

ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

На правах рукописи

Афанасьева Татьяна Сергеевна

**ОЦЕНКА РОЛИ МЕСТНЫХ ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМОВ
В ТЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

14.00.05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва-2009

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Росздрава

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Вахрушев Яков Максимович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Чернышев Анатолий Леонидович**

доктор медицинских наук, профессор **Яковенко Эмилия Прохоровна**

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»,
г.Екатеринбург

Защита состоится « 25 » декабря 2009 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения (111123, г.Москва, шоссе Энтузиастов, д.86).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии Департамента здравоохранения (111123, г.Москва, шоссе Энтузиастов, д.86).

Автореферат разослан « » ноября 2009г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

И.А. Комиссаренко

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, по-прежнему, остается широко распространенным заболеванием (И.В.Маев, А.А.Самсонов, 2005; E.G. Giannini et al., 2006; Вахрушев, 2008, Ю.Б.Белоусов и др., 2007). Использование современных антисекреторных препаратов и эрадикационных схем не привело к снижению частоты осложнений язвенной болезни и летальности от них (А.А.Шептулин, В.А.Киприанис, 2006; И.А.Морозов, 2006; L. Marzio et al., 2006, Л.И.Ефремова, Ф.Т.Исупов, 2009).

В лечении язвенной болезни важно не только то, что язва зажила, но и то, как она зажила. Клинически качество заживления язв определяет наличие рецидивов и их частота (P.E.Akkila et al., 2007). Чаще всего рецидив язвы возникает на месте зажившего рубца (Л.И. Аруин, 2006). В этой связи ключевым элементом заживления язвы является реэпителизация, которая защищает от агрессивного желудочного содержимого, в противном случае наступает субституция, что может играть важную роль в рецидивировании язв (Konturek S.,1994). Поэтому полноценное рубцевание язвы и восстановление функционального состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки должно являться приоритетом при лечении язвенной болезни (Э.П.Яковенко, 2006, Ю.В.Васильев, 2008).

При устранении дефектов гастродуоденальной слизистой оболочки целесообразно потенцировать цитопротективные механизмы (Т.Л.Лапина, 2006). В литературе имеется материал по изучению этих механизмов, но особенности местных факторов защиты остаются мало изученными (М.Т.Рустамова и др., 2006), а имеющиеся публикации немногочисленны и не исчерпывают проблемы. Малочисленны исследования, посвященные вопросам математического прогнозирования течения гастродуоденальных язв в зависимости от протективного состояния слизистой оболочки (М.А.Бутов, 2003; Л.Б.Лазебник и др., 2007; Е.Ю.Шкатова, 2008). В этой связи очевидна

актуальность поиска новых патогенетически обоснованных методов терапии с использованием прогностических критериев течения язвенной болезни.

Цель исследования. Совершенствование лечения больных язвенной болезнью на основе комплексного динамического исследования местных защитных факторов гастродуоденальной системы.

Задачи исследования.

1. Изучить местные защитные факторы и метаболические показатели при обострениях язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

2. Исследовать уровень ряда гормонов в крови и определить их роль в нарушении равновесия между факторами агрессии и защиты в желудке.

3. Провести сравнительную оценку различных консервативных методов терапии на качество заживления язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

4. Изучить частоту возникновения обострений язвенной болезни от полноты восстановления функционального состояния желудка и репаративной регенерации по данным отдаленных наблюдений.

Новизна исследования. Проведенные комплексно-синхронные исследования позволили установить характер нарушений местных защитных потенциалов гастродуоденальной зоны при обострениях язвенной болезни. Выявлено, что у больных ЯБ снижаются защитно-протективные свойства желудочной слизи, повышаются катаболические процессы в строме слизистой оболочки, нарушается микроциркуляция, формируется застойный тип эвакуации из желудка. На клиническом материале установлен механизм участия гормональных факторов в диссоциации агрессивно-протективного баланса интрагастральной среды.

Дано клинико-патогенетическое обоснование применения цитопротектора де-нол в составе эрадикационной терапии больных ЯБ. Показано, что курсовое применение де-нола оказывает положительное влияние на восстановление местных защитных факторов, способствует качественному заживлению язвы.

Практическая значимость. Результаты исследования дополняют современные представления о патогенных и защитных механизмах в гастродуоденальной зоне при обострениях ЯБ. Течение язвенной болезни находится в определенной зависимости от состояния местных защитных факторов и полноценности рубцевания язвы. Доказана необходимость использования де-нола в составе эрадикационной терапии при ЯБ. Результаты, полученные в работе, могут быть использованы в поиске других методов лечения с позиции восстановления защитно-приспособительных механизмов гастродуоденальной зоны при ЯБ. Предложена прогностическая таблица для оценки течения ЯБ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Рецидивы язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки сопряжены с ослаблением «защитных» механизмов в гастродуоденальной зоне: слизисто-бикарбонатного барьера, соединительно-тканной стромы и микроциркуляции.
2. В нарушении агрессивно-протективного равновесия желудка, существенное значение принадлежит гормональным факторам.
3. Применение в составе эрадикационной терапии больных язвенной болезнью цитопротектора де-нол является патогенетически обоснованным и клинически эффективным по данным ближайших и отдаленных наблюдений.
4. Предложенная прогностическая таблица позволяет выявлять риск обострения язвенной болезни и может использоваться в практическом здравоохранении.

Апробация диссертации.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научно-практической конференции, посвященной 20-летию хирургической службы ГКБ № 8 им. Однопозова И.Б. (Ижевск, 2004), на V, VII, VIII и IX съездах научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2005, 2007, 2008, 2009), на 1 съезде физиологов СНГ (Сочи, Дагомыс, Москва, 2005), на

Тринадцатой, Четырнадцатой и Пятнадцатой Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, 2007, 2008, 2009), на 10-м Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург- Гастро 2008» (Санкт-Петербург, 2008).

Внедрения.

Разработанный метод лечения и обследования (скрининговая таблица на определение развития рецидивов язвенной болезни по функциональному состоянию желудка) внедрены в практику оказания медицинской помощи больным язвенной болезнью в терапевтических и гастроэнтерологическом отделениях МУЗ ГКБ №8 им. И.Б. Однопозова, в терапевтическом отделении МСЧ №10 города Ижевска.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций, списка использованной литературы, содержащего 378 источников, из них 255 отечественных и 123 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 12 рисунками.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач в клинических условиях проведено целенаправленное обследование 100 больных ЯБ в фазе обострения, находившихся на стационарном лечении в ГКБ №8 г.Ижевска. В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на 2 группы. В группу сравнения вошли 50 больных, которым проводилась стандартная 7–ми дневная эрадикационная терапия (кларитромицин 0,5 г. 2 раза в день, амоксициллин 1,0 г. 2 раза в день, омез 20 мг. 2 раза в день). В группу наблюдения вошли 50 больных, которым назначался цитопротектор (де-нол по 120мг. 4 раза в день) в составе стандартной эрадикационной терапии. Основанием для применения де-нола было то, что по литературным данным де-нол оказывает благоприятное

воздействие на восстановление местных защитных факторов и репаративную регенерацию (J.R.Lambert, P.Midolo, 1997). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 25 лет, не имевших жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта.

Диагноз ЯБ был верифицирован на основании тщательно собранного анамнеза, физикальных данных и эндоскопического исследования. В динамике изучались кислотообразовательная функция желудка (экспресс –метод рН-метрии с использованием зонда оригинальной конструкции с сурьмяным и хлорсеребряным электродами), определение часового дебита соляной кислоты и исследование щелочного и кислого компонентов в желудочном содержимом по Лямблену. Слизеобразовательную функцию желудка оценивали тиобарбитуровым методом с количественным определением фракций сиаловых кислот (ССК, ОССК, БССК) по методике П.Н.Шараева и соавт. (1993).

Белковый обмен оценивали по уровню общего белка (биуретовый метод с помощью стандартных наборов реактивов на анализаторе ФП-901М) и белковых фракции (электрофоретическим разделением на бумаге). В крови исследовали содержание холестерина (на анализаторе FP-901 (M) фирмы «Labsystems», Финляндия), β -липопротеидов (турбидиметрическим методом по Бурштейну и Самаю) и триглицеридов (ферментно-колориметрическим методом GPO-PAF на фотоколориметре). Уровень эндогенной интоксикации оценивали по специфическим интегральным показателям: содержанию среднемолекулярных олигопептидов – молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови скрининговым методом спектрофотометрии и коэффициенту распределения (Kp) МСМ по Н.И.Габриэлян (С.А.Шишкин, Ф.С.Жижин, 2000). Метаболизма коллагена изучали путем одновременного определения свободного (СГОП) и пептидсвязанного гидроксипролина (ПСГОП) в сыворотке крови (П.Н.Шараев и др., 1998).

Моторная функция желудка изучалась утром натощак и после пробного завтрака при помощи электрогастрографа ЭГГ-4М. В зависимости от частоты регистрации сократительных циклов выделены 3 типа моторной деятельности

желудка: нормогастрия, брадигастрия, тахигастрия. Проведено исследование коэффициента отношения амплитуды сигнала соответствующей доминирующей частоты после стандартного завтрака к амплитуде сигнала натощак. Эвакуаторная функция изучалась по остатку пробного завтрака.

Состояние микроциркуляции определяли при конъюнктивальной биомикроскопии сосудистой сети глазного яблока, которая проводилась с помощью щелевой лампы ЩЛ-2Б БП по методике В.С.Волкова (1977).

Всем больным до и после лечения проводилось ФГДС с прицельной биопсией слизистой оболочки, в том числе на месте образовавшегося рубца. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине в течении суток, промывали проточной водой, дегидратировали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Депарафинированные срезы толщиной 6-7 мкм окрашивали гематоксилином – эозином, шифф-йодной кислотой (ШИК – реакция) и изучали на обычном микроскопе с окуляром 10 и объективом на 20 и 40 (П.Ф.Крышень, Ю.В.Пругло, 1978). Диагностика НР-инфекции проводилась двумя из указанных методов: гистологическим, уреазным и ПЦР методами.

Изучение уровня гастрин, инсулина, кортизола, тироксина (T_4), трийодтиронин (T_3) и тиреотропного гормона (ТТГ) в периферической крови проведено иммуноферментным методом (ИФА) с использованием стандартных наборов отечественных и зарубежных фирм. Кортизол, трийодтиронин, тироксин и тиреотропный гормон определяли с помощью набора реактивов «ИФА-Вектор-БЕСТ», Россия, инсулин – производства «ДРГ инструментс Г.М.Б.Х.», гастрин – «Биохит», Финляндия.

Результаты исследования представлены в международных единицах СИ и подвергнуты статистической обработке, которая включала традиционные методики вычисления относительных (Р) и средних величин (М) с определением их ошибок ($\pm m$), расчет величин относительного риска и математического моделирования по теореме гипотез (формула Байеса). Оценка достоверности различий показателей и средних величин осуществлялась с

использованием параметрических (критерия Стьюдента (t), достоверными считались различия при $p < 0,05$) и непараметрических критериев (критерий согласия χ^2) (Л.Ф.Молчанова и др., 2004). Для определения наличия связи между признаками использовался коэффициент парной корреляции Пирсона (r) и ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ). При этом нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Путем комплексного исследования больных язвенной болезнью были обнаружены нарушения со стороны местных факторов защиты. Желудочная слизь, одна из наиболее мощных факторов защиты СОЖ, является первой линией (Е.В.Белова, Я.М.Вахрушев, 2002; D.Y.Graham, 2005). По данным наших исследований в обследуемых группах больных достоверно был повышен уровень всех фракций СК (табл.1), свидетельствующие о снижении защитных свойств слизистой оболочки.

Важной линией защиты СОЖ является соединительно-тканная строма, основным белком которой является коллаген, выполняющий опорную и структурообразующую функцию, а также регулирующий дифференцировку эпителия и регенерацию тканей. Оксипролин является специфическим структурным компонентом коллагена. В качестве маркеров направленности течения язвенного процесса были использованы полимеры соединительной ткани, содержащиеся в биологических жидкостях: свободный гидроксипролин (СГОП), пептидсвязанный гидроксипролин (ПСГОП). В обследованных группах больных ЯБ по отношению к контролю отмечено достоверное повышение уровня СГОП на 149,5% и снижение ПСГОП на 29,2% (табл 1).

Микроциркуляторные расстройства, выявленные с помощью биомикроскопии бульбарной конъюнктивы глазного яблока, нарастали при обострении ЯБ. Они проявлялись в виде периваскулярного отека и микрогеморрагий (КИ 1), расширения диаметра венул, их атонии и неравномерности калибра, извитости сосудов (КИ 2) с формированием зон

запустевания в капиллярах, резкого замедления кровотока и возникновения сладж-феномена в различных сосудах (КИ 3) (табл. 2).

Таблица 1

Результаты исследования сиаловых кислот и гидроксипролина в динамике
лечения больных язвенной болезнью

Показатели	Контрольная группа (n=20) M±tm	Группа наблюдения (n=22) M±tm		Группа сравнения (n=20) M±tm	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ССК (мг/л)	27,5± 0,7	44,1± 3,7***	31,3± 2,7 ^{ooo}	45,3± 3,1***	36,1± 2,1*** ^{ooo}
ОССК (мг/л)	20,7± 1,5	37,3± 2,7***	23,1± 2,3 ^{ooo}	36,4± 2,7***	27,9± 3,5*** ^{ooo}
БССК (мг/л)	288,4± 6,4	659,6± 26,4***	351,4± 26,8*** ^{ooo}	658,0± 29,2***	358,5± 14,3*** ^{ooo}
СГОП (мкмоль/л)	12,3± 1,9	30,7± 0,9***	14,6± 1,6 ^{ooo}	29,8± 2,1***	23,4± 1,1***
ПСГОП (мкмоль/л)	28,4± 1,8	20,1± 1,4***	25,4± 1,8 ^{ooo}	21,2± 1,3***	24,4± 1,9

Примечание: ***- достоверные изменения по отношению к контрольной группе, $p < 0,001$; ^{ooo} - достоверные изменения по отношению к исходному уровню, $p < 0,001$.

В ходе терапии больных в среднем болевой синдром уменьшался через $3,9 \pm 0,2$ дней в группе сравнения и через $3,7 \pm 0,2$ дней в группе наблюдения. Полностью болевой синдром купировался в группе наблюдения достоверно

раньше ($9,3 \pm 1,1$), чем в группе сравнения ($13,5 \pm 1,1$; $p < 0,05$). В обеих группах больных снятие болевого синдрома находилось в зависимости от длительности заболевания. Так, при продолжительности заболевания до 5 лет боли купировались на $5,9 \pm 1,1$ день в группе наблюдения и на $6,4 \pm 1,2$ день в группе сравнения, при 6-10 лет – на $7,9 \pm 1,1$ день и на $9,1 \pm 1,2$ день соответственно, при язвенном анамнезе 11-15 лет – на $9,1 \pm 0,9$ день и на $11,3 \pm 1,1$ день соответственно, а при продолжительности более 16 лет на $11,9 \pm 1,3$ день и на $14,2 \pm 1,4$ день соответственно.

Таблица 2

Результаты изучения микроциркуляции в динамике лечения больных

Индексы	Группа наблюдения (n=32) M± tm		Группа сравнения (n=30) M± tm		Контрольная группа (n=18) M± tm
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
КИ 1	$2,2 \pm 0,3^{***}$	$0,9 \pm 0,1^{***\circ\circ\circ}$	$2,3 \pm 0,3^{***}$	$1,4 \pm 0,1^{***\circ\circ\circ}$	$0,2 \pm 0,1$
КИ 2	$3,6 \pm 0,7^{***}$	$3,3 \pm 0,5^{***}$	$3,7 \pm 0,7^{***}$	$3,5 \pm 0,5^{***}$	$0,2 \pm 0,1$
КИ 3	$1,0 \pm 0,1^{***}$	$0,3 \pm 0,1^{\circ\circ\circ}$	$1,1 \pm 0,1^{***}$	$0,8 \pm 0,1^{***}$	$0,1 \pm 0,1$
КИ 0	$7,0 \pm 0,7^{***}$	$4,5 \pm 0,5^{***\circ\circ\circ}$	$7,2 \pm 0,7^{***}$	$5,9 \pm 0,5^{***}$	$0,6 \pm 0,3$

Примечание: ***- достоверные изменения по отношению к контрольной группе, $p < 0,001$; $\circ\circ\circ$ - достоверные изменения по отношению к исходному уровню, $p < 0,001$.

Позитивные изменения отмечены в процессе лечения и со стороны объективных симптомов. При этом у пациентов группы сравнения при выписке из стационара чаще сохранялась болезненность в подложечной и пилородуоденальной области, чем у пациентов группы наблюдения. В группе сравнения болезненность при пальпации после курса терапии сохранялась у 10 больных (20,0%), а в группе наблюдения – у 7 (14,0%). Вздутие живота отмечено у 15 (30,0%) пациентов группы сравнения, в группе наблюдения - у 10 (20,0%) пациентов.

В ходе проводимой терапии язва зарубцевалась у $98,3 \pm 1,8\%$ больных группы наблюдения и у $93,3 \pm 3,5\%$ группы сравнения. Причем качественное рубцевание (рубец S2) в группе наблюдения произошло у $84,0 \pm 5,1\%$ больных, а в группе сравнения - у $48,0 \pm 7,0$ больных. В результате проведенного лечения эрадикация достигнута у 49 (98,0%) больных группы наблюдения и у 41 (82,0%) – группы сравнения, что согласуется с ранее опубликованными сообщениями (Ю.Б.Белоусов и др., 2006; И.В.Маев, А.А.Самсонов, Н.Н.Голубев, 2008).

При изучении биопсийного материала, полученного из рубцов, основное внимание обращали на наличие не полностью дифференцированного эпителия, не содержащего муцин (гистологический признак низкого качества заживления). У $73,3 \pm 11,8\%$ больных группы наблюдения и у $30,0 \pm 15,2\%$ группы сравнения выявлен высокий поверхностный и ямочный эпителий, который содержит ШИК-положительную слизь и восстановившие свою структуру желудочные железы, что свидетельствует о высоком качестве заживления. Нейтрофильная инфильтрация эпителиального слоя была выявлена у 20,0% группы наблюдения и у 70,0% группы сравнения, фиброз собственной пластинки – у 6,6% и у 80,0% соответственно, фиброз подслизистой основы и мышечных слоев у 6,6% и у 70,0%, срастание собственного мышечного слоя с мышечной пластинкой СО – у 13,3% и у 50,0%, артерииты, флебиты и невриты – у 13,3% и у 60,0% соответственно. Следовательно, более качественное

морфологическое заживление гастродуоденальных язв наблюдается у больных группы наблюдения.

Положительную динамику объективной симптоматики у больных мы связываем с укреплением факторов защиты и ослаблением агрессивных факторов. Так, при изучении кислотовыделительной функции, в исследуемых группах больных при обострении язвенной болезни преобладало повышенное кислотообразование (средние значения рН составили $1,4 \pm 0,06$ в группе сравнения и $1,3 \pm 0,08$ в группе наблюдения). Под влиянием терапии у больных обеих групп наблюдается восстановление рН (значения рН в группе сравнения и наблюдения составили $3,8 \pm 0,2$; $p < 0,05$), что соответствует данным других исследователей (А.Р.Чотчтаева, 2007).

При анализе полученных результатов нами выявлено, что проведенная терапия обладает выраженным кислотосупрессивным действием как по показателям часового дебита соляной кислоты, так и по содержанию кислого компонента желудочного сока. Уменьшение выработки щелочного секрета наблюдалось в абсолютных цифрах, однако при подсчете процентного соотношения кислого и щелочного компонентов наблюдается тенденция к его росту за счет значительного снижения кислого компонента. Так, в группе сравнения этот показатель вырос с $51,1 \pm 9,6\%$ до $54,2 \pm 9,6\%$, а в группе наблюдения – с $50,1 \pm 8,6\%$ до $60,3 \pm 8,4\%$ (табл.3).

Проведенная терапия оказала благоприятное воздействие на защитные факторы. Качественный состав слизи и повышение ее защитно-протективных свойств, более выраженное в группе наблюдения. Так, в процессе терапии уровень ССК снизился на 28,1% у больных группы наблюдения и незначительно уменьшился по отношению к исходному уровню у больных группы сравнения. Уровень ОССК снизился у больных группы наблюдения на 38,2%, у больных группы сравнения – на 25,2%, а БССК - на 37,3% и 33,2% соответственно (табл.1).

Показатели обмена коллагена в процессе терапии имели положительные сдвиги. Уровень ПСГОП повысился на 26,3% в группе наблюдения и на 15,1%–

в группе сравнения, а СГОП снизился на 52,4% в группе наблюдения и на 21,4% - в группе сравнения (табл.1).

После проведенного лечения выявлена благоприятная динамика показателей микроциркуляции за счет снижения периваскулярного отека и восстановления кровотока внутри сосудов. Общий конъюнктивный индекс существенно снизился лишь в группе наблюдения за счет внутрисосудистого компонента (табл.2).

Таблица 3

Показатели кислотообразования в динамике лечения больных

Показатели	Группа наблюдения (n=34) M±tm		Группа сравнения (n=28) M±tm		Контрольная группа (n=20) M±tm
	до лечения	после	до лечения	после	
Часовой дебит HCl (мг)	180,9± 11,9***	95,8± 7,2 ^{oo}	174,3± 16,4***	91,3± 10,7 ^{ooo}	80,8± 12,3
Щелочной компонент (мл)	60,1± 3,5***	52,7± 3,9	59,5± 4,1**	46,4± 4,5**	52,7± 1,5
Кислый компонент (мл)	59,2± 4,1***	35,2± 5,6 ^{ooo}	57,2± 3,5***	39,8± 6,0 ^{ooo}	33,5± 1,7

Примечание: ** - достоверные изменения по отношению к контрольной группе, p<0,01, *** - p<0,001; ^{oo} - достоверные изменения по отношению к исходному уровню, p<0,01, ^{ooo} - p<0,001.

Нарушения моторно-эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны, диагностировали с помощью электрогастрографии и по остатку пробного завтрака. Изучение изменений показателей миоэлектрической активности желудка натощак у больных язвенной болезнью характеризовалась примерно одинаковым соотношением бради-нормо-тахигастрии как в группе сравнения, так и наблюдения. После проведенной терапии в группе наблюдения превалировала нормогастрия, а в группе сравнения – тахигастрия. После приема пищи определялся синдром брадигастрии-тахигастрии в обеих группах. После лечения в группе наблюдения доминирующим типом сократительной функции желудка стала нормогастрия, а в группе сравнения нормо-тахигастрия. Помимо частотного анализа был просчитан коэффициент отношения амплитуды сигнала соответствующей доминирующей частоты после стандартного завтрака к амплитуде сигнала натощак. У больных язвенной болезнью этот показатель был достоверно ниже на 60,5%. После проведенной терапии произошло повышение коэффициента отношения амплитуды сигнала соответствующей доминирующей частоты после стандартного завтрака к амплитуде сигнала натощак у пациентов группы наблюдения на 56,3% в группе наблюдения и на 38,5% - группы сравнения.

Эвакуаторную функцию изучали по остатку пробного завтрака. По исходному уровню «остатка» пробного завтрака у больных было отмечено замедление эвакуации. После курса проведенной терапии у больных произошло ускорение эвакуаторной функции желудка на 21,3% в группе наблюдения и на 15,9% - в группе сравнения.

В обеих группах больных отмечены выраженные изменения белкового и липидного профиля, в виде снижения уровня альбуминов на 6,3%, α -2 – на 13,8% и γ глобулинов – на 29,4% и повышение уровня α -1 глобулинов на 29,4% и β – липопротеидов – на 8,5%. В результате лечения отмечается значительное повышение уровня общего белка на 8,0%, альбуминов – на 8,0% и α -2 глобулинов – на 14,7% в группе наблюдения, у пациентов группы сравнения эти показатели изменились незначительно.

Степень эндогенной интоксикации достоверно повышалась у больных язвенной болезнью и составила в контрольной группе КрМСМ $1,4 \pm 0,2$ усл. ед. и МСМ – $0,24 \pm 0,02$ усл.ед., в группе наблюдения – $1,09 \pm 0,02$ усл.ед. и $0,36 \pm 0,01$ усл.ед., в группе сравнения - $1,12 \pm 0,02$ усл.ед. и $0,39 \pm 0,02$ усл.ед. соответственно, тормозя репаративные процессы в СО гастродуоденальной зоны (С.А.Шишкин, Ф.С.Жижин, 2000). В процессе терапии степень эндогенной интоксикации уменьшалась и составила в группе наблюдения КрМСМ $1,30 \pm 0,02$ усл.ед. и МСМ $0,27 \pm 0,01$ усл.ед., в группе сравнения – $1,19 \pm 0,02$ усл.ед. и $0,33 \pm 0,01$ усл.ед. соответственно, приблизившись к уровню здоровых лиц лишь в группе наблюдения.

Как показано в табл.5, в сравнении с контрольной группой, базальный уровень кортизола, гастрин у больных обследуемых нами групп был достоверно повышен. Достоверной разницы в содержании инсулина в наблюдаемых группах больных от группы контроля не выявили. Результаты исследований свидетельствуют об угнетении спонтанной секреции гормонов щитовидной железы у больных ЯБ.

После лечения достоверное снижение кортизола, гастрин отмечено у больных группы наблюдения, что скорее всего связано с благоприятным действием де-нола на СОЖ. В ходе терапии отмечена незначительная тенденция к повышению инсулина, уровень ТТГ практически не изменился. Трийодтиронин и тироксин значительно увеличились и приблизились к уровню здоровых лиц в обеих группах, что свидетельствует о восстановлении их секреции.

Вместе с тем, комплексные исследования уровня гормонов и ряда функций желудка позволили выявить новые патофизиологические закономерности (табл.4). Проведенный корреляционный анализ выявил катаболическое действие кортизола, направленное на разрушение структуры слизистого геля с отщеплением СК, нарушением синтеза БССК, распадом коллагена. Об этом свидетельствуют наличие связей между уровнем кортизола и СК, ПСГОП и уровнем кортизола. Учитывая определяющее значение

гастрина на функциональное состояние СОЖ, нами была рассчитана и получена прямая связь средней силы между гастрином и ССК ($p < 0,01$) и прямая слабая корреляция между уровнем гастрина с одной стороны и БССК – с другой ($p > 0,05$). Так же провели корреляционный анализ между гастрином и обменом коллагена. При увеличении уровня гастрина было отмечено повышение содержания СГОП и снижение ПСГОП. Таким образом, гастрин обладает катаболическим действием, способствует распаду СК и коллагена. Анаболическое действие инсулина подтверждается положительной корреляцией его с БССК, ПСГОП и отрицательной – с ССК и СГОП. Понижение концентрации Т3 и Т4 в крови сопровождается усилением катаболических процессов, проявляющиеся распадом сиаловых кислот и коллагена.

Нами изучена эффективность лечения в отдаленные сроки у 28 больных группы наблюдения и 22 больных группы сравнения. Обострение заболевания в сроки от 6 месяцев до года зарегистрировано у $7,1 \pm 4,9\%$ больных группы наблюдения, и у $40,9 \pm 10,7\%$ – группы сравнения, от года до двух лет – у $14,2 \pm 6,7\%$ и – у $45,5 \pm 10,8\%$ больных соответственно, от двух до трех лет – у $25,0 \pm 8,3\%$ и – у $54,5 \pm 10,8\%$ больных соответственно. Снижение частоты рецидивов язвенной болезни у больных группы наблюдения можно объяснить качественным заживлением язвы, восстановлением местных защитных механизмов и общих обменных процессов.

На основе метода многомерной статистики была разработана прогностическая таблица на потенциальное развитие рецидивов у больных ЯБ в зависимости от состояния факторов защиты и агрессии (табл.б).

Таблица 4

Данные исследования корреляции между уровнями гормонов и клинико-лабораторными показателями

Показатели	Коэффициент корреляции (r)				
	ССК	БССК	КИ О	СГОП	ПСГОП
Гастрин	0,52 p< 0,001	-0,15 p> 0,05	0,25 p> 0,05	0,23 p> 0,05	-0,18 p> 0,05
Кортизол	0,28 p< 0,05	-0,22 p> 0,05	-0,28 p< 0,05	0,15 p> 0,05	-0,26 p> 0,05
Инсулин	-0,27 p> 0,05	0,11 p> 0,05	-0,27 p> 0,05	-0,09 p> 0,05	0,11 p> 0,05
T ₃	0,27 p> 0,05	-0,10 p> 0,05	-0,25 p> 0,05	0,15 p> 0,05	-0,08 p> 0,05
T ₄	0,10 p> 0,05	-0,13 p> 0,05	-0,27 p> 0,05	0,11 p> 0,05	-0,10 p> 0,05
ТТГ	-0,10 p> 0,05	0,07 p> 0,05	0,08 p> 0,05	-0,08 p> 0,05	0,11 p> 0,05

Примечание: p- ошибка достоверности.

Таблица 5

Данные исследования базального уровня гормонов

Показатели	Контрольная группа (n=15) M± tm	Группа наблюдения		Группа сравнения	
		до лечения (n=30) M± tm	после лечения (n=26) M± tm	до лечения (n=28) M± tm	после лечения (n=26) M± tm
Гастрин, (пмоль/л)	5,3±0,2	8,4± 0,3*	6,2± 0,2°	8,5± 0,3*	7,3± 0,3*
Кортизол, (нмоль/л)	410,8± 34,7	632,9± 12,1*	523,4± 22,3°	612,6± 14,5*	531,6± 18,5*
Инсулин, (мкМЕ/мл)	13,7± 0,8	13,4± 0,4	15,7± 0,5°	12,9± 0,4	13,5± 0,3
Т3, (нг/мл)	1,5± 0,1	0,9± 0,1*	1,4± 0,1°	1,0± 0,1*	1,3± 0,1
Т4, (нмоль/л)	123,8± 5,2	100,5± 3,7*	117,5± 3,7°	106,8± 3,8*	115,5± 3,5
ТТГ, (мМЕ/л)	2,2± 0,2	1,9± 0,1	2,0± 0,1	2,0± 0,1	2,0± 0,1

Примечание: *- достоверные изменения по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$; ° - достоверные изменения по отношению к исходному уровню, $p < 0,05$.

Скрининговая прогностическая таблица для выявления риска у пациентов с язвенной болезнью на развитие у них рецидива

№	КАТЕГОРИИ		БАЛЛЫ
1.	Боль в эпигастральной области:	да	+2,0
		нет	-1,0
2.	Диспепсический синдром:	да	+2,0
		нет	-1,5
3.	Болезненность при пальпации в эпигастральной области:	да	+2,0
		нет	-2,0
4.	Интрагастральная рН-метрия:	< 1,6 (повышена)	+1,0
		> 2,5 (понижена)	0
		1,6-2,5(норма)	-1,0
5.	Часовой дебит HCl, мг:	> 93 (повышен)	+1,0
		< 70 (снижен)	-1,5
		70-93 (норма)	-1,0
6.	Количество щелочного компонента в желудочном соке:	< 55% (понижен)	+1,5
		> 72% (повышен)	+1,0
		55-72%(норма)	-2,0
7.	Сиаловые кислоты, мг/л: ССК	> 28,2 (повышена)	+1,0
		< 26,8 (понижена)	-1,0
		26,8-28,2 (норма)	-1,0
	ОССК	> 22,2 (повышена)	+1,0
		< 19,2 (понижена)	-1,0
		19,2-22,2 (норма)	-1,0
	БССК	> 294,8 (повышена)	+1,0
		< 282,0 (понижена)	-1,0
		282,0-294,8(норма)	-1,0
8.	Гастрограмма:	брадикастрия	+0,5
		тахикастрия	+0,5
		нормогастрия	-0,5
9.	Коэффициент отношения амплитуды доминирующей частоты миоэлектрической активности желудка до и после приема пищи:	< 1,8 (снижен)	+1,5
		> 2,0 (повышен)	-0,5
		1,8-2,0 (норма)	-0,5
10.	Остаток пробного завтрака, мл:	> 65,8 (повышен)	+0,5
		< 65,8 (понижен)	0
		57,6-65,8 (норма)	-0,5
11.	Гидроксипролин, мкмоль/л: СГОП	10,4-14,2 (норма)	-1,0
		> 14,2 (повышен)	+0,5
	ПСГОП	< 10,4 (понижен)	0
		26,6-30,2 (норма)	-1,0
		> 30,2 (повышен)	0
	< 26,6 (понижен)	+1,5	
12.	Микроциркуляция: КИ-1	до 0,3 (норма)	-1,0
		> 0,3 (повышен)	+1,5
	КИ-2	до 0,3 (норма)	-1,0
		> 0,3 (повышен)	+1,5

	КИ-3	до 0,2 (норма)	-0,5
		> 0,2 (повышен)	+1,0
	КИ-0	до 0,9 (норма)	-1,5
		> 0,9 (повышен)	+1,5
13.	Молекулы средней массы (МСМ), усл.ед., их коэффициент (КрМСМ), усл.ед.:	0,22-0,26 (норма)	-1,0
		> 0,26 (повышен)	+0,5
		1,2-1,4 (норма)	-1,0
		< 1,2 (снижен)	+1,0
14.	Вид образовавшегося рубца: красный рубец с зернистой поверхностью (S1) белый рубец с гладкой поверхностью (S2) рубца нет		+1,5 +1,0 -0,5
15.	Наличие НР:	НР(-) НР(+)	+0,5 +2,0

Разработка таблицы осуществлялась на основе одной из модификаций теоремы гипотез (формула Байеса) и алгоритма последовательной статистической процедуры *Sano*.

Уровень ошибок при проведении прогностической процедуры как для благоприятного прогноза при фактическом неблагоприятном – гиподиагностика (α), так и для неблагоприятного прогноза при фактическом благоприятном – гипердиагностика (β) был установлен равным 10,0%, что дало возможность рассчитать пороговый коэффициент, составивший +13 баллов (Л.Ф.Молчанова, 1990).

Выводы

1. При обострении язвенной болезни, помимо повышения активности патогенных факторов (свободная соляная кислота и *Helicobacter pylori*), наблюдаются существенные нарушения показателей трех линий защиты слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (слизисто-бикарбонатной, коллагеновой стромы и микроциркуляции).

2. При биохимическом исследовании слизи желудка выявлено достоверное повышение содержания свободных, олигосвязанных и белковосвязанных сиаловых кислот. В крови были повышены уровни СГОП и понижены - ПСГОП. Полученные данные свидетельствуют о преобладании катаболических процессов в коллагеновой строме и нарушении протективных свойств желудочной слизи у больных язвенной болезнью.

3. Исследование показателей функционального состояния желудка и двенадцатиперстной кишки с одной стороны и уровней гормонов с другой стороны позволили выявить новые патогенетические закономерности, касающиеся роли последних в поражении коллагеновой стромы слизистой и нарушении слизиобразующей функции желудка. Путем корреляционного анализа установлена прямая зависимость между секрецией ССК и уровнем кортизола и отрицательная связь между уровнями ПСГОП и кортизола. При увеличении уровня гастринна было отмечено повышение содержания ССК и СГОП и снижение БССК и ПСГОП.

4. Включение в комплексную терапию язвенной болезни де-нола по сравнению с традиционным эрадикационным лечением более эффективно устраняло клинические симптомы заболевания, улучшало функциональное состояние гастродуоденальной зоны, способствовало успешной эрадикации НР, нормализации белкового и жирового обмена, восстановлению нейрогормональной регуляции и устранению интоксикации.

5. Важным следствием терапии является повышение репаративных процессов в слизистой гастродуоденального отдела, способствуя качественному заживлению язвы. В группе наблюдения язва зажила белым рубцом в $84,0 \pm 5,1\%$ случаев, красным рубцом – в $16,0 \pm 5,1\%$ случаев, в группе сравнения – в $48,0 \pm 7,0\%$ и – в $52,0 \pm 7,0\%$ случаях соответственно. При использовании де-нола повышаются защитно-протективные свойства желудочной слизи, улучшается обмен коллагена и микроциркуляция.

6. Данные отдаленных наблюдений показали, что включение в эрадикационную терапию цитопротектора де-нол обеспечивает более стабильный клинический эффект. Обострение заболевания в сроки от двух до трех лет зарегистрировано у $25,0 \pm 8,3\%$ больных группы наблюдения и у $54,5 \pm 10,8\%$ больных группы сравнения.

7. Разработанная программа комплексного исследования больных ЯБ с использованием математического моделирования по формуле Байеса позволила определить прогностические критерии развития рецидивов ЯБ. Использование

полученных данных позволяет совершенствовать электронный паспорт пациента для эффективного диспансерного наблюдения, что может иметь важное значение в реализации приоритетного национального проекта «Здоровье».

Практические рекомендации

1. В обследовании больных ЯБ необходимо использовать, наряду с общеклиническими данными, результаты кислотопродуцирующей, слизиобразующей и моторно-эвакуаторной функции желудка, метаболизм коллагена, состояние микроциркуляции, гормональный фон и морфологическое состояние слизистой гастродуоденальной зоны.

2. В составе эрадикационной терапии использование цитопротектора де-нол в дозе 120 мг 4 раза в день приводит к быстрому и полноценному рубцеванию язв и восстановлению функционального состояния желудка.

3. Врачам общей практики (семейным врачам) и гастроэнтерологам необходимо использовать разработанную таблицу для скрининг-опроса по выявлению больных группы риска на формирование развитие рецидивов ЯБ для повышения эффективности лечения и активного диспансерного наблюдения.

Список опубликованных работ

1. Сравнительная оценка терапевтической эффективности различных вариантов антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Т.Ю.Дмитриева, Т.С.Афанасьева, Л.П.Гродецкий, Я.М.Вахрушев// Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 20-летию хирургической службы ГКБ № 8 им. Однопозова И.Б.- Ижевск, 2004. – С.34-35.

2. Оценка эффективности эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / Т.С.Афанасьева, Л.П.Гродецкий, Я.М. Вахрушев // Экспериментальная и

клиническая гастроэнтерология, приложение №1. Тезисы докладов V съезда научного общества гастроэнтерологов России. – М.,2005. - С.43-44.

3.Роль гормональных факторов в нарушении протективных свойств желудочной слизи при кислотозависимых заболеваниях / Я.М.Вахрушев, Е.Ю. Шкатова, Л.О.Потапова, О.Ю.Лощакова, Т.С.Афанасьева, О.В.Муравцева // Научные труды 1 съезда физиологов СНГ. – Москва «медицина-здоровье», 2005. – том 2. - №289.

4.Оценка эффективности эрадикации Нр при язвенной болезни по данным отдаленных наблюдений / Т.С.Афанасьева / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Приложение №1. Тезисы докладов VII съезда научного общества гастроэнтерологов России. – М.,2007. - С.27-28.

5.Изучение системной микроциркуляции при гастродуоденальных язвах /Т.С.Афанасьева, Я.М.Вахрушев, Н.Н.Глинина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии №5. Приложение №30. Материалы 13 Гастроэнтерологической Недели. – М.,2007. – С.19.

6.Изучение моторной функции желудка в динамике лечения больных язвенной болезнью / Т.С.Афанасьева, Я.М.Вахрушев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, приложение №1. Тезисы докладов VIII съезда научного общества гастроэнтерологов России. – М.,2008г. - С.62-63.

7.Оценка качества рубцевания гастродуоденальной язвы при различных методах терапии /Т.С.Афанасьева, Я.М.Вахрушев // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга №2-3. Материалы 10 Юбилейного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2008». – Санкт-Петербург, 2008. – С.М6.

8.Оценка протективных свойств желудочной слизи в динамике терапии больных язвенной болезнью /Т.С.Афанасьева, Я.М.Вахрушев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии №5. Приложение №32. Материалы 14 Гастроэнтерологической Недели. – М.,2008. – С.19.

9.Обоснование и оценка клинической эффективности де-нола в составе комплексной терапии больных язвенной болезнью / Т.С.Афанасьева,

Е.Э.Перевозщикова, Я.М.Вахрушев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология №4. – М., 2008. - С.31-34.

10.Влияние эрадикационной терапии на течение ГЭРБ у больных язвенной болезнью / Я.М.Вахрушев, Т.С.Афанасьева, Э.Р.Быкова // Успехи современного естествознания №2. – Москва, 2009. – С.30-31.

11.Применение де-нола в составе комплексного лечения больных язвенной болезнью повышает протективные свойства желудочной слизи /Т.С.Афанасьева, Я.М.Вахрушев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология №2, приложение №1. Тезисы докладов IX съезда научного общества гастроэнтерологов России. – М.,2009г. - С.32.

12.Оценка эффективности де-нола в составе комплексной терапии больных язвенной болезнью по данным исследования функционального состояния желудка и нейрогормональной системы /Т.С.Афанасьева, Я.М.Вахрушев// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 34. Материалы 15 Гастроэнтерологической Недели. – М.,2009. – С.20.

13.Применение антихеликобактерной квадротерапии при язвенной болезни / Т.С.Афанасьева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 34. Материалы 15 Гастроэнтерологической Недели. – М.,2009. – С.20.

Список сокращений

БССК- белоксвязанные СК

ИФА- иммуноферментный анализ

КИ- конъюнктивный индекс

КИ 0- общий КИ

КИ 1- периваскулярный КИ

КИ 2- сосудистый КИ

КИ 3- внутрисосудистый КИ

КOA- коэффициент отношения амплитуды сигнала соответствующей доминирующей частоты после стандартного завтрака к амплитуде сигнала натощак

Kp- коэффициент распределения

MCM- молекулы средней массы

ОССК- олигосвязанные СК

ПСГОП- пептидсвязанный ГОП

СГОП- свободный ГОП

СК- сиаловые кислоты

СОЖ- слизистая оболочка желудка

ССК- свободные СК

T3- трийодтиронин

T4- тироксин

TГ- триглицериды

ТТГ- тиреотропный гормон

ХС- холестерин

НСI- соляная кислота

НР- *Helicobacter pylori*

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature/