуже оценивающих свои взаимоотношения с окружающими по сравнению со здоровыми людьми ($77,1 \pm 3,39$ баллов) и пациентами с ЯБ ДПК без ХДН ($75,1 \pm 1,4$ баллов).

Не было найдено статистически значимых отличий ($p=0,447$, $p=0,977$) между респондентами ЯБ Ж и ЯБ ДПК в группе сравнения по шкалам эмоциональное состояние.

Проведенные исследования показали, что у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН значительно страдает КЖ, выражающееся в снижении психического и физического благополучия.

4.4. Уровни гормонов

У пациентов ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН уровень гастрина был существенно повышен в отношении контроля и ЯБ желудка в группе наблюдения ($p<0,005$) (табл.23).

Таблица 23

Результаты исследования инсулина и гастрина у пациентов ЯБ (Me [25;75])

Обследуемые группы			Гастрин (пмоль/л)	Инсулин (мкмоЛЬ)	P_z	$P_{и}$
Группа наблюдения	ЯБ Ж n=50	1	29,7 [25,7;32,5]	3,3 [1,9;4,2]	1-2=0,001	1-2=0,000
	ЯБ ДПК n=107	2	161,6 [119,7;204,3]	2,89 [2,5;3,0]	2-4=0,0002	2-4=0,000
Группа сравнения	ЯБ Ж n= 37	3	24,2 [23,5;24,9]	5,5 [5,3;5,6]	1-3=0,0006	1-3=0,000
	ЯБ ДПК n=62	4	46,7 [46,6;46,8]	3,5 [3,3;4,0]	3-4=0,003	3-4=0,000
Контрольная группа n=30		5	19,2 [18,8;20,1]	3,8 [2,2;4,5]	1-5=0,001 2-5=0,0001 3-5=0,0002 4-5=0,0001	1-5=0,198 3-5=0,000 2-5=0,006 4-5=0,907
P mg		–	0,000	0,000	–	–

Примечание: признаки не подчиняются закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова–Смирнова), P_z – значение достоверности различий гастрина между группами, $P_{и}$ – значение достоверности различий инсулина между группами. P_{mg} - использован непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи теста Манна–Уитни ($P_{и}$, P_z). Жирным шрифтом выделены достоверные различия с применением поправки Бонферрони. ($p<0,005$).

У пациентов ЯБ Ж с ХДН и ЯБ ДПК с ХДН выявлена выраженная прямая связь ($r=0,9$, $r=0,82$, $p=0,0001$) между гастрином и сиаловыми кислотами (табл.24). Корреляционные исследования между уровнем гастрина и данными Рi (ДПК) у пациентов ЯБ Ж с ХДН и ЯБ ДПК с ХДН показали наличие обратной сильной связи соответственно ($r=-0,76$, $p=0,004$ и $r=-0,9$, $p=0,000$). Корреляция между гастрином и рН у пациентов ЯБ Ж с ХДН прямая слабая ($p=0,234$), при ЯБ ДПК с ХДН прямая сильная ($r = 0,88$, $p=0,0001$). Между гастрином и КОИД связь обратная сильная ($r = -0,8$, $r = -0,9$, $p<0,01$) у больных ЯБ Ж с ХДН и ЯБ ДПК с ХДН соответственно.

У больных ЯБ желудка без ХДН уровень гастрина ($24,2 [23,5;24,9]$ пмоль/л, $p=0,0002$) выше значений контрольной группы, но ниже, чем у пациентов ЯБ Ж группы наблюдения. Связь между гастрином и КОИД обратная слабая ($r=-0,15$, $p=0,272$), гастрином и Рi ДПК обратная слабая связь ($r = -0,28$, $p=0,086$). Корреляция между гастрином и сиаловыми кислотами прямая сильная ($r=0,91$, $p<0,01$).

Таблица 24

Данные корреляции между уровнем гастрина и показателями функционального состояния желудка и ДПК у больных ЯБ

Показатели	Группа наблюдения				Группа сравнения			
	ЯБЖ		ЯБ ДПК		ЯБ Ж		ЯБ ДПК	
	Rs	P	Rs	P	Rs	P	Rs	P
Сиаловые кислоты	0,9	0,0001	0,82	0,0001	0,91	0,0001	0,76	0,0001
рН антрума	0,2	0,234	0,88	0,0001	0,3	0,122	0,1	0,437
КОИД	-0,8	0,0000	-0,9	0,0001	-0,15	0,272	-0,34	0,048
Рi желудок	0,6	0,002	0,2	0,067	0,1	0,574	0,03	0,802
Рi ДПК	-0,76	0,004	-0,9	0,000	-0,28	0,086	-0,11	0,933

Примечание: Rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, жирным шрифтом – статистическая значимость коэффициента корреляции ($p<0,05$).

У пациентов ЯБ ДПК без ХДН уровень гастрина (46,7 [46,6;46,8] пмоль/л) выше показателя контрольной группы ($p < 0,005$), но ниже значений пациентов ЯБ ДПК с ХДН (161,6 [119,7;204,3] пмоль/л) ($p < 0,01$). Корреляционные исследования между уровнем гастрина и данными Рі (ДПК) показали наличие обратной слабой связи ($r = -0,11$, $p = 0,933$). Корреляция у пациентов ЯБ ДПК без ХДН между уровнем сиаловых кислот и уровнем гастрина прямая сильная ($r = 0,76$, $p < 0,01$), связь гастрина с рН антрума прямая слабая ($r = 0,1$, $p = 0,437$) и Рі желудок прямая слабая соответственно ($r = 0,03$, $p = 0,802$).

Таким образом, нами выявлено, что роль гастрина существенна в нарушении моторной и защитной деятельности гастродуоденальной зоны. Так, у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН более выражено стимулирующее влияние гастрина на моторику желудка и тормозящее на ДПК, нарушение замыкательной функции привратника и, возможно, связанное с этим выраженное влияние на рН, чем у пациентов ЯБ без ХДН.

Инсулин. У пациентов ЯБ Ж с сопутствующей ХДН выявлено достоверное (3,3 [1,9;4,2] мкмоль/л) снижение секреции инсулина в отношении группы сравнения ($p < 0,005$), которое приближается к значениям контрольной группы ($p = 0,198$) (табл.23). У больных ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН уровень инсулина 2,89 [2,5;3,0] мкмоль/л был существенно ниже показателей ЯБ ДПК без ХДН 3,5 [3,3;4,0] мкмоль/л ($p = 0,000$) и контрольной группы ($p = 0,006$). Прямая выраженная корреляционная связь (табл.25) наблюдается между инсулином и КОИД в группе наблюдения ($p < 0,01$). При пониженном содержании инсулина в группе наблюдения отмечается увеличение содержания сиаловых кислот – при ЯБ ДПК связь обратная выраженная ($r = -0,86$, $p < 0,05$). Слабая обратная связь выявлена между уровнями инсулина и Рі желудка ($p > 0,05$). При ЯБ Ж с ХДН связь между инсулином и Рі ДПК прямая умеренная ($r = 0,42$, $p = 0,035$), при ЯБ ДПК с ХДН – прямая сильная ($r = 0,9$, $p < 0,01$).

В группе сравнения отмечается значительное повышение уровня инсулина при ЯБ желудка в отношении контрольной группы и группы наблюдения

($p < 0,005$), что, возможно, связано с повышением активности *n.vagus*. При повышенном содержании инсулина наблюдается снижение интрагастрального рН ($p < 0,005$), что можно объяснить наличием связей инсулина с эндогенными гормонами пищеварительного тракта. Отрицательная слабая корреляционная связь ($r = -0,22$, $p = 0,318$) выявлена между инсулином и сиаловыми кислотами при ЯБ ДПК без ХДН, ибо инсулин обладает анаболическим действием на слизистую гастродуоденальной зоны. Наши исследования показали, что повышенный уровень инсулина при ЯБ Ж без ХДН оказывает достоверное стимулирующее влияние на моторику ДПК ($r = 0,87$, $p < 0,01$) и тормозящее влияние на желудок ($r = -0,33$, $p = 0,041$).

Таблица 25

Данные корреляции между уровнем инсулина и показателями функционального состояния желудка и ДПК у больных ЯБ

Показатели	Группа наблюдения				Группа сравнения			
	ЯБЖ		ЯБ ДПК		ЯБ Ж		ЯБ ДПК	
	Rs	P	Rs	P	Rs	P	Rs	P
Сиаловые кислоты	-0,27	0,139	-0,86	0,000	-0,13	0,268	-0,22	0,318
рН антрума	-0,5	0,0027	-0,8	0,0003	-0,15	0,242	-0,31	0,05
КОИД	0,78	0,000	0,81	0,000	0,21	0,375	0,4	0,009
Pi желудок	-0,027	0,784	-0,07	0,625	-0,33	0,041	-0,1	0,933
Pi ДПК	0,42	0,035	0,9	0,000	0,87	0,000	0,73	0,000

Примечание: Rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмана, жирным шрифтом – статистическая значимость коэффициента корреляции ($p < 0,05$).

Таким образом, роль инсулина у пациентов ЯБ желудка и ЯБ ДПК с ХДН проявляется в положительном влиянии на слизистый барьер гастродуоденальной зоны, на полостное давление желудка и ДПК, стимулирующем влиянии моторики ДПК.

Кортизол. В нашем исследовании уровень кортизола в группе наблюдения (при ЯБ Ж – $497,4 \pm 15,97$ нмоль/л, при ЯБ ДПК – $471,8 \pm 8,35$ нмоль/л) был достоверно повышен в отношении контрольной группы ($365,3 \pm 14,28$ нмоль/л,

$p < 0,005$) и группы сравнения ($p < 0,005$) (табл. 26). При корреляционном исследовании (табл. 27) на фоне повышенной секреции кортизола, наблюдается увеличение содержания сиаловых кислот в обеих группах пациентов соответственно (сильная прямая корреляция, $p < 0,01$), что подтверждает катаболическое действие гормона на защитный слизистый барьер гастродуоденальной зоны. Возможно, также увеличение сиаловых кислот под действием кортизола происходит за счет блокирования их фермента гексозаминосинтетазы и уменьшении числа обкладочных клеток. Положительная корреляция обнаружена между уровнем кортизола и показателями секреторной функции желудка, то есть, повышение содержания кортизола сопровождается увеличением концентрации водородных ионов. Между уровнем кортизола и P_i (ДПК) в группе наблюдения при ЯБ Ж выявлена слабая обратная связь ($r = -0,13$, $p > 0,05$), при ЯБ ДПК умеренная обратная корреляция ($r = -0,48$, $p = 0,008$) что показывает тормозящее влияние адренергического гормона на моторику ДПК. В группе наблюдения нами выявлена сильная обратная связь между инсулином и КОИД ($r = -0,71$, $r = -0,87$, $p < 0,01$).

Таблица 26
Результаты исследования кортизола у пациентов ЯБ (M±σ)

Обследуемые группы			Кортизол (нмоль/л)	P	P mg
Группа наблюдения	ЯБ Ж (n= 50)	1	497,4±15,97	1-5=0,000	0.0005
	ЯБ ДПК (n=107)	2	471,8±8,35	2-4=0,001	
Группа сравнения	ЯБ Ж (n= 37)	3	418,6±1,66	3-5=0,000	
	ЯБ ДПК (n=62)	4	364,3 ±0,21	1-3=0,0005	
Контрольная группа (n=30)		5	365,3±14,28	2-5=0,000 4-5=0,992	

Примечания: признак подчиняется закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова–Смирнова), p — значение достоверности различий среди групп, определенное согласно критерию Тьюки. P mg– критерий множественного межгруппового сравнения. Жирным шрифтом– достоверность различий с поправкой Бонферрони ($p < 0,005$).

В группе сравнения при ЯБ желудка уровень кортизола ($418,6 \pm 1,66$ нмоль/л, $p = 0,000$) достоверно выше, чем в контрольной группе, но ниже, чем в группе наблюдения. При ЯБ ДПК в группе сравнения ($364,3 \pm 0,21$ нмоль/л) уровень кортизола приближается к значениям контрольной группы ($p = 0,559$) и

значительно ниже показателей пациентов ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН ($p < 0,005$). Корреляционный анализ показал между уровнями кортизола и сиаловыми кислотами однонаправленную прямую сильную связь ($r = 0,86$, $r = 0,92$, $p < 0,01$). При ЯБ ДПК в данной группе кортизол также оказывал обратную сильную связь на замыкательную функцию привратника ($r = -0,81$, $p < 0,01$). Между кортизолом и интрагастральным рН не выявлено достоверных связей. При ЯБ желудка без сопутствующей ХДН определяется прямое стимулирующее влияние на желудок ($r = 0,37$, $p = 0,024$). При ЯБ ДПК в группе сравнения между кортизолом и Рi ДПК связь обратная статистически незначимая ($p > 0,05$).

Таблица 27

Данные корреляции между уровнем кортизола и показателями функционального состояния желудка и ДПК у больных ЯБ

Показатели	Группа наблюдения				Группа сравнения			
	ЯБЖ		ЯБ ДПК		ЯБ Ж		ЯБ ДПК	
	Rs	P	Rs	P	Rs	P	Rs	P
Сиаловые кислоты	0,9	0,000	0,87	0,000	0,86	0,000	0,92	0,000
рН антрума	0,43	0,005	0,14	0,227	-0,24	0,138	-0,06	0,608
КОИД	-0,71	0,000	-0,87	0,000	-0,36	0,631	-0,81	0,000
Рi желудок	0,177	0,068	0,13	0,423	0,37	0,024	0,63	0,004
Рi ДПК	-0,13	0,878	-0,48	0,008	-0,29	0,076	-0,26	0,057

Примечание: Rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, жирным шрифтом – статистическая значимость коэффициента корреляции ($p < 0,05$).

Таким образом, кортизол при ЯБ желудка с ХДН слабее тормозит моторику ДПК, чем при ЯБ ДПК, но сильнее отрицательно сказывается на слизистом барьере гастродуоденальной зоны. Кортизол оказывает влияние на замыкательную функцию привратника у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН, причем при локализации язвы в желудке более выраженное, чем при локализации ее в ДПК. Возможно, в связи с этим связано прямое влияние кортизола на рН гастродуоденальной зоны.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО–ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИТОПРИДА ГИДРОХЛОРИДА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

5.1. Динамика клинических показателей в процессе лечения

В I подгруппе абдоминальные боли отмечали 27 (100,0 %) пациентов и во II подгруппе 30 (88,2%) пациентов. В подгруппе III – 23 (100%), в подгруппе IV – 64 (87,7%) пациента. В динамике лечения при ЯБ Ж в I подгруппе боли исчезли у 19 (70,4%) пациентов, уменьшились – у 8 (29,6%). При ЯБ ДПК во II подгруппе после лечения боль исчезла у 27 (90,0%) пациентов, уменьшилась – у 3 (10,0%) с такой же достоверностью различий, как и в I подгруппе ($\chi^2=3,51$, $p=0,061$). В подгруппе III после лечения при локализации язвы в желудке болевой синдром уменьшился у 21 (91,3 %), остался без изменений – у 2 (8,7%) пациентов, что в динамике лечения достоверно меньше, чем в I подгруппе ($\chi^2=2,67$, $p=0,000$). При локализации язвы в ДПК в подгруппе IV полностью боль прошла у 12 (18,8 %) пациентов, уменьшилась – у 49 (76,6 %), осталась без изменений – у 3 (4,7%) пациентов без достоверных отличий от подгруппы III ($\chi^2=5,24$, $p=0,073$) и значимо меньше, чем в подгруппе II ($\chi^2=84,1$, $p=0,000$). Полностью болевой синдром купировался в I ($8,8\pm 0,33$ дней) и II подгруппах ($6,7\pm 0,49$ дней) достоверно раньше, чем в подгруппах III ($14,7\pm 0,1$ дней) и IV ($11,01\pm 0,5$ дней) ($T = 5,05$, $p=0,000$ и $T= -15,7$, $p=0,000$ соответственно).

При оценке клинической эффективности проводимой терапии, обращалось внимание и на динамику диспепсических явлений (табл. 28). Так, в подгруппе I снятие болевого синдрома сопровождалось уменьшением или исчезновением диспепсических расстройств достоверно раньше, чем в III подгруппе: отрыжки на 9,1[8,2;10,1] день ($p=0,007$), изжоги – на 9,0 [7,0;9,1] день ($p=0,0006$), горечи во рту – на 6,0 [5,0;6,1] день ($p=0,0001$), тошноты – на 2,1 [2,0;3,2] день ($p=0,0001$), рвоты – на 2,0 [1,9;2,1] день ($p=0,0007$), метеоризма и нарушение стула – 9,6 [8,7;10,1] и 11,2 [9,1;12,3] дни ($p<0,01$). В подгруппе II сроки

исчезновения диспепсических симптомов происходили также достоверно раньше, чем в подгруппе IV: отрыжки на 8,0 [7,0;9,0] ($p=0,0001$), изжоги – на 7,14 [7,0;8,2] день ($p=0,0002$), горечи во рту – на 6,0 [5,0;8,0] день ($p=0,0005$), тошноты – на 3,0 [2,5;4,0] день ($p=0,0002$), рвоты – на 4,0 [3,5;5,0] день ($p=0,0003$), метеоризма и нарушение стула – 12,0 [11,0;12,5] и 12,0 [10,0;13,0] дни ($p<0,01$).

Таблица 28

Сроки исчезновения диспепсических симптомов в ходе проводимой терапии (в днях) (Me 25;75)

Диспепсические симптомы	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа	IV подгруппа	P
	ЯБ Ж (n=27)	ЯБ ДПК (n=34)	ЯБ Ж (n=23)	ЯБ ДПК (n=43)	
	1	2	3	4	
Отрыжка	9,1 [8,2;10,1]	8,0 [7,0;9,0]	10,0 [9,0;12,0]	10,0 [9,0;11,5]	P1-3=0,007 P2-4=0,0001
Изжога	9,0 [7,0;9,1]	7,14 [7,0;8,2]	9,0 [9,0;10,0]	10,0 [9,0;12,5]	P1-3=0,0006 P2-4=0,0002
Горечь во рту	6,0 [5,0;6,1]	6,0 [5,0;8,0]	11,0 [10,0;12,0]	13,0 [12,0;15,0]	P1-3=0,0001 P2-4=0,0005
Тошнота	2,1 [2,0;3,2]	3,0 [2,5;4,0]	5,0 [4,0;6,0]	7,0 [6,0;8,0]	P1-3=0,0001 P2-4=0,0002
Рвота	2,0 [1,9;2,1]	2,5 [2,0;3,0]	4,0 [3,5;5,0]	3,5 [2,5;4,5]	P1-3=0,0007 P2-4=0,0003
Метеоризм	9,6 [8,7;10,1]	10,5 [10,0;11,0]	12,0 [11,0;12,5]	13,0 [11,0;14,0]	P1-3=0,0002 P2-4=0,0007
Нарушение стула	11,2 [9,1;12,3]	12,0 [10,0;13,0]	14,0 [12,0;17,0]	16,0 [14,0;18,0]	P1-3=0,0004 P2-4=0,0006

Примечание: p — значение достоверности различий между соответствующими подгруппами (согласно критерию Манна–Уитни). Жирным шрифтом – достоверность различий ($p < 0,05$).

При объективном исследовании в ходе проводимой терапии у пациентов ЯБ желудка в I подгруппе отмечалось снижение болезненности в эпигастральной области на $12,3 \pm 0,44$ день, что значимо раньше, чем в III подгруппе ($17,7 \pm 0,96$ день) ($T=99,5$, $p=0,0000$). У пациентов ЯБ ДПК болезненность в эпигастральной области во II группе – на $9,1 \pm 0,87$ день исчезла достоверно раньше, чем в подгруппе IV ($20,9 \pm 0,45$ день) ($T=71,5$, $p=0,0000$).

Симптом Менделя был положительным в I подгруппе у 14 (51,9%) пациентов, после лечения достоверно снизился до 6 (22,2%) ($\chi^2=5,087$, $p=0,024$). Во II подгруппе положительный симптом Менделя статистически значимо снизился с 58,8% (20) до 20,6% (7) ($\chi^2=10,3$, $p=0,001$). В III подгруппе симптом Менделя снизился незначительно – с 39,1% (9) до 26,1% (6) ($\chi^2=0,890$, $p=0,345$). В подгруппе IV симптом Менделя был положительным у 38 (52,1%) пациентов ЯБ ДПК, после лечения наблюдается статистически незначимое снижение до 31 пациента (42,5%) ($\chi^2=1,34$, $p=0,246$). Симптом Менделя исчез у пациентов ЯБ Ж в I подгруппы на 10 [9;13,0] день, что достоверно раньше, чем в подгруппе III –19,0 [14,0;24,0] день ($U=51,0$, $p=0,00003$). При ЯБ ДПК во II подгруппе симптом Менделя стал отрицательным на 11,0 [10,0;13,0] день против IV подгруппы, где симптом исчез достоверно позже – на 22 [17,0;25,0] день ($p=0,006$).

Болезненность в зоне Шоффара после лечения исчезла у 25 (92,6%) и 25 (73,5%) пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК I и II подгрупп ($\chi^2=3,7$, $p=0,054$), у 18 (78,3%), 60 (82,2%) пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК III и IV подгрупп соответственно ($\chi^2=0,177$, $p=0,674$). При сравнении I и III подгрупп достоверных различий не выявлено ($\chi^2=2,119$, $p=0,145$).

Проведенная комплексная терапия отчетливо снижала болезненность в пилородуоденальной точке, выявляемое у ряда пациентов. Болезненность в пилородуоденальной точке до лечения в I подгруппе была у 9 (33,3%) пациентов, в ходе проводимой терапии осталась только у 2 (7,4%) ($\chi^2=5,59$, $p=0,018$). Во II подгруппе болезненность в пилородуоденальной точке была у 15 (44,1%) пациентов, после лечения снизилась до 9 (26,5%) ($\chi^2=2,32$, $p=0,128$). В подгруппе III болезненность в пилородуоденальной точке на фоне проводимого лечения осталась на том же уровне у 5 (21,7%). В IV подгруппе статистически незначимо уменьшилась с 19 (26,0%) до 13 (40,6%) ($\chi^2=1,44$, $p=0,230$).

Таким образом, использование итоприда гидрохлорида в составе комплексной терапии пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН превосходит в устранении (или уменьшении) болевого и диспепсического синдромов в сравнении с больными, получавшими лишь традиционное лечение.

5.2. Оценка личностной и ситуативной тревожности, качества жизни

После проводимой терапии (табл. 29) у пациентов в подгруппах I, II выявлено достоверное ($p=0,0021$ и $p=0,0011$ соответственно) снижение СТ. ЛТ в I, II, III подгруппах снизилось достоверно в отношении исходной группы, кроме подгруппы IV ($p=0,064$). Снижение уровней ЛТ и СТ в обследуемых группах обусловлено как терапевтическим эффектом итоприда гидрохлорида в составе комплексного лечения, так и изменением обстановки вокруг пациента, связанной с пребыванием в стационаре и уменьшением болевого и диспепсического симптомов.

Таблица 29

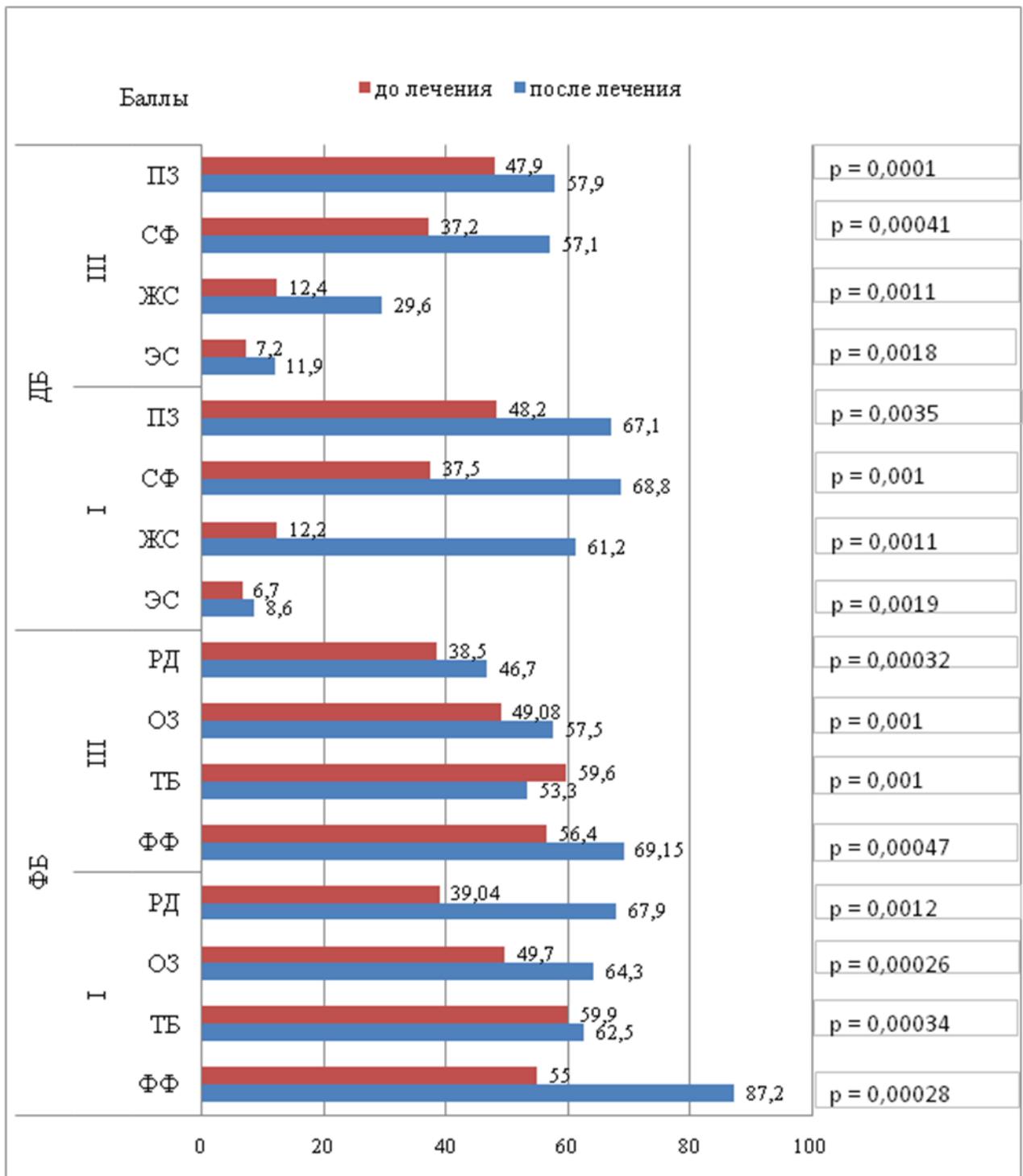
Уровни ЛТ и СТ у пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК в группах наблюдения и сравнения (Me [25%;75%])

Обследуемые группы	СТ (баллы)		ЛТ (баллы)		Рст	Рлт
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
I подгруппа (n=27)	46,0 [44,0;50]	26,4 [23,9;29,2]	55,0 [53,0;60,0]	53,5 [42,6;57,4]	0,0021	0,003
II подгруппа (n=34)	44,0 [40,7;46,0]	35,2 (31,0;39,0)	46,0 [44,7;50]	31,4 [29,9;34,2]	0,0011	0,001
III подгруппа (n=23)	48,0 [47,0;50,0]	38,2 [34,5;40,5]	58,0 [55,0;60,0]	51,5 [45,9;57,9]	0,0006	0,001
IV подгруппа (n=40)	44,1 [39,5;46,9]	31,2 [29,3;33,7]	47,0 [44,0;50,0]	45,5 [40,7;49,8]	0,003	0,064

Примечание: Рст – значение достоверности различий СТ в подгруппах до– и после лечения, Рлт – достоверность различий ЛТ в подгруппах до–и после лечения (согласно критерию Вилкоксона). Жирным шрифтом– достоверные различия ($p<0,05$).

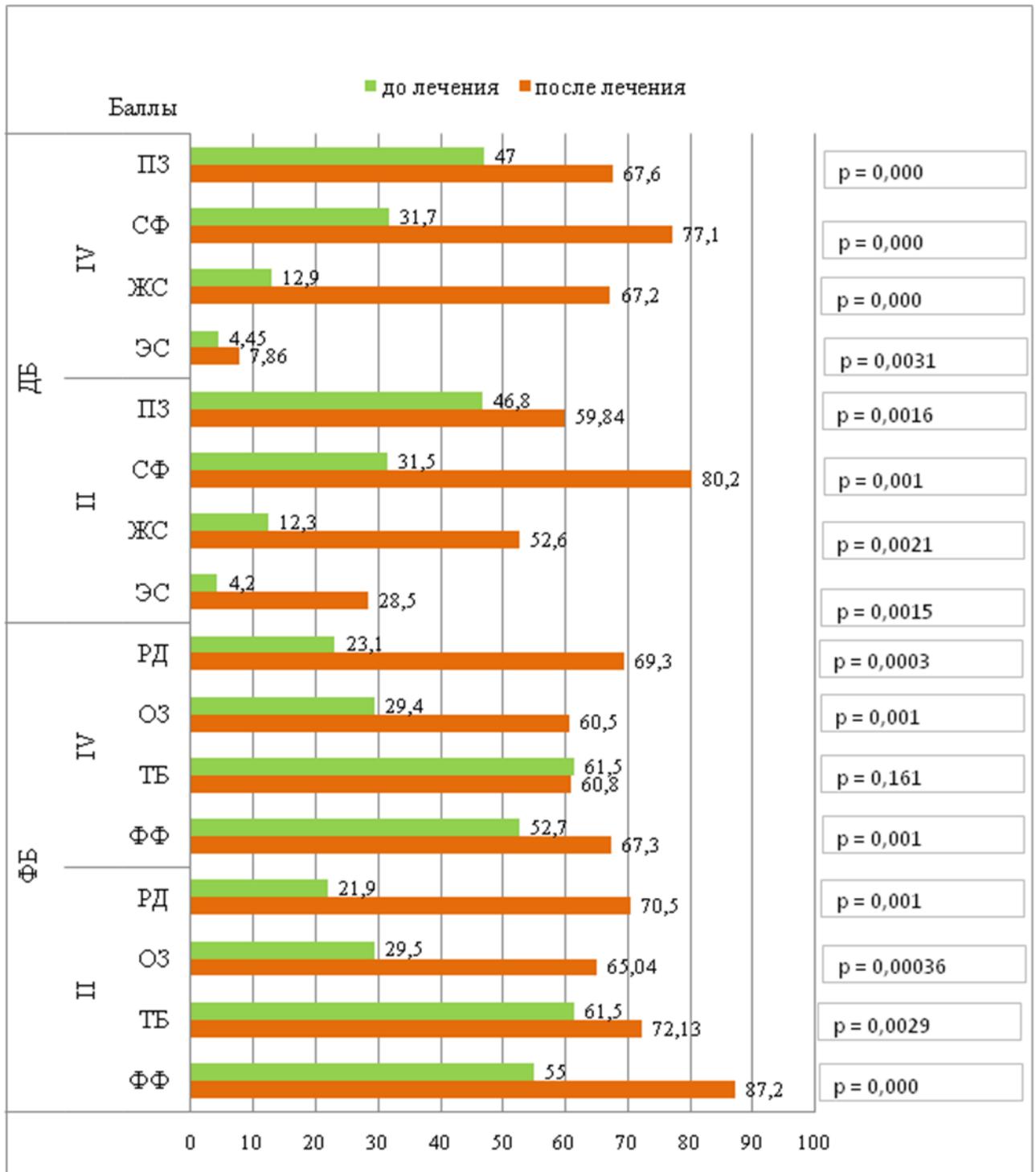
Параметры качества жизни (рис. 2, рис. 3), характеризующие физическое и душевное благополучие, после проведенной терапии во всех подгруппах достоверно улучшились по всем параметрам в отличии от подгруппы IV, в которой качество жизни по шкале телесной боли изменилось незначительно ($p=0,161$). Достоверные изменения по шкале ТБ показывают то, что болевые

ощущения стали оказывать меньшее влияние на повседневное функционирование во всех социальных проявлениях.



Примечание: P – значение достоверности различий показателя до и после лечения (согласно парному T -критерию). Достоверность различий при $p < 0,05$.

Рисунок 2. Параметры качества жизни пациентов ЯБ Ж с сопутствующей ХДН в динамике лечения ($M \pm \sigma$) (баллы)



Примечание: P– значение достоверности различий показателя до и после лечения (согласно парному T–критерию). Достоверность различий при $p < 0,05$.

Рисунок 3. Параметры качества жизни пациентов ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН в динамике лечения ($M \pm \sigma$) (баллы)

Положительная динамика по шкале физическое функционирование ($p < 0,005$) указывает на снижение степени ограничения выполнения физической работы и влияния физического состояния на ролевую деятельность и социальное функционирование.

Выражено увеличилось показатели шкал, характеризующие оценку своего здоровья, что позволяет оценить данное направление в лечении как перспективное. Рост показателей по шкалам "эмоциональное состояние" отражают эмоционально-настроенческое состояние пациента, снижение тревожности, играющих немаловажную роль в патогенезе ЯБ. Отмечено достоверное повышение психологического компонента здоровья в 4 подгруппах. Следовательно, в результате проведенной терапии и устранения либо уменьшения выраженности диспепсических симптомов, отмечается положительная динамика в форме снижения ограничения жизнедеятельности во всех ее проявлениях по причине здоровья.

Таким образом, достигнуты достоверные сдвиги в сторону улучшения КЖ у пациентов с ЯБ с сопутствующей ХДН после проведенного дифференцированного лечения.

5.3. Оценка кислотообразующей функции желудка и замыкательной функции привратника в динамике лечения пациентов

Нами выявлены особенности изменения рН у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН после лечения (табл. 30). В I подгруппе до лечения было выявлено снижение рН в антруме – 2,7 [2,3;3,9]. Уровень рН луковицы ДПК составлял 5,5 [4,8;5,9], что указывало на ацидификацию интрадуоденальной среды. После лечения у пациентов ЯБ Ж в I подгруппе рН в желудке достоверно повысился 4,8 [4,6;5,0] ($p = 0,0002$) и достиг уровня контрольной группы 4,7 [4,47;4,9] ($p = 0,31$). Это мы связываем с тем, что использование итотрида гидрохлорида устраняет ощелачивающее действие ДГР на рН в желудке и ДПК.

При ЯБ ДПК в подгруппах II и IV уровень рН в желудке 5,3[4,6;7,0] и 5,8 [4,3;6,9] соответственно были выше показателей контрольной группы, в ДПК (4,3

[3,5;5,4] и 4,3 [3,75;5,3] соответственно) ниже показателя, полученного в контрольной группе. После проведенной терапии у пациентов ЯБ ДПК во II подгруппе отмечается достоверное снижение уровня рН в антральном отделе желудка 3,8 [2,8;4,7] ($p=0,0003$) и луковице ДПК 5,9 [5,1;6,6] ($p=0,0001$) в отношении исходного уровня. Это мы связываем с восстановлением замыкательной функции привратника в подгруппе II. В IV подгруппе также наблюдается достоверное изменение интрагастрального 1,4 [0,9;1,7] ($p=0,0006$) и интрадуоденального рН 4,8 [4,7;5,0] ($p=0,007$), что, возможно, связано с использованием антисекреторной терапии. В подгруппе III достоверных сдвигов интрагастрального 3,2 [2,9;3,3] ($p=0,289$) и интрадуоденального рН 5,7 [5,5;6,0] ($p=0,190$) до и после лечения не выявлено, что, возможно, связано с сохранением ощелачивающего действия ДГР.

В качестве иллюстрации приводим следующий клинический пример:

Пациент Л., 56 лет, наблюдавшегося в 8 ГКБ (история болезни № 4983/13). Поступил в стационар с жалобами на постоянное чувство горечи по утрам, изжогу, периодически рвоту желчью при нарушении диеты, ноющие боли в эпигастральной области натощак. Подобные жалобы беспокоили пациента в течение 3-х лет, возникли после стрессовой ситуации, тогда же по ФГДС впервые выявлена язва ДПК в стадии обострения. ДГР. Прошел курс эрадикационной противоязвенной терапии, но через некоторое время вновь появились вышеуказанные диспепсические жалобы и множественные эрозивно-язвенные дефекты желудка и ДПК.

При объективном исследовании: конституция астеническая, кожные покровы физиологической окраски, язык обложен желтоватым налетом у корня. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы особенностей не выявлено. При пальпации живот мягкий, болезненный в эпигастральной области и пилорoduоденальной точке. Отделы толстого кишечника безболезненные, большая кривизна желудка на 1 см ниже пупка, болезненна. Печень по краю реберной дуги, пузырьные симптомы отрицательные. Зона Шоффара безболезненная.

ФГС: Недостаточность кардии. Катаральный рефлюкс-эзофагит. Поверхностный гастрит в стадии обострения. Эрозивный бульбит. Рубцово-язвенная деформация ДПК. Дуодено-гастральный рефлюкс. Тест на НР-отрицательный.

Биохимия крови: АЛТ-22 ед/л, АСТ-17 ед/л, общий билирубин-9,8 ммоль/л, амилаза-105,4 ед/л, кортизол- 472 нмоль/л, инсулин-2,9 мкмоль/л, гастрин- 37,4 пмоль/л. Качественная реакция на наличие желчных кислот в желудочном соке-положительная. Содержание сиаловых кислот в желудочном соке-3,72 ммоль/л.

КОИД = 1,29.

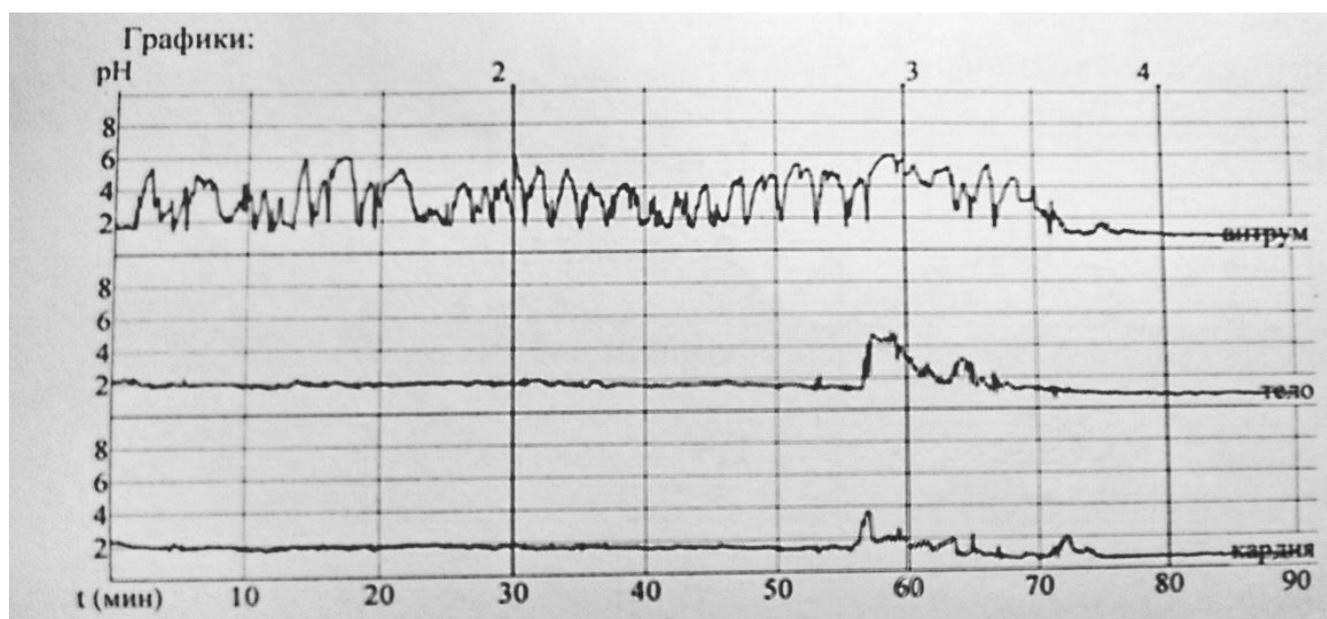
Таблица 30

Показатели рН–метрии у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН после лечения (Ме [25;75])

Показатели	I подгруппа (n=25)		II подгруппа (n=34)		III подгруппа (n=23)		IV подгруппа (n=43)		Контрольная группа
	До лечения 1	После лечения 2	До лечения 3	После лечения 4	До лечения 5	После лечения 6	До лечения 7	После лечения 8	
Антральный отдел желудка	2,7 [2,3;3,9]	4,8 [4,6;5,0]	5,3 [4,6;7,0]	3,8 [2,8;4,7]	3,0 [2,8;4,0]	3,2 [2,9;3,3]	5,8 [4,3;6,9]	1,4 [0,9;1,7]	4,7 [4,5;4,9]
P*	0,0002		0,0003		0,289		0,0006		
p	P 2–9=0,31 P 2–6=0,001		P 3–7=0,992 P4–9=0,001 P 4–8=0,001		P 6–9=0,00004 Pmg =0,0000		P 8–9=0,0005		
Луковица ДПК	5,5 [4,8;5,9]	6,4 [6,2;6,5]	4,3 [3,5;5,4]	5,9 [5,1;6,6]	5,4 [4,7;6,2]	5,7 [5,5;6,0]	4,3 [3,75;5,3]	4,8 [4,7;5,0]	
P#	0,0002		0,0001		0,190		0,007		6,5 [6,3;6,8]
p	P2–6=0,0006 p 2–9=0,059 P 1–5=0,907		P4–8=0,001 P 3–7=0,939 p4–9=0,005		P 6–9=0,0002 Pmg =0,000		P 8–9=0,0001		

Примечание: P*–значение достоверности различий рН антрального отдела желудка в группах до и после лечения (согласно критерию Вилкоксона), P#–достоверность различий рН луковицы ДПК в группах до и после лечения (согласно критерию Вилкоксона), ($p < 0,05$). P tg –значение достоверности множественного межгруппового сравнения между группами после лечения (согласно критерию Краскала–Уоллиса с последующим попарным сравнением (p) с использованием критерия Манна–Уитни). Жирным шрифтом–достоверность различий с использованием поправки Бонферрони ($p < 0,005$).

На фотографии 18 представлена рН–грамма пациента Л. на аппарате Гастроскан –5М. До приема препарата натошак в теле желудка выявлена нормаацидность и продолжительные выраженные ДГР в антральном отделе желудка (ДГР определяется как увеличение рН выше 5,0, не связанное с приемом пищи). С 60 по 70 минуте латентный период. На 70–й минуте начало действия препарата, на фоне которого происходит уменьшение и исчезновение ДГР. Видно, как в процессе восстановления моторики снижается рН, что, возможно, связано с прекращением ощелачивающего действия желчи на желудочный сок.



Фотография 18. Влияние итоприда гидрохлорида на рН– грамму желудка.

Таким образом, использование итоприда гидрохлорида координирует кислотообразующую функцию желудка у пациентов ЯБ Ж и ДПК с сопутствующей ХДН.

При полостной манометрии (табл. 31) выявлено, что в четырех подгруппах пациентов до лечения наблюдается повышение интрагастрального и интрадуоденального давления. Коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному, отражающий замыкательную функцию привратника, при ЯБ Ж и ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН был снижен в отношении контрольной группы. При использовании итоприда гидрохлорида в

лечении пациентов I, II подгрупп отмечено на фоне достоверного снижения интрагастрального $69,7 [67,8;71,9]$, $p=0,0006$ и $117,0 [114;125,2]$, $p=0,001$ соответственно и интрадуоденального давления $123,0 [106,6;128,8]$ и $p=0,002$, $117,7 [109,2;127,0]$, $p=0,005$ соответственно восстановление замыкательной функции привратника $1,6 [1,2;2,2]$, $p=0,001$ и $1,55 [1,17;1,8]$, $p=0,0001$. После лечения пациентов подгрупп III и IV значимых изменений со стороны коэффициента отношения интрадуоденального давления к интрагастральному не выявлено $1,4 [0,7;2,6]$, $p=0,287$ и $1,3 [1,1;1,5]$, $p=0,114$ соответственно. После лечения пациентов в I, II подгруппах показатели интрагастрального ($p=0,351$, $p=0,404$ соответственно) и интрадуоденального ($p=0,488$, $p=0,930$ соответственно) давления, КОИД ($p=0,419$, $p=0,658$ соответственно) приблизились к значениям контрольной группы, в III и IV подгруппах сохранились достоверные различия в отношении здоровых лиц ($p<0,005$).

Таким образом, проводимая комплексная терапия с использованием итоприда гидрохлорида оказывает позитивный эффект на функциональное состояние гастродуоденальной зоны за счет восстановления замыкательной функции привратника.

Таблица 31

Показатели интрагастрального и интрадуоденального давления в динамике лечения пациентов язвенной болезнью с сопутствующей ХДН (Ме [25;75])

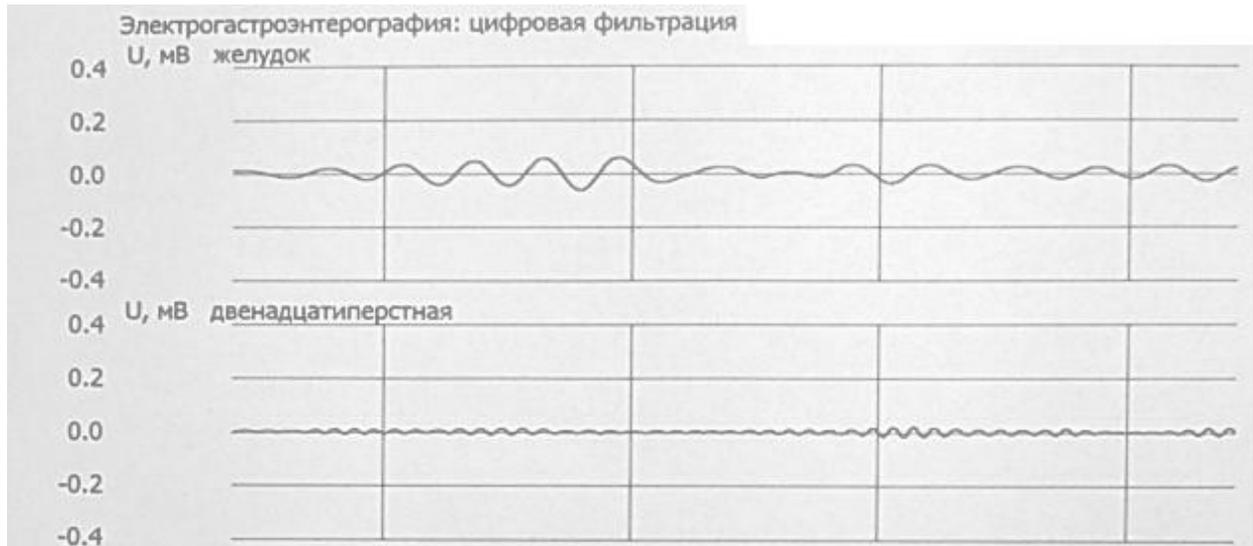
Подгруппа			Интрагастральное давление (мм.вод.ст)	P#	Интрадуоденальное давление (мм. вод. ст)	P#	Коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному	P#
I подгруппа (n=27)	До лечения	1	140,0 [138,0;141]	0,0006	168,0 [167;173,0]	0,002	1,21 [1,18;1,25]	0,001
	После лечения	2	69,7 [67,8;71,9]		123,0 [106,6;128,8]		1,6 [1,2;2,2]	
II подгруппа (n=34)	До лечения	3	117,0 [114;125,2]	0,001	150,0 [148,7;153,0]	0,005	1,28 [1,18;1,3]	0,001
	После лечения	4	72,7 [64,0;78,3]		117,7 [109,2;127,0]		1,55 [1,17;1,8]	
III подгруппа (n=23)	До лечения	5	140 [138;141]	0,014	167 [165;171]	0,0021	1,2 [1,18;1,21]	0,287
	После лечения	6	111,5 [98,8;124,7]		139,3 [130,5;154,7]		1,4 [0,7;2,6]	
IV подгруппа (n=41)	До лечения	7	119,0 [114,0;127,0]	0,001	150 [148;152]	0,0017	1,26 [1,19;1,32]	0,114
	После лечения	8	102,3 [92,3;108,6]		129,6 [119,9;141,6]		1,3 [1,1;1,5]	
Контрольная группа (n=30)			70,6 [67;74,8]	P2-9=0,351 P4-9=0,404 P6-9=0,0005 P8-9=0,0001 P2-6=0,0008 P4-8=0,0021 P mg =0,0000	116,4 [111,9;124]	P2-9=0,488 P4-9=0,930 P6-9=0,0002 P8-9=0,0003 P2-6=0,001 P4-8=0,0017 P mg =0,000	1,7 [1,0;2,4]	P2-9=0,619 P4-9=0,458 P6-9=0,221 P8-9=0,004 P2-6=0,349 P4-8=0,002 P mg =0,000

Примечание: P#– значение достоверности различий показателя до и после лечения (согласно критерию Вилкоксона). Жирным шрифтом– достоверность различий ($p < 0,05$). P mg – критерий множественных межгрупповых сравнений после лечения (использован критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением согласно критерию Манна–Уитни, значение достоверности различий с поправкой Бонферрони, $p < 0,005$).

5.4. Оценка моторной активности желудка и двенадцатиперстной кишки

У пациентов ЯБ Ж с сопутствующей ХДН (табл. 32) до лечения натошак отмечались брадикастрия и гипертония желудка, а после приема пищи показатели электрической активности желудка по частоте и по амплитуде незначимо снижались. Со стороны ДПК выявлена гиперкинезия и гипертония натошак, постпрандиально частота ее статистически значимо снижается по сравнению с тощачовым исследованием. В подгруппе I у пациентов ЯБ Ж в результате лечения натошак выявлен значимый сдвиг с формированием нормогастрии ($2,62 \pm 0,21$, $p=0,0003$) и нормотонии ($0,28 \pm 0,01$, $p=0,0001$), со стороны ДПК нормокинезией ($8,84 \pm 0,05$, $p=0,0001$), нормотонией ($0,2 \pm 0,021$, $p=0,0002$). По данным Гастроскан–ГЭМ на фотографии 19 А показано снижение амплитуды волн электрической активности желудка и ДПК. ДГР не выявляется, поскольку повышение электрической активности на частотах желудка происходит раньше, чем на частотах ДПК. На фотографии 19 Б показано, что у пациентов ЯБ Ж с сопутствующей ХДН постпрандиально наблюдается повышение электрической активности на частотах ДПК выше, чем натошак. Ответ Ж на пищевую стимуляцию адекватный, длительностью $13,8 \pm 2,1$ минут, проявился ответ на стимуляцию по ДПК в виде повышения электрической активности на $16,3 \pm 1,7$ минуте исследования. Постпрандиально коэффициент отношения мощностей P_i/P_s (%) (табл. 33) по желудку достоверно снизился ($25,21 \pm 9,51$, $p < 0,005$), по ДПК достоверно повысился ($1,9 \pm 0,81$, $p < 0,005$). Коэффициент ритмичности желудка (Kritm) ($4,5 \pm 0,83$, $p=0,0001$) и ДПК ($0,81 \pm 0,21$, $p=0,015$) постпрандиально приблизился к значениям контрольной группы ($p=0,602$, $p=0,128$ соответственно), что также свидетельствует о нормокинезии ДПК. На фотографии 20 по трехмерному графику спектра сигнала отмечается повышение амплитуды желудка и ДПК постпрандиально.

А



Б



Фотография 19. Электрическая активность Ж и ДПК у пациентов ЯБ Ж в подгруппе I после лечения: А – натощак, Б – после пищевой стимуляции.

Таблица 32

Динамика показателей электрической активности желудка и ДПК в динамике лечения пациентов ЯБ желудка с сопутствующей ХДН по данным ЭГГ (M±σ)

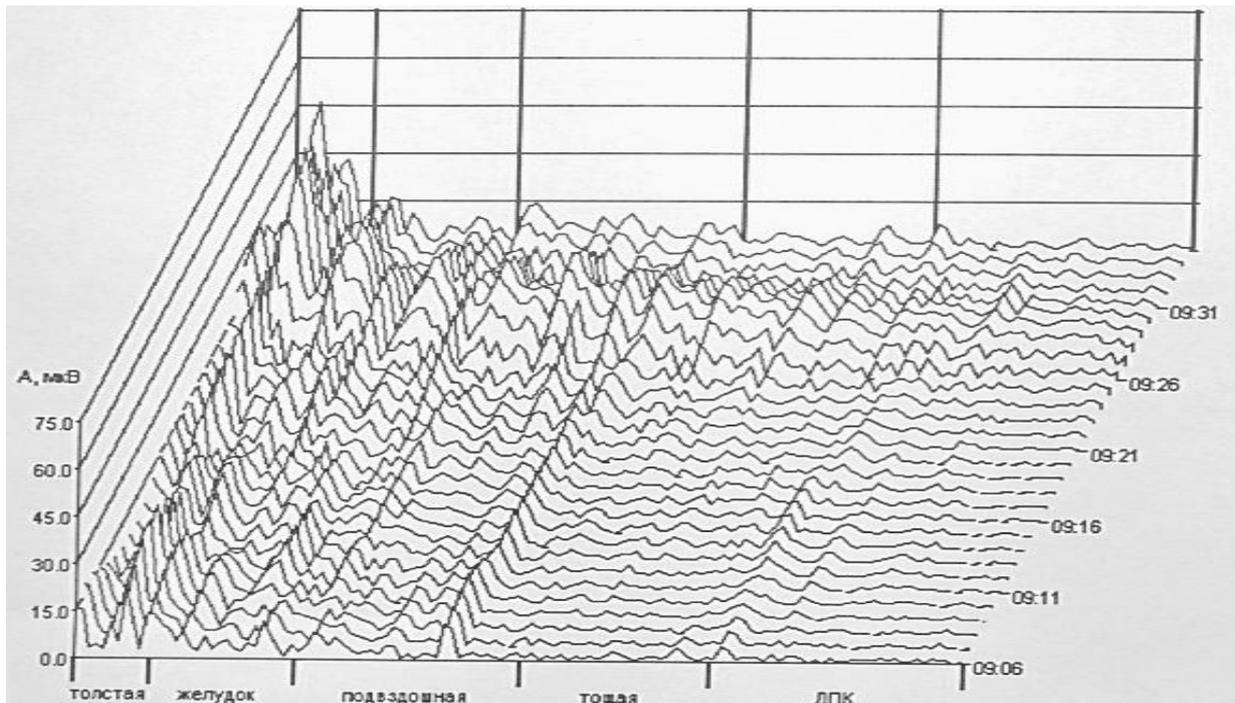
Показатели		Желудок		P I	P III	ДПК		P I	P III
		Пациенты I подгруппа (n=27)	Пациенты III подгруппа (n=23)			Пациенты I подгруппа (n=27)	Пациенты III подгруппа (n=23)		
		До лечения							
Натошак	Частота (цикл/мин)	1,95±0,25	1,93±0,23	0,003	0,533	10,2±0,25	10,3±0,17	0,000	0,000
	P	0,313	0,533			0,0000	0,000		
	Амплитуда (мВ)	0,44±0,12	0,46±0,09	0,0001	0,006	0,32±0,01	0,35±0,08	0,000	0,000
	P	0,585	0,704			0,000	0,0000		
После приема пищи	Частота (цикл/мин)	1,8±0,14	1,9±0,13	0,0001	0,000	5,15±0,26	5,16±0,23	0,0002	0,000
	Амплитуда (мВ)	0,42±0,08	0,44±0,1	0,010	0,027	0,23±0,05	0,23±0,06	0,010	0,262
После лечения									
Натошак	Частота (цикл/мин)	2,62±0,21	1,8±0,27	P (1-3) =0,000		8,84±0,5	8,9±0,19	P (1-3) =0,731	
	p	0,000	0,000			0,230	0,062		
	Амплитуда (мВ)	0,28±0,01	0,37±0,05	P (1-3) =0,001		0,2±0,021	0,18±0,09	P (1-3) =0,242	
	p	0,001	0,922			0,071	0,709		
После приема пищи	Частота (цикл/мин)	4,55±0,18	4,8±0,05	P (1-3) =0,184		9,05±0,56	9,1±0,33	P (1-3) =0,321	
	Амплитуда (мВ)	0,31±0,01	0,38±0,09	P (1-3) =0,590		0,22±0,051	0,19±0,13	P (1-3) =0,418	

Примечание: P I, P III – значение достоверности различий внутри соответствующих подгрупп до лечения и после лечения (согласно парному T–критерию), P – значение достоверности различий амплитуды и частоты натошак и постпрандиально в соответствующих подгруппах (согласно парному T–критерию), p (1-3)– значение достоверности различий между соответствующими подгруппами после лечения. Жирным шрифтом достоверность различий (p<0,05)

Динамика показателей электрической активности желудка и ДПК у пациентов ЯБ Ж в подгруппе I по данным Гастроскан-ГЭМ в процессе лечения (M±б)

Показатели	Гастродуоденальная зона	Натощак		P*	Постпрандиально		P #
		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Pi/Ps (%)	Желудок	52,9±3,23	25,13±6,17	0,000	33,0±4,63	25,21±9,51	0,001
	ДПК	16,9±2,64	1,9±0,61	0,000	0,9±0,02	25,21±9,51	0,0001
Pi/P (i+1)	Отношение Ж/ДПК	80,6±1,27	11,02±4,7	0,002	18,7±4,58	10,34±3,11	0,0000
Kritm	Желудок	45,5±4,07	4,6±1,45	0,000	26,2±4,95	4,5±0,83	0,00004
	ДПК	3,9±1,33	0,87±0,39	0,000	0,93±0,09	0,81±0,21	0,015

Примечание: p – значение достоверности различий между соответствующими показателями до- и после лечения натощак (согласно парному T-критерию). p# – значение достоверности различий между соответствующими показателями до- и после лечения постпрандиально (согласно парному T-критерию). Жирным шрифтом – достоверные различия (p < 0.05).*



Фотография 20. Трехмерный график спектра сигнала при ЯБ Ж у пациентов подгруппы I в процессе лечения.

В подгруппе III у пациентов ЯБ Ж с ХДН после лечения отмечается лишь тенденция к улучшению электрической активности гастродуоденальной зоны натошак (табл. 32). Постпрандиально коэффициент отношения мощностей (P_i/P_s (%))= $85,3\pm 9,09$) и $Kritm$ желудок $51,5\pm 6,77$, по ДПК – $4,3\pm 2,55$ также свидетельствует о гипертонической дискинезии ДПК (табл. 34).

Таблица 34

Динамика показателей электрической активности желудка и ДПК у пациентов ЯБ Ж в подгруппе III по данным Гастроскан–ГЭМ в процессе лечения ($M\pm\sigma$)

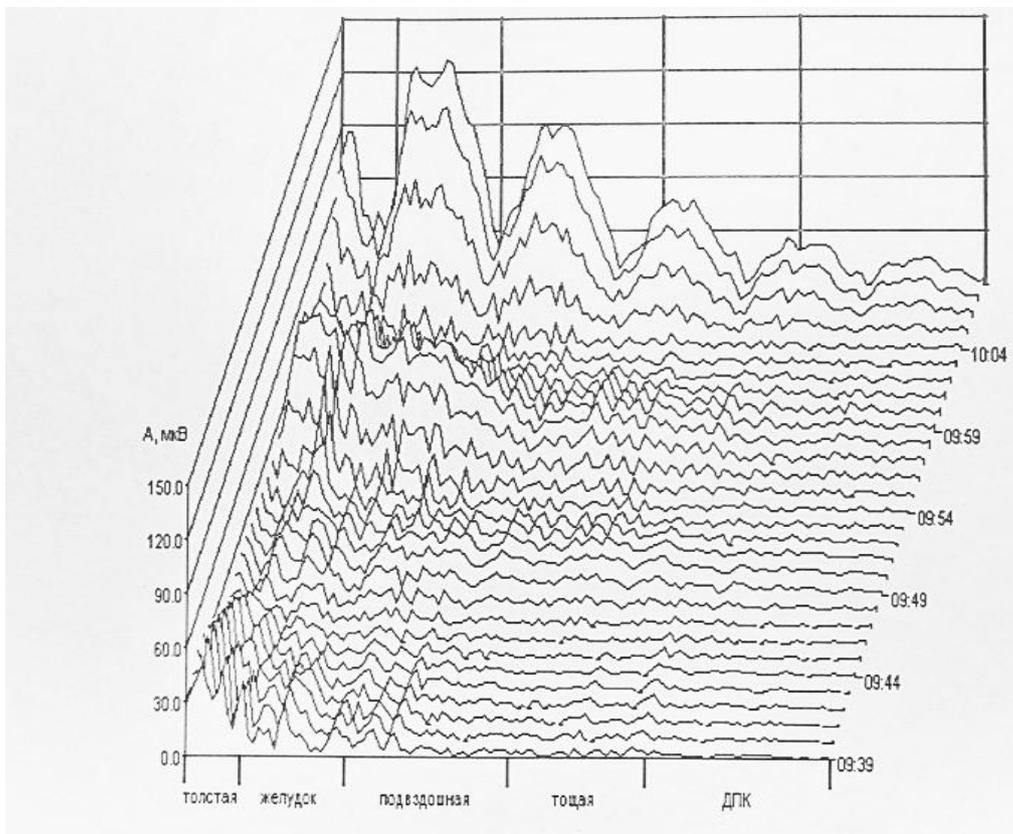
Показатели	Гастродуоденальная зона	Натошак		P*	Постпрандиально		P#
		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Pi/Ps (%)	Желудок	51,8±3,04	52,7±2,6	0,704	34,2±4,07	48,3±6,2	0,0001
	ДПК	16,8±3,28	19,06±6,7	0,073	0,8±0,09	0,6±0,08	0,0001
Pi/P(i+1)	Отношение Ж/ДПК	81,5±4,98	26,3±7,34	0,0001	17,8±5,44	85,3 ±9,09	0,000
Kritm	Желудок	46,5±3,24	43,2±7,18	0,291	29,2±5,05	51,5±6,77	0,0001
	ДПК	3,9±0,32	4,1±2,19	0,773	0,91±0,11	4,3±2,55	0,001

Примечание: p– значение достоверности различий между соответствующими показателями до– и после лечения натошак (согласно парному T–критерию), p#–значение достоверности различий между соответствующими показателями до– и после лечения постпрандиально (согласно парному T–критерию). Жирным шрифтом– достоверные различия ($p<0.05$).*

У пациентов ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН сокращения волн желудка натошак соответствовали гипертонии ($0,42\pm 0,1$ мВ). Электрическая активность ДПК натошак соответствовала гиперкинетическому и гипертоническому типу кривой. После приема пищи наблюдалось снижение частоты сокращения волн желудка ($2,16\pm 0,22$ цикл/мин) и ДПК ($8,62 \pm 0,72$ цикл/мин) (табл. 35). На фоне лечения у пациентов ЯБ ДПК с ХДН (фотография 22 А) натошак в подгруппе II отмечается достоверный сдвиг до нормогастрии $2,7\pm 0,29$ и нормотонии $0,26\pm 0,047$, со стороны ДПК– нормокинезия $9,02\pm 0,08$ и нормотония $0,20\pm 0,03$, постпрандиально (фотография 22 Б) частота и амплитуда со стороны Ж соответствовали нормотоническому типу кривой. Со стороны ДПК частота волн

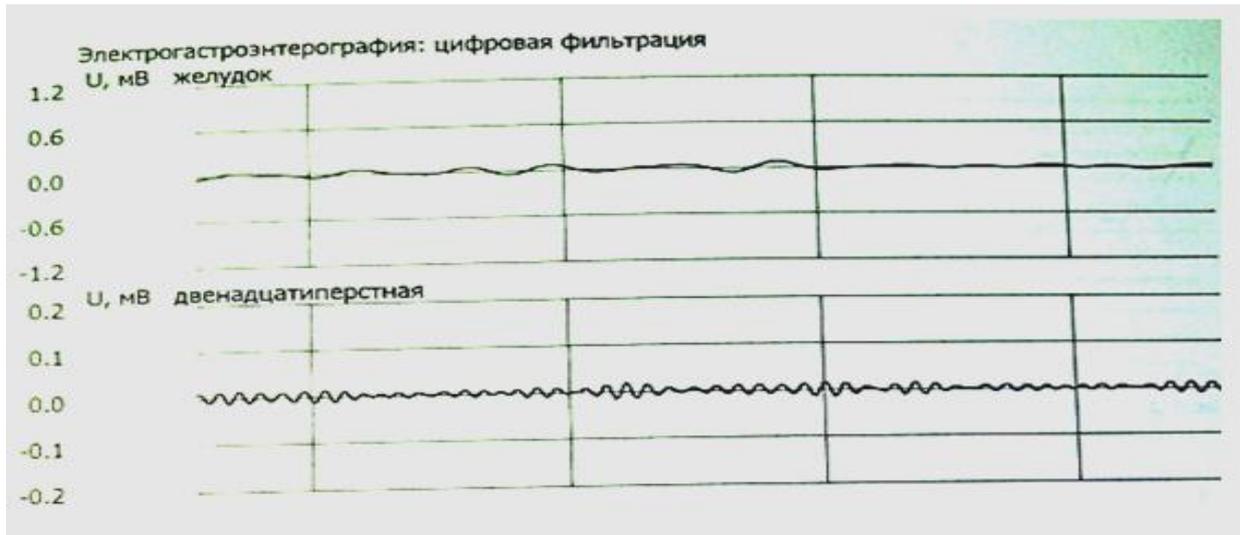
постпрандиально увеличивается в 1,1 раза, амплитуда в 1,7 раз, ответ на пищевую стимуляцию начинался на $15,1 \pm 0,24$ минуте. Коэффициент ритмичности желудка ($4,7 \pm 1,81$) и ДПК ($0,9 \pm 0,29$) постпрандиально стал соответствовать значениям онтрольной группы ($p=0,834$, $p=0,851$ соответственно) как показатель восстановления координации работы между желудком и ДПК (табл. 36). По рис. 21 видно снижение амплитуды волн сокращения желудка после пищевой стимуляции и повышение волн ДПК.

В подгруппе IV у пациентов ЯБ ДПК с ХДН (табл. 35, 37) после лечения несмотря на достоверный положительный сдвиг показателей электрической активности желудка и ДПК ($p < 0,05$), сохраняется дискинезия ДПК по гиперкинетическому типу.

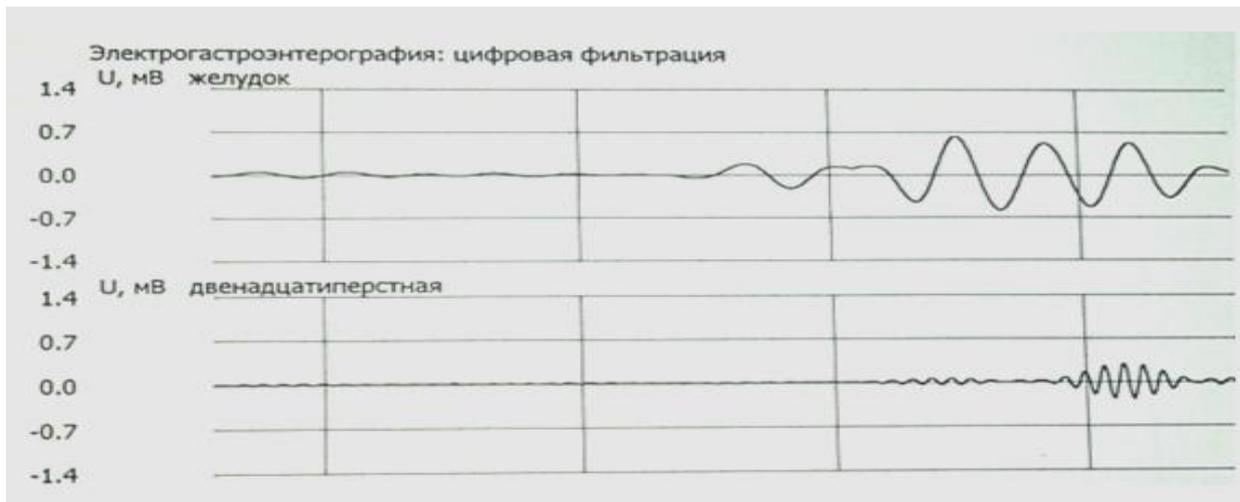


Фотография 21. Трёхмерный график спектра сигнала при ЯБ ДПК у пациентов подгруппы II в процессе лечения.

А



Б



Фотография 22. Электрическая активность Ж и ДПК у пациентов ЯБ ДПК в подгруппе II после лечения: А – натощак, Б – после пищевой стимуляции.

Таблица 35

Показатели электрической активности желудка и ДПК в динамике лечения пациентов ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН по данным ЭГГ (M±σ)

Показатели		Желудок		PII	PIV	ДПК		PII	PIV
		Пациенты ЯБ ДПК подгруппа II (n=34)	Пациенты ЯБ ДПК подгруппа IV (n=43)			Пациенты ЯБ ДПК подгруппа II (n=34)	Пациенты ЯБ ДПК IV подгруппы (n=43)		
До лечения									
Натошак	Частота цикл/мин	3,5±0,17	3,44±0,17	0,000	0,0001	13,03±1,47	13,5±1,49	0,000	0,000
	P	0,000	0,000			0,000	0,000		
	Амплитуда (мВ)	0,42±0,1	0,39±0,1	0,0021	0,002	0,22±0,079	0,23±0,07	0,543	0,007
	P	0,000	0,004			0,009	0,043		
После приема пищи	Частота (цикл/мин)	2,16±0,22	2,22±0,23	0,0001	0,00005	8,62 ± 0,72	8,7±0,74	0,0001	0,0002
	Амплитуда (мВ)	0,51±0,12	0,52±0,11	0,000	0,0003	0,17±0,10	0,19±0,012	0,003	0,00004
После лечения									
Натошак	Частота (цикл/мин)	2,7±0,29	2,68±0,03	P (2-4)=0,351		9,02±0,08	7,07±1,05	P (2-4)=0,000	
	P	0,000	0,0001			0,000	0,303		
	Амплитуда (мВ)	0,26±0,047	0,27±0,005	P (2-4)=0,226		0,20±0,03	0,20±0,01	P (2-4)=0,336	
	P	0,00001	0,00002			0,301	0,007		
После приема пищи	Частота (цикл/мин)	4,1±0,07	3,1±0,06	P (2-4)= 0,001		9,21±0,02	7,2±0,24	P (2-4)= 0,0001	
	Амплитуда (мВ)	0,30±0,02	0,43±0,09	P (2-4)= 0,005		0,23±0,06	0,25±0,05	P (2-4)=0,487	

Примечание: PII, PIV – значение достоверности различий внутри соответствующих подгрупп до лечения и после лечения (согласно парному T–критерию), p– значение достоверности различий в подгруппе натошак и постпрандиально (согласно парному T–критерию), p (2–4)– значение достоверности различий между II и IV подгруппами после лечения (согласно критерию Стьюдента). Жирным шрифтом– достоверные различия (p<0.05).

Таблица 36

Показатели электрической активности желудка и ДПК у пациентов ЯБ ДПК в подгруппе II по данным Гастроскан–ГЭМ после лечения (M±σ)

Показатели	Гастродуоденальная зона	Натощак		P*	Постпрандиально		P#
		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Pi/Ps (%)	Желудок	12,7±2,98	20,0±5,47	0,0001	46,6±5,18	21,7 ±4,5	0,0001
	ДПК	4,09±1,15	2,0±0,22	0,0003	1,14±0,06	1,9±0,18	0,001
Pi/P(i+1)	Отношение Ж/ДПК	6,8±0,21	11,1±4,73	0,00001	17,9±2,44	9,0±2,03	0,0001
K ritm	Желудок	4,47±2,42	4,65±0,96	0,139	4,2±1,16	4,7±1,81	0,001
	ДПК	0,69±0,12	0,85±0,17	0,001	0,3 ±0,01	0,9 ±0,29	0,773

Примечание: p*– значение достоверности различий между соответствующими показателями до– и после лечения натощак (согласно парному T–критерию). p#–значение достоверности различий между соответствующими показателями до– и после лечения постпрандиально (согласно парному T–критерию). Жирным шрифтом– достоверные различия (p<0.05).

Таблица 37

Показатели электрической активности желудка и ДПК у пациентов ЯБ ДПК в подгруппе IV по данным Гастроскан–ГЭМ после лечения (M±σ)

Показатели	Гастродуоденальная зона	Натощак		P*	Постпрандиально		P#
		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Pi/Ps (%)	Желудок	12,3 ±0,71	21,9±6,09	0,000	46,7±5,81	23,9±5,46	0,000
	ДПК	4,5 ±1,3	1,95 ±0,22	0,0003	1,8±0,01	2,16±0,21	0,000
Pi/P(i+1)	Отношение Ж/ДПК	6,6±0,4	10,7±2,42	0,000	17,2±2,48	10,5±3,03	0,000
K ritm	Желудок	4,8±1,28	4,9±1,09	0,647	3,76±1,10	4,5±1,43	0,000
	ДПК	0,74±0,11	0,88±0,03	0,321	0,3 ±0,01	0,78±0,24	0,000

Примечание: p*– значение достоверности различий между соответствующими показателями до– и после лечения натощак (согласно парному T–критерию). p#–значение достоверности различий между соответствующими показателями до– и после лечения постпрандиально (согласно парному T–критерию). Жирным шрифтом– достоверные различия (p<0.05).

Таким образом, комплексная терапия с использованием итоприда гидрохлорида оказывает положительный эффект на функциональное состояние гастродуоденальной зоны, восстанавливая моторно–эвакуаторную функцию желудка и ДПК.

5.5. Протективная функция желудка и оценка степени эрадикации *Helicobacter pylori*

У пациентов ЯБ в I подгруппе 4,5 [4,3;4,9] ммоль/л и в подгруппе III 4,7 [4,5;4,9] ммоль/л общий уровень сиаловых кислот был повышен в отношении контрольной группы (2,1±0,6 ммоль/л). В результате лечения (таблица 38) в подгруппе I уровень сиаловых кислот достоверно понизился 2,1 [1,9;2,3], $p = 0,00012$ ммоль/л до значений контрольной группы ($p=0,097$). В подгруппе III после лечения пациентов отмечено достоверное понижение сиаловых кислот 3,2 [3,0;3,4], $p = 0,001$ ммоль/л. У пациентов ЯБ ДПК с ХДН в подгруппе II – 4,0 [3,9;4,4] ммоль/л и в подгруппе IV – 4,1 [3,85;4,3] ммоль/л уровень сиаловых кислот был достоверно выше показателей контрольной группы ($p>0,05$). После лечения пациентов подгруппы II уровень сиаловых кислот 2,2 [2,0;2,32] ммоль/л) значимо снизился ($p = 0,0026$) и достиг уровня контрольной группы ($p=0,103$). В подгруппе IV – 3,7 [3,5;3,8] ммоль/л также отмечен значимый сдвиг по отношению к исходному уровню ($p = 0,0024$), но сохраняются достоверные различия с контрольной группой ($p = 0,003$).

Таблица 38

Результаты исследования сиаловых кислот в желудке после лечения (Me [25;75]), ммоль/л

Сиаловые кислоты (ммоль/л)	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа	IV подгруппа	Контрольная группа
	1	2	3	4	5
До лечения	4,5 [4,3;4,9]	4,0 [3,9;4,4]	4,7 [4,5;4,9]	4,1 [3,85;4,3]	2,35 [1,67;2,7]
После лечения	2,1 [1,9;2,3]	2,2 [2,0;2,32]	3,2 [3,0;3,4]	3,7 [3,5;3,8]	
P*	0,00012	0,0026	0,001	0,0024	
P mg= 0,000	P(1-3)= 0,003	P(2-5)=0,103	P(3-5)= 0,001	P(4-5)= 0,003	
		P(1-5)=0,097			

Примечание: P* - достоверность различий между признаками в группе до лечения и после лечения (согласно критерию Вилкоксона), P mg - критерий множественного межгруппового сравнения после лечения (использован критерий Краскела-Уолиса с последующим попарным сравнением согласно критерию Манна-Уитни). Жирным шрифтом - достоверность различий с поправкой Бонферрони ($p<0,005$).

В целом, проводимая комплексная терапия с использованием итотрида гидрохлорида оказывает позитивный эффект на функциональное состояние

гастродуоденальной зоны, восстановление агрессивного–протективного потенциала слизистой оболочки за счет улучшения качества слизиобразования.

После лечения эрадикация у пациентов ЯБ в подгруппе I наступила в 96,3% (26) случаях, в подгруппе II – 94,3% (32) случаях. У пациентов подгруппы III при локализации язвы в желудке эрадикация наступила в 91,3 % (21) случаях, при локализации язвы в ДПК в IV подгруппе – в 90,4% (66) случаях. При сравнении степени эрадикации в I и III подгруппах ($\chi^2=0,549$, $p=0,459$), во II и IV подгруппах ($\chi^2=0,096$, $p=0,757$) значимых различий не обнаружено. Таким образом, использование итотрида гидрохлорида в комплексной терапии ЯБ с ХДН существенно не влияет существенно на эффективность эрадикации.

5.6. Динамика уровня гормонов в процессе лечения

Как показано в табл. 39, у пациентов ЯБ Ж в 4 подгруппах исходный уровень гастрин был повышен в отношении контроля. В результате лечения уровень гастрин в крови у пациентов в подгруппах I (21,2 [20,0;23,1], $p=0,0002$) пмоль/л и II достоверно снизился (100,1 [93,4;104,1] пмоль/л, $p=0,00014$), а в подгруппах III (27,4 [25,3;30,6] пмоль/л) и IV (148,6 [138,5;158,5] пмоль/л) изменения были незначительными ($p>0,05$). Учитывая ранее проведенный корреляционный анализ между уровнем гастрин и функциональным состоянием гастродуоденальной зоны, можно отметить, что прием итотрида гидрохлорида положительно сказывается на протективной и моторно–эвакуаторной функции желудка и ДПК.

Таблица 39

Динамика уровней гормонов у пациентов ЯБ с ХДН на фоне комплексного лечения (Ме [25;75])

Подгруппы	Гастрин (пмоль/л)			Кортизол (нмоль/л)			Инсулин (мкмоль)		
	До лечения 1	P 1-2	После лечения 2	До лечения 3	P 3-4	После лечения 4	До лечения 5	P 5-6	После лечения 6
Подгруппа I (n=27)	28,6 [24,9;32,3]	0,0002	21,2 [20,0;23,1]	498,3 [480;506]	0,0001	351,1 [344,0;360,7]	3,2 [1,9;4,5]	0,052	3,5 [3,4;3,7]
Подгруппа II (n=34)	140,9 [128,4;212,4]	0,00014	100,1 [93,4;104,1]	469 [463;483]	0,0002	378,7 [369,9;389,3]	2,8 [2,4;3,0]	0,000	3,75 [3,6;3,9]
Подгруппа III (n=23)	30,0 [28,2;32,5]	0,054	27,4 [25,3;30,6]	502,8 [490;508]	0,001	478,8 [469,1;482,4]	3,0 [1,9;3,8]	0,046	3,4 [3,2;3,5]
Подгруппа IV (n=30)	144,2 [117,9;202,6]	0,051	148,6 [138,5;158,5]	471,7 [461;481]	0,0003	455,8 [444,2;470,2]	2,8 [2,5;3,05]	0,000	6,5 [6,4;6,7]

Примечание: P1-2—значение достоверности различий показателя в соответствующих подгруппах до и после лечения (согласно критерию Вилкоксона). Жирным шрифтом— достоверность различий ($p < 0,05$).

Уровень кортизола у пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК в четырех подгруппах был повышен. Следует отметить, что после проведенного лечения у пациентов I, II, III, IV подгруппы уровень кортизола достоверно снизился ($p < 0,01$), что, возможно, связано со снижением болевого синдрома, снижением уровня тревоги, нормализацией психоэмоционального состояния.

Во всех обследуемых группах пациентов выявлено значительное изменение секреции инсулина. В результате лечения у пациентов I подгруппы 3,5 [3,4;3,7] мкмоль/л и II подгрупп 3,75 [3,6;3,9] мкмоль/л выявлен достоверный положительный сдвиг ($p < 0,05$), уровень инсулина достиг показателей контрольной группы ($p = 0,671$, $p = 0,882$). Это важно, ибо инсулин, обладает анаболическим действием. В подгруппе IV у пациентов ЯБ ДПК выявлена гиперинсулинемия (6,5 [6,4;6,7] мкмоль/л), что, возможно, с нарушением микроциркуляции в поджелудочной железе и анатомической близостью с ДПК.

Таким образом, проведенная терапия с участием итоприда гидрохлорида в составе комплексной терапии, оказывает позитивный терапевтический эффект на гормональный гомеостаз, что сказывается на улучшение функционального состояния гастродуоденальной зоны.

5.7 Данные фиброгастродуоденоскопических исследований в процессе лечения и содержание желчных кислот в желудочном соке в динамике лечения пациентов

По данным фиброгастродуоденоскопии после проведенной терапии язва зарубцевалась в I и II подгруппах у 97,8% пациентов, причем в стадии качественного «белого рубца» (S2) у 24 (88,9%) и 30 (88,2%) соответственно ($\chi^2 = 0,089$, $p = 0,766$), однако у 3 (11,1%) и 3 (8,8%) рубцевание было некачественным то есть в стадии «красного рубца» (S1) (рис. 4). У пациентов подгруппы III и IV рубцевание язвы наступило в 94,5% (88) случаях, причем преобладало некачественное "красное рубцевание" в III подгруппе – у 19 (82,6%), в IV подгруппе – у 49 (67,1%) ($\chi^2 = 7,96$, $p = 0,005$). Выявлена статистически значимая разница в использовании итоприда гидрохлорида по качеству рубцевания рубцевания в I и III подгруппах ($\chi^2 = 25,76$, $p = 0,000$) и II и IV

подгруппах ($\chi^2=18,4$, $p=0,000$). По-видимому, некачественное рубцевание язвы приводит к учащению рецидивов ЯБ при сопутствующей ХДН.

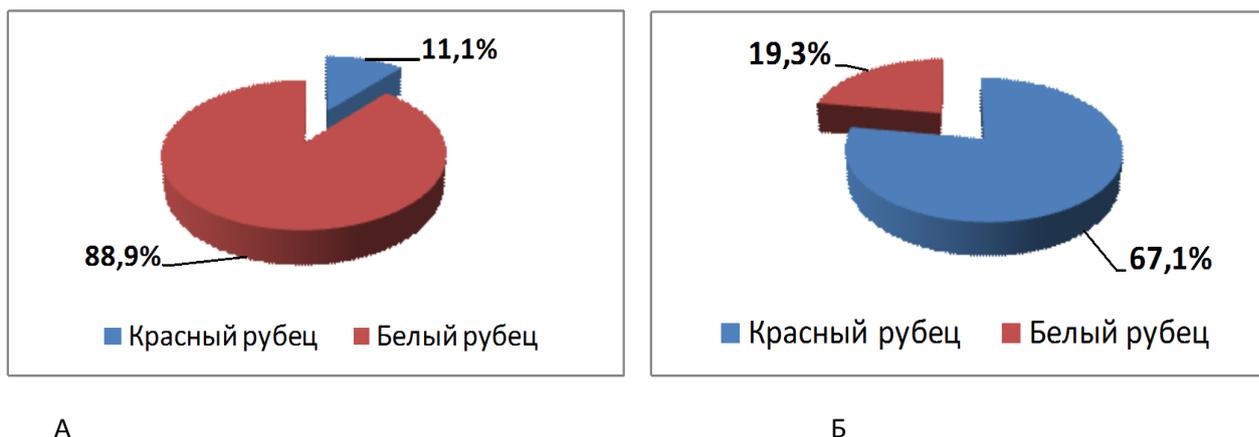
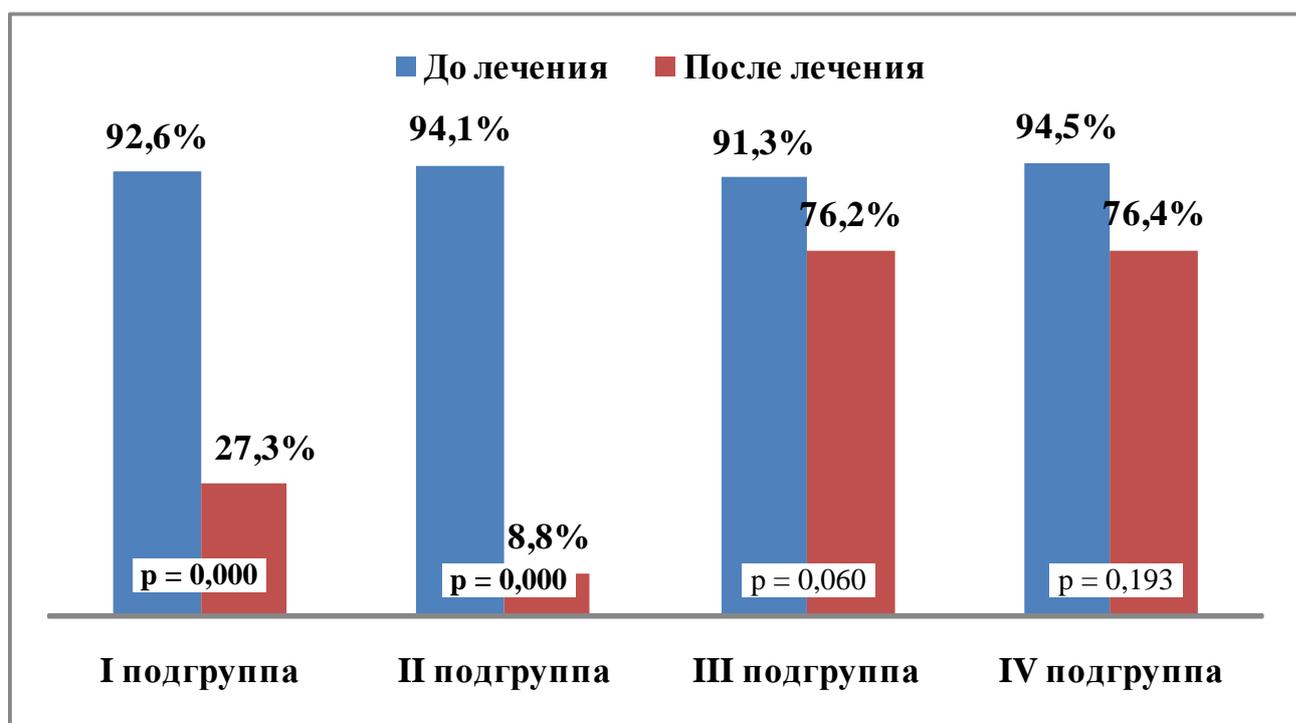


Рис 4. Распределение белых и красных рубцов после лечения (А – в I подгруппе, Б – в IV подгруппе).

При использовании качественной реакции (Гея) на наличие желчных кислот в желудочном соке после лечения (рис. 5) выявлено, что в I подгруппе у 9 (33,3%) пациентов ЯБ Ж и у 3 (8,8%) пациентов II подгруппы ($\chi^2=5,71$, $p=0,017$) реакция была положительная. В III подгруппе у 16 (76,2%) пациентов ЯБ Ж и 55 (76,4%) пациентов IV подгруппы ($\chi^2=0,096$, $p=0,757$) проба осталась положительной. При сравнении подгрупп I и IV ($\chi^2=8,69$, $p=0,003$), II и IV подгрупп ($\chi^2=11,8$, $p=0,0001$) выявлены значимые различия в лечении пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК с итопридом гидрохлорида в составе комплексного лечения и без него. После проведенной терапии выявлены однонаправленные сдвиги в сторону снижения желчных кислот в желудочном соке во всех группах. Отмечено достоверное ($p<0,005$) снижение желчных кислот в I и II подгруппах в сравнении с подгруппами III и IV. Причем у пациентов ЯБ ДПК II подгруппы терапевтический эффект был более выражен, что, возможно связано с влиянием итоприда гидрохлорида на сфинктерный аппарат ДПК. В итоге, при использовании итоприда гидрохлорида в комплексной терапии ЯБ с ХДН исчезают желчные кислоты в желудочном соке, обусловленные устранением ДГР.



Примечание: P–значение достоверности различий до– и после лечения (согласно критерию χ^2 – Хи–квадрат). Жирным шрифтом– достоверность различий ($p < 0,005$).

Рис. 5. Динамика уровня желчных кислот в желудочном соке в подгруппах после лечения (%).

Таким образом, учитывая сложную систему регуляции деятельности органов желудочно–кишечного тракта, где происходит взаимодействие регуляторных нейрогормональных и функциональных систем гастродуоденальной зоны, можно заключить, что использование прокинетики итоприда гидрохлорида в лечении ЯБ с ХДН, является патогенетически обоснованным.

5.8. Оценка результатов комплексной терапии по отдаленным наблюдениям

Необходимо отметить, что клиницистами до сих пор не уделяется должного внимания изучению отдаленных результатов терапии с целью оценки терапевтической эффективности лекарственных препаратов. В свете указанного большой практический интерес представляет изучение не только ближайших, но и отдаленных результатов терапии.

Нами проводилось наблюдение за 5–летний период 30 пациентов I, II подгрупп и 32 пациентов III, IV подгрупп. Методика наблюдения заключалась в

комплексном обследовании пациентов 2 раза в год с 6 месячным интервалом после лечения.

По данным отдаленных наблюдений, в течение первого года после комплексного лечения у 28 (87,5%) пациентов III, IV подгрупп и у 4 (13,3%) пациентов I, II подгрупп было отмечено появление таких диспепсических жалоб как горечь во рту, чувство дискомфорта в эпигастральной области, изжога. В течение последующих 4-х лет после лечения у 31 (96,7%) пациентов III, IV подгрупп и 10 (33,3%) пациентов I, II подгрупп появились постоянные диспепсические жалобы.

Обострение ЯБ в течение первого года было зарегистрировано у 2 (6,6%) пациентов I, II подгрупп и у 13 (40,6%) пациентов III, IV подгрупп. От двух до трех лет – у 3 (10,0%) и у 17 (53,1%) пациентов соответственно, от трех до четырех лет – у 4 (13,3%) и у 19 (59,3%) пациентов соответственно, от четырех до пяти лет – у 4 (13,3%) и у 20 (62,5%) пациентов соответственно. ДГР выявлялся у 26 (81,2%) пациентов III, IV подгрупп и у 1 (3,3%) пациентов I, II подгрупп в течение первого года после лечения, со второго по пятый год – у 30 (94,1%) III, IV подгрупп и у 8 (26,9%) I, II подгрупп.

Рецидивы ЯБ сопровождались обострением сопутствующей патологии: хронического панкреатита, хронического холецистита.

При рН-метрии в течение первого года выявлена у 25 (78,1%) пациентов III, IV подгрупп и 6 (20,0%) пациентов I, II подгруппы гипоацидность и анацидность. Со второго по пятый год гипоацидность выявлена у 25 (83,3%) пациентов I, II подгрупп и 12 (37,5%) пациентов III, IV подгрупп. Морфологическая картина у 14 (63,6 %) пациентов с признаками атрофического антрального гастрита на фоне комплексного лечения с использованием курсового приема итотрида гидрохлорид через 1 год восстановилась, признаки метаплазии сменились признаками очагового атрофического гастрита у 1 человека из 3-х. Таким образом, метаплазия свидетельствует о том, что «точка возврата» еще не пройдена и адекватная консервативная терапия может привести к восстановлению морфологической картины слизистой желудка и ДПК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ДПК находится на важном перекрестке между желудком и тонкой кишкой, печенью и поджелудочной железой, что определяет ее значение в синхронизации деятельности других органов пищеварения [110]. Несмотря на многолетнюю историю изучения патологии гастродуоденальной зоны и ДПК, как ее центрального органа, проблема заболевания данного отдела ЖКТ остается одной из актуальных в современной гастроэнтерологии. Прибавляют значимости выделению региона ДПК и тот факт, что за последние десятилетия уровень заболеваемости патологии данного отдела ЖКТ не имеет тенденции к снижению, а сами заболевания широко распространены во всех возрастных группах. Причем некоторые заболевания, в частности хронический дуоденит, ЯБ стали значительно чаще поражать молодой возраст, трудоспособный контингент, причем это касается патологии длительно текущей латентно, хронически, приводящей в последующем к необратимым жизнеугрожающим последствиям [300, 301].

Хроническая дуоденальная недостаточность (дуоденостаз) – это клинический симптомокомплекс органической (механической) или функциональной природы, характеризующийся повышением давления и затруднением продвижения пищевого химуса по ДПК, задержкой его эвакуации в нижележащие отделы тонкой кишки [129]. Наша работа посвящена изучению особенностей течения ЯБ с сопутствующей ХДН функциональной природы.

Исследование проводилось в четыре этапа. Задачей **первого этапа** было изучение особенностей клинического течения ЯБ с сопутствующей ХДН. На первом этапе из 256 пациентов ЯБ, соответствующих критериям включения на основании наличия признаков дуоденальной недостаточности по данным ФГДС и локализации язвенного процесса были сформированы 2 группы: в группу наблюдения вошли 157 пациентов с ЯБ желудка (50) и ЯБ ДПК (107) с сопутствующей ХДН, в группу сравнения вошли 99 пациентов с ЯБ желудка (37), ЯБ ДПК (62) без сопутствующей ХДН. Контрольная группа – практически здоровые лица, не имевшие жалоб со стороны ЖКТ (30). **На втором этапе**

проведено комплексное исследование функционального состояния желудка и ДПК с учетом локализации язвенного процесса, изучение нейрогуморального фактора с оценкой вегетативного, гормонального и психоэмоционального статуса пациентов во всех группах. Задачей **третьего этапа** была оценка эффективности итоприда гидрохлорида в составе комплексной терапии пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН через 4 недели после лечения. На третьем этапе в зависимости от методики лечения группа наблюдения была поделена на 4 подгруппы: 1-ая подгруппа – пациенты ЯБ желудка с ХДН (27), 2-ая подгруппа – пациенты с ЯБ ДПК с ХДН (34) получали в составе комплексной противоязвенной терапии (омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 500 мг 2 таблетки 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, де-нол 0,120 мг по 2 таблетки 2 раза в день) прокинетик итоприд гидрохлорид в дозе 50 мг 3 раза в день в течение 14 дней. Больным 3-ей подгруппы с ЯБ Ж с ХДН (23) и 4-ой подгруппы с ЯБ ДПК с ХДН (73) проводилась стандартная противоязвенная терапия (омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 500 мг 2 таблетки 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, де-нол 0,120 мг по 2 таблетки 2 раза в день) в течение 14 дней. В состав комплексной терапии НР-негативных пациентов антибактериальные препараты не входили. **На IV этапе** проводилась оценка отдаленных результатов терапии путем комплексного обследования 30 пациентов I, II подгрупп и 32 пациентов III, IV подгрупп каждые 6 месяцев после лечения в течение 5 лет.

Помимо изучения анамнестических и физикальных данных, в верификации ЯБ использованы результаты рентгенологических и эндоскопических исследований. При эзофагогастродуоденоскопии осуществлялась прицельная биопсия нескольких фрагментов слизистой гастродуоденальной области. Проведено изучение НР с помощью ПЦР в кале и ИФА в крови, уреазного теста. Оценка моторной функции желудка и ДПК проводилась с помощью периферического электрогастрографа ЭГГ-4М и аппарата "Гастроскан-ГЭМ". Полостное давление определялось манометрическим методом открытого катетера на аппарате Вальдмана. Проведена эндоскопическая рН-метрия желудка и ДПК и

мониторинг рН на аппарате "Гастроскан–5М". В пристеночной желудочной слизи изучены уровень сиаловых кислот и содержание желчных кислот в желудочном соке. Для определения типа темперамента и качества жизни использовался тест–опросник Айзенка, для оценки ЛТ и СТ– тест–опросник Спилберга–Ханина, тест–опросник SF–39. В работе проведено изучение уровня гастрина, кортизола и инсулина.

У пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН обострения заболевания не носили сезонный характер. В процессе смешивания желчи с панкреатическим соком образуется лизолецитин, который представляет собой сильный детергент, токсически влияющий на слизистую оболочку желудка при ДГР [225, 319]. С этим мы в определенной мере объясняем увеличение осложнений ЯБ с сопутствующей ХДН (в группе наблюдения они констатированы у большинства пациентов по сравнению с группой сравнения). Наличие у большинства пациентов ЯБ с ХДН рубцовой деформации желудка и ДПК обусловлено сопутствующим хроническим дуоденитом, пандуоденитом, перидуоденитом и ДГР [166].

При поражении ДПК неизбежно вовлекаются в патологический процесс другие органы пищеварительной системы [3, 50, 46, 52, 158, 159, 173, 211, 227, 228]. Так, у большинства пациентов ЯБ с ХДН диагностированы сопутствующие заболевания других органов пищеварительной системы (атрофический гастрит – в 34,3% случаях, панкреатит – в 75,6%, хронический бескаменный холецистит – в 65,45%, постхолецистэктемический синдром – в 63%, гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь – в 79,2%).

Хроническая дуоденальная недостаточность вносит вариабельность в клиническую симптоматику ЯБ [33]. Известно, что клинические проявления ЯБ многогранны и вариабельность их связана с возрастом, полом, общим состоянием организма пациента, давностью заболевания, частотой обострения, локализацией язвенного дефекта, наличием осложнений. Ведущим симптомом язвенной болезни является боль. Единого механизма, обуславливающего возникновение боли, у лиц, страдающих ЯБ с сопутствующей ХДН, нет. Появление боли может

быть спровацировано раздражением нервных окончаний дна язвы кислым содержимым или пищей. Возникновению спазмов может способствовать стойкая гиперацидность, избыточное влияние блуждающего нерва [95]. Главенствующим механизмом развития боли является нарушение моторной функции желудка. Ранее было отмечено с помощью гастрографии, что гастральная боль вызвана своеобразным судорожным состоянием желудка с резким гипертонусом, на высоте которого выявляются частые и быстрые сокращения (клоникотонус) [105,140].

Наши наблюдения показали, что клинически гипокинетический вариант электрической активности желудка характеризуется ноющими болями натощак, гиперкинетический – острыми болями, нормогастрия – отсутствием болей. Гипертонический тип кривой проявляется чувством тяжести после еды. Брадикинетический вариант кривой ДПК характеризуется ноющими болями после еды вокруг пупка, гиперкинетический – схваткообразными. Важную роль в развитии болевого синдрома и его выраженности у пациентов ЯБ имеет наличие вторичного солярита, возникающего при нарушении гомеостаза вегетативной нервной системы [205]. Не малое значение имеют и сопутствующие воспалительные процессы, перигастрит, перидуоденит, наличие ДГР (заброс желчи в желудок раздражает слизистую оболочку и вызывает спазм привратника). При ЯБ с сопутствующей ХДН сохраняются основные типичные клинические симптомы, характерные для ЯБ, хотя констатированы и некоторые особенности течения заболевания. Так, у пациентов с сочетанной патологией наблюдаются менее интенсивный эпигастральный болевой синдром на фоне выраженных диспепсических симптомов, чем в группе сравнения. Сам по себе дуоденостаз может длительно протекать бессимптомно [256], но в сочетании с сопутствующей ЯБ нарушение моторно–эвакуаторной функции желудка и ДПК в большей степени проявляются диспепсическими симптомами. Болевой синдром, в основном, представлен "желудочными" болями, поскольку данные явления связаны не только с дуоденостазом, но и с гастростазом, который наблюдается в той или иной степени с ХДН.

Преобладание астенического синдрома у пациентов ЯБ группы наблюдения обусловлено хронической интоксикацией в связи с застоем содержимого в ДПК, дуоденальной гормональной недостаточностью [111] (апатия, быстрая утомляемость, раздражительность повышенная).

При объективном обследовании обложенность языка желто–белым налетом отмечалась у большинства пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН, что, возможно, связано с высоким ДГР. У пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК без ХДН обложенность языка была преимущественно белым налетом. У большинства пациентов ЯБ Ж с сопутствующей ХДН симптом Менделя был положительным. Болезненность в точке Поргеса преобладала у пациентов ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН, в отличие от пациентов ЯБ Ж без ХДН.

В обследуемых группах пациентов с сопутствующей ХДН язвы в желудке располагались в антральном отделе, в ДПК – в области луковицы. Средний размер их язвенного дефекта был меньше, чем у пациентов ЯБ без ХДН. У пациентов ЯБ без сопутствующей ХДН язвы в желудке чаще располагались в области дна желудка, малой кривизне, в ДПК – также в области луковицы. У большинства пациентов ЯБ ДПК с ХДН были характерны "целующиеся язвы" в луковице ДПК, "кратерообразной" формы. У большинства пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН имелось сочетание язвы с эрозивными поражениями слизистой. В группе наблюдения язвенные дефекты характеризовались небольшим диаметром, но глубоким дном, хуже поддающиеся лечению и чаще рецидивирующие. В группе сравнения язвы обычно единичные, более крупные, лучше поддающиеся лечению и реже рецидивирующие. В фазу обострения ЯБ при эндоскопическом исследовании помимо язвенного дефекта у многих пациентов выявляются сопутствующие изменения слизистой оболочки желудка и ДПК.

Длительный стаз инфицированного содержимого в ДПК [203] обуславливает развитие хронического дуоденита с прогрессирующей атрофией слизистой оболочки [231, 236]. Возникающий при ХДН ДГР вызывает повреждение слизистой оболочки желудка желчными кислотами и лизолецитином [270], приводящее по нашим данным к развитию кишечной метаплазии [284, 313].

Так, в нашей работе по данным гистологического анализа биопсийного материала для пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН установлены у 59,6% пациентов атрофические изменения слизистой и у 7% кишечная метаплазия в антральном отделе желудка. У пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН характерно эрозивно-язвенное поражение желудка и ДПК, что является эквивалентом глубокого патологического процесса в гастродуоденальной зоне [32]. Известно, что при любых повреждениях слизистой оболочки активируется пролиферация, ускоряется миграция клеток, что ведет к восстановлению структуры и возвращению клеточного обновления в исходное состояние. При хроническом воспалении процесс клеточного обновления в слизистой желудка и ДПК нарушается (дизрегенерация), что ведет к ускоренному перемещению клеток из генеративной зоны без полноценной дифференцировки зоны расположения зрелых специализированных эпителиоцитов. Результатом этого процесса является неспособность желудочных желез к полноценной функции [239,244]. К нарушениям клеточного обновления относят кишечную метаплазию и атрофию слизистой оболочки.

Функциональная характеристика, степень функциональной недостаточности, имеет не меньшее значение, чем морфологическая [7, 56]. При хроническом дуодените происходит избыточное закисление ДПК (гиперсекреторное, билиарное, панкреатическое, энтеральное, смешанное), повышенное бактериальное заселение ДПК, нарушается полостное пищеварение, возникает синдром мальабсорбции, нарушается барьерная функция, гормональная дуоденальная недостаточность, моторная дисфункция.

По результатам рентгенологического исследования у пациентов ЯБ ДПК группы наблюдения ХДН была в компенсированной стадии в большинстве случаев, чем при ЯБ Ж группы наблюдения.

При обследовании пациентов с заболеванием органов пищеварения не обращается должного внимания в повседневной клинической практике состоянию моторно-эвакуаторной функции ЖКТ [61, 77, 105, 152]. Это связано с ограниченностью методических подходов в клинических условиях, позволяющих

изучать моторику желудка и ДПК. В последние годы используемый рентгеноконтрастный метод не позволяет определить амплитуду всех сокращений, обусловивших движения химуса, сопровождается лучевой нагрузкой.

В настоящее время в клиническую практику внедряется периферический электрофизиологический метод исследования моторно–эвакуаторной функции ЖКТ. Периферическая электрогастроэнтерография позволяет получить объективную информацию о моторно–эвакуаторной функции различных отделов ЖКТ в периоды голодного и активного пищеварения, методика неинвазивна и не имеет противопоказаний [182]. В нашей работе использован аппарат "Гастроскан–ГЭМ". Проведенные исследования у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН показали значительные нарушения моторно–эвакуаторной функции желудка и ДПК. Повышение у пациентов ЯБ Ж с сопутствующей ХДН индекса $P_i/P_{(i+1)}$ при приеме пищи указывает на то, что осуществление координации моторно–эвакуаторной функции в процессе пищеварения включает в себя снижение градиента мощности электрической активности между желудком и ДПК для обеспечения необходимого градиента давления [45]. У пациентов ЯБ желудка с сопутствующей ХДН натошак наблюдалась дискинезия ДПК по гипертоническому типу. Постпрандиально электрическая активность ДПК снижается за счет частотного компонента. По времени она возникает раньше, чем у желудка и способствуют возникновению ДГР. Электрическая активность желудка постпрандиально у пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК группы наблюдения снижается, в основном, за счет частоты волн сокращения. Сегментирующие и перистальтические сокращения ДПК замедляются, что проявляется в снижении эвакуаторной функции желудка и ДПК [233]. У пациентов ЯБ ДПК группы наблюдения натошак дискинезия ДПК проявляется по гиперкинетическому типу за счет частотного компонента. Электрическая активность желудка постпрандиально у пациентов ЯБ Ж группы наблюдения снижается, у пациентов ЯБ ДПК группы наблюдения меняется, в основном, за счет амплитуды волн сокращения. Прием пищи у пациентов данной группы усиливает

перистальтические сокращения продольного мышечного слоя ДПК, тем самым ускоряя эвакуацию химуса без его перемешивания и нарушая процесс пищеварения [304]. В обеих группах наблюдения отмечается дискоординированность работы желудка и ДПК, о чем свидетельствует изменение коэффициентов ритмичности. У пациентов ЯБ Ж группы сравнения натошак отмечается повышение электрической активности желудка по амплитуде и частоте и снижение электрической активности ДПК. После приема пищи выявляется адекватное повышение электрической активности желудка и ДПК по амплитуде, частоте и времени. У пациентов ЯБ Ж без ХДН сохраняется перистальтическая и сегментирующая моторная функция ДПК, не вызывая нарушение в эвакуации химуса. При ЯБ ДПК без сопутствующей ХДН постпрандиально электрическая активность желудка нарастает за счет амплитудного компонента, у ДПК за счет частоты и амплитуды волн сокращения. Координированность работы желудка и ДПК не изменена и в связи с этим выраженных нарушений в пассаже химуса не наблюдалось.

Можно отметить, что степень инфицированности НР у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН снижена в связи с неблагоприятным действием желчи на НР, связанные с ДГР, либо ложноотрицательными результатами при наличии кокковых форм НР. Существует мнение, что ДГР выступает в качестве защитного механизма, препятствующего контаминации бактерии в желудке и ДПК [38, 81] за счет ощелачивания рН среды и выделением НР биологически активных веществ, подавляющих НР. Однако есть также точка зрения, согласно которой указанный рефлюкс вместе с НР еще более потенцирует возникновение и прогрессирование ЯБ [284, 293].

У пациентов ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН имеется значительное изменение рН среды гастродуоденальной зоны, что связано с усилением ДГР, вызванного снижением замыкательной функции привратника у пациентов ЯБ группы наблюдения.

"Главная роль желчи, по мнению И.П.Павлова, – сменять желудочное пищеварение на кишечное, уничтожая действие пепсина как опасного для

ферментов поджелудочного сока агента и чрезвычайно благоприятствуя ферментам поджелудочного сока в особенности расщепляющему жиры". Но присутствие желчи в большом количестве в желудочном соке агрессивно сказывается на слизистую желудка и ДПК, нарушает желудочное пищеварение и гормональный фон. Так, присутствие желчи в желудочном соке выявлено у большинства пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН.

Сиаловые кислоты – производные нейраминовой кислоты в составе белков и липидов. Сиалогликопротеиды образуют гликокаликс на поверхности эпителиальных клеток. При отщеплении сиаловых кислот снижается вязкость слизи, уменьшается устойчивость гликопротеинов к действию протеолитических ферментов, что приводит к образованию растворимой слизи, которая не может образовывать гель, ограничивающий скорость тока водородных ионов из просвета в слизистую оболочку [20, 104]. В нашей работе выявлено, что ХДН при ЯБ оказывает неблагоприятное влияние на протективные свойства слизистого барьера гастродуоденальной зоны по увеличению содержания общих сиаловых кислот в слизи, являющихся индикаторами процесса протеолиза.

По мнению большинства исследователей, у пациентов ЯБ происхождение ХДН носит функциональный характер [56, 124]. Многие проявления ХДН, в том числе возникновение ДГР, связывают с активацией парасимпатической нервной системы [26, 205]. Вегетативная нервная система оказывает регулирующее влияние на гастродуоденальную моторику: при гипермоторике желудка и ДПК отмечено преобладание парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, при гипомоторике – симпатического отдела. В нашей работе у пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН отмечалась преимущественно симпатическая направленность вегетативных расстройств в виде преобладания симпатического типа вегетативного тонуса с асимпатикотонической вегетативной реактивностью и недостаточным резервом адаптации при ЯБ ДПК. Вегетативный портрет пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК без сопутствующей ХДН характеризуется парасимпатикотонией с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью и избыточной КРА при ЯБ ДПК. Вегетативная дисфункция является звеном

синдрома психовегетативной дезадаптации. Таким образом, изменения функционального состояния ЖКТ носит системный характер, обусловленные центральными нейроэндокринными стимулирующими (парасимпатическими) или тормозными (симпатическими) воздействиями. Психоэмоциональное состояние у пациентов ЯБ группы наблюдения также связано с преобладающим в данной группе астенического синдрома [71, 79, 86, 126]. Сочетание высокого уровня тревожности, зависимости от окружающего мира, повышение уровня нейротизма ведут к возбуждению эмоциональных структур головного мозга (гипоталамус, ретикулярная формация). В них формируется очаг застойного возбуждения, изменяются нейрхимические процессы, нарушается деятельность регуляторных структур, что ведет к соматовегетативной патологии. Это подтверждает то, что психоэмоциональное состояние у пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК с ХДН находится в прямой зависимости с изменением электрической активности желудка и ДПК постпрандиально и в обратной – с коэффициентом отношения интрадуоденального давления к интрагастральному.

Социальная значимость ЯБ вследствие большой распространенности заболевания, высокой стоимости оказания больным медицинской помощи, длительности временной утраты трудоспособности обуславливает необходимость изучения КЖ пациентов. Проведенные исследования показали, что у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН значительно страдает КЖ, выражающееся в снижении психического и физического благополучия. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Молчановой Л.Ф [134]. По мнению Н.Н. Липкиной [107] психологические и социальные факторы часто оказывают выраженное влияние на течение заболевания. Среди этих факторов наиболее важное значение имеет отношение больного к своему заболеванию, ограничения, налагаемые соматическим страданием на бытовую, социальную деятельность. Исходно низкое значение показателей в группе наблюдения, возможно, связано с психоневрологическими и эмоциональными проблемами и их влиянием на социальную активность, а также – неудовлетворенностью пациента своим социальным положением и снижением его материального уровня, вызванных

потерей трудоспособности. В нашей работе мы изучили особенности изменения уровней гастрина, инсулина и кортизола при ЯБ с сопутствующей ХДН.

Роль гастрина существенна в нарушении моторной и защитной деятельности гастродуоденальной зоны [179]. Так, у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН более выражено стимулирующее влияние гастрина на моторику желудка и тормозящее на ДПК, нарушение замыкательной функции привратника и, возможно, связанное с этим менее выраженное влияние на рН, чем у пациентов ЯБ без ХДН.

Кортизол поддерживает развитие гиперплазии желез слизистой оболочки желудка, их главных, добавочных и обкладочных клеток, и отсюда, как следствие, возникает воспаление слизистой оболочки желудка, в частности антрального отдела, что является предпосылкой развития ЯБ ДПК. Кортизол при ЯБ Ж с ХДН слабее тормозит моторику желудка, чем при ЯБ ДПК, но сильнее отрицательно сказывается на слизистый барьер гастродуоденальной зоны. Кортизол оказывает влияние на замыкательную функцию привратника у пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН, причем при локализации язвы в ДПК более выраженное, чем при локализации ее в желудке. Возможно, в связи с этим связано прямое влияние кортизола на рН гастродуоденальной зоны.

Роль инсулина в обмене веществ давно известна. Инсулин обладает анаболическим действием, оказывает протективное действие на слизистую оболочку, улучшает кровоснабжение желудка, что подтверждается результатами нашей работы. У пациентов ЯБ Ж и ДПК с ХДН инсулин оказывает положительное влияние на слизистый барьер гастродуоденальной зоны, на полостное давление желудка и ДПК, стимулирующее влияние на моторику ДПК. Приведенные данные являются доказательством того, что секреторные, моторно-эвакуаторные нарушения желудка и ДПК связаны с гуморальными и психо-вегетативными изменениями в организме пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН.

Таким образом, существует закономерность, что явления дуоденостаза у пациентов ЯБ, особенно ДПК, связаны с выраженностью и распространенностью сопутствующего хронического дуоденита и особенно перидуоденита при

рубцово–язвенной деформации ДПК. С другой стороны, сам дуоденостаз значительно усугубляет течение ЯБ. Не исключено, у ряда обследованных пациентов в основе патологии лежит первичный дуоденальный стаз, как органической, так и функциональной природы. Но, как и при первичном, так и вторичном дуоденостазе, по данным Мирзаева А.П. [79] в интрамуральном нервном аппарате тонкой кишки развиваются выраженные как реактивные, так и дегенеративные изменения. Нарушение моторной активности желудка и ДПК при ЯБ может нарушаться несколькими путями:

–прямыми воздействиями на мышечные клетки медиаторами воспаления, интрадуоденальной активацией желчных кислот в условиях повышенного закисления [45];

–косвенным путем через нервную и гуморальную регуляцию мышечного сокращения [62].

При этом формируется порочная система, независимо от того, что явилось первичным– ЯБ или хроническая дуоденальная недостаточность. Ее можно изобразить следующим образом: нарушение гастродуоденальной моторики → гипотонус пилорического сфинктера → нарушение гастродуоденальной эвакуации → ДГР → гастростаз → нарушение секреторной функции желудка → снижение защитно–барьерной функции желудка → ухудшение пищеварения в желудке → ухудшение пищеварения в ДПК → нарушение всасывания → воспаление → атрофия (метаплазия) → нарушение нервно–гуморальной регуляции → и далее по кругу. Формирование язвы можно поставить на любом этапе круга. При этом может нарушаться и функция печени, билиарного аппарата, поджелудочной железы.

Исходя из этого, одновременно с проведением этиотропной эрадикационной терапии в первую очередь требуется коррекция нарушений моторной активности желудка и ДПК.

В нашей работе в составе комплексной терапии язвенной болезни мы использовали лекарственный препарат – итоприд гидрохлорид. Итоприд — прокинетики с комбинированным механизмом действия. Его эффект основан на

ингибировании ацетилхолинэстеразы и антагонизме к дофаминовым D_2 -рецепторам. Прокинетик нового поколения итоприд относится к средствам патогенетического лечения ХДН, он обладает двойным механизмом действия и нормализует двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта. Прокинетическое действие итоприда связано с увеличением высвобождения ацетилхолина и стимуляцией мускариновых рецепторов. Возможность длительного приема без побочных эффектов и хорошие результаты лечения выгодно отличают итоприд от других препаратов группы прокинетиков. Одной из точек приложения итоприда является пилорический сфинктер.

Использование итоприда гидрохлорида в составе комплексной терапии пациентов ЯБ с сопутствующей ХДН способствует устранению (или уменьшению) болевого и диспепсического синдромов. Так, в I и II подгруппах боли в подложечной области отмечала большая часть пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК. В динамике лечения при ЯБ Ж и ЯБ ДПК боли исчезли у большинства пациентов. В III и IV подгруппах после лечения при локализации язвы в желудке болевой синдром исчез или уменьшился у пациентов меньше, чем в I и II подгруппах. Уменьшение болей по интенсивности, продолжительности в ходе проводимой терапии в I и II подгруппах происходило в среднем быстрее, чем в III и IV подгруппах. Полностью болевой синдром купировался в достоверно раньше в I и II подгруппах, чем в III и IV подгруппах. В I и II подгруппах снятие болевого синдрома сопровождалось уменьшением или исчезновением диспепсических расстройств как при локализации язвы в желудке, так и в ДПК. В III и IV подгруппах как при локализации язвы в желудке, так и в ДПК медленно устранялись диспепсические симптомы – горечь во рту, отрыжка, изжога.

При объективном исследовании в ходе проводимой терапии у пациентов ЯБ Ж и ДПК в I и II подгруппах отмечалось снижение болезненности в эпигастральной области раньше, чем в III и IV подгруппах соответственно. Проведенная комплексная терапия отчетливо снимала локальное мышечное напряжение брюшной стенки, выявляемое у ряда пациентов. У большего числа пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК I и II подгрупп напряжение брюшной стенки исчезло

раньше, чем в подгруппах III и IV. Симптом Менделя также исчез у большинства пациентов ЯБ Ж и ЯБ ДПК I и II подгрупп раньше, чем в III и IV подгруппах. Болезненность в зоне Шоффара и пилородуоденальной точке после лечения исчезла у большего числа пациентов I и II подгрупп, чем в подгруппах III и IV. Таким образом, более выраженная положительная динамика при использовании в лечении итوپрида гидрохлорида подтверждается клиническими данными.

При полостной манометрии выявлено, что во всех подгруппах пациентов до лечения наблюдается повышение интрагастрального и интрадуоденального давления. Коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному, отражающий замыкательную функцию привратника [10], при ЯБ Ж и ЯБ ДПК был снижен. При использовании итوپрида гидрохлорида было отмечено, что на фоне снижения интрагастрального и интрадуоденального давления происходит восстановление замыкательной функции привратника. При лечении пациентов III и IV подгрупп существенных изменений полостного давления в желудке и ДПК не выявлены.

У пациентов в I и II подгруппах в результате лечения натошак выявлялась нормогастрия и нормотония, со стороны ДПК нормокинезия, нормотония. После пищевой стимуляции отмечалось адекватное повышение частоты и амплитуды сокращения волн желудка на 11 минуте исследования, а ДПК на $16,1 \pm 0,12$ минуте исследования, приближаясь к значениям нормокинетической типа кривой. У пациентов в III и IV подгруппах после лечения отмечается лишь тенденция к улучшению электрической активности гастродуоденальной зоны.

В ходе проводимой терапии у пациентов ЯБ Ж в I подгруппе рН в желудке и ДПК достигает уровня контрольной группы, в III подгруппе отмечается лишь тенденция к нормализации рН среды. Это мы связываем с тем, что использование итوپрида гидрохлорида устраняет ощелачивающее действие ДГР на рН в желудке и ДПК. После лечения во II подгруппе отмечается нормализация уровня рН в антральном отделе желудка и луковице ДПК, в сравнении IV подгруппой. Это мы связываем с восстановлением замыкательной функции привратника при использовании итوپрида гидрохлорида в комплексной терапии. Таким образом,

использование итоприда гидрохлорида координирует кислотообразующую функцию желудка.

По данным фиброгастродуоденоскопии в ходе проводимой терапии язва зарубцевалась у большинства пациентов в подгруппах I, II и III, IV, но у многих пациентов III и IV подгрупп рубцевание язвы было некачественным, то есть в стадии «красного рубца» (S1). По-видимому, некачественное рубцевание язвы приводит к учащению рецидивов ЯБ при сопутствующей ХДН [7].

В результате лечения в I, II подгруппах уровень сиаловых кислот снизился до значений контрольной группы. В подгруппах III, IV после лечения пациентов отмечено незначительное снижение сиаловых кислот.

У пациентов ЯБ ДПК с ХДН после лечения в I, II подгруппах уровень сиаловых кислот снизился более значительно, чем в подгруппах III, IV. Таким образом, в результате лечения происходит снижение содержания сиаловых кислот, свидетельствующее о повышении защитно-протективных свойств желудочной слизи.

В результате лечения уровень гастрина в крови у пациентов I, II подгрупп достоверно снизился, а в III, IV подгруппах изменения были незначительными. При ЯБ ДПК установлено значительное увеличение гастрина в обеих подгруппах пациентов, а в ходе лечения существенного снижения его не отмечено. Корреляционные исследования между уровнем гастрина и данными $P_i/P_{(i+1)}$ показали как при ЯБ Ж, так и при ЯБ ДПК с сопутствующей ХДН наличие отрицательной связи. Это значит, что роль гастрина существенна в нарушении моторной деятельности гастродуоденальной зоне. Согласно официальной инструкции данного препарата итоприд гидрохлорид не влияет на сывороточные уровни гастрина. Мы считаем, что опосредованно через восстановление моторики желудка и ДПК, угнетается раздражающее действие желчи на G- клетки.

По литературным данным, кортизол обладает катаболическим действием, снижая защитные свойства вследствие разрушения слизистого слоя гастродуоденальной зоны [76]. Следует отметить, что после проведенного лечения у пациентов I, II подгрупп при корреляционном исследовании на фоне

снижения секреции кортизола, наблюдается снижение содержания сиаловых кислот.

Во всех обследуемых подгруппах пациентов выявлено незначительное снижение секреции инсулина. В результате лечения пациентов уровень инсулина повысился до показателей контрольной группы. Это важно, ибо инсулин, обладающий анаболическим действием [31] проявляется в понижении сиаловых кислот.

После лечения эрадикация у пациентов ЯБ в I, II подгруппах наступала при язве желудка и ДПК примерно с такой же частотой как и в III, IV подгруппах. Таким образом, использование итоприда гидрохлорида в комплексной терапии ЯБ с ХДН несущественно в эрадикации.

В результате лечения в I, II подгруппах положительная реакция Гея выявлена у значительно меньшего числа пациентов по сравнению с III, IV подгруппами. Таким образом, при использовании итоприда гидрохлорида в комплексной терапии ЯБ с ХДН исчезают желчные кислоты в желудочном соке, обусловленные с устранением ДГР.

При оценке результатов комплексной терапии по 5–летним наблюдениям за больными I, II, III и IV подгрупп выявлено, что в течение первого года после комплексного лечения у большинства пациентов III, IV подгрупп и у меньшего числа пациентов I, II подгрупп было отмечено появление таких диспепсических жалоб как горечь во рту, чувство дискомфорта в эпигастральной области, изжога. В течение последующих 4–х лет эти симптомы нарастают. Увеличение с каждым годом и число обострений и эпизодов ДГР, показателей гипо–анацидности рН желудка, причем в III и IV подгруппах больше, чем в I, II подгруппах, убеждает в необходимости проведения курсовых приемов итоприда гидрохлорида в течение двух недель два раза в год.

Учитывая сложную систему регуляции деятельности органов ЖКТ, где происходит взаимодействие регуляторных нейрогормональных и функциональных систем гастродуоденальной зоны, можно заключить, что использование прокинетики итоприда гидрохлорида в лечении ЯБ с ХДН,

является патогенетически обоснованным, поскольку воздействует прямым или опосредованным путем на все звенья порочного круга ЯБ с сопутствующей ХДН. Терапия итопридом пациентов язвенной болезнью с сопутствующей ХДН восстанавливает моторную деятельность ДПК и желудка, эффективно воздействуя на патогенетическое значение ХДН: повышение тонуса пилорического сфинктера, снижение мощности электрической активности между желудком и ДПК для обеспечения необходимого градиента давления, улучшение сегментирующих и перистальтических сокращений ДПК, тем самым обеспечивая своевременную эвакуацию химуса, восстановление координированности работы между желудком и ДПК, адекватное повышение моторно-эвакуаторной функции ДПК после приема пищи.

ВЫВОДЫ

1. Особенностью клинического течения язвенной болезни с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью является преобладание диспепсических жалоб над болевым синдромом. Язвенный процесс в 68,8% случаев сопровождается эрозиями, в 42,7 % случаях атрофические изменения слизистой и в 7% случаях метаплазия в антральном отделе желудка, являющиеся эквивалентом тяжелого и полиморфного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки.

2. Исследование показателей моторной деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки с одной стороны и уровней гормонов (гастрин, кортизол, инсулин) с другой, позволили выявить новые патогенетические закономерности, касающиеся роли последних в развитии нарушений моторно-эвакуаторных функций гастродуоденальной зоны при язвенной болезни с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью, как натощак, так и после приема пищи.

3. У пациентов с язвенной болезнью с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью изменения функционального состояния желудка и двенадцатиперстной кишки носят системный характер, что обусловлено стимулирующими (парасимпатическими) и тормозными (симпатическими) воздействиями. При этом доминируют влияния симпатической нервной системы с асимпатикотонической вегетативной реактивностью и недостаточным резервом адаптации. Психоэмоциональное состояние у пациентов язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с хронической дуоденальной недостаточностью находится в прямой зависимости с изменениями постпрандиального отношения электрической активности желудка и двенадцатиперстной кишки и в обратной – с коэффициентом отношения интрадуоденального давления к интрагастральному.

4. Включение итоприда гидрохлорида в состав комплексной терапии пациентов язвенной болезнью с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью способствует эффективному купированию болевого и

диспепсического синдромов в 100 % случаев, заживлению язвенных дефектов в стадии качественного "белого рубца" в 88,5 % случаев, нормализации моторной деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки, приводя в итоге к восстановлению замыкательной функции привратника.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

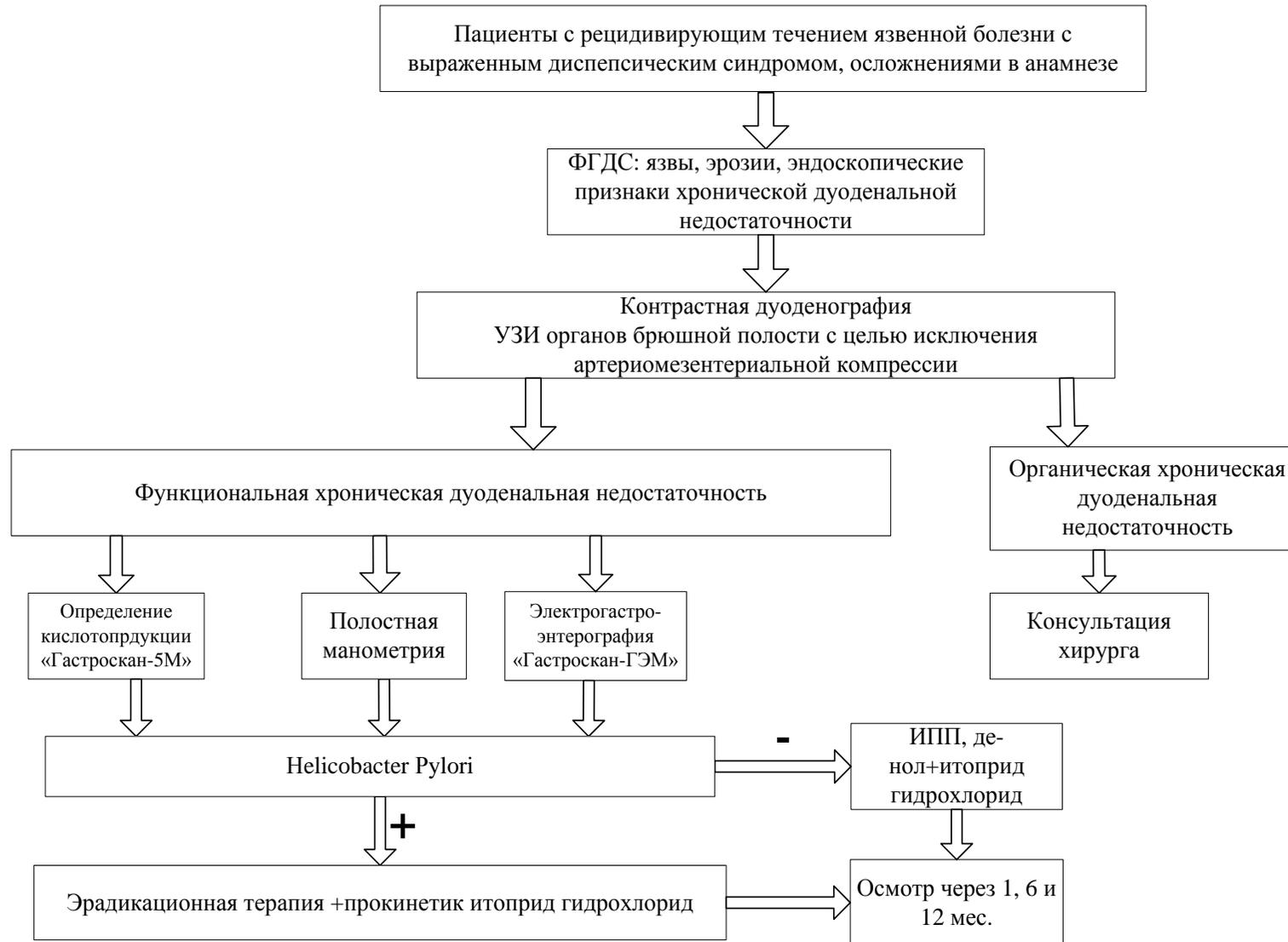
1. При упорном течении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (медленное рубцевание язвы, сочетание язвы с эрозиями, частые обострения несезонного характера) необходимо обратить внимание на выявление возможной сопутствующей хронической дуоденальной недостаточности.

2. В определении характера и степени нарушения функционального состояния гастродуоденального отдела следует использовать "Гастроскан-5М" (внутрижелудочная рН-метрия), исследование моторики желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью "Гастроскан-ГЭМ" и изучение интрагастрального и интрадуоденального давления для оценки замыкательной функции привратника.

3. При язвенной болезни в острую фазу с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью патогенетически обоснованным является включение в комплексную терапию итоприда гидрохлорида в дозе 50 мг 3 раза в день в течение двух недель.

4. Для предупреждения рецидивов язвенной болезни при сопутствующей хронической дуоденальной недостаточности курсы лечения итопридом гидрохлорида по показаниям следует проводить в течение двух недель 2 раза в год.

**СХЕМА ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллоев, Д.А. Постхолецистэктемический рефлюкс–гастрит / Д.А. Абдуллоев, Ш.Ш. Сайфудинов, М.К. Билолов // Здравоохранение Таджикистана. –2017. – № 2. – С. 57–64.
2. Абдулхаков, Р.А. Амбулаторная практика лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Р.А.Абдулхаков, С. Р. Абдулхаков // Казанский медицинский журнал. – 2008. – №6. – С.756–760.
3. Абилов, К.У. Влияние дуоденогастрального рефлюкса на морфологическую картину гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / К.У. Абилов // Вестник сургутской медицины. –2014.– № 3 (21).– С. 35–36.
4. Авакимян, В.А. Тактика хирурга при сочетанных осложнениях язвенной болезни / В.А.Авакимян, Г.К.Карипиди, С.В.Авакимян, М.Т.Дидигов, Е.С.Бабенко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – №5. – С.7–11.
5. Андреев, Д.Н. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно–кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.)/ Д.Н. Андреев, А.В. Заборовский // РЖГГК. – 2017. – 27(1). С. 4–11.
6. Антонян, В.В. Факторы риска, прогнозирование и профилактика рефлюкс–гастрита после резекции желудка / Антонян В.В., Кульков В.Н.// Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11. –№ 3. – С. 389–393.
7. Аруин, Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии / Л.И. Аруин // Сучасна гастроентерологія.– 2013. – №5 (73) – С.92–103.
8. Афанасенкова, Т.Е. Надо ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* в ротовой полости при хроническом эрозивном гастрите? / Т.Е. Афанасенкова, В.С. Дукова, Т.Н. Янковая // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т. 13. – №3. – С. 73–76.

9. Бабак, О.Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 1(11). — С.28—32.
10. Баевский, Р.М. Исследование вегетативной регуляции кровообращения в условиях длительного космического перелета / Р.М. Баевский, Е.С. Лучицкая, И.И. Фунтова, А.Г. Черникова // Физиология человека. — 2013. — №5. — С. 42–45.
11. Балакина, И.В. Применение итоприда гидрохлорида (ганатон) в лечении дуоденогастрального рефлюкса у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника с запорами / И.В. Балакина // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. — 2017. — Т. 19. — № 1. — С. 9–11.
12. Барт, Б.Я. Дуоденогастральный рефлюкс в клинической практике / Б.Я. Барт, С.В. Михайлусов, М.П. Михайлусова, К.В. Мельников, А.С. Николаева // Российский медицинский журнал. — 2013. — №1. — С.18–22.
13. Белова, О.Л. Микроэкологические и иммунологические проблемы персистенции *helicobacter pylori* у людей / О.Л. Белова, Т.В. Шелехова, И.М. Белова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2016. — Т. 12. — № 1. — С. 19–26.
14. Белоусова, И.Б. Использование кратковременной внутрижелудочной рН-метрии при язвенной болезни / И.Б. Белоусова, В.К. Макаренко // Современные научные исследования и инновации. — 2015. — № 1–3. — С. 119–123.
15. Бельмер, С.В. Диагностический прогресс в детской диетологии / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Практика педиатра. — 2014. — №4. — С. 5–6.
16. Бельмер, С.В. Перспективы детской гастроэнтерологии / С.В. Бельмер // Перспективы медицины. Практика педиатра. — 2013. — № 3. — С. 7–10.
17. Бербоев, Л.В. Растительное средство "полифитол" в лечении дуоденостаза / Л.В. Бербоев, А.Н. Плеханов // Сибирский медицинский журнал. — 2014. — Т.89. — №6. — С. 174–175.

18. Бордин, Д.С. Хеликобактерная инфекция повышает риск рака желудка / Д.С. Бордин // Здоровье. – 2014. – С.49–51.
19. Бордин, Д.С. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (hp-eureg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России / Д.С. Бордин, Ю.В. Эмбутниекс, Л.Г. Вологжанина, Т.А. Ильчишина, И.Н. Войнован, А.С. Сарсенбаева, С.А. Алексеенко, О.В. Зайцев, Р.А. Абдулхаков, М.Ф. Осипенко, М.А. Ливзан, В.В. Цуканов, С.Г. Бурков, Н.В. Бакулина, Н.Н. Дехнич, Л.В. Тарасова, Е.Ю. Плотникова, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Н.В. Барышникова, и др. // Терапевтический архив. – 2018. –Т. 90. –№ 2. – С. 35–42.
20. Борисов, Ю.Ю. Методика изучения реологических свойств слизистого геля желудка и ее диагностическое значение / Ю.Ю. Борисов // Медицинские науки. –2017. –№5. – С.115–118.
21. Бунова, С.С. Лабораторные и инструментальные методы диагностики заболеваний желудочно–кишечного тракта: учебное пособие / С.С. Бунова, Л.Б. Рябкина, Е.В. Усачева, Л.В. Михайлова, Л.А. Живилова, А.В. Нелидова, Э.Г. Аглиуллина, О.А. Билевич. – Омск, 2014. – 81 с.
22. Буряк, В.Н. Особенности исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности при вегетососудистой дисфункции по гипотензивному типу в детском возрасте / В.Н. Буряк, Н.С. Журавлева, О.С. Покусаева // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 2. – С. 41–48.
23. Бутов, М.А. Электрогастроэнтероколография: методическое пособие для специалистов практического здравоохранения / М.А. Бутов, П.С. Кузнецов, О.А. Маслов, С.В. Попков. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА–М», 2018. –20 с.
24. Бутов, М.А. Нормативные показатели периферической электрогастроэнтероколографии / М.А. Бутов, Е.М. Шурпо, П.С. Кузнецов, М.Д. Джуржевич // Терапевтический архив. – 2015. – №2. – С. 45–48.
25. Бутов, М.А. Препараты мебеверина в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения / М.А.Бутов, Е.М. Шурпо, П.С. Кузнецов, С.В.Шелухина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №5. – С. 36–41.

26. Бутов, М.А. Язвенная болезнь—это психо—вегето—соматическое или инфекционное заболевание? / М.А. Бутов, П.С. Кузнецов, О.А. Маслов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №8. – С.82–91.
27. Буторова, Л.И. Современные аспекты применения антацидов при кислотозависимых заболеваниях / Л.И.Буторова, М.А.Осадчук, Г.М.Токмулина //Consilium Medicum. – 2017.– Т. 19. – № 8. – С. 19–26.
28. Валиева, Д.К. Особенности клинического течения холелитиаза у больных язвенной болезнью / Д.К.Валиева, К.А.Арыкова, Ж.Т.Альмагамбетова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2014. – № 4–1. – С. 55–56.
29. Василенко, В. Х. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Х. Василенко, А.Л. Гребенев. – М.: Медицина, 2016. – 344 с.
30. Василенко, В.Х. Нейрогуморальная регуляция пищеварения / В.Х. Василенко, Е.Н. Кочина. – М.: Мед., 1983. – 287 с.
31. Вахрушев, Я.М. Психоэмоциональное состояние у больных язвенной болезнью с сопутствующей дуоденальной недостаточностью /Я.М.Вахрушев, М.С. Бусыгина // Архивъ внутренней медицины: спецвыпуск (Материалы НПК «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы–2016", 24 марта 2016 г.Москва). – Москва. – 2016. – Том 6. – №1s. – С.62.
32. Вахрушев, Я.М. Вегетативный и психо—эмоциональный портрет больных язвенной болезнью с сопутствующим дуоденостазом / Я.М.Вахрушев, М.С. Бусыгина // Материалы НПК «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы – 2017, 23 марта 2017 г., Москва. – Москва. – 2017. – С.24.
33. Вахрушев, Я.М. Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки / Я.М. Вахрушев, Е.В. Никишина // Российский гастроэнтерологический журнал. — 1998. — № 3. — С.22—29.

34. Вахрушев, Я.М. Особенности клинического течения язвенной болезни с сопутствующей дуоденальной недостаточностью /Я.М.Вахрушев, М.С.Бусыгина // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – №4. – С.30–36.
35. Вахрушев, Я.М. Язвенная болезнь: особенности течения на современном этапе и прогноз на ближайшие годы / Я.М. Вахрушев, Л.И. Ефремова, В.А. Ефремова // Терапевтический архив. – 2008. – №2. – С.26–29.
36. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, О.В. Воробьева. –М.: Медицинское информационное агентство, 2000. –725 с.
37. Витебский, Я.Д. Хронические нарушения дуоденальной проходимости и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки / Я.Д.Витебский. –Челябинск: Южно–уральское книжное издательство,1976. – 189 с.
38. Волков, В.С. Дуоденогастральный рефлюкс и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — расставим точки над «і» / В.С. Волков, И.Ю. Колесникова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2010. –Т.8 – №1. – С.26—29.
39. Володин, Д.В. Хронический гастрит и язвенная болезнь, ассоциированные и неассоциированные с персистенцией *H. pylori* инфекцией: автореферат дисс. д.м.н.: 14.01.04 / Володин Денис Владимирович. –М.: УНМЦ УДП РФ, 2017 – 17 с.
40. Вострова, О.Л. Язва желудка и двенадцатиперстной кишки / О.Л.Вострова //Педагогические измерения.– 2014. – № 2. – С. 110–120.
41. Вютрих, Е.В. Особенности гастродуоденальной патологии у лиц призывного возраста с недостаточностью питания / Е.В. Вютрих, М. В. Антипова, Н.В. Бодарева, А.О. Гергель // Педиатр. –2016. –Т.7. – №4. – С.50–56.
42. Галиев, Ш.З. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс–гастрита / Ш.З.Галиев // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т.8. –№2. –С.50–61.

43. Галиев, Ш.З. Морфологические признаки рефлюкс–гастрита / Ш.З. Галиев, Н.Б.Амиров, О.А. Баранова // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т.98. – №4. – С.533–538.
44. Герасименко, А.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: взгляд на эрадикационную терапию пациента и врача / А.А. Герасименко // Бюллетень медицинских интернет– конференций. – 2015. – Т.5. – №5. – С.415.
45. Голофеевский, В. Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Ю. Голофеевский. – М.: Фолиант, 2015. – 112 с.
46. Горбань, В.В. Влияние межпищеварительного кислотовыделения на периодическую моторную деятельность антродуоденальной зоны / В.В. Горбань, Ю.В. Каруна // Материалы XXI Объединенной Российской Гастронедели. РЖГГК. 2015.– Т.ХХV. – № 5 (46). – С. 18.
47. Горбань, В.В. Выраженность рефлюкс–гастрита и рефлюкс–эзофагита у больных хроническим панкреатитом по данным эндоскопической манометрографии / В.В. Горбань, Ю.С. Титова // XX Рос. Гастроэнтерологическая Неделя 6–8 октября. РЖГГК. – 2014. – №5. – С. 5.
48. Гостищев, В.К. Общая хирургия / В.К. Гостищев. –М.: ГЭОТАР, 2013. – 728 с.
49. Граушкина, Е.В. Особенности диагностики и тактики ведения больных с патологией эзофагогастродуоденальной зоны на фоне отсутствия желчного пузыря / Е.В. Граушкина, И.В. Козлова, С.В Волков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №5. – С. 56–61.
50. Григорьева, Ю.В. Ночной кислотный прорыв при язвенной болезни / Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова // Медицинские науки. –2014. – № 5. –С.45–48.
51. Губергриц, Н.Б. Оптимизация лечения рефлюкс–эзофагита и рефлюкс–гастрита при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы / Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева // Гастроэнтерология Санкт–Петербурга. – 2015. – №1–2. – С.М9–М10.

52. Джулай, Г.С. Моторно–эвакуаторная активность у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с рефлюксом / Г.С. Джулай, Е.В. Секарёва // Тверской медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 57–63.

53. Диомидова, В.Н. Возможности мультипараметрического ультразвукового исследования при гастродуоденальных язвах /В.Н. Диомидова, С.Х. Сайфиева //Медицинская визуализация. – 2016. – № 1. – С. 86–93.

54. Домрачева, Е.В. Взаимосвязь генетических вариантов *Helicobacter pylori* и характера морфологических изменений слизистой оболочки желудка у больных с хроническим панкреатитом / Е.В. Домрачева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.– 2016.– № 9(1). – С. 40–45.

55. Дудникова, Э.В. Влияние факторов патогенности *helicobacter pylori* duра на характер морфологической картины слизистой оболочки желудка при заболеваниях верхнего отдела желудочно–кишечного тракта у детей / Э.В. Дудникова, Э.В. Гилис, В.Г. Зазьян, А.В. Зазьян, М.С. Чернова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 3 (158). – С. 59–62.

56. Ермолаева, А.И. Вегетативная нервная система и вегетативные нарушения: учебное пособие / А.И. Ермолаева, Г.А. Баранова. –П.: Издательство ПГУ, 2015. – 39 с.

57. Есипов, В.К. Об этиологии и патогенезе функциональных форм дуоденостаза / В.К. Есипов, А.А.Гандыбин, Т.В.Тимофеева, В.В. Стернов // Оренбургский медицинский вестник. –2016. –Т. 4. – № 3–1 (15). – С. 36–40.

58. Ефремова, Е.Н. Конституциональный подход в изучении органов пищеварительной системы в норме и при различных заболеваниях / Е.Н. Ефремова, Н.С. Бендерский, П.С. Панченко // Молодой ученый. – 2017. – №9. – С.145–149.

59. Жигаев, Г.Ф. Выбор метода оперативного лечения гастродуоденальных язв при дуоденальном стазе / Г.Ф. Жигаев, Е.В. Кривигина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 2. – С. 28–31.

60. Зак, М.Ю. Особенности макроскопических изменений слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного канала у больных хроническим гастритом в сочетании с остеоартрозом / М.Ю. Зак, Л.М.Пасиешвили // Украинский терапевтический журнал. – 2016. – № 3 (50). – С. 27–33.

61. Звягинцева, Т.Д. Хроническая дуоденальная непроходимость / Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород // Среднеевропейский журнал внутренней и семейной медицины. — 2016. — № 2. — С. 13–19.

62. Зубарев, А.П. Диагностика нарушений моторно–эвакуаторной функции желудочно–кишечного тракта при развитии дуоденогастрального рефлюкса у пациентов острым холециститом / А.П. Зубарев, В.И. Мидленко, А.В. Зайцев, О.Б. Зайцева, С.К. Лонская, С.А. Кунеевский // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 1.

63. Зурнаджянц, В.А. Вегетативная регуляция двигательной функции пищевода в патогенезе ГЭРБ у больных после резекции желудка / Вестник хирургической гастроэнтерологии (Приложение.Материалы II съезда РОХГ) // В.А. Зурнаджянц, С.В. Антонян, В.В. Антонян. – 2012. – 12 с.

64. Ибрагимли, Ш.Ф. Диагностика и лечение хронических нарушений дуоденальной проходимости / Ш.Ф. Ибрагимли, М.Я. Насиров, Г.Х. Абдиева // Хирургия. – 2006. – №3. – С. 94–102.

65. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и леч. ЯБ / В.Т.Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев, Е.К. Баранская, А.С. Трухманов, Т.Л. Лапина, С.Г. Бурков, А.В. Калинин, А.В. Ткачев // РЖГГК. – 2016. – № 26 (6). – С. 40–54.

66. Ивашкин, В.Т. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим инновации / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, Р.А. Абдулхаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – № 27. – С. 4–21.

67. Ивченко, О.Г. Изучение потребителей лекарственных препаратов для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / О.Г.Ивченко, Е.В.Клейчук, В.В.Гацан, Т.Г.Ковалева, А.М.

Еманова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С.726–729.

68. Ильин, И.А. Современная электрогастроэнтерография желудочно-кишечного тракта / И.А. Ильин, Н.И. Лаврова, А.Г. Михеев // Сб. тр. науч.–техн. конф. «Мед. –техн. технол. на страже здоровья» («МЕДТЕХ–2014»). –Греция. М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана. – 2014. – С. 116–118.

69. Исаева, Г.Ш. Микробиота, биопленки и HELICOBACTER PYLORI при заболеваниях гастродуоденальной зоны/ Г.Ш. Исаева, В.Б. Зиятдинова// Казанский медицинский журнал. – 2014. –Т.95. – №5. – С.762–768.

70. Ишанкулова, Н.Н. Клиническая картина язвенной болезни двенадцатиперстной кишки /Н.Н.Ишанкулова, И.А.Ахмедов// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 2 (126). – С. 96–96б.

71. Калюжная, О.А. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов с язвенной болезнью желудка / О.А. Калюжная, Р.Р. Тухватшин // Инновационная наука. –2016. – № 8–3. – С. 118–120.

72. Кардангушева, А.М. Оценка психического состояния студенческой молодежи и его связи с основными факторами риска неинфекционных заболеваний / А.М. Кардангушева, З.А. Шугушева, И.Х. Бекулова, Х.А. Сабанчиева // Архив внутренней медицины. – 2017. – Т.7 – №6. – С.433–437.

73. Казюлин, А.Н. Оптимизация антихеликобактерной терапии в современной клинической практике/ А.Н. Казюлин, Е.В. Парцвания–Виноградова, Д.Т. Дичева // Consilium medicum. – 2016. – №8. – Том 18. - С. 32–36.

74. Каримов, М.М. Сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии у пациентов с язвенной болезнью в «тройном» и последовательном режимах / М.М. Каримов, З.З. Саатов, Г.Ш.Азимова, С.Т. Рустамова// Материалы XXI Объединенной Российской Гастронедели. РЖГГК. – 2015. – Т.ХХV. – №5. – С.19.

75. Карпин, В.А. Дискинетическая концепция хронизации внутренних болезней желудка и двенадцатиперстной кишки / В.А. Карпин, Н.В. Нелидова,

О.И. Шувалова // Новая наука: Проблемы и перспективы. – 2017. – № 1–2. – С. 23–26.

76. Кашников, В.С. Комплексный подход к устранению воспалительных моторно–эвакуаторных изменений верхних отделов пищеварительного тракта у детей при инфицировании *HELICOBACTER PYLORI* / В.С. Кашников, П.Л. Щербаков, Д.В. Печкуров // Практическая медицина. – 2012. – №3. – С.45–48.

77. Климов, А.В. Использование статистического анализа при сравнении показателей крови при язвенных болезнях желудка и двенадцатиперстной кишки / А.В. Климов, С.Е. Сысоева // NovaInfo.Ru. – 2018. – Т. 1. – № 84. – С. 245–248.

78. Кляритская, И.Л. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа / И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина, Р.К. Гупта // Крымский терапевтический журнал. – 2016. – № 1. – С. 53–59.

79. Коваленко, А.Н. Дуоденогастральный рефлюкс и его отношение связь с *H. pylori* / А.Н. Коваленко, А.В. Селенко, Ю.С. Бреславец // Гастроэнтерология. – 2015. – Т. 57. – № 3. – С. 15–17.

80. Ковешников, А.И. Соотношение между психологическим статусом и вкусовой чувствительностью у пациентов язвенной болезнью / А.И. Ковешников // Тверской медицинский журнал. – 2016. – № 5. – С. 50–53.

81. Ковешников, А.И. Влияние пищи на клинические симптомы и внутрижелудочную кислотность при ЯБ ДПК/ А.И. Ковешников, И.Ю. Колесникова // Клиницист. – 2017. – Т. 10/11. – №1. – С. 50–54.

82. Колесникова, Е.В. Эндоскопическая анатомия и морфологические изменения гастродуоденального перехода при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Е.В. Колесникова, О.Б. Дронова, И.И. Каган, А.А. Третьяков, Е.Л. Коган // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.– 2015. – № 9 (121). –С. 14–18.

83. Коркин, А.Л. Оценка проявлений синдрома диспепсии при впервые выявленных язвах желудка и дпк, ассоциированных с *helicobacter pylori* /А.Л.

Коркин, С.В. Гасанова // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – №6(1). – С.25–28.

84. Корочанская, Н.В. Гастрит культи желудка у пациентов, перенесших резекцию желудка по бильрот 2 / Н.В.Корочанская, С.Р. Генрих, Н.А. Буложенко, М.А. Басенко //Вестник хирургической гастроэнтерологии.– 2017. – № 4. – Р. 31–37.

85. Коруля, И.А. Диагноз «хронический гастрит». Проблемные вопросы. Современные подходы к диагностике и лечению / И.А. Коруля, И.С. Марухно, О.Н. Герасименко // Современная гастроэнтерология. – 2014. – № 2 (76). – С. 133–138.

86. Кравцов, В.Ю. Бациллярные и кокковые формы хеликобактер пилори в слизистой ротовой полости и антрума желудка / В.Ю. Кравцев // Сибирский медицинский журнал. –2008. – №3. – С. 5–9.

87. Кравцова, Е.Ю.Психовегетативные расстройства у женщин, находящихся в различных социальных условиях / Е.Ю.Кравцова, И.Л. Белоногова, Т.Ю.Кравцова // Пермский медицинский журнал. – 2011 – Т.28, №1. – С. 126–130.

88. Кравцова, Т.Ю. Клиническая картина сочетанного течения артериальной гипертензии и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в амбулаторной практике участкового врача терапевта и хирурга поликлиники / Т.Ю.Кравцова, М.Ф. Заривчацкий, Н.Г. Алеева, С.А. Блинов, В.Н. Репин // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34. – №1. – С.12–18.

89. Кравцова, Т.Ю. Гендерный анализ сочетанного течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и артериальной гипертензии /Т.Ю. Кравцова, В.В. Щекотов, Е.Ю. Кравцова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 3 (127). – С.65.

90. Кравцова, Т.Ю. Клиническая характеристика больных с сочетанным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и артериальной гипертензии / Т.Ю.Кравцова, В.В. Щекотов, П.Н. Барламов, В.П. Рочев //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2016. – № 6 (130). – С. 19–22.

91. Крюкова, А.Я. Язвенная болезнь, стандарты в лечении / А.Я.Крюкова, Л.В.Габбасова, О.А.Курамшина, Ю.А.Кофанова, А.Ш.Нафикова // Доктор.Ру. – 2015. – № 2–2 (103). – С. 13.

92. Кривигина, Е.В. Фармакотерапевтическая эффективность полифихитола у пациентов дуоденогастральным рефлюксом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Е.В. Кривигина–Улан–Удэ, 2008. – 20 с.

93. Кулишова, Т.В. Лечебно–профилактические эффекты общей магнитотерапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в фазе неполной ремиссии / Т.В.Кулишова, В.А.Пущенко // Профилактическая медицина. –2017. – Т. 20. – № 1–2. – С. 81.

94. Курамшина, О.А. Особенности клинического течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста / О.А. Курамшина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4 (3) – С. 542–545.

95. Курдеко, А.П.Совершенствование диагностики и лечения язвенной болезни желудка лошадей / А.П.Курдеко //Науковий вісник ветеринарної медицини. – 2016. – № 2 (130). – С. 51–56.

96. Кучевасова, М.С. Сравнительная оценка влияния перитола и даларгина на структуру слизистого барьера желудка при язвенной болезни / М.С. Кучевасова, Ю.Ю. Борисов // Тезисы докладов XXXXIII научной конференции студентов и молодых ученых Кубанского государственного университета физической культуры, спорта и туризма Материалы научной конференции. Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма. –2016. –С. 13–14.

97. Кучерявый, Ю.А. Боль и диспепсия после холецистэктомии / Ю.А.Кучерявый // Доктор. Ру. – 2016. – №1. – С.27–32.

98. Лазаренко, В.А. Роль социальных факторов риска в развитии язвенной болезни в Курской области /В.А.Лазаренко, А.Е. Антонов // Курский научно–практический вестник Человек и его здоровье. – 2016. – № 2. – С. 35–39.

99. Лазебник, Л.Б. Коморбидный пациент в практике гастроэнтеролога // Гастроэнтерология. Доктор.Ру. – 2018. – №7 (151). – С. 58–59.
100. Лапина, Т.Л. Горечь во рту: интерпретация гастроэнтеролога / Т.Л. Лапина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013. – №3. – С. 18–24.
101. Лапина, Т.Л. Итоги длительного наблюдения пациентов хроническим гастритом после эрадикации инфекции *H. pylori* / Т.Л.Лапина, Тертычный А.С., Насретдинова Э.Р., Картавенко И.М., Параскевова А.В., Юрьева Е.Ю., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25. – № 4. – С. 101–108.
102. Лапина, Т.Л. Патогенетическое и терапевтическое значение желчных кислот при рефлюкс–гастрите / Т.Л. Лапина, И.М. Картавенко, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25. – № 1. – С. 86–93.
103. Лапченко, Е.С. Состояние слизистой оболочки желудка у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом / Е.С. Лапченко, Т.М. Преображенская, Е.В. Галаева, И.Д. Лоранская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 9. — С.25—29.
104. Левин, М.Д. Двигательная функция двенадцатиперстной кишки в норме и при некоторых заболеваниях (гипотеза) / М.Д. Левин, З. Коршун, Г. Мендельсон // Терапевтический архив. – 2016. – №4 – С. 68–74.
105. Левит, Р.М.Функциональная характеристика клеток желез слизистой оболочки желудка при ее хроническом воспалении у детей / Р.М. Левит, Е.М. Спивак, И.С. Аккуратова, А.С. Надёжин // Вестник Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова. – 2014. – Т. 20. – № 5. – С. 36–38.
106. Леушина, Е.А. Современное представление о моторно–эвакуаторных нарушениях верхнего отдела желудочно–кишечного тракта (обзор литературы)/ Е.А. Леушина, Е.Н. Чичерина // Лечащий врач. – 2015. – №8. – С.4–9.

107. Ливзан, М. Антисекреторная терапия пациентов с язвенной болезнью / М. Ливзан, М. Осипенко, Е. Лялюкова, М. Костенко // Врач. – 2014. – № 4. – С. 36–40.
108. Липкина, Н.Н. Влияние психологических и психопатологических особенностей на качество жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Н.Н. Липкина // Здоровоохранение. – 2001. – №10. – С.4–7.
109. Лысый, Н.И. Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Н.И.Лысый //Справочник врача общей практики. – 2017. – № 7. – С. 54–59.
110. Лычкова, А.Э. Водители ритма верхних отделов пищеварительного тракта/ А.Э. Лычкова// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т.156. – №10. – С.510–513.
111. Маев, И.В. Болезни желудка / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев. – М.: ГЭОТАР –Медиа, 2015. – 176 с.
112. Маев, И.В. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*. Положения консенсуса Маастрихт V (2015 г.)/ И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева // Архивъ внутренней медицины. Клинические рекомендации. – 2017. – № 2. – С. 85–94.
113. Маев, И.В. Инфекция *helicobacter pylori* / И.В. Маев, А.А.Самсонов, Д.Н. Андреев.– М.: ГЭОТАР–Медиа. – 2016. – 256 с.
114. Маев И.В. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии / И.В. Маев, Ю.С. Геленченко, Д.Н. Андреев, А.Н. Казюлин // CONSILIUM MEDICUM. – 2014. – ТОМ 16. – №8. – С. 5–8.
115. Маев, И.В. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев // Лечащий врач. – 2014. – №2. – С.122–126.
116. Маев, И.В. Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике инфекции *Helicobacter pylori* / И.В.Маев, С.И Рапопорт, В.Б. Гречушников, А.А. Самсонов, Л.В. Сакович, Б.В. Афонин, Р.А. Айвазова // Клиническая медицина. – 2013. – № 2. – С. 29–33.

117. Мазуренко, Н.Н. Дуоденогастральный рефлюкс и HELICOBACTER PYLORI: морфологическая оценка у детей/ Н.Н. Мазуренко, А.Н. Заблодский, А.Л. Товсташов, О.В. Матющенко// Доказательная гастроэнтерология. –2016. – Т.5. – №3. – С.3–9.

118. Мазуренко, Н.Н. Дуоденогастральный рефлюкс у детей: современный взгляд на проблему // Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17. – №1. – С. 23–33.

119. Мазуренко, Н.Н. Клинико–морфологические особенности дуоденогастрального рефлюкса у детей/ Н.Н. Мазуренко, А.Н. Заблодский, А.Л. Товсташов, Е.В. Чмак // Охрана материнства и детства. –2016. –Т.27. –№1. –С.38–42.

120. Малков И.С. Современные методы диагностики и лечения острых желудочно–кишечных кровотечений различной этиологии / И.С. Малков, М.Н. Насруллаев, Г.Р. Закирова, И.И. Хамзин // Казанский медицинский журнал. –2016. –Том 97. –№ 6. – Том 97. – С.832–837.

121. Малютина, Н.Н. Клинико–патогенетические параллели формирования гипертонической и язвенной болезни у работников железнодорожного транспорта /Н.Н.Малютина, С.В. Лузина // Международный научно–исследовательский журнал. – 2014. –№ 3–4 (22). – С. 83–84.

122. Матвеева, Л.В. Способ прогнозирования течения язвенной болезни желудка /Л.В.Матвеева //Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 233–237.

123. Машкин, А.М. Система лечения и профилактики хирургических осложнений язвенной болезни в Тюменском регионе как пример междисциплинарного модульного взаимодействия /А.М.Машкин, А.В.Ефанов, А.А.Хойрыш, Е.В.Чесноков // Материалы 6 Тюменского международного инновационного форума. Правительство Тюменской области комитет по инновациям тюменской области. – 2015. – С. 291–296.

124. Машкин, А.М. Наш опыт организации массовых эндоскопических обследований / А.М. Машкин, Е.В. Чесноков, Р.Ф. Ахметьянов, Н.А. Шаназаров,

Ж.К. Сагандыков, К.У. Батырбеков, Э.В. Одегов, А.Б. Преферансов// Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – Т. 15. – № 4 (80). – С. 68–70.

125. Маянская, К. А. Функциональные взаимосвязи органов пищеварения/ К. А. Маянская. — Л.: наука, 1970. — С. 7–14.

126. Меньшиков, В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство в 2 томах / В. В. Меньшиков, В.В. Долгов.– М.: Гэотар–Медиа, 2013.– 808 с.

127. Минаева, О. В. Психосоматические аспекты язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / О.В. Минаева, В.Р. Шолохова // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы IV Междунар. науч. конф. (г. Москва, ноябрь 2017 г.). — М.: Буки–Веди, 2017. — С. 48–51.

128. Минушкин, О.Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога / О.Н. Минушкин // Лечащий врач. – 2015. – № 2. – С. 40.

129. Михеев, А.Г. Современное состояние рН–метрии верхних отделов желудочно–кишечного тракта / А.Г. Михеев, Б.В. Ракитин, М.М. Трифионов, С.И. Щукин // Медико–технические технологии на страже здоровья («МЕДТЕХ–2016»). Сб. докл. – М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2016. – С. 175–178.

130. Мирзаев, А.П. Дуоденальный стаз / А. П. Мирзаев. – Ленинград: Медицина. Ленингр. отд–ние, 1976. – 176 с.

131. Миронова, В.В. Прогнозирование неэффективной секретолитической терапии на амбулаторно–поликлиническом этапе / В.В.Миронова, И.Ю.Колесникова // Молодёжь, наука, медицина: мат. 59–й межвузовской науч. конф. студентов и молодых ученых. Тверь. – 2013. – С. 149–150.

132. Михайлузов, С.В. Дуоденогастральный рефлюкс (особенности клинического течения) / С.В. Михайлузов, Б.Я. Барт, М.П. Михайлузова, С.А. Николаева // Гастроэнтерология. Гепатология. Спецвыпуск. – 2018. –№ 5.– С. 28–34.

133. Михайлузов, С.В. Дуоденогастральный рефлюкс: особенности клинического течения / С.В. Михайлузов, М.П. Михайлузова, С.А. Николаева // Вестник ДГМА. – 2018. – № 1 (26). – С. 32–39.

134. Могильная, Г.М. Влияние эндогенных нейропептидов на язву двенадцатиперстной кишки / Г.М. Могильная, Э.Г. Пейливаньян, И.В. Колтуновская, Г.Ф. Алифанова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4. – № 3. – С. 85.

135. Москалев, А. В. Особенности клеточного иммунного гомеостаза у лиц с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, эрозивными и хроническими гастритами, ассоциированными с *H. pylori* и грибками *C. albicans* / А. В. Москалев, А.И. Карпищенко, В.Я. Апчел // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60. – № 9. – С. 118–124.

136. Мошкова, Л.В. Финансовое обеспечение лекарственной помощи в стационаре (на примере язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки) / Л.В. Мошкова, Т.В. Рейхтман // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2014. – № 9. – С. 54–57.

137. Назаренко, П.М. Состояние дуоденальной проходимости у больных с постгастрорезекционными синдромами / П. М. Назаренко, В.Б. Биличенко, Д.П. Назаренко, Т.А. Самгина // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 6. – С. 43–47.

138. Назаров, В.Е. Осложненная язвенная болезнь и диагностика *H. PYLORI* / В.Е. Назаров, Б.С. Апэрече, А.В. Свараль, Р.С. Ферман, В.Ю. Кравцов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №5. – С.102–104.

139. Нижевич, А.А. Современные подходы к лечению функциональной диспепсии в детском возрасте / А.А. Нижевич, Д.С. Валеева, В.У. Сатаев, К.А. Гафурова, Э.Н. Ахмадеева, Р.З. Ахметшин // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15. – №3. – С. 5–11.

140. Новикова, А.С. Интрагастральная кислотность у больных с полипами желудка / А.С. Новикова, И.Ю. Колесникова // РЖГТК. – 2018. – Т. 29. – № 5. – С. 22.

141. Овсянников, В.И. Механизмы нарушений моторики гастродуоденальной зоны при стрессе / В.И. Овсянников, Т.П. Березина, К.А. Шемеровский // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 2 (126). – С. 40–44.

142. Оганезова, И.А. *Helicobacter pylori*–негативная язвенная болезнь: исторические факты и современные реалии / И.А.Оганезова, Е.Б. Авалуева // Фарматека. – 2017. – Гастроэнтерология/ Гепатология. – С.16–20.

143. Омаров, Т.Р. Условно–патогенные грибы и язвенная болезнь / Т.Р.Омаров, В.А. Омарова, Л.А. Омарова, С.В. Сарсенова // Клиническая медицина Казахстана. – 2014. –№2. – С.49–53.

144. Орган, А.Н. Оценка энерго–информационного воздействия аурикулярной и корпоральной акупунктуры на кислотообразующую функцию желудка/ А.Н. Орган, А.Ф. Кистол, В.В. Федаш // РЖГГК. – 2018. – Т. 29.– № 5.– С. 22–24.

145. Осадчук, М.А. Функциональные расстройства желудочно–кишечного тракта в контексте морфофункционального единства / М.А.Осадчук, С.Н. Николенко // Клиническая медицина. – 2014. – т. 92. – № 7. – С. 29–34.

146. Осадчук, М.А. *H. pylori*–негативная язвенная болезнь: современное состояние проблемы / М.А. Осадчук, А.М. Осадчук, А.А. Сибряев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. –№1. – С.4–9.

147. Осипенко, М.Ф. Вопросы безопасности ингибиторов протонной помпы / М.Ф. Осипенко, М.А. Скалинская, М.А. Ливзан // Лечащий врач. – 2016. – №8. – С.4–9.

148. Осокина, А.П. Течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после успешной эрадикации *helicobacter pylori* /А.П. Осокина, О.Н.Минушкин, Т.С.Шиндина // Эффективная фармакотерапия.– 2015.– № 2.– С. 12–15.

149. Палевская, С.А. Эндоскопия желудочно–кишечного тракта / С.А.Палевская, А.Г. Короткевич; Москва, 2018. (2–е издание, переработанное и дополненное) – 178 с.

150. Панова, И.В. Особенности эндокринного статуса у девочек с хроническим гастродуоденитом в период полового созревания /И.В. Панова, Т.А. Афонина, Е.А. Рябкина, И.Б. Семченко // Современные проблемы науки и образования.– 2015.– № 4.– С. 382.

151. Парфенов, А.И. Энтеропатии: новый взгляд на диагностику и лечение болезней тонкой кишки / А.И. Парфенов // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №7. – С. 30–37.

152. Пасечников, В.Д. Эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании высоких доз ИПП / В.Д. Пасечников, Л.Н. Коробейникова, И.Л. Литвиенко // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2016. – №5. – С.12.

153. Пестова, А.С. Показатели моторно–эвакуаторной активности желудочно–кишечного тракта у здоровых школьников г. Москвы /А.С. Пестова, С.И. Эрдес // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – 149(1). – С. 14–18.

154. Пирогова, И.Ю. Применение Ганатона при желудочной и кишечной диспепсии/ И.Ю. Пирогова, О.Ю. Бастриков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. –№5. – С.31–39.

155. Плотников, Е.Ю. Актуальность антацидов и альгинатов в лечении заболеваний органов пищеварения / Е.Ю. Плотников // Лечащий врач. – 2015. – №2. – С.14–18.

156. Псеунок, А.А. Анализ вариабельности сердечного ритма и особенности электролитного состава слюны юных велогонщиков 10–12 лет / А.А.Псеунок, М.А. Муготлев // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С.12–14.

157. Пулатова, Н.И. Влияние эрадикационной терапии на содержание фракций оксипролина в желудочном соке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Н.И. Пулатова, А.А. Якубов // Научная дискуссия: вопросы медицины. – 2016. – № 11 (41).– С. 98–102.

158. Пятенко, Е.А. Язвенная болезнь: изменила ли она свое "лицо"? / Е.А.Пятенко, А.А.Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 6. – С. 14–19.

159. Рагозинская, В.Г. Психосоматические аспекты язвенной болезни / В.Г.Рагозинская // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – Т. 10. – № 5 (54). – С. 62.

160. Рахматуллин, Р.Р. Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка при интрагастральном введении гиалуроновой кислоты у крыс с экспериментальной язвой желудка / Р.Р. Рахматуллин, Н.Н. Шевлюк, Д.Б. Дёмин // Морфология. – 2016. – Т. 149. – № 3. – С. 171–173.

161. Рева, Т.В. Особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с дуоденогастральным рефлюксом / Т.В. Рева, А.Г. Сучеван // Молодой ученый. – 2015. – № 11–3 (26). – С. 91–94.

162. Репин, М.В. Диагностика дисфункции сфинктера Одди и дискинезии двенадцатиперстной кишки у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом / М.В. Репин, А.В. Попов, В.Ю. Микрюков, В.Н. Репин // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19. – № 3. – С. 74–80.

163. Репина, Н.А. Психологические особенности личности больных язвенной болезнью в зависимости от локализации язвенного дефекта / Н.А.Репина // В сборнике: Молодежь, наука, медицина. Материалы 63–й всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. – 2017. – С. 603–604.

164. Савченко, Ю.А. Возрастные изменения моторной функции пищеварительной системы / Ю.А. Савченко, Т.В. Береговая, Т.М. Фалалеева, А.А. Скомаровский, Е.С. Козачук // Хирургия Украины. – 2014. – №1. – С. 112–117.

165. Саитова, Ю.К. Роль *helicobacter pylori* в развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю.К. Саитова, А.С. Осипова, С.Н. Стяжкина // В сборнике: Современная медицина: новые подходы и актуальные

исследования Сборник статей по материалам IV международной научно-практической конференции. – 2017. – С. 17–20.

166. Самигуллин, М.Ф. Эндоскопическая диагностика моторных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта/ М.Ф. Самигуллин, В.Ю. Муравьев, А.И. Иванов // Медицинский альманах. – 2008. – №2. – С.33–34.

167. Санников, О.Р. К вопросу эндоскопической классификации рубцовой (постъязвенной) деформации двенадцатиперстной кишки / О.Р. Санников // Материалы конференции "Актуальные вопросы эндоскопии" – 2015. – 32 с.

168. Сапожников, В.Г. Оптимальная схема антихелибактерной терапии у детей/ В.Г.Сапожников// Избранные материалы 22 Конгресса Детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. вопросы детской диетологии. – 2015. – Т.13. – №2. – С.82–83.

169. Сайфиева, С.Х. Инновационные технологии эхографии при язвенной болезни / С.Х. Сайфиева, А.А. Фазылов //Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 5S. – С. 153а.

170. Сереброва, С.Ю. Особенности секреции и моторных процессов в желудке при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки как причина снижения биодоступности ингибиторов протонной помпы/ С.Ю. Сереброва, М.В. Журавлев, А.Б. Прокофьев, А.К. Стародубцев// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №9. – С.8–13.

171. Симаненков, В.И. Клинико-фармакологические особенности применения рабемпида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта/ В.И. Симаненков, Е.А. Латуенко, А.А. Никогосян// Медицинский совет. – 2016. – №19. – С. 88–95.

172. Слепова, О.В. Хеликобактер пилори – бактерия, вызывающая гастрит и язву желудка / О.В. Слепова, Н.И. Шумова // Молодежная наука 2014: технологии, инновации. – 2014. – С. 231–233.

173. Смирнова, Г. О. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике: Пособие для врачей/ Г.О. Смирнова, С.В. Силуянов, В.А.Ступин. – М.:2009. – 19 с.

174. Советникова, М.М. Суточная рН–импедансометрия – «золотой стандарт» исследования в гастроэнтерологии / М.М. Советникова // Функциональная диагностика. Вестник Медицея. – 2018. – №9. – С.4–9.

175. Спивак, Е.М. Особенности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при ее сочетанном бактериально–вирусном инфицировании в детском и подростковом возрасте / Е.М. Спивак, Р.М. Левит, И.С. Кормщиков // Вестник Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова. – 2014. – №2. – С. 56–58.

176. Способ оценки состояния вегетативной нервной системы: пат. RU 2440785 С1 Рос. Федерация: МПК А61В 5/0452 (2006.01) / О.А. Ершова, Е.В. Зубов, Е.В. Лобанова; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". – №2010132391/14; заявл. 19.04.05; опубл. 27.01.2012. – 11 с.: ил.

177. Старостин, Б.Д. Лечение Helicobacter pylori–инфекции – Маастрихтский V/ Флорентийский консенсусный отчет (перевод с комментариями) / Б.Д. Старостин // Гастроэнтерология Санкт–Петербурга. – 2017.–№ 1.– С. 2–22.

178. Степанищева, Л.А. Возможность прогнозирования развития язвенной болезни сочетанной локализации на фоне коморбидных заболеваний / Л.А. Степанищева, А.С. Сарсенбаева, Н.В. Фаттахова // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – № 2 (8). – С. 18–22.

179. Степанов, Ю.М. Содержание сывороточного гастрина у пациентов с рефлюкс–гастритом / Ю.М. Степанов, Л.Н. Мосичук, А.Н. Коваленко // Гастроэнтерология. – 2014. – Т.52. – №2. – С.32–36.

180. Степанов, Ю.М. Значение кишечной метаплазии и дисплазии в морфологической диагностике больных хроническим рефлюкс–гастритом / Ю.М. Степанов, О.М. Коваленко, Н.Ю. Ошмянская // Гастроэнтерология. – 2017.– т. 51.– № 1. - С. 1–7.

181. Студеникин, Л.В. Хронические нарушения дуоденальной непроходимости: современный взгляд на проблему / Л.В. Студеникин // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Том 34. – №6. – С. 101–109.

182. Ступин, В.А. Профилактика спаечной болезни брюшной полости в раннем послеоперационном периоде / В.А. Ступин, Р.Р. Мударисов, С.Р. Алиев, А.А. Гафина, А.Д. Джаббарова // Вестник российской академии естественных наук. – 2014. – № 1. – С. 114–119.

183. Стяжкина, С.Н. Структура заболеваемости язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / С.Н. Стяжкина, Е.С. Бекмачева, А.М. Грузда // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2 – С.1.

184. Суворов, А.Н. *Helicobacter pylori* как возбудитель заболеваний желудочно–кишечного тракта: учебное пособие / А.Н. Суворов, В.И. Симаненко. — СПб., 2014. – С. 1–10.

185. Суковатых, Б.С. Отдаленные результаты хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией / Б.С. Суковатых, И.И. Гуреев, Ю.П. Новомлинец, Н.Н. Григорьев // Курский научно–практический вестник Человек и его здоровье.– 2017. – № 3. – С. 30–36.

186. Суханов, А.В. Влияние дуоденогастрального рефлюкса на характеристики хронического гастрита / А.В. Суханов, И.Э. Пикерский, Р.Г. Сайфутдинов // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – № 3 (9). – с. 23–28.

187. Татаренко, Д.П. Взаимосвязь показателей кислотности желудочного сока от обсемененности желудочно–кишечного тракта. Монография / Д.П. Татаренко. – М.: Русайнс, 2016. – 81 с.

188. Тимербулатов, Ш.В. Артериомезентериальная дуоденальная непроходимость/ Ш.В. Тимербулатов, В.М. Тимербулатов, Р.С. Абдуллин, А.М. Саргсян // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т.12. – №4. – С.126–133.

189. Тихомирова, Г.И. Эндоскопическая картина как отражение эффективности лечебных мероприятий/ Г.И. Тихомирова, С.В. Зубкова // Национальная Ассоциация Ученых. – 2015. – Т. 95. – №5. – С.762–768.

190. Турсуметов, А.А. Взаимосвязь инфицированности *helicobacter pylori* с функциональным состоянием желудка при его сочетанных и вторичных язвах/А.А. Турсуметов, З.Ф. Тошпулатов, А.И. Ахмедов // Молодой ученый.– 2016. – № 8 (112). – С. 446–449.

191. Уголев, А.М. Энтеринная (кишечная гормональная) система / А.М. Уголев. – Л.: Наука, 1978. – 314 с.

192. Федоровский, А.Ф. Выраженность хеликобактерной инфекции и уровень кислотности в желудке / А.Ф. Федоровский, О.А. Платунова, И.А. Чуркин// Материалы XXI Объединенной Российской Гастронедели. РЖГГК. – 2015. – Т. XXV. – № 5. – С. 119.

193. Фомина, Л.А. Кальциево–фосфорный обмен при рецидиве язвенной болезни/ Л.А. Фомина // Тверской медицинский журнал. – 2014. – № 1. – с. 80–91.

194. Хавкин, А.И. Клинико–патогенетические варианты нарушений ан–тродуоденальной моторики у детей и их медикаментозная коррекция / А.И. Хавкин, О.Н. Комарова // Российский вестник геронтологии и педиатрии. – 2015. –Т. 60. – № 4. – С. 119–124.

195. Хайридин, Х.Р. Клинико–эндоскопические особенности язвенной болезни желудка и 12–перстной кишки /Х.Р.Хайридин, Ю.А.Шокиров, С.С.Джалилов // Вестник Педагогического университета. – 2015. – № 2–1 (63). – С. 125–130.

196. Хамрабаева, Ф.И. К вопросу состояния иммунитета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Ф.И. Хамрабаева, А.А. Мадумарова // Гастроэнтерология Санкт–Петербурга.– 2017. – № 1.– С. 110–110б.

197. Хендерсон Дж.М. Патифизиология органов пищеварения: монография / Дж. М. Хендерсон; под общ.ред. В.Ю. Голофеевский. – М.: изд–во БИНОМ, 2016. –272 с.

198. Хлынова, О.В. Новые возможности обследования желудочно-кишечного тракта у лиц с артериальной гипертензией / О.В. Хлынова // Научно-практический журнал "Гастроэнтерология Санкт-Петербурга". – 2017. – №1. – С. 55–58.
199. Циммерман, Я.С. Язвенная болезнь: критический анализ современного состояния проблемы / Я.С. Циммерман // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018.– № 1 (149).– С. 80–89.
200. Циммерман, Я.С. Болезни кишечника: проблемы терминологии и классификации / Я.С.Циммерман // Клиническая медицина. – 2014. –№10. – С.77–80.
201. Циммерман, Я.С. Гастроэнтерология: руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 816 с.: ил.
202. Цуканов, В.В. Низкая распространенность язвенной болезни у монголоидов высоких широт: северный парадокс? / В.В. Цуканов, Э.В. Каспаров, Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин, Е.П.Бронникова // Доктор.Ру. – 2016.– № 10 (127).– С. 34–36.
203. Чернов, К.В. Особенности распространенности факторов риска язвенной болезни у больных и их здоровых родственников / К.В.Чернов // Молодежный инновационный вестник. – 2017. –Т. 6.– № 1.– С. 136–139.
204. Черноусов, А.Ф. Ошибки и осложнения антирефлюксной хирургии / А.Ф.Черноусов, Т.В. Хоробрых, Ф.П. Ветшев // Тезисы XII Съезда хирургов России, Ростов–на–Дону. 7–9 октября. – 2015 г.– С. 1455–1456.
205. Чернусь, Н.П. Когда назначенное лечение не помогает (клинические наблюдения терапевта за пациентами с тревожными расстройствами в амбулаторной практике) / Н.П.Чернусь, Н.В.Киреева, Л.А. Виноградова // Психиатрия и психофармакотерапия. –2014. –Т. 16.– № 2. –С. 65–68.
206. Чижиков, Д.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: фокус на идиопатические язвы и вегетативную регуляцию / Д.А. Чижиков, Т.В. Копытова, В.И. Борисов // Медицинский Альманах. – 2016. – № 1. – С. 34–38.

207. Чижиков, Д.А. Использование методики определения variability ритма сердца для дифференциальной диагностики язвенной болезни и идиопатических язв двенадцатиперстной кишки / Д.А.Чижиков, Л.Б.Фомин, В.И. Борисов //Современные технологии в медицине. –2015. –Т. 7. –№ 2. –С. 99–104.

208. Чупрынова, М.Ю. Особенности течения H. Pylori-ассоциированного гастрита у подростков при инфицировании слизистой оболочки желудка вирусом Эпштейн–Барр. Диссертация к.м.н., 14.01.08 – педиатрия. ОмГМА, Красноярск, 2014.

209. Шакера, О.Г. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у взрослых и детей: факторы риска (обзор литературы) / О.Г. Шакера, Д.В. Мельник// Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. –2015. –№3. –С.90–94.

210. Шелудько, В.С. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно–исследовательских работ): Метод. рекомендации. Изд. 3–е, исправл. и доп. / В.С. Шелудько, Г.И. Девяткова. – ФГБОУ ВО "ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера" Минздрава России –Пермь,2016. – 80 с.

211. Шептулин, А.А. Язвенная болезнь: шагаем в ногу со временем /А.А. Шептулин // Крымский терапевтический журнал. – 2015. – №1. – С.5–10.

212. Шлык, Н.И. Экспересс–оценка функциональной готовности организма спортсменов к тренировочной и соревновательной деятельности (по данным анализа variability сердечного ритма) / Н.И. Шлык // Наука и спорт: современные тенденции. –2015. –Т.9. –№4. –С.5–15.

213. Шуваева, Л.Г. Уровень тревожности больных язвенной болезнью при длительном диспансерном наблюдении / Л.Г. Шуваева, А.Ш. Нафикова, Л.В. Габбасова, Л.В. Волевач, А.Я. Крюкова//Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11.– № 6 (66).– С. 18–22.

214. Шурпо, Е.М. Нормативные показатели периферической электрогастроэнтероколографии / Е.М. Шурпо, М.А. Бутов, П.С. Кузнецов, М.Д. Джуржевич // Терапевтический архив. – 2015. – № 2 (87). – С. 45–48.

215. Щеголев, А. А. *Helicobacter Pylori* и хирургия язвенной болезни / А.А. Щеголев, Б.Е. Титков. – М.: Центрполиграф, 2015. – 264 с.
216. Щербаков, П.Л. Лечение язвенной болезни желудка / П.Л.Щербаков // Русский медицинский Журнал. – 2014. – № 12. – С. 26–32.
217. Щербо, А.П. Заболеваемость взрослого населения российской федерации гастритами и язвенной болезнью: тенденции последних двадцати лет / А.П.Щербо, Н.В.Ширинская // Профилактическая и клиническая медицина. – 2016. – № 2 (59). – С. 21–25.
218. Юренив, Г.Л. Состояние кислотообразующей функции желудка у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной ЯБЖ и ДПК, не ответивших на эрадикационную терапию / Г.Л. Юренив, Е.В. Парцвания-Виноградова, Д.Н. Андреев Д. // Медицинский совет. – 2018. – №6. - С. 174–179.
219. Ягупов, П.Р. Возможности коррекции астенических тревожно-депрессивных состояний больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / П.Р. Ягупов, Н.А. Корнеева // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 1 (49). – С. 44–46.
220. Ярема, И.В. Хирургическая анатомия желудка с точки зрения патогенеза язвенной болезни / И.В.Ярема // Хирург. – 2016. – № 2. – С. 23–30.
221. Ярославцева, А.Ю. Фактор личностной тревоги в этиологии язвенной болезни / А.Ю. Ярославцева, К.С. Обухова // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. — 2014. — №4 (7). — С. 61–65.
222. Appleby, R. The role of bile acids in functional GI disorders / R. Appleby, Walters, R. F. Julian // *Neurogastroenterology and motility*. – 2014. – V. 26. – № 8. – P. 1057–1069.
223. Aprea, G. Morpho-functional gastric pre-and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease / G. Aprea, A. Canfora, A. Ferronetti // *BMC Surg*. — 2012. — Vol. 12, № 1. — P.5.
224. Atak, I. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia / I. Atak, K. Ozdil, M. Yücel [et al.] // *Hepatogastroenterology*. — 2012. — Vol. 59. – № 113. — P.59—61.

225. Banasch, M. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitor / M. Banasch, F. Schmitz // *Wien Klin Wochenschr.* – 2007. – V.119. – №19–20. – P. 573–578.
226. Baptissart, M. Bile acids: from digestion to cancers / M.Baptissart, A. Vega, S. Maqdasy, F. Caira, S. Baron, J.Lobaccaro, D.H Volle // *Biochimie.* – 2013. – V. 95. – № 3. – P. 504–517.
227. Bashir, M. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract / M. Bashir, B.Prietl, M. Tauschmann et al. // *Eur. J. Nutr.* – 2016. – Vol. 55. – № 4. – P. 1479–1489.
228. Bhardwaj, V. Prevention of dna damage in barrett's esophageal cells exposed to acidic bile salts / V.Bhardwaj, A.I.Zaika, A.Horvat, O.Korolkova // *Carcinogenesis.* – 2016. – V. 37. – № 12. – P. 1161–1169.
229. Boichuk, V.The role of pepsinogenes and some intestinal hormones in pathogenesis of duodenogastral reflux / V. Boichuk // *Eureka: health sciences.* – 2018. – № 1. – P. 3–8.
230. Boltin, D. Pharmacological and alimentary alteration of the gastric barrier /D.Boltin, Y. Niv // *Best practice & research clinical gastroenterology.* – 2014. – V. 28. – № 6. – P.981–994.
231. Bonaccio, M. Adherence to the traditional Mediterranean diet and mortality in subjects with diabetes. Prospective results from the MOLI-SANI study / M. Bonaccio, A. Di Castelnuovo, S. Costanzo and others // *Eur J Prev Cardiol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 400–407.
232. Bornschein, J. Response to: oesophageal adenocarcinoma and atrophic gastritis – different viewpoints on the junction / J. Bornschein // *European journal of gastroenterology & hepatology.* – 2015. – V. 27 – № 8. – P.985–986.
233. Bortoli, N. Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study / N. Bortoli, G. Guidi, I. Martinucci and others // *Dis Esophagus.* – 2016. – Vol. 29. – P. 197–204.

234. Bradshaw, L.A. Biomagnetic signatures of gastrointestinal electrical activity / I.A.Bradshaw, I. Cheng, J.Kim // Lecture notes in computational vision and biomechanics. – 2013.– V. 10.– P. 141–165.

235. Camilleri, M. Clinical guideline: management of gastroparesis / M.Camilleri, H.P. Parkman, M.A.Shafi, T.L.Abell, L.Gerson // Gastroenterol. – 2013. – V. 108. – № 1. – P.18–37.

236. Chen, H. Rabeprazole combined with hydrotalcite is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy / H. Chen, X. Li, Z. Ge // Can. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 24. - № 3. — P.197—201.

237. Cho, S.–J. Randomised clinical trial: the effects of helicobacter pylori eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia after subtotal gastrectomy for gastric cancer / S.–J. Cho., I.J. Choi, M.–C. Kook, C.G.Kim, J.Y. Lee, J.H. Lee, K.W.Ryu, Y.–W.Kim, H.Yoon, S. Park // Alimentary Pharmacology & Therapeutics.– 2013. – V. 38 – № 5. – P. 477–489.

238. Choi, J. Reappraisal of duodenobiliary reflux in bile duct stone recurrence: more than just reflux / J. Choi, S. Jun–Ho, W.Dong // Gastrointestinal endoscopy .– 2015. – V. 82 – №4. – P.666–667.

239. Chung, C.S. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers/ C.S. Chung, T.H. Chiang, Y.C. Lee, J. A.Korean // Intern. Med. – 2015. – Vol.32 – №5. – P.559–570.

240. Czekaj, R. Role of curcumin in protection of gastric mucosa against stress–induced gastric mucosal damage. Involvement of hypoacidity, vasoactive mediators and sensory neuropeptides / R.Czekaj, J.Majka, A.Ptak–belowska, A.Szlachcic, A.Targosz, K.Magierowska,M.Strzalka,M.Magierowski,T.Brzozowski// Journal of physiology and pharmacology. – 2016. – V. 67. – № 2. – P.261–275.

241. De Bortoli, N. The effect of bile reflux on baseline impedance value and chemical clearance in patients with nerd / N.De Bortoli, I. Martinucci, M. Frazzoni // Gastroenterology. – 2017. – V.152 – № 5. – P. S654–S654.

242. De Re, V. Pepsinogens to distinguish patients with gastric intestinal metaplasia and helicobacter pylori infection among populations at risk for gastric cancer

/ V. De Re, E.Orzes, S.Maiero, M.Fornasarig, R.Cannizzaro, V.Canzonieri, L.Alessandrini, S.Cervo, A. Steffan, G.Zanette, C.Mazzon, P.De Paoli // *Clinical and translational gastroenterology*. – 2016.– т. 7.– № 7.– P. e183

243. Fall, K. Risk for Gastric Cancer After Cholecystectomy / K. Fall, W. Ye, O. Nyren // *The American Journal of Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 102. — № 6. — P.1180— 1184.

244. Feng, H. Role of bile acids in carcinogenesis of pancreatic cancer: An old topic with new perspective / H.Feng, Yang–Chao Chen // *World journal of gastroenterology*. – 2015. – V. 22. – № 33. – P. 7463–7477.

245. Ford, A.C. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*–positive people // *Cochrane Database Syst. Rev.* –2016. – Vol. 4. –CD003840.

246. Friedrich, K. First clinical trial of a newly developed capsule endoscope with panoramic side view for small bowel: a pilot study / K. Friedrich, S.Gehrke, W.Stremmel, A. Sieg // *J. Gastroenterol Hepatol.*– 2013. –28(9). – P.1496–1501.

247. Fu, H. New developments of gastric cancer biomarker research H.Fu // *Nano biomedicine and engineering*. – 2016. – V. 8. – № 4. – P. 268–273.

248. Genta, R.M. Characteristics of the gastric mucosa in patients with intestinal metaplasia / R.M.Genta, A. Sonnenberg // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2015. –V. 39. –№ 5. – P. 700–704.

249. Gisbert, J.P. *Helicobacter pylori*–negative duodenal ulcer / J.P. Gisbert, X Calvet // *Dis. Aliment. Pharmacol. Ther.* –2009. – Vol.30. – №8. – P. 791–815.

250. Golub, E. Yu. Results of endoscopy and ph–metry in patients with erosive ulcerous injuries of gastroduodenal zone, non–alcoholic steatohepatitis on the background of abdominal ischemic syndrome / E.Yu. Golub // *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. – 2010. – Vol. 5. –№ 1. – P. 126–129.

251. Gomes, D.C. Acidic and neutral liquid ingestion in patients with gastroesophageal reflux disease / D.C. Gomes, R.O. Dantas // *Arq Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 51. – P. 217–220.

252. Grabam, D.Y. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance/ D.Y .Grabam, L. Fishbach // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 1143–1153.
253. Guan, J. Congenital left intrahepatic bile duct draining into gastric wall mimicking biliary reflux gastritis / J. Guan, L. Zhang, C. Jian–Ping // World journal of gastroenterology. – 2015. – V. 21. – № 11. – P. 3425–3428.
254. Guadagnin, R. An image mining based approach to detect pressure ulcer stage / R.Guadagnin, R.De.S. Neves, L.A.Santana, D.B.Guilhem //Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). – 2014. – V. 24. – № 2. – P. 292.
255. Hirota, M. Bile acids and pancreatic disease / M.Hirota, T.Shimosegawa // Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical. – 2017. – P. 169–176.
256. Hiyama, T. Effectivness of prokinetics agents against diseases external to the gastrointestinal tract / T. Hiyama, M. Yoshihara // Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – №12. – P. 537 – 546.
257. Hoffman, I. Duodenogastroesophageal reflux /I. Hoffman // Gastroesophageal Reflux in Children: GER in Children. – 2017. –P. 237–250.
258. Holtmann, G. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview / G.Holtmann, A. Shah, M.Morrison // Digestive deseases. – 2017. – V.35. – P.5–13.
259. Houghton, L.A. Age, gender and women’s health and patient / L.A. Houghton, M. Heitkemper, M.D. Crowell // Gastroenterology. –2016. – V. 150. – N 6. – P. 1332–1343.
260. Hoya,Y. Durable Flap–Valve Mitigation of Duodenogastric Reflux, Remnant Gastritis and Dumping Syndrome Following Billroth I Reconstruction / Y.Hoya, T. Tetsuya, A.Watanabe // Journal of gastroentestinal surgery.–2016. – V. 20. – № 4. – P.772–775.
261. Hunt, R.H The stomach in health and disease / R.H.Hunt, M.Camilleri, S.E. Crowe // Gut – 2015. – V. 64. – № 10. – P. 1650–1668.

262. Hwang, Jae Jin. Eradication rate and histological changes after *Helicobacter pylori* eradication treatment in gastric cancer patients following subtotal gastrectomy / Jae Jin Hwang, Dong Ho Lee, Kyu Keun Kang // *World journal of gastroenterology*. – 2015. – V.21. – № 13. – P. 3936–3943.

263. Iijima. K. Reflux esophagitis triggered after *Helicobacter pylori* eradication: a noteworthy demerit of eradication therapy among the Japanese? / K.Iijima, T. Koike, T.Shimosegawa // *Front. Microbiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 56.

264. Ireland, C.J. Risk factors for Barrett's esophagus: a scoping review / C.J. Ireland, S. K. Thompson, T. A. Laws, A. Esterman // *Cancer Causes Contr.* – 2016. – Vol. 27. – P. 301–323.

265. Kandulski, A. Effects of Aging on the Gastrointestinal Tract / A.Kandulski, P. Peter, T.Kucharzik // *Geriatrische gastroenterology*. – 2017. –V.1– P. 47–107.

266. Kim, Y.–I. Effect of *helicobacter pylori* eradication on long–term survival after distal gastrectomy for gastric cancer / Y.–I.Kim, S.–J. Cho, J.Y. Lee, C.G.Kim, M.–C.Kook, K.W.Ryu, Y.–W.Kim, I.J.Choi // *Cancer Research and Treatment*.– 2016. –V. 48. – № 3. – P. 1020–1029.

267. Kondo, K. Duodenogastric reflux and gastric stump carcinoma / K.Kondo // *Gastric Cancer*. – 2002. –Vol. 5. – № 1. – P. 0016–0022.

268. Kondyukhova, T.N.Somatic complaints as a form of coping behaviour pattern in patients with duodenal ulcer / T.N. Kondyukhova // *In the World of Scientific Discoveries, Series A*. – 2014. – V. 2. – № 1.– P. 56–62.

269. Korulya, I.A. Gastroesophageal and duodenogastric reflux: mechanisms and ways of correction / I.A. Korulya, M.S. Romanenko // *Современная гастроэнтерология*. – 2015. – Vol. 86. – №6. – P.61–64.

270. Kowal, J.M. Bile acid effects are mediated by atp release and purinergic signalling in exocrine pancreatic cells / J.M. Kowal, K.A.Haanes, N.M.Christensen // *Cell Communication and Signaling*. – 2015. – V. 13. – № 1. – P. 28.

271. Kuchumov, A.G. Modelling of peristaltic bile flow in the papilla ampoule with stone and in the papillary stenosis case: application to reflux investigation

/A.G.Kuchumov, Y.I.Nyashin, V.A.Samartsev//Ifmbe proceedings 7th. cep. "7th wacbe world congress on bioengineering, 2015". – 2015. – p. 158–161.

272. Kudabaeva, K.I. Atrophic gastritis and peculiaritis helicobacter pylori–colonization in diabetes mellitus type 2/K.I. Kudabaeva, Y.S. Bazargaliev, A.M.Baspacova, K.B.Darzhanova //Black sea scientific journal of academic research. – 2014. – V. 13. – № 6 – p. 69–72.

273. Lake, A. Bile Reflux Gastropathy: A Common Missed Diagnosis of Dyspepsia / A.Lake, S. Rao, N.Schaffer / / American gournal of gastroenterology.– 2016. – V.111. –№1. – P. S237–S238.

274. Lau, J.Y. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality / J.Y. Lau, J. Sung , C. Hill, Henderson C., Howden C.W., Metz D.C. // Digestion. – 2011. – V.84. – №2.– P.102–113.

275. Lawal, T.O.Susceptibility of helicobacter pylori to natural products: can past research direct future drug development? / T.O.Lawal, B.A.Adeniyi, K.K.Soni, G.B. Mahady // Current Bioactive Compounds. – 2012. – Vol. 8. –№ 3. – P. 266–276.

276. Lentle, R.G. A review of mixing and propulsion of chyme in the small intestine: fresh insights from new methods / R.G Lentle //Journal of comparative physiology b: biochemical, systemic, and environmental physiology. – 2015. – V. 185. – № 4. – P. 369–387.

277. Li, X.B. Role of bile reflux and Helicobacter pylori infection on inflammation of gastric remnant after distal gastrectomy / X.B. Li, H. Lu, H.M. Chen // J. Dig. Dis. — 2008. — Vol. 9. – № 4 — P.208—212.

278. Lin, Y.–S. Management of helicobacter pylori infection after gastric surgery/Y.–S.Lin, M.–J.Chen, S.–C.Shih, M.–J.Bair, H.–Y.Wang, C.–J. Fang // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – V. 20. – № 18. – P. 5274–5282.

279. Liu, Q. Downward Trend in H. pylori Infection and Corresponding Changes of Often–Seen Upper Gastrointestinal Diseases in Southeastern China in Last Decade / Q. Liu, M. Xin–Yi, H. Zhang / Gastroenterology. – 2015. – V. 148. – № 4(1). – P. S53– 354.

280. Lu, B. Helicobacter pylori eradication for preventing gastric cancer / B. Lu, M. Li // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – V. 20. – № 19. – P. 5660–5665.

281. Luo, H. Rate of Duodenal–Biliary Reflux Increases in Patients With Recurrent Common Bile Duct Stones: the Direct Evidence From Barium Meal Examination/ H. Luo, R. Zhang, Y. Pan // Gastrointestinal endoscopy. – 2015. – V. 81. – № 5 (S). – P. AB346–AB346.

282. Maekita, T. Japanese apricot improves symptoms of gastrointestinal dysmotility associated with gastroesophageal reflux disease / T. Maekita, J. Kato, S. Enomoto and others // World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21. – P. 8170–8177.

283. Mahachai, V. Thailand consensus on helicobacter pylori treatment 2015 / V.Mahachai, R.Pittayanon, R.–K.Vilaichone, J. Rojborwonwitaya // Asian pacific journal of cancer prevention: apjcp. – 2016. – V. 17. – № 5. – P. 2351–2360.

284. Malfertheiner, P. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V – Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, J.P.Gisbert, E.J. Kuipers, A.T.Axon, F.Bazzoli, A.Gasbarrini // Gut. – 2016. – №1 – P.25.

285. Matsuhisa, T. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases / T. Matsuhisa, T. Arakawa, T. Watanabe [et al.] // Dig. Endosc. — 2013. — Vol. 25, № 5. — P.519—525.

286. Martinucci, I.The effect of bile reflux on baseline impedance and chemical clearance in patients with nerd / I. Martinucci, E.Savarino, M.Frazzoni // Neurogastroenterology and motility. – 2017. – 29–2 - P. 21–22.

287. Mattarelli, P. Occurrence of Bifidobacteriaceae in human hypochlorhydria stomach / P. Mattarelli, G.Brandi, C.Calabrese et al. // Microb. Ecol. Health. Dis. – 2014. – Vol. 9. – P.25–28.

288. McCabe, M.E. New Causes for the Old Problem of Bile Reflux Gastritis / M. E.McCabe // Clinical gastroenterology and hepatology. – 2018. – V. 16. – № 9. – P.1389–1392.

289. Megraud, F. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud, S. Coenen, A. Versporten, M. Kist, M. Lopez-Brea, A.M. Hirschl, L.P. Andersen, H. Goossens, Y. Glupczynski // Study Group participants. Gut.– 2013. –Vol.81. – P. 122–129.
290. Mendel, M. Phytogetic feed additives as potential gut contractility modifiers—a review / M.Mendel, M. Chłopecka, N.Dziekan, W.Karlik //Animal feed science and technology.– 2017.– V. 230.– P. 30–46.
291. Mone, I. Adherence to a predominantly Mediterranean diet decreases the risk of gastroesophageal reflux disease: a crosssectional study in a South Eastern European population / I. Mone, B. Kraja, A. Bregu and others // Dis Esophagus. – 2016. – Vol. 29. – P. 794–800.
292. Nakai, Y. Endoscopic management of combined malignant biliary and gastric outlet obstruction / Y.Nakai, T.Hamada, H.Isayama, K. Koike, T. Itoi // Digestive endoscopy. –2017. – V. 29. – № 1. – P. 16–2.
293. Nardone, G. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? / G. Nardone, D. Compare //Un. Eur. Gastroenterol. J. – 2015. –Vol. 3. – № 3. – P. 255–260.
294. Navabi, N. Helicobacter pylori infection impairs the mucin production rate and turnover in the murine gastric mucosa / N. Navabi, M.E.Johansson, S.Raghavan, S.K Lindén // Infect. Immun. – 2013. – Vol. 81. – № 3. – P. 829–837.
295. Niv, Y. Gastric barrier function and toxic damage / Y. Niv, M. Banić // Dig. Dis. Sci. –2014. –Vol. 32. –№ 3. – P. 235–242.
296. Nogueira, T.B. H. pylori infection, endoscopic, histological aspects and cell proliferation in the gastric mucosa of patients submitted to roux-en-y gastric bypass with contention ring: a cross sectional endoscopic and immunohistochemical study / T.B. Nogueira, R. Artigiani, F.D. Herani. // J. arquivos de gastroenterologia. 2016. – V. 53. – № 1. – P. 55–60.
297. Norton, J.A. Gastrinomas: medical or surgical treatment / J.A. Norton, D.S.Foster, T.Ito, R.T.Jensen //Endocrinology and metabolism clinics of north america.–2018. – V. 47. – № 3. – P. 577–601.

298. Ocheredko, O. Evaluation of recurrent hospitalization probability in patients with duodenal and gastric ulcer dependent upon rehabilitation input / O.Ocheredko, N.Kizlova // *Eureka: Health Sciences*. – 2016. – V.3 – №3. – P. 36–44.

299. Ogura, T. Comparison of the clinical impact of endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy and hepaticogastrostomy for bile duct obstruction with duodenal obstruction / T.Ogura, Y.Chiba, D.Masuda // *Endoscopy*. – 2016. – № 48– (2) – P. 156–163.

300. Park, S. Helicobacter pylori infection following partial gastrectomy for gastric cancer/ S.Park, H. J. Chun // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 2. – №11. – P. 2765 –2770.

301. Pioche, M. Prospective randomized comparison between axial- and lateral-viewing capsule endoscopy systems in patients with obscure digestive bleeding. / M. Pioche, G. Vanbiervliet, P. Jacob // *Endoscopy*. – 2014. – 46(6). – P.479–484.

302. Quan, S. Upper-gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease: incidence and outcomes / S.Quan, A.Frolkis, K.Milne et al // *World J. Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20. – № 46. – P. 17568–17577.

303. Sai-Wai, H. Association of Proton Pump Inhibitors Usage With Risk of Pneumonia in Dementia Patients / H. Sai-Wai, T. Ying-Hock, Y. Shun-Fa, Y. Han-Wei // *J Am Geriatr Soc*. – 2017. – Vol. 65(7). – P. 1441–1447.

304. Savarino, V. The appropriate use of proton pump inhibitors (ppis): need for a reappraisal / V.Savarino, P.Dulbecco, N. de Bortoli, A.Ottonello, E.Savarino // *European journal of internal medicine*. – 2017. – V. 37. – P. 19–24.

305. Sclocco, R. Surgical outcomes after gastric electric stimulator placement for refractory gastroparesis/ R. Sclocco, J. Kim, R.G. Garcia, J.D. Sheehan, F. Beissner, A.M. Bianchi, S. Cerutti, B. Kuo, R. Barbieri, V. Napadow // *Gastrointest Surgery*. – 2013. – 17 (4). – P.620–626.

306. Sereg-Bahar, M. Higher levels of total pepsin and bile acids in the saliva as a possible risk factor for early laryngeal cancer / M.Sereg-Bahar , I. Hocevar-Boltezar , A. Jerin A. // *Radiology and Oncology*. – 2015. – V. 49. – № 1. – P. 59–64.

307. Smagin, A.A. Treatment of trophic ulcers using platelet-rich plasma / A.A.Smagin, A.Y.Demura, D.V.Khabarov // The international symposium systems biology and biomedicine (SBioMed-2016) Abstracts. – 2016. – P. 101.
308. Smith, M.C. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD / M.C. Smith, J.P. Wrobel // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2014. – № 9. – P. 871–88.
309. Søreide, K. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer / K.Søreide, K.Thorsen, J.A.Søreide // British Journal of Surgery. – 2014. – V. 101. – № 1. – P. e51–e64.
310. Stanghellini, V. Gastroduodenal disorders / V. Stanghellini, F.C. Chan, W.L.Hasler // Gastroenterology. – 2016. – V. 150. – N 6. – P. 1380–1392.
311. Sugana, K. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano, J.Tack, E.J. Kuipers, D. Y.Graham, E.M. El-Omar, S. Muira, K. Haruma, M. Asaka, N. Uemura, P. Malfertheiner // Gut. – 2015. – Vol. 64. – P. 1353–1367.
312. Sugita, R. Pancreaticobiliary reflux as a high-risk factor for biliary malignancy: Clinical features and diagnostic advancements / R. Sugita // World journal of hepatology. – 2015. – V. 7. – № 13. – P. 1735–1741.
313. Tabbaa, R. Bile reflux increased the incidence of hypergastrinemia / R.Tabbaa, G.Mumtaz, C.Decker // Gastroenterology. – 2017. – V.152. – № 5. – P. S885–S885.
314. Tatsugami, M. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. / M. Tatsugami, M. Ito, S. Tanaka [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2012. — Vol. 21, № 11. — P.2101—2107.
315. Testoni, P.A. Transoral incisionless fundoplication for duodenogastral reflux disease: Techniques and outcomes / P.A.Testoni, G. Mazzoleni // World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics. – 2016. – №7 (2). – P.179–189.
316. Toh, B. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis / B.Toh // Autoimmunity reviews. – 2014. – V. 13. – № 4–5. – P. 459–462.
317. Tytgat, G. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease / G.Tytgat et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – №27. – P. 249–56.

318. Walker, M.M. Review article: bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract – beyond the era of helicobacter pylori /M.M. Walker, N. Talley // J. alimentary pharmacology & therapeutics. – 2014. – V. 39. – № 8. – P. 767–779.

319. Xiao, D.The clinical features and seasonal patterns of primary bile reflux gastritis / D.Xiao, D. Tong, Z. Huang // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2017. – V. 32 (SI). – P. 82–83.

320. Xu, Y. Bile Acids Induce Cdx2 Expression Through the Farnesoid X Receptor in Gastric Epithelial Cells / Y. Xu, T. Watanabe, T. Tanigawa [et al.] // J. Clin. Biochem. Nutr. — 2010. — Vol. 46, № 1. — P.81—86.

321. Xiao, D.The clinical features and seasonal patterns of primary bile reflux gastritis / D. Xiao, X.Tong, Z.Huang // Journal of gastroenterology and hepatology. 2017. – V. 32 (SI). – P. 82–83.

322. Young, W.N.Erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III Criteria / W.N.Young, J.Hye-Kyung, K. Seong-Eun, Ae J.Sung // Neurogastroenterol Motil.– 2010. – 16 (2).–P. 146–149.

323. Yoon, K. Dynamic Changes in Helicobacter pylori Status Following Gastric Cancer Surgery / K.Yoon, K. Nayoung, K. Jaeyeon // Gut and liver. – 2017. – V. 11 –№ 2. – P.209–215 .

324. Zhang, R. Rate of duodenal-biliary reflux increases in patients with recurrent common bile duct stones: evidence from barium meal examination / R. Zhang, H.Luo, Y.Pan //Gastrointestinal endoscopy.– 2015. – V. 4. – P. 660–665.