

Григорьева Юлия Викторовна

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОМЕНА
НОЧНОГО КИСЛОТНОГО ПРОРЫВА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

14.01.04 – «Внутренние болезни» (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Тверь – 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Колесникова Ирина Юрьевна

Официальные оппоненты:

Фирсова Людмила Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы, лаборатория клинической психологии, заведующая лабораторией

Лоранская Ирина Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гастроэнтерологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2016 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.01, созданного на базе ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России по адресу: 127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а и на сайте университета <http://dissov.msmsu.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2016 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Лобанова Елена Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Минздрава РФ, за последние пять лет заболеваемость язвенной болезнью (ЯБ) остается высокой, составляя 11,5 на 1000 взрослого населения (Денисова Е.В., 2011). Медико-социальная значимость ЯБ обусловлена широкой распространенностью, преобладанием среди заболевших людей трудоспособного возраста (Полунина Т.В., 2013; Кучерявый Ю.А. и соавт. 2015). Возникновение деструктивных осложнений (язвенное кровотечение, перфорация язвы) служит причиной смерти больных ЯБ (Леонтьев М.А. и соавт., 2012).

Основой лечения ЯБ является кислотосупрессия, а критерием адекватности последней - достижение интрагастрального рН более 3,0 ед. в течение 75 % времени суток, что обеспечивает оптимальные сроки рубцевания желудочных и дуоденальных язв (Burget D.W., 1990). Важное значение имеет эрадикация *Helicobacter pylori* (НР) у НР-позитивных пациентов. Эффективная антибактериальная терапия НР возможна при уровне внутрижелудочного рН более 5,0 ед. на протяжении 10 часов в сутки и более (Graham D.Y., 2010).

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) - наиболее эффективный класс антисекреторных средств, рекомендованный в качестве препаратов первой линии при лечении ЯБ (Ивашкин В.Т., 2012; Маев И.В. и соавт., 2013; DiMario F., 2014). Несмотря на достоинства данных препаратов, у 15-40 % пациентов терапия ИПП недостаточно эффективна (Yang Y.X., 2010; Звягинцева Т.Д. и соавт., 2012). В плане вариабельности действия ИПП привлекает внимание феномен ночного кислотного прорыва (НКП), под которым понимают отмечаемое на фоне лечения стандартными дозами ИПП снижение рН в теле желудка ниже 4,0 ед. в период с 22⁰⁰ до 06⁰⁰ часов, продолжительностью не менее одного часа (Peghini P.L. et al., 1997).

Известно, что НКП отмечается при использовании различных препаратов ИПП: омепразола, пантопразола, лансопразола, рабепразола, эзомепразола (Пасечников В.Д., 2004; Колесникова И.Ю. и соавт., 2008; Булгаков С.А., 2014). Актуальность проблемы определяется высокой частотой встречаемости НКП: при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) - до 60-80%, у больных функциональной диспепсией - до 20%, склеродермией - до 50% (Пасечников В.Д., 2004; Wang. Y., et al., 2009; Капралов Н.В. и соавт., 2015).

Существенно меньше данных о распространенности НКП при ЯБ (Любская Л.А. и соавт., 2012), о взаимосвязи НКП и клинических проявлений заболевания, об изменении длительности и эффективности терапии ЯБ в случае НКП (Колесникова И.Ю. и соавт., 2008).

Цель исследования: изучить распространенность и клиническое значение феномена ночного кислотного прорыва при лечении ингибиторами протонной помпы больных язвенной

болезнью, связь феномена с психовегетативным статусом пациентов и возможные пути его коррекции.

Задачи исследования:

1. Исследовать распространенность феномена ночного кислотного прорыва у больных язвенной болезнью на фоне лечения стандартными дозами ингибиторов протонной помпы.
2. Изучить влияние ночного кислотного прорыва на клинические и эндоскопические проявления язвенной болезни, эффективность кислотосупрессии, связь с наличием *Helicobacter pylori*-инфекции.
3. Сопоставить актуальный психологический статус, вегетативный тонус и качество жизни больных язвенной болезнью с наличием и отсутствием ночного кислотного прорыва.
4. Оценить ранние и отдаленные результаты стандартной терапии больных язвенной болезнью при ночном кислотном прорыве и без такового.
5. Сравнить эффективность различных вариантов коррекции ночного кислотного прорыва при лечении язвенной болезни ингибиторами протонной помпы.

Научная новизна

Впервые определена распространенность НКП у госпитализированных больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки при лечении стандартными дозами омепразола и рабепразола.

Детально рассмотрены особенности клинической и эндоскопической картины ЯБ при наличии НКП, такие как более широкая распространенность болей, частое сочетание с ГЭРБ, высокая частота пищеводных и внепищеводных проявлений ГЭРБ, почти постоянное сочетание с хроническим рефлюкс-эзофагитом, хроническими эрозивным гастритом и дуоденитом.

Впервые одновременно изучена внутрипищеводная и внутрижелудочная кислотность у больных ЯБ с НКП и без такового. Показано сочетание недостаточного антисекреторного эффекта при НКП, препятствующего рубцеванию язвы и затрудняющего эффективную эрадикацию НР, с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), способствующим торпидному течению хронического рефлюкс-эзофагита.

Изучено негативное влияние НКП на основные показатели лечения ЯБ. Феномен НКП ассоциирован с торпидностью клинической симптоматики, увеличением сроков рубцевания язвенного дефекта и купирования активности хронического рефлюкс-эзофагита, снижением эффективности эрадикации НР.

Впервые выявлены важные психовегетативные составляющие НКП: инсомния, ваготония, тревожно-депрессивное состояние, снижение качества жизни, обусловленное заболеванием.

Проведен анализ различных вариантов коррекции НКП при лечении ИПП больных ЯБ: двукратный суточный прием лекарства, назначение различных классов ИПП, использование оригинальных и генерических препаратов, увеличение суточной дозы ИПП, сочетанное назначение ИПП и H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов.

Теоретическая и практическая значимость

Феномен НКП выявляется в четверти случаев лечения больных ЯБ стандартными дозами ИПП. Наличие НКП ассоциировано с осложненным и часто рецидивирующим течением ЯБ, инсомнией, астенизацией, тревожно-депрессивным состоянием, снижением качества жизни, неудовлетворительными результатами проводимой антисекреторной и эрадикационной терапии, что способствует длительному сохранению болевого и диспепсического синдромов, увеличению сроков рубцевания язвенного дефекта и купирования обострения ГЭРБ.

Клинически заподозрить феномен НКП можно при наличии распространенных болей, в том числе загрудинной, сочетании проявлений ЯБ и ГЭРБ (пищеводные и внепищеводные), ваготонии, инсомнии. Особое внимание следует уделять пациентам с отягощенной по ЯБ наследственностью, наличием деструктивных осложнений заболевания в анамнезе, частыми рецидивами заболевания, неэффективностью проводимой ранее эрадикационной терапии. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) важным признаком возможного НКП является сочетание ЯБ и хронического рефлюкс-эзофагита, выявление хронического эрозивного гастрита и дуоденита, двойных язвенных дефектов. Наличие НР-инфекции увеличивает риск возникновения НКП. Таким пациентам необходимо проведение 24-часовой рН-метрии с одновременным изучением внутрипищеводного и внутрижелудочная рН для подтверждения эпизодов НКП.

Ассоциация НКП при ЯБ с алекситимическими чертами личности пациентов диктует особенности диалога с больным (закрытый тип вопросов). Учитывая неблагоприятные изменения актуального психологического статуса данной категории пациентов, тревожно-депрессивное состояние, инсомнию, астенизацию и существенное снижение качества жизни, целесообразно проведение психотерапевтической коррекции. Выявление феномена НКП у больных ЯБ требует увеличения суточной дозы ИПП или дополнительного приема H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов.

Методология и методы исследования

Осуществлен комплексный подход в изучении клинической значимости НКП при лечении больных ЯБ стандартными дозами ИПП, с оценкой клинических и эндоскопических данных, результатов суточной пищеводной и интрагастральной рН-метрии, актуального психовегетативного статуса и качества жизни больных, применены релевантные методы статистической обработки полученных данных.

Проведено обсервационное описательное исследование серии случаев с формированием основной группы и группы сравнения. До начала обследования каждый пациент подписывал информированное согласие. Этапы исследования включали формирование основной группы и группы сравнения в соответствии с критериями включения, невключения и исключения из исследования, обсервационное наблюдение в течение 1 месяца.

У всех пациентов исследовались жалобы, особенности анамнеза, данных лабораторных исследований, включая тестирование на НР, эндоскопические характеристики верхних отделов пищеварительного тракта, суточная пищеводная и интрагастральная рН-метрия на фоне лечения стандартными дозами ИПП. Повторно рН-метрия выполнялась в основной группе на 4-5 день коррекции терапии для оценки эффективности различных вариантов коррекции. Проведен сравнительный анализ антисекреторного эффекта в группах, сроков исчезновения болевого и диспепсического синдромов, купирования рефлюкс-эзофагита, рубцевания язвы, эффективности эрадикации НР-инфекции; изучались психовегетативный статус, выраженность алекситимии, качество жизни.

Положения, выносимые на защиту

1. У 25 % больных язвенной болезнью, получающих стандартные дозы ингибиторов протонной помпы, выявляется ночной кислотный прорыв на фоне, в целом, достаточной антисекреторной терапии. Наиболее часто это НР-позитивные больные с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и язвенной болезни, тяжелым кислым гастроэзофагеальным рефлюксом.
2. Наличие ночного кислотного прорыва ассоциировано с молодым возрастом, отягощенной по язвенной болезни наследственностью, тяжелым и осложненным течением язвенной болезни, эрозивным повреждением слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, низкой эффективностью стандартной противоязвенной и эрадикационной терапией. Часто выявляются разлитые абдоминальные и загрудинные боли, пищеводные и внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нарушения сна, ваготония, астенодепрессивное состояние, снижение качества жизни.
3. При язвенной болезни с ночным кислотным прорывом часто наблюдается увеличение сроков купирования болевого и диспепсического синдромов, рубцевания язвы и длительности обострения хронического рефлюкс-эзофагита, снижение эффективности эрадикации НР-инфекции, что требует коррекции терапии путем увеличения суточной дозы ингибиторов протонной помпы или дополнительного приема H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена достаточным объемом выборки, системностью исследовательских процедур, современными методами исследования, тщательным количественным и качественным анализом полученного материала, использованием современных методов математической и статистической обработки данных.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором лично осуществлялся набор пациентов в соответствии с критериями включения, невключения и исключения из исследования, обследование в соответствии с планом; наблюдение, ведение и анализ медицинской документации. Из специальных методик проводилась суточная интрагастральная рН-метрия на 7-й день стандартной терапии и на 4-5 день после коррекции лечения. Выполнена систематизация полученных клинико-лабораторных и инструментальных данных, их статистическая обработка. Личное участие в написании научных работ по теме диссертации — 85%.

Внедрение результатов в практику

Суточная интрагастральная рН-метрия для оценки эффективности антисекреторной терапии, феномена ночного кислотного прорыва, внутрипищеводного и внутрижелудочного рН, индивидуального подбора антисекреторной терапии, а также изучение вегетативного статуса и психологическое тестирование используются в работе гастроэнтерологического отделения ГБУЗ «Областная клиническая больница» города Твери, терапевтического отделения клиники ГБОУ ВПО Тверского ГМУ Минздрава России и при выполнении научных исследований на кафедре госпитальной терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО Тверского ГМУ Минздрава России.

Апробация материалов диссертации

Основные положения работы доложены и обсуждены на заседаниях Тверского отделения Всероссийского научного общества терапевтов (Тверь, 2012, 2013 гг.), на Тверских чтениях (Тверь, 2015 г.), на II и III Межвузовских научно-практических конференциях молодых ученых (Тверь, 2014 и 2015 гг.).

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 5 статей в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Текст диссертационной работы изложен на 149 страницах машинописи и включает в себя введение, аналитический обзор литературы, главы, посвященные описанию материалов и методов исследования, собственным результатам исследований, а также их обсуждение, заключение, перспективы дальнейшей разработки темы, выводы, практические рекомендации,

список условных сокращений, список использованной литературы. В работе представлено 11 рисунков и 37 таблиц. Литературный указатель содержит 207 источников, из них 149 отечественных и 58 иностранных работ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Предварительное пилотное исследование, выполненное на кафедре госпитальной терапии и профессиональных болезней Тверского ГМУ, показало, что феномен НКП встречается не более чем в четверти случаев формально эффективной антисекреторной терапии у больных ЯБ.

Для уровня статистической значимости 5 % и мощности 80 %, при соотношении групп 1:3 и не более чем 25 %-й распространенности феномена требуемая расчетная суммарная численность групп (группа с НКП и группа без НКП) составила 140 человек.

Критерии включения в исследование:

- добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- ЯБ с локализацией язвенного дефекта в луковице двенадцатиперстной кишки или пилороантральном отделе желудка (высокая кислотность);
- продолжительность заболевания не менее 1 года;
- эндоскопически подтвержденный рецидив ЯБ на момент включения в исследование;

Критерии невключения в исследование:

- невозможность исключить неопластический характер язвы;
- «высокие», расположенные выше угла желудка язвы – возможное возникновение на фоне низкой кислотности;
- стеноз выходного отдела желудка и/или двенадцатиперстной кишки;
- наличие любого деструктивного осложнения ЯБ (кровотечение, перфорация) в ближайшем (до 1 года) анамнезе;
- наличие в анамнезе резекции желудка, ваготомии;
- возраст моложе 18 лет (одно из условий работы с опросником «Сокращенный многофакторный личностный опросник»);
- наличие психических заболеваний и/или тяжелой сопутствующей патологии (сахарный диабет, цирроз печени, застойная сердечная недостаточность и др.);

- анамнестические данные об употреблении ulcerогенных препаратов на протяжении последних трех месяцев (нестероидных противовоспалительных, в т. ч. ацетилсалициловой кислоты, глюкокортикостероидов и других).

Путем сплошной выборки пациентов в соответствии с критериями включения и невключения было обследовано 218 больных ЯБ. Всем пациентам назначались ИПП (генерикиомепразола, оригинальный рабепразол) в стандартной дозе 40 мг в сутки. На 7-й день лечения больным проводилась суточная интрагастральная рН-метрия. У 78 (35,7 %) пациентов кислотосупрессия была недостаточной, они были исключены из дальнейшего исследования. Набор больных продолжался до достижения необходимого числа пациентов в целевой выборке – 140 (64,2 %) больных с достаточным эффектом антисекреторной терапии. Кроме того, по данным суточной интрагастральной рН-метрии, определялся феномен НКП.

Все 140 пациентов с эффективной антисекреторной терапией были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 35 (24 %) больных ЯБ с НКП, а в группу сравнения – 105 (76 %) пациентов без НКП. В группе с НКП мужчин было 25 (71 %), а женщин – 10 (29 %), средний возраст составил $33 \pm 2,4$ года. В группе без НКП мужчин было 83 (79 %), а женщин – 22 (21%; $p_{\chi^2} < 0,05$), средний возраст – $40 \pm 1,3$ года ($p < 0,05$). В основной группе было 7 (20 %) больных ЯБ желудка и 28 (80 %) – ЯБ двенадцатиперстной кишки. В группе сравнения на долю соответствующих локализаций пришлось 26 (24 %) и 79 (76 %; $\text{всер} \chi^2 < 0,05$). Пациенты обеих групп были сопоставимы по распространенности сопутствующей патологии – артериальная гипертония, жировой гепатоз, хронический бескаменный холецистит, ожирение, которые выявлялись у 6–26 % больных ЯБ.

В основной группе 24 (69 %) больных получали генерикиомепразола (Гастрозол® и Ультоп®), а 11 (32 %) – оригинальный рабепразол (Париет®). Соответствующие показатели в группе сравнения составили 75 (71 %) и 30 (29 %; $\text{все } p_{\chi^2} < 0,05$) случаев. Всем НР-позитивным пациентам назначалась стандартная 10-дневная схема эрадикационной терапии 1-й или 2-й линии, в зависимости от анамнестических данных.

В основной группе при выявлении НКП на 7-й день терапии проводилась коррекция лечения. У 17 больных, отобранных случайным образом, суточная доза ИПП была увеличена до 60 мг в сутки, в полном соответствии с рекомендациями Национального руководства (Ивашкин В.Т., 2003). Остальным 18 пациентам к суточной дозе ИПП 40 мг был добавлен H₂-блокатор фамотидин, 40 мг вечером, в 18 часов, по аналогии с коррекцией терапии ГЭРБ при выявлении НКП, для получения сопоставимых результатов терапии (Т. Panetal., 2006).

Повторно суточная интрагастральная рН-метрия выполнялась в основной группе на 4–5 сутки для оценки эффективности антисекреторной терапии и феномена НКП. Сразу после этого

терапия возвращалась к исходной для оценки влияния феномена НКП на ближайшую и отдаленную результативность терапии ЯБ ИПП.

Всем больным выполнялось комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в соответствии со стандартами. Подробно изучались жалобы, анамнез и объективный статус пациентов, оценивались пищевые и вредные привычки, наследственная отягощенность по язвенной болезни.

Для выявления НР-инфекции использовалось несколько методов (Бунова С.С., 2012; Стандарты, 2013 г.; Саторов С., 2015). Для оценки обсемененности слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки делали мазки-отпечатки. Всем пациентам, не получавшим эрадикационных схем в течение последнего года, выполнялось серологическое исследование с количественным анализом IgG к *Helicobacter pylori* (иммуоферментный тест «Иммуно Комб НР IgG» производства Orgenics Ltd., Израиль).

Эндоскопическое исследование проводилось всем больным до лечения и на 14-й день антисекреторной терапии. В случае сохранения язвенного дефекта повторные эндоскопические исследования выполнялись каждые 7 дней до полного рубцевания язвы.

Суточное мониторирование внутрижелудочной и внутрипищеводной кислотности.

Для оценки эффективности кислотосупрессии всем пациентам выполнялась 24-часовая рН-метрия с использованием [ацидогастромонитора АГМ-24 МП \(«Гастроскан-24»](#)), разработанного ЗАО ГНПП [«Исток-Система»](#) (Московская область, г. Фрязино). Обследование проводилось на 7-й день лечения ИПП. Оценивались средние рН пищевода и тела желудка, продолжительность времени с рН>3,0, 4,0 и 5,0 ед., патологический кислый ГЭР. Достаточной считалась кислотосупрессия при рН>3,0 ед. в течение не менее 75 % времени суток (Burgert D.W., 1990). Дополнительным критерием было время с рН>5,0 ед. (не менее 10 часов в сутки), обеспечивающее оптимальный эффект антибиотиков и успешную эрадикацию НР.

Методика оценки выраженности инсомнии: использовалась анкета балльной оценки сна (шкала инсомнии), предложенная А. М. Вейном и Я. И. Левиным (Вейн А.М., 1998).

Состояние вегетативного тонуса (ВТ) определялось при помощи вегетативного индекса Кердо (ВИ), который рассчитывался по формуле (Kerdo I., 1966):

$$ВИ = (1 - ДД/ЧСС) \times 100,$$

где ДД – диастолическое давление, мм рт. ст., ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 мин.

Более детально ВТ изучался при помощи таблицы А. Д. Соловьевой (Вейн А. М., 2003). Рассчитывалась вероятность преобладания симпатического или парасимпатического отдела как в организме, в целом, так и отдельно – в пищеварительной системе.

Изучение психологических особенностей личности: применялись сокращенный многофакторный опросник личности (СМОЛ), адаптированный проф. В. П. Зайцевым (1984),

Торонтская алекситимическая шкала (TAS), предложенная G. Taylor и адаптированная в Научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В. М. Бехтерева (Санкт-Петербург). Исследование качества жизни больных проводилось с помощью опросника MOS 36-Item Short-Form Health Survey (MOS SF-36) (Ware J.E., 1998).

Статистическая обработка данных. Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи пакета компьютерных программ Statistica 6.1 for Windows, Excel for Windows XP Professional. Данные проверялись на нормальность распределения и представлялись в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего арифметического анализируемых показателей. Применялись преимущественно параметрические критерии (парный и непарный t -критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок), непараметрический критерий χ^2 . Статистически значимыми считались различия между группами при $p < 0,05$.

Для построения таблиц, диаграмм и графиков использовались программы «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica V6.1 for Windows».

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления и течение ЯБ при наличии и отсутствии НКП

В обеих группах преобладали боли в эпигастральной области. Боли при НКП были более распространенными, чем в группе сравнения. Каждый пятый больной отмечал боли за грудиной, 6 (17 %) пациентов - в мезогастрии, а 8 (23 %) характеризовали боли как разлитые. В группе сравнения не было пациентов с безболевым формой ЯБ, тогда как в основной группе таких пациентов оказалось 7 (7 %). С равной частотой, по 43 %, больные основной группы оценивали интенсивность болевого синдрома как слабую или умеренную. Пациенты группы сравнения чаще характеризовали свои болевые ощущения как умеренные – у 56 (53%) и интенсивные – у 34 (32%) больных, что было значимо меньше, чем у пациентов с ЯБ и НКП.

В обеих группах боли имели классический гиперацидный, «голодный» характер. Пациенты основной группы значимо чаще – 26 (74 %) предъявляли жалобы на нарушающие ночной сон боли, чем пациенты без НКП – 27 (26 %; $p_{\chi^2} < 0,05$). Группы не имели значимых различий по частоте провокации болевого синдрома едой или физической нагрузкой. У 9 (26 %) больных ЯБ с НКП боли периодически возникали спонтанно, вне зависимости от приема пищи или физической нагрузки, значимо реже такие боли отмечали пациенты группы сравнения – только 9 (6 %).

Наиболее частыми проявлениями пищеводно-желудочной диспепсии в обеих группах были изжога и кислый вкус во рту. При этом изжога беспокоила 100 % пациентов основной группы и 80 % больных группы сравнения, ночная изжога – 77 % и 28 % пациентов, а кислый

вкус во рту, соответственно, 91 % и 65 % больных (все $p_{\chi^2} < 0,05$). Это отражает преимущественно кислотозависимый характер жалоб больных ЯБ.

Частота проявлений внепищеводных проявлений ГЭРБ со стороны ЛОР-органов (хронический кашель, осиплость голоса, установленный диагноз хронического фарингита) была статистически значимо выше при выявлении НКП у больных ЯБ.

Астенизация отмечалась у 18 (51 %) больных основной группы, только у 29 (28 %) – группы сравнения. Пациенты с НКП предъявляли жалобы на чувство хронической усталости, недомогания, снижение общей работоспособности, нуждались в дополнительном отдыхе при осуществлении трудовой и повседневной деятельности.

В основной группе преобладающим было часторецидивирующее течение ЯБ – 16 (46 %) больных, а еще у 12 (34 %) течение заболевания расценивалось как среднетяжелое. Только у 7 (20 %) пациентов имелось легкое течение ЯБ с редкими рецидивами. Напротив, в группе больных ЯБ без НКП наиболее частым вариантом течения заболевания было легкое – 68 (65 %; $p_{\chi^2} < 0,05$) случаев. Реже встречалось среднетяжелое – у 23 (22 %) больных и тяжелое течение заболевания с частыми рецидивами – у 14 (13 %; $p_{\chi^2} < 0,05$) пациентов.

Значимо выше была в основной группе частота деструктивных осложнений ЯБ в анамнезе. При этом язвенные кровотечения регистрировались в 2,5 раза чаще (у 26 % и 10 % соответственно), а перфорация язвы – в 3 раза чаще (у 20 % и 6 % соответственно; все $p_{\chi^2} < 0,05$), чем при отсутствии НКП на фоне лечения ЯБ ИПП.

В основной группе для 19 (54 %) больных было характерно отсутствие связи обострений ЯБ и сезонов года. В группе сравнения 46 (44 %) пациентов отмечали весенне-осеннюю сезонность рецидивов заболевания. В связи с определенной цикличностью течения ЯБ в группе сравнения 80 (76 %) больных получали противорецидивное лечение в индивидуально наиболее «уязвимый» сезон года, тогда как в основной группе сезонная профилактика выполнялась только у 15 (43 %) пациентов. Нельзя исключить, что это, в определенной мере, объясняет более благоприятное течение заболевания в группе сравнения.

Отягощенной по ЯБ была наследственность у многих пациентов, при этом в основной группе суммарно наследственная отягощенность по ЯБ имела у 19 (54 %) больных, а в группе сравнения – только у 26 (25 %; $p_{\chi^2} < 0,05$) пациентов.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по приверженности диете, употреблению алкоголя, табакокурению, вне связи этих факторов с частотой выявления феномена НКП.

Эндоскопические изменения и уровни рН в пищеводе и желудке,

НР-статус больных ЯБ с наличием и отсутствием НКП

При анализе эндоскопической картины пищевода у больных ЯБ с НКП значимо чаще отмечались катаральные и эрозивные поражения пищевода разной степени тяжести. Реже измененный пищевод отмечен в группе пациентов без НКП (таблица 1).

У 15 (14 %) пациентов без НКП слизистая желудка визуально была без признаков воспаления. У всех больных ЯБ с НКП отмечены признаки обострения хронического гастрита: у 22 (63 %) - поверхностного, а у 13 (37 %) - эрозивного (острые эрозии), последний выявлялся значимо чаще, чем в группе сравнения – у 12 (11 %; $p_{\chi^2} < 0,05$) больных. На долю поверхностного повреждения слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки в основной группе пришлось 22 (63 %) случая, а на долю эрозивного – 13 (37 %). В группе сравнения эрозивный бульбит встречался у 18 (17 %; $p_{\chi^2} < 0,05$) пациентов. Одиночный язвенный дефект в основной группе сравнения регистрировался у 24 (69 %) больных, две язвы луковицы двенадцатиперстной кишки выявлены в 11 (31 %) случаев. В группе сравнения соответствующие показатели составили 91 (87 %) больных и 14 (13 %; $p_{\chi^2} < 0,05$) пациентов.

Таблица 1 - Изменения слизистой оболочки пищевода у больных язвенной болезнью при наличии или отсутствии НКП, абс. (%)

Вариант ЯБ	Неизмененный пищевод	НЭРБ	Эрозивный эзофагит, степень			
			А	В	С	Д
С НКП, n=35	3 (9)	16 (46)	6 (17)	5 (14)	5 (14)	0
Без НКП, n=105	69 (66)*	28 (27)*	5 (5)	3 (3)*	0	0

Примечание: НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь (неэрозивный рефлюкс-эзофагит);
* - различие между группами по данному показателю статистически значимо ($p_{\chi^2} < 0,05$).

При серологическом исследовании оказалось, что, в целом, более половины пациентов были НР-позитивными. В основной группе диагностические титры антител IgG к *Helicobacter pylori* выявлены у 28 (80 %), а в группе сравнения – у 57 (54%; $p_{\chi^2} < 0,05$). При полуколичественной оценке мазков отпечатков инфицированность в основной группе также оказалась выше – в 27 (77 %) случаев, против 54 (51 %; $p_{\chi^2} < 0,05$) в группе сравнения.

Данные суточного мониторинга рН в пищеводе и теле желудка при ЯБ с наличием и отсутствием НКП

Всем больным ЯБ, получающим 40 мг омепразола или рабепразола, на 7-й день терапии выполнялась суточная интрагастральная рН-метрия в 1-й (пищеводной) позиции рН-зонда, для оценки эффективности кислотосупрессии в теле желудка, степени купирования патологического ГЭР, а также, собственно, для выявления феномена НКП (таблица 2).

В основной группе общая продолжительность времени снижения пищевода рН менее 4,0 ед., равно как и число кислых пищеводных рефлюксов, а также продолжительных

пищеводных рефлюксов, свидетельствовали о ГЭР тяжелого течения и неудовлетворительной кислотосупрессии, что значимо отличалось от группы сравнения. Суммарный коэффициент De Meester в группе с НКП превышал нормальные значения в 3 раза. Щелочные рефлюксы в обеих группах оставались в пределах нормальных значений.

Таблица 2 - Показатели суточной пищеводной рН-метрии у больных ЯБ с НКП и без НКП

Показатель	Вариант ЯБ	
	с НКП, n=35	без НКП, n=105
Средний рН пищевода, ед.	4,5±0,25	5,6±0,18*
Время с рН<4,0 ед., общее, %	26,2±0,97	3,8±0,24*
Число кислых пищеводных рефлюксов, абс.	91±1,1	53±1,2*
Число кислых пищеводных рефлюксов более 5 мин, абс.	11±0,5	5±0,6*
Наиболее продолжительный кислый пищеводный рефлюкс, мин	55±1,8	21±0,9*
Коэффициент De Meester, ед.	42,9±1,20	13,2±0,76**
<i>Примечания:</i> * - различие между группами по данному показателю статистически значимо ($p_{\chi^2}<0,05$); ** - различие между группами по данному показателю статистически значимо ($p<0,05$).		

Поскольку в основное исследование включались только больные ЯБ, соответствующие критерию D. Burget, показатели рН в теле желудка были сопоставимы в обеих группах (таблица 3). Вместе с тем, формально удовлетворяя критерию D. Burget, среднее время с рН>3,0 ед. в теле желудка в группе больных ЯБ с НКП было статистически значимо меньшим, чем у пациентов без НКП.

Таблица 3 - Показатели суточной интрагастральной рН-метрии больных язвенной болезнью при наличии или отсутствии НКП

Показатель	Вариант ЯБ	
	с НКП, n=105	без НКП, n=105
Средний рН тела желудка, ед.	4,9±0,28	5,6±0,17
Среднее время с рН>3,0 ед. в теле желудка, % от времени исследования	86±1,3	96±1,7*
Среднее время с рН>5,0 ед. в теле желудка, % от времени исследования	36±3,0	55±1,6*
<i>Примечание:</i> * - различие между группами по данному показателю статистически значимо ($p<0,05$).		

Для успешной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, особенно с применением кислотонеустойчивых антибиотиков, исключительно важно, чтобы время с $pH > 5,0$ ед. в теле желудка было не менее 10 часов в сутки (43 % суток). Как видно из таблицы 3, условия для эффективной эрадикации в основной группе, в отличие от группы сравнения, были неудовлетворительными.

Исследование вегетативного статуса у больных ЯБ при наличии и отсутствии НКП

При анкетировании больных ЯБ при помощи шкалы инсомнии нормальные показатели сна определены у 10 (29 %) пациентов основной группы. У 13 (37 %) больных этой группы выявлена «инсомния», у 12 (34 %) - «пограничное состояние». В группе сравнения 68 (65 %) опрошенных не имели серьезных проблем со сном, клинически значимая инсомния выявлена у 19 (17 %), еще у 18 (17 %; все $p_{\chi^2} < 0,05$) состояние сна оценивалось как пограничное. Засыпание в обеих группах, в целом, оценивалось как «удовлетворительное», даже общая продолжительность сна, оцениваемая самими респондентами, была приемлемой и не имела существенных межгрупповых различий. Наиболее неблагоприятно на показателях качества сна в основной группе отражалось большое количество ночных пробуждений, а также субъективно тягостное ощущение «разбитости» при утреннем пробуждении.

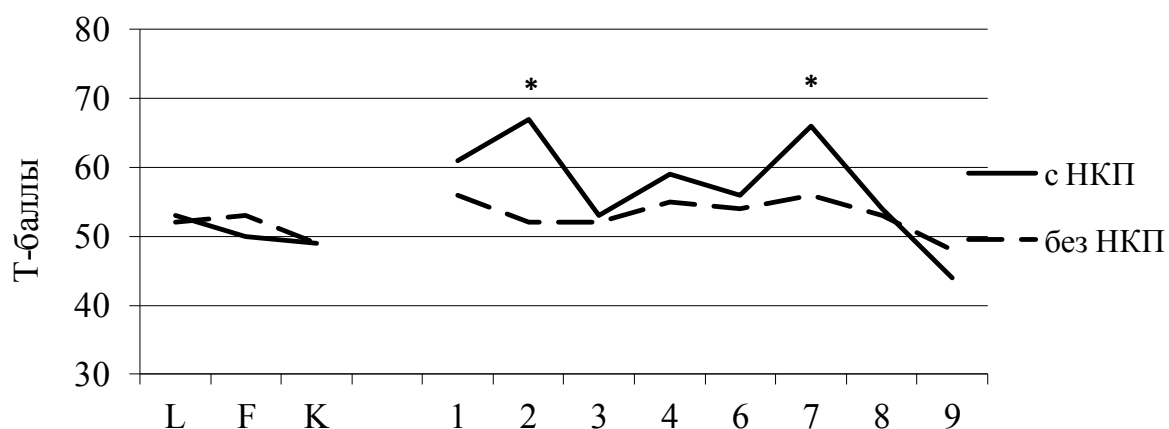
При расчете индекса Кердо в основной группе у 5 (14%) пациентов было выявлено состояние вегетативного равновесия, у 17 (49 %) больных ЯБ с НКП - доминирование парасимпатического отдела ВНС, а у 13 (37 %) преобладали симпатoadреналовые влияния. В группе сравнения аналогичные значения ВТ регистрировались у 59 (56 %), 31 (30 %) и 15 (14 %; все $p_{\chi^2} < 0,05$) больных. Это совпало с мнением ряда авторов о преобладании симпатической направленности ВТ при выявлении НКП.

В пищеварительной системе ВТ изучался по стандартной таблице А. Д. Соловьевой. При наличии НКП этот метод дал существенный прирост доли больных с эйтонией – 10 (29 %), что объясняется подробным анализом существенно большего количества симптомов и признаков. Безусловно преобладающей осталась в этой группе парасимпатическая направленность ВТ – 19 (54 %). В основной группе 23 (66 %) больных демонстрировали преобладание вагусных влияний, и только 12 (34 %) суммарно составляли пациенты с вегетативной эйтонией или симпатикотонией в пищеварительной системе. В группе сравнения показатели ВТ в пищеварительном тракте не имели существенных различий с направленностью ВТ в целом. Эйтония – ваготония-симпатикотония обнаружены у 54-31-14 % при общей оценке ВТ, а при определении ВТ в пищеварительной системе – соответственно у 49-36-15 %.

Характеристика актуального психологического состояния и качества жизни больных ЯБ с наличием или отсутствием НКП

Усредненный профиль СМОЛ в обеих группах имел определенное сходство (рисунок 1), при этом, в целом, график пациентов основной группы располагался выше, чем таковой группы сравнения.

Несмотря на то, что профиль СМОЛ больных основной группы и группы сравнения были схожи, изменения у больных ЯБ с НКП были более выраженными; пики по шкалам депрессии, ипохондрии и психастении – выше, чем аналогичные показатели в группе сравнения.

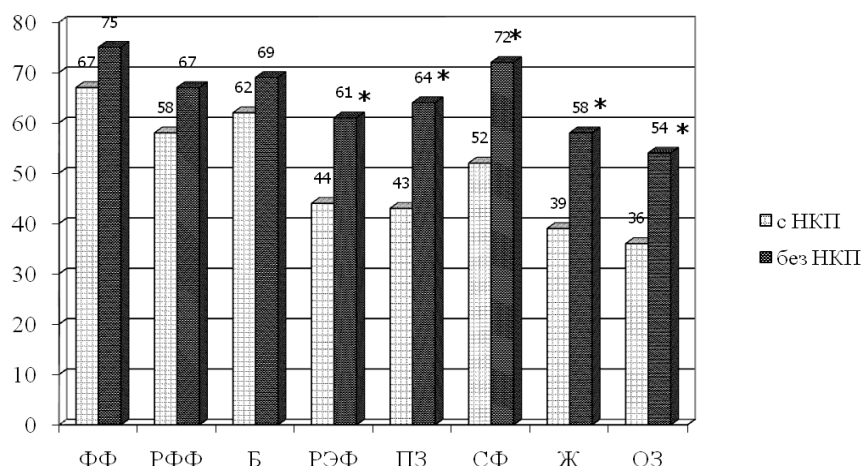


Примечание: * - различие между группами по данному показателю статистически значимо ($p < 0,05$).

**Рисунок 1 - Усредненный профиль СМОЛ больных
язвенной болезнью с феноменом НКП и без него, Т-баллы**

Среди пациентов, не имеющих НКП, у 64 (61 %) был выявлен неалекситимический тип личности, тогда как в основной группе таких больных было только 14 (40 %; $p_{\chi^2} < 0,05$). Значимо больше было в основной группе больных с алекситимическими чертами, а в группу риска наличия алекситимии входили сопоставимые доли пациентов каждой группы. Средний балл алекситимии в основной группе составил $85 \pm 2,5$, а в группе сравнения - $68 \pm 2,4$ ($p < 0,05$).

Качество жизни, связанное с заболеванием, в обеих группах было достаточно высоким (рисунок 2), но, в целом, ниже в основной группе, что согласуется с данными о невротизации и астенизации больных ЯБ с феноменом НКП.



Примечание: * - различие между группами по данному показателю статистически значимо ($p < 0,05$).

Рисунок 2 – Шкала качества жизни, связанного со здоровьем, у больных ЯБ с НКП и без НКП, баллы

В основной группе по шкалам, характеризующим физический компонент влияния болезни на КЖ (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль), было отмечено более высокое значение, чем для шкал, отражающих психический компонент (ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье, социальное функционирование). Снижение по шкалам психической составляющей гармонировало с неблагоприятными изменениями актуального психологического статуса пациентов обсуждаемой группы с выраженными тревожными и депрессивными тенденциями. Наличие преморбидных особенностей – алекситимии, нарушений социализации, по данным СМОЛ и ТАС, также существенно влияло на снижение КЖ в этом блоке.

Результаты стандартной терапии больных ЯБ с феноменом НКП и без такового

В основной группе в пределах 5 суток боли были купированы только у 12 (34 %) больных, к 10-му дню – у 18 (51 %), а у 5 (14 %) пациентов боли сохранялись более 10 суток. Аналогичные показатели в группе сравнения составили 79 (75 %), 16 (15 %) и 3 (3 %; все $p_{\chi^2} < 0,05$).

Изжога в основной группе исчезла в течение 5 суток у 14 (40 %) больных, в пределах 10 суток – у 19 (57 %), а у 2 (3 %) пациентов изжога сохранялась более 10 суток. В группе сравнения соответственно – 74 (86 %), 10 (14 %), в пределах 10 суток изжога купирована у всех больных. Эти данные демонстрируют торпидность ведущей клинической симптоматики (болевой синдром и изжога) на фоне приема стандартных доз ИПП в случае НКП, позволяя сделать вывод о том, что НКП является вариантом неэффективной кислотосупрессии, несмотря на формальное выполнение критерия D. Burget.

На 14-й день стандартной терапии отмечено рубцевание язвенного дефекта у 18 (51 %) больных ЯБ с НКП и у 89 (85 %; $p_{\chi^2} < 0,05$) пациентов без НКП, различия были статистически значимы. К 21-му дню суммарно 95 % больных группы сравнения достигли ремиссии ЯБ, тогда как в основной группе – только 88 %. К 28-му дню язвенные дефекты зарубцевались у всех

больных. Средняя продолжительность рубцевания составила $15,4 \pm 0,35$ дня в группе пациентов без НКП и $18,2 \pm 0,82$ дня – в группе больных ЯБ с НКП ($p < 0,05$).

Ко времени первой контрольной эндоскопии явления рефлюкс-эзофагита исчезли у 9 (28 %) больных основной группы, и у 22 (61 %; $p_{\chi^2} < 0,05$) – группы сравнения. При этом среди пациентов с рубцеванием язвы на 14-й день сохранялись явления рефлюкс-эзофагита у 6 больных с НКП и 3 – без НКП. На 21-й день этим пациентам контрольная ЭГДС не выполнялась и среди, соответственно, 17 и 16 больных с незарубцевавшейся на 14-й день язвой купирование рефлюкс-эзофагита отмечено еще по 6 больных каждой группы.

Эрадикационная терапия НР-инфекции не была эффективной у 12 (34 %) больных основной группы и 8 (8 %; $p_{\chi^2} < 0,05$) — группы сравнения.

Варианты фармакологической коррекции феномена НКП

Больные ЯБ с феноменом НКП были случайным образом разделены на две подгруппы. В одной подгруппе (17 пациентов) суточная доза того же самого ИПП была увеличена до 60 мг, в другой (18 пациентов) при сохранении суточной дозы ИПП 40 мг больные дополнительно получали H_2 -гистаминоблокатор (фамотидин, 40 мг) в 18⁰⁰ часов. На 4-5 день фармакокоррекции проводилось повторное суточное интрагастральное мониторирование рН в обеих подгруппах (таблица 4).

Таблица 4 - Влияние коррекции терапии на значения рН пищеводе и теле желудка у больных ЯБ с НКП

Показатель	Вариант коррекции	
	ИПП 60 мг, n=17	фамотидин 40 мг, n=18
Средний рН пищевода, ед.	$5,6 \pm 0,24$	$5,4 \pm 0,22$
Время с рН < 4,0 ед. в пищеводе за сутки, %	$3,8 \pm 0,24$	$3,9 \pm 0,23$
Число кислых пищеводных рефлюксов, абс.	$53 \pm 2,2$	$56 \pm 2,6$
Число кислых пищеводных рефлюксов, продолжительностью более 5 мин, абс.	$5 \pm 0,6$	$6 \pm 0,8$
Наиболее продолжительный кислый пищеводный рефлюкс, мин	$21 \pm 1,3$	$29 \pm 1,2$
Суммарный показатель De Meester, ед.	$13,2 \pm 1,19$	$14,3 \pm 1,23$
Средний рН тела желудка, ед.	$6,1 \pm 0,21$	$6,0 \pm 0,18$
Время с рН > 3,0 ед. тела желудка за сутки, %	$89 \pm 1,2$	$92 \pm 2,0$
Время с рН > 5,0 ед. тела желудка за сутки, %	$82 \pm 1,5$	$83 \pm 1,8$

Как видно из данных таблицы, средние суточные уровни рН как в пищеводе, так и в тележелудка, оказались сопоставимы. При этом отмечено купирование патологического ГЭР, достижение оптимального значения времени интрагастрального рН более 3,0 и 5,0 ед. Это также подтверждает мнение о НКП как варианте недостаточной кислотосупрессии, не подпадающем под критерий D. Burget. Тем не менее, усиление антисекреторной терапии приводит к полному ответу на лечение, достижению оптимального контроля как пищеводного, так и интрагастрального рН.

Таким образом, не выявлено существенных различий по эффективности и предпочтительности назначения в качестве фармакологической коррекции увеличения суточной дозы ИПП против сочетания ИПП с фамотидином.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность феномена ночного кислотного прорыва составляет 16 % среди всех больных язвенной болезнью, получающих стандартные дозы ингибиторов протонной помпы или 25 % среди больных язвенной болезнью с формально эффективной антисекреторной терапией.
2. Ночной кислотный прорыв на фоне лечения ингибиторами протонной помпы в 91 % случаев регистрируется при сочетанном течении язвенной и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, чаще встречается у молодых больных с отягощенным по язвенной болезни анамнезом, часто рецидивирующим и осложненным течением заболевания, разлитым болевым синдромом, выраженными пищеводными и внепищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эрозивным повреждением слизистой оболочки пищевода, желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, высокой частотой инфицирования *Helicobacter pylori*.
3. Больным язвенной болезнью с ночным кислотным прорывом в большей мере, чем без такового, присущи преобладание парасимпатических влияний – 66 %, выраженная инсомния – 37 %, появление тревожных, депрессивных изменений психологического статуса, астенизация и снижение качества жизни пациентов.
4. Наличие ночного кислотного прорыва на фоне лечения язвенной болезни ингибиторами протонной помпы сопровождается замедленной редукцией болевого синдрома и изжоги, увеличением сроков рубцевания язвы и достижения ремиссии хронического рефлюкс-эзофагита, снижением эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* в сравнении с больными язвенной болезнью без ночного кислотного прорыва.
5. В фармакокоррекции ночного кислотного прорыва равно эффективны как увеличение суточной дозы ингибитора протонной помпы до 60 мг, так и сочетание стандартной

дозы ингибитора протонной помпы с H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов; фармакокоррекция позволяет, как достичь хорошего антисекреторного результата в желудке, так и купировать патологический кислый гастроэзофагеальный рефлюкс.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наиболее важным предиктором возникновения ночного кислотного прорыва на фоне лечения больных язвенной болезнью стандартными дозами ингибиторов протонной помпы служит сочетанное течение язвенной и гастроэзофагеальной болезней. Менее значимы молодой возраст, раннее начало язвенной болезни, тяжелое и осложненное течение заболевания, выраженность изжоги, в том числе ночной, наличие тошноты, отрыжки воздухом, хронического кашля, гиперсаливации, эрозивного повреждения слизистой оболочки пищевода и/или гастродуоденальной зоны, указания на низкую эффективность антисекреторной и эрадикационной терапии в анамнезе.
2. Выявление предикторов ночного кислотного прорыва должно являться показанием к выполнению суточной интрагастральной рН-метрии в пищеводной позиции для оценки уровня внутрипищеводного и внутрижелудочного рН, выявления ночного кислотного прорыва, оценки возможности назначения эрадикационной схемы с кислотонеустойчивым антибиотиком.
3. Верификация ночного кислотного прорыва должна сопровождаться коррекцией терапии, предпочтительнее в виде увеличения суточной дозы ингибитора протонной помпы, при этом лечение должно продолжаться до купирования активного рефлюкс-эзофагита.
4. Ассоциация ночного кислотного прорыва с астено-депрессивными изменениями и вегетативной дисфункцией отражает необходимость коррекции психовегетативного статуса у больных язвенной болезнью с ночным кислотным прорывом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние вегетативной нервной системы на развитие ночного кислотного прорыва у больных язвенной болезнью/ Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова// Материалы IX съезда НОГР. – Москва: Анархис - 2009. – 272 с.-С.49-50.
2. Особенности вегетативного статуса при ночном кислотном прорыве у больных язвенной болезнью/ Ю. В. Григорьева, И. Ю. Колесникова// Традиции, современность, будущее. Материалы съезда кардиологов и терапевтов ЦФО России 3 апреля 2009г. – Под ред. проф. Е.С. Мазура. – Тверь: ООО Издательство «Триада», 2009. – 224с.- С.204-205.

3. Психовегетативный статус пациентов и течение язвенной болезни/Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова// Актуальные вопросы теоретической и прикладной медицины. Ежегодный сборникнаучно-практических работ. – Тверь: Издательство «Фактор», 2009. – 304с.- С.184-185.
4. **Роль дуоденогастрального рефлюкса в рецидиве язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / В.С. Волков, И. Ю. Колесникова, Ю.В. Григорьева // Росс. медицинский журнал. - 2011. - №2.- С. 11-14.**
5. Дуоденогастральный рефлюкс и его особенности у больных, перенесших перфорацию язвы двенадцатиперстной кишки/ Л.А. Любская, Е.К. Павлова, Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова// Мат. 14-го Международного Славяно-Балтийского научного форума Санкт-Петербург-Гастро-2012. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга - 2012. – № 2–3. – С. М52.
6. Различия клинических проявлений и течения язвенной болезни желудка при различной локализации язвенного дефекта/ Л.А. Любская, Е.К. Павлова, Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова// Мат. 14-го Международного Славяно-Балтийского научного форума Санкт-Петербург-Гастро-2012. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга - 2012. – № 2–3. – С. М53.
7. Выраженность алекситимии в зависимости от длительности язвенной болезни/ Л.А. Любская, Е.К. Павлова, Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова// Мат. 14-го Международного Славяно-Балтийского научного форума Санкт-Петербург-Гастро-2012. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга - 2012. – № 2–3. – С. М52.
8. **Качество жизни у больных с различным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки/ Л.А. Любская, Е.К. Павлова, Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова// Мат. XVIII Российской Гастроэнтерологической недели // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – №5 (22), прил. 40. – С. 31.**
9. **Феномен ночного кислотного прорыва при лечении язвенной болезни / Л.А. Любская, Е.К. Павлова, Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова // Мат. XVIII Российской Гастроэнтерологической недели// Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – №5 (22), прил. 40. – С. 31.**
10. **Инфицированность H. pylori и ее влияние на клиническую картину и течение язвенной болезни желудка у больных с различной локализацией язвенного дефекта/ Е.К. Павлова, Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова, Л.А. Любская // Мат. XVIII Российской Гастроэнтерологической недели// Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – №5 (22), прил. 40. – С. 37.**
11. Психологический статус и феномен ночного кислотного прорыва/ Ю.В. Григорьева, Л.А. Любская// Мат. 9-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии «Санкт-

- Петербург – Гастросессия-2012»// Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – № 4. – С. М10–М11.
12. Различия клинических проявлений и течения язвенной болезни желудка при различной локализации язвенного дефекта/ Л.А. Любская, Е.К. Павлова, Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова// Мат. 14-го Международного Славяно-Балтийского научного форума Санкт-Петербург-Гастро-2012. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – № 2–3. – С. М 53.
 13. Феномен «ночного кислотного прорыва» у больных кислотозависимой патологией (обзор литературы)/ Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова// Верхневолжский медицинский журнал. - 2013. - № 3. – С. 22-26.
 14. Длительность стационарного лечения и ночной кислотный прорыв/ Ю.В. Григорьева, Е.К. Павлова, И.Ю. Колесникова// Молодёжь, наука, медицина: мат. 59-й межвузовский науч. конф. студентов и молодых ученых. - Тверь, 2013. - С. 69–70.
 15. Влияние ночного кислотного прорыва на сроки рубцевания язвенного дефекта/ Ю.В. Григорьева, Е.К. Павлова// Сборник мат. «XXXIX сессия «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам», 2013, 5–6 марта. - С. 26-27.
 16. **Клинико-эндоскопические особенности и проблемы лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, перенесших перфорацию язвы/ Л. А. Любская, И. Ю. Колесникова, Ю. В. Григорьева// Терапевтический архив. - 2013. - №12. - С.51-54.**
 17. **«Высокие» и «низкие» язвы желудка в постхеликобактерную эру - актуально ли это деление?/ И. Ю. Колесникова, Е. К. Павлова, Ю. В. Григорьева// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - №12. - С.58-61.**
 18. Соотношение психовегетативного статуса и инсомнии у больных язвенной болезнью/ Ю. В. Григорьева//Молодежь и медицинская наука: мат. I межвузовской научно-практической конференции молодых ученых. – Тверь, 2013. – С. 30-31.
 19. Влияние вегетативного статуса на выраженность инсомнии у больных язвенной болезнью/ Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова, Г.С. Беляева//Материалы 41-й научной сессии «Расширяя границы». «Доктор.ру» Гастроэнтерология – №2(103), Часть II. - 2015. – С.52.
 20. **Ночной кислотный прорыв при язвенной болезни [электронный ресурс]/ Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова// Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/21704/>**
 21. **Ночной кислотный прорыв, инсомния и психологические особенности больных язвенной болезнью [электронный ресурс]/ Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова// Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/22194/>**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВНС – вегетативная нервная система

ВТ – вегетативный тонус

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ИПП – ингибиторы протонной помпы

НКП – ночной кислотный прорыв

СМОЛ – сокращенный многофакторный личностный опросник

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЯБ – язвенная болезнь

НР – *Helicobacter pylori*

TAS – Торонтская алекситимическая шкала

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/