

На правах рукописи

АБДУЛГАНИЕВА ДИАНА ИЛЬДАРОВНА

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ: НПВП-ГАСТРОПАТИИ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ
ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Казань-2011

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Евгений Львович Насонов

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор Николай Иванович Коршунов

доктор медицинских наук, профессор Рафик Галимзянович Сайфутдинов

доктор медицинских наук, профессор Аркадий Александрович Шептулин

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится 29 февраля 2012 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.033.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (420012 г.Казань, ул. Муштари, 11).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (420012 г.Казань, ул. Муштари, 11).

Автореферат разослан _____ 201_ года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент

Ларюкова Е.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. В настоящее время к наиболее распространенным кислотозависимым заболеваниям верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относят гастропатию, индуцированную приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и язвенную болезнь (ЯБ) гастродуоденальной области. Именно они являются самой частой причиной развития как клинических проявлений кислотозависимых заболеваний, так и жизнеугрожающих осложнений (Баранская Е.К., 2009).

НПВП являются важным компонентом комплексной терапии ревматических заболеваний, в частности ревматоидного артрита (РА) и остеоартроза (ОА). При эндоскопическом обследовании больных с ревматическими заболеваниями, длительно принимавших НПВП, поражение верхних отделов встречается с частотой от 3,6 до 33% (Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2000; Комаров В.Т., Хичина Н.С., Девина О.В. и соавт., 2001). Опасность развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме НПВП повышается в 3,9 раза, а риск кровотечений в 8 раз (Гостищев В.К., Евсеев М.А., 2005; Дроздов В.Н., 2005; Rodriguez L., Hernandez-Diaz S., 2004).

Обозначены популяционные факторы риска развития гастродуоденальных эрозивно-язвенных повреждений при приеме НПВП. Однако клинический опыт свидетельствует о существенных различиях в «ответе» на НПВП у отдельно взятых пациентов. Особенно ярко различия между НПВП видны при сравнении их клинической эффективности у больных разными ревматическими заболеваниями: даже при наличии одинаковых факторов риска и приема аналогичных НПВП в равных дозах поражение верхних отделов различается (Насонов Е.Л., Каратеев А.Е., 2006; Ким В.А., 2008; Griffin M.R., 1998; Hawkey C.J., Wight N.J., 2001; Fries J, Kristen N, Bennet M, et al., 2004).

ЯБ относится к числу наиболее часто встречающейся патологии ЖКТ (Маев И.В., Самсонов А.А., 2004), распространенность колеблется от 5 до 10% (Ивашкин В.Т., 2008). ЯБ – заболевание мультифакторного генеза и несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме ее возникновения, до настоящего времени строго специфические причины не установлены (Соколова Г.Н., Потапова В.Б., 2009). Согласно классическим представлениям ЯБ образуется в результате нарушения равновесия между агрессивными и защитными механизмами гастродуоденальной слизистой оболочки (Лапина Т.Л., 2004). Изучение микроорганизма *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) позволило в значительной мере уточнить представления о многофакторном патогенезе ЯБ (Yamaoka Y., 2010). Тот факт, что лишь у меньшинства больных (12-15%) развивается язвенный дефект, спровоцировал повышенный интерес к особенностям макроорганизма – хозяина инфекции, который, вероятнее всего, играет критическую роль в формировании язвенного дефекта (Wallace J.L., 2008). До конца остается не ясным вопрос, что определяет разнообразные клинические варианты течения

ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки: часто или редко рецидивирующее течение, одиночные и множественные язвы, осложненные формы заболевания (Nagumasi K., Tulassay Z., 2010). В последние годы большое количество клинических и экспериментальных работ направлены на изучение механизмов взаимодействия между «хозяином» и «патогеном» (Ruggiero P., 2010; Sanchez-Zauco N.A., Giono-Cerezo S., Maldonado-Bernal C., 2010; Arisawa T., Tahara T., Nakamura M., 2010).

Между формированием эрозивно-язвенного поражения верхних отделов при приеме НПВП и при ЯБ есть некоторая общность патогенетических моментов – наличие секреторного фактора, активность защитного барьера – состояние микроциркуляции, функционирование эндотелия и синтез простагландинов, инфицирование *H.pylori* (Wallace J. L., 2008).

Концепция выделения особенностей фенотипов при различных заболеваниях внутренних органов в настоящее время находит широкое отражение в литературе. Фенотипические характеристики заболеваний изучаются при определении гетерогенности клинических проявлений – РА (Ritchie M.D., 2010; Salliot C., Dawidowicz K., Lukas C. и соавт., 2011), ОА (Berenbaum F, 2011), аутоиммунный гепатит (Долмагамбетова Е.С., Буеверов А.О., Маевская М.В. и соавт., 2011; Czaja A.J, Bayraktar Y., 2009), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (Kahrilas P.J., Shaheen N. J., Vaezi M. F., 2008), хроническая обструктивная болезнь легких (MacDonald M., Beasley R.W., Irving L. et al., 2011), функциональные заболевания ЖКТ (Saito Y. A., Mitra N., Mayer E. A., 2010), для идентификации факторов прогрессирования заболеваний – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (Kaneyama H., Kaise M., Arakawa H. et al., 2010), при выделении прогностических классификаций – болезнь Крона (Gearry R.B., Roberts R.L., Burt M.J. et al, 2007; Mokrowiecka A., Kumor A., Jakubczyk E. et al., 2010), а также для подбора и оценки эффективности проводимой терапии (Авдеев С.Н., 2011).

Следует признать, что для большинства заболеваний понятие фенотип является новым. Общей целью выделения фенотипов является идентификация групп пациентов, которые имеют единые прогностические или терапевтические характеристики (Han M.K., Agusti A, Calverly P.M. et al, 2010). Учитывая вариации в трактовке был предложен термин «клинический фенотип» (Sobradillo P., Garcia-Aymerich J., Agusti A., 2010), в который входит характеристика или совокупность характеристик заболевания, в том числе и сопутствующей патологии, позволяющие выделить субтип (подгруппу, подтип, клинически значимую подгруппу) больных, имеющих схожие клинические исходы, такие как симптомы обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть. Таким образом, понятие «клинический фенотип» является более широким, чем привычное определение степени тяжести, активности заболевания (MacDonald M., Beasley R.W., Irving L. et al., 2011). В идеале, пациенты

имеющие единый клинический фенотип, в конечном итоге, должны иметь одинаковые биологические и физиологические механизмы разработки стратегии лечения и подбора препаратов (Han M.K., Agusti A, Calverly P.M. et al, 2010; Sobradillo P., Garcia-Aymerich J., Agusti A., 2010). Во многом, в современной литературе выделение фенотипов (подгрупп) ставит перед собой конечной целью персонифицирование тактики ведения и терапии больных с определенным клинически значимым подтипом (Goyette P., Labbe C., Trinh T.T. et al., 2007).

Фенотипическими особенностями можно объяснить как многообразие клинико-патогенетических проявлений заболевания, так и ответ на проводимую терапию. Являясь совокупностью признаков, фенотип может определить и/или повлиять на течение болезни. Поэтому необходим комплексный подход к оценке реагирования органов и систем, ответа на лечение.

В этой связи является актуальным проведение комплексного исследования по выявлению клинико-патогенетических особенностей НПВП-индуцированной гастропатии и ЯБ, что, вероятно, позволит выявить определенные клинически значимые подгруппы (фенотипы) больных и определить патогенетически обоснованные персонифицированные подходы к их лечению.

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей фенотипов больных с НПВП-индуцированной гастропатией при РА и ОА, ЯБ гастродуоденальной области, выявление их взаимосвязи с клинико-патогенетическими вариантами течения заболеваний.

Для достижения этой цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить и сравнить связь клинико-эндоскопических проявлений НПВП-гастропатии при РА и ОА с характером внутрипищеводной и интрагастральной кислотности.

2. Исследовать в сравнительном аспекте характер ответа секреторной функции желудка на прием диклофенака натрия у больных РА и ОА с НПВП-гастропатией.

3. Определить особенности вариантов клинического и антисекреторного ответа на однократный прием рабепразола пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки по данным суточной рН-метрии.

4. Изучить поток-зависимую функцию эндотелия при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов РА и ОА при НПВП-гастропатии, у больных ЯБ гастродуоденальной зоны.

5. Выявить особенности функции эндотелия в зависимости от клинического течения НПВП-гастропатии при РА и ОА, при ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки.

6. Сопоставить результаты нагрузочных проб, показатели 24-часовой рН-метрии, функцию эндотелия у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями: НПВП-гастропатией и ЯБ.

Научная новизна

Впервые была описана группа больных РА с НПВП-гастропатией с «клиническим перекрестом» болевого и диспепсического синдрома у которых была отмечена определенная патогенетическая роль нарушения моторики верхних отделов по данным **24-часовой рН-метрии**.

Впервые была разработана и проведена острая проба с диклофенаком натрия с целью оценки индивидуального влияния НПВП на уровень интрагастральной кислотности у больных РА и ОА. Были выявлены варианты изменений кислотообразующей функции желудка у больных РА и ОА при приеме диклофенака натрия. Был оценен и сопоставлен характер изменения базального уровня интрагастральной кислотности у больных РА и ОА в ответ на прием диклофенака натрия по данным суточной рН-метрии.

Впервые были выделены основные варианты клинического и антисекреторного ответа на приём первой дозы рабепразола, изучена скорость изменения кислотности у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки по данным 24-часовой рН-метрии. Впервые был описан «феноменом вариабельности характера антисекреторного ответа», в основе которого лежит индивидуальные отличия ответа у различных пациентов.

Впервые было продемонстрировано, что предложенные нагрузочные пробы с рабепразолом и диклофенаком натрия отражают характер индивидуального ответа на лекарственное воздействие при кислотозависимых заболеваниях.

Впервые выделены особенности реактивности плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией и обозначены особенности функции эндотелия в зависимости от клинического течения у пациентов с НПВП-гастропатией при РА и ОА, у больных ЯБ гастродуоденальной зоны.

Были определены клиничко-патогенетические особенности фенотипов при РА с НПВП-индуцированной гастропатии, заключающиеся в выделении клинически значимой подгруппы больных с патогенетическими особенностями нарушения моторики и устойчивой клинической картиной, подгруппы больных с наиболее выраженным изменением базальной кислотности в ответ на прием диклофенка натрия и подтип больных с сопряженной артериальной гипертензией, выраженной эндотелиальной дисфункцией и иммуно-воспалительным синдромом.

Были описаны клиничко-патогенетические характеристики фенотипов при ЯБ: выделена клинически значимая подгруппа больных с осложнениями в анамнезе и наиболее выраженными изменениями поток-зависимой функции эндотелия. Были выделены три группы больных с различными клиническими ответами на введение первой дозы рабепразола, а также особенностями в характере антисекреторного ответа по данным интрагастральной 24-часовой рН-метрии

Впервые был применен современный подход выделения вариантов фенотипов при кислотозависимых заболеваниях – НПВП-индуцированной гастропатии при РА и ЯБ гастродуоденальной зоны с точки зрения клинико-патогенетических особенностей заболеваний и ответа на проводимую терапию.

Практическая значимость

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у больных РА и ОА и НПВП-гастропатией имеются нарушения кислотообразующей функции желудка и моторики верхних отделов ЖКТ по данным суточного мониторирования рН, что говорит о необходимости их патогенетической коррекции.

Выявлено, что у определенной группы больных РА с НПВП-гастропатией имеется клиническое сочетание болевого и диспепсического синдромов, патогенетически обусловленное нарушением моторики верхних отделов по данным 24-часовой рН-метрии, что делает у них обоснованным назначение не только антисекреторных, но и прокинетических препаратов.

Показано, что проведение пробы с диклофенаком натрия у больных РА с НПВП-гастропатией позволяет идентифицировать группу больных, у которых происходит значительное понижение интрагастрального рН в ответ на прием диклофенака натрия, что объясняет эффективность ингибиторов протонной помпы для лечения, а также их роль в профилактике осложнений НПВП-гастропатий.

Установлено, что при приеме первой дозы рабепразола у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки имеется «феномен variability характера антисекреторного ответа», что следует учитывать как при наступлении клинического ответа, так и при одновременном назначении эрадикационной терапии.

Выявление патологической реакции плечевой артерии на 15-й секунде при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных РА с НПВП-гастропатией и сопряженной артериальной гипертензией позволяет идентифицировать клинико-патогенетические особенности НПВП-гастропатии у данной подгруппы больных, в частности более выраженном иммуно-воспалительный синдром. У больных ЯБ нарушение функции эндотелия чаще встречается при наличии осложнений в анамнезе, что говорит о более системном страдании организма, по сравнению с пациентами, имеющими неосложненное течения.

На основании углублённого клинического анализа, данных суточной рН-метрии, нагрузочных проб с рабепразолом и диклофенаком натрия, оценке функция эндотелия установлено и обосновано, что кислотозависимые заболевания – такие как НПВП-индуцированная гастропатия при РА, так и ЯБ являются гетерогенными по своим клинико-патогенетическим характеристикам, что позволяет выделить клинически значимые фенотипы (подгруппы) больных и персонализировать тактику ведения больных.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты РА с НПВП-индуцированной гастропатией гетерогенны по клиническим проявлениям и патогенетическим характеристикам.

2. Одним из факторов, отражающих характер индивидуального ответа на лекарственное воздействие при кислотозависимых заболеваниях является клинический и секреторный ответ на нагрузочные пробы с рабепразолом и диклофенаком натрия.

3. Выявлены клинико-патогенетические особенности у больных РА с НПВП-индуцированной гастропатией, характеризующиеся клиническим «перекрестом» болевого и диспепсического синдромов и изменением моторики верхних отделов ЖКТ по результатам суточной рН-метрии, характером изменения интрагастрального рН в ответ на прием диклофенака натрия, нарушением функции эндотелия у пациентов с сопряженной артериальной гипертензией.

4. У больных ЯБ двенадцатиперстной кишки выделены три варианта ответа на введение первой дозы рабепразола, различающиеся по клиническим особенностям и по характеру антисекреторного ответа данным интрагастральной 24-часовой рН-метрии; подгруппа больных с ЯБ гастродуоденальной зоны и осложнениями в анамнезе, характеризующаяся наиболее выраженными изменениями поток-зависимой функции эндотелия.

5. Выделены клинико-патогенетические особенности фенотипов при НПВП-индуцированной гастропатии и ЯБ, которые связаны с ответом на лекарственную терапию, параметрами суточной секреции соляной кислоты, особенностями эндотелий-зависимой функции эндотелия.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследований внедрены в лечебно-диагностический процесс гастроэнтерологического и ревматологического отделений ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, гастроэнтерологического и ревматологического отделений МУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казань, терапевтического отделения МБУЗ «Чистопольская Центральная районная больница», г. Чистополь, терапевтического отделения МБУЗ «Городская поликлиника № 7» г. Набережные Челны, гастроэнтерологического отделения Государственного Бюджетного Учреждения Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница».

Основные положения работы используются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на: XIII (Москва, 2007), XVI (Москва, 2008), XV (Москва, 2009), XVI (Москва, 2010), XVII (Москва, 2011) Российской Гастроэнтерологических неделях; 12 Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2007), Научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург, 2007), X

(Санкт-Петербург, 2008), XI (Санкт-Петербург, 2009), XIII (Санкт-Петербург, 2011) Международном Славяно-Балтийском Форуме; V съезде ревматологов России (Москва, 2009), XVI конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009), XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2009), XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2010); IV (Москва, 2009), V (Москва, 2010) Национальном конгрессе терапевтов; Азиатско-Тихоокеанской гастроэнтерологической неделе (APDW) (Тайпей, 2009) 41-м Северном гастроэнтерологическом конгрессе (NORDIC) (Копенгаген, 2010), 10-й конференции Всемирной организации специализированных исследований заболеваний пищевода (OESO) и 12-м конгрессе международного общества заболеваний пищевода (ISDE) (Бостон, 2010), Европейском конгрессе ревматологов (EULAR-2010) (Рим, 2010), Европейском конгрессе ревматологов (EULAR-2011) (Лондон, 2011), IV всероссийской научно-практической конференции врачей МВД РФ «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общеклинической практике» (Казань, 2011). На 60 гастроэнтерологической сессии Национальной Школы Гастроэнтерологов и Гепатологов доклад по материалам диссертации получил 1-е место в конкурсе «Лучший молодой лектор Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской Гастроэнтерологической Ассоциации» (Москва, 2011), материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на совместном расширенном заседании кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, кафедры пропедевтики внутренних болезней и кафедры факультетской терапии с курсом кардиологии ГОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздравсоцразвития РФ, также доложены и обсуждены на межкафедральной конференции сотрудников кафедры терапии, кафедры терапии и семейной медицины, кафедры кардиологии и ангиологии, кафедры функциональной диагностики, кафедры клинической фармакологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, кафедры пропедевтики внутренних болезней, кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздравсоцразвития РФ

Публикации. По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, в том числе 15 работ, опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК МО и Н РФ, 6 – в иностранной печати, 2 учебно-методических пособия.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 269 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 131 отечественных и 285 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 52 таблицами, 33 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа проводилась в период 2004–2010 годов на базе гастроэнтерологического и ревматологического отделений ГАУЗ РКБ МЗ РТ, гастроэнтерологического и ревматологического отделений УЗ «Городская клиническая больница №1» г. Казань, гастроэнтерологического и ревматологического отделений МУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казань.

Для решения поставленных задач было обследовано 408 пациентов, из них 286 пациентов с ревматологическими заболеваниями – с диагнозом РА в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации (1987) и с диагнозом ОА в соответствии с критериями Беневоленской Л.И. (1993), 122 пациента с ЯБ гастродуоденальной зоны в соответствии с классическими критериями (Василенко В.Х. и соавт., 1987) и клиническими рекомендациями Российской Гастроэнтерологической Ассоциации (Ивашкин В.Т., 2008).

Среди пациентов с РА (197 человек) женщины составили 72,5%, мужчины – 27,5%, длительность заболевания – $7,3 \pm 0,7$ лет. Преобладали больные с медленно прогрессирующим течением (91%), серопозитивные (86%) с умеренной степенью активности (48%), II–III рентгенологической стадией (81,6%), II степенью нарушения функции суставов (52%). Внеуставные проявления РА присутствовали у 39% больных.

Обследовано 89 больных ОА (мужчин – 32,6%, женщин – 67,4%), длительность заболевания – $5,9 \pm 0,5$ лет. Преимущественно при рентгенографии суставов выявлялась II стадия (64%), функция нарушения суставов – 2 степени (74,1%). Выраженность болевого синдрома в покое и при ходьбе по данным индекса визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) как в покое, так и при ходьбе варьировал наиболее часто от 40 до 60 мм и встречался у 52,8% и 66,3% соответственно.

Пациенты ЯБ составили 122 человека (мужчин – 64,7 %, женщин – 35,5%), длительность заболевания составила $6,12 \pm 0,76$ лет. ЯБ преимущественно локализовалась в двенадцатиперстной кишке – у 68,9% пациентов, в желудке – у 24,5% больных, сочетанная локализация – в 6,6% случаев, рецидивирующее течение – в 67,2% случаев, тяжелое – у 14,8% пациентов. Подавляющее большинство пациентов имели инфекцию *H. pylori* – 90,9%.

Группа сравнения состояла из 47 человек, каждая часть работы включала подбор группы сравнения по принципу «случай-контроль» в соответствии с полом и возрастом.

Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ГОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздравсоцразвития РФ. Каждый пациент подписывал бланк информированного согласия.

Клиническое обследование предусматривало углубленное использование клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования в соответствии со стандартами, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России (Насонов Е.Л., Насонова В.А., 2008), ЯБ в соответствии с клиническими рекомендациями Российской Гастроэнтерологической Ассоциации (Ивашкин В.Т., 2008).

Всем пациентам при проведении фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), выявленные изменения при приеме НПВП оценивались по классификации Lanza F.L. (1984), поражение пищевода – по классификации Savary-Miller в модификации Кариссон и соавторов. Наличие инфекции *H. pylori* определяли при помощи быстрого уреазного теста и цитологически.

С целью изучения внутрипищеводной и интрагастральной кислотности больным проводилась рН-метрия (суточное мониторирование соляной кислоты) при помощи системы для длительного непрерывного мониторирования «Гастроскан-24», (НПО «Исток-Система», г. Фрязино).

Для оценки влияния НПВП на желудочную секрецию соляной кислоты нами была разработана проба с диклофенаком натрия. Проба проводилась следующим образом: в течение 1 часа после установки рН-метрического зонда изучалась базальная кислотность желудка. Далее больные принимали 50 мг диклофенака натрия per os (Наклофен, КРКА, Словения). Влияние диклофенака натрия на секрецию соляной кислоты оценивалось через 1,5 часа в течение 30 мин. Пробу мы считали положительной в случае повышения кислотности на 0,3 единицы рН и более. Понижение кислотности на 0,3 единицы рН и более трактовалось нами как отрицательный результат.

Для определения эффективности ингибиторов протонной помпы (ИПП) кроме оценки традиционных параметров (А.В. Яковенко, 2001): продолжительность латентного периода; продолжительность времени действия препарата; процент времени с интрагастральным уровнем рН>4, нами дополнительно анализировалась скорость изменения кислотности после введения препарата (измеряется в (рН/мин), рассчитываемая по формуле: $V_{\text{изм.рН}} = (pH_{\text{ср.}}(i_{\text{нач.}}, i_{\text{нач.}} + N_1 - 1) - pH_{\text{ср.}}(i_{\text{введ.}} - N_1 + 1, i_{\text{введ.}})) / \Delta t \times (i_{\text{нач.}} - i_{\text{изм.}})$.

Для оценки эндотелиальной функции использован ультразвуковой метод D.S. Celermajer, K.E. Sorenson (1992) в нашей модификации. Все измерения проводили с 8 до 10 ч утра. Исследование проводилось после 15-минутного пребывания больного в горизонтальном положении. Регистрировали электрокардиограмму, измеряли показатели артериального давления методом Короткова на другой руке. Для получения изображения плечевой артерии использовали ультразвуковую систему экспертного класса HDI 5000 фирмы «Philips» с программой SonoCT и линейным широкополосным датчиком, работающим в диапазоне от 5 до 12 МГц. Изображения и доплерограммы во время всего исследования сохранялись в компьютерной системе TomTech, измерение и обработку данных проводили после завершения пробы. Для проведения пробы в манжете, расположенной на предплечье дистальнее изучаемого участка плечевой

артерии, в течение 5 мин создавали давление на 100 мм рт. ст. выше систолического артериального давления. Измерение диаметра артерии (D) проводили в диастолу (синхронизация с зубцом R электрокардиограмм) и в систолу (зубец T на электрокардиограмме) от границы адвентиция–медия передней стенки артерии до границы медиа–адвентиция задней стенки. Изучение состояния стенки плечевой артерии (ПА) проводили во время ультразвуковой локации артерии, оценивали: толщину комплекса интима–медия (КИМ), его эхогенность и дифференцировку на слои, наличие пристеночных наложений, равномерность внутреннего контура. При доплерографии измеряли пиковую систолическую скорость (V_p), среднюю скорость (V_m). Все показатели были представлены как средние по трем сердечным циклам. Измерения проводили до пробы и 4 раза после снятия окклюзии: 1-е измерение – через 15 с; 2-е – через 1 мин; 3-е – через 2 мин; 4-е – через 5 мин.

Для более полной и объективной характеристики нами был введен следующие показатель просвета сосуда в диастолу ($ПС_d$) и систолу ($ПС_s$): $ПС = D - 2КИМ$. Также нами введен показатель, характеризующий жесткость сосудистой стенки, – относительный систолический прирост сосуда (ОСП): $ОСП = (ПС_s - ПС_d) / ПС_d$. Для оценки изменения показателей просвета сосуда во время реактивной гиперемии вычислялись следующие показатели: изменение просвета сосуда в диастолу ($\%ПС_d$) относительно исходного в процентах: $\%ПС_d = (ПС_d - ПС_d0) \times 100$, где $ПС_d0$ – просвет сосуда в диастолу до окклюзии; $ПС_d$ – просвет сосуда в диастолу после снятия окклюзии; изменение просвета сосуда в систолу ($\%ПС_s$) относительно исходного в процентах: $\%ПС_s = (ПС_s - ПС_s0) \times 100$, где $ПС_s0$ – просвет сосуда в систолу до окклюзии, $ПС_s$ – просвет сосуда в систолу после снятия окклюзии; диастолическое и систолическое артериальное давление по методу Короткова.

Для оценки показателей артериального давления, центральной гемодинамики использовали аппарат АПКО-8-РИЦ, основанный на осциллометрическом методе измерения.

При статистической обработке данных использовались методы описательной статистики; характер распределения данных оценивали с помощью графического метода с использованием критерия Колмагорова-Смирнова. Описание признаков имеющих нормальное распределение представлено в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего, для признаков с распределением отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me (Q_1:Q_3)$, где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – соответственно первый и третий квартили. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием параметрических (критерий Стьюдента, парный критерий Стьюдента) и непараметрических критериев (критерии Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, Данна, Уилкоксона, χ^2). Наряду с этим был проведен корреляционный анализ с использованием

коэффициента коэффициент линейной корреляции Пирсона, ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета Statistica 6,0 (StatSoft Inc, США).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Проведенное клиническое обследование больных РА и ОА с НПВП-гастропатией позволило выявить высокую частоту диспепсического и абдоминального болевого синдромов в обеих группах. Больных РА чаще беспокоила отрыжка (в 87,2% случаев), боль в эпигастрии и изжога отмечались у 69,2% и 66,7% больных РА соответственно. Больные ОА чаще отмечали изжогу (в 81,8% случаев), болевой синдром и отрыжка определялись с одинаковой частотой, которая составила 75,8%.

При оценке показателей базальной интрагастральной кислотности у больных РА и ОА были выявлены разнонаправленные их отклонения от нормальных значений в отличие от контрольной группы, где преобладало базальное нормацидное состояние ($p < 0,05$). Следовательно, секреторный аппарат желудка у больных РА и ОА имеет определенные изменения, более выраженные в группе больных РА. Данные отклонения при РА могут быть обусловлены вовлечением желудка в иммунный воспалительный процесс, что также подтверждается рядом авторов (Насонов Е.Л., 2001; Ebert E.C., Nagspiel K.D., 2011).

Более выраженная гиперацидность у больных РА может быть связана с тем, что вследствие активного воспалительного процесса повышается выделение тучными клетками слизистой оболочки желудка гистамина, являющегося непосредственной причиной повышения уровня кислотообразования (Насонова В.А., Сигидин Я.А., 1985). Немаловажное значение могут иметь и соли желчных кислот, которые забрасываются в желудок вследствие дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) и влияют на выработку гастрина (Свиницкий А.С., Яковлев А.А., Беликова Н.Н. и соавт., 1991; Palileo C., Kaunitz J.D., 2011).

При оценке показателей 24-часовой интрагастральной кислотности у больных РА и ОА и здоровых лиц были выявлены противоположные изменения рН в течение суток. Так, в группах больных РА и ОА, принимающих НПВП, было выявлено повышение ночного интрагастрального рН по сравнению с дневным $3,68 \pm 0,30$ и $2,91 \pm 0,22$; $3,80 \pm 0,37$ и $2,85 \pm 0,26$ соответственно ($p < 0,05$). В контрольной группе происходило противоположное изменение рН – повышение кислотообразования в ночное время – $2,41 \pm 0,27$ по сравнению с дневным $3,11 \pm 0,22$ ($p < 0,05$). Также максимальное суточное значение рН в группе больных РА было выше, чем в группе контроля ($8,56 \pm 0,16$ и $7,44 \pm 0,19$ соответственно) ($p < 0,05$). У пациентов ОА наблюдалась аналогичная тенденция ($7,98 \pm 0,20$ и $7,44 \pm 0,19$ соответственно).

Этот факт, по нашему мнению, может быть объяснен нарушением гастродуоденальной моторики у больных РА и ОА.

У здоровых лиц щелочные ДГР выявлялись в 35,7% случаев. Они регистрировались только в ранние утренние часы, длительность их составила $53,4 \pm 8,2$ мин с последующим возвращением рН к исходному уровню непосредственно перед завтраком.

Щелочные ДГР, возникающие в ночное время были выявлены у 67,7% больных РА и 69% больных ОА. Кроме увеличения частоты ДГР, также отмечалось увеличение их длительности до $268,2 \pm 28,4$ мин у больных РА и до $255,7 \pm 27,2$ мин у больных ОА.

Косвенным признаком нарушения не только гастродуоденальной моторики, но и гастроэзофагеальной моторики у больных РА являлось понижение значений внутрипищеводной кислотности в ночное время. Внутрипищеводный рН в дневное время составил $5,71 \pm 0,14$, в ночное время – $6,19 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). У пациентов ОА данных различий замечено не было – $6,14 \pm 0,13$ и $6,38 \pm 0,18$ соответственно.

Анализ показателей DeMeester у больных РА и ОА выявил, что такие параметры, как общее время с рН < 4 , время с рН < 4 лежа, число рефлюксов более 5 минут также отклонялись от нормальных значений в группе больных РА. Показатели в группе больных ОА находились в пределах нормальных значений.

Таким образом, у пациентов ОА и РА были обнаружены более изменения моторики верхних отделов ЖКТ. У больных РА они носили более рельефный характер – отмечалось как изменение работы двигательного аппарата пилородуоденальной, так и гастроэзофагеальной зоны, в отличие от пациентов ОА, у которых имелось наличие только ДГР.

При анализе клинических симптомов НПВП-гастропатии при РА нами была выявлена прямая корреляционная зависимость между наличием кислотозависимых симптомов – боль в эпигастрии и изжога ($p < 0,05$), аналогичная прямая корреляция встречалась и между дисмоторными проявлениями – тошнота, отрыжка, тяжесть в эпигастральной области ($p < 0,05$). Т.е. у пациентов с болью в эпигастральной области чаще отмечалась изжога, а у пациентов с тяжестью в животе – чаще тошнота и отрыжка. В то время была выявлена обратная зависимость между кислотозависимыми и дисмоторными симптомами, т.е. пациенты с РА с болью в эпигастрии и изжогой реже отмечали тошноту, отрыжку и тяжесть в эпигастральной области и наоборот ($p < 0,05$). У пациентов ОА данной взаимосвязи выявлено не было.

У части больных РА (37%) был отмечен клинический «перекрест» болевого и диспепсического синдромов ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,5$), в то время как при ОА данный клинический перекрест был выявлен только у 4 пациентов.

Именно в группе больных с РА и наличием болевого и диспепсического синдромов у всех пациентов анализ данных 24-часовых рН-

грамм выявил сочетание гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов (рис. 1).

Как видно из представленных данных, у больной отмечался выраженный гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Общее время в пищеводе с $\text{pH} < 4$ составило 13% (в норме 4,5%), время с $\text{pH} < 4$ стоя – 28% (в норме 8,4%), лежа – 5% (в норме 3,5%), общее число ГЭР – 76 (в норме 46,9), число ГЭР более 5 минут – 7 (в норме 3,5), показатель DeMeester – 38,08 (норма $< 14,72$). Также в вечерние и особенно в ночные часы – наличие ДГР в теле желудка.

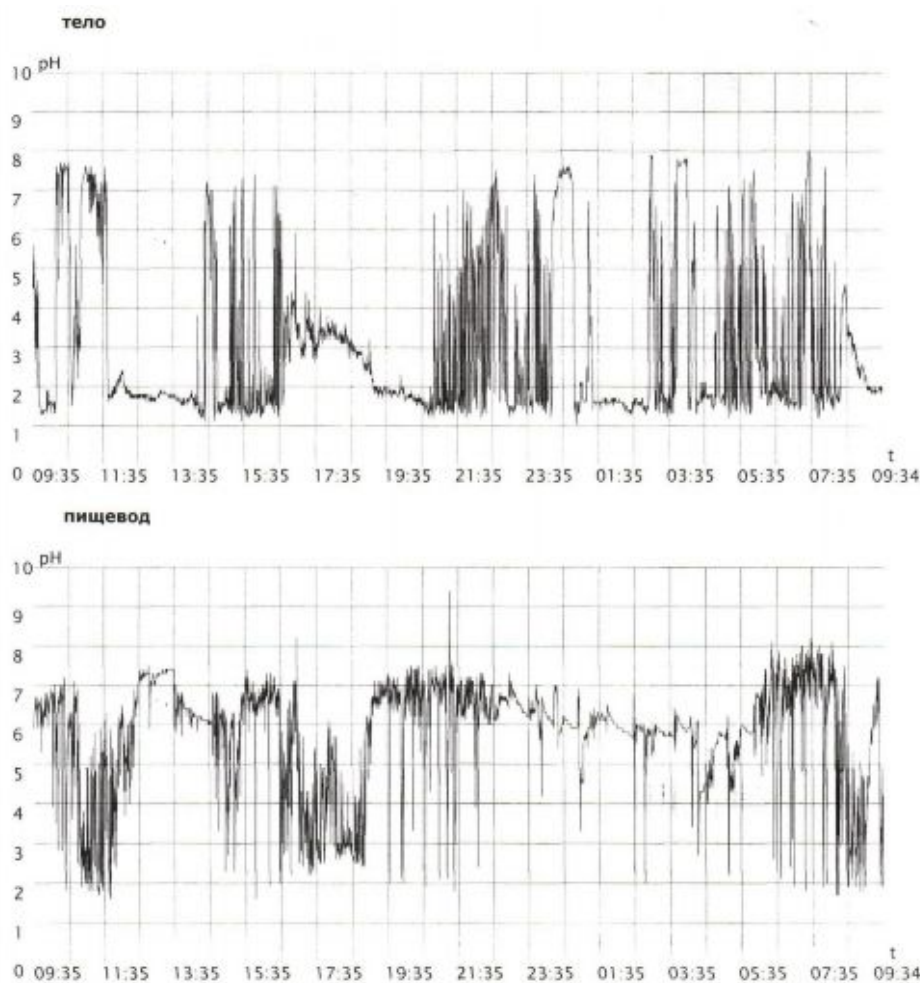


Рисунок 1. Суточная рН-метрия больной Т., 42 лет, с ревматоидным артритом.

Что приводит к нарушению моторики у пациентов РА: прием НПВП или наличие системного аутоиммунного процесса?

Одной из причин нарушения моторики верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП является компенсаторное повышение концентрации эндогенных простагландинов E_2 (Takeuchi K., 2010) и простаглицлина вследствие раздражающего действия НПВП на слизистую оболочку. В данном случае имеется сходство с эффектами, которые возникают, как побочный эффект при приеме синтетических простагландинов (мизопростол) (Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., 2002). Tutuian R., 2010 отметил, что не исключается негативное влияние НПВП непосредственно и на тонус нижнего

пищеводного сфинктера. В недавней работе Palileo С. и соавт. (2011) было показано, что комбинация НПВП и желчи вызывает большое повреждение слизистой, чем два этих фактора в отдельности.

С другой стороны, при РА могут наблюдаться нарушения моторной функции пищевода и желудка, а также их органические поражения, обусловленные проявлением системности ревматоидного воспаления, в основе которого лежат иммунные нарушения, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции и снижению секреции оксида азота (Вязникова О.А., 2008; Bigard M., Pelletier A., 2004; Ebert E.C., Hagspiel K.D., 2011).

На основании полученных данных можно предположить, что особенности нарушения моторики верхних отделов у пациентов РА зависят как от самого заболевания, так и от ответа на НПВП.

Наблюдаемые у пациентов ОА нарушения моторики в виде преимущественно ДГР также не исключают влияния на их патогенез сочетания приема НПВП и основного заболевания, однако мы полагаем, что первый фактор играет более выраженную роль.

Значение изменения внутрипищеводной и внутрижелудочной кислотности при приеме НПВП в патогенезе НПВП-гастропатии оценивалось при проведении пробы с диклофенаком натрия. После приема диклофенака натрия происходило изменение кислотообразующей функции желудка, как в группе контроля, так и в обеих группах ревматологических больных ($p < 0,05$).

У большинства здоровых лиц (92,9%), включенных в исследование в качестве группы контроля, наблюдалась отрицательная проба с диклофенаком натрия – понижение интрагастральной кислотности в ответ на прием препарата ($p < 0,05$). Кислотность желудка понижалась независимо от исходных значений базального рН ($p > 0,05$). Прием диклофенака натрия не приводил к достоверному изменению внутрипищеводной кислотности у обследуемых из группы контроля ($p > 0,05$).

В данном случае можно говорить о том, что при приеме диклофенака натрия у здоровых людей происходила активизация защитных механизмов (повышение выработки бикарбонатов, слизи, снижение уровня интрагастральной соляной кислоты), что согласуется с результатами некоторых экспериментальных работ (Муравьев Ю.В., Алексеева А.В., Цапина Т.Н., 2000).

Результаты пробы с диклофенаком натрия у больных РА и ОА отличались как друг от друга, так и от результатов, полученных в контрольной группе (рис. 2).

В группе больных РА в отличие от контрольной группы, мы наблюдали разнонаправленные изменения кислотности желудка с преобладанием повышения интрагастральной кислотности после приема диклофенака натрия. Внутрипищеводная кислотность после приема препарата также повышалась ($p < 0,05$).

У 60,6% больных РА регистрировалась положительная проба – повышение интрагастральной кислотности после приема диклофенака натрия

($p < 0,05$). У 39,4% больных РА была выявлена отрицательная проба – понижение интрагастральной кислотности после приема препарата.

В группе больных ОА, в отличие от здоровых лиц, изменения интрагастральной кислотности носили разнонаправленный характер. Однако следует отметить, что так же, как и в контрольной группе преобладало понижение уровня соляной кислоты после приема диклофенака. Как и в контрольной группе при проведении пробы не происходило достоверного изменения внутривисцеральной кислотности ($p > 0,05$).

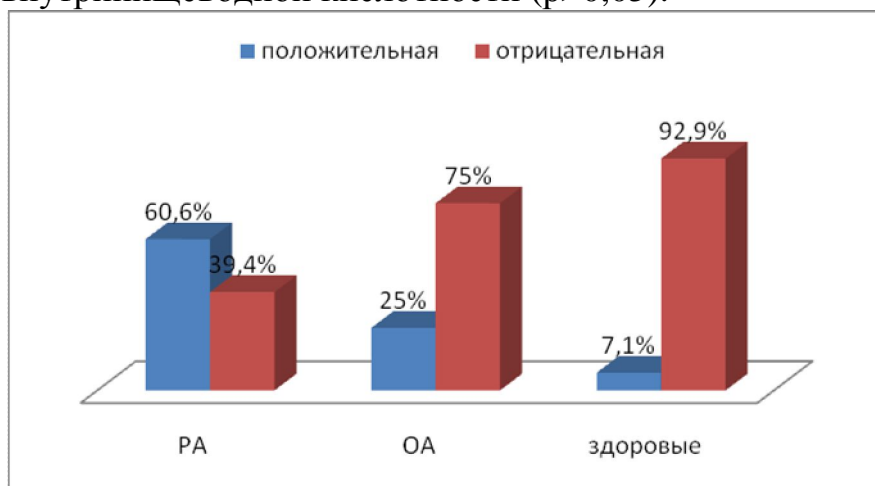


Рисунок 2. Результаты пробы с диклофенаком натрия у больных ревматоидным артритом, остеоартрозом и здоровых добровольцев

У больных ОА чаще (в 75% случаев) регистрировалась отрицательная проба – понижение интрагастральной кислотности после приема диклофенака натрия. В 25% случаев была выявлена положительная проба – повышение уровня интрагастральной соляной кислоты после приема препарата.

Анализ характера изменений интрагастральной кислотности после приема диклофенака натрия позволил выделить подгруппу больных РА с базальной гипоацидностью. Данная группа больных характеризовалась тем, что после приема диклофенака натрия у них происходило достоверное повышение кислотообразующей функции желудка, несмотря на исходный сниженный уровень кислотности ($p < 0,05$) (табл. 1).

Мы предполагаем, что данная подгруппа больных РА является потенциально наиболее уязвимой по развитию осложнений. Известно, что у пациентов, предъявляющих жалобы на неприятные ощущения со стороны ЖКТ и имеющих эндоскопические признаки характерные для НПВП-гастропатий, серьезные осложнения выявляются чаще, чем у тех, кто не испытывает неприятных ощущений (Ким В.А., 2008). Наши пациенты в большинстве своем имели клинические проявления в виде болевого, диспепсического синдрома или их сочетания. Соляная кислота может способствовать прогрессированию поверхностного поражения при действии НПВП в некротическое воспаление глубоких слоев слизистой посредством влияния на процесс восстановления слизистой. Базальная мембрана играет

ключевую роль в процессе восстановления слизистой и служит «матрицей» миграции эпителиальных клеток. При контакте базальной мембраны с соляной кислотой этот процесс быстро нарушается (Wallace J.L., 2008).

Таблица 1

Характер изменения интрагастральной кислотности после приема диклофенака натрия у больных РА, ОА и здоровых добровольцев

Кислотность	Группы больных					
	Контроль до ДН	Контроль после ДН	РА до ДН	РА после ДН	ОА до ДН	ОА после ДН
Гиперацидность	1,15± 0,05	1,60± 0,10	1,09± 0,07	1,33± 0,18	1,13± 0,08	1,82± 0,36
Нормацидность	1,72± 0,06*	3,95± 0,59*	1,85± 0,04	1,45± 0,19	1,79± 0,05	3,23± 0,68
Гипоацидность	2,95± 0,75	1,75± 0,45	3,42± 0,29*	2,28± 0,35*	3,91± 0,42	2,89± 0,68
Анацидность	–	–	6,93± 0,34	6,47± 0,98	6,93± 0,13	5,80±1 ,37

Примечание: * $p < 0,05$ (до и после приема диклофенака натрия), ДН – диклофенак натрия

Катамнез пациентов подгруппы больных РА прослежен не был, т.к. они стали получать активную терапию НПВП-индуцированной гастропатии, однако учитывая сочетание клинической картины и неблагоприятный сдвиг рН после приема диклофенака натрия, можно предположить, что эти пациенты наиболее угрожаемы по развитию осложнений.

У больных ОА с базальной гипоацидностью также происходило повышение интрагастральной кислотности, однако данные изменения не были достоверными ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таким образом, в патогенезе НПВП-гастропатии, по нашему мнению, большее значение имеет не столько состояние базальной интрагастральной кислотности, сколько степень изменения (повышения) уровня соляной кислоты желудка в ответ на прием препарата.

Полученные результаты, а именно – отличие результатов пробы с диклофенаком натрия у больных РА (более частое повышение интрагастральной кислотности после приема препарата) от результатов пробы ОА и здоровых лиц (преимущественное понижение кислотности), а также выделение подгруппы больных среди пациентов РА у которых произошло снижение рН в ответ на прием диклофенака натрия, более выраженные нарушения моторики у больных РА. Все вышеизложенное свидетельствует в пользу более гетерогенного патогенеза развития НПВП-индуцированной гастропатии у пациентов РА, по сравнению с ОА.

Все это может быть обусловлено системностью воспалительного процесса при РА и вероятно, иметь важное значение в патогенезе НПВП-индуцированного повреждения слизистой оболочки ЖКТ у больных РА.

Необходимо заметить, что, несмотря на сходство ответов на прием диклофенака натрия у больных ОА и здоровых лиц (преобладание снижения интрагастральной кислотности после приема препарата), в группе больных ОА чаще, чем в контрольной группе наблюдалось повышение кислотности после приема диклофенака.

При ОА, хотя заболевание и классифицируется как «дегенеративное», локальное воспаление сопровождается выбросом провоспалительных медиаторов (интерлейкины, фактор некроза опухоли и т.д.), гиперэкспрессией циклооксигеназы-2, активацией металлопротеаз и др (Brandt К., 2000)., что играет важнейшую роль в развитии клинической симптоматики заболевания, может иметь определенное значение в характере ответа на прием лекарственных препаратов, в том числе и диклофенака натрия и объяснять отличие полученных результатов от результатов, полученных при обследовании здоровых людей.

Особенности ответа на лекарственную терапию нами проводились и у пациентов ЯБ. При изучении антисекреторного действия впервые принятой дозы 20 мг рабепразола у 48 пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки методом суточного мониторирования интрагастральной рН было выявлено, что 43 пациента (89,6%) ответили на препарат – рН поднялся выше 4. Резистентными к первой дозе оказались 5 пациентов (10,4%). Анализ средних величин у 43 пациентов, ответивших на впервые принятую дозу рабепразола показал, что медиана рН за 24 часа составила 4,1 (3,8 – 5,5), латентный период 169 (129– 270) мин, продолжительность времени действия препарата – 611 (515 –783) мин, эффективность действия – 42,4%.

Анализ суточных рН-грамм позволил рассчитать скорость изменения кислотности после приема рабепразола – у 43 пациентов она составила 0,21 (0,02 – 0,35) рН/мин.

При изучении взаимосвязи скорости изменения кислотности после приема рабепразола с клиническими параметрами и показателями, характеризующими эффективность препарата, было выявлено, продолжительность и эффективность действия коррелировали со скоростью положительно, в то время как продолжительность латентного периода – отрицательно ($r = -0,51$; $p < 0,05$) – т.е. чем быстрее скорость изменения рН, тем латентный период короче.

Детальный анализ графических кривых 43 рН-грамм выявил отличия в характере антисекреторного ответа на рабепразол. В зависимости от варианта ответа пациенты были разделены на 3 группы (рис. 3 – 5).

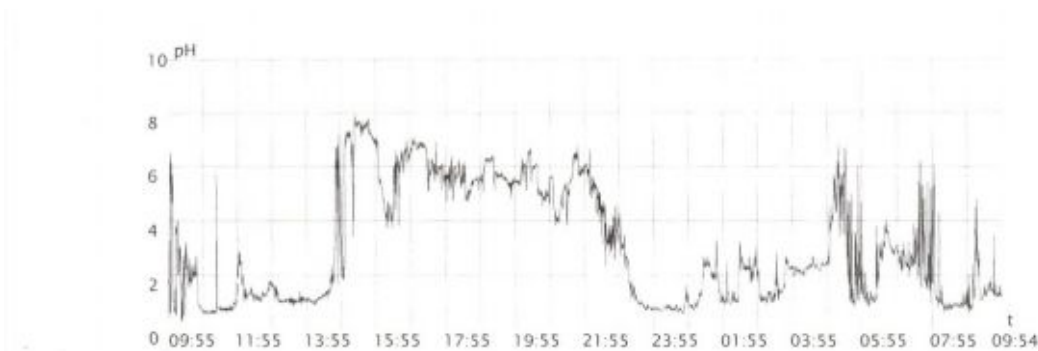


Рисунок 3. Суточная рН-грамма тела желудка пациента Л., 33 лет.

К I группе нами были отнесены больные у которых антисекреторный ответ характеризовался быстрой скоростью изменения кислотности - рН нарастает в течение нескольких минут от исходного рН и поднимается выше 4 (рис. 3).

Во II группе характер изменения кривой до уровня рН 4,0 носил более пологий характер (рис. 4).

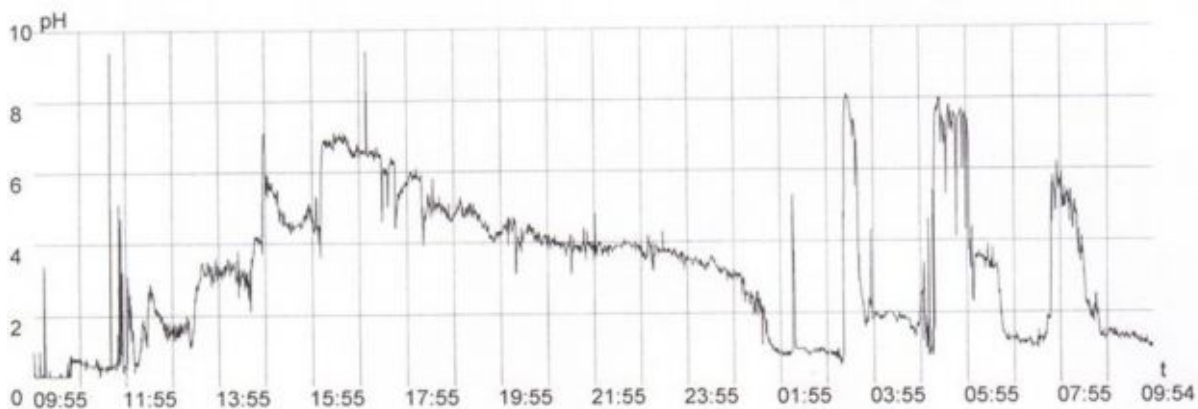


Рисунок 4. 24-часовое мониторирование внутрижелудочного рН желудка пациента А., 28 лет.

У пациентов III группы скорость изменения кислотности была самой медленной. Характерная рН-грамма больного представлена на рисунке 5.

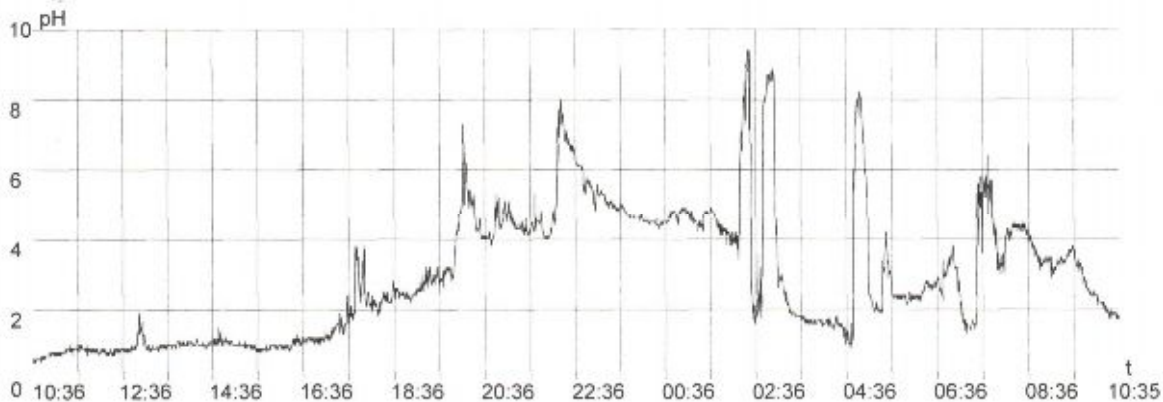


Рисунок 5. Суточный интрагастральный рН пациента В., 31 год.

При сравнении показателей антисекреторного действия препарата обращала на себя внимание широкая вариабельность латентного периода во всех 3 группах больных (табл. 2).

Самый длинный латентный период был у пациентов III группы, отличаясь от I и II группы других групп ($p < 0,05$). Механизмы, лежащие в основе индивидуальных колебаний длительности латентного периода остаются неясными (Ильченко А.А., Селезнева Э.Я., 2001). Также в III группе была самая меньшая эффективность и продолжительность действия рабепразола.

Таблица 2

Показатели кислотообразующей функции желудка при приеме рабепразола

Группа	Латентный период, мин	Продолжительность, мин	Средний рН	Эффективность действия, %
I группа (n=19)	129* (64-208)	633* (533-871)	4,2 (4,0-4,9)	43,9* (37-60)
II группа (n=13)	152** (143-222)	620 (536-775)	4,2 (3,8-4,6)	43,0 (37,2-53,8)
III группа (n=11)	301* ** (213-337)	537* (351-635)	3,9 (3,1-4,6)	37,2* (24,3-44,0)

Примечание: В скобках приведены значения 25% и 75% квартилей; * $p < 0,05$ при сравнении I и III групп, ** $p < 0,05$ при сравнении II и III групп

Анализ графических кривых в течение первых часов позволил выявить различия не только в характере ответа на впервые принятую дозу препарата, но и в скорости изменения кислотности в различных группах (рис. 3 – 5). Скорость повышения рН была самой высокой в I группе 0,36 (0,14 – 0,63) рН/мин, меньше во II – 0,046 (0,03– 0,06) рН/мин ($p < 0,05$) и самой медленной в III группе – 0,016 (0,01 – 0,02) рН/мин ($p < 0,05$) – у пациентов с наиболее длительным латентным периодом и самым долгим нарастанием нарастанием рН до 4. В этой же группе больных была отмечена самая короткая продолжительность времени действия препарата и эффективность действия ($p < 0,05$). Интерес представляло выявление корреляционных взаимосвязей между базальной кислотностью в выявленных группах и скоростью изменения кислотности после приема рабепразола, которое показало отсутствие зависимости между этими двумя параметрами

Известно, быстрое купирование прежде всего болевого синдрома у пациентов с ЯБ является одним из субъективных параметров эффективности ИПП. Нами была отмечена и некоторая общность клинического ответа на рабепразол в разных группах. У пациентов I и II группы купирование болевого синдрома отмечалось чаще, чем у больных III группы (49%, 41 % и 35% соответственно). Также было показано, что положительная динамика болевого синдрома после приема рабепразола положительно коррелировала со скоростью в I ($r=0,53$; $p < 0,05$) и во II ($r=0,67$; $p < 0,05$) группах больных ЯБ.

У пациентов III группы с самой медленной скоростью изменения кислотности взаимосвязи выявлено не было ($r=0,49$; $p>0,05$).

Факторы, влияющие на антисекреторное действие ИПП, в нашем исследовании были минимализированы: рабепразол был выбран, поскольку его метаболизм практически не зависит от генетического полиморфизма CYP2C19 у европейцев, подавляющее большинство пациентов, ответивших на 20 мг препарата, имели положительную инфекцию *H.pylori* (94%), время приема препарата и характер питания был одинаков.

Таким образом, нами было выявлено, что пациенты ЯБ по-разному отвечают на введение первой дозы рабепразола, что в значительной степени обусловлено различиями в скорости изменения кислотности после приема рабепразола и длительностью латентного периода. Данные отличия имеют важное клиническое значение в первые сутки после приема рабепразола – купирование болевого синдрома. Мы называем обнаруженный факт различного клинического и антисекреторного ответа на рабепразол при ЯБ двенадцатиперстной кишки «феноменом вариабельности характера антисекреторного ответа» в основе которого лежат индивидуальные отличия ответа у различных пациентов и скрывается он именно в пределах первых часов после приема препаратов. Вероятно, обнаруженный феномен является фенотипической особенностью пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки.

Общей целью выделения фенотипов является идентификация групп пациентов, которые имеют единые прогностические или терапевтические характеристики (Han M.K., Agusti A, Calverly P.M. et al, 2010). Говоря о «клиническом фенотипе» нами как при НПВП-индуцированной гастропатии у пациентов РА, так и у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки были выделены подгруппы больных, которые имели не только схожие клинические исходы, но и ответы на терапию. Полученные данные позволяют выделить клинико-патогенетические особенности фенотипов у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями в ответ на нагрузочные пробы.

Нами было проведено сравнение показателей эффективности первой дозы рабепразола у здоровых добровольцев и аналогичных исследованиях при ЯБ (табл. 3). Полученные нами данные, отражающие эффективность рабепразола несколько отличались от предыдущих исследований у пациентов ЯБ двенадцатиперстной кишки.

Анализ данных различий показал, что в исследовании Ивашкина В.Т. и соавт. (2002) за пороговую величину было принято $pH>3$ в первом случае и $pH>5$ во втором случае. В исследовании Wang и соавт. (2003) режим дозирования рабепразола отличался – по 10 мг 2 раза в сутки. Наиболее близким по дизайну является исследование Ильченко А.А. и соавт. (2001), однако выборка больных в нем была небольшой. Кроме этого в вышеупомянутых исследованиях при ЯБ двенадцатиперстной кишки не указывалась частота инфицирования *H.pylori* пациентами.

При сравнении показателей эффективности со здоровыми добровольцами нами были продемонстрированы более высокий уровень среднего 24-часового интрагастрального pH по сравнению с исследованиями Pantoflickova D. и соавт. (2003), Williams M. И соавт. (1998) – 4,1 и 3,4 и 3,2 соответственно.

Возможно это связано с тем, что здоровые добровольцы, включенные во все исследования не были инфицированы *H.pylori*. Известно, что при наличии хеликобактериоза продукция соляной кислоты снижается за счет нескольких механизмов воздействия (Horn J., 2004) и при назначении ИПП *H.pylori* выступает как синергист в повышении показателей pH (Морозов С.В., Цодикова О.М., Исаков В.А. и др., 2003), возможно этим обусловлен более выраженный эффект рабепразола в нашем исследовании, чем у здоровых добровольцев.

Таблица 3

Эффективность приема рабепразола в течение первых суток у здоровых добровольцев и при ЯБ двенадцатиперстной кишки

Дизайн исследования	кол-во бол.	% времени с интрагастр. pH>4/сут.	ср. время (часы) с интрагастр. pH>4/сут.	средний 24-час. интрагас. pH
Здоровые добровольцы				
Pantoflickova D. et al, 2003	18		8,0	3,4 ^a
Warrington S. et al, 2006	24	44		
Williams M. et al, 1998	23	44,1		3,2 (2,4-4,0) ^a
Warrington S. et al, 2002	26	47,8		
Пациенты ЯБ				
Ивашкин В.Т., 2002 ^b	35	60,1±3,5	13,9±0,8	
Ивашкин В.Т., 2002 ^c	35	45,2±3,9		
Ильченко А.А., 2001	10		15,5	
Wang H., 2003 ^d	15			6.1±0.2
Собственные данные	43	42,4	10,1 611 (51-783) мин	4,1 ^a (3,8-5,5)

Примечание: ^a-24-часовая медиана (интерквартильный размах), ^b – за пороговый pH принято > 3, ^c - за пороговый pH принято > 5, ^d – доза рабепразола по 10 мг 2 раза в день.

Отдельно хотелось бы остановиться на роли изменения внутрижелудочной pH для достижения эрадикации пилорического хеликобактера. Нами было показано, что 10,4% пациента оказались резистентными к первой дозе препарата – у них не произошло повышения pH

до 4. У остальных 89,6% обращают внимание большие индивидуальные различия в продолжительности времени действия в течение суток – от 51 до 783 мин. Колебания в эффективности подавления рН в первые сутки вряд ли будут клинически значимы при длительном приеме, однако могут являться существенным фактором при проведении эрадикационной терапии. Часто в клинической практике при лечении именно ЯБ двенадцатиперстной кишки происходит одновременное назначение ИПП и антибактериальной терапии с целью эрадикации. Известно, что оптимальная эффективность противоязвенной терапии достигается при поддержании интрагастрального рН выше 3 в течение 18–20 часов (Bell N.J., Burget D., Howden C.W., et al., 1992) или выше 4,0 в течение более 16 часов в сутки (Modlin IM, Sachs G., 1998, Wolfe MM, Sachs G., 2000). Вероятно, определенной группе больных необходимо предварительное назначение ИПП за несколько дней с последующим присоединением антибактериальных препаратов в схемах эрадикации. Известно, что антибиотики, применяемые в современных схемах эрадикационной терапии (кларитромицин и амоксициллин) также являются более стабильными при высоком рН, поэтому повышение $\text{pH} > 4$ повышает процент эрадикации (Horn J., 2004), некоторыми авторами данный показатель при присоединении антибактериальной терапии рассматривается более строго – $\text{pH} > 5$ (Исаков В.А., 2006). Таким образом, некоторая часть пациентов, которые получают эрадикационную терапию с первого дня назначения ИПП не достигают необходимого рН в теле желудка для эффективной работы антибактериальных препаратов, и, возможно это является одним из факторов, приводящих к повышению процента неэффективности эрадикационной терапии.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований была подчеркнута значимость индивидуального подбора кислотоподавляющей терапии больным с ЯБ двенадцатиперстной кишки в первые сутки приема препарата и при планировании эрадикационной терапии. Критерием клинического ответа на рабепразол может являться динамика болевого синдрома при приеме рабепразола.

В дальнейшем у пациентов с ревматологическими заболеваниями и ЯБ нами изучалась поток-зависимая функция эндотелия.

Было показано, что у здоровых лиц существует два типа ответа ПА на пробу с реактивной гиперемией. У большинства (67%) максимальная вазодилатация артериального сосуда после устранения пережатия превышала 10% барьер, однако у 33% исследуемых максимальное расширение сосуда было менее 10%. Ряд исследователей также выявили дилатацию менее 10% у группы контроля (Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. 1998). Максимальная дилатация сосуда в диастолу и систолу наблюдалась чаще всего на 1-й минуте от снятия окклюзии (91% от всех обследуемых), но у некоторых пациентов (9%) максимальное расширение было отмечено на 15-й сек. Наибольшее увеличение просвета сосуда в диастолу было в 6,25–31% случаев. Средний процент прироста просвета сосуда в диастолу

составил $12,8 \pm 1,14\%$. Пиковая и средняя скорости кровотока при реактивной гиперемии увеличивались у всех обследуемых лиц, с максимальным значением на 15-й секунде после снятия окклюзии. Таким образом, у всех здоровых лиц начиная с 15-й секунды, восстановления кровотока происходило достоверное увеличение просвета ПА.

Выявленные отличия в приросте просвета ПА после снятия манжетки в группе контроля могут быть объяснены различными показателями гемодинамики. Так, у здоровых лиц с максимальной вазодилатацией ПА более 10% при проведении пробы с реактивной гиперемией достоверно больше пульсовое артериальное давление и ударный объем. А между пульсовым артериальным давлением, ударным объемом и $\%ПСа$ была определена положительная корреляционная взаимосвязь ($r=0,3$; $p=0,05$). Пульсовое давление и ударный объем определяют степень деформации сдвига эндотелия и соответственно степень расширения сосуда.

Таким образом, что вазодилатация менее 10% не есть дисфункция эндотелия, а всего лишь адекватная реакция на «работу сердца».

У 145 больных РА определялись показатели эндотелиальной функции, центральной гемодинамики. Ультразвуковые признаки изменения в стенке ПА наблюдались у большинства больных. Артерия имела неровный внутренний контур, выявлено неравномерное утолщение КИМ, у 79% исследуемых местами в ПА определялось нарушение дифференцировки на слои. У 5% больных выявлены пролонгированные неравномерные пристеночные гиперэхогенные наложения, без стенозирования сосуда. Достоверно шире, чем в контрольной группе, был просвет ПА в диастолу и систолу ($p<0,05$); достоверно снижен в сравнении с контрольной группой ОСП ($p<0,05$). Снижение ОСП свидетельствует об увеличении жесткости стенки ПА больных РА, которая, вероятно, связана с морфологическими изменениями.

Всем пациентам с РА для оценки эндотелиальной функции была проведена проба с реактивной гиперемией. У больных РА на всем протяжении пробы с реактивной гиперемией наблюдалась меньшая вазодилатация по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Средние значения скоростей кровотока V_p , V_m возросли ($p<0,05$), начиная с 15-й секунды снятия окклюзии.

При оценке направленности реакции ПА в ответ на устранения пережатия у больных РА получены неодинаковые ответы, которые можно подразделить на два типа. К I типу были отнесены 37,5% больных с развитием вазодилатации сразу после устранения окклюзии, как у здоровых людей. Данную реактивность следует считать нормальной. Ко II типу были отнесены 62,5% – больные с вазоспастической реакцией после снятия манжетки и лица с отсутствием вазодилатации на 15-й секунде при проведении пробы с реактивной гиперемией. Этот тип реагирования нами трактовался как «патологический».

Выявленные признаки эндотелиальной дисфункции у больных РА позволили провести дальнейший анализ по зависимости нарушения функции эндотелия от клинических параметров.

Анализ реактивности ПА в зависимости от клинических проявлений РА показал, что больные не отличались между собой по характеру течения заболевания, активности процесса, внесуставным проявлениям, серопринадлежности.

В тоже время было выявлено различие между исследуемыми группами в зависимости от длительности заболевания ($\chi^2 = 10,3$; $p < 0,05$). Патологическая реактивность регистрировалась чаще всего в первые годы от начала заболевания и через 10 лет, тогда как в интервале от 5 до 10 лет функция эндотелия чаще была нормальной. У больных с длительностью заболевания до 5 лет патологическая реактивность обусловлена преобладанием больных с отсутствием вазодилатации, вазоспазм наблюдался чаще при длительности заболевания более 10 лет. Возможно, воспалительные механизмы на раннем этапе развития патологического процесса могут также вовлекать крупные сосуды и способствуют развитию дисфункции эндотелия (Middleton J., Americh L., Gayon R. et al., 2004)

У больных РА III ст. активности прирост просвета ПА на 15-й секунде был более выраженным, чем при II ст. – $1,31 \pm 0,70\%$ и $-2,02 \pm 0,91\%$. Данное различие обусловлено более частым развитием вазоспастической реакции при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных РА II ст. активности. Возможно, на выявленное различие оказало влияние то, что среди больных со II ст. активности было достоверно больше лиц с длительностью заболевания менее 5 лет. При анализе вазодилатации после устранения пережатия у больных РА с нормальной функцией эндотелия достоверных различий в приросте ПА в зависимости от активности РА не выявлено. Достоверных различий исходного просвета сосуда, толщины КИМ в зависимости от активности не выявлено, что также подтверждено другими исследователями (Vaudo G., Marchesi S, Gerli R, et al. 2004). Однако ряд авторов считают, что активность заболевания приводит к еще большему утолщению сосудистой стенки (Yasuro K., Inaba M., Goto H. et al., 2002).

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) относится к одному из наиболее часто встречающихся ко-морбидных заболеваний при РА (Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л., 2011). При анализе подгруппы пациентов с АГ (32,5%) нами не было отмечено достоверных различий между подгруппами больных с АГ и без нее по течению заболевания, внесуставным проявлениям, серопринадлежности, длительности и активности заболевания. Отмечено, что у больных РА с АГ по сравнению с теми, у кого давление было в пределах нормы, сосуд достоверно шире как в систолу, так и в диастолу. У больных РА с увеличением степени АГ становился толще КИМ ($p < 0,05$). Также нами была выявлена прямая корреляционная зависимость между артериальным давлением и избыточной массой тела, возрастом, отсутствием ревматоидного фактора.

При анализе функции эндотелия у пациентов РА и наличием НПВП-индуцированной гастропатии (51 пациент) также отмечалось увеличение толщины КИМ по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). В группе пациентов РА просвет сосуда как в систолу, так и в диастолу был достоверно шире, чем в контрольной группе ($p<0,05$); ОСП достоверно снижен ($p<0,05$), что также может свидетельствовать об увеличении жесткости стенки ПА у больных РА и наличием НПВП-гастропатии.

При проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов РА с НПВП-гастропатией была отмечена меньшая максимальная вазодилатация как на 15, так и на 60 сек., по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

При оценке направленности реагирования ПА в ответ на устранение пережатия у больных РА с НПВП-гастропатией были получены неодинаковые ответы. К I типу было отнесено 43% (22) больных с развитием вазодилатации сразу после устранения окклюзии, что несколько чаще, чем у больных РА в целом. II тип ответа был отмечен у 57% (29) больных (что несколько реже, чем у всех больных РА), из них у 25,5% (11 пациентов) отмечен вазоспазм и у 31,5% (18) больных – отсутствие вазодилатации на 15-й секунде проведения пробы с реактивной гиперемией. Таким образом, пациенты с РА и НПВП-гастропатией имели разнонаправленный ответ на пробу с реактивной гиперемией.

Выявленные признаки нарушения функции эндотелия у больных с наличием НПВП-гастропатии привели к проведению дальнейшего анализа клинических симптомов заболевания в зависимости от дисфункции эндотелия. Не было выявлено корреляционной зависимости от болевого, диспепсического синдромов

Также нами была проанализирована группа больных РА, у которых НПВП-индуцированная гастропатия сочеталась с АГ – 29,5%. Пациенты в обеих группах, вне зависимости от АГ имели шире просвет ПА как в диастолу, так и в систолу чем в контрольной группе ($p<0,05$); ОСП достоверно снижен ($p<0,05$). На 15-й и 60 сек. после снятия окклюзии была отмечена меньшая вазодилатация в обеих группах пациентов с НПВП-гастропатией, вне зависимости от наличия АГ по сравнению с контролем ($p<0,05$).

При изучении типов реагирования ПА у пациентов с РА, НПВП-гастропатией и сопряженной АГ была отмечена меньшая максимальная вазодилатация на 15 сек., по сравнению с пациентами без АГ при патологическом типе реагирования ПА ($p<0,05$) (табл. 3).

В группе больных с коморбидной АГ прирост просвета сосуду в диастолу на 15-й и 60-й секундах после устранения окклюзии коррелировал с такими показателями, как течение заболевания ($r=0,6$, $p<0,05$), рентгенологическая стадия ($r=0,8$, $p<0,05$) и СРБ ($r=0,7$, $p<0,05$), была отмечена тенденция к корреляции с СОЭ ($r=0,45$, $p>0,05$).

В работах последних лет изучающих дисфункцию эндотелия при коморбидности РА и АГ (Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juantrey C., Ollier

W.E., 2004; Gonzalez-Gay M.A., Llorca J., Palomino-Morales et al., 2009) было показано, что существует генетически детерминированный риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов РА с наличием HLA-DRB1*04 перекрестного (shared) эпитопа, который также ассоциируется и с развитием эндотелиальной дисфункции у этих больных.

Кроме этого, имеется точка зрения, что, показатели воспалительного синдрома, такие как в частности, фактор некроза опухоли- α (косвенным маркером которого является уровень С-реактивного белка) играет важную роль не только в патогенезе РА, развития АГ, но и связан с возникновением НПВП-гастропатии (Кевра М.К., Сорока Н.Ф., Дубовик Б.В., 2005).

В понятие «клинический фенотип» (Sobradillo P., Garcia-Aymerich J., Agusti A., 2010) входит характеристика заболевания, в том числе и сопутствующей патологии, позволяющие выделить субтип (подгруппы больных), характеризующиеся схожими клиническими проявлениями. Таким образом, была выделена группа пациентов РА с НПВП-гастропатией, характеризующейся сочетанием с АГ, в отличие от больных с НПВП-гастропатией при РА без АГ у которых нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации ПА было взаимосвязано с повышением уровнем С-реактивного белка и течением заболевания.

При изучении функции эндотелия у пациентов ОА с НПВП-гастропатией нами были обнаружены изменения исходных ультразвуковых параметров ПА у лиц контрольной группы и больных ОА. У пациентов ОА с НПВП-гастропатией отмечалось увеличение толщины КИМ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В группе пациентов ОА просвет ПА как в диастолу ($0,382 \pm 0,007$), так и в систолу ($0,396 \pm 0,007$) был достоверно шире, чем в контрольной группе ($p < 0,05$); ОСП достоверно снижен ($0,039 \pm 0,003$), что может свидетельствовать об увеличении жесткости стенки ПА у больных ОА.

При проведении пробы с реактивной гиперемией были выявлены изменения параметров реактивности ПА. У больных ОА установлено меньшее ($2,84 \pm 0,45$) по сравнению с контролем ($11,6 \pm 1,2$) изменение диаметра артерии в ответ на активную гиперемия ($p < 0,05$). По ответу на пробу с реактивной гиперемией мы аналогично разделили больных ОА на две подгруппы. К I подгруппе были отнесены 22 (59%) больных с развитием вазодилатации сразу после устранения окклюзии. Ко II подгруппе («патологический тип реагирования») были отнесены больные с отсутствием вазодилатации на 15-й секунде при проведении пробы с реактивной гиперемией – 16 человек (41%). Пациентов с вазоспастической реакцией среди больных ОА с НПВП-гастропатией в отличие от больных с РА нами не наблюдалось.

Выявленные признаки эндотелиальной дисфункции у больных ОА позволили провести дальнейший анализ по зависимости нарушения функции эндотелия от клинических параметров.

Таблица 3

Сравнительная характеристика просвета плечевой артерии и показателей гемодинамики при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов ревматоидным артритом в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Параметры	Контроль	РА+ НПВП-АГ			РА+НПВП+АГ		
		Все больные	I тип (44,4%)	II тип (55,6%)	Все больные	I тип (40%)	II тип (60%)
ПСd, см	0,31±0,009	0,388±0,007 [■] *	0,380±0,016 ^{**}	0,393±0,01 [#]	0,415±0,009 [□]	0,421±0,012 ^{**}	0,407±0,01
ПСs, см	0,33±0,01	0,389±0,009 [■] *	0,385±0,01	0,400±0,01	0,424±0,01 [□]	0,428±0,39	0,415±0,01
ОСП	0,063±0,004	0,033±0,003 [■]	0,034±0,005	0,0321±0,005	0,032±0,006 [□]	0,044±0,02	0,028±0,004
КИМ	0,036±0,001	0,054±0,03	0,053±0,003	0,055±0,005	0,053±0,01	0,053±0,003	0,053±0,002
Vp, см/с	99±3,84	93,79±5,97	96,18±9,54	90,5±6,02	87,6±7,47	80,0±3,51	91,5±11,07
Vm, см/с	28,7±1,23	31,78±2,51	32,81±3,39	30,37±3,95	28,0±3,13	26,3±3,52	28,3±4,54
%ПСd 15	11,6±1,2	2,64±0,87 [■]	5,66±0,59	-0,80±0,57 [#] (-4,80-0,0)	1,48±0,94 [□]	5,59±0,55 [□]	-2,58±0,57 (-7,69-0,00)
%ПСd 60	12,8±1,14	4,69±1,11 ^{■*}	6,94±1,20	0,79±1,68	1,13±0,85 [□]	2,46±1,3	0,39±1,08

Примечание: [■] p<0,05 при сравнении больных РА без АГ и контроля; [□] p<0,05 при сравнении больных РА с АГ и контроля; * p<0,05 при сравнении групп больных РА с наличием АГ и без нее; ** p<0,05 при сравнении групп больных РА с наличием АГ и без нее при I типе реакции на пробу с реактивной гиперемией; [#] p<0,05 при сравнении групп больных РА с наличием АГ и без нее при II типе реакции на пробу с реактивной гиперемией.

Сравнительный анализ подгрупп показал, что больные не отличались между собой по интенсивности болевого синдрома по ВАШ как в покое, так и при ходьбе, по степени нарушения функции суставов, рентгенологической стадии заболевания. При детальном анализе длительности заболевания в группах пациентов в зависимости от реактивности ПА было выявлено, что у больных с длительностью заболевания более 5 лет нарушения функции эндотелия встречались чаще ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,18$). Изучение ультразвуковых показателей, параметров просвета ПА и показателей гемодинамики при проведении пробы с реактивной гиперемией позволило выявить некоторые различия в зависимости от клинических проявлений заболеваний. Так, у больных с ВАШ менее 40 ОСП был больше, чем у больных с ВАШ больше 60 ($p < 0,05$), %ПС_d15 был больше при ВАШ менее 40, чем у больных с ВАШ более 60 ($p < 0,05$). При увеличении длительности заболевания происходило увеличение КИМ – между группами до 5 лет и более 10 лет. С возрастом происходило увеличение КИМ также между этими же группами ($p < 0,05$).

Признаки нарушения функции эндотелия у пациентов ОА с НПВП-гастропатией, а именно изменение жесткости сосудистой стенки (показатель ОСП) и степень прироста сосуда в диастолу зависели от выраженности болевого синдрома, что согласуется с данными Алексеенко Е.Ю., 2011.

При изучении характера реагирования ПА при пробе с реактивной гиперемией у пациентов ЯБ был обнаружен разнонаправленный ответ, что позволило также разделить пациентов на две подгруппы. К I подгруппе были отнесены 34 больных (54,8%) с развитием вазодилатации сразу после устранения окклюзии. Ко II подгруппе были отнесены 28 пациентов (45,2%) с вазоспастической реакцией после снятия манжетки и лица с отсутствием вазодилатации на 15-й секунде при устранении пережатия.

Показатели пробы с реактивной гиперемией отличались от группы контроля, и между собой в двух подгруппах – с нормальным и «патологическим» ответом – в I и во II ($p < 0,05$) подгруппах как на 15-й, так и на 60-й секунде после снятия окклюзии. Следует отметить, что во II подгруппе преимущественным типом ответа была вазодилатация, у 4-х пациентов ЯБ отмечалась вазоконстрикция ПА – %ПС_d 15 составил – $0,51 \pm 0,24\%$. На 60-й сек. проведения пробы появились признаки вазодилатации, процент просвета сосуда в диастолу был ниже, чем в I подгруппе и в группе контроля ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ подгрупп показал, что больные не отличались между собой по локализации язвенного дефекта, возрасту, длительности заболевания, характеру заболевания – впервые выявленное или рецидивирующее, наследственной предрасположенности.

В тоже время выявлено различие между исследуемыми группами в зависимости от наличия осложнений в анамнезе заболевания – у пациентов с наличием в анамнезе осложнений ЯБ чаще встречалась дисфункция эндотелия ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,95$).

При изучении корреляционных зависимостей болевого синдрома, также было обнаружена его зависимость от просвета сосуда в диастолу, ($r=0,5$; $p<0,05$) прироста просвета сосуда в диастолу ($r=0,45$; $p<0,05$) и патологическим типом реагирования ПА ($r=0,5$; $p<0,05$) (табл. 4). Также было отмечено, что при более длительном течении заболевания имелась корреляционная зависимость с нарушением функции эндотелия ($r=0,5$; $p<0,05$), в то же время зависимости патологического типа реагирования от возраста пациентов отмечено не было.

Таблица 4

Корреляционные связи между клиническими проявлениями язвенной болезни и типом реагирования плечевой артерии

Изучаемый параметр	Клиническая характеристика					
	Болевой синдром		Наличие осложнений в анамнезе		Длительность заболевания	
	I тип	II тип	I тип	II тип	I тип	II тип
Коэф. кор. (r) с %ПС _d	0,11 $p>0,05$	0,45 $p<0,05$	0,11 $p>0,05$	0,63 $p<0,05$	0,17 $p>0,05$	0,48 $p<0,05$

Таким образом, у пациентов ЯБ гастродуоденальной зоны были обнаружены разнонаправленные варианты ответа при проведении пробы с реактивной гиперемией. Была обозначена подгруппа больных с тяжелым течением ЯБ, а именно – наличием осложнений в анамнезе у которых были обнаружены максимальные признаки нарушения функции эндотелия. Полученные данные совпадают с мнением некоторых авторов, что у больных с тяжелым течением ЯБ обнаружено нарушение функции эндотелия (Соколова Г.Н., Потапова В.Б., 2009). Кроме этого, осложненные формы ЯБ гастродуоденальной зоны сопровождаются особенно выраженными изменениями в тканях поврежденной области. Длительно текущие обострения и неустойчивые ремиссии приводят к тому, что в патологический процесс включаются механизмы разных уровней регуляции защитных, адаптивных и восстановительных реакций, которые в разной степени противостоят развитию дистрофических изменений. Реализация же этих системных механизмов происходит местно и определяется состоянием локальных функциональных систем.

При ЯБ значение функционального состояния эндотелия как одного из факторов гомеостаза организма представляется нам гораздо шире. Эндотелий играет роль динамического органа внутренней секреции, который вовлечен в широкий круг процессов гомеостаза (Киричук В.Ф. и соавт., 2008). Выявленная нами подгруппа больных ЯБ с нарушением функции эндотелия и наличием осложнений в анамнезе позволяет предположить, что осложненное заболевание может не только само по себе приводить к эндотелиальной дисфункции, но и, возможно, и развиваться на фоне исходно нарушенного функционального состояния эндотелия.

Полученные данные дополняют представление о роли функции эндотелия в развитии клинической гетерогенности ЯБ гастродуоденальной области.

Между формированием эрозивно-язвенного поражения верхних отделов при приеме НПВП и ЯБ есть некоторая общность патогенетических моментов – наличие секреторного фактора, активность защитного барьера – состояние микроциркуляции, эндотелиальная функция и синтез простагландинов, инфицирование *H. pylori*.

При сравнении функции эндотелия было выявлено, что она была менее выражена у пациентов ОА с НПВП-индуцированной гастропатией, по сравнению с пациентами ЯБ гастродуоденальной зоны. Это, вероятно, может быть обусловлено приемом НПВП пациентами с ОА. В настоящее время в литературе сложилось неоднозначное мнение по поводу влияния НПВП на функцию эндотелия. Известно, что угнетение циклооксигеназы-2 с помощью селективных НПВП, особенно коксибов, может влиять на ингибирование сосудистого воспаления, улучшать функцию эндотелия. Однако, данные в отношении неселективных НПВП немногочисленны и противоречивы. В эксперименте было показано что нимесулид, являясь ингибитором циклооксигеназы-2, также оказывает положительное влияние на функцию эндотелия (Brueggemann L.I., Mackie A.R., Mani V.K et al., 2009). По диклофенаку натрия данные менее убедительны, однако, обладая относительной специфичностью к ингибированию циклооксигеназы-2, он также имеет некоторый вазодилатационный эффект на эндотелий.

Проведенные выше данные у пациентов с НПВП-гастропатией при РА позволили идентифицировать определенные подтипы пациентов с НПВП-индуцированной гастропатией в зависимости от клинико-патогенетических характеристик (рис. 6). Была выделена группа пациентов с клиническим «перекрестом» абдоминального болевого и диспепсического синдромов, у которых по данным суточного мониторирования рН были выявлены сочетания дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов. В последние годы активно изучается не только роль моторных нарушений в патогенезе НПВП-гастропатий (Yoshikawa T., Naito Y., 2011), но и их возможная медикаментозная коррекция (Takeuchi K., Tanaka A., Hayashi Y et al., 2004). В идеале индивидуумы, включенные в один фенотип и демонстрирующие сходные клинические исходы, должны также демонстрировать и сходный ответ на терапию вследствие сходных биологических или патофизиологических признаков (Rice J.R., Saccone N.L., Rasmussen E., 2001). Выявленный нами подтип пациентов, вероятно, нуждается в дополнительной терапии нарушений моторики верхних отделов ЖКТ, которые играют определенную роль в возникновении НПВП-гастропатии.

При изучении характера изменения секреторной активности желудка на введение диклофенака натрия пациентам РА с НПВП-гастропатией нами были выявлены разные ответы и выделена подгруппа больных РА, у которых

происходит максимальные изменения показателей внутрижелудочной рН в ответ на прием препарата. Во многом в современной литературе выделение фенотипов (подтипов) ставит перед собой конечной целью персонафицирование тактики ведения и терапии больных с определенным клинически значимым подтипом (Goyette P., Labbe C., Trinh T.T. et al., 2007; Nan M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al., 2010). Выделенная нами подгруппа пациентов, обладающая отличным изменением рН в ответ на введение диклофенака натрия от других пациентов РА с НПВП-гастропатией, вероятно, нуждается в наиболее активном лечении возникшей патологии желудка антисекреторными препаратами и тщательном наблюдении с целью профилактики жизнеугрожающих осложнений.

Резюмируя проведенное исследование, можно сказать, что полученные нами данные говорят о том, при кислотозависимых заболеваниях – НПВП-индуцированной гастропатии при РА и ЯБ выявлены клинко-патогенетически значимые фенотипы больных.

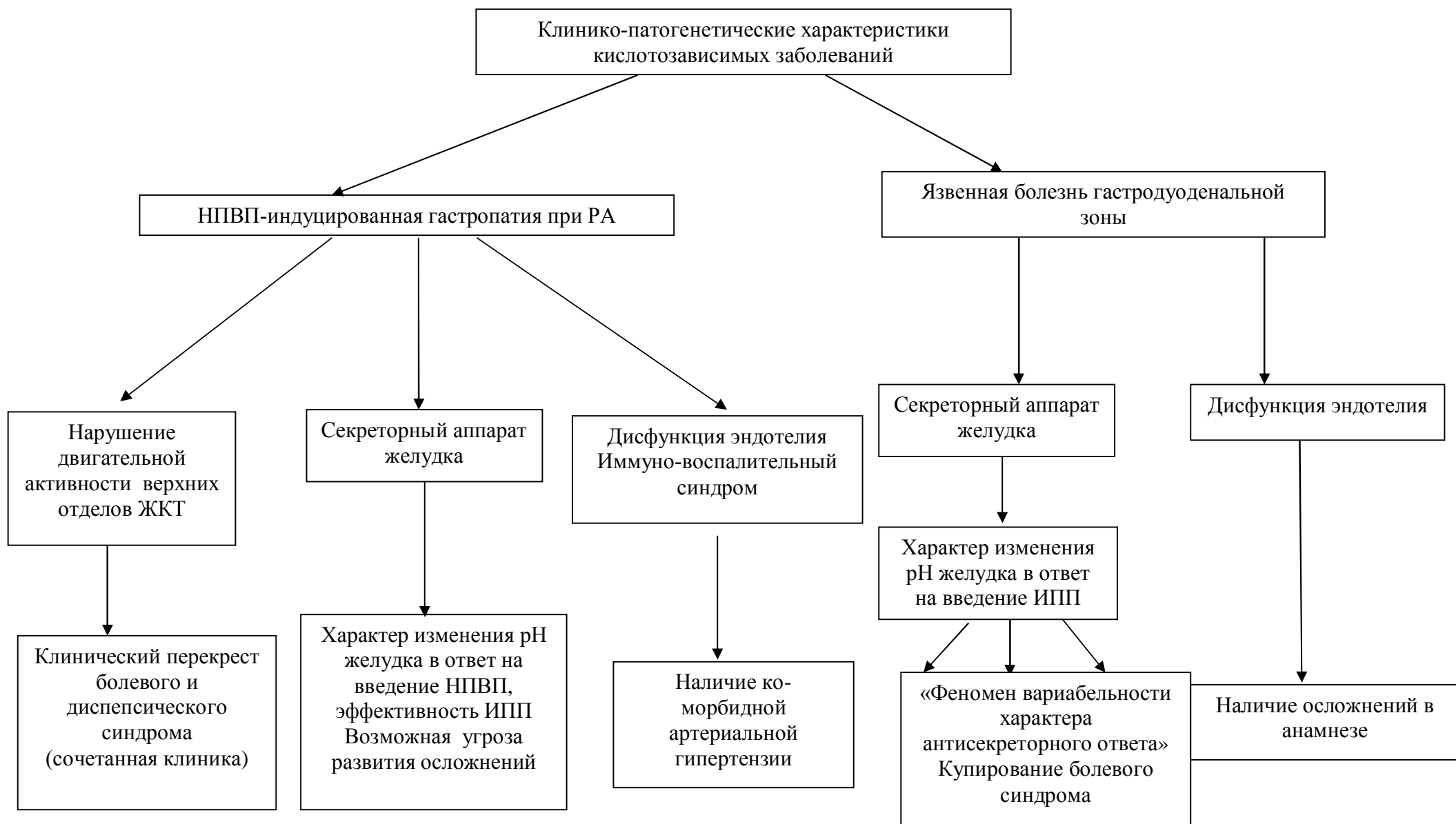


Рисунок 6. Клинико-патогенетические характеристики кислотозависимых заболеваний

ВЫВОДЫ

1. Выявлена клинико-патогенетическая значимость моторных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в развитии клинической симптоматики при приеме НПВП у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом ($p < 0,05$). Более выраженные изменения внутрипищеводной и интрагастральной кислотности отмечались в группе больных ревматоидным артритом. У больных ревматоидным артритом и НПВП-гастропатией имелась прямая корреляционная зависимость между наличием кислотозависимых симптомов – боль в эпигастрии и изжога ($p < 0,05$), аналогичная прямая корреляция встречалась и между дисмоторными проявлениями – тошнота, отрыжка, тяжесть в эпигастральной области ($p < 0,05$). Была выявлена обратная зависимость между кислотозависимыми и дисмоторными симптомами ($p < 0,05$).

2. У определенной подгруппы пациентов с ревматоидным артритом и НПВП-гастропатией (37%) отмечен клинический «перекрест» болевого и диспепсического синдромов ($p < 0,05$) и имелись нарушения двигательной активности верхних отделов в виде сочетания гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов по данным суточной рН-метрии.

3. Прием диклофенака натрия у больных ревматоидным артритом чаще (в 60,6% случаев) приводил к повышению уровня интрагастральной и внутрипищеводной кислотности, в 39,4% случаев наблюдалось понижение кислотообразующей функции желудка ($p < 0,05$). При приеме диклофенака натрия при остеоартрозе преимущественно наблюдалось понижение интрагастральной кислотности после приема препарата (в 75% случаев), у 25% больных было выявлено повышение уровня интрагастральной соляной кислоты ($p < 0,05$). Прием диклофенака натрия выявил разнонаправленные изменения кислотообразующей функции желудка у больных ревматоидным артритом и остеоартрозе как в сторону повышения, так и в сторону понижения, что связано как с патогенетическими различиями заболеваний, а также с фенотипическими особенностями обследуемых.

4. Охарактеризована группа больных ревматоидным артритом с НПВП-гастропатией с базальной гипоацидностью и наиболее выраженными изменениям интрагастральной кислотности в ответ на прием диклофенака натрия ($p < 0,05$), что позволило установить определяющую роль характера изменения интрагастральной кислотности при приеме НПВП.

5. Больные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки имеют различный клинический и антисекреторный ответ на впервые принятую дозу рабепразола - были выделены три основных варианта ответа. Характер ответа на препарат в значительной степени обусловлен различиями в скорости изменения кислотности после приема рабепразола. У пациентов с наименьшей скоростью изменения рН после приема рабепразола (III группа) была отмечена самая короткая продолжительность времени действия препарата ($p < 0,05$), эффективность действия ($p < 0,05$), отсутствие корреляции с болевым синдромом ($p > 0,05$). Динамика болевого синдрома после приема

рабепразола положительно коррелировала со скоростью в I ($r=0,53$; $p<0,05$) и во II ($r=0,67$; $p<0,05$) группах больных язвенной болезнью.

6. Различный клинический и антисекреторный ответа на первый прием рабепразола при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки является «феноменом вариабельности характера антисекреторного ответа» в основе которого лежат индивидуальные отличия ответа у различных пациентов и скрывается он в пределах первых часов после приема препаратов. Обнаруженный феномен является фенотипической особенностью пациентов язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

7. У больных ревматоидным артритом с НПВП-гастропатией, остеоартрозом с НПВП-гастропатией и язвенной болезнью гастродуоденальной зоны выявлены разнонаправленный ответ на пробу с реактивной гиперемией – были выделены два варианта реакции. I вариант — развитие вазодилатации сразу после устранения окклюзии (у 43% больных ревматоидным артритом с НПВП-гастропатией, у 59% пациентов остеоартрозом с НПВП-гастропатией, у 54,8% пациентов язвенной болезнью); II вариант — развитие вазоспастической реакции и отсутствие вазодилатации на 15-й секунде при проведении пробы с реактивной гиперемией (соответственно у 57%, 41%, 45, 2%).

8. Установлены особенности реактивности плечевой артерии у пациентов кислотозависимыми заболеваниями в зависимости от клинической картины заболевания. У пациентов с остеоартрозом и НПВП-гастропатией дисфункция эндотелия встречалась чаще у пациентов с длительностью остеоартроза более 5 лет ($p<0,05$, $\chi^2=6,18$). У больных язвенной болезнью нарушение функции эндотелия коррелировало с болевым синдромом, длительностью заболевания и наличием осложнений в анамнезе

Охарактеризована подгруппа больных ревматоидным артритом с НПВП-индуцированной гастропатией и наличием ко-морбидной артериальной гипертензии, у которых нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии было взаимосвязано с течением заболевания повышением С-реактивного белка.

9. Выделена клинически значимая подгруппа больных с ЯБ гастродуоденальной области и наличием осложнений в анамнезе, у которых чаще встречался патологический тип функции эндотелия ($p<0,05$, $\chi^2=5,95$).

10. Выделенные особенностей фенотипов НПВП-индуцированной гастропатии при ревматоидном артрите и язвенной болезни гастродуоденальной зоны могут явиться основанием для персонифицирования тактики ведения больных данных подгрупп.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сочетание у пациентов ревматоидного артрита с НПВП-гастропатией клинического «перекреста» болевого и диспепсического синдромов свидетельствует о наличии гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов, что должно находить отражение при проведении патогенетической коррекции.

2. Повышение интрагастральной кислотности при приеме диклофенака натрия у пациентов ревматоидным артритом с НПВП-гастропатией объясняет клиническую эффективность ингибиторов протонной помпы при лечении НПВП-гастропатии, возможно является фактором повышенного риска развития осложнений и служит основанием проведения активных профилактических и лечебных действий, тщательного наблюдения за пациентами этой группы.

3. Для достижения оптимальных результатов в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки необходимо учитывать «феномен variability характера антисекреторного ответа» с целью индивидуального подбора кислотоподавляющей терапии больным с ЯБ двенадцатиперстной кишки первые сутки приема препарата путем мониторинга суточной интрагастральной кислотности, особенно при одновременном назначении в первый день эрадикационной терапии. Клиническим критерием эффективности антисекреторного ответа является динамика болевого синдрома в первые сутки.

4. Определение реактивности плечевой артерии с использованием осциллометрических и ультразвуковых методов исследования следует включать в комплексное обследование больных ревматоидным артритом с наличием НПВП-гастропатии и ко-морбидной артериальной гипертензией для своевременной диагностики поражения сосудистого русла, для уточнения выраженности эндотелиальной дисфункции.

5. Тактика ведения больных с наличием осложнений язвенной болезни должна основываться с учетом более глубоких механизмов патогенеза заболевания у данной группы больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хусаинова Д.К. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом / Д.К. Хусаинова, Ю.Э. Терегулов, И.Г. Салихов, М.М. Мангушева, Ф.Н. Мухаметшина, Д.И. Абдулганиева // **Научно-практическая ревматология.** – 2006. – №3. – С. 27 – 32.
2. Белянская Н.Э. Изучение 24-часовой интрагастральной кислотности и персистенции *H.pylori* у ревматологических больных на фоне длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов / Н.Э. Белянская, Д.И. Абдулганиева, Н.С. Архипова и др. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**

- (материалы Тринадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели). – 2007. – №5 (17, прил. 30). – С. 20.
3. Белянская Н.Э. Показатели 24-часовой секреции интрагастральной соляной кислоты у ревматологических больных / Н.Э. Белянская, Д.И. Абдулганиева // Тезисы XII Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2007. – С. 208 – 209.
 4. Белянская Н.Э. Влияние диклофенака натрия на показатели интрагастральной соляной кислоты у ревматологических больных / Н.Э. Белянская, Д.И. Абдулганиева // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины (сборник тезисов к научно-практической конференции молодых ученых). – Санкт-Петербург, 2007. – С. 92 – 93.
 5. Абдулганиева Д.И. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта: взгляд клинициста / Д.И. Абдулганиева, Л.И. Мясоутова // Практическая медицина. – 2008. – Т.25, №1. – С. 17 – 19.
 6. Абдулганиева Д.И. Влияние диклофенака натрия на уровень кислотообразующей функции желудка у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом / Д.И. Абдулганиева, Н.Э. Белянская // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (материалы 10-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро – 2008»). – 2008. – № 2 – 3. – С. 1.
 7. Белянская Н.Э. Оценка 24-часовой внутрипищеводной кислотности у больных остеоартрозом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / Н.Э. Белянская, Д.И. Абдулганиева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (материалы Четырнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели). – 2008. – №5 (18, прил. 32). – С. 4.
 8. Белянская Н.Э. Изменение базальной кислотности желудка при приеме диклофенака натрия у больных остеоартрозом / Н.Э. Белянская, И.Г. Салихов, Д.И. Абдулганиева // Сборник материалов V съезда ревматологов России. – Москва, 2009. – С. 21.
 9. Белянская Н.Э. Влияние диклофенака натрия на показатели внутрипищеводной кислотности у больных остеоартрозом / Н.Э. Белянская, Д.И. Абдулганиева // Материалы конгресса «Человек-лекарство». – Москва, 2009. – С. 41 – 42.
 10. Белянская Н.Э. Синдром диспепсии и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных остеоартрозом / Н.Э. Белянская, Д.И. Абдулганиева // Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2009. – С. 117 – 118.
 11. Белянская Н.Э. Влияние диклофенака натрия на показатели внутрипищеводной кислотности у больных ревматоидным артритом /

- Н.Э. Белянская, Д.И. Абдулганиева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (материалы 11-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро – 2009»). – 2009. – № 2 – 3. – С. 9.
12. Белянская Н.Э. Оценка показателей 24-часовой внутрипищеводной кислотности у больных ревматоидным артритом / Н.Э. Белянская, Д.И. Абдулганиева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (материалы 11-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро – 2009»). – 2009. – № 2 – 3. – С. 10.
13. Белянская Н.Э. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных остеоартрозом / Н.Э. Белянская, Д.И. Абдулганиева // Гастроэнтерология юга России (ежегодное научно-практическое издание). – 2009. – С. 17 – 22.
- 14. Салихов И.Г. Влияние диклофенака натрия на уровень базальной интрагастральной кислотности у больных остеоартрозом / И.Г. Салихов, Д.И. Абдулганиева, Н.Э. Белянская // Казанский медицинский журнал. – 2009. – №6, Т. 90. – С.780 – 783.**
15. Белянская Н.Э. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом / Н.Э. Белянская, Д.И. Абдулганиева // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – № 2. – С. 15 – 17.
16. Абдулганиева Д.И. Изменение базальной кислотности желудка при применении диклофенака натрия у больных ревматоидным артритом / Д.И. Абдулганиева, Н.Э. Белянская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (материалы Пятнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели). – 2009. – № 5 (19, прил.34). – С. 18.
17. Белянская Н.Э. Показатели 24-часовой интрагастральной кислотности у больных остеоартрозом / Н.Э. Белянская, Д.И. Абдулганиева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (материалы Пятнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели). – 2009. – № 5 (19, прил.34). – С. 23.
18. Белянская Н.Э. Клинико-патогенетические особенности поражения гастродуоденальной зоны у пациентов с ревматоидным артритом / Белянская Н.Э., Абдулганиева Д.И. // Материалы Четвертого Национального конгресса терапевтов (XX Съезд российских терапевтов). – Москва, 2009. – С. 26 – 27.
19. Абдулганиева Д.И. Состояние гастродуоденальной моторики у больных ревматоидным артритом / Д.И. Абдулганиева, Н.Э. Белянская // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы в терапевтической практике» с международным участием. – Казань, 2010. – С. 3.
20. Белянская Н.Э. Оценка состояния гастродуоденальной моторики методом 24-часовой рН-метрии у больных остеоартрозом / Н.Э.

- Белянская, Д.И. Абдулганиева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (материалы Шестнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели). – 2010. – № 5 (20, прил.36). – С. 24.
21. Абдулганиева Д.И. **Вариабельность показателей суточной рН-метрии после однократного приема рабепразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Д.И. Абдулганиева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2010. – № 6. – С. 76 – 80.**
22. Абдулганиева Д.И. Эффективность антисекреторного действия однократного приема рабепразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Д.И. Абдулганиева, Н.Б. Кучаева, Ю.Ф. Прохорова, Е.Ф. Садыкова // Материалы Пятого Национального конгресса терапевтов (XXI Съезд российских терапевтов). – Москва, 2010. – С. 4.
23. Абдулганиева Д.И. **Внутрижелудочная рН-метрия в оценке моторных нарушений у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом на фоне приема диклофенака натрия / Д.И. Абдулганиева, Н.Э. Белянская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – №1. – С. 13 – 15.**
24. Белянская Н.Э. **К истории определения кислотообразующей функции желудка / Н.Э. Белянская, И.Г. Салихов, Д.И. Абдулганиева // Клиническая медицина. – 2011. – №1. - С. 65 – 68.**
25. Абдулганиева Д.И. **Гастроэнтерологические проблемы при ревматических заболеваниях / Д.И. Абдулганиева, И.Г. Салихов // Практическая Медицина. Общая врачебная практика. Гастроэнтерология – 2011. – Том 48, №1. – С. 89 – 96.**
26. Абдулганиева Д.И. **Факторы, влияющие на эффективность эрадикации *H. Pylori* / Д.И. Абдулганиева // Практическая Медицина. Общая врачебная практика. Гастроэнтерология – 2011. – Том 48, №1. – С. 169 – 173.**
27. Абдулганиева Д.И. Оценка эффективности рабепразола при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки по данным суточного рН-мониторирования / Д.И. Абдулганиева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (материалы 13-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро – 2011»). – 2011. – №2 – 3. – С. 10.
28. Абдулганиева Д.И. **Динамика интрагастральной кислотности у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом на фоне терапии диклофенаком натрия / Д.И. Абдулганиева, Н.Э. Белянская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 5. – С. 31 – 34.**
29. Насонов Е.Л. **Связь клинических проявлений НПВП-гастропатии у больных ревматоидным артритом с моторными нарушениями**

- верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Е.Л. Насонов, Д.И. Абдулганиева, Н.Э. Белянская // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3. – С. 25 – 28.**
30. Абдулганиева Д.И. Нестероидные противовоспалительные средства: токсическое воздействие на желудочно-кишечный тракт [Учебно-методическое пособие] / Д.И. Абдулганиева // Казань, 2011. – 34 с.
31. **Абдулганиева Д.И. Оценка функции эндотелия у пациентов с остеоартрозом и НПВП-индуцированной гастропатией / Д.И. Абдулганиева, Д.К. Хусаинова // Практическая Медицина. Кардиология. Ревматология. Функциональная диагностика – 2011. – №4, Том 52. – С. 104-107.**
32. Абдулганиева Д.И. Оценка функции эндотелия у пациентов язвенной болезнью гастродуоденальной зоны / Д.И. Абдулганиева, Д.К. Хусаинова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (материалы Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели). – 2011. – № 5 (21, прил.38). – С. 20.
33. **Абдулганиева Д.И. Клинико-патогенетические параллели поражения пищевода у пациентов ревматоидным артритом и остеоартрозом при приеме нестероидных противовоспалительных средств / Д.И. Абдулганиева, Е.Л. Насонов // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2011. – №5. – С. 45 – 49.**
34. Абдулганиева Д.И. Клиническая характеристика фенотипов язвенной болезни гастродуоденальной зоны/ Д.И. Абдулганиева // Врач-Провизор-Пациент (материалы IV-го Санкт-Петербургского международного научно-медицинского фестиваля «Врач-Провизор-Пациент»). – 2011. – №1. – С. 1.
35. **Насонов Е.Л. Клинико-патогенетические характеристики больных с НПВП-индуцированной гастропатией при ревматоидном артрите: можно ли констатировать фенотип? / Е.Л. Насонов, И.Г. Салихов, Д.И. Абдулганиева // Казанский медицинский журнал. – 2011. - №5. – С. 684 – 689.**
36. **Абдулганиева Д.И. Связь клинических проявлений язвенной болезни с функцией эндотелия / Д.И. Абдулганиева, Д.К. Хусаинова // Практическая Медицина. Акушерство. Гинекология. Эндокринология – 2011. – №5, Том 54. – С. 130 – 132.**
37. Абдулганиева Д.И. Язвенная болезнь гастродуоденальной зоны: тактика ведения больного [Учебно-методическое пособие] / Д.И. Абдулганиева // Казань, 2011. – 77 с.
38. **Абдулганиева Д.И. Особенности ведения больных с НПВП-индуцированной гастропатией / Д.И. Абдулганиева // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2011. - №6. – С.23 – 29.**

- 39.Абдулганиева Д.И. Эффективность однократного приема рабепразола у пациентов язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Д.И. Абдулганиева // Лечащий врач. – 2011. – №10. – С. 91 – 95.**
- 40.Abdulganieva D. Evaluation of 24-hour pH-metry in patients with rheumatological diseases taking non-steroidal antiinflammatory drugs / D. Abdulganieva, N. Belyanskaya, I. Salikhov // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – Vol. 24, Suppl.1. – P. A16 – A17.
- 41.Abdulganieva D. Changes in basal secretion of gastric acid in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs / D. Abdulganieva, N. Belyanskaya // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2010. – Vol. 45, Sup. 247. – P. 84 – 85.
- 42.Мясуютова Л. Changes in gastric and esophageal acidity in patients with rheumatoid arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs / L. Мясуютова, D. Abdulganieva, N. Belyanskaya // Ann Rheum Dis . – 2010. – Vol.69, Suppl3. – P. 677.
- 43.Abdulganieva D. Esophageal 24-hour pH monitoring in patients with rheumatologic diseases taking non-steroidal anti-inflammatory drugs / D. Abdulganieva, N. Belyanskaya // J Clin Gastroenterology. – 2011. – Vol. 45, № 2. – P. 188.
- 44.Abdulganieva D. 24-hour pH monitoring in evaluation of gastroduodenal motility in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / D. Abdulganieva, N. Belyanskaya // Ann Rheum Dis. – 2011. – Vol.70, Suppl3. – P. 446.
- 45.Abdulganieva D. Assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis and NSAID-gastropathy / D. Abdulganieva // Abstract of XII International Euroasian Congress of Surgery and Gastroenterology. – 2011. – P. 244 – 245.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИПП – ингибиторы протонной помпы
 КИМ – комплекс интима-медиа
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 ОА – остеоартроз
 ОСП – относительный систолический прирост сосуда
 ПА – плечевая артерия
 ПС_д – просвет сосуда в диастолу
 ПС_с – просвета сосуда в систолу
 РА – ревматоидный артрит
 ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
 ЯБ – язвенная болезнь
 H. pylori – Helicobacter pylori

V_m – средняя скорость

V_p – пиковая скорость

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
<http://www.gastroscan.ru/literature/>