

*На правах рукописи*

МИТРАКОВА НИНА НИКОЛАЕВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ**  
**БИОАМИННЫХ И ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ В**  
**ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И ЯЗВЕННОЙ**  
**БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА**

14.00.05 – внутренние болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Нижний Новгород – 2007

Работа выполнена на кафедре терапии и семейной медицины Государственного образовательного учреждения «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения и социального развития Чувашской республики и в Государственном учреждении Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница»

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор  
**Артемьева Елена Геннадьевна**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
**Боровков Николай Николаевич**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Никифоров Петр Андреевич**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Трофимов Василий Иванович**

Ведущее учреждение: ГОУ ВПО «Самарский государствен-  
ный медицинский университет ФА  
по здравоохранению и социальному  
развитию»

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ 2007 г. в \_\_\_\_ час. на заседании диссертационного совета Д 208. 061. 02 при Нижегородской государственной медицинской академии по адресу: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Нижегородской государственной медицинской академии по адресу: Нижний Новгород, ул. Медицинская, д. 4а.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Е.Ф. Лукушкина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Хронические заболевания желудка: хронический гастрит (ХГ) и язвенная болезнь (ЯБ) занимают лидирующую позицию в современной гастроэнтерологии в связи с тенденцией к дальнейшему увеличению заболеваемости, частыми рецидивами и не всегда удовлетворительными непосредственными результатами лечения. Установлено, что ХГ страдают до 90 % всего населения, при этом значимость ХГ определяется не столько его распространенностью, но и предполагаемой связью отдельных форм с такими заболеваниями, как язвенная болезнь и рак желудка (Гребенев А.Л., Шептулин А.А., 1995; Рысс Е.С., 1999; Джулай Г.С., 2000; Вахрушев Я.М., 2000; Циммерман Я.С., 2001; Маев И.В. с соавт., 2002; Malaty H. et al., 1996; Megraud F. et al., 1998; и др.).

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) относится к одному из широко распространенных заболеваний, частота которого в последние годы продолжает увеличиваться (Гребенев А.Л., 1995; Циммерман Я.С., 2000; Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 2002; 2003). По данным разных авторов, пептическая язва поражает до 10 % населения, в последние годы, по некоторым сведениям, наблюдается дальнейший рост заболеваемости и увеличение обращаемости по поводу ЯБ (Безбородный С.Д., 2000; Кирика Н.В. и соавт., 2003; Chang F.Y. et al., 1998). Одновременно наблюдается увеличение распространенности язв желудка с торпидным течением (Логоинов А.С. и соавт., 1998; Вахрушев Я.М., Шкатова Е.Ю., 2003).

В публикациях последних лет до сих пор нет однозначного ответа на роль и значение механизмов, формирующих ХГ и ЯБ, патогенетических аспектах хронизации язв желудка и оценке роли ХГ в их формировании. Согласно современной концепции в основе ХГ и ЯБ лежат структурные изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ) с развитием кишечной метаплазии (Ивашкин В.Т., 1997; Логоинов А.С., 1999; Циммерман Я.С., 1998; 2001; и др.). Однако изучение роли медиаторных и иммунных нарушений в развитии ХГ и ЯБ остается мало изученной проблемой и требует проведения специальных исследований.

Существует точка зрения, согласно которой патогенез ХГ и ЯБ связан с дисфункцией структур слизистой оболочки, что определяется состоянием местного кровоснабжения и трофической иннервацией. В механизме расстройств местной регуляции деятельности слизистой оболочки желудка необходимо учитывать изменение ее чувствительности к нейромедиаторам, таким как гистамин, серотонин, катехоламины. Последние оказывают влияние на состояние СОЖ за счет изменения тонуса и моторики, желудочной секреции, просвета сосудов и выделения воды. В связи с этим среди названных выше факторов, определяющих развитие ХГ и ЯБЖ, важная роль принадлежит изменению уровней биоаминов (гистамина, серотонина, катехоламинов) в слизистой оболочке желудка. Именно поэтому одним из важных принципиальных направлений в терапии ХГ и язв желудка является восстановление нарушенного метаболизма и устранение дистрофических процессов в гастродуоденальной области.

Во всех схемах лечения ХГ, хронической ЯБЖ, ассоциированных с Нр, общепринятым является использование антибактериальных препаратов. После стандартной терапии у 60-70 % больных рецидив заболевания возникает в течение первого года, а в течение 2-3 лет рецидивы ХГ и ЯБ отмечены практически у всех пациентов (Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 1998; Исаков В.А., 2002; Шептулин А.А., Хакимова Д.Р., 2003). В то

же время частота побочных эффектов при проведении антихеликобактерной терапии широко варьирует и может достигать 63 %, а у 3-10 % больных служит причиной преждевременного прекращения лечения (Ивашкин В.Т., Исаков В.А., 2001).

В последнее время определенное внимание в лечении ХГ и ЯБ, ассоциированных с Нр, привлекает озонотерапия (ОТ) (Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., 2004; Каратаев С.Д., 2002; Масленников О.В., Конторщикова К.Н., 2002; 2003; Никитина В.В. и соавт., 2002; Carhalla F. et al., 1991; Gusland M. et al., 1999).

Преимущества применения ОТ обоснованы ее универсальными клиническими эффектами при различных патологических состояниях. Экспериментальные и клинические исследования показали, что ОТ обладает противомикробным, противовоспалительным и обезболивающим эффектами, улучшает микроциркуляцию, стимулирует пролиферативные и обменные процессы в патологически измененной ткани, повышает иммунную защиту организма, восстанавливает нейрогуморальную регуляцию (Каратаев С.Д., 2002; Масленников О.В., Конторщикова К.Н., 2002; 2003; и др.).

Необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов развития ХГ и ЯБЖ, имеющих важное значение для целенаправленной, обоснованной терапии с использованием немедикаментозных методов, определяет научную и практическую актуальность данного исследования.

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь уровней гистамина, серотонина, катехоламинов в слизистой оболочке желудка с показателями иммунитета в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни желудка и оценить эффективность применения озонотерапии при указанных заболеваниях.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить люминесцентно-гистохимическими методами распределение и уровни гистамина, серотонина и катехоламинов в биоптатах слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите и язвенной болезни желудка и дать сравнительную оценку этим показателям.

2. Определить зависимость уровней гистамина, серотонина и катехоламинов в структурах слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью от фазы и длительности болезни, принадлежности к полу и возраста пациентов, уровня секреции желудочного содержимого и степени обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*.

3. Изучить изменения иммунологических показателей в крови у пациентов хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка и дать им сравнительную характеристику.

4. Выявить наличие и характер корреляционных взаимоотношений между уровнями биоаминов в слизистой оболочке желудка и показателями иммунного статуса у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка.

5. Провести сравнительный анализ динамики уровней биоаминов в биоптатах слизистой оболочки желудка, показателей иммунного статуса и клинических данных при различных методах лечения больных хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка и на основании их сопоставления оценить эффективность озонотерапии.

1. Установить дополнительные критерии предязвенного состояния при хроническом гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori*.

## Научная новизна работы

1. Впервые на основании анализа результатов проведенного комплексного исследования представлена сравнительная оценка изменения содержания гистамина, серотонина, катехоламинов в структурах слизистой оболочки желудка и иммунологических показателей и показана их роль в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни желудка.
2. Впервые установлена зависимость динамики уровней биоаминов слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка от фазы и продолжительности болезни, пола и возраста пациентов, уровня pH в желудке и степени инфицированности слизистой оболочки *Helicobacter pylori*.
3. Впервые доказано, что отклонение уровней биоаминов в биоптатах слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите и язвенной болезни желудка имеет однонаправленный характер. Высокие уровни биоаминов в слизистой оболочке установлены при язвенной болезни желудка, менее значимые – при хроническом гастрите.
4. Показана сравнительная динамика иммунологических показателей у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка: изменение CD3, CD4, CD8, снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, увеличение CD72, уровня иммуноглобулинов А, М, G, и циркулирующих иммунных комплексов. Установлено, что изменения в иммунном статусе при хроническом гастрите и язвенной болезни желудка имеют односторонний характер. Более выраженные изменения иммунологических показателей представлены при язвенной болезни, менее значимые – при хроническом гастрите.
5. Впервые определена достоверная прямая и обратная корреляция между уровнями биоаминов слизистой оболочки и иммунологическими показателями у больных язвенной болезнью желудка и хроническим гастритом.
6. Получены достоверные данные о динамике изменения уровней гистамина, серотонина, катехоламинов в структурах слизистой оболочки желудка и некоторых иммунологических показателей при хроническом гастрите и язвенной болезни желудка в зависимости от проводимой терапии (стандартной или стандартной с инфузионной озонотерапией), что позволяет использовать их для сравнительной оценки эффективности применяемых методов лечения.
7. Установлено, что озонотерапия является патогенетическим компонентом в комплексном лечении больных хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка, существенно влияющим на биоаминные и иммунные нарушения.
8. Впервые определены дополнительные критерии предязвенного состояния при хроническом гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori*: уровни биоаминов в эндокринных и энтерохромаффинных клетках более 60 усл.ед. в совокупности со снижением CD3, CD4, CD8, повышением уровней иммуноглобулина G и циркулирующих иммунных комплексов.

## Практическая значимость работы

Установленная зависимость динамики уровней биоаминов слизистой оболочки от фазы и продолжительности болезни, возраста и пола пациентов, степени инфицированности слизистой оболочки *Helicobacter pylori* свидетельствует об определенной роли этих изменений в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни желудка.

Однонаправленный характер изменения уровней биоаминов слизистой оболочки желудка и однотипные изменения в показателях иммунитета при хроническом гастрите и язвенной болезни позволяют установить единые механизмы формирования данных заболеваний, что определяет соответствующую лечебную тактику.

Динамика уровней биоаминов в слизистой оболочке желудка и иммунологических показателей крови может использоваться для характеристики течения патологического процесса при хроническом гастрите и язвенной болезни желудка, а выявление особенностей динамики названных показателей на фоне различных лечебных методов (стандартного или с применением озонотерапии) - для оценки эффективности лечения.

Особенности динамики уровней биоаминов в структурах слизистой оболочки желудка и изменения в иммунологических показателях при хроническом гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori*, могут использоваться в качестве критериев риска предъязвенного состояния в желудке.

Доказано, что дополнение стандартного лечебного комплекса инфузионной озонотерапией повышает эффективность лечения больных хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка, уменьшает лекарственную нагрузку, сокращает сроки наступления клинико-лабораторной ремиссии, пролонгирует ремиссию, способствует улучшению гистологической структуры слизистой оболочки желудка (рубцевание язв происходит по «слизистому типу», без образования грубого рубца) и санации слизистой оболочки от *Helicobacter pylori*, а также улучшает показатели биоаминного и иммунного статуса.

### Внедрение результатов исследования в практику

Инфузионная озонотерапия, люминесцентно-гистохимические методы исследования уровней биоаминов в слизистой оболочке желудка и методы определения иммунологических показателей внедрены в практику работы ГУ РМЭ «Республиканская клиническая больница» и МУЗ «Городская больница» г. Йошкар-Ола, гастроэнтерологического и терапевтического отделений МУЗ «Городская больница № 3» и МУЗ «Городская больница № 4» г. Чебоксары, Республиканской клинической больнице №1, Новочебоксарской городской больнице, отделении эндоскопии ГУЗ «Республиканский медицинский центр» МЗ Чувашской Республики.

**Апробация работы** проведена на научных семинарах кафедры внутренних болезней № 2 (2001; 2002; 2003 – 2006; 2007), на заседании научного медицинского общества терапевтов Чувашской Республики (2005; 2006, 2007), научно-практической конференции врачей-эндоскопистов (Нижний Новгород, 2006), на межрегиональной научно-практической конференции врачей-терапевтов (Чебоксары, 2005, 2007), на Всероссийской конференции «Гомеостаз и инфекционный процесс» (Сочи, 2004), на международном конгрессе «Практикующий врач» (Дагомыс, 2005), на научно-практической конференции Приволжского Федерального округа «Роль семейного

врача в формировании здорового образа жизни» (Чебоксары, 2005), на научно-практической конференции Приволжского Федерального округа «Современные методы лечения и профилактики в сохранении и укреплении здоровья населения» (Чебоксары, 2003), на научно-практической конференции «Социально-гигиенические и эпидемиологические проблемы сохранения здоровья военнослужащих и населения» (Нижний Новгород, 2004), на научно-практической конференции «Озонотерапия и механизмы ее действия» (Чебоксары, 2005), на Всероссийской научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине» (Нижний Новгород, 2005), на Украинско-Русской научно-практической конференции с международным участием «Озон в биологии и медицине» (Севастополь, 2006), на межрегиональной научно-практической конференции «Современные медицинские технологии» (Йошкар-Ола, 2006), Всероссийской конференции «Озонотерапия и механизмы ее действия» (Казань, 2007).

**Публикации.** Основные положения диссертации опубликованы в 33 работах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы (1 глава), материалов и методов исследования (2 глава), 3 главы собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, в котором приведено 191 отечественных и 103 иностранных источников. Текст иллюстрирован 36 таблицами, 16 фотографиями.

#### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. У больных хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка установлено однонаправленное повышение уровней биоаминов: гистамина, серотонина, катехоламинов в различных структурах слизистой оболочки: эндокринных и энтерохромаффинных клетках, макрофагах, железистом эпителии, соединительной ткани и межклеточном пространстве. Изменение уровней биоаминов в слизистой оболочке желудка зависит от длительности болезни, возраста пациентов и принадлежности к полу, уровня pH в желудке и степени инфицированности слизистой оболочки *Helicobacter pylori*.
2. У больных хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка установлено изменение CD3, CD4, CD8, снижение показателей активности фагоцитоза нейтрофилов, увеличение CD72, уровня иммуноглобулинов A, M, G и циркулирующих иммунных комплексов.
3. Существует достоверная корреляция между медиаторным обеспечением слизистой оболочки желудка и нарушениями в иммунном статусе при хроническом гастрите и язвенной болезни желудка, что свидетельствует о патогенетической значимости указанных изменений в развитии хронических заболеваний желудка.
4. Озонотерапия является патогенетическим компонентом комплексной терапии хронического гастрита и язвенной болезни желудка, который способствует уменьшению степени хеликобактерной инвазии, уровней гистамина, серотонина и катехоламинов в слизистой оболочке желудка и восстановлению иммунного статуса в короткие сроки.
5. Однонаправленный характер изменения уровней биоаминов в слизистой оболочке желудка и однотипные изменения в показателях иммунитета при хроническом гастрите и язвенной болезни раскрывают новые механизмы развития данных заболеваний.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Клиническая характеристика больных.** Проведены клинические наблюдения за репрезентативной выборкой, состоящей из **296** больных хроническим гастритом в возрасте от 18 до 49 лет (мужчин - 212) и **324** больных ЯБ в возрасте от 30 до 60 лет. Длительность ХГ варьировала от 1 года до 15 лет, ЯБ – от 1 года до 20 лет. 120 практически здоровых лиц аналогичного возраста составили контрольную группу. Диагноз ХГ и ЯБ устанавливали на основании совокупности клинико-лабораторных и эндоскопических методов исследования.

Диагноз хронического гастрита подтверждали морфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки антрального и фундального отделов желудка (биопсийный материал использовали также для гистохимических исследований). Морфологическая картина у всех пациентов указывала на выраженный воспалительный процесс в СОЖ, документированный обильной инфильтрацией поверхностных и глубоких слоев СОЖ нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами и плазматическими клетками, отеком слизистой, гиперсекрецией поверхностного эпителия и эпителия желудочных ямок, лейкопедезом в поверхностной слизи.

Поверхностному гастриту антрального отдела [237 (80,1%) чел.] были свойственны распространенные дистрофические изменения поверхностного эпителия и эпителия желудочных ямок, отек стромы слизистой оболочки, клеточная инфильтрация. У остальных 59 чел. (19,9%) диагностирован поверхностный гастрит фундального отдела желудка.

Биоптаты слизистой антрального и фундального отделов желудка использовали для определения инфицирования слизистой Нр. Для этого применяли быстрый уреазный тест и гистологическое исследование с окраской по Гимзы (гематоксилин-эозин). У 278 (93,9%) пациентов зафиксирован положительный результат. Степень обсемененности оценивали, выделяя три степени: слабую (+) - до 20 микробных тел в поле зрения при х630; среднюю (++) – при выявлении 20 – 50 бактерий в поле зрения и высокую степень (+++) - более 50 микроорганизмов в поле зрения. Интенсивное обсеменение выявлено у 166 (59,7%) больных, среднее (++) - у 67 (24,1%), слабое (+) - у 45 (16,2 %) пациентов.

Для оценки кислотообразующей функции желудка применяли метод интрагастральной рН-метрии с проведением субмаксимального (0,008 мг/кг) гистаминового теста. У 198 (66,9 %) больных ХГ базальный рН равнялся 1,4-0,9 (в среднем  $1,54 \pm 0,07$ ), стимулированный – 1,1-0,9 (в среднем  $1,06 \pm 0,08$ ), что соответствовало повышенной секреторной функции желудка. У остальных 98 (33,1%) чел. в возрасте старше 40 лет установлено повышение базального рН в теле желудка на большой кривизне  $3,9-4,8 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ), стимулированного гистамином –  $3,1-4,2 \pm 0,08$  ( $p < 0,05$ ), что соответствовало гипоацидности.

В стационаре пациенты ХГ получали стандартную терапию. Назначались обволакивающие средства (фосфалюгель или маалокс), препараты, нормализующие двигательную функцию желудка (церукал). Для эрадикации Нр применяли комбинации де-нола с антибактериальными средствами: метронидазолом и кларитромицином. Ингибиторы протонной помпы (омез) назначали пациентам с повышенной секреторной функцией и при выраженном болевом синдроме.

При обострении ЯБ у всех больных установлено повышение базального рН в теле желудка на большой кривизне  $3,5-4,7 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ), стимулированного

гистамином –  $3,3-4,5 \pm 0,06$  ( $p < 0,05$ )), что соответствовало состоянию гипоацидности. Размеры язв определяли по шагу биопсийных щипцов в начале и в процессе лечения. У 207 (63,9%) больных язва локализовалась в антральном отделе желудка, у 36,6 % - на малой кривизне. Диаметр язв составлял от 0,5 до 1 см. Прицельную биопсию со дна и краев язвы проводили через гастродуоденоскоп под визуальным контролем. У каждого пациента брали 6-7 биоптатов из СОЖ при наличии язвы в радиусе 1 см от нее и из мест, которые выглядели измененными для проведения быстрого уреазного теста. Подготовленные для гистологического исследования препараты окрашивали по методу Гимзы. Уреазная активность зафиксирована у 281 (86,7%) человек. Уровень слабой обсемененности СОЖ Нр при бактериоскопии (менее 20 микроорганизмов в поле зрения) обнаружен у 37 (13,2%) пациентов, средней (20-50 бактерий в поле зрения) – у 72 (25,6%) пациентов и высокий (более 50 микроорганизмов в поле зрения) – 172 (61,2%) пациентов соответственно.

У всех больных ЯБ обострение носило затяжной характер, о чем свидетельствовал длительный (свыше 3 нед.) период, предшествующий госпитализации, и отсутствие тенденции к положительной динамике при лечении в амбулаторных условиях. В стационаре пациенты ЯБ получали общепринятую терапию, включающую ингибиторы протонной помпы (омез) в стандартной дозе 2 раза в день, обволакивающие средства (фосфалюгель, маалокс), препараты, нормализующие двигательную функцию желудка (церукал или эглонил). По результатам быстрого уреазного теста и степени обсемененности Нр эрадикационное лечение основывалось на комбинации кларитромицина 500 мг 2 раза в день с амоксициллином 1000 мг 2 раза в день или метронидазолом 500 мг 2 раза в день. Тройная терапия назначалась на 7-10 дней. В случае отсутствия успеха в лечении назначали терапию второй линии: омез в стандартной дозе 2 раза в день + висмута субсалицилат / субцитрат (Де-нол) 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день. Квадротерапию назначали также на 7-10 дней.

В зависимости от применяемых методов лечения пациенты ХГ и ЯБЖ были распределены на 4 репрезентативные группы, 2 основных и 2 сравниваемых по 148 и 162 чел. в каждой соответственно. Пациенты основных групп в дополнение к базисной терапии получали инфузионную озонотерапию.

**Люминесцентно-гистохимические методы определения уровней биоаминов в слизистой оболочке желудка.** Для избирательного выявления адренопоглощающих структур и серотонина в СОЖ использовали люминесцентно-гистохимический метод Фалька и Хилларпа в модификации Е.М. Крохиной (1969). Гистамин определяли люминесцентно-гистохимическим методом Кросса, Эвена, Роста (1971). Цитофлуориметрию люминесцирующих структур проводили в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с помощью насадки ФМЭЛ-1А (напряжение - 600 в; сопротивление  $5 \times 10^6$  ом; зонд 0,5; с фильтрами 8 (525 нм) - для серотонина, 7 (517 нм) - для гистамина и 6 (480 нм) - для катехоламинов. Интенсивность свечения измеряли в условных единицах шкалы регистрирующего прибора.

**Методики исследования иммунного статуса.** Иммунологическое обследование включало определение CD3, CD4, CD8, CD72 методом проточной цитометрии с помощью моноклональных антител (НПЦ МедБиоСпектр). Концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Определение фагоцитарного показателя (фагоцитарной активности - ФА) и определение фагоцитарного числа (фагоцитарного индекса - ФИ) проводили с помощью тест-набора «Определение

фагоцитоза» (Химическая компания «Реакомплекс», г.Чита). Кроме того, проводили определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови.

**Методика применения озонотерапии.** Внутривенное введение озонированного физиологического раствора с концентрацией озона в растворе 1,5 мг/л проводили ежедневно, курс лечения состоял из 10 процедур. Для получения озонированного раствора использовали аппарат УОТА-60-01 «Медозон», с помощью которого озонкислородная газовая смесь пропусклась через флакон емкостью 200 мл со стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида в течение времени (30 мин.), необходимого для получения соответствующей концентрации озона в растворе. Отбор больных на лечение озоном включал проведение пробной однократной инфузии озонированного физиологического раствора для исключения индивидуальных реакций. Каждый сеанс осуществлялся под контролем пульса, артериального давления, а также учитывалось субъективное состояние пациента. Проведение внутривенных инфузий ОФР сопровождалось хорошей переносимостью процедур и отсутствием побочных эффектов.

**Статистическая обработка материала.** Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализов.

Статистический анализ работы выполнен на персональном компьютере IBM PC/AT с использованием разработанных для этого класса вычислительной техники статистических программ в среде Exel 7.0 и Statistica for Windows 4.3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучение биопсийного материала слизистой оболочки желудка у больных ХГ и ЯБ с помощью люминесцентно-гистохимических методов показало, что у здоровых лиц и больных ХГ и ЯБ биогенные амины в структурах СОЖ распределены неравномерно; в частности, гистамин идентифицировался в эндокринных, а серотонин и катехоламины - в энтерохромаффинных клетках, что, вероятно, обусловлено различными функциональными особенностями местного нейроэндокринного аппарата. Биоамины в биоптатах слизистой желудка здоровых и больных определяли также в макрофагах, железистом эпителии, соединительной ткани и межклеточном пространстве.

Таблица 1

### Уровни биоаминов (в усл.ед.) в структурах слизистой желудка у здоровых лиц и больных хроническим гастритом ( $M \pm m$ )

| Группа обследованных | Биогенные Амины | Структуры                 |                    |            |                     |                      |                           |
|----------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
|                      |                 | Энтерохромаффинные клетки | эндокринные клетки | макрофаги  | железистый эпителий | соединительная ткань | Межклеточное пространство |
| Здоровые (n=120)     | Серотонин       | 5,2±0,3                   | -                  | 4,9±0,5    | 4,7±0,3             | 3,5±0,7              | 3,1±0,3                   |
|                      | Гистамин        | -                         | 10,2 ± 0,8         | 8,1±0,6    | 6,1±0,6             | 4,9±0,8              | 4,4±0,7                   |
|                      | Катехоламины    | 18,6±0,4                  | -                  | 17,8±0,3   | 14,3±0,7            | 13,1±0,5             | 16,8±0,7                  |
| Больные ХГ (n=296)   | Серотонин       | 43,4±1,7**                | -                  | 36,4±0,5** | 29,5±0,6*           | 29,2±1,2*            | 27,9±0,7*                 |
|                      | Гистамин        | -                         | 49,3 ± 1,9*        | 42,3±0,8** | 45,2±1,3*           | 42,7±0,8**           | 36,8±1,24                 |
|                      | Катехоламины    | 59,2±1,6**                | -                  | 56,1±1,3** | 52,9±1,2*           | 49,4±1,7*            | 5,8±1,6*                  |

Примечание. \* (p<0,05), \*\* (p<0,01) - достоверность различий средних показателей у больных ХГ и здоровых.

**Уровни биоаминов (в усл. ед.) структур слизистой оболочки желудка у здоровых лиц и больных язвенной болезнью (M ± m)**

| Группа обследованных | Биогенные Амины | Структуры                 |                    |            |                     |                      |                           |
|----------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
|                      |                 | Энтерохромаффинные клетки | эндокринные клетки | макрофаги  | железистый эпителий | соединительная ткань | Межклеточное пространство |
| Здоровые (n=120)     | Серотонин       | 5,2±0,3                   | -                  | 4,9±0,5    | 4,7±0,3             | 3,5±0,7              | 3,1±0,3                   |
|                      | Гистамин        | -                         | 10,2±0,8           | 8,1±0,6    | 6,1±0,6             | 4,9±0,8              | 4,4±0,7                   |
|                      | Катехоламины    | 18,6±0,4                  | -                  | 17,8±0,3   | 14,3±0,7            | 13,1±0,5             | 16,8±0,7                  |
| Больные ЯБ (n=324)   | Серотонин       | 58,4±1,7**                | -                  | 48,4±0,6** | 38,5±0,6*           | 37,2±1,1*            | 36,9±0,6*                 |
|                      | Гистамин        | -                         | 58,3±1,8*          | 54,3±0,7** | 56,2±1,3*           | 54,7±0,6*            | 47,8±1,1*                 |
|                      | Катехоламины    | 67,2±1,6**                | -                  | 67,1±1,4** | 63,±1,2*            | 61,4±1,5             | 57,8±1,3*                 |

Примечание\* - P<0,05; \*\* - P<0,01 – достоверность различий средних показателей у больных ЯБ и здоровых.

Установлено, что отклонение уровней гистамина, серотонина, катехоламинов в структурах слизистой оболочки желудка зависит от пола и возраста пациентов. У мужчин, больных ХГ и ЯБ, отмечено повышение уровня гистамина во всех структурах слизистой оболочки, у женщин – увеличение уровня серотонина и катехоламинов в энтерохромаффинных клетках, макрофагах и железистом эпителии. Установлено снижение уровней гистамина, серотонина и катехоламинов во всех структурах слизистой оболочки у пациентов ХГ старше 20 лет, а у больных ЯБ в возрастной группе старше 40 лет. В целом, изменения уровней биоаминов в зависимости от пола и возраста пациентов имели однонаправленный характер.

Показано, что биоаминный статус структур слизистой оболочки желудка зависит от продолжительности болезни. Длительность течения ХГ и ЯБ обусловлена повышением уровня серотонина в энтерохромаффинных клетках и повышением уровня гистамина в эндокринных клетках. Коэффициенты корреляции между длительностью болезни и уровнем **серотонина** в энтерохромаффинных клетках, макрофагах, железистом эпителии, соединительной ткани и межклеточном пространстве составили 0,71 (p<0,01); 0,62 (p<0,05); 0,56 (p<0,05); 0,57 (p<0,05); 0,49 (p<0,05) соответственно. Зависимость между длительностью ХГ и уровнем **гистамина** в эндокринных клетках, макрофагах, железистом эпителии, соединительной ткани, межклеточном пространстве было также достоверной [r=0,68 (p<0,01); 0,55 (p<0,01); 0,53 (p<0,01); 0,39 (p<0,05); 0,36 (p<0,05)]. Коэффициенты корреляции, определяющие взаимосвязь длительности ХГ и уровня **катехоламинов** в энтерохромаффинных клетках, макрофагах, железистом эпителии, соединительной ткани и межклеточном пространстве составляли 0,63 (p<0,05); 0,54 (p<0,01); 0,53 (p<0,01); 0,52 (p<0,01); 0,47 (p<0,05) соответственно.

Отмечены статистически значимые (p<0,05) положительные корреляционные взаимосвязи между продолжительностью течения ЯБ и уровнями биоаминов в структурах СОЖ. Так, коэффициенты корреляции между длительностью болезни и уровнем серотонина в энтерохромаффинных клетках, макрофагах, железистом эпителии, соединительной ткани и межклеточном пространстве составили 0,69 (p<0,01); 0,64 (p<0,05); 0,52 (p<0,05); 0,49 (p<0,05); 0,38 (p<0,05) соответственно. Одновременно с этим зависимость между длительностью ЯБ и уровнем **гистамина** в эндокринных клетках, макрофагах, железистом эпителии, соединительной ткани,

межклеточном пространстве была достоверной [ $r=0,59$  ( $p<0,01$ );  $0,54$  ( $p<0,01$ );  $0,49$  ( $p<0,01$ );  $0,37$  ( $p<0,05$ );  $0,35$  ( $p<0,05$ )]. Коэффициенты корреляции, определяющие взаимосвязь длительности болезни и уровня **катехоламинов** в энтерохромаффинных клетках, макрофагах, железистом эпителии, соединительной ткани и межклеточном пространстве составляли  $0,57$  ( $p<0,05$ );  $0,51$  ( $p<0,01$ );  $0,48$  ( $p<0,01$ );  $0,46$  ( $p<0,01$ );  $0,42$  ( $p<0,05$ ) соответственно.

Установлена зависимость уровня рН желудочного содержимого и степени инфицированности слизистой Нр от уровней биоаминов в структурах СОЖ у больных ХГ и ЯБ.

Параллельное изучение иммунного статуса показало, что при обострении ХГ и ЯБ отмечено снижение количества CD3, CD4, увеличение количества CD8 – при ХГ и снижение этого показателя при ЯБ соответственно. Одновременно с этим отмечено повышение уровня CD72 и ЦИК (последний – у пациентов ЯБЖ), иммуноглобулинов классов А, М, G, одновременное снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов (табл.3)

Таблица 3

**Показатели иммунитета у здоровых и больных язвенной болезнью (M ± m)**

| Показатели                   | Группа обследованных |                           |
|------------------------------|----------------------|---------------------------|
|                              | Здоровые             | Больные язвенной болезнью |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ г/л | 5,88±0,21            | 6,57±0,3                  |
| Лимфоциты, %                 | 33,9±1,3             | 34,4±0,4                  |
| CD3, %                       | 55,6±1,9             | 37,6±0,5*                 |
| CD4, %                       | 35,3±2,7             | 17,9±0,2*                 |
| CD8, %                       | 23,3±0,9             | 16,3±0,6*                 |
| CD72, %                      | 25,8±1,2             | 44,5±0,6*                 |
| IgA, г/л                     | 1,9±0,08             | 3,55±0,05**               |
| IgM, г/л                     | 1,15±0,06            | 4,76±0,07**               |
| IgG, г/л                     | 11,2±0,5             | 15,9±0,06**               |
| ЦИК, ед.                     | 21,3±0,6             | 45,4±0,3*                 |
| ФА, %                        | 68,2±0,4             | 42,5±0,06*                |
| ФИ, %                        | 7,9±1,1              | 4,8±0,8*                  |

Примечание. \* ( $p<0,05$ ), \*\* ( $p<0,01$ ) - достоверность различий средних показателей у больных и здоровых.

Различия в иммунологических показателях у больных зависели от возраста пациентов. Установлено достоверное ( $p<0,05$ ) уменьшение CD3, CD4 у больных старше 20 лет, а у больных ЯБ - старше 40 лет, параллельно этому показано увеличение уровня CD8 при ХГ и соответственно уменьшение этого показателя - при ЯБ в аналогичных возрастных группах. Выявлено увеличение CD72, уровней иммуноглобулинов А, М, G у больных ЯБ старше 40 лет, а у больных ХГ – старше 20 лет, а также снижение показателей активности фагоцитоза нейтрофилов.

Установлена статистически значимая линейная зависимость длительности ХГ от уровня CD3 [ $r = - 0,45$  ( $p<0,05$ )], CD4 [ $r = - 0,43$  ( $p<0,05$ )], CD8 [ $r = 0,41$  ( $p<0,05$ )], CD72 [ $r = 0,44$  ( $p<0,05$ )], IgA [ $r = 0,48$  ( $p<0,05$ )], IgM [ $r = 0,48$  ( $p<0,05$ )], IgG [ $r = 0,42$  ( $p<0,05$ )]. Выявлена также корреляционная зависимость ( $p<0,05$ ) длительности болезни и показателей активности фагоцитоза нейтрофилов ( $r = 0,41$  ( $p<0,05$ ) и  $0,42$  ( $p<0,05$ ) соответственно.

У больных ЯБ установлена статистически значимая линейная зависимость длительности болезни от уровня CD3 [ $r = - 0,52$  ( $p<0,05$ )], CD4 [ $r = - 0,51$  ( $p<0,05$ )],

CD8 [ $r = -0,54$  ( $p < 0,05$ )], CD72 [ $r = 0,56$  ( $p < 0,05$ )], IgA [ $r = 0,59$  ( $p < 0,05$ )], IgM [ $r = 0,57$  ( $p < 0,05$ )], IgG [ $r = 0,51$  ( $p < 0,05$ )], показателей активности фагоцитоза нейтрофилов [ $r = 0,49$  ( $p < 0,05$ ) и  $0,46$  ( $p < 0,05$ ) соответственно] и уровня ЦИК [ $r = 0,46$  ( $p < 0,05$ )].

В результате проведенных исследований у больных ХГ и ЯБ получены сведения о зависимости отклонения иммунологических показателей от уровня рН в желудке и степени инфицированности слизистой оболочки Нр, имеющие однотипную динамику.

Установлена зависимость степени желудочной секреции от изменения иммунологических показателей при ХГ. Статистически значимые взаимосвязи ( $p < 0,05$ ) установлены между уровнем рН и уровнем IgA, М, G ( $r = 0,34$ ;  $0,36$ ;  $0,33$ ), между уровнем рН и уровнем CD4 [ $r = 0,36$  ( $p < 0,05$ )].

У больных ЯБ установлены статистически значимые взаимосвязи ( $p < 0,05$ ) между уровнем рН и уровнем IgA, М, G [ $r = 0,42$  ( $p < 0,05$ );  $0,48$  ( $p < 0,05$ );  $0,41$  ( $p < 0,05$ )], между уровнем рН и уровнем CD4 [ $r = 0,49$  ( $p < 0,05$ )].

Эффективность различных методов лечения оценивали по клинико-эндоскопическим, морфологическим, гистохимическим данным и по динамике иммунологических показателей крови.

На фоне проводимого стандартного лечения (без озонотерапии) у 98 (66,2%) больных ХГ сравняемой группы к 3-4 дню лечения уменьшились болевой синдром и диспепсические расстройства, улучшились сон и общее самочувствие. У остальных пациентов (50 чел.) позитивная динамика болевого и диспепсического синдромов была менее выраженной. В частности, у 19 человек отмечено появление тошноты и позывов на рвоту, у 4 пациентов констатирована диарея на фоне дисбактериоза на 5-6 день лечения. Отсутствие отчетливого положительного эффекта было связано с развитием осложнений, вызванных приемом метронидазола и кларитромицина, в связи с чем 19 пациенты сравняемой группы антибактериальное лечение прекратили. В среднем в течение 16-18 дней наблюдалась положительная динамика клинических и лабораторно-инструментальных показателей у больных сравняемой группы. У 47 пациентов (31,8 %) эффект от лечения был расценен как удовлетворительный, поскольку он наступал позже в среднем на 7-8 дней и сопровождался побочными эффектами.

В основной группе пациентов ХГ, после второго-третьего сеанса озонотерапии отмечалось снижение выраженности болевого синдрома у 127 (85,8 %), после 4-5-го сеанса у всех больных значительно уменьшились интенсивность боли и диспепсические расстройства. После 9-10 сеансов лечения клинические проявления исчезали полностью. В процессе лечения (стандартного и стандартного с озонотерапией) отмечена тенденция к снижению кислотообразовательной функции желудка у 162 (81,8 %) больных. Существенное повышение рН желудочного содержимого (по показателям интрагастральной рН-метрии) выявлено у больных, получавших комплексное лечение и озонотерапию, в сравнении с аналогичными показателями у больных, получавших только стандартное лечение ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов, имевших высокие значения рН до лечения, установлена лишь тенденция к снижению данного показателя и в основной, и в сравниваемой группах больных ХГ.

Результаты гистологического исследования биоптатов после лечения выглядели следующим образом. Инфицирование Нр СОЖ слабой (+) степени выявлено у 68 (45,9 %) больных сравняемой группы и у 24 (16,2 %) больных основной группы. Обсеменение средней (2+) степени и интенсивное (3+) обсеменение сохранялось у 9 (6,1 %) из 148 больных основной группы, а также у 18

(12,2 %) больных ХГ сравниваемой группы. У этих же больных уреазный тест был положительным в течение 1 часа.

У 137 (92,6 %) пациентов, лечившихся при помощи ОТ, восстановление гистологической структуры слизистой оболочки желудка наступило за  $24,9 \pm 1,2$  дня, что соответствовало средней продолжительности лечения. В то же время у пациентов ХГ сравниваемой группы, получавших только стандартное лечение, выявлено лишь уменьшение воспалительных и дистрофических изменений в слизистой оболочке желудка в среднем за  $16,8 \pm 1,4$  дня. Полная регрессия клинико-эндоскопической картины болезни установлена через  $29,4 \pm 1,6$  дня.

Стандартная терапия у 114 (70,4%) больных ЯБ сравниваемой группы к 3-4 дню лечения способствовала уменьшению болевого синдрома и диспепсических расстройств. У 16 (9,9%) чел. установлен ряд побочных эффектов в виде тошноты и рвоты, обусловленных антибактериальной терапией. У 7 (4,3%) пациентов отмечены явления дисбактериоза на 5-6 день лечения. В связи с этим 23 (14,2%) пациента сравниваемой группы антибактериальное лечение прекратили. В среднем в течение 28-30 дней наблюдалась положительная динамика клинических и лабораторно-инструментальных показателей у больных ЯБ сравниваемой группы. У 61 пациента (37,7 %) эффект от лечения был расценен как удовлетворительный, поскольку он наступал позже в среднем на 7-8 дней и сопровождался побочными эффектами.

В группе пациентов ЯБ, получавших ОТ, отмечено уменьшение интенсивности боли и диспепсических расстройств у 143 (88,3 %) больных после 4-5-го сеанса, после 9-10 сеансов лечения клинические проявления исчезали полностью у всех пациентов.

В процессе лечения (стандартного и стандартного с ОТ) отмечена нормализация кислотообразовательной функции желудка у 51 (31,5%) пациента в возрасте до 40 лет, которые имели повышенные значения рН до лечения. У остальных 111 чел. установлено лишь некоторое снижение базального рН до 3,1-3,2. Однако существенная тенденция к снижению рН желудочного содержимого наблюдалась у больных ЯБЖ, получавших комплексное лечение и ОТ.

Антихеликобактерный эффект в лечении достигнут и в основной, и в сравниваемой группах пациентов. Инфицирование Нр СОЖ слабой степени выявлено у 73 (45,1%) больных сравниваемой группы и у 36 (22,2%) больных основной группы. Обсеменение средней степени и интенсивное обсеменение сохранялось у 11 (6,8%) из 162 больных основной группы, а также у 24 (14,8%) больных сравниваемой группы. У этих же больных уреазный тест был положительным в течение 1 часа.

У больных, получавших стандартную противоязвенную терапию, по данным эндоскопии было самым низким количество заживления язв - 42 (25,9%) чел. У 26 (16,1%) пациентов ЯБЖ сравниваемой группы эндоскопическое заключение не подтверждено морфологом. У остальных 94 (58,1%) пациентов этой группы заживление язв шло путем эпителизации или образования нежного рубца из грануляционной ткани. Полное заживление язв происходило в среднем за  $32,4 \pm 1,2$  дня ( $p < 0,05$ ).

У больных ЯБ, получавших ОТ в комплексе со стандартным, эндоскопические и гистологические данные полностью совпадали. Заживление язв в основной группе констатировано в среднем за  $24,9 \pm 1,3$  дня ( $p < 0,05$ ), что на  $8,5 \pm 0,7$  дней меньше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с длительностью заживления в сравниваемой группе.

По данным контрольной гастродуоденоскопии, проведенной через 24-25 дней, полное заживление язвенного дефекта наблюдалось у 143 (88,3%) больных основной группы, неполное - у 18 (11,1%) человек, у 22 (13,6%) пациентов сравниваемой группы зарегистрировано лишь уменьшение язвенного дефекта в те же сроки

проведения гастродуоденоскопии. Заживление язвенного дефекта у 112 (69,1%) больных сравняваемой группы произошло через 29-30 дней, а у остальных 50 (30,9%) больных полное заживление язвы отмечено лишь к концу 6-й недели. Заживление язвенного дефекта в основной группе происходило путем эпителизации без рубцевания (по слизистому типу) и видимой деформации стенки органа, что является особенностью ОТ язвенных дефектов в желудке. В сравняваемой группе у всех больных эпителизация шла от краев к центру с последующим образованием рубца, но без деформации, а при наличии деформации стенки органа до начала лечения не наблюдалось ее прогрессирования.

В конце курса лечения всем больным проведено повторное исследование уровней биогенных аминов в слизистой оболочке желудка и показателей иммунитета. Снижение уровня серотонина в энтерохромаффинных клетках, уровня гистамина в эндокринных клетках, уровня серотонина и гистамина в макрофагах, железистом эпителии, сосудах, соединительной ткани и межклеточном пространстве сопровождалось увеличением содержания катехоламинов во всех структурах слизистой оболочки желудка, имевших однонаправленную динамику во всех группах пациентов (табл.4,5,6,7).

Таблица 4

**Уровни биоаминов (в усл. ед.) в структурах  
слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом сравняваемой  
группы (M ± m)**

| Группа обследованных             | Биогенные Амины | Структуры                 |                    |            |                     |                      |                           |
|----------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
|                                  |                 | энтерохромаффинные клетки | эндокринные клетки | макрофаги  | железистый эпителий | соединительная ткань | межклеточное пространство |
| Больные ХГ до лечения (n=148)    | Серотонин       | 42,2±1,3                  | -                  | 35,6±0,7   | 30,2±1,3            | 28,6±0,9             | 26,8±1,1                  |
|                                  | Гистамин        | -                         | 47,5±1,2           | 41,4±0,9   | 44,6±1,1            | 41,9±1,1             | 38,2±1,3                  |
|                                  | Катехоламины    | 58,4±1,2                  | -                  | 55,5±1,5   | 51,7±1,4            | 50,6±1,5             | 44,9±1,4                  |
| Больные ХГ после лечения (n=148) | Серотонин       | 31,1±0,2*                 | -                  | 28,4±0,2*  | 22,2±0,9*           | 21,8±0,6*            | 20±0,8*                   |
|                                  | Гистамин        | -                         | 30,6±0,9**         | 32,3±0,6** | 33,3±0,8*           | 24,4±1,3**           | 25,1±0,7*                 |
|                                  | Катехоламины    | 64,5±0,8**                | -                  | 63,9±1,2*  | 62,4±1,2*           | 66,3±1,1**           | 58,3±1,2*                 |

Примечание. \*(p<0,05), \*\* (p<0,01) - достоверность различий средних величин у больных хроническим гастритом до и после лечения.

Таблица 5

**Уровни биоаминов (в усл. ед.) в структурах слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом основной группы (M ± m)**

| Группа обследованных             | Биогенные Амины | Структуры                 |                    |            |                     |                      |                           |
|----------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
|                                  |                 | энтерохромаффинные клетки | эндокринные клетки | макрофаги  | железистый эпителий | соединительная ткань | межклеточное пространство |
| Больные ХГ до лечения (n=148)    | Серотонин       | 44,1±0,8                  | -                  | 37,7±0,6   | 31,9±0,9            | 28,8±1,3             | 27,2±0,5                  |
|                                  | Гистамин        | -                         | 48,9±1,2           | 43,1±0,7   | 45,9±1,2            | 42,2±0,7             | 39,5±0,9                  |
|                                  | Катехоламины    | 58,9±1,1                  | -                  | 54,8±1,1   | 50,2±0,8            | 49,9 ± 1,4           | 46,3±1,3                  |
| Больные ХГ после лечения (n=148) | Серотонин       | 24,9±0,5*                 | -                  | 21,1±0,3*  | 18,9±0,3*           | 19,5±0,3*            | 14,5±0,4*                 |
|                                  | Гистамин        | -                         | 26,2±0,9**         | 25,1±0,2** | 29,9±0,7**          | 17,8±0,6*            | 19,3±0,2*                 |
|                                  | Катехоламины    | 71,6±0,3**                | -                  | 69,8±1,3** | 69,2±1,1*           | 70,3±0,8**           | 69,9±0,9*                 |

Примечание. Одна звездочка (p<0,05), две звездочки (p<0,01) - достоверность различий средних величин у больных хроническим гастритом до и после лечения.

Таблица 6

**Уровни биоаминов (в усл. ед.) в структурах слизистой оболочки желудка у больных язвенной болезнью сравниваемой группы (M ± m)**

| Группа обследованных                            | Биогенные амины | Структуры                 |                    |            |                     |                      |                           |
|---|-----------------|---------------------------|--------------------|------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
|   |                 | энтерохромаффинные клетки | эндокринные клетки | макрофаги  | железистый эпителий | соединительная ткань | Межклеточное пространство |
| Больные язвенной болезнью до лечения (n=162)    | Серотонин       | 52,2±1,4                  | -                  | 45,6±0,6   | 40,2±1,2            | 38,6±0,7             | 36,8±0,9                  |
|   | Гистамин        | -                         | 57,5±1,1           | 51,4±0,7   | 54,6±1,3            | 51,9±1,2             | 48,2±1,2                  |
|   | Катехоламины    | 68,4±1,3                  | -                  | 65,5±1,3   | 61,7±1,5            | 60,6±1,6             | 54,9±1,5                  |
| Больные язвенной болезнью после лечения (n=162) | Серотонин       | 41,1±0,3*                 | -                  | 38,4±0,3*  | 32,2±0,8*           | 31,8±0,7*            | 30,4±0,7*                 |
|   | Гистамин        | -                         | 40,6±0,7**         | 42,3±0,7** | 43,3±0,9*           | 34,4±1,2**           | 35,1±0,8*                 |
|   | Катехоламины    | 74,5±0,7**                | -                  | 73,9±1,4*  | 72,4±1,4*           | 76,3±1,1**           | 68,3±1,1*                 |

Примечание. \* (p<0,05), \*\* (p<0,01) - достоверность различий средних величин у больных до и после лечения.

**Уровни биоаминов (в усл. ед.) в структурах слизистой оболочки желудка у больных язвенной болезнью основной группы (M ± m)**

| Группа обследованных                            | Биогенные Амины | Структуры                 |                    |            |                     |                      |                           |
|---|-----------------|---------------------------|--------------------|------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
|   |                 | энтерохромаффинные клетки | эндокринные клетки | макрофаги  | железистый эпителий | соединительная ткань | межклеточное пространство |
| Больные язвенной болезнью до лечения (n=162)    | Серотонин       | 54,1±0,7                  | -                  | 47,7±0,5   | 41,9±0,8            | 38,8±1,2             | 37,2±0,6                  |
|   | Гистамин        | -                         | 48,9±1,2           | 53,1±0,6   | 55,9±1,3            | 52,2±0,9             | 44,5±0,8                  |
|   | Катехоламины    | 68,9±1,2                  | -                  | 64,8±1,3   | 60,2±0,7            | 59,9 ± 1,3           | 55,3±1,4                  |
| Больные язвенной болезнью после лечения (n=162) | Серотонин       | 34,9±0,6*                 | -                  | 31,1±0,4*  | 28,9±0,5*           | 29,5±0,5*            | 22,5±0,6*                 |
|   | Гистамин        | -                         | 36,2±0,8**         | 35,1±0,5** | 39,9±0,8**          | 27,8±0,8*            | 22,3±0,4*                 |
|   | Катехоламины    | 81,6±0,2**                | -                  | 79,8±1,4** | 79,2±1,4*           | 80,3±1,1**           | 79,9±0,8*                 |

Примечание.\* (p<0,05), \*\* (p<0,01) - достоверность различий средних величин у больных до и после лечения.

Применение ОТ в комплексном лечении больных ХГ и ЯБ оказывало более быстрое, чем стандартное лечение, влияние на показатели иммунитета. Повышение уровня CD3, CD4 и параллельное снижение CD8 при ХГ или увеличение этого показателя при ЯБ, увеличение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение количества CD72, иммуноглобулинов А, М, G происходило в среднем за 24-25 дней в основной группе пациентов ХГ и за 30-32 дня у пациентов ЯБ на фоне озонотерапии и примерно в течение месяца у пациентов сравниваемых групп (табл. 8,9,10,11)

Таблица 8

**Показатели иммунитета у больных ХГ сравниваемой группы в различные сроки наблюдения (M±m)**

| Показатели                     | Больные хроническим гастритом до лечения | Через 24-25 дней | Через 28-30 дней |
|--------------------------------|--|------------------|------------------|
| Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> /л | 6,56 ± 0,1                               | 6,12 ± 0,12      | 6,22 ± 0,4       |
| Лимфоциты, %                   | 34,1 ± 0,4                               | 34,8 ± 0,4       | 33,8 ± 0,3       |
| CD3, %                         | 49,9 ± 0,5                               | 50,4 ± 0,7       | 56,8 ± 1,1**     |
| CD4, %                         | 22,9 ± 0,09                              | 22,6 ± 0,4       | 35,6 ± 1,4*      |
| CD8, %                         | 24,8 ± 0,6                               | 24,5 ± 0,4       | 23,1 ± 1,1*      |
| CD72, %                        | 31,6 ± 0,5                               | 31,4 ± 0,3       | 25,2 ± 1,1**     |
| IgA, г/л                       | 3,49 ± 0,09                              | 3,45 ± 0,07      | 1,91 ± 0,09**    |
| IgM, г/л                       | 2,61 ± 0,03                              | 2,60 ± 0,04      | 1,17 ± 0,07**    |
| IgG, г/л                       | 13,2 ± 0,04                              | 13,1 ± 0,05      | 11,1 ± 0,2*      |
| ЦИК, ед.                       | 21,9 ± 0,09                              | 21,7 ± 0,03      | 21,2 ± 0,08      |
| ФА, %                          | 60,8 ± 0,03                              | 61,5 ± 0,04      | 67,9 ± 0,09**    |
| ФИ, %                          | 5,1 ± 0,2                                | 5,6 ± 0,5        | 7,8 ± 0,7**      |

Примечание. \* (p<0,05), \*\* (p<0,01) - достоверность различий средних показателей у больных хроническим гастритом до и после лечения.

Таблица 9

**Показатели иммунитета у больных ХГ основной группы в различные сроки (M ± m)**

| Показатели                   | Больные хроническим гастритом до лечения | Через 24-25 дней | Через 28-30 дней |
|------------------------------|--|------------------|------------------|
| Лейкоциты, $\times 10^9$ г/л | 6,44 ± 0,3                               | 6,36 ± 0,2       | 6,45 ± 0,3       |
| Лимфоциты, %                 | 34,5 ± 0,2                               | 34,4 ± 0,09      | 34,1 ± 0,08      |
| CD3, %                       | 48,7 ± 0,3                               | 55,4 ± 1,1**     | 55,5 ± 1,3**     |
| CD4, %                       | 22,5 ± 0,09*                             | 34,9 ± 1,4*      | 35,2 ± 1,1*      |
| CD8, %                       | 24,9 ± 0,3*                              | 23,2 ± 0,4**     | 23,2 ± 0,2**     |
| CD72, %                      | 30,9 ± 0,2*                              | 25,9 ± 0,3*      | 25,9 ± 0,4**     |
| IgA, г/л                     | 3,50 ± 0,6**                             | 1,96 ± 0,07**    | 1,98 ± 0,09**    |
| IgM, г/л                     | 2,62 ± 0,2**                             | 1,16 ± 0,04**    | 1,14 ± 0,03**    |
| IgG, г/л                     | 13,19 ± 0,09**                           | 11,4 ± 0,09**    | 11,4 ± 0,02**    |
| ЦИК, ед.                     | 21,9 ± 0,2                               | 21,2 ± 0,4       | 21,4 ± 0,09      |
| ФА, %                        | 61,9 ± 0,3*                              | 67,9 ± 0,6*      | 68,5 ± 0,2**     |
| ФИ, %                        | 5,2 ± 0,6*                               | 8,1 ± 0,6**      | 7,8 ± 0,5**      |

Примечание. \* (p<0,05), \*\* (p<0,01) - достоверность различий средних показателей у больных хроническим гастритом до и после лечения.

Таблица 10

**Показатели иммунитета у больных ЯБЖ сравняваемой группы в различные сроки наблюдения (M ± m)**

| Показатели                   | Больные ЯБ до лечения | Через 24-25 дней после лечения | Через 30-32 дня после лечения |
|------------------------------|-----------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Лейкоциты, $\times 10^9$ г/л | 6,56 ± 0,2            | 6,52 ± 0,14                    | 6,22 ± 0,3                    |
| Лимфоциты, %                 | 34,7 ± 0,5            | 34,8 ± 0,5                     | 33,7 ± 0,2                    |
| CD3, %                       | 46,7 ± 0,6            | 49,4 ± 0,6                     | 56,7 ± 1,2**                  |
| CD4, %                       | 21,9 ± 0,07           | 22,6 ± 0,5                     | 35,9 ± 1,3*                   |
| CD8, %                       | 25,8 ± 0,7            | 24,5 ± 0,3                     | 23,1 ± 1,2*                   |
| CD72, %                      | 32,6 ± 0,4            | 32,4 ± 0,2                     | 25,4 ± 0,9**                  |
| IgA, г/л                     | 3,59 ± 0,07           | 3,55 ± 0,07                    | 1,89 ± 0,07**                 |
| IgM, г/л                     | 2,79 ± 0,04           | 2,74 ± 0,03                    | 1,15 ± 0,06**                 |
| IgG, г/л                     | 13,8 ± 0,06           | 13,6 ± 0,06                    | 11,8 ± 0,3*                   |
| ЦИК, ед.                     | 33,9 ± 0,07           | 33,7 ± 0,05                    | 21,6 ± 0,06                   |
| ФА, %                        | 61,8 ± 0,04           | 61,5 ± 0,07                    | 66,9 ± 0,07**                 |
| ФИ, %                        | 4,9 ± 0,5             | 4,6 ± 0,7                      | 7,6 ± 0,9**                   |

Примечание. \* (p<0,05), \*\* (p<0,01) - достоверность различий средних показателей у больных до и после лечения.

**Показатели иммунитета у больных ЯБЖ основной группы  
в различные сроки наблюдения (M ± m)**

| Показатели                   | Больные ЯБ<br>до лечения | Через 24-25 дней<br>после лечения | Через<br>30-32 дня<br>после лечения |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Лейкоциты, $\times 10^9$ г/л | 6,44 ± 0,3               | 6,46 ± 0,3                        | 6,45 ± 0,5                          |
| Лимфоциты, %                 | 34,5 ± 0,3               | 34,4 ± 0,09                       | 34,0 ± 0,07                         |
| (CD3, %                      | 46,7 ± 0,4               | 55,4 ± 1,1**                      | 55,4 ± 1,2**                        |
| CD4, %                       | 21,5 ± 0,07*             | 35,9 ± 1,2*                       | 35,2 ± 1,4*                         |
| CD8, %                       | 25,9 ± 0,4*              | 23,2 ± 0,6**                      | 23,2 ± 0,4**                        |
| CD72, %                      | 32,9 ± 0,5*              | 25,7 ± 0,6*                       | 25,6 ± 0,3**                        |
| IgA, г/л                     | 3,56 ± 0,7**             | 1,92 ± 0,04**                     | 1,94 ± 0,07**                       |
| IgM, г/л                     | 2,75 ± 0,4**             | 1,15 ± 0,03**                     | 1,16 ± 0,05**                       |
| IgG, г/л                     | 13,6 ± 0,07**            | 11,1 ± 0,07**                     | 11,2 ± 0,04**                       |
| ЦИК, ед.                     | 33,9 ± 0,6               | 21,4 ± 0,5                        | 21,6 ± 0,07                         |
| ФА, %                        | 61,9 ± 0,5*              | 68,9 ± 0,5*                       | 68,7 ± 0,4**                        |
| ФИ, %                        | 4,8 ± 0,6*               | 7,8 ± 0,7**                       | 7,6 ± 0,4**                         |

Примечание. \* ( $p < 0,05$ ), \*\* ( $p < 0,01$ ) - достоверность различий средних показателей у больных до и после лечения.

Установлена достоверная взаимосвязь отклонения иммунологических показателей и уровней биоаминов в структурах слизистой оболочки желудка у больных ХГ и ЯБ. Показана обратная зависимость между количеством CD3, CD4, уменьшением показателей активности фагоцитоза нейтрофилов и уровнями гистамина, серотонина и катехоламинов в эндокринных и энтерохромаффинных клетках, макрофагах и железистом эпителии, соединительной ткани и межклеточном пространстве. Изменению количества CD8, CD72, иммуноглобулинов классов А, М, G соответствовало одновременное увеличение уровня гистамина, серотонина и катехоламинов во всех структурах слизистой оболочки желудка.

Проведенное комплексное лечение с применением ОТ приводило к нормализации иммунологических нарушений и изменению уровней биоаминов в структурах слизистой оболочки желудка. Это, в свою очередь, нашло отражение в изменении характера корреляционных взаимоотношений между названными показателями. Нормализация уровня CD3, CD4, CD8 и показателей фагоцитоза нейтрофилов сопровождалась уменьшением уровней гистамина и серотонина в эндокринных, энтерохромаффинных клетках, макрофагах и железистом эпителии, соединительной ткани и межклеточном пространстве (коэффициенты корреляции уменьшались, связь становилась менее жесткой). Увеличение уровня катехоламинов в структурах слизистой оболочки желудка происходило параллельно с уменьшением или снижением количества CD8, CD72 и одновременно со снижением уровней иммуноглобулинов А, М, G.

Для того, чтобы оценить пролонгированные эффекты ОТ и понять механизмы этого, нами проанализированы отдаленные результаты лечения. Они прослежены в сроки от 3 месяцев до 3-х лет после лечения ХГ и ЯБ. Результаты трехлетнего проспективного наблюдения показали, что в целом инфузионная ОТ благоприятным образом влияет на течение ХГ и ЯБ. Показано, что ОТ уменьшает частоту обострений ХГ и ЯБ, способствует санации слизистой желудка от Нр, обладает пролонгированным иммуномодулирующим действием, препятствует

язвообразованию.

Для решения вопроса о критериях прогноза язвообразования пациенты ХГ были разделены на две группы: больные хроническим гастритом без последующего исхода в ЯБ (группа без риска ЯБ) и больные с исходом хронического гастрита в язву (группа с риском ЯБ). Больные хроническим гастритом с исходом в ЯБ получали комплексное лечение и озонотерапию по указанной ранее методике. Морфологическое исследование показало, что для гастрита с риском ЯБ закономерны изменения СОЖ в виде поверхностного гастрита ( $p < 0,05$ ). Для гастрита без риска язвообразования характерно поражение антрального отдела с преобладанием диффузной и атрофической форм ( $p < 0,05$ ). Полученные данные позволяют предполагать, что язвотенезис определяется не только степенью тяжести морфологических изменений слизистой оболочки желудка, но, возможно, имеет значение их локализация.

Роль инфекционного фактора в исходе гастрита неоднозначна. Инфицирование Нр выявлено у всех 24 больных из группы риска и у 54 ( $81,8 \pm 4\%$ ) из 66 больных без риска ЯБ ( $p < 0,05$ ). Очевидно Нр способствует развитию поражения слизистой антрального отдела, но течение и исход хронического гастрита определяются степенью обсемененности слизистой: интенсивное обсеменение (+++) выявлено у всех больных группы риска и только у 12 ( $18 \pm 5\%$ ) из 66 больных без риска ЯБ ( $p < 0,01$ ), т.е. язвотенезисное действие бактерий проявляется лишь при значительной концентрации их. Возможно, имеются разные штаммы Нр-язвотенезисные и неязвотенезисные (Аруин Л.И. и соавт., 1991).

Установлено, что у больных хроническим гастритом имеется повышение уровней гистамина, серотонина и катехоламинов в различных структурах слизистой оболочки желудка. У больных гастритом с риском ЯБ изменение уровней биоаминов в СОЖ выражено в большей степени, чем у больных без риска ЯБ, что подтверждено подсчетом критерия хи-квадрат (при  $p < 0,05$ ).

Таким образом, наиболее значимыми критериями диагностики предязвотенезисного состояния являются: характерная локализация с соответствующими морфологическими изменениями СОЖ (поверхностный гастрит антрального отдела), повышение базальной и в значительной степени стимулированной рН; степень инфицирования (обсемененности) Нр; более выраженные изменения уровня биогенных аминов в СОЖ и в показателях иммунитета.

Итак, однонаправленная динамика уровней биоаминов в СОЖ в совокупности с однотипной динамикой иммунологических показателей свидетельствует о единых патогенетических механизмах формирования ХГ и ЯБ и одновременно является критерием эффективности различных методов лечения данных заболеваний.

Таким образом, краткий итог выполненной работы сводится к следующему:

1. Впервые с помощью люминесцентно-гистохимических методов доказано значение высоких уровней гистамина, серотонина и катехоламинов в структурах слизистой оболочки желудка в патогенезе ХГ и ЯБ. Показана роль взаимосвязи изменения уровней биогенных аминов структур слизистой оболочки желудка и динамики некоторых показателей иммунитета в механизме развития и формирования ХГ и ЯБ.

2. Динамика уровней гистамина, серотонина, катехоламинов структур слизистой оболочки желудка во взаимосвязи с динамикой показателей иммунитета, уровнем иммуноглобулинов классов А, М, G, показателями фагоцитарной активности нейтрофилов и уровнем ЦИК является дополнительным

критерием активности патологического процесса и оценки эффективности различных методов лечения ХГ и ЯБ.

3. Клиническая эффективность лечения ХГ и ЯБ повышается при включении в лечебный комплекс инфузионной ОТ.

4. Разработаны дополнительные критерии язвообразования:

а) наличие поверхностного гастрита антрального отдела желудка с высокой степенью инфицирования *Helicobacter pylori*;

б) гиперсекреция (в большей степени стимулированный рН);

в) высокие уровни гистамина, серотонина и катехоламинов в структурах слизистой оболочки желудка;

г) изменения иммунологических показателей: снижение уровней CD3, CD4, показателей активности фагоцитоза нейтрофилов, увеличение уровней CD8, CD72, иммуноглобулинов А, М, G, тенденция к увеличению циркулирующих иммунных комплексов.

## ВЫВОДЫ

1. Обострение хронического гастрита и язвенной болезни желудка сопровождается однонаправленным повышением уровней биоаминов: гистамина, серотонина, катехоламинов в структурах слизистой оболочки желудка. Зависимость уровней биоаминов от фазы и продолжительности болезни, изменения показателей желудочной секреции и степени инфицированности слизистой *Helicobacter pylori* отражает активность патологического процесса при хроническом гастрите и язвенной болезни желудка.

2. Изменение уровней гистамина, серотонина и катехоламинов структур слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите и язвенной болезни зависит от принадлежности к полу и возраста пациентов. У мужчин отмечено повышение уровня гистамина, а у женщин – повышение уровня серотонина и катехоламинов в слизистой оболочке желудка. Высокое содержание серотонина и катехоламинов установлено у пациентов с хроническим гастритом до 20 лет и у больных язвенной болезнью - до 40 лет соответственно.

3. При хроническом гастрите и язвенной болезни желудка зарегистрировано снижение количества CD3, CD4, показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, увеличение CD72, иммуноглобулинов А, М, G. Особенностью иммунного статуса при язвенной болезни является снижение уровня CD8 и увеличение циркулирующих иммунных комплексов. Различия в иммунологических показателях зависят от возраста пациентов, продолжительности болезни, степени инфицированности слизистой *Helicobacter pylori* и уровня рН в желудке.

4. Существенную роль в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни имеет достоверная корреляция (прямая и обратная) между отклонением иммунологических показателей и уровнями биоаминов в слизистой оболочке желудка.

5. Озонотерапия является патогенетическим компонентом комплексного лечения больных хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка. В основе благоприятной динамики клинической картины заболевания лежит улучшение показателей уровней биоаминов в слизистой оболочке желудка и показателей иммунологического статуса.

6. Критериями диагностики предъязвенного состояния при хроническом гастрите являются: наличие поверхностного гастрита в антральном отделе желудка с высокой степенью инфицирования хеликобактером пилори; гиперсекреция в желудке;

повышение уровней биоаминов в структурах слизистой оболочки желудка более 60 усл.ед. и изменения в иммунологических показателях.

7. Однонаправленный характер изменения уровней биоаминов структур слизистой оболочки желудка и однотипные изменения в показателях иммунитета при хроническом гастрите и язвенной болезни желудка, а также корреляционные взаимосвязи между указанными показателями свидетельствуют об единых патогенетических механизмах развития хронических заболеваний желудка, что определяет соответствующий подход в лечебной тактике.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Отклонение уровней биоаминов: гистамина, серотонина, катехоламинов в структурах слизистой оболочки желудка параллельно с изменениями в иммунологических показателях рекомендуется использовать в качестве дополнительного критерия активности патологического процесса при хроническом гастрите и язвенной болезни желудка; динамическое исследование уровней биоаминов и вышеназванных показателей иммунитета в процессе лечения - для оценки его эффективности.
2. Для диагностики предъязвенного состояния при хроническом гастрите рекомендуется использовать следующие критерии:
  - а) наличие поверхностного гастрита антрального отдела желудка с высокой степенью инфицирования *Helicobacter pylori*;
  - б) гиперсекреция (в большей степени стимулированный рН);
  - в) высокие уровни гистамина, серотонина и катехоламинов в структурах слизистой оболочки желудка;
  - г) изменения иммунологических показателей: снижение уровней CD3, CD4, показателей активности фагоцитоза нейтрофилов, увеличение уровней CD8, CD72, иммуноглобулинов А, М, G, тенденция к увеличению циркулирующих иммунных комплексов.
3. Инфузионная озонотерапия рекомендуется в качестве дополнения к стандартному лечебному комплексу при хроническом гастрите и язвенной болезни желудка с целью повышения его эффективности, ускорения сроков лечения, профилактики обострений и пролонгирования клинко-лабораторной ремиссии, а также для коррекции биоаминных и иммунных нарушений.
4. В комплексном лечении больных хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка рекомендуется применять 10 процедур внутривенных капельных инфузий озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 1,5 мг/л.
5. Предлагаемый метод лечения больных хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка может быть использован в терапевтическом или гастроэнтерологическом отделениях.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Лечебная эндоскопия при заболеваниях верхнего отдела пищеварительного тракта / Н.Н. Митракова // Материалы научно-практической конференции. - Йошкар-Ола, 1994. - С. 95-96.
2. Опыт применения лазерного излучения в терапии язвенной болезни / Н.Н. Митракова // Материалы постоянно действующей междисциплинарной научной конференции: Вавиловские чтения. Диалог наук на рубеже XX-XXI веков и глобальные проблемы современности. - Йошкар-Ола, 1996.- С.265-266.
3. Применение волоконной оптики в медицине / Н.Н. Митракова // Материалы постоянно действующей междисциплинарной научной конференции: Вавиловские чтения. Диалог наук на рубеже XX-XXI веков и глобальные проблемы современности. - Йошкар-Ола, 1996.- С. 263-264.
4. Опыт применения эндоскопических методов в диагностике и лечении некоторых заболеваний внутренних органов / Н.Н. Митракова // Тезисы докладов к научно-практической конференции соискателей, врачей-интернов и студентов: Актуальные проблемы в клинике внутренних болезней. - Чебоксары, 1998. - С. 5-6.
5. Опыт эндоскопического лечения химических ожогов пищевода и желудка / Н.Н. Митракова, В.Е. Загайнов // Материалы постоянно действующей междисциплинарной научной конференции: Вавиловские чтения. Диалог наук на рубеже XX-XXI веков и глобальные проблемы современности. - Йошкар-Ола, 1998. – С.41.
6. Опыт применения лазерного излучения в бронхологии / Н.Н. Митракова // Материалы научно-практической конференции. - Чебоксары, 2002. - С. 29-30.
7. Эндоскопия пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки / Н.Н. Митракова // Методические рекомендации. - Йошкар-Ола, 2003. - 64 стр.
8. Эффективность озонотерапии в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка / Н.Н. Митракова // Материалы научно-практической конференции. – Чебоксары, 2005. - С. 33-35.
9. Предопухолевые состояния пищевода и желудка: тактика врача-эндоскописта / Н.Н. Митракова // Сборник научных трудов: Современные технологии в медицине. – Чебоксары, 2005. - С. 67-68.
10. Озонотерапия в лечении хронического гастрита / С.Н. Батраков, Н.Н. Митракова, Н.В. Журавлева // Нижегородский медицинский журнал. - Приложение. – 2005. – С. 104-105.
11. Инфузионная озонотерапия в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка / Е.Г. Артемьева, Н.Н. Митракова, Н.В. Журавлева // Нижегородский медицинский журнал. - Озонотерапия. - 2005.- С.103-104.
12. Оценка эффективности озонотерапии в лечении и профилактике хронического гастрита / Е.Г. Артемьева, Н.Н. Митракова // Материалы научно-практической конференции. - Чебоксары, 2005. – С.35-38.
13. Динамика уровней биоаминов слизистой оболочки желудка больных хроническим геликобактерным гастритом в процессе применения озонотерапии / Н.Н. Митракова, Ю.Н. Викторов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Казань, 2006. - С.163-164.
14. Озонотерапия и динамика уровней биоаминов слизистой желудка больных язвенной болезнью / Н.Н. Митракова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Казань, 2006. - С.164-166.
15. Применение озонотерапии в лечении больных язвенной болезнью желудка / Е.Г.

Артемьева, Ю.Н. Виктор, Н.Н. Митракова, А.В. Шувалов // Материалы научно-практической конференции. - Чебоксары, 2006. - С. 9-10.

16. Озонотерапия в комплексном лечении больных хроническим гастритом / Ю.Н. Виктор, Н.Н. Митракова, С.Н. Батраков, В.Н. Виктор. // Материалы научно-практической конференции. - Чебоксары, 2006. - С.18-19.

17. Клинико-патогенетические аспекты озонотерапии при хроническом хеликобактерном гастрите / Е.Г. Артемьева, Ю.Н. Виктор, Н.Н. Митракова // Общая реаниматология. – 2006. - том II, №4/1. – С. 236-238.

18. Озонотерапия в лечении хронического гастрита, ассоциированного с хеликобактер пилори / Н.Н. Митракова, С.Н. Батраков, Ю.Н. Виктор, В.Н. Виктор // Вестник физиотерапии и курортологии - 2006. - №5. - С. 101.

19. Влияние озона на уровень гистамина, серотонина и катехоламинов слизистой желудка при хроническом гастрите / Ю.Н. Виктор, Н.Н. Митракова, С.Н. Батраков, Е.Г. Артемьева // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2006. - №5. - С.100.

20. Влияние озонотерапии на уровень биоаминов слизистой желудка у больных хроническим хеликобактерным гастритом / Н.Н. Митракова, Ю.Н. Виктор, Е.В. Пеганова // Материалы IV Республиканской научно-практической конференции: Перспективные направления и новые технологии в здравоохранении. - Йошкар-Ола, 2006. – С. 76-77.

21. Роль биоаминов слизистой оболочки и иммунологических нарушений в развитии хронического гастрита и язвенной болезни желудка / Н.Н. Митракова, Е.В. Пеганова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. - том VIII, №5. – С. 31.

22. Корреляция уровней биоаминов слизистой оболочки и иммунологических нарушений в развитии хронического гастрита и язвенной болезни желудка / Н.Н. Митракова, Е.В. Пеганова // Материалы IV Республиканской научно-практической конференции: Перспективные направления и новые технологии в здравоохранении. - Йошкар-Ола, 2006. - С. 78-79.

23. Уровни биоаминов слизистой желудка больных хроническим хеликобактерным гастритом в процессе применения озонотерапии / Н.Н. Митракова, Ю.Н. Виктор // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. - том VIII, №5. – С. 31.

24. Озонотерапия в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких / Е.Г. Артемьева, Э.С. Гаврилова, Н.Н. Митракова // Материалы научно-практической конференции. - Чебоксары, 2006. - С. 17.

25. Эффективность озонотерапии в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка / Ю.Н. Виктор, Н.Н. Митракова // Общая реаниматология. – 2006. - том II, №4/1. – С. 230-233.

26. Роль биоаминов и методика их определения в слизистой оболочке желудка / Н.Н. Митракова // Материалы Российской научной конференции с международным участием. - Санкт-Петербург, 2007. - С. 98.

27. Эффективность озонотерапии в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / Ю.Н. Виктор, Н.Н. Митракова, А.В. Шувалов // Материалы республиканской научно-практической конференции: Актуальные вопросы семейной медицины. - Чебоксары, 2007. – С. 44-45.

28. Применение озонотерапии при заболеваниях внутренних органов / Е.Г. Артемьева, С.Н. Батраков, Ю.Н. Виктор, Л.П. Никитина, Н.Н. Митракова, А.Н. Овечкина // Материалы республиканской научно-практической конференции:

- Актуальные вопросы семейной медицины. - Чебоксары, 2007. – С. 6-7.
29. Оценка риска язвообразования при хроническом гастрите / Н.Н. Митракова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. - №30. - С. 104.
30. Биоаминные и иммунологические показатели в оценке степени активности процесса при хроническом гастрите / Н.Н. Митракова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. - №30. - С. 105.
31. Эффективность озонотерапии в лечении и профилактике некоторых заболеваний внутренних органов / Н.Н. Митракова, Е.Г. Артемьева, С.Н. Батраков // Материалы II республиканского съезда врачей общей практики. – Чебоксары, 2007. – С. 74-77.
32. Инфузионная озонотерапия в комплексном лечении и профилактике гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* / Н.Н. Митракова, Е.Г. Артемьева, С.Н. Батраков // Материалы II республиканского съезда врачей общей практики. – Чебоксары, 2007. – С. 81-84.
33. Динамика содержания биоаминов крови и тканей при внутренних заболеваниях на фоне применения озонотерапии / Е.Г. Артемьева, С.Н. Батраков, Ю.Н. Викторov, Н.Н. Митракова, А.Н. Овечкина // Казанский медицинский журнал. – 2007. – т. 88, №4. – С. 144-145.

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- ОТ - озонотерапия  
СОЖ – слизистая оболочка желудка  
ХГ – хронический гастрит  
ЯБ – язвенная болезнь  
Нр - *Helicobacter pylori*  
р — достоверность