

На правах рукописи



Бессонов Алексей Геннадьевич

**КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
КОМПЛЕКСНОЙ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ
ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ
С ЭРОЗИЯМИ**

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.01.04 – внутренние болезни**

Пермь - 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии

Научный руководитель: Шкляев Алексей Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии

Официальные оппоненты:

Абдулхаков Рустем Аббасович – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии

Кравцова Татьяна Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии

Ведущая организация: ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Защита состоится «30» июня 2015 г. в 10.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.067.03 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России и на сайте www.pdma.ru, с авторефератом на сайтах www.pdma.ru, www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «22» мая 2015 г.

Учёный секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук, профессор

Мялютина Наталья Николаевна

Актуальность темы. Эрозивные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, занимающие третье место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта после хронического гастрита и язвенной болезни, являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии (Я.С.Циммерман, 2012). По данным различных авторов при проведении эндоскопии по поводу диспепсических жалоб у лиц трудоспособного возраста они регистрируются в 2,0-30,0% случаев (Я.М.Вахрушев и соавт., 2010; Я.С.Циммерман, 2012; И.В.Маев и соавт., 2014; *D.Y.Graham, L.Fischbach*, 2010; *T.Takao et al.*, 2011; *P.Malfertheiner et al.*, 2012). При этом эрозивные гастриты и дуодениты занимают одно из ведущих мест среди причин желудочно-кишечных кровотечений (Л.Д.Фирсова и соавт., 2011; И.В.Маев и соавт., 2013).

За десятилетний период отмечено увеличение общей и первичной заболеваемости гастритами и дуоденитами (в т.ч. эрозивными), как в РФ, так и в Удмуртской Республике (УР) с 2148,5 и 303,4 до 2476,7 и 345,7 на 100 тысяч взрослого населения, соответственно. В тоже время заболеваемость с временной утратой трудоспособности по данной нозологии снизилась в Удмуртии с 0,9 до 0,8 случаев на 100 работающих (Госдоклад о состоянии здоровья населения УР, 2014).

Исследования последних лет показали, что гастродуоденальные эрозии являются морфологическим эквивалентом глубоких расстройств гомеостаза, поэтому правильно их рассматривать как эрозивные состояния гастродуоденальной области (Е.В.Белова и соавт., 2010; И.В.Маев и соавт., 2013). Они характеризуются значительным снижением качества жизни пациентов ввиду недостаточной эффективности методов терапии, когда, несмотря на широкое использование современных схем антихеликобактерной терапии согласно Маастрихтскому соглашению IV, эрозивные процессы вскоре вновь обостряются, а то и вовсе не купируются в ходе лечения (И.В. Маев и соавт., 2013, *P.Malfertheiner et al.*, 2012).

Растущая аллергизация населения и неблагоприятное влияние длительной лекарственной нагрузки на организм придают особую актуальность разработке и дальнейшему совершенствованию методов терапии, способных воздействовать на различные звенья патогенеза эрозивных поражений гастродуоденальной зоны, в том числе синусоидальных модулированных токов (СМТ) и рассольных вод

(А.Е.Шкляев, 2010; А.Л.Чернышев и соавт., 2012; О.А.Калюжная, 2012; А.Н.Разумов, 2013).

Все вышеизложенное позволяет считать актуальным и своевременным поиск путей по совершенствованию методов терапевтической коррекции хронического гастрита с эрозиями не только с использованием лекарственной терапии, но и с применением немедикаментозных факторов.

Цель исследования: обоснование комплексной антихеликобактерной терапии у больных хроническим гастритом с эрозиями с применением СМТ-фореза хлоридного бромйодного рассола курорта «Ува» (Удмуртская Республика).

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Дать клиническую оценку эффективности комплексной эрадикационной терапии с применением СМТ-фореза хлоридного бромйодного рассола курорта «Ува» в сравнении с изолированной антихеликобактерной терапии и в сочетании ее с СМТ у больных с хроническим гастритом с эрозиями (ХГсЭ), в условиях стационарного лечения.

2. Изучить уровень эрадикации *Helicobacter pylori* (HP), динамику ферментопroduцирующей, кислотообразующей и моторной функций желудка в процессе комплексной эрадикационной терапии с применением СМТ-фореза лечебного рассола.

3. Исследовать морфо-функциональную картину состояния слизистой оболочки желудка в процессе комплексной терапии.

4. Оценить отдаленные результаты лечения и эффективность комплексной эрадикационной терапии с применением СМТ-фореза хлоридного бромйодного рассола курорта «Ува» у больных ХГсЭ.

Научная новизна

Впервые проведена сравнительная комплексная оценка клинико-функциональных показателей и морфологического состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ) больных ХГсЭ при сочетанном применении СМТ-фореза хлоридного бромйодного рассола курорта «Ува» на фоне эрадикационной терапии в сравнении с изолированной антихеликобактерной терапией и в сочетании ее с СМТ.

Показана целесообразность и дано клинико-патогенетическое обоснование усиления эрадикационной терапии СМТ-форезом хлоридного бромйодного рассола курорта «Ува» у больных ХГсЭ.

Доказано выраженное снижение агрессивных характеристик интрагастральной среды (обсемененность *НР*, гиперацидность, высокий уровень пепсиногена I (ПГ-I), пепсиногена II (ПГ-II), дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР)) при повышении протективных потенциалов (нормализация моторной и ошелачивающей функций на фоне улучшения микроциркуляции) в процессе применения СМТ-фореза хлоридного бромидного рассола курорта «Ува» в сочетании с антихеликобактерной терапией.

Установлено положительное влияние комплексной эрадикационной терапии с СМТ-форезом лечебного рассола на микрорельеф СОЖ, состояние микроциркуляторного русла, процессы пролиферации клеток и эффективность эрадикации.

Практическая значимость работы

Научно обоснованы рекомендации по практическому использованию СМТ-фореза хлоридного бромидного рассола курорта «Ува» на фоне эрадикационной терапии у больных ХГсЭ на госпитальном этапе.

Разработан патогенетический метод лечения больных ХГсЭ с включением в схему эрадикационной терапии СМТ-фореза лечебного рассола, позволивший сократить сроки эпителизации хронических эрозий желудка на фоне более выраженного эрадикационного эффекта и обеспечить более высокую клиническую результативность терапии.

Внедрение предложенного метода лечения позволило снизить частоту рецидивов заболевания и дало экономический эффект.

Показано, что проведение щелочного теста Ноллера может служить критерием эффективности предложенных лечебных мероприятий.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Включение СМТ-фореза хлоридного бромидного рассола курорта «Ува» в комплексную эрадикационную терапию ХГсЭ ускоряет положительную динамику клинической картины заболевания, способствует нормализации кислотообразующей, моторной и ферментопroduцирующей функций желудка.

2. Применение комплексной эрадикационной терапии с СМТ-форезом лечебного рассола на госпитальном этапе оказывает положительное влияние на эндоскопическую, гистологическую и ультраструктурную картину СОЖ у пациентов с ХГсЭ.

3. Предложенный и апробированный метод лечения пациентов с ХГсЭ оказывает стойкий терапевтический эффект по данным отдаленных результатов и обладает социально-экономической эффективностью.

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертации внедрены в практическую деятельность гастроэнтерологических отделений БУЗ УР «1 Республиканская клиническая больница МЗ УР» и БУЗ УР «Городская клиническая больница № 6 МЗ УР». Материалы диссертации используются в учебном процессе на терапевтических кафедрах ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

Соответствие паспорту научной специальности

Областью исследования является изучение патогенеза и этиологии такого заболевания желудочно-кишечного тракта как ХГсЭ, его клинических проявлений с использованием лабораторных, иммунологических, инструментальных методов исследований, изучение механизма действия комплексного применения лекарственных и немедикаментозных методов воздействия (содержание пунктов 1,2,4 из Паспорта специальности). Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Связь диссертационной работы с научными программами

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета стоматологического факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 1 от 26.10.2010 г. Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР.

Апробация работы. Основные положения и материалы диссертации представлены на Четырнадцатой, Семнадцатой Российских Гастроэнтерологических Неделях (Москва, 2008; 2011); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии и восстановительной медицины» (Ижевск, 2009); 7-й Научной сессии Института гастроэнтерологии и клинической фармакологии СПбГМА им. И.И. Мечникова: «Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология, фармакотерапия, питание» (Санкт-Петербург, 2010); межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Л.А. Лещинского «Опыт учителей и достижения современной научно-клинической практики» (Ижевск, 2011); межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье, демография, экология финно-угорских народов» (Ижевск 2011); общероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты медицинской реабилитации и курортологии» (Ижевск, 2012); международной научно-практической конференции «Повышение качества жизни пациентов –

тренд современной медицины» (Стерлитамак, 2013); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины» (Самарканд, 2014).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований; получено свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности.

Личный вклад автора. Содержащиеся в работе результаты получены автором и при его непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертации: научно-информационного поиска, анализа данных литературы, составления плана работы, постановки цели и задач исследования, в выборе методов исследования, сборе материала, проведении рН-метрии, специальных биохимических и других исследований, участии в проведении инструментальных исследований (ультразвуковое исследование, ЭФГДС). Лично проведена статистическая обработка и оценка полученных результатов, сделан их анализ, оформлены публикации и диссертационная работа.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалу и методам исследования, результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя использованной литературы, приложений. Материалы исследования изложены на 165 страницах машинописного текста, иллюстрированы 29 рисунками, 30 таблицами. Библиографический указатель включает 298 источников, в т.ч. 204 отечественных и 94 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Для решения поставленных в работе задач проведено углубленное обследование 142 больных хроническим гастритом с эрозиями в условиях гастроэнтерологического отделения БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» за период с 2008 по 2014 гг. У всех больных диагноз верифицирован морфологически, выставлен согласно Сиднейской (1990) с дополнениями Хьюстонской классификации (1996) и МКБ-10 (1993).

Критериями включения явились: верифицированный диагноз хронический гастрит с эрозиями; молодой и зрелый возраст пациентов; переносимость электропроцедур. Критерии исключения: пожилой и старческий возраст;

переносимость электрического тока; наличие признаков метаплазии СОЖ; наличие у пациентов таких заболеваний (состояний), как злокачественные новообразования, острые и хронические заболевания почек и печени, ишемическая болезнь сердца, туберкулез, местные нагноительные заболевания кожи и подкожной жировой клетчатки, прием нестероидных противовоспалительных препаратов.

Для решения поставленных задач все больные были разделены на две группы сопоставимые по полу, возрасту, тяжести и течению заболевания. В группу наблюдения вошли 50 пациентов, которым проводилось комплексное лечение с использованием стандартной антихеликобактерной терапии (рис.1) и СМТ-форез хлоридного бромидного рассола курорта «Ува» по щадящей методике на аппарате «Амплипульс-4». Лечебный хлоридный бромидный рассол курорта "Ува" по своим свойствам близок к минеральной воде Мацеста и содержит натрий, кальций, магний, калий, литий, серебро, титан, хлор, серу, бром, йод, углерод, которые входят в состав сложных химических соединений: оксидов, сульфатов, сульфидов, карбонатов. Группа сравнения была разделена на две подгруппы: первую составили 62 пациента, получавшие стандартную эрадикационную терапию согласно IV Маастрихтскому соглашению и медико-экономических стандартов; вторую – 30 пациентов, получавших эрадикационную терапию и СМТ.

Обследование проводилось с информированного согласия пациентов, с соблюдением этических принципов согласно дизайну исследования (рис.2). При обследовании больных, наряду с общеклиническими, рентгенологическими и эндоскопическими данными, использованы современные лабораторно-инструментальные, биохимические и морфологические исследования.

Для диагностики *HP* использовали «золотой стандарт»: уреазный метод (*Campy-test*, ХЕЛПИЛ-тест) и морфологический с окраской по Гимза, а также метод непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (Л.Г.Баженов и соавт., 2012; *J.C.Atherton, M.J.Blaser, 2009; Y.Yamaoka, 2010*). При определении антител к *HP* применялась тест-система «ХеликоБест-антитела» ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

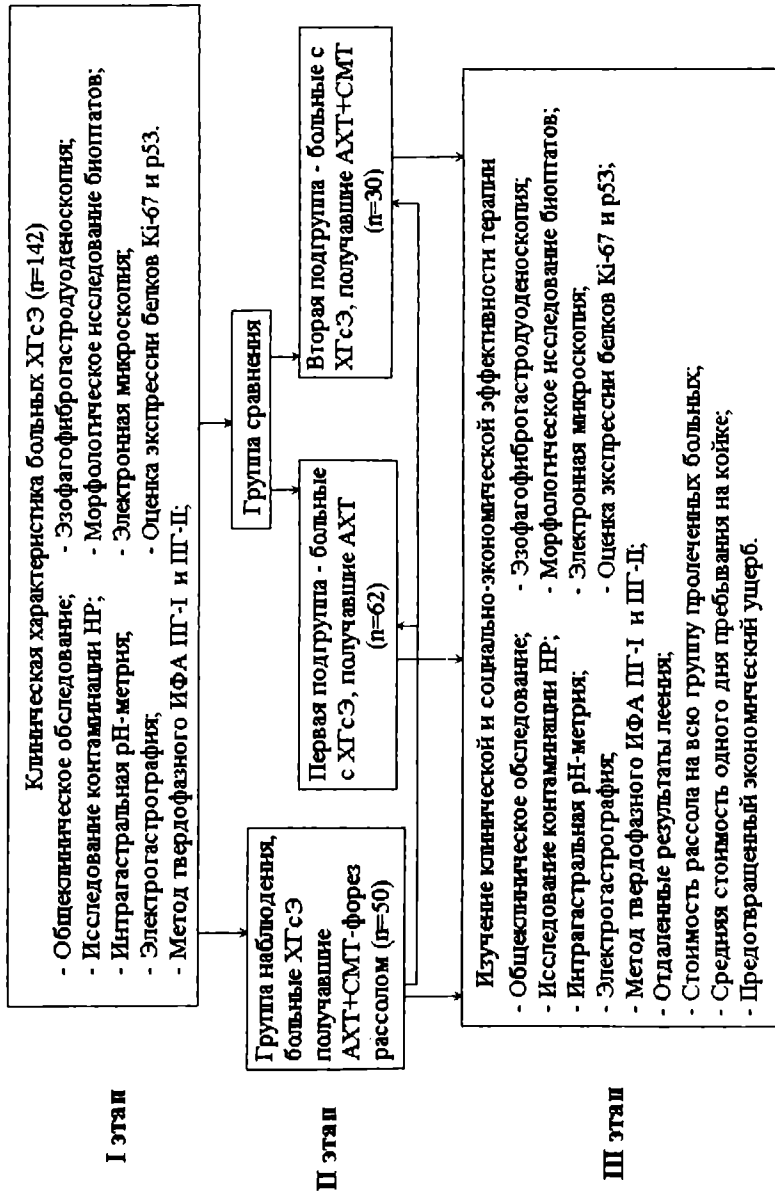


Рисунок 1. Дизайн исследования

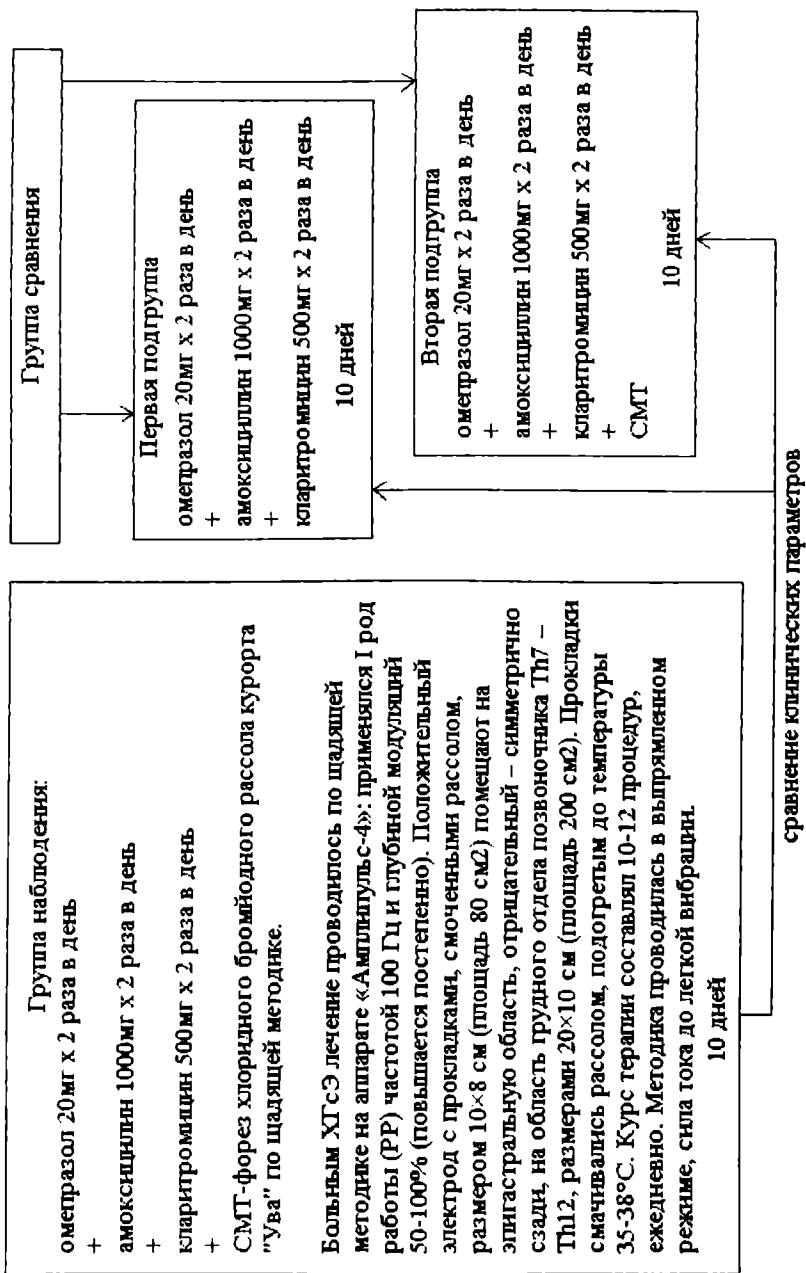


Рисунок 2. Использованные схемы терапии больных ХГ с Э

ЭФГДС проводили при помощи гибкого фиброскопа японской фирмы «Olympus» (А.С.Ермолов и соавт., 2011) с прицельной биопсией нескольких фрагментов СОЖ. Срезы окрашивали по Ван-Гизону, также использовали ШИК-окраску. Проллиферативную активность клеток определяли по экспрессии *Ki-67* – позитивных клеток, которые идентифицировали моноклональными мышинными антителами (*DakoCy-tomation*, Дания). Об апоптозе судили по экспрессии белка *p53* в клетках поверхностного и железистого эпителия желудка.

Использовалась классическая методика рентгеноконтрастного обследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта с $BaSO_4$. Для оценки двигательных нарушений была использована методика констатации электрических потенциалов желудка при электрогастрографии (ЭГГ). Кислотопродуцирующую функцию желудка исследовали методом многоэтажной интрагастральной *pH*-метрии (Ю.И.Налапко и соавт., 2013). Использовался ацидогастрометр микропроцессорный АГМ-МП-03-1 ("АГМ-03") ТУ 9441-006-13306657-2003 ("Исток-система") с пероральными зондами оригинальной конструкции с 3-мя измерительными сурьмяными и накожным хлорсеребряным электродами. В качестве функционального теста при кратковременной внутрижелудочной *pH*-метрии использовали щелочной тест Ноллера. В крови определяли содержание ПГ-I и ПГ-II при помощи наборов реагентов ЗАО "Вектор-Бест".

Экономическую эффективность оценивали путем анализа затрат на оказание медицинской помощи по средней стоимости одного дня пребывания в стационаре и длительности лечения больных, а также расчета предотвращенного экономического ущерба.

Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью пакета программ *Microsoft® Office Excel*, 2007; *Statistica v. 6,0*; *Primer of Biostatistics Version 4.03*. с применением альтернативного, вариационного, корреляционного анализа.

Результаты собственных исследований

Было обследовано 142 пациента: 80 (56,5%) женщин и 62 (43,5%) мужчины в возрасте от 18 до 60 лет. Средний возраст женщин составил $45,1 \pm 1,3$ лет, мужчин – $39,0 \pm 1,6$ лет. По данным анамнеза длительность

заболевания у пациентов варьировала от 1 года до 28 лет. При этом у большинства больных (65,5%) независимо от пола продолжительность заболевания составляла до 5 лет. Впервые эрозии были диагностированы у 14,1% пациентов.

Сопутствующая патология выявлена у 79,6% пациентов, у большинства преобладала патология желудочно-кишечного тракта и лишь у 8,5% – сердечно-сосудистой системы. В структуре сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта диагностировался хронический дуоденит ($47,8 \pm 4,2\%$), ГЭРБ ($38,3 \pm 4,4\%$), хронический панкреатит ($23,4 \pm 3,6\%$), ЖКБ ($14,9 \pm 3,2\%$), висцероптоз ($12,8 \pm 2,9\%$). У обследованных пациентов часто выявляли двигательные нарушения пилородуоденального отдела и верхнего этажа пищеварительного тракта (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы – у $8,5 \pm 2,3\%$ больных, ДГР – у $33,1 \pm 4,2\%$, функциональная недостаточность кардиального отдела – у $8,5 \pm 0,3\%$).

Хронические эрозии желудка у $69,1 \pm 3,9\%$ больных были множественными и локализовались в антральном отделе желудка, ближе к его передней ($60,2\%$) или задней ($39,8\%$) стенкам. Они располагались на вершине складок хаотично ($65,3\%$), либо в виде цепочки по три и более ($34,7\%$). Размер эрозий у $62,0 \pm 4,1\%$ больных составлял $0,4-0,6$ см, у $27,5 \pm 3,7\%$ – $0,1-0,3$ см, у $10,5 \pm 2,6\%$ – более $0,6$ см. СОЖ в зоне эрозий чаще была умеренно отёчной и гиперемированной ($92,3 \pm 2,2\%$). Незрелые эрозии выявлены у $19,7\%$ больных, зрелые – у $80,3\%$. Единичные хронические эрозии в $70,4\%$ располагались в антральном отделе желудка, реже – в непосредственной близости от привратника ($20,5\%$) или выше угла желудка ($9,1\%$).

Болевой синдром различной степени интенсивности был отмечен у всех больных наблюдаемых групп. В процессе комплексной антихеликобактерной терапии (АХТ) с СМТ-форезом лечебного рассола полностью удалось снять болевой синдром у $96,0 \pm 2,5$, $91,9 \pm 5,0$ и $86,7 \pm 6,2\%$ пациентов наблюдаемых групп, соответственно. Во всех группах более стойким был болевой синдром у лиц, имеющих длительный анамнез заболевания (табл.1). Отмечено более быстрое уменьшение болевого синдрома (на $3,4 \pm 0,4$ день) и раннее его купирование (на $5,9 \pm 0,4$ день) в сравнении с первой ($3,8 \pm 0,3$ и $6,5 \pm 0,5$, $p > 0,05$) и второй ($4,4 \pm 0,6$ и $7,1 \pm 0,4$ дня, $p > 0,05$) подгруппами сравнения (табл. 2).

Таблица 1. Динамика болевого синдрома в зависимости от длительности заболевания, в днях (M±m)

Длительность заболевания (лет)	Группа наблюдения		Группа сравнения			
			Первая подгруппа		Вторая подгруппа	
	уменьше- ние болей	исчезнове- ние болей	уменьше- ние болей	исчезнове- ние болей	уменьше- ние болей	исчезнове- ние болей
До 5	3,1±0,3	5,6±0,3	3,8±0,2	6,4±0,5	4,2±0,5	6,9±0,7
От 6 до 10	3,9±0,6	6,2±0,7	4,7±1,1	6,7±0,9	5,2±1,4	7,2±1,2
От 11 до 15	5,1±0,5	6,7±0,7	5,2±1,9	6,9±1,4	5,8±1,9	7,9±1,7
Более 15	5,6±0,7	6,1±0,7	5,9±0,9	6,8±1,7	6,1±1,5	8,5±0,9

Примечание к табл. 1 и 2: * - достоверность по отношению: к первой подгруппе сравнения (p<0,05), ** - ко второй подгруппе сравнения (p<0,05).

Диспепсический синдром носил более упорный характер. Симптомы желудочной диспепсии купировались в группе наблюдения у 90,6±3,7% (на 6,2±0,6 день), в подгруппах сравнения у 78,9±2,4% 78,9±5,8% (на 6,6±0,7, p>0,05 и 6,9±0,5 день, p>0,05, соответственно).

Таблица 2. Частота болевого синдрома у больных в процессе лечения, % (P±m)

Группы больных	Уменьшение болей		Исчезновение болей		Сохранение болевого синдрома
	1-4 дней	5-8 дней	5-8 дни	9 и более	
Группа наблюдения	76,0±6,0 ***	24,0±6,0 ***	82,0±5,4 ***	14,0±4,9 ***	4,0±0,7 ***
Первая подгруппа сравнения	53,2±7,1	46,8±7,1	62,9±6,2	29,0±5,7	8,1±0,5
Вторая подгруппа сравнения	40,0±8,9	60,0±8,9	46,7±9,1	40,0±8,9	13,3±6,2

Нормализация стула наблюдалась у 88,2±4,1; 56,3±9,1 и 60,0±8,9% больных наблюдаемых групп, соответственно. Болезненность при пальпации эпигастральной области после курсового лечения уменьшалась и купировалась несколько позже обратного развития эпигастралгий достоверно быстрее в группе наблюдения – на 0,6 и 1,4 дней, соответственно. Переносимость проведенного

лечения была хорошей, побочных явлений терапии (в т.ч. немедикаментозной) не наблюдалось.

По окончании курса АХТ в комплексе с СМТ-форезом хлоридного бромйодного раствора уровень эрадикации *HP* был несколько выше – $92,0 \pm 3,8\%$, чем при изолированной стандартной антихеликобактерной терапии – $85,5 \pm 4,5\%$ ($p > 0,05$) и при сочетании её только с СМТ – $86,7 \pm 6,2\%$ ($p > 0,05$). Установлена положительная связь средней силы между эффективностью эрадикации и методом терапии: предложенного способа с изолированной антихеликобактерной терапией – $r = 0,52$ и при сочетании её с СМТ – $r = 0,55$. Выявлена прямая корреляция слабой силы между сохраняющимся персистированием инфекции *HP* после лечения и возрастом пациентов, сильная – с исходным уровнем *pH* в желудке, отрицательная слабая – с уровнем потребления алкоголя. Отсутствовала связь между уровнем инфицирования *HP* и полом, национальностью, стажем курения пациентов (рис. 3).

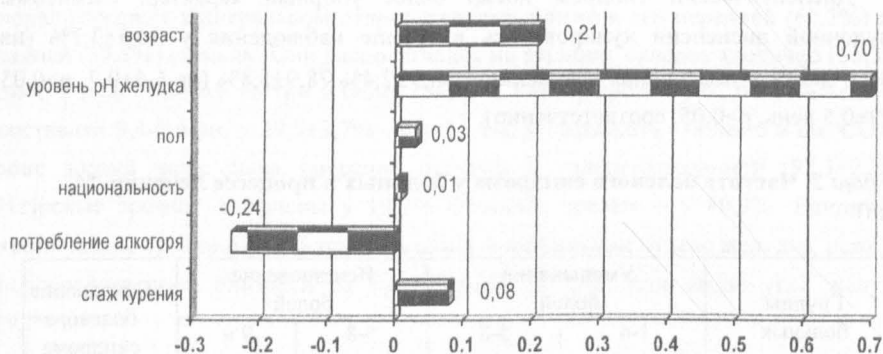


Рисунок 3. Данные корреляционного анализа между уровнем инфицированности *HP* и клиническими показателями.

До лечения снижение кислотообразующей функции желудка было отмечено у 11,3% больных ХГсЭ, повышение – у 81,7%, нормаацидность выявлена у 7,0% больных. В ходе курсового лечения уровень *pH* у больных наблюдаемых групп с гипоацидным состоянием имел тенденцию к снижению (табл. 3). В то же время у всех больных с гиперацидностью уровень *pH* достоверно сдвигался в щелочную сторону, более выраженно у больных группы наблюдения.

Таблица 3. Динамика уровня базального рН в теле желудка обследованных больных в процессе курсового лечения, (M±m)

Состояние базальной кислотопродукции	Группа наблюдения		Группа сравнения			
			Первая подгруппа		Вторая подгруппа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
гипоацидность	3,5±0,1	3,3±0,1	3,6±0,1	3,5±0,2	3,4±0,4	3,4±0,1
	n=5		n=8		n=3	
нормоацидность	1,9±0,1	2,2±0,3	1,7±0,2	1,9±0,4	1,8±0,4	1,9±0,4
	n=3		n=5		n=2	
гиперацидность	1,2±0,1	3,2±0,1*.*#	1,3±0,1	2,9±0,1#	1,2±0,1	3,1±0,1#
	n=42		n=49		n=25	

Примечание к табл. 3 и 4: * – достоверность разницы по отношению: к первой подгруппе сравнения ($p<0,05$), ** – ко второй подгруппе сравнения ($p<0,05$), # – к исходному уровню ($p<0,001$).

При изучении уровня рН в функциональных зонах желудка после лечения различными методиками установлено, что при использовании на фоне антихеликобактерной терапии СМТ-фореза лечебного рассола отмечается восстановление нейтрализующей функции пилорического отдела – уровень рН достоверно сдвигался в щелочную сторону с $2,2\pm 0,2$ до $3,7\pm 0,1$ ($p<0,001$). Об этом свидетельствовала разница рН *max* (анtrum) – рН *min* (тело), выросшая на 68,2; 11,1 и 30,4% у наблюдаемых больных, соответственно.

Отмечено достоверное удлинение щелочного времени (тест Ноллера) после стимуляции кислотопродукции (с $6,4\pm 0,7$ до $14,1\pm 0,4$ мин, $p<0,001$) под влиянием как комплексного лечения с амплипульсфорезом хлоридного бромидного рассола так и при изолированной АХТ (с $6,1\pm 0,4$ до $9,7\pm 0,4$ мин, $p<0,05$) и сочетании ее с СМТ (с $6,5\pm 0,9$ до $10,2\pm 0,5$ мин, $p<0,05$) подгруппами сравнения.

При оценке ферментопroduцирующей функции желудка (рис. 4) установлено, что исходный уровень ПГ-I и ПГ-II во всех обследованных группах был достоверно выше уровня лиц контрольной группы ($119,3\pm 3,2$ и $17,6\pm 2,8$ мкг/л, соответственно). На фоне лечения в группе наблюдения уровни ПГ-I и ПГ-II достоверно понижались, в то время как в первой и второй подгруппах сравнения отмечена только тенденция к их снижению.



Рисунок 4. Динамика ПГ I и ПГ II в процессе терапии (* – достоверные изменения по отношению к уровню до лечения, $p < 0,05$).

Количественный анализ соотношения ПГ-I/ПГ-II, указывающий на оптимизацию ферментообразования в СОЖ, показал его рост с 5,2 до 7,0 в группе наблюдения, в первой и второй подгруппах сравнения – с 5,1 до 5,7 и с 5,2 до 5,9, соответственно.

При изучении моторной функции методом электрогастрографии (ЭГГ) установлено, что при ХГсЭ имеются признаки дискинетического синдрома: частота сокращений желудка была снижена ($2,53 \pm 0,09$ в мин) по сравнению с контрольной группой ($2,90 \pm 0,21$ в мин). Длина волны сокращений, напротив, была достоверно продолжительнее в 2,6 раза ($3,91 \pm 0,60$ см против $1,53 \pm 0,41$ см). В процессе лечения СМТ-форезом хлоридного бромидного раствора у больных группы наблюдения достоверно уменьшалась длина волны с $3,90 \pm 0,50$ до $1,96 \pm 0,07$ см ($p < 0,01$) при росте частоты сокращений с $2,51 \pm 0,07$ до $2,88 \pm 0,02$ в мин ($p < 0,05$). При изолированной антихеликобактерной терапии и её усилении СМТ наблюдалась только тенденция к укорочению длины волны с $3,94 \pm 0,68$ до $3,05 \pm 0,07$ см ($p > 0,05$) и с $3,81 \pm 1,01$ до $2,94 \pm 0,08$ см ($p > 0,05$), достоверное замедление частоты сокращений с $2,50 \pm 0,10$ до $2,62 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) и с $2,47 \pm 0,12$ до $2,71 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) мин, соответственно.

По данным ЭФГДС выявлено тонизирующее действие СМТ-фореза лечебного раствора на пилороантральный отдел: частота ДГР снизилась до $4,0 \pm 0,7\%$. В подгруппах сравнения она составила после лечения $22,6 \pm 5,3\%$ и $16,7 \pm 6,8\%$, соответственно.

Под влиянием комплексной терапии с амплипульсфорезом хлоридного бромидного раствора у больных группы наблюдения отмечено увеличение

содержания общего белка (с $74,1 \pm 0,6$ до $76,2 \pm 0,7$ г/л) и альбуминов (с $53,6 \pm 0,7$ до $56,8 \pm 0,01\%$) при росте альбумино-глобулинового коэффициента с $1,30 \pm 0,02$ до $1,41 \pm 0,01$. Показатели протеинограммы в подгруппах сравнения имели менее выраженную положительную динамику при росте А/Г-коэффициента на $0,02$ и $0,06$, соответственно.

Эпителизация хронических эрозий в группе наблюдения достигнута в ходе терапии у $86,0 \pm 2,1\%$ больных при средних сроках $12,6 \pm 0,3$ дня. Частота эпителизации в первой и второй подгруппах сравнения составила $59,7 \pm 1,7$ и $63,3 \pm 2,2\%$ при сроках $14,5 \pm 0,5$ и $14,4 \pm 0,7$ дней, соответственно.

По данным морфологических исследований хронические эрозии желудка диагностировались на фоне ХПГ у 111 (78,2%) пациентов, ХАтГ – у 9 (6,3%), на фоне смешанного гастрита – у 22 (15,5%). В 63,5% наблюдений отмечалась умеренная активность воспаления, в 24,3% – высокая, в 12,2% – минимальная. У обследованных ХАтГ чаще верифицировался с поражением тела и антрального отдела желудка с истончением слизистой оболочки и углублением желудочных ямок (особенно в антральном отделе). Выявлялся склероз собственной пластинки слизистой, плотный и глубокий клеточный инфильтрат, атрофия желез. У больных с ХГсЭ регистрировалась перестройка местных иммунных реакций, проявляющаяся в виде появления большого количества межэпителиальных лимфоцитов с формированием первичных или вторичных лимфоидных фолликулов (узелков).

В процессе комплексной антихеликобактерной терапии с СМТ-форезом лечебного рассола отмечались положительные сдвиги в морфологической картине СОЖ: среди полигональных или уплощенных ямок выявлялись довольно крупные овальные и округлые образования колодцеобразной формы, между которыми были тонкие либо широкие валики с несколько уплощенным эпителием. Призматические эпителиоциты тесно контактировали между собой плотными контактами с наличием в эпителиальном пласте отдельных лимфоцитов. Ядра располагались в базальной части клеток. Органеллы были сохранены, в апикальных отделах локализовались мелкие мукоидные гранулы. В шейке желез отмечалось много незрелых клеток и фигуры митоза, которые при ХАтГ наблюдались и в дне желудочных ямок. В процессе СМТ-фореза хлоридного бромидного рассола курорта «Ува» достоверно чаще диагностирована минимальная и умеренная степень активности воспаления при установлении ремиссии заболевания у 42,9% больных и отсутствии выраженной активности воспаления (табл. 4).

Таблица 4. Степень активности воспаления у больных ХГсЭ при морфологическом исследовании (антральный отдел желудка) в процессе лечения, % ($P \pm m$)

Фаза воспалительной активности	Группа наблюдения		Группа сравнения			
			Первая подгруппа		Вторая подгруппа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ремиссия	-	42,9±6,9	-	18,5±4,9	-	19,1±7,2
Минимальная активность	9,5±0,5	47,6±7,1 ***#	13,2±5,5	28,9±5,8	9,5±0,5	33,3±8,6 #
Умеренная активность	61,9±10,6	9,5±4,1	63,2±7,8	52,6±6,3	66,7±10,3	47,6±9,1
Выраженная активность	28,6±9,9	-	23,7±6,9	-	23,8±9,3	-

В первую очередь обращал на себя внимание факт уменьшения количества тучных клеток вокруг сосудов микроциркуляторного русла, угнетения их функциональной активности и проницаемости капилляров. Данное обстоятельство снижало отек собственной пластинки слизистой оболочки, плотность в ней мононуклеарного инфильтрата и миграцию лейкоцитов. Плотность инфильтрата существенно меньше становилась при ХПГ, особенно в теле желудка.

При оценке пролиферативной активности клеток, установлено, что число Ki-67 позитивных клеток, находящихся в фазах митотического цикла, в железистых структурах тела желудка у больных группы наблюдения составило до лечения – 31,2±2,6%, после – 27,4±2,7%; в антральном отделе – 32,1±3,4 и 28,5±3,6%, соответственно. Экспрессия p53 выявлялась не у всех пациентов. У больных ХГсЭ в группе наблюдения до лечения количество клеток в слизистой оболочке тела желудка с выраженной экспрессией маркеров p53 достигало 8,7±1,2%, после лечения – 6,8±1,3%; в антральном отделе – 10,5±2,9 и 8,2±1,9%, соответственно.

Таким образом, усиление антихеликобактерной терапии СМТ-форезом хлоридного бромйодного рассола курорта «Ува» у больных с *HP*-позитивным ХГсЭ повышало эффективность лечения за счет анальгетического, противовоспалительного и репаративного воздействия на СОЖ.

Для оценки эффективности терапии изучали отдаленные результаты лечения через год после применения антихеликобактерной терапии с СМТ-форезом

хлоридного бромидного рассола курорта «Ува» у 25 больных, изолированной эрадикационной терапии – у 21 пациента и сочетании антихеликобактерной терапии с СМТ – у 14 больных.

Через 4–8 месяцев обострение заболевания в группе наблюдения установлено у 4,0% больных, в подгруппах сравнения – у 9,6 и 14,3% больных, соответственно. Через год обострения заболевания чаще диагностировались в подгруппах сравнения – у 12,0; 14,3 и 14,3% больных, соответственно. По данным эндоскопии обострение ХГсЭ выявлено у лиц с реинфицированием *HP* (у 8,0; 9,6 и 7,1% больных, соответственно) со средним размером эрозий $2,4 \pm 0,1$ см.

Диспепсические явления через год после лечения выявлялись чаще, чем болевой синдром, особенно тошнота (16,0; 19,0 и 21,6%, соответственно в наблюдаемых группах), отрыжка (12,0; 14,3 и 14,3%, соответственно) и изжога (16,0; 19,0 и 21,6%, соответственно). Исследование динамики базального уровня *pH* в теле желудка через год свидетельствовало о возвращении кислотопродукции у больных с гиперацидностью к исходному уровню (табл. 5). Все это говорит о необходимости через год повторных курсов антисекреторной терапии и своевременной коррекции диспепсических симптомов.

Таблица 5. Динамика уровня базального *pH* в теле желудка у больных обследованных групп в различные сроки наблюдения, ($M \pm m$)

Состояние базальной кислотопродукции	Группы обследованных больных					
	После лечения			Через год		
	Группа наблюдения	Первая подгруппа сравнения	Вторая подгруппа сравнения	Группа наблюдения	Первая подгруппа сравнения	Вторая подгруппа сравнения
Гипоацидность	$3,3 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,4$
Нормоацидность	$2,2 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,4$
Гиперацидность	$3,2 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1^{**}$	$1,2 \pm 0,2^{**}$	$1,2 \pm 0,3^{**}$

Примечание: ** – достоверные изменения по отношению к результатам после лечения ($p < 0,001$).

Была рассчитана стоимость лечения больных ХГсЭ в зависимости от метода терапии с учетом применения хлоридного бромидного рассола курорта «Ува». Средняя стоимость необходимого количества рассола на одного больного для курса СМТ-фореза составила 1,63 руб.

При рассчитанной средней стоимости одного дня пребывания на койке больного в гастроэнтерологическом отделении при снижении средних сроков пребывания больного с ХГсЭ в стационаре в среднем на 2 дня ориентировочный экономический эффект составил на одного больного группы наблюдения с учетом стоимости рассола 3735,7 рубля, на всю группу пролеченных больных – 186 785,5 рублей.

Установлено, что предотвращенный экономический ущерб за счет снижения заболеваемости с временной утратой трудоспособности и стоимости вновь созданной продукции составил в группе наблюдения 99283,0 рубля. Экономический эффект за счет снижения средней длительности пребывания на койке и предотвращенного ущерба на всю группу пролеченных (с вычетом стоимости лечебного рассола) составил более 286 тыс. рублей.

Таким образом, данные ближайших и отдаленных результатов, экономическая эффективность предложенного лечения, позволяют сделать заключение о целесообразности применения комплексной эрадикационной терапии с применением СМТ-фореза хлоридного бромидного рассола курорта «Ува» при ХГсЭ.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная антихеликобактерная терапия с применением СМТ-фореза хлоридного бромидного рассола курорта «Ува» приводила к купированию болевого синдрома у 96,0% больных хроническим гастритом с эрозиями в среднем на $5,9 \pm 0,4$ день терапии, ликвидации диспепсических жалоб – у 90,6%, нормализации стула – у 88,2%, устранению болезненности при пальпации живота. Регрессия болевого синдрома была замедлена у лиц с длительностью заболевания более 5 лет, не зависимо от метода терапии.

2. Важным результатом усиления антихеликобактерной терапии СМТ-форезом лечебного рассола явился уровень эрадикации *HP* $92,0 \pm 3,8\%$, обеспечивший эпителизацию хронических эрозий у $86,0 \pm 1,2\%$ больных при средней длительности пребывания на койке $12,6 \pm 0,3$ дня. В первой и второй подгруппах сравнения эрадикация *HP* достигнута у $85,5 \pm 4,5\%$ и $86,7 \pm 6,2\%$, эпителизация – у $59,7 \pm 1,7\%$ и $63,3 \pm 2,2\%$ больных при сроках $14,5 \pm 0,5$ и $14,4 \pm 0,7$ дней, соответственно.

3. Включение в комплексное лечение СМТ-фореза лечебного рассола обеспечивает достоверное усиление нейтрализующей функции пилорического

отдела желудка при удлинении щелочного времени, достоверное снижение уровня ПГ-I на 15,5 мкг/л и ПГ-II на 9,4 мкг/л при нормализации моторной функции желудка.

4. Отмечено благоприятное воздействие предложенного лечения на составные компоненты СОЖ в виде уменьшения активности воспаления, уменьшения количества тучных клеток вокруг сосудов микроциркуляторного русла при угнетении их функциональной активности, улучшения процессов пролиферации и дифференцировки клеточных популяций.

5. Данные отдаленного наблюдения показали, что включение в антихеликобактерную терапию СМТ-фореза лечебного рассола обеспечивает более стабильный клинический результат (рецидива заболевания в течение года не отмечено у 84,0% больных) и позволяет получить выраженный социально-экономический эффект в условиях стационарного лечения (ориентировочная экономическая эффективность составила на всю группу пролеченных пациентов более 286 тыс. рублей).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ХГсЭ, особенно имеющих нарушения моторной функции желудка, эрадикационную терапию рекомендуется сочетать с СМТ-форезом хлоридного бромидного рассола курорта «Ува» на фоне щадящей диеты.

2. Комплексное лечение больных ХГсЭ со стандартной антихеликобактерной терапии, согласно Маастрихского соглашения IV, и СМТ-фореза хлоридного бромидного рассола курорта «Ува» может быть использовано в любой медицинской организации в условиях терапевтического и гастроэнтерологического отделений, дневного стационара.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

I. Публикации в журналах, рекомендованных ВАК

1. Бессонов, А.Г. Уровень пепсиногена в процессе СМТ-бальнеотерапии при НР-позитивных эрозивных поражениях гастродуоденального комплекса / А.Г. Бессонов [и др.] // *Медицинский Альманах*, март 2011. – С.69-70.
2. Бессонов, А.Г. Совершенствование методов терапии Нр-позитивных эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием бальнеологических факторов / А.Г. Бессонов [и др.] // *Практическая медицина*. –2012. – №3. – С.59-61.
3. Шкатова, Е.Ю. Патология гастродуоденальной зоны у рабочих металлургического производства / Е.Ю. Шкатова, Р.А. Шамсутдинова, А.Я. Чепурных, Л.В. Мышкина, А.Г.Бессонов // *Медицинский Альманах*, 2013. – №1. –С. 41-42.
4. Шкляев, А.Е. Экспрессия маркеров апоптоза и пролиферации у больных с эрозивными поражениями желудка в процессе лечения / А.Е. Шкляев, А.Г. Бессонов, А.М. Корепанов, Е.Л. Баженов // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2013. –Т.8. – №6. –С.111-113.

II. Публикации в других изданиях

5. Шкатова, Е.Ю. Эпидемиологические особенности эрозивных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.Ю. Шкатова, А.Г. Бессонов, Н.М.Ворончихина, М.Н. Созонова // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. Приложение №32: материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, 2008. – №5. – Т. XVIII. – С.154.
6. Ворончихина, Н.М. Уровень медицинской активности и гигиенической грамотности больных эрозивным гастритом / Н.М. Ворончихина, Е.Ю. Шкатова, М.В. Охотникова, А.Г. Бессонов, Е.П. Кузнецов // *Медицинский Альманах*, 2008. – №2. – С. 61-62.
7. Бессонов, А.Г. Оценка динамики болевого синдрома у больных с эрозивными поражениями гастродуоденальной зоны /А.Г. Бессонов, А.Е. Шкляев [и др.]// *Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 80-летию профессора А.М. Корепанова «Актуальные вопросы терапии и восстановительной медицины»* – Ижевск, 2009. – С.7-8.
8. Бессонов, А.Г. Уровень пепсиногена в динамике применения бальнеологических факторов у пациентов с эрозивными поражениями гастродуоденального комплекса / А.Г. Бессонов // *Материалы международной научно-практической конференции «Современные направления теоретических и прикладных исследований 2010»*. – Одесса, 2010. – Т. 31. – С.79-80.
9. Шкляев, А.Е. Уровень пепсиногена в процессе СМТ-бальнеотерапии эрозивных поражений гастродуоденального комплекса / А.Е. Шкляев, А.Г. Бессонов, А.Ю. Горбунов, И.Г. Малахова // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2010. – №4. – С.50-51.
10. Шкляев, А.Е. Уровень пепсиногена 1 и 2 в процессе СМТ-бальнеотерапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны / А.Е. Шкляев, А.Г. Бессонов, Ю. Горбунов, И.Г. Малахова // *Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Л.А. Лещинского «Опыт учителей и достижения современной научно-клинической практики»*. – Ижевск, 2011. –С.194-195.

11. Бессонов, А.Г. Динамика уровня пепсиногена в процессе СМТ – бальнеотерапии при гастродуоденальных эрозиях / А.Г. Бессонов, А.Е. Шкляев, Е.Г. Мальцева // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – Ижевск. – 2011. – №1. – С.35-37.
12. Бессонов, А.Г. Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании уровня пепсиногена в процессе СМТ-бальнеотерапии / А.Г. Бессонов, А.Е. Шкляев, Г.И.Киршин // Труды Ижевской государственной медицинской академии. – 2011. –Т. 49. –С.67-68.
13. Бессонов, А.Г. Морфо-эндоскопическая характеристика эрозивных поражений желудка у больных в зависимости от пола и возраста / А.Г. Бессонов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №38: материалы семнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, 2011. –№5. – Т. XXI. – С.593.
14. Бессонов, А.Г. Совершенствование тактики лечения НР-позитивных эрозий гастродуоденальной зоны с использованием бальнеологических факторов / А.Г. Бессонов [и др.] // Труды Ижевской государственной медицинской академии. – 2012. –Т. 50. –С.52-54.
15. Пантюхова, А.С. Совершенствование лечения НР-позитивных эрозий гастродуоденальной зоны с использованием бальнеологических факторов / А.С. Пантюхина, А.Г. Бессонов, А.Е. Шкляев, Е.Р. Коробейникова // Консилиум. – Ижевск. –№3. –2012. –С.50-51.
16. Шкатова, Е.Ю. Современные аспекты терапии больных гастродуоденальными эрозивно-язвенными поражениями / Е.Ю. Шкатова, Я.М. Вахрушев, Е.Р. Коробейникова, А.Г. Бессонов, Л.В. Пичугина // Ремедиум Приволжье. –2014. – №9. – С. 17-25.
17. Шкляев, А.Е. Пролиферация и апоптоз при эрозивных поражениях желудка в процессе СМТ- бальнеотерапии / А.Е. Шкляев, Ю.В. Горбунов, А.Г. Бессонов, П.И. Четвериков, Е.Л. Баженов // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины». – Самарканд, 2014. –№4. – С.288-289.
18. Шкляев, А.Е. Регенерация желудочного эпителия у больных с гастро-дуоденальными / А.Е. Шкляев, А.Г. Бессонов, Ю.В. Горбунов, А.М. Корепанов, П.И. Четвериков, Е.Л. Баженов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – Ижевск. – 2014. – №4. – С.43-45.

III. Свидетельство об интеллектуальной собственности.

19. Свидетельство № 02.15 от 21 января 2015 года о регистрации объекта интеллектуальной собственности «Современные методы диагностики и лечения эрозивных гастритов, ассоциированных с *Helicobacter pylori*» / Е.Р.Коробейникова, А.Г.Бессонов, А.Е. Шкляев, Е.Ю. Шкатова.

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ СОКРАЩЕНИЯ

АХТ – антихеликобактерная терапия;
БУЗ – бюджетное учреждение здравоохранения;
ДГР – дуодено-гастральный рефлюкс;
ДК – двенадцатиперстная кишка; ;
ИФА – иммуноферментный анализ;
МЗ – Министерство здравоохранения;
ПГ-I – пепсиноген I;
ПГ-II – пепсиноген II;
РКБ – Республиканская клиническая больница;
СМТ – синусоидальные модулированные токи;
СОЖ – слизистая оболочка желудка;
УР – Удмуртская Республика;
ЭФГДС – эзофагофиброгастродуодено-скопия;
ХАтГ - хронический атрофический гастрит;
ХГ – хронический гастрит;

ХГсЭ - хронический гастрит с эрозиями;
ХПГ – хронический поверхностный гастрит;
ЭГГ – электрогастрография;
ЭП – эрозивные поражения;
HP – *Helicobacter pylori*.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/