

На правах рукописи

Долгушина Анастасия Ильинична

Хронические заболевания органов пищеварения в сочетании с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты у больных пожилого и старческого возраста
(клинико-иммунологическое исследование)

14.01.04 – внутренние болезни

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Челябинск - 2011

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней и в Научно-исследовательском институте иммунологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор

Шапошник Игорь Иосифович

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Волчегорский Илья Анатольевич

Официальные оппоненты:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Калев Олег Федорович

член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Медведева Ирина Васильевна

член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

Караулов Александр Викторович

Ведущее учреждение:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится _____ 2012 года в _____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.117.02 при ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития России по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития России.

Автореферат разослан «_____» _____ 2011 года

Ученый секретарь диссертационного Совета,
доктор медицинских наук, профессор

Тишевская Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время стремительно возрастают темпы старения населения. По результатам демографических исследований во многих странах доля лиц старше 60 лет составляет 21% от популяции, к 2050 году ожидается увеличение данного показателя до 33% (World Population Prospects, 2008). В структуре заболеваемости и смертности людей пожилого и старческого возраста значительное место занимают болезни органов пищеварения (Comparato G. et al., 2007; Malfertheiner P. et al. 2007; Pilotto A., Franceschi M., Maggi S. et al., 2010). В этой связи все большее значение приобретают гериатрические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта (Ивашкин В.Т., 2003; Salles N., 2007).

Влияние возраста на клинические проявления, прогноз и течение заболеваний пищеварительной системы многогранно и индивидуально. (Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., 2003). По мере старения организма возникают определенные структурные и функциональные изменения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые сами по себе не являются болезнью (Salles N., 2007). Однако данные изменения могут предрасполагать к развитию патологии при воздействии определенных факторов риска. Особенности функционирования иммунной системы в пожилом и старческом возрасте в значительной степени определяют течение гастроинтестинальной патологии у геронтологических больных (Трофимов А.В., 2009).

Важной проблемой людей пожилого и старческого является полиморбидность, которая рассматривается как сочетание нескольких параллельно текущих хронических заболеваний (Шамурова Ю.Ю., 2008). Наиболее часто у пациентов пожилого и старческого возраста болезни ЖКТ сочетаются с сердечно-сосудистой патологией, среди причин которой ведущее место отводится атеросклерозу (Лазебник Л.Б., 20063). На возможную патогенетическую связь хронических заболеваний ЖКТ и атеросклероза указывает общность многих факторов риска и механизмов развития. Возникающее вследствие патологии органов пищеварения нарушение кишечного микробиоценоза создает предпосылки к хронической активации иммунной системы (Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Савелов Н.А. и др., 2007), развитию оксидативного стресса. Это наряду с нарушением метаболизма и транспорта липидов может способствовать хроническому воспалению сосудистой стенки и развитию атеросклероза (Chávez-Sánchez L., Chávez-Rueda K., Legorreta-Naquet M.V. et al., 2010; Libby P., 2007). В этой связи особый интерес представляет изучение роли иммунных механизмов в развитии как патологии органов пищеварения, так и атеросклероза.

Несмотря на наблюдаемую в последние десятилетия тенденцию к увеличению распространенности атеросклеротических сосудистых поражений, вопросы, связанные с атеросклерозом брюшной аорты и ее непарных

висцеральных ветвей – чревного ствола, верхней и нижней брыжеечных артерий, остаются наименее изученными (Ойноткинова О.Ш., Немытин Ю.В., 2001; Zeller T., Rastan A., Sixt S., 2010). При этом по данным аутопсий у 75,5% больных, страдающих гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом церебральных артерий и сосудов нижних конечностей выявляется также атеросклероз в бассейне брюшной аорты (Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., 2003). Интерес к атеросклерозу брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями пищеварительной системы связан не только с высокой частотой данной патологии. Известно, что хронические циркуляторные расстройства в органах ЖКТ, возникающие при поражении непарных ветвей брюшной аорты, являются одной из причин возникновения и прогрессирования заболеваний пищеварительного тракта (Губергриц Н.Б., Голуб Е.Ю., 2010; Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Топорков А.С., 2010; Stamatakos M., Douzinas E., Stefanaki C., et al., 2009). Следует отметить, что в настоящее время наиболее изученной и разработанной является хирургическая тактика ведения больных с состояниями, обусловленными выраженными нарушениями кровотока в висцеральных артериях (Покровский А.В., Казанчян П.О., Дюжиков А.А., 1982; Tohoku J. et al., 2008). В значительно меньшей степени исследованы клинические проявления и возможности лекарственной терапии больных с начальными атеросклеротическими изменениями в бассейне брюшной аорты. В связи с тем, что свободнорадикальное (перекисное) окисление липидов (ПОЛ) является важным компонентом патогенеза многих заболеваний ЖКТ и атеросклероза (Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и соавт., 2008), представляется перспективным применение препаратов с антиоксидантной направленностью в комплексной терапии данной категории пациентов. К таким лекарственным средствам относятся оригинальные отечественные производные 3-оксипиридина – эмоксипин и мексидол, эффективность и безопасность которых показана во многих исследованиях при лечении других патологических состояний (Волчегорский И.А., Местер Н.В., 2007; Волчегорский И.А., Местер К.М., 2010; Михин В.П., Смирнов Л.Д., Васильева Н.В. и соавт., 2001; Новиков В.Е., Катунина Н.П., 2002). Однако до настоящего времени остается не изученным влияние данных препаратов на динамику клинических параметров и лабораторных показателей у геронтологических больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты.

Цель исследования

На основании клинико-иммунологического исследования определить взаимосвязь хронических заболеваний органов пищеварения и атеросклероза в бассейне брюшной аорты у пациентов пожилого и старческого возраста с оценкой возможности терапевтического применения производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) при данной патологии.

Задачи исследования

1. Изучить структуру патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов пожилого и старческого возраста.
2. Оценить частоту сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и распространенность атеросклеротического процесса у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения.
3. Исследовать клинические особенности болезней желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой патологии у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты.
4. Провести сравнительную характеристику иммунного статуса (клеточных и гуморальных факторов врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов) у гастроэнтерологических больных пожилого и старческого возраста с различной распространенностью атеросклероза в бассейне брюшной аорты.
5. Оценить зависимость показателей липидемии, нитроксидемии и липидной перекисидации от распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения.
6. Изучить клиническую эффективность, влияние на параметры иммунного статуса и липоперекисидации производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) в составе комплексной терапии больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты.

Научная новизна

Впервые на основании клинико-иммунологического исследования продемонстрирована взаимосвязь хронических заболеваний органов пищеварения и атеросклероза в бассейне брюшной аорты у пациентов пожилого и старческого возраста. Изучены клинические особенности, как болезней желудочно-кишечного тракта, так и сопутствующей патологии внутренних органов у геронтологических больных. Результаты исследования позволили уточнить частоту атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов, в том числе брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей, у лиц пожилого и старческого возраста с заболеваниями органов пищеварения. Определены особенности клинических проявлений гастроэнтерологической патологии у геронтологических больных в зависимости от наличия и распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты.

Впервые получены данные о состоянии иммунной системы у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения с различной распространенностью атеросклероза в бассейне

брюшной аорты. Установлено, что изменения клеточных и гуморальных факторов врожденного и адаптивного иммунитета у этой категории больных нарастают с увеличением распространенности атеросклероза. Эскалация атеросклеротического процесса, как в бассейне брюшной аорты, так и в других сосудистых бассейнах у пациентов пожилого и старческого возраста с заболеваниями органов пищеварения сопровождается интенсификацией оксидативного стресса.

Впервые показано, что назначение эмоксипина оказывает выраженный клинический и иммуотропный эффект у геронтологических больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты проведенного исследования существенно расширили имеющиеся представления о развитии хронических заболеваний органов пищеварения и атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста. Установлено, что у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения прогрессирование атеросклероза в бассейне брюшной аорты с поражением ее непарных висцеральных ветвей отягощает течение основного заболевания. Это сопровождается выраженной активацией провоспалительных механизмов адаптивного и врожденного иммунитета, перекисного окисления липидов и гипернитроксидемией

Обоснована целесообразность клиничко-лабораторного иммунологического обследования геронтологических пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями. Выбор тактики лечения больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения должен проводиться с учетом их гендерно-возрастных характеристик и распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты.

Научно обосновано и клинически апробировано применение производных 3-оксипиридина эмоксипина и мексидола в лечении данной категории пациентов. Установлена высокая клиническая эффективность использования оригинального отечественного препарата эмоксипина в комплексной терапии геронтологических больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов пожилого и старческого возраста имеются возрастные и гендерные особенности структуры и факторов риска развития хронических заболеваний органов пищеварения.
2. Хронические заболевания органов пищеварения у геронтологических пациентов характеризуются высокой распространенностью сопутствующего атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов, среди которых наиболее часто страдает брюшная аорта и ее непарные висцеральные ветви.

3. Клинические проявления патологии желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы у больных пожилого и старческого возраста зависят от распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты.
4. У пациентов пожилого и старческого возраста увеличение распространенности атеросклероза как в бассейне брюшной аорты, так и в других сосудистых бассейнах сопровождается активацией провоспалительных механизмов иммунной системы и интенсификацией оксидативного стресса.
5. Применение производных 3-оксипиридина эмоксипина и мексидола в составе комплексной терапии больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты снижает продукцию нейтрофильными гранулоцитами активных форм кислорода и уменьшает уровень циркулирующих липопероксидов. Применение эмоксипина у данной категории пациентов приводит к существенному уменьшению выраженности абдоминального болевого синдрома.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы используются в терапевтических отделениях МУЗ Челябинской городской клинической больницы №1, психосоматическом отделении МУЗ Челябинской городской клинической больницы №4, терапевтическом отделении ГБУЗО Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя ветеранов войн. Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней Челябинской государственной медицинской академии и используются при обучении студентов, клинических интернов и ординаторов, а также врачей различных специальностей в системе дополнительного образования. Издано учебно-методическое пособие «Болезни органов пищеварения» (с грифом УМО, 2008).

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены: на Первом съезде кардиологов Уральского Федерального округа (Челябинск, 2006); XI Всероссийском форуме с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2007); Чешско-Российском медицинском Форуме (Челябинск, 2008); XIII Всероссийском научном форуме (Санкт-Петербург, 2009); итоговой научной конференции сотрудников КГМУ (Курск, 2011); V съезде кардиологов Уральского Федерального округа (Екатеринбург, 2011); III Российской научно-практической конференции (Казань, 2011); IX Российской конференции иммунологов Урала (Челябинск, 2011); Семнадцатой Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2011).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 32 работы, из них 16 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов научных исследований докторских диссертаций (из них 5 – в

изданиях, цитируемых в международных базах данных). Издано 1 учебно-методическое пособие для студентов и врачей.

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 318 машинописных страниц и состоит из введения, главы обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя цитированной литературы. Библиографический указатель включает 446 наименований, из них – 258 отечественных и 188 работ зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 64 таблицами и 8 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Проведенное исследование характеризовалось двукомпонентным дизайном. На первом этапе, соответствующем дизайну «срезового исследования», проводилось сравнение клинико-лабораторных характеристик больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения в зависимости от распространенности атеросклероза. Отбор больных осуществлялся согласно следующим критериям включения: наличие заболевания желудочно-кишечного тракта, диагностированного согласно критериям МКБ 10, с длительностью анамнеза не менее 6 месяцев; возраст от 60 до 90 лет и согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: злокачественные новообразования любой локализации, циррозы печени, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, психические заболевания, острые инфекции, острые нарушения коронарного и церебрального кровообращения в течение последних 6 месяцев, травмы или оперативные вмешательства в течение последних 6 месяцев, использование больными иммуномодуляторов и вакцин в течение последних 6 месяцев.

Клинический материал, послуживший основой настоящей работы, включал наблюдения над 210 больными пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение Челябинской городской клинической больницы №1 в 2005 – 2011 гг. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $71,3 \pm 7,42$ года. Среди обследованных пациентов было 143 женщины (68%) и 67 мужчин (32%). Возраст 132 пациентов (63%) варьировал от 60 до 74 лет, у 78 больных (37%) возраст превышал 75 лет. В зависимости от наличия и распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты общая совокупность пациентов разделена на три группы. 1 группа включала 29 пациентов (14%) без признаков атеросклероза в указанном бассейне. 2 группа состояла из 106 больных (50%) с атеросклеротическими изменениями брюшной аорты без поражения ее непарных висцеральных ветвей. 3 группа представлена 75 пациентами (36%) с атеросклеротическими изменениями непарных висцеральных ветвей брюшной аорты.

На втором заключительном этапе исследования проведено краткосрочное, проспективное, простое «слепое», плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование влияния эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида, Московский эндокринный завод) и мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината, ООО «Фармасофт», Москва) на клинические и лабораторные показатели у 93 больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты. Путем рандомизации «последовательных номеров» (Двойрин В.В., Клименков А.А., 1985) больные, включенные в исследование, были распределены на три равновеликие группы по 31 пациент в каждой. Пациентам первой группы в дополнение к базисному лечению ежедневно выполняли внутривенное капельное введение 200 мл раствора, соответствующего по электролитному составу поляризирующей смеси (5 мл 7,5% KCl, 5 мл 25% MgSO₄, 190 мл 0,9% NaCl). Данное воздействие рассматривалось как «активная плацебо-терапия» (Волчегорский И.А., Местер К.М., 2010). Больные второй группы получали ежедневные внутривенные капельные инфузии 150 мг эмоксипина, разведенного в 200 мл 0,9% NaCl. Больным третьей группы тем же способом ежедневно вводили 300 мг мексидола. Длительность инфузионной терапии составила 14 дней. За день до начала инфузионной терапии, а также по истечении 2 недель у больных проводили интегральную оценку выраженности гастроинтестинальных жалоб с помощью русскоязычной версии опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), разработанной и валидизированной Межнациональным Центром исследования качества жизни, г. Санкт-Петербург (Новик А.А., Ионова Т.И., 2002) и исследование лабораторных показателей (иммунных параметров, состояния системы ПОЛ, антиоксидантной защиты (АОЗ), показателей липидограммы и содержание метаболитов оксида азота).

План исследования соответствовал положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Эдинбург, 2000), с учетом разъясняющего примечания к параграфу 29, внесенного Генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002), а так же к параграфу 30 (Токио, 2004). От всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Организация исследования одобрена этическим комитетом Челябинской городской клинической больницы №1 (протокол №11 от 15 ноября 2007).

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Обследование и лечение обследованных больных осуществлялось в соответствии с действующими стандартами (Гастроэнтерология: Национальное руководство, 2008). Подробно детализировались жалобы и симптомы, характеризующие как собственно патологию органов пищеварения, так и сопутствующие заболевания. При наличии абдоминального болевого синдрома проводилась его квантифицированная оценка с помощью числовой ранговой шкалы (Bonica J.J., 1990). При сборе анамнеза обращали внимание на

выявление факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. В рамках исследования распространенность курения оценивали с помощью стандартного опросника, используемого для мониторинга поведенческих факторов риска в рамках международной программы интегрированной профилактики неинфекционных заболеваний (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme – CINDI). Для выявления злоупотреблением алкоголем был использован вопросник CAGE, разработанный на основе Мичиганского теста (Chik J., Kemppainen E., 2007).

При сборе анамнеза обращали внимание на наличие инструментально подтвержденной сопутствующей патологии внутренних органов, в том числе и сердечно-сосудистой системы. Физикальное обследование больных в обязательном порядке включало исследование артерий, которое производилось путем их осмотра, пальпации и аускультации крупных сосудов (Гребенев А.Л., 2001). Также у всех пациентов регистрировались антропометрические показатели с расчетом индекса массы тела (ИМТ) – отношение массы тела к росту ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Все больные подвергались лабораторному и инструментальному обследованию ЖКТ с целью верификации диагноза. Проведено лабораторное исследование, включающее общеклинические анализы крови, мочи и кала. Также выполнены биохимические анализы крови: определение активности амилазы, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП), концентрации общего белка, альбуминов, глобулинов, глюкозы, мочевины, креатинина, общего и прямого билирубина, тимоловой пробы. По показаниям определялись параметры коагулограммы. Инструментальные диагностические методы включали ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости по стандартной методике (Ультразвуковая диагностика..., 2009). По показаниям проводилась компьютерная томография органов брюшной полости. Всем пациентам выполнена эзофагогастродуоденоскопия эндоскопом Olympus GIF-XQ40 с последующим морфологическим исследованием биопсийного материала из антрума и тела желудка. Кислотообразующую функцию желудка при наличии показаний оценивали с помощью [двухчастовой рН-метрии](#) на автономном ацидометре [«Гастроскан 5»](#). Инструментальное обследование толстой кишки включало ирригоскопию или фиброколоноскопию с помощью эндоскопа Fujinon с последующим морфологическим исследованием биоптатов толстой кишки.

Для верификации атеросклеротического поражения брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей всем пациентам, включенным в исследование, проводили УЗДГ на аппарате Vivid 4 (General Electric) с использованием электронного конвексного датчика с частотой ультразвука 3,-5 МГц и фазового датчика с частотой 2,5-5 МГц (Агаджанова Л.П., 2004; Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., 2003; Ультразвуковая диагностика..., 2007). Проводилась оценка диаметра брюшного отдела аорты, толщины её стенки, наличие кальцинатов и

пристеночных тромбов. Определяли следующие параметры, характеризующие гемодинамику артериального русла: максимальную линейную скорость кровотока, минимальную линейную скорость кровотока, среднюю скорость кровотока, индекс пульсативности, индекс резистентности, систоло-диастолическое соотношение, а также проводили качественную характеристику спектра частот доплеровских кривых. Заключение о степени стеноза ставилось на основании анатомической и гемодинамической оценки выявленных нарушений (Акберов Р.Ф., Заятдинов К.Ш., Михайлов М.К. и соавт., 2008; Игнашов А.М., Большаков О.П., Перлей В.Е. и соавт., 2004; Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., 2003; Armstrong P.A., 2007; Bowersox J.G., Zwolak R.M., Walsb D.B. et al., 1991; Moneta G.L., Yeager R.A., Dalman R. et al., 1991).

При наличии показаний больным, включенным в исследование, проводили дополнительное ультразвуковое доплерографическое исследование ветвей дуги аорты и сосудов нижних конечностей (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э., 2003; Ультразвуковая диагностика..., 2007).

Иммунологическое обследование. Для оценки иммунного статуса у больных выполнялись иммунограммы второго уровня с подсчетом лейкоцитарной формулы и дифференцированием основных форм лейкоцитов (Медицинские и лабораторные ..., 1998). Определение популяционного состава лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии на лазерном проточном цитометре Cytomics FC500, Beckman Coulter, США (Луговская С.А., 2005, Luider J., 2004, Claude L., 2005). Проводилось количественное определение абсолютного и относительного содержания субпопуляций лимфоцитов: Т-лимфоцитов (CD3+19+), Т-хелперов (CD3+4+), Т-цитотоксических (CD3+8+), ТНК-лимфоцитов (CD3+16+CD56+), НК-лимфоцитов (CD3-16+CD56+), В-лимфоцитов (CD3-19+), Т-активированных (CD3+25+ – маркеры ранней активации, CD3+HLADR+ - маркеры поздней активации Т-клеток). Функциональную способность нейтрофилов оценивали по способности поглощать частицы мелкодисперстного полистирольного латекса (Фрейдлин И.С. с соавт., 1976), по восстановлению нитросинего тетразолия (НСТ) в частицы диформаза (А.Н. Маянский, М.Е. Виксман, 1979), по уровню суммарного свечения лизосом в цитоплазме клеток, обработанных акридиновым оранжевым (Фрейдлин И.С., 1984).

Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М и G в сыворотке крови определяли по методике G. Mancini et. al., (1965) в модификации А.А. Тихомирова (1997), содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивали по методу В. Гашковой (1978). Уровень общей гемолитической активности комплемента (СН 50) определяли методом молекулярного титрования (Красильников А.П., 1984; Резникова Л.С., 1967).

Определение уровня цитокинов интерлейкина (ИЛ) 1 α , ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ8, ИЛ10, фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерферона γ (ИНФ γ) и рецепторного антагониста интерлейкина 1 (РАИЛ) проводилось путем

иммуноферментного анализа с использованием тест-систем, произведенных ТОО "Цитокин" (г. Санкт - Петербург).

Биохимическое обследование. Биохимическое обследование включало определение содержания показателей липидемии, параметров ПОЛ-АОЗ – каталазы эритроцитов и супероксиддисмутазы (СОД) плазмы крови, уровня оксида азота (NO) и его метаболитов в периферической крови. Липидный спектр плазмы крови определяли ферментативным методом на химической анализаторной системе «Solar» (Климов А.В., Никуличева Н.Г., 1995). Для определения циркулирующих липопероксидов использовалась методика И.А. Волчегорского с соавт. (1989). Уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой [г] и изопропанольных [и] фазах липидного экстракта [2]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (ед. и.о.) – E_{232}/E_{220} (относительное содержание диеновых конъюгатов – ДК) и E_{228}/E_{220} (уровень кетотриенов и сопряженных триенов – Кд и СТ). Активность каталазы эритроцитов оценивали по методике М.А. Королюка, 1988. Измерение активности СОД в сыворотке крови проводили на спектрофотометре «СФ 104» (Чевари С., Чеба И., Секей Й., 1985). При определении содержания оксида азота и его метаболитов за основу был взят метод, описанный L.C. Green с соавт. (1982), методика Н.Л. Емченко с соавт. (1994).

Статистический анализ. Полученные результаты исследований обрабатывались с использованием лицензионных пакетов прикладных статистических программ «Statistica for Windows» и SPSS-12. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), качественные данные представлены абсолютным количеством больных и их процентными долями. Сопоставимость сформированных групп оценивали с помощью критерия множественных сравнений Краскелла-Уоллиса (для интервальных и ординальных показателей), с последующим уточнением характера межгрупповых различий по U-критерию Манна-Уитни и точного критерия Фишера (для номинальных показателей). Анализ динамики изучаемых показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона, предназначенного для суждения о достоверности межгрупповых различий в связанных выборках. Для корреляционного анализа применен критерий Спирмана (r_s). При определении значимости факторов риска, рассчитывался показатель относительного риска (ОР) события, с оценкой доверительного интервала (ДИ), в границах 95%, и с определением достоверности по показателю $p < 0,05$ (Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 1998). Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные позволили, прежде всего, проанализировать структуру и возрастно-гендерные особенности заболеваний ЖКТ у обследованного контингента больных. Установлено, что для пациентов пожилого и старческого возраста характерна высокая распространенность хронических гастритов, с увеличением доли атрофических гастритов по мере старения ($p < 0,0001$). Данный факт в настоящее время связывают, прежде всего, с длительной персистенцией *Helicobacter pylori* (Pilotto A, Salles N., 2002). Частота выявления *Helicobacter pylori* (Hр) при морфологическом исследовании биоптатов антрального отдела желудка больных, включенных в исследование, составила 13%. При этом у лиц старше 75 лет отмечена меньшая распространенность хеликобактерной инфекции по сравнению с пожилыми ($p = 0,03$). Возможно, снижение хеликобактерной обсемененности слизистой оболочки желудка у пациентов данного возраста обусловлено высокой частотой проводимой ранее антибактериальной терапии. С другой стороны, развитие атрофии слизистой антрального отдела желудка создает неблагоприятные условия для Hр, что может приводить к его элиминации (Звенигородская Л.А., Горуновская И.Н., 2002; Исаков В.А., Домарадский И.В., 2003; Нарезкин Д.В., 2003; Ohkuma K., Okada M., Murayama H., 2000; Nakajima S. et al., 2010). Помимо этого, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что частота инфицирования Hр, курения и злоупотребления алкоголем у мужчин превышали соответствующие показатели у женщин (соответственно $p = 0,02$, $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$).

К выявленным в ходе исследования поражениям гастродуоденальной зоны у пациентов пожилого и старческого возраста также относились эрозии желудка – у 14% больных, язвенная болезнь (ЯБ) желудка – в 10 % случаев и двенадцатиперстной кишки (ДПК) – в 18% случаев). Распространенность данных заболеваний не связана с полом и возрастом пациентов. Соотношение частоты язв желудочной и дуоденальной локализации составило в данной возрастной группе 1:2, в то время как в молодом возрасте, по данным литературы, указанная пропорция составляет 1:4 (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008). По данным проведенного исследования желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе отметили 4% пациентов. Указанное осложнение с одинаковой частотой присутствовало в пожилом и старческом возрасте, но чаще возникало у мужчин ($p = 0,003$). На установленные гендерные различия, по-видимому, влияли большая распространенность Hр, курения и злоупотребления алкоголем у лиц мужского пола. Последние годы активно изучается роль различных лекарственных средств в генезе эрозивно-язвенных гастродуоденопатий и развитии их осложнений. В первую очередь, это относится к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) (Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., 2006; Лапина Т.Л., 2009; Шептулин А.А., 2006; Hawkey C.I., Wight N.J., 2001). 23% больных, включенных в исследование, принимали НПВП. В большинстве случаев это была ацетилсалициловая

кислота с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Указанная группа препаратов чаще назначалась лицам старше 75 лет ($p=0,03$), что, по-видимому, связано с большей частотой болезней органов кровообращения в данном возрасте.

Одним из наиболее распространенных заболеваний верхних отделов ЖКТ являлась [гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь \(ГЭРБ\)](#), диагностированная у 34% пациентов пожилого и старческого возраста. Среди форм ГЭРБ преобладали неэрозивные рефлюкс-эзофагиты. Распространенность данной патологии не зависела от возраста и пола. Жировая болезнь печени выявлена у 40% больных и являлась второй по частоте нозологией. Возрастно-гендерных различий в распространенности данной патологии не отмечено. По данным проведенного исследования развитие стеатоза печени ассоциировалось с избыточным питанием или ожирением у 92% больных, злоупотреблением алкоголем – у 10% больных, сочетание данных факторов отмечено у 6% пациентов.

У обследованных пациентов отмечалась высокая частота хронических холециститов (38% больных). В большинстве случаев – у 31% пациентов, холецистит был бескаменным. Желчнокаменной болезнью (ЖКБ) страдали 30% больных пожилого и старческого возраста, среди них большинство ранее перенесли холецистэктомию. Частота ЖКБ была выше у пациентов старческого возраста и женщин (соответственно $p=0,029$ и $p=0,0003$). Количество хронических калькулезных холециститов с возрастом не изменялось, что, вероятно, связано со своевременным проведением холецистэктомий. Дисфункция сфинктера Одди, диагностированная в соответствии с Римскими критериями III (Behar J., Carazziari E., Guelrud M. Et al., 2006), отмечена у 21% обследованных больных.

Частота выявления хронических панкреатитов у лиц пожилого и старческого возраста составила 23%, что соответствует результатам других исследований (Белоусова Е.А., Никитина Н.В., 2010). Особенностью хронических панкреатитов у обследованных больных являлась большая распространенность данной патологии у женщин ($p=0,001$) независимо от возраста и частое сочетание с патологией билиарного тракта – в 79% случаев. 6% пациентов с хроническими панкреатитами злоупотребляли алкоголем. У 13% больных с указанной нозологией не обнаружено этиологических факторов развития панкреатита.

При анализе патологии кишечника отмечено двукратное увеличение частоты дивертикулярной болезни толстой кишки у лиц старческого возраста по сравнению с пожилыми ($p=0,005$). Сосудистые заболевания кишечника, инструментально верифицированные, являлись относительно редкой патологией. Их частота составила 3% и не зависела от возраста и пола обследованных пациентов. Следует отметить, что у большинства пациентов выявлено сочетание нескольких нозологических форм патологии желудочно-

кишечного тракта. При этом в старческом возрасте чаще регистрировалось 5 и более заболеваний ($p=0,026$).

Полиморбидность является характерной чертой геронтологических больных (Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., 2003; Шамурова Ю.Ю., 2008; Fialova D., Onder G., 2009). У 97% обследованных пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта выявлена сопутствующая патология других органов и систем. При этом частота болезней крови и кроветворных органов, заболеваний системы кровообращения, костно-мышечной системы и соединительной ткани увеличивалась у лиц старше 75 лет (соответственно $p=0,003$, $p=0,018$ и $p=0,007$). Болезни эндокринной, костно-мышечной и мочеполовой систем с большей частотой присутствовали у женщин (соответственно $p=0,0001$, $p=0,001$ и $p=0,005$), заболевания органов дыхания – у мужчин ($p=0,015$). У обследованных пациентов пожилого и старческого возраста среди сопутствующей патологии наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы – у 96% больных. Установлено, что доля больных с артериальной гипертензией ($p=0,006$), ИБС и цереброваскулярными заболеваниями увеличивалась в старческом возрасте (таб. 1). При этом у лиц старше 75 лет с большей частотой отмечена стенокардия напряжения III-IV функциональных классов (ФК) ($p=0,02$). Мужчины чаще страдали ИБС и атеросклерозом артерий нижних конечностей.

При сборе анамнеза и клиническом исследовании большое внимание уделялось факторам риска развития хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и атеросклероза (Аметов А.С., 2003; Аронов Д.М., 2009; Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., 2003; Остроумова О.Д., Шапошник И.И., Пауков С.В. и соавт., 2007; Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., 1998). Частота некоторых выявленных факторов риска у обследованных пациентов зависела от пола: курение чаще встречалось у мужчин, избыточная масса тела – у женщин ($p=0,014$). Исследование липопротеинового распределения холестерина позволило установить увеличение содержания общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности и коэффициента атерогенности у женщин по сравнению с мужчинами, независимо от возраста ($p=0,001-0,01$). Известно, что изменения гормонального профиля, возникающие в организме женщины в период постменопаузы, влияют на состояние липидного спектра крови и повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (Dupuy A.M., et al., 2008; Nerbrand C. Et al., 2004.).

В целом признаки атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов выявлены у 91% больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения. При анализе распространенности атеросклеротического поражения у больных пожилого и старческого возраста, страдающих хроническими заболеваниями ЖКТ, выявлено преобладание сочетанного поражения различных сосудистых бассейнов (таб. 1).

Таблица 1.

Возрастно-гендерные аспекты частоты атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов у больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения

Сосудистый бассейн	Возрастная характеристика		Гендерная характеристика		Всего n=210
	60-74 года n=132	75 лет и старше n=78	Мужчины n=67	Женщины n=143	
ИБС	83 (63%)	59 (76%)	55 (82%)	87 (61%) P₂=0,002	142 (68%)
Атеросклероз церебральных артерий	63 (48%)	56 (72%) P₁=0,001	36 (54%)	83 (58%)	119 (57%)
Атеросклероз брюшной аорты	107(81%)	74 (95%)	60 (90%)	121 (85%)	181(86%)
Артерии нижних конечностей	18 (14%)	13 (17%)	20(30%)	11 (8%) P₂=0,001	31 (15%)
Сочетанное атеросклеротическое поражение различных сосудистых бассейнов					
ИБС и церебральные артерии	0	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (0,5%)
ИБС и брюшная аорта	43 (33%)	20 (26%)	26 (39%)	37 (26%)	63 (30%)
Церебральные артерии и брюшная аорта	25 (19%)	16 (21%)	6 (9%)	35 (25%) P₂=0,008	41 (20%)
ИБС, церебральные артерии и брюшная аорта	17 (13%)	25 (32%) P₁=0,003	7 (11%)	35 (25%) P₂=0,018	42 (20%)
ИБС, церебральные артерии, брюшная аорта и артерии нижних конечностей	18 (14%)	13 (17%)	20 (30%)	11 (8%) P₂=0,001	31 (15%)
Количество пораженных сосудистых бассейнов					
1 сосудистый бассейн	12 (9%)	1 (1%)	5 (8%)	8 (6%)	13(6%)
2 сосудистых бассейна	68 (52%)	37 (47%)	32 (48%)	73 (51%)	105 (50%)
3 сосудистых бассейна	17 (13%)	25 (32%) P₁=0,003	7 (11%)	35 (25%) P₂=0,018	41 (20%)
4 сосудистых бассейна	18 (14%)	13 (17%)	20 (30%)	11 (8%) P₂=0,001	31 (15%)

Примечание: 1. Все показатели представлены абсолютным и относительным количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы.

2. Межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Фишера, p₁- достоверность различий показателей между лицами пожилого и старческого возраста, p₂ - достоверность различий показателей между мужчинами и женщинами

3. Выделены показатели, имеющие значимые различия

Среди них наиболее часто страдали брюшная аорта, коронарные и/или церебральные артерии. Атеросклероз сосудов нижних конечностей выявлялся только у пациентов с патологией других сосудистых бассейнов. У лиц

старческого возраста отмечено увеличение доли пациентов с поражением трех сосудистых бассейнов. У мужчин достоверно чаще установлено поражение четырех сосудистых бассейнов. При этом у женщин с большей частотой обнаружено сочетание атеросклероза церебральных артерий и брюшной аорты, а также поражение трех артериальных бассейнов.

Наиболее часто атеросклеротические бляшки регистрировались в стенке брюшной аорты – у 86% больных. Среди них у 36% пациентов определялись ультразвуковые признаки атеросклероза непарных висцеральных артерий – чревного ствола (ЧС), верхней брыжеечной артерии (ВБА) и нижней брыжеечной артерии (НБА). Поражение одного сосуда выявлено у 20% больных, двух артерий – у 14% пациентов. У 2% больных отмечены изменения всех трех сосудов. ЧС и ВБА страдали с одинаковой частотой, реже отмечено поражение НБА. При этом с большей частотой встречались гемодинамически незначимые стенозы (менее 50% сужения) висцеральных артерий. Гемодинамически значимое сужение как минимум одной висцеральной артерии выявлено у 8% больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Межгрупповое сравнение клинических и лабораторных данных позволило выявить факторы, оказывающие наибольшее влияние на прогрессирование абдоминального атеросклероза (таб. 2). Распространенность атеросклеротического процесса в исследуемом бассейне увеличивалась с возрастом пациентов. При анализе факторов риска атеросклероза установлено увеличение доли курящих пациентов в группе больных с атеросклерозом непарных висцеральных артерий. Полученные данные согласуются с результатами исследований, свидетельствующих об отрицательном влиянии табакокурения на параметры кровотока в абдоминальных артериях (De Bruin A.F. et al., 2009; Unal B. et al., 2004). Сформированные группы не различались по частоте выявления больных сахарным диабетом 2 типа. Количество пациентов с избыточной массой тела и ожирением среди больных с атеросклерозом висцеральных артерий (3 группа) было ниже, чем в группе пациентов с поражением брюшной аорты без изменения ее ветвей (2 группа) и не отличалось от числа тучных больных без атеросклероза в бассейне брюшной аорты (группа 1). Артериальной гипертензией чаще страдали больные с атеросклерозом брюшной аорты вне зависимости от его выраженности. При этом длительность анамнеза артериальной гипертензии возрастала параллельно увеличению распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты. Группы не различались по показателям липидемии, однако содержание триглицеридов у пациентов с поражением висцеральных артерий – группа 3 было несколько ниже, чем у больных с атеросклерозом брюшной аорты – группа 2 ($p=0,036$).

При анализе частоты коморбидных желудочно-кишечной патологии заболеваний отмечено, что пациенты с атеросклерозом в бассейне брюшной

аорты чаще страдали сопутствующими болезнями органов кровообращения (таб. 2).

Таблица 2.

Факторы риска и частота сердечно-сосудистой патологии у больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения в зависимости от распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты

Показатель	Группа 1 n=29	Группа 2 n=106	Группа 3 n=75	p
Возраст, годы	65,6±6,83 P₁₂<0,001	71,2±6,92 P₂₃=0,03	73,5±7,28 P₁₃<0,001	0,010
Курение	3 (10%)	12 (11%) P₂₃=0,049	18 (24%)	0,048
Злоупотребление алкоголем	3 (10%)	5 (5%)	9 (12%)	0,186
Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ≥25кг/м ²)	16 (55%)	59 (56%) P ₂₃ =0,036	26 (12%)	0,056
Сахарный диабет 2 типа	2 (7%)	12 (11%)	11 (15%)	0,529
Артериальная гипертензия	15 (52%) P₁₂<0,0001	101 (94%)	73 (97%) P₁₃<0,0001	0,001
Длительность анамнеза артериальной гипертензии (годы)	2,00±2,82 P₁₂<0,0001	8,11±6,95 P₂₃<0,0001	14,1±8,40 P₁₃<0,0001	0,0001
ИБС	6 (21%) P₁₂<0,0001	71 (70%) P₂₃=0,003	65 (87%) P₁₃<0,0001	0,002
Безболевая ишемия миокарда	1 (3%)	6 (6%)	2 (3%)	0,601
ИБС. Стенокардия напряжения I-II ФК	4 (14%) P₁₂=0,002	48(45%)	24 (32%)	0,042
ИБС. Стенокардия напряжения III-IV ФК	0	8 (8%) P₂₃<0,0001	33 (44%) P₁₃<0,0001	0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе	1 (3%)	10 (9%) P₂₃=0,001	21 (28%) P₁₃=0,006	0,0005
Нарушения ритма	1 (3%)	18 (17%)	20 (27%) P₁₃=0,008	0,020
Атеросклероз церебральных артерий	5 (17%) P₁₂<0,0001	61 (58%)	53 (71%) P₁₃<0,0001	0,0001
ОНМК в анамнезе	2 (7%)	8 (8%)	7 (9%)	0,881
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	0	1 (1%) P₁₃<0,0001	30 (40%) P₁₃<0,0001	0,0001

Примечание: 1. Показатели представлены абсолютным и относительным количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы. Длительность анамнеза АГ и возраст представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки (M±m)

2. Межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Краскелла-Уоллиса (p), с последующим уточнением межгрупповых различий с помощью критерия Манна-Уитни, p₁₂-достоверность различий показателей между пациентами 1 и 2 групп, p₂₃ - достоверность различий показателей между пациентами 2 и 3 групп, p₁₃ - достоверность различий показателей между пациентами 1 и 3 групп.

3. Выделены показатели, имеющие значимые различия

Среди них обращали на себя внимание большая частота выявления ИБС, атеросклероза церебральных артерий и сосудов нижних конечностей. У

пациентов с поражением непарных висцеральных ветвей установлено наиболее тяжелое течение коронарного атеросклероза: большая частота стенокардии III-IV ФК, нарушений ритма и инфарктов миокарда в анамнезе. Сформированные группы не различались по частоте перенесенных ранее острых нарушений мозгового кровообращения.

Следует отметить наличие тесной корреляционной зависимости между распространенностью атеросклероза в бассейне брюшной аорты и количеством сосудистых бассейнов (коронарных, церебральных и артерий нижних конечностей), вовлеченных в атеросклеротический процесс (рис. 1). Полученная закономерность позволяет рассматривать атеросклероз как системный процесс, прогрессирование которого происходит в различных сосудистых бассейнах и подчеркивает необходимость интегрального подхода к оценке поражения артериального русла у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения.

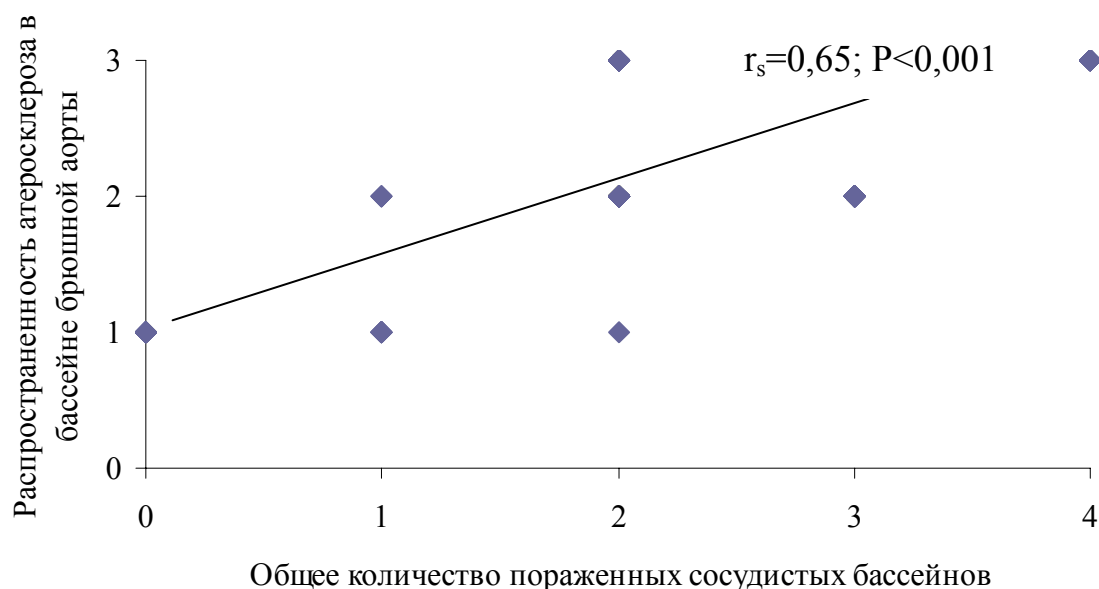


Рисунок 1. Корреляционная зависимость между распространенностью атеросклероза в бассейне брюшной аорты и количеством пораженных сосудистых бассейнов у больных пожилого и старческого возраста с заболеваниями ЖКТ

Согласно мнению большинства исследователей, для развития клинической картины хронической абдоминальной ишемии необходимо выраженное стенозирование как минимум двух висцеральных артерий (Покровский А.В., Казанчян П.О., Дюжиков А.А., 1982; Kolkman J.J., 2004). Среди пациентов, включенных в исследование, ультразвуковые признаки

гемодинамически значимых атеросклеротических стенозов двух и более висцеральных артерий обнаружены только у 3% обследованных пациентов. Таким образом, в большинстве случаев у обследованных пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения выявлены начальные атеросклеротические изменения брюшной аорты и ее непарных ветвей, не приводящие к существенным изменениям висцеральной гемодинамики. В этой связи возникает закономерный вопрос: может ли наличие атеросклероза в бассейне брюшной аорты даже при отсутствии значимых нарушений абдоминального кровотока оказывать влияние на возникновение и течение заболеваний органов пищеварения?

Для ответа на поставленный вопрос проведен сравнительный анализ клинических проявлений заболеваний ЖКТ у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия и распространенности висцерального атеросклероза. Наличие атеросклеротических изменений в стенке брюшной аорты без поражения висцеральных ветвей (группа 2) не оказывало существенного влияния на клинические проявления гастроинтестинальной патологии. Исключение составила большая частота жалоб на запоры ($p=0,03$ при сравнении с 1 и 3 группами), выявленная у пациентов данной группы.

Наибольшее влияние на клиническую симптоматику гастроинтестинальной патологии оказывало наличие атеросклеротических изменений в непарных висцеральных артериях. Следует отметить, что триада симптомов, патогномичных для хронической ишемической болезни органов пищеварения (абдоминальные боли, расстройства стула и похудание), присутствовала менее чем у половины пациентов с гемодинамически значимыми стенозами двух и более висцеральных артерий. При этом совокупность характерных жалоб выявлена с одинаковой частотой среди пациентов с атеросклерозом висцеральных артерий и у больных без атеросклероза брюшной аорты. Данный факт свидетельствует, с одной стороны, о трудностях клинической диагностики хронической ишемической болезни органов пищеварения, с другой стороны, о необходимости тщательного анализа клинических проявлений патологии ЖКТ у больных пожилого и старческого возраста с признаками атеросклероза в бассейне брюшной аорты.

Абдоминальный болевой синдром у пациентов с атеросклерозом непарных висцеральных артерий отличался более частой локализацией в околопупочной области ($p=0,01$ при сравнении со 2 группой). Ряд авторов считает, что появление мезогастральных болей патогномично для поражения ВБА (Гуло Л.Ф., 1990, Ойноткинова О.Ш., Немытин Ю.В., 2001). По-видимому, хроническая мезентериальная недостаточность на ранних стадиях является характерной для бассейна данной артерии, более бедного анастомозами, по сравнению с НБА. Помимо этого, диаметр ВБА остается неизменным при перераспределении кровотока в другие висцеральные артерии, что может

сопровождаться ишемией в указанном бассейне даже при отсутствии стенозирования данного сосуда.

А.В Покровский, П.О. Казанчян и А.А Дюзиков (1982) в зависимости от локализации стенозирующего процесса выделяли чревную форму – с преобладанием болевого симптомокомплекса и брыжеечную – с преобладанием дисфункции кишечника. По данным проведенного исследования взаимосвязь между локализацией атеросклеротического поражения и топикой абдоминальных болей отсутствовала. Данный факт связан с особенностями кровоснабжения пищеварительной системы – наличием богатой коллатеральной сети. Исключение составили эпигастральные боли, которые чаще появлялись у больных с поражением ЧС, чем без его поражения ($p=0,03$). У больных с поражением ВБА и НБА боли чаще имели связь с дефекацией (соответственно $p=0,01$ и $p=0,034$), что считается характерным симптомом развития патологических изменений кишечника.

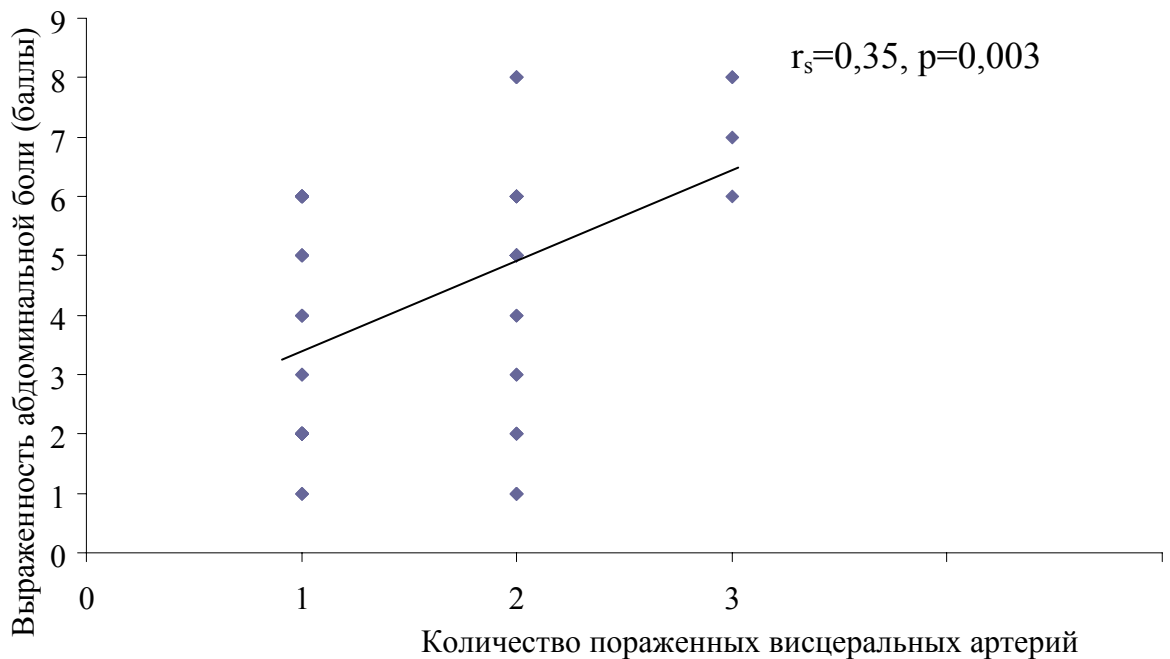


Рисунок 2. Корреляционная зависимость между выраженностью абдоминального болевого синдрома и количеством пораженных висцеральных артерий у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения

Помимо этого, особенностями абдоминальных болей у пациентов с атеросклерозом сосудов, кровоснабжающих органы пищеварения, являлись большая частота появления ранних болей ($p=0,008$ при сравнении с 1 группой,

$p=0,04$ при сравнении со 2 группой), а так же характерной для абдоминальной ишемии связи болей с объёмом принятой пищи и физической нагрузкой ($p<0,0001$ при сравнении с 1 и 2 группами). Наблюдаемые факты могут быть объяснены несоответствием между потребностями в кислороде функционально активных отделов ЖКТ на высоте пищеварения и притоком крови, даже при отсутствии значимых стенозов висцеральных артерий. Известно, что выполнение физических упражнений так же может сопровождаться перераспределением висцерального кровотока по направлению к работающим группам мышц и уменьшением его на 50-80% (МакНелли П.Р., 1998).

Значительный интерес представляет связь выраженности абдоминальных болей с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты. Установлено возрастание интенсивности болевого синдрома по мере увеличения распространенности атеросклероза в изучаемом бассейне. В процессе корреляционного анализа установлена прямая зависимость между выраженностью абдоминальной боли и числом пораженных висцеральных артерий (рис. 2). При этом интенсивность боли не зависела от наличия стенозов артерий, кровоснабжающих органы пищеварения.

Среди расстройств стула у пациентов пожилого и старческого возраста с атеросклерозом непарных висцеральных артерий с большей частотой отмечено чередование диареи и обстипационного синдрома ($p=0,014$). Частота кишечной диспепсии не зависела от степени стенозирования и количества пораженных непарных ветвей брюшной аорты. У больных с поражением НБА чаще отмечались запоры ($p=0,034$). Нарушение эвакуаторной функции толстой кишки является характерным симптомом при патологии данного сосуда (Покровский А.В и соавт., 1982).

Прогрессирующее похудение – один из симптомов хронической абдоминальной ишемии (Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Топорков А.С., 2010). Частота выявления данной жалобы, как и число пациентов со сниженной массой тела, были выше среди больных с атеросклерозом висцеральных артерий ($p=0,002$). Однако данная закономерность отмечена только при сравнении с пациентами 2 группы – с атеросклерозом брюшной аорты без поражения висцеральных артерий. Систолический шум при аускультации брюшной аорты выявлен у 16% больных с атеросклерозом непарных висцеральных артерий.

А.Л. Мясников (1960) в своих работах отмечал существование первой – ишемической стадии атеросклероза непарных висцеральных артерий, которая может длительно компенсироваться и сопровождаться неопределенным болевым синдромом и незначительными функциональными расстройствами органов пищеварения, усиливающимися при повышении их потребности в кислороде. По данным Н.Г. Самсоновой (2000) большинство пациентов с поражением непарных висцеральных артерий относятся к I функциональному классу хронической ишемической болезни органов пищеварения, для которой характерно отсутствие нарушения кровотока в покое и появление

абдоминальной боли лишь после нагрузочной пробы. По-видимому, при отсутствии у больных значимых стенозов двух и более висцеральных артерий происходит длительная компенсация висцерального кровотока. Однако при повышении функциональной активности органов пищеварения возможно появление отдельных симптомов, характерных для абдоминальной ишемии: изменение характеристик болевого синдрома и преходящих расстройств стула.

Определенную сложность в интерпретации клинических данных у пациентов с впервые выявленными атеросклеротическими изменениями в бассейне брюшной аорты вызывает наличие уже имеющихся хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. С одной стороны, симптоматика болезней пищеварительной системы, особенно, в условиях характерной для геронтологических пациентов полиморбидности, нередко «маскирует» явления хронической абдоминальной ишемии. С другой стороны, воспалительные и дистрофические изменения органов пищеварения у больных данного возраста, как правило, сопровождаются изменениями микроциркуляторного русла (Миллер Д. А., 1990; Михайлова О.Д., Шкатова Е.Ю., Зеленских Л.А., 2006). В этой связи наличие даже незначительной редукции регионального кровотока может вносить вклад в прогрессирование патологических изменений.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что для больных с поражением непарных висцеральных артерий характерны большая частота атрофических гастритов, язвенной болезни желудка, желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе и сосудистых заболеваний толстой кишки (таб. 3). Отдельного внимания заслуживает тот факт, что наличие атеросклероза непарных висцеральных ветвей брюшной аорты значительно увеличивает риск развития желудочно-кишечных кровотечений (9% против 2%, $p = 0,019$; ОР 6,85; 95% ДИ 1,34–29,56). Следует подчеркнуть, что у пациентов с атеросклерозом ветвей брюшной аорты чаще присутствовало одновременно три заболевания ЖКТ, чем у больных без атеросклероза в указанном сосудистом бассейне ($p=0,02$).

Увеличение доли пациентов с хроническими атрофическими гастритами при наличии атеросклероза висцеральных артерий, по-видимому, связано как с возрастными особенностями данной группы, так и с нарушениями кровоснабжения слизистой оболочки желудка. Подтверждением роли расстройств висцерального кровотока в генезе атрофических гастритов является их большая частота у больных с атеросклерозом ВБА ($p=0,03$). Помимо этого, частота развития данной была выше у пациентов с поражением трех висцеральных артерий ($p=0,02$). Следует отметить, что распространенность *Нр* инфекции при морфологическом исследовании биопататов желудка не отличалась у пациентов с различной выраженностью атеросклероза в бассейне брюшной аорты.

Таблица 3.

Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов пожилого и старческого возраста с различной распространенностью атеросклероза в бассейне брюшной аорты

Показатель	Группа 1 n=29	Группа 2 n=106	Группа 3 n=75	p
Дивертикулы пищевода	0	3 (3%)	2 (3%)	0,453
ГЭРБ	6 (21%)	37 (35%)	28 (37%)	0,235
Хронический неатрофический гастрит	27 (93%)	83 (78%) P₂₃<0,0001	37 (49%) P₁₃<0,0001	0,002
Хронический атрофический гастрит	2 (7%)	23 (22%) P₂₃<0,0001	38 (51%) P₁₃<0,0001	0,0001
ЯБ желудка	1 (3%)	3 (3%) P₂₃<0,0001	18 (24%) P₁₃<0,0001	0,0001
ЯБ ДПК	6 (21%)	18 (17%)	14 (17%)	0,778
Хронический холецистит	12 (41%)	45 (43%)	23 (31%)	0,108
Хронический бескаменный холецистит	8 (28%)	42 (40%) P₂₃=0,01	16 (21%)	0,030
Хронический калькулезный холецистит	4 (14%) P ₁₂ =0,02	3 (3%)	7 (9%)	0,053
ЖКБ	9 (31%)	29 (27%)	24 (32%)	0,631
Дисфункция сфинктера Одди	3 (10%)	24 (23%)	17 (23%)	0,178
Жировая болезнь печени	6 (21%)	47 (44%)	31 (41%)	0,755
Хронический панкреатит	7 (24%)	26 (25%)	15 (20%)	0,831
Дивертикулярная болезнь толстой кишки	5 (17%)	11 (10%)	16 (21%)	0,100
Хронические сосудистые болезни кишечника	0	0 P₂₃=0,01	6 (8%)	0,001

Примечание: 1. Все показатели представлены абсолютным и относительным количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы.

2. Межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Краскелла-Уоллиса (p), с последующим уточнением межгрупповых различий с помощью критерия Манна-Уитни, p₁₂-достоверность различий показателей между пациентами 1 и 2 групп, p₂₃ - достоверность различий показателей между пациентами 2 и 3 групп, p₁₃ - достоверность различий показателей между пациентами 1 и 3 групп.

3. Выделены показатели, имеющие значимые различия

В структуре эрозивно-язвенных гастропатий у больных без атеросклероза брюшной аорты преобладала ЯБ ДПК, у больных с поражением непарных висцеральных ветвей брюшной аорты чаще отмечена ЯБ желудка. Частота эрозий желудка у больных с атеросклерозом брюшной аорты без поражения ее висцеральных ветвей оказалась наибольшей (p=0,02 при сравнении с 3 группой). Однако пациенты с эрозивно-язвенными гастродуоденопатиями в данной группе чаще принимали НПВП (p=0,01 при сравнении с 1 группой и p=0,04 при сравнении с 3 группой). Помимо приема НПВП в генезе эрозивных поражений желудка важная роль отводится нарушениям микроциркуляции в

слизистой оболочке (Маев И.В. и соавт., 2003). При анализе частоты возникновения эрозий желудка у пациентов с атеросклерозом висцеральных артерий установлено возрастание доли больных с данной патологией при увеличении количества пораженных сосудов ($p=0,02$), а так же при наличии гемодинамически значимых стенозов ($p=0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о важной роли расстройств висцерального кровотока в генезе эрозивных гастропатий. Следует отметить, что частота ЯБ желудка была больше у больных с поражением висцеральных артерий вне зависимости от того, какая именно артерия поражена, а так же от наличия или отсутствия значимых стенозов. Известно, что в обеспечении нормальной трофики желудка решающее значение имеет адекватная васкуляризация. Даже умеренное снижение кровотока отражается на резистентности слизистой оболочки желудка (Ойноткинова О.Ш., Немытин Ю.В., 2001). Особенности клинической картины эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК у пациентов с атеросклерозом непарных висцеральных артерий являлись частая атипичная локализация абдоминальной боли, а так же её связь с объемом принятой пищи и физической нагрузкой. Течение ЯБ желудка у пациентов данной группы отличалось отсутствием сезонности обострений.

Пациенты с атеросклерозом висцеральных артерий, страдающие ГЭРБ, характеризовались более редким бессимптомным течением заболевания ($p=0,03$ по сравнению со 2 группой и $p=0,01$ по сравнению с 3 группой). Различий в частоте эрозивных и осложненных форм рефлюкс-эзофагитов у пациентов с различной распространенностью атеросклероза в бассейне брюшной аорты не отмечено.

Заболевания желчевыводящих путей у пациентов с атеросклерозом висцеральных артерий с большей частотой были представлены ЖКБ, что, возможно, связано с возрастными особенностями данной группы. Клиническая картина у больных с билиарной патологией при поражении висцеральных артерий характеризовалась большей выраженностью абдоминальных болей, частой их локализацией в околопупочной области, связью с физической нагрузкой и объемом пищи. Следует отметить, что все пациенты с атеросклерозом висцеральных артерий после холецистэктомии страдали [функциональными расстройствами сфинктера Одди](#).

В структуре хронических панкреатитов у пациентов с атеросклерозом висцеральных артерий преобладали билиарнозависимые панкреатиты (Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г. и др., 1990). Доля алкогольных панкреатитов в данной группе была меньше, чем у больных без атеросклероза в бассейне брюшной аорты ($p=0,045$). У больных хроническими панкреатитами при поражении висцеральных артерий отмечена большая выраженность болевого синдрома и его связь с объёмом пищи. Существенных различий в течении хронических панкреатитов у пациентов с различной выраженностью абдоминального атеросклероза не выявлено. Возможно, данный факт обусловлен значительными компенсаторными возможностями кровоснабжения

поджелудочной железы (Губергриц Н.Б., Голуб Е.Ю., 2010; Kulenović A., Sarač-Nadžihalilović A., 2010).

Частота жировой болезни печени и лабораторные маркеры гепатобилиарной патологии не зависели от распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты. Больные со стеатозами печени в сформированных группах не различались по частоте выявления ожирения, сахарного диабета и злоупотребления алкоголем. Следует отметить, что пациенты с атеросклерозом висцеральных ветвей брюшной аорты с большей частотой получали одновременно 5 и более лекарственных средств ($p=0,01$ при сравнении с 1 группой), что может являться дополнительным фактором, влияющим на развитие жирового гепатоза (Калачнюк Т.Н., 2006). Частота стеатозов печени увеличивалась у пациентов с пораженных двух и трех висцеральных артерий ($p=0,02$ и $p=0,01$), что иллюстрирует возможный вклад хронической гипоксии в формировании жирового гепатоза наряду с другими общеизвестными факторами.

Сосудистые заболевания толстой кишки, диагностированные у 8% пациентов с атеросклерозом висцеральных артерий, характеризовались типичными клиническими проявлениями. К ним относились преимущественная локализация болей в левой половине живота, их связь с актом дефекации и объёмом пищи. Следует отметить, что при эндоскопическом исследовании характерные признаки ишемического колита (стеноз и язвенно-деструктивные изменения толстой кишки) не обнаружены. При этом морфологическое исследование позволило выявить признаки, свидетельствующие о нарушении микроциркуляции в слизистой оболочке толстой кишки. Установленные факты согласуются с мнением Л.Б. Лазебника, Л.А. Звенигородской (2009), полагающими, что наиболее частой формой данной патологии является так называемый «микроскопический» ишемический колит.

Полученные клинические данные указывают на необходимость дифференцированного терапевтического подхода к геронтологическим больным с хроническими заболеваниями ЖКТ с учетом наличия и распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты. Решение данной проблемы во многом связано с изучением основных патогенетических механизмов, в том числе и иммунных, в генезе болезней органов пищеварения и атеросклероза. Несомненным является тот факт, что развитие данных заболеваний во многом связано с особенностями функционирования иммунной системы у лиц пожилого и старческого возраста. Полученные нами данные свидетельствуют о возрастзависимом увеличении содержания натуральных киллерных Т-клеток CD3+16+CD56 ($r_s=0,2$, $p=0,005$), Т-лимфоцитов, несущих маркер ранней активации – CD25 ($r_s=0,17$, $p=0,02$) и уровня Ig G ($r_s=0,16$, $p=0,02$) в крови обследованных пациентов. При этом, по мере старения концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ4 уменьшается ($r_s=-0,42$, $p=0,038$). По-видимому, у людей пожилого и старческого возраста в условиях полиморбидности развивается превалирование

провоспалительного статуса, приводящее к прогрессированию хронических заболеваний внутренних органов (Парахонский А.П., Цыганок С. С., 2009; Семенов В.Ф., Карандашов В.И., Ковальчук Л.В., 2005; Libby P., 2007; Wenisch C., Patruta S., Daxbock F., et al., 2000).

Наиболее значимые нарушения иммунного статуса выявлены у пациентов, страдающих ЯБ желудка и хроническими панкреатитами. В последнее годы появляется все больше исследований, свидетельствующих о значении иммунной системы в развитии нарушений микроциркуляции и репарации слизистой оболочки желудка (Цыпин А.Б., Васильченко А.В., Горшенин Т.Л., Аскарлов М.Б., 2005; Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева, 2010; Nayeb-Nashemi H., Kaunitz J.D., 2009). Независимо от фазы ЯБ желудка, в периферической крови больных выявлено снижение Т-лимфоцитов ($p=0,001$), Т-хелперов ($p=0,01$) и CD3+25+-лимфоцитов ($p=0,03$). Наблюдаемые дефекты адаптивного иммунитета могут быть связаны как с абсолютным дефицитом лимфоцитов при их гибели после массивной активации, так и с функциональной недостаточностью этих клеток (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А., 2009). Также может иметь значение и перераспределение клеток при их миграции в очаг хронического воспаления. Уровень НК (CD3-16+CD56+) и ТНК (CD3+16+CD56+)-лимфоцитов, наиболее важной функцией которых является цитотоксическая активность в отношении измененных клеток организма (Ярилин А.А., 2011), напротив, повышался при ЯБ желудка, так же как и гемолитическая активность комплимента ($p=0,04$, $p=0,01$ и $p=0,007$ соответственно). Помимо выраженного дисбаланса субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих ЯБ желудка, отмечено повышение содержания метаболитов оксида азота в сыворотке крови ($p=0,03$). Имеются данные о протективной роли NO в ангиогенезе при развитии эрозивно-язвенных поражений желудка (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., 2000). В то же время гиперпродукция NO может приводить к генерации активных форм кислорода, повреждающих эпителиоциты слизистой оболочки желудка (Lenaz G. et al., 2002; Naito Y. et al., 2008). В результате проведенного исследования установлено относительно более высокое содержание циркулирующих цитотоксичных продуктов ПОЛ ($p=0,03$) и угнетение активности каталазы эритроцитов ($p=0,005$) у геронтологических пациентов с ЯБ желудка. По-видимому, у больных пожилого и старческого возраста с атеросклерозом непарных висцеральных артерий прогрессирование атрофических процессов в условиях хронических циркуляторных расстройств приводит к снижению резистентности СОЖ, что при наличии дисфункции иммунной системы и активации оксидативного стресса играет решающую роль в процессах язвообразования.

При обострении хронического панкреатита отмечено повышение содержания в крови CD25 позитивных лимфоцитов ($p=0,02$), что является характерным признаком активации воспалительного процесса любой этиологии (Хаитов Р.М. с соавт., 2009). Активация CD25+-клеток отражает активный

иммунный ответ на хроническое воспаление в ткани поджелудочной железы. При этом наблюдалось снижение активности фагоцитарной способности циркулирующих нейтрофилов ($p=0,01$) у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими панкреатитами, что считается одним из факторов, способствующих осложненному течению данной патологии (Нестерова И.В. с соавт., 2006).

Наибольший интерес представляло изучение особенностей иммунного статуса и параметров оксидативного стресса у обследованных пациентов в зависимости от распространенности системного и абдоминального атеросклеротического процесса. Результаты исследования свидетельствовали о развитии дисбаланса субпопуляционного состава лимфоцитов, цитокинового спектра крови, стимуляции функциональной активности и истощении биоцидного потенциала нейтрофилов при прогрессировании атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения. Установлена прямая корреляционная зависимость содержания Т-цитотоксических ($r_s=0,29$, $p=0,0001$), ТНК-лимфоцитов ($r_s=0,28$, $p=0,001$), CD3+25+ и CD3+HLADR+-лимфоцитов ($r_s=0,19$, $p=0,007$ и $r_s=0,25$, $p=0,0001$ соответственно) от количества пораженных сосудистых бассейнов, что свидетельствует об активации клеточного звена адаптивного иммунитета при прогрессировании атеросклероза. Увеличение распространенности системного атеросклероза сопровождалось снижением уровня В-лимфоцитов (CD3-19+) и повышением концентрации ЦИК в периферической крови больных ($r_s=-0,18$, $p=0,014$ и $r_s=0,18$, $p=0,01$ соответственно).

Баланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами является решающим для прогрессирования атеросклероза (Нагорнев В.А., 2006; Frostegard J., Ulfgren A.K., Nyberg P., et al., 1999). Уровень ИЛ1 α тесно коррелировал с количеством пораженных сосудистых бассейнов ($r_s=0,48$, $p=0,018$). В настоящее время большинство исследований демонстрируют проатерогенную роль ИЛ1 β (Hasdai D., Scheinowitz M., 1996), данные о значении ИЛ1 α в атерогенезе представлены в единичных исследованиях (Kamari Y., Shaish A., Shemesh S. et al., 2011). Содержание NK (CD3-16+CD56+) в крови пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями ЖКТ уменьшалось по мере прогрессирования атеросклероза ($r_s=0,-27$, $p=0,0002$). Так же нами отмечена положительная корреляция между количеством сосудистых бассейнов и относительным содержанием палочкоядерных нейтрофилов ($r_s=0,15$, $p=0,03$), что может свидетельствовать об активации данных эффекторных клеток врожденного звена иммунной системы. Однако при этом лизосомальная функция нейтрофильных гранулоцитов снижалась по мере увеличения распространенности атеросклероза ($r_s=0,-14$, $p=0,04$).

Атеросклеротическое поражение брюшной аорты и ее висцеральных ветвей является частным проявлением системного атеросклероза. Изменения иммунного статуса при увеличении распространенности абдоминального

атеросклероза были однонаправлены наблюдаемым сдвигам при системном атеросклерозе (таб. 4).

Таблица 4.

Сравнительная характеристика иммунологических показателей и параметров оксидативного стресса у гастроэнтерологических больных пожилого и старческого возраста с различной выраженностью атеросклероза в бассейне брюшной аорты

Показатель	Группа 1 n=29	Группа 2 n=106	Группа 3 n=75	P
Субпопуляционный состав лимфоцитов				
T-цитотоксические (CD3+8+), %	23,6±9,06	23,1±9,56**	30,5±9,44#	0,015
T-цитотоксические (CD3+8+), 10⁹/л	413±194*	431±238	649±400#	0,002
TNK-лимфоциты (CD3+16+CD56+), %	1,53±1,02*	5,49±4,61	5,38±5,19#	0,002
TNK-лимфоциты (CD3+16+CD56+), 10⁹/л	24,2±16,9*	68,8±74,5	90,2±81,7#	0,006
Функциональная активность нейтрофилов				
Лизосомальная активность нейтрофилов, у.е.	295±92,5*	268±58,9**	260±67,5	0,008
НСТ-тест нейтрофилов спонтанный, активность, %	17,1±12,6	18,3±11,6*	19,8±11,5#	0,047
НСТ-тест индуцированный, активность, %	36,8±16,0*	33,7±14,5	31,0±14,1#	0,048
ФР нейтрофилов, у.е.	2,13±0,38*	1,75±0,29**	1,61±0,26#	0,002
Цитокины, пг/мл				
ИЛ1α	69,2±19,0*	80,5±64,3**	98,9±60,6#	0,021
ФНОα	0,91±0,24*	1,38±0,67**	1,31±0,51	0,031
Метаболиты NO, мкмоль/л				
Общее содержание метаболитов NO	22,2±8,19	23,2±5,76**	25,8±7,84#	0,002
Нитриты	5,31±1,71*	7,01±5,57**	8,07±3,62#	0,002
Показатели ПОЛ-АОЗ				
Каталаза эритроцитов, мкмоль/л	25,3±7,18	21,6±9,40	20,3±14,3#	0,090
КД иСТ[и], ед.и.о.	0,32±0,15	0,33±0,10**	0,39±0,14#	0,057

Примечание: 1. данные представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки (M±m). 2. оценка статистической неоднородности групп проводилась с помощью критерия Крускала-Уоллиса (p), с последующим уточнением характера различий по критерию Манна-Уитни; 3. *- различия между показателями 1 и 2 групп достоверны при p<0,05; ** - различия между показателями 2 и 3 групп достоверны при p<0,05; # - различия между показателями 1 и 3 групп достоверны при p<0,05. 4. Выделены показатели, имеющие значимые различия

У больных с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты, независимо от его распространенности, наблюдалось увеличение содержания ТНК-лимфоцитов. Наиболее выраженные изменения иммунных параметров отмечены у пациентов с поражением непарных висцеральных ветвей. В данной группе выявлено повышение уровня Т-цитотоксических и Т-лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены – HLA-DR. Выявленные в периферической крови изменения могут свидетельствовать о том, что активация Т-клеток при атеросклерозе в бассейне брюшной аорты не ограничивается зоной бляшки.

Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты сопровождалось повышением концентрации в периферической крови больных ИЛ1 α и ФНО α , обладающих способностью индуцировать друг друга и проявляющих многочисленные общие эффекты. В настоящее время считается доказанным, что наряду с классическими нейрого르몬ами, гиперэкспрессия цитокинов вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование сердечной недостаточности (Кочуева М.Н. и соавт., 2010; Ansari A., 1987; Hosenpud J.D., Campbell S.M., Mendelson D.J., 1989). Возможно, наблюдаемое возрастание концентрации ИЛ 1 α и ФНО α является одним из механизмов связи между прогрессированием висцерального атеросклероза и увеличением тяжести сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Отдельного внимания заслуживает выявленная положительная корреляция между содержанием в крови ИЛ 1 α и выраженностью абдоминальной боли у пациентов с атеросклерозом висцеральных артерий (рис. 3). Следует отметить, что до настоящего времени нет единого представления о патогенезе абдоминальных болей при ишемии органов пищеварения. Основными импульсами для возникновения любой висцеральной боли являются внезапное повышение давления в полном органе, растяжение его стенки или капсулы паренхиматозных органов и натяжение брыжейки. Некоторые авторы выделяют «сосудистую боль», возникающую при ишемии и обусловленную раздражением симпатических нервов сосудистых сплетений (Яковенко Э.П. и соавт., 2009). Помимо этого, гипоксия ткани сопровождается гиперпродукцией биологически активных веществ, раздражающих внутриорганно расположенные нервные окончания (Ойноткинова О.Ш., Немытин Ю.В., 2001). Вполне вероятно, что один из компонентов патогенеза сосудистой боли сопряжен и с активацией иммуно-воспалительных механизмов. Возникающие при этом устойчивые изменения цитокинового профиля способствуют формированию провоспалительного статуса как на периферии, так и в структурах мозга, что имеет важное значение в генезе хронических болевых синдромов (Caripon L, Dantzer R., 2003; Watkins L.R., Maier S.F., 2000).

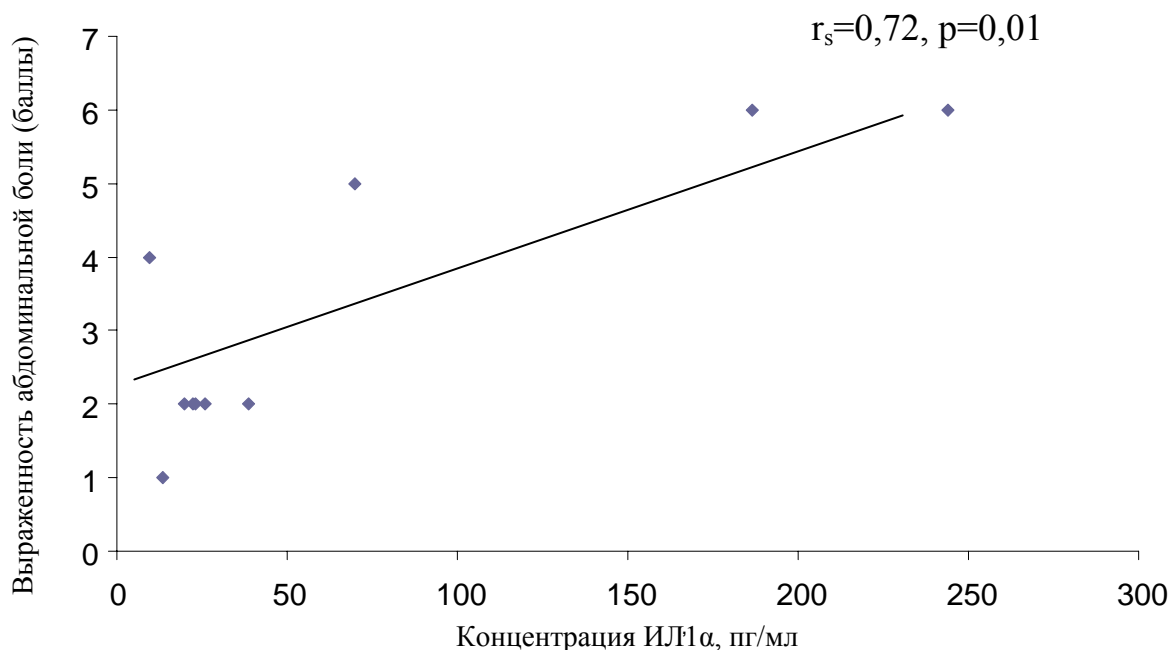


Рисунок 3. Корреляционная зависимость между выраженностью абдоминальной боли и концентрацией ИЛ1α в крови больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом в непарных висцеральных артерий

В настоящее время внимание многих исследователей привлечено к изучению роли нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе атеросклероза (Baetta R., Corsini A., 2010; Soehnlein O., Weber C., 2009). У пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения по мере увеличения распространенности атеросклероза обнаружены одновременно признаки активации и истощения функций нейтрофилов. При этом наиболее значимые изменения функции нейтрофилов отмечены при прогрессировании атеросклероза в бассейне брюшной аорты. По мере увеличения распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты показатели активности спонтанного НСТ-теста нейтрофилов повышались, в то время как активность индуцированного НСТ-теста, функционального резерва (ФР) и лизосомальная активность нейтрофилов, напротив, снижались. Данные изменения можно расценивать как признаки развивающейся недостаточности эффекторных функций нейтрофилов, вероятно, связанные с истощением на фоне длительной активации. При этом спонтанное повышение кислородзависимых метаболических процессов в нейтрофилах коррелировало с количеством пораженных висцеральных артерий ($r_s=0,25$, $p=0,028$). Известно, что активация оксидативного метаболизма нейтрофилов может быть индуцирована липополисахаридами грамотрицательных кишечных бактерий (Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю., 1996), транслокация которых через кишечную стенку, по-видимому, усиливается в условиях хронической ишемии.

Указанный факт в настоящее время расценивается как один из возможных механизмов прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Савелов Н.А. и соавт., 2007; Tsunooka N., Hamada Y., Imagava H. et al., 2003).

Значительный интерес вызывает наблюдаемое снижение лизосомальной активности нейтрофилов по мере прогрессирования как абдоминального, так и системного атеросклероза. Известно, что одним из основных бактерицидных компонентов, содержащихся в лизосомах нейтрофилов, является миелопероксидаза (Долгушин И.И., Бухарин О.В., 2001). Истощение лизосомальной активности может быть сопряжено с повышенным высвобождением данного фермента нейтрофильными гранулоцитами. В настоящее время повышение активности миелопероксидазы в периферической крови рассматривается как один из факторов, способствующих развитию и прогрессированию коронарного атеросклероза (Morrow D.A., Sabatine M.S., Brennan M.L. et al., 2008). Данный феномен связан со способностью миелопероксидазы в присутствии H_2O_2 и ионов Cl^- , Br^- , I^- образовывать гипогалогениты – мощные биоцидные вещества, участвующие в окислительной модификации ЛПН и повреждении различных клеток (Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и соавт., 2008). Помимо этого, миелопероксидаза снижает биодоступность NO (Nicholls S.J., Hazen S.L., 2005).

Несмотря на то, что в настоящем исследовании приоритет отдан оценке роли иммунных механизмов в прогрессировании атеросклероза, было проведено изучение состояния других биологических систем у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями ЖКТ. Считается, что нарушение синтеза NO занимает ведущее место в патогенезе эндотелиальной дисфункции и, возможно, атеросклероза (Cooke J.P., 1996). При атеросклерозе активность эндотелиальной NOS снижена, однако общее количество оксида азота может быть даже увеличено, что связывают с повышением экспрессии iNOS (Wever R.M. et al., 1998). У обследованных больных с признаками атеросклероза в бассейне брюшной аорты уровень циркулирующих продуктов метаболизма NO повышен преимущественно за счет содержания нитратов (таб. 4). Следует отметить, что многие лекарственные средства, применяемые для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, способны влиять на высвобождение NO (Бувальцев В.И. и соавт., 2002; W.H. van Gilst, 2007; Grossman E., Messerli F.H., 2004; Sudhir K., Chou T.N., Hutchison S.G. et al., 1996). Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что пациенты с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты достоверно чаще получали статины, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и тиазидные диуретики, чем пациенты без атеросклероза. Вместе с тем частота назначения данных препаратов не зависела от распространенности атеросклероза в указанном бассейне. О развитии дисфункции нитроксидазной системы при прогрессировании атеросклероза свидетельствует наличие прямой

корреляционной зависимости между количеством пораженных сосудистых бассейнов у обследованных больных и общим содержанием метаболитов NO ($r_s=0,57$, $p=0,0001$). Возрастание концентрации метаболитов оксида азота, в свою очередь, было сопряжено с увеличением активности фагоцитоза нейтрофилов и числа нейтрофилов ($r_s=0,17$, $p=0,018$), способных спонтанно продуцировать активные формы кислорода. При этом лизосомальная активность нейтрофильных гранулоцитов снижалась по мере увеличения распространенности атеросклероза ($r_s=0,-25$, $p=0,0003$).

Фагоцитирующие клетки являются одними из основных продуцентов не только оксида азота, но и активных форм кислорода – главного фактора их цитотоксичности (Di Virgilio F., 2004). Радикальные окислительные реакции, протекающие с участием активированных кислородных метаболитов, являются атерогенным фактором, так как вызывают модификацию липопротеинов плазмы крови и оказывают цитотоксическое и деструктивное действие на клетки и ткани (Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и соавт., 2008). По нашим данным увеличение распространенности атеросклероза как в бассейне брюшной аорты, так и в других сосудистых бассейнах сопровождалось увеличением содержания вторичных продуктов ПОЛ – изопропанолрастворимых КД и СТ (таблица 4). Уровень изопропанолрастворимых вторичных липопероксидов в сыворотке крови закономерно возрастал при увеличении активности и интенсивности спонтанного НСТ-теста нейтрофилов, свидетельствующего об активации их кислородзависимого метаболизма ($r_s=0,22$, $p=0,003$ и $r_s=0,27$, $p=0,0002$ соответственно).

У пациентов с атеросклерозом ветвей брюшной аорты отмечено снижение активности одного из изучаемых параметров АОЗ – каталазы эритроцитов. При этом распространенность атеросклероза в бассейне брюшной аорты увеличивалась по мере снижения активности данного фермента ($r_s=-0,26$, $p=0,0002$). Полученные данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о том, что атеросклеротический процесс прогрессирует на фоне снижения уровня природных антиоксидантов в тканях (Волчегорский И.А., Харченкова Н.В., 2003; Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и соавт., 2008). Следует отметить, что активность СОД в сыворотке крови имела тенденцию к росту по мере увеличения распространенности атеросклероза. Такое разнонаправленное изменение активностей этих двух ферментов, согласно литературным данным, характерно для гипоксии (Сторожук П.Г., 2003). Известно, что в результате супероксиддисмутазной реакции возможно образование пероксида водорода, под действием которого может наблюдаться инактивация каталазы (Pigeolet E., Corbisier P., Houbion A. et al., 1990). Кроме того, пероксид водорода является метаболическим предшественником агрессивного гидроксильного радикала, поэтому при дефиците каталазы высокая активность СОД служит дополнительным повреждающим фактором (Доценко О.И., Доценко В.А., Мищенко А.М., 2010).

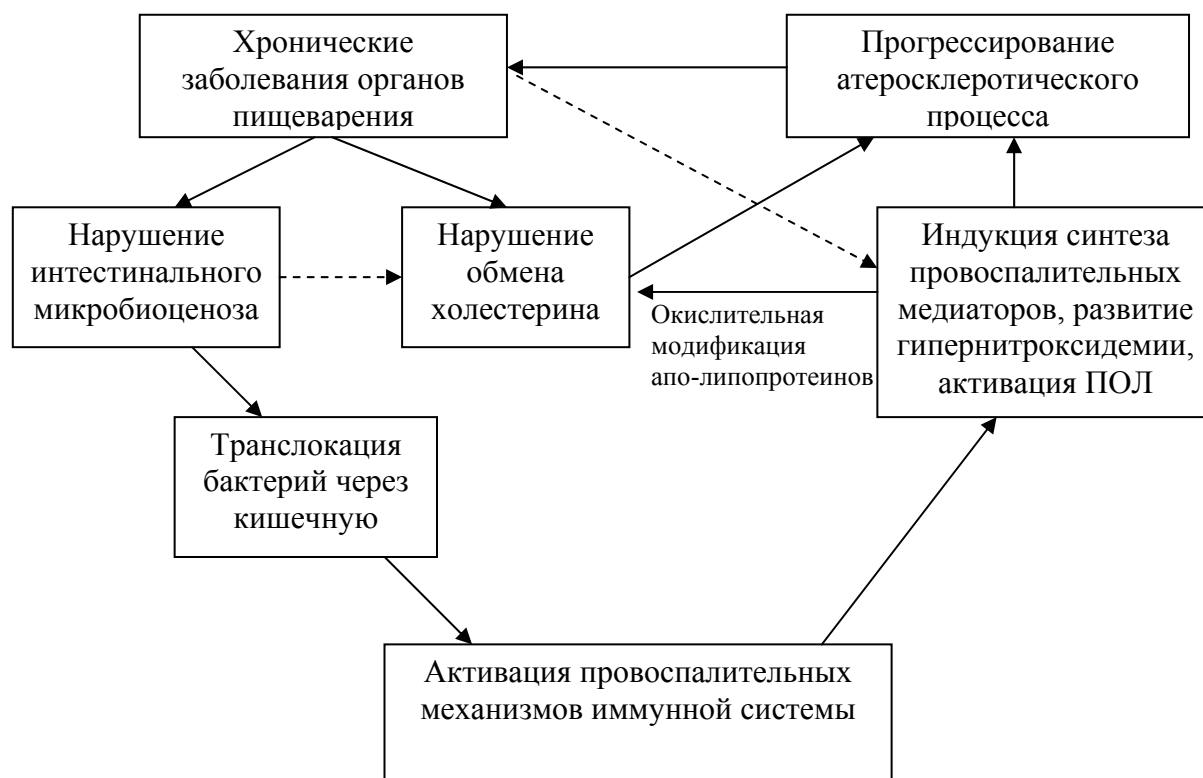


Рисунок 4. Участие иммунной системы в прогрессировании атеросклероза у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что участие иммунной системы в прогрессировании атеросклероза у больных пожилого и старческого возраста с патологией ЖКТ заключается в следующем (рис. 4). Хронические заболевания органов пищеварения служат факторами, способствующими индукции провоспалительных механизмов. У геронтологических больных в большинстве случаев болезни пищеварительной системы приводят к нарушениям интестинального микробиоценоза (Gregg С.Р., 2002). При развитии синдрома избыточного бактериального роста микроорганизмы в большей степени способны к транслокации через кишечную стенку во внутреннюю среду организма (Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н., 2001). Клеточные продукты грамотрицательных кишечных бактерий активируют различные компоненты иммунной системы, запускают каскад синтеза провоспалительных цитокинов, индуцируют оксидативный метаболизм нейтрофилов с выходом свободных радикалов кислорода и других биологически активных соединений (Долгушин И.И., Эберт Л.Я., Лифшиц Р.И., 1998; Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю., 1996). Развитие иммунной дисфункции и оксидативного стресса способствует прогрессированию

хронического воспаления сосудистой стенки, являющего основой атеросклеротического процесса. Помимо этого, заболевания органов пищеварения во многих случаях сопряжены с нарушениями липидного спектра крови. Наблюдаемое увеличение образования свободных радикалов и продуктов ПОЛ являются причиной модификации липопротеинов, что так же может вносить вклад в прогрессирование атеросклероза (Bhakdi S., 1998). В свою очередь, атеросклеротическое поражение бассейна брюшной аорты усугубляет патологические изменения ЖКТ и иммунные нарушения. Развитие сердечной недостаточности при коронарном атеросклерозе может приводить к венозному застою в стенках кишечника и способствовать изменениям интестинального микробиоценоза (Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Савелов Н.А. и соавт., 2007).

В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что прогрессирование атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения сопровождается активацией провоспалительных механизмов иммунной системы и сопутствующей интенсификацией оксидативного стресса. В этой связи одним из вариантов патогенетической терапии данной категории больных является применение лекарственных средств, обладающих антиоксидантным действием. Следует отметить, что результаты исследований эффективности антиоксидантов при атеросклерозе противоречивы (Грацианский Н.А., 2002). Однако многие авторы отмечают перспективность дальнейшего применения данной группы препаратов (Gote G., Tardif J.-C., Lesperance J. et al, 1999; Lankin V., Tikahaze A.K., Kukharchuk V.V., 2003). К числу наиболее эффективных и безопасных антиоксидантных средств относятся производные 3-оксипиридина – эмоксипин и мексидол (Волчегорский И.А. и соавт., 2006, 2010; Новиков В.Е., Катунина Н.П., 2002; Подопригорова В.Г. и соавт., 1999), эффективность применения которых у геронтологических пациентов с патологией органов пищеварения и висцеральным атеросклерозом до настоящего времени не исследована. Включение эмоксипина и мексидола в схему терапии больных с хронической патологией органов пищеварения и атеросклерозом брюшной аорты влияло на кислородзависимый метаболизм нейтрофилов, уменьшая их активность в спонтанном НСТ-тесте, и приводило к равновыраженному снижению вторичных липопероксидов (таб. 5). Способность производных 3-оксипиридина предупреждать активацию механизмов свободно-радикального окисления, влиять на биологические свойства мембран иммунокомпетентных клеток, по-видимому, обуславливает наблюдаемые сдвиги показателей системы врожденного иммунитета под действием этих препаратов (Чечет И.В., Чечет О.Ю., Кузин В.Б., 2006).

В результате проведенного исследования было установлено, что включение эмоксипина в схему комплексного лечения пациентов приводило к существенному снижению абдоминальной боли. Мексидол оказывал аналогичное влияние на состояние нейтрофилов и липидной пероксидации,

однако не вызывал значимых изменений клинической симптоматики. Не исключено, что это связано с наличием в структуре мексидола сукцината. Известно, что в процессе окисления янтарной кислоты выделяется перекись водорода, которая в условиях дефицита каталазы может поддерживать оксидативный стресс и за счет этого снижать выраженность терапевтического эффекта своего 3-оксипиридинового компонента.

Таблица 5

Влияние производных 3-оксипиридина на регресс клинической симптоматики и лабораторные показатели у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты, $M \pm m$

Показатель	Активная плацебо-терапия n=31		Эмоксипин n=31		Мексидол n=31	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Абдоминальная боль	10,2±2,75	8,16±2,48*	10,3±3,08	5,77±2,51#	9,41±3,47	7,94±2,42
Рефлюкс-синдром	9,74±6,19	7,39±5,48*	10,7±6,43	6,32±2,36	9,75±6,47	6,90±4,66
Диарейный синдром	6,81±5,785	4,74±3,67*	10,0±7,61	7,23±5,62	6,31±5,42	4,77±4,04
Диспепсический синдром	15,6±7,40	12,5±7,24*	18,0±6,96	12,4±4,80	16,1±8,01	11,0±5,61
Синдром запоров	12,2±7,42	11,0±7,19	12,7±7,50	12,3±7,17	13,9±7,32	12,2±6,98
Шкала суммарного измерения	54,0±13,9	43,9±13,9*	61,7±14,6	43,4±11,6	54,6±15,1	43,1±14,8
Показатели липопероксидации						
ДК[Г], ед.и.о.	0,71±0,15	0,80±0,21	0,68±0,13	0,38±0,15#	0,75±0,21	0,39±0,12#
Показатели функциональной активности нейтрофилов						
НСТ тест спонтанной активности, %	19,1±14,4	19,1±17,3	19,6±11,2	18,0±12,6#	19,9±10,2	18,1±10,4#

Примечание: 1. группы не различались по исходным величинам изученных показателей ($p=0,32-0,91$; критерий Манна Уитни)

2. *- достоверные различия от исходного уровня в группе «активная плацебо-терапия» ($p<0,05$; парный критерий Вилкоксона)

3.# - однонаправленные достоверные различия с исходными показателями в группах терапии эмоксипином и мексидолом ($p<0,05$; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями в группе активной плацебо-терапии ($p<0,05$; критерий Манна-Уитни).

4. Выделены показатели, имеющие значимые различия

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования увеличение распространенности атеросклеротического процесса в бассейне брюшной аорты у больных пожилого и старческого возраста оказывает влияние на клиническую картину и течение хронических заболеваний органов пищеварения. При прогрессировании атеросклероза у данной категории пациентов развивается дисбаланс между факторами врожденного и адаптивного звена иммунного ответа, который проявляется увеличением содержания провоспалительных цитокинов в крови, сдвигами субпопуляционного состава циркулирующих лимфоцитов, активацией кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов с истощением их биоцидных резервов. Данные изменения сопровождаются накоплением продуктов липидной пероксидации и гипернитроксидемией. Введение в комплексное лечение геронтологических больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения эмоксипина и мексидола корригировало показатели респираторного взрыва нейтрофилов и уменьшало уровень циркулирующих липопероксидов. Применение эмоксипина у данной категории пациентов привело к существенному уменьшению абдоминального болевого синдрома. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения производного 3-оксипиридина эмоксипина в схему комплексного лечения больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты.

Выводы

1. Нозологическая структура хронических заболеваний органов пищеварения у лиц пожилого и старческого возраста характеризуется преобладанием хронических гастритов, хронических холециститов, стеатозов печени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. По мере старения отмечается тенденция к развитию гастроэнтерологической полиморбидности с преимущественным увеличением частоты атрофических гастритов, желчно-каменной болезни и дивертикулярной болезни кишечника. Гендерные особенности гастроэнтерологических заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста связаны с преобладанием желчно-каменной болезни и хронических панкреатитов у женщин и большей частотой инфекции *Helicobacter pylori*, курения, злоупотребления алкоголем и указаниями на желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе у мужчин.
2. У гастроэнтерологических пациентов пожилого и старческого возраста среди заболеваний, коморбидных патологии желудочно-кишечного тракта, на первом месте по частоте находятся болезни сердечно-сосудистой системы, наиболее частой причиной которых является атеросклеротическое поражение различных сосудистых бассейнов.

3. В большинстве случаев хронические заболевания органов пищеварения у пациентов пожилого и старческого возраста сопровождаются ультрасонографическими признаками атеросклероза брюшной аорты. При этом более чем в трети случаев выявляется атеросклероз непарных висцеральных ветвей брюшной аорты с преобладанием гемодинамически незначимых стенозов одной или двух артерий.
4. Распространенность атеросклероза в бассейне брюшной аорты прямо зависит от возраста больных, курения, наличия и длительности артериальной гипертензии. Гастроэнтерологические больные пожилого и старческого возраста с атеросклерозом брюшной аорты характеризуются повышенной частотой коронарного, церебрального атеросклероза и атеросклероза сосудов нижних конечностей. При этом у пациентов с поражением непарных висцеральных артерий установлено наиболее тяжелое течение коронарного атеросклероза.
5. Распространенность атеросклероза в бассейне брюшной аорты у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения увеличивается по мере эскалации системного атеросклероза.
6. Вне зависимости от степени атеросклеротического стеноза непарных висцеральных артерий гастроэнтерологическая симптоматика у пациентов пожилого и старческого возраста характеризуется частой локализацией болей в околопупочной области, большей выраженностью болевого синдрома, наличием ранних постпрандиальных болей, их связи с объемом пищи, физической нагрузкой, частыми жалобами на неустойчивый стул и систолическим шумом при аускультации брюшной аорты. Выраженность абдоминальной боли коррелирует с числом пораженных висцеральных артерий и уровнем ИЛ 1 α в периферической крови.
7. Поражение непарных висцеральных артерий у больных пожилого и старческого возраста связано с особенностями нозологической структуры заболеваний желудочно-кишечного тракта. Это проявляется нарастанием частоты атрофических гастритов, язвенной болезни желудка и ишемических колитов. Наличие атеросклероза висцеральных ветвей брюшной аорты увеличивает риск развития желудочно-кишечных кровотечений у геронтологических пациентов.
8. Эскалация атеросклеротического поражения в бассейне брюшной аорты у геронтологических больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения сопровождается нарастанием содержания в крови Т-цитотоксических, TNK-лимфоцитов, ИЛ1 α , ФНО α и снижением лизосомальной активности нейтрофильных гранулоцитов. Помимо указанных изменений у данных пациентов усиливается способность нейтрофилов к спонтанной продукции кислородных радикалов.

9. Прогрессирование системного атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения сопровождается увеличением содержания циркулирующих Т-цитотоксических, TNK-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов (CD3+25+ и CD3+HLADR+), ЦИК, ИЛ1 α , палочкоядерных нейтрофилов и уменьшением уровня В-лимфоцитов, NK-клеток и лизосомальной активности нейтрофилов.
10. Увеличение распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты у гастроэнтерологических пациентов пожилого и старческого возраста сопровождается интенсификацией оксидативного стресса, проявляющегося нарастанием нитроксидемии и уровня циркулирующих липопероксидов на фоне снижения активности эритроцитарной каталазы. Аналогичная закономерность наблюдается при прогрессировании системного атеросклероза.
11. Включение оригинальных отечественных производных 3-оксипиридина эмоксипина и мексидола в схему комплексной терапии геронтологических больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения снижает нейтрофильную продукцию активных форм кислорода и уровень циркулирующих липопероксидов. В случае применения эмоксипина это сопровождается клинически значимым уменьшением выраженности абдоминального болевого синдрома.
12. У больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения атеросклероз непарных висцеральных ветвей брюшной аорты отягощает течение основного заболевания. Это связано с активацией провоспалительных иммунных механизмов, интенсификацией перекисного окисления липидов и развитием гипернитроксидемии. Клиническая эффективность эмоксипина иллюстрирует перспективность целенаправленной разработки новых подходов антиоксидантной терапии геронтологических больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и атеросклерозом в бассейне брюшной аорты.

Практические рекомендации

1. Выбор тактики лечения больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения рекомендуется проводиться с учетом их гендерно-возрастных характеристик.
2. Обследование геронтологических пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями рекомендуется дополнять ультразвуковым доплерографическим исследованием брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей.
3. Лечение больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта рекомендуется проводить с учетом распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты.
4. В алгоритм обследования геронтологических пациентов с

хроническими заболеваниями органов целесообразно включать исследование иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

5. В схеме комплексной терапии гастроэнтерологических больных пожилого и старческого возраста с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты рекомендуется использовать оригинальный отечественный антиоксидантный препарат эмоксипин.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Долгушина, А.И. Изучение иммунного статуса у больных с атеросклеротическим поражением брюшной аорты / А.И.Долгушина // Материалы первого съезда кардиологов Уральского Федерального округа. - Челябинск, 2006. - С 58-59.
2. Долгушина, А.И. Оценка клеточного иммунитета у больных с хронической ишемической болезнью органов пищеварения / А.И.Долгушина, А.Г.Богданов, С.В.Царегородцев // Медицинская иммунология. - 2007. - Т.9, №2-3. - С. 330. – [Материалы XI Всероссийского научного Форума].
3. Долгушина, А.И. Клинико-иммунологическая характеристика больных с хронической ишемической болезнью органов пищеварения / А.И.Долгушина // Материалы 2-го Чешско-Российского медицинского Форума. - Челябинск, 2008. - С. 56-57.
4. Долгушина, А.И. Сравнительный анализ основных клинико-anamnestических характеристик у больных с хронической ишемической болезнью органов пищеварения / А.И.Долгушина // Материалы научно-практической конференции Уральского Федерального округа. - Челябинск, 2006. – С. 45-47.
5. Долгушина, А.И. Анализ клинических проявлений хронической ишемической болезни органов пищеварения / А.И.Долгушина, И.И Шапошник, Т.В.Антипина, В.Е. Катукова, Н.А.Макарова, Н.М.Доброчасова, С.А.Меркулова, Н.В.Жукова // Сборник научных трудов. – Челябинск, 2008. – Вып. VII. - С. 59-60.
6. Долгушина, А.И. **Иммунный статус и липидтранспортная система у больных с хроническими ишемическими колитами / А.И.Долгушина, К.В.Никушкина, Э.Н.Коробейникова // Медицинская наука и образование Урала. - 2009. - Т. 10, №3(59). – С.60-62.**
7. Долгушина, А.И. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика больных с атеросклерозом брюшной аорты и висцеральных ветвей (тезисы) / А.И.Долгушина // Медицинская иммунология. - 2009. – Т.11, №3-4. - С. 467. – [Материалы XIII Всероссийского научного Форума].
8. Долгушина, А.И. **Сопоставление состояния органов желудочно-кишечного тракта с показателями липидов и перекисного окисления**

- у больных с атероматозом чревного ствола / А.И.Долгушина // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2009. - №11. – С.23-25.
9. Долгушина, А.И. Предикторная информативность показателей иммунного статуса в выявлении уровней поражения желудочно-кишечного тракта у больных с хронической ишемической болезнью органов пищеварения / А.И.Долгушина // Медицинская иммунология. - 2009. – Т.11, №2-3. - С. 239-244.
10. Долгушина, А.И. Исследование иммунной системы и метаболизма липидов у больных с хронической абдоминальной ишемией / А.И.Долгушина // Российский аллергологический журнал. - 2009. - №3. – С.150-152.
11. Долгушина, А.И. Функциональное состояние нейтрофилов у больных с хронической ишемической болезнью органов пищеварения // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2009. - №2/1 (24). – С.105-107.
12. Долгушина, А.И. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов у больных с атеросклеротическим поражением брюшной аорты / А.И.Долгушина, К.В.Никушкина, С.В.Квятковская // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2009. - №2/1 (24). – С.126-127.
13. Долгушина, А.И. Атеросклероз брюшной аорты у больных пожилого и старческого возраста / А.И.Долгушина, Д.В.Богданов // Сибирский медицинский журнал. - Томск, 2010. – Т.25, №2, Выпуск 1. – С.124-125.
14. Долгушина, А.И. Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с атеросклерозом брюшной аорты / А.И.Долгушина, И.И.Шапошник // В мире научных открытий. - 2010. - №3. – С. 98-100.
15. Долгушина, А.И. Клинические предикторы хронической ишемической болезни органов пищеварения / А.И.Долгушина // Казанский медицинский журнал. - 2010. - №2. - С.162-165.
16. Долгушина, А.И. Особенности патологии желудочно-кишечного тракта у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от состояния кровотока в бассейне брюшной аорты / А.И.Долгушина, И.А.Волчегорский, И.И.Шапошник // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2010. - №4. – С.48-52.
17. Долгушина, А.И. Особенности иммунного статуса у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения и нарушениями кровотока в бассейне брюшной аорты / А.И.Долгушина // Медицинский вестник Башкортостана. - 2010. – Т.5, №5. – С 76-79.
18. Долгушина, А.И. Хроническая ишемия органов пищеварения у больных пожилого и старческого возраста / А.И.Долгушина // Казанская наука: сб. науч. ст. - 2010. - №10. – С. 355-356.

19. Долгушина, А.И. Ишемическая болезнь сердца у больных с атеросклеротическим поражением брюшной аорты и непарных висцеральных ветвей / А.И.Долгушина, И.И.Шапошник, В.Е. Катукова, Н.А.Макарова, И.А.Светлакова // *Материалы V съезда кардиологов Уральского Федерального округа*. - Екатеринбург, 2011. – С. 104-106.
20. Долгушина, А.И. Хронические заболевания органов пищеварения и ишемическая болезнь сердца у больных пожилого и старческого возраста / А.И.Долгушина, Т.В.Антипина, С.А.Меркулова, М.А.Махнанова, Н.М.Доброчасова // *Материалы V съезда кардиологов Уральского Федерального округа*. - Екатеринбург, 2011. – С. 106-108.
21. Долгушина, А.И. **Иммунный статус пациентов пожилого и старческого возраста с хронической ишемией органов пищеварения / А.И.Долгушина // *Цитокины и воспаление*. - 2011. – Т.10, №1. – С.56-59.**
22. Долгушина, А.И. Особенности эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с атеросклерозом брюшной аорты / А.И.Долгушина, А.Г.Богданов // *Материалы итоговой научной конференции сотрудников КМУ, Центрального-Черноземного научного центра РАЕН*. – Курск, 2011. - Т. II. – С.23-27.
23. Долгушина, А.И. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных пожилого и старческого возраста с атеросклерозом брюшной аорты / А.И.Долгушина, Т.В.Антипина, В.Е. Катукова, Н.А.Макарова, С.А.Меркулова, М.А.Махнанова, И.А.Светлакова, Н.М.Доброчасова // *Материалы итоговой научной конференции сотрудников КМУ, Центрального-Черноземного научного центра РАЕН*. – Курск, 2011. - Т. II. – С.27-31.
24. Долгушина, А.И. Применение антиоксидантов у больных с атеросклерозом брюшной аорты / А.И.Долгушина, И.А.Волчегорский, И.И.Шапошник // *Материалы III-й Российской научно-практической конференции*. - Казань, 2011. - С.57-60.
25. Долгушина, А.И. Патология органов пищеварения и атеросклероз брюшной аорты / А.И.Долгушина// *Материалы XII Тихоокеанской международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых*. – Владивосток, 2011. – С.35.
26. Долгушина, А.И. Исследование брюшной аорты у больных пожилого и старческого возраста с патологией органов пищеварения / А.И.Долгушина, А.Г.Богданов, А.К.Демидов // *Материалы III-й Российской научно-практической конференции*. - Казань, 2011. - С.53-57.
27. Долгушина, А.И. **Клинико-иммунологические эффекты 3-оксипиридина при лечении больных с атеросклерозом брюшной аорты / А.И.Долгушина, Э.Н.Коробейникова // *Вестник уральской медицинской академической науки*. - 2011. - №2 (2) (35). - С.17-18.**

28. Долгушина, А.И. Показатели функциональной активности нейтрофилов и липопероксидации у больных с атеросклерозом брюшной аорты / А.И.Долгушина // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2011. - №2 (1) (35). - С.131-132.
29. Долгушина, А.И. Функциональная активность нейтрофилов, оксид азота и перекисное окисление липидов у больных с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты / А.И.Долгушина И.А.Волчегорский, И.И.Шапошник // Российский иммунологический журнал. – 2011. – Т.5 (14), №2. – С.170-176.
30. Долгушина, А.И. Возможности антиоксидантной терапии у больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом брюшной аорты / А.И.Долгушина, И.А.Волчегорский, И.И.Шапошник // Казанский медицинский журнал. - 2011. - №4. – С.530-534.
31. Долгушина, А.И. Исследование эффективности эмоксипина и мексидола в лечении больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом брюшной аорты / А.И.Долгушина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. - №12. - С.31-33.
32. Долгушина, А.И. Особенности клинических проявлений патологии органов пищеварения при атеросклерозе брюшной аорты / А.И.Долгушина, Т.В.Антипина, С.А.Меркулова, М.А. Махнанова, Н.В.Жукова, В.Е. Катуклова, // Материалы семнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, 2011. - Т. XII., №5 – С.131.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

<http://www.gastroscan.ru/literature/>