

На правах рукописи

ИСЛАМОВА Елена Александровна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ,  
ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА  
И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ  
У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**ВОЛГОГРАД - 2010**

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Саратовский военно-медицинский институт МО РФ»

Научный консультант: заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
**Осадчук Михаил Алексеевич.**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Теблов Константин Иналович;**

доктор медицинских наук, профессор **Шептулин Аркадий Александрович;**

доктор медицинских наук, профессор **Бакумов Павел Анатольевич.**

Ведущая организация – **Федеральное государственное образовательное учреждение послевузовского профессионального и дополнительного образования «Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ».**

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2010 года в \_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава» по адресу: 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава».

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2010 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Бабаева А.Р.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки - одна из важнейших проблем современной клинической медицины. Несмотря на неоспоримые успехи внедрения в клиническую практику различных схем эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), язвенная болезнь не покидает лидирующую группу заболеваний пищеварительной системы. Язвенная болезнь выявляется у 6-10% взрослого населения России, отмечен рост заболеваемости и увеличение числа осложненных форм [Лазебник Л.Б. и соавт., 2007; Маев И.В., Самсонов А.А., 2009].

Демографический прогноз Организации Объединенных Наций предсказывает все более возрастающую долю пожилых в человеческой популяции. По данным Госкомстата России в 2003 году пенсионеры составляли более 35% населения страны, а потребность в стационарном лечении пациентов данной возрастной категории в 4 раза превышала аналогичный показатель для всего населения. Происходящие демографические процессы в Российской Федерации определяют увеличение числа лиц старше 60 лет, страдающих язвенной болезнью, которые составляют 10-35% всех больных этим заболеванием [Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 1999].

Несомненно, что язвенная болезнь у пациентов различного возраста имеет характерные патогенетические особенности и клинико-морфологические проявления. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у пожилых пациентов часто развивается на фоне гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, хронических неспецифических заболеваний легких. Отмечено, что у пожилого человека классическая симптоматика как длительно существующих хронических, так и недавно возникших заболеваний изменяется, симптомы сглаживаются или даже инвертируются, что часто дезориентирует врача [Лазебник Л.Б. и соавт., 2002; Vogt W., 2005]. Малосимптомность клинической картины язвенной болезни у лиц пожилого возраста сочетается с более тяжелым, осложненным течением заболевания [Минушкин О.Н. и соавт., 2007; Pilotto A., 2004].

Выраженный половой диморфизм язвенной болезни с высокой частотой встречаемости у мужчин в возрасте после 20 лет и заметным снижением к 40 годам при параллельном нарастании в этом же возрастном периоде уровня заболеваемости у женщин может указывать на несомненное участие в ее генезе гормонального звена репродуктивной системы [Wu H.C. et al., 2008]. Однако гендерному аспекту развития ЯБ и связям дисбаланса половых гормонов с реакциями со стороны гастродуоденального комплекса исследователями внимания уделяется недостаточно. Остается не ясной патофизиологическая основа относительно благоприятного течения язвенной болезни у женщин фертильного возраста, учитывая тот факт, что различий среди мужчин и женщин в частоте и степени выраженности таких факторов агрессии как *H.pylori* и кислотопродукция не выявлено [Hawkey C.J. et al., 2002].

В настоящее время общепринятые теории ульцерогенеза рассматриваются в свете персистенции *H.pylori* и влияния кислотно-пептического фактора,

усиливающих взаимное патогенное действие, при этом *H.pylori* поддерживает хроническое течение заболевания, создавая угрозу рецидива [Маев И.В., Самсонов А.А., 2006; Калинин А.В., 2008].

В современных концепциях патогенеза эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области большое значение придается нарушениям в нейроэндокринной системе пищеварительного тракта. Представляет интерес изучение роли в формировании язвенной болезни эндотелина-1, синтазы оксида азота, мелатонина, мотилина, глюкагона и сосудисто-эндотелиального фактора роста как регуляторов секреции, моторной активности верхнего этажа пищеварительного тракта, процессов микроциркуляции и регенерации [Осадчук М.А. и соавт., 2005; Slomiany B.L., Slomiany A., 2000].

К началу наступившего века появилось направление, сосредоточившее внимание клиницистов на новом объекте - эндотелии - как органе-мишени, первым подвергающемся контакту с биологически активными веществами и наиболее рано повреждающимся при патологических состояниях. В последние годы многие ученые подчеркивают определяющую роль сосудистой стенки в регуляции агрегатного состояния крови, а также значение ее нарушений в развитии заболеваний пищеварительной системы [Жукова С.Е., Самонина Г.Е., 2002; Маев И.В. и соавт., 2007]. При язвенной болезни значение функционального состояния эндотелия как одного из факторов гомеостаза организма представляется нам гораздо шире. Эндотелий играет роль динамического органа внутренней секреции, который вовлечен в широкий круг процессов гомеостаза [Киричук В.Ф. и соавт., 2008].

Эндотелий влияет на течение деструктивных процессов, а также обеспечивает саногенетические реакции [Киричук В.Ф. и соавт., 1998; Маев И.В. и соавт., 2003]. Однако, отступая на второй план по сравнению с выраженностью кислотно-пептической агрессии при язвенной болезни, состояние функций эндотелия остается мало изученным. До настоящего времени отсутствуют данные о роли *Helicobacter pylori* в развитии эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на фоне антихеликобактерной терапии.

Одна из актуальных проблем современной медицины – повышение эффективности лечения язвенной болезни и профилактика рецидивов заболевания. Нередко после успешно проведенной эрадикационной терапии сохраняется воспалительный инфильтрат слизистой оболочки желудка, что предрасполагает к развитию рецидива клинической симптоматики заболевания, требует динамического наблюдения и пролонгации лечения. Представляется перспективным изучение эффективности применения в комплексном лечении пациентов с язвенной болезнью мелаксена, обладающего многочисленными эффектами, среди которых цитопротективное, антигипоксическое, иммуномодулирующее действия [Воронина Т.А., 2003].

Учитывая недостаточную изученность проблемы в целом, противоречивость имеющихся сведений, является актуальным проведение комплексного исследования, посвященного изучению клинических, морфологических и иммуногистохимических особенностей, оценке функционального состояния

эндотелия и повышению эффективности лечения пациентов различного возраста с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

### **Цель исследования**

Определить новые этиопатогенетические факторы развития и рецидивирования язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов различного возраста, на их основе разработать диагностические критерии и оптимизировать тактику ведения больных.

### **Задачи исследования**

1. Определить особенности клинических проявлений, эндоскопической, морфологической картины слизистой оболочки желудка и желудочного кислотообразования при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов молодого, зрелого и среднего возраста.

2. У пожилых пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки выявить особенности течения заболевания, эндоскопической и морфологической картины гастродуоденальной области в зависимости от давности заболевания.

3. У пациентов различного возраста с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки сопоставить патогенное значение таких факторов агрессии, как повышенное желудочное кислотообразование, инфекция *Helicobacter pylori* и дисбаланс компонентов диффузной нейроэндокринной системы желудка.

4. У пациентов различного возраста с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки изучить количественную характеристику клеток антрального отдела желудка, продуцирующих эндотелин-1, синтазу оксида азота, мелатонин, глюкагон, мотилин и сосудисто-эндотелиального фактора роста.

5. Изучить состояние антитромбогенной функции эндотелия, содержание эндотелина-1 и нитритов крови при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов различного возраста, а также динамику показателей при хеликобактерной инфекции.

6. Выявить особенности клинического течения, морфо-функционального состояния слизистой оболочки желудка с характеристикой клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, синтазе оксида азота, мелатонину, глюкагону, мотилину и сосудисто-эндотелиальному фактору роста и экспрессией рецепторов половых гормонов у мужчин и женщин с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

7. Определить критерии ремиссии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов различного возраста.

8. Оценить эффективность 7- и 14-дневных курсов эрадикационной терапии, динамику структурных изменений слизистой оболочки желудка и функционального состояния эндотелия у пациентов различного возраста с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

9. Оценить эффективность применения мелаксена в комплексном лечении обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пожилых пациентов.

### **Научная новизна исследования**

Впервые комплексно с применением современных морфологических методов исследования и оценки функциональных свойств эндотелия представлено течение язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов различного возраста. У пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки впервые определено клиническое и диагностическое значение изменений числа эпителиальных клеток желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе, мелатонину, глюкагону, мотилину, сосудисто-эндотелиальному фактора роста, и нарушения функций эндотелия (антитромбогенной и вазорегулирующей). Впервые проведен анализ динамики компонентов диффузной нейроэндокринной системы желудка, продуцирующих синтазу оксида азота, эндотелин-1 и мелатонин, функционального состояния эндотелия, уровня эндотелин-1 и нитритов крови при достижении ремиссии язвенной болезни. Впервые изучены клинико-эндоскопические особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в сопоставлении с нейроэндокринным статусом слизистой оболочки желудка и функциональным состоянием эндотелия у мужчин и женщин различного возраста. Впервые показана роль изменений экспрессии рецепторов андрогенов, эстрогенов и прогестерона в слизистой оболочке желудка для патогенеза и клинических проявлений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у мужчин и женщин. Предложена рациональная тактика эрадикационной терапии у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с учетом возраста пациентов. Разработан и внедрен высокоэффективный комплекс лечения с применением мелаксена пожилых пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

### **Практическая ценность исследования**

В результате исследования получено целостное представление о клинико-морфологических проявлениях язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов различных возрастных групп, что практически значимо в диагностическом подходе и тактике ведения пациентов. Установленные нарушения в диффузной нейроэндокринной системе при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки представляют собой знания фундаментального характера о ведущих механизмах язвообразования в гастродуоденальной области. На основании клинико-морфологического анализа эпителиоцитов желудка, исследования антитромбогенной активности сосудистой стенки, содержания эндотелина-1 и нитритов в крови и разработаны критерии оценки эффективности лечения и характера течения язвенной болезни, позволяющие выбрать наиболее рациональную тактику ведения пациента. Предлагаемый алгоритм лечения и диспансерного наблюдения пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, позволяет обоснованно подходить к определению объема и продолжительности терапии. Впервые для практического использования предложены новые критерии высокого риска развития язвенной болезни на основе анализа экспрессии рецепторов андрогенов, эстрогенов и прогестерона в слизистой оболочке желудка. Выявлены характерные клинико-лабораторные особенности и ведущие патогенетические механизмы язвенной болезни желудка и

двенадцатиперстной кишки у женщин различных возрастных групп. Показано, что у пациентов зрелого, среднего и пожилого возраста с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, целесообразно проведение эрадикационной терапии первой линии в течение 14 дней, а у молодых пациентов с язвенной болезнью для достижения ремиссии язвенной болезни достаточно проведение 7-дневной схемы антихеликобактерной терапии. Обоснована эффективность применения мелаксена в комплексном лечении пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных пожилого возраста язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки имеет особенности клинико-эндоскопических проявлений и течения заболевания в зависимости от сроков его манифестации. Язвенная болезнь, впервые развившаяся в молодом или среднем возрасте, протекает более благоприятно и представляет собой естественную эволюцию заболевания. Хроническая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающая в возрасте старше 60 лет, характеризуется часто рецидивирующим течением и имеет более тяжелые эндоскопические проявления.

2. Локализация язвенного дефекта у пациентов молодого, зрелого и среднего возраста при язвенной болезни во многом определяется состоянием местных факторов регуляции: язва луковицы двенадцатиперстной кишки возникает на фоне гиперплазии эпителиальных клеток желудка, иммунопозитивных к синтазе оксида азота, эндотелину-1, мелатонину, глюкагону, мотилину и сосудисто-эндотелиальному фактору роста, а язва желудка – на фоне повышения численности клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, синтазе оксида азота, мелатонину, сосудисто-эндотелиальному фактору роста, и гипоплазии клеток, дающих положительную иммуногистохимическую реакцию с мотилином и глюкагоном.

3. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки возникает на фоне эндотелиальной дисфункции: угнетения антитромбогенной активности сосудистой стенки, повышения концентрации эндотелина-1 и снижения – нитритов крови, что усугубляется при хеликобактерной инфекции и существенно влияет на течение и прогноз заболевания.

4. У пациентов пожилого возраста с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдается наиболее выраженный дисбаланс между активностью факторов агрессии (увеличение числа клеток, продуцирующих синтазу оксида азота и эндотелин-1) и факторами цитопротекции слизистой оболочки гастродуоденальной области (снижение числа клеток, продуцирующих мелатонин, глюкагон и VEGF) и нарушение функциональных свойств эндотелия, что ассоциировано с часто рецидивирующим течением и тяжестью язвенно-деструктивного поражения гастродуоденальной области.

5. Степень тяжести язвенного процесса клинически и морфологически коррелирует с нарушением экспрессии рецепторов половых гормонов в слизистой оболочке желудка.

6. Применение мелаксена в комплексном лечении пациентов пожилого возраста с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки

патогенетически обосновано, так как индуцирует ремиссию хронической дуоденальной язвы, что ассоциировано с уменьшением признаков хронического воспаления слизистой оболочки желудка, восстановлением функционального состояния эндотелия.

7. Морфометрический анализ эпителиальных клеток желудка продуцирующих синтазу оксида азота и мелатонин, оценка антитромбогенной активности сосудистой стенки, содержания эндотелина-1 и нитритов в крови являются информативными дополнительными методами обследования больных язвенной болезнью язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и хроническим гастритом. Динамическое изучение этих показателей позволяет осуществлять раннюю диагностику язв гастродуоденальной области, оценить эффективность проводимого лечения.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Методы и результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую практику гастроэнтерологического отделения клиники военно-полевой терапии Саратовского военно-медицинского института; отделения гастроэнтерологии Клинической больницы им. С.С. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; гастроэнтерологического отделения Клинической больницы №5 г. Саратова. Отдельные фрагменты работы используются в учебном процессе кафедр военно-полевой терапии, терапии усовершенствования врачей Саратовского военно-медицинского института; кафедр терапии педиатрического и стоматологического факультетов, факультетской терапии лечебного факультета, госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

#### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 15-м, 17-м Национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2008, 2010); III Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2008); Всероссийском научном форуме по восстановительной медицине, лечебной физкультуре, курортологии, спортивной медицине и физиотерапии «РеаСпоМед 2008» (Москва, 2008); VIII Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке: концепции болезней цивилизации» (Москва, 2007); X Международном конгрессе «Здоровье и образование - XXI век; инновационные технологии в биологии и медицине» (Москва, 2009); 13-й, 14-й, 15-й Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, 2007, 2008, 2009); IV научной международной конференции «Современные медицинские технологии (диагностика, терапия, реабилитация и профилактика)» (Хорватия, Пула, 2007); V Общероссийской научной конференции «Актуальные вопросы науки и образования» (Москва, 2009); 10-м, 12-м международных Славяно-Балтийских научных форумах «Санкт-Петербург – Гастро-2008, -2010» (Санкт-Петербург, 2008, 2009); заседании научно-методического совета Саратовского военно-медицинского института (июнь, 2010). По теме диссертации опубликовано 34 работы, из них - 10 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.



## **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 323 страницах машинописного текста, иллюстрирована 85 таблицами и 34 рисунками. Список литературы содержит 487 источников, из них 241 отечественных и 246 иностранных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Собственные наблюдения охватывают период с 2005 по 2009 гг. Контингент обследованных составили 525 больных ЯБДК, из них: 140 – молодого, 160 – зрелого, 135 – среднего и 90 – пожилого и старческого возраста, и 235 больных ЯБЖ, из них: 27 – молодого, 50 – зрелого, 78 – среднего и 80 – пожилого и старческого возраста. Группы сравнения составили 30 пациентов (17 мужчин и 13 женщин) молодого и зрелого возраста (средний возраст  $29,43 \pm 1,48$  лет) с хроническим неатрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин) старше 60 лет (средний возраст  $66,48 \pm 0,73$  лет) с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, контрольную группу - 20 практически здоровых лиц молодого и зрелого возраста.

В работе использована возрастная классификация, принятая европейским региональным бюро ВОЗ (Киев, 1963 г.), согласно которой все больные разделены на возрастные категории - молодого и (18-29 лет), зрелого (30-44 лет) среднего (45-59 лет), пожилого и старческого возраста (60-89 лет). Эта классификация соответствует Российскому определению «пожилого» возраста, поскольку пенсионный возраст в России начинается с 60 лет для мужчин.

Диагностика ЯБ базировалась на классических критериях [Василенко В.Х. и соавт., 1987; Ивашкин В.Т. и соавт., 2001] и осуществлялась с учетом клинко-эндоскопических, рентгенологических и морфологических данных. При эндоскопическом исследовании согласно классификации Ф.И. Комарова и А.В. Калинина (1992) в соответствии с размерами язвенных дефектов выделяли небольшие язвы (менее 0,5 см), средние (0,5–1,0 см), крупные (большие) (1,1–2,0 см в двенадцатиперстной кишке и 1,1- 2,9 см в желудке) и гигантские (более 2,0 см в двенадцатиперстной кишке и более 3,0 см в желудке).

Для определения степени активности гастритических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) использовались классификационные критерии, предложенные М. Stolte et al. (1989). Для определения характера инфильтративных изменений в СОЖ пользовались рекомендациями Л.И. Аруина и соавт. (1998). Для оценки атрофических изменений использовалась Сиднейская система (1994) с дополнениями М. Dixon et al. (1996).

Критериями включения пациентов в исследование были: верифицированный диагноз ЯБДК, ЯБЖ или хронического гастрита; информированное согласие пациента на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии.

Критериями исключения пациентов из исследования служили: наличие осложнений ЯБ (кровотечение, перфорация, пенетрация); наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, определяющих тяжесть состояния и прогноз для жизни и ограничивающих проведение диагностических исследований: сахарного диабета; генерализованного атеросклероза, хронической обструктивной болезни легких с дыхательной недостаточностью II-III степени, декомпенсированной недостаточности кровообращения, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения; опухоли любой локализации; осложненный аллергологический анамнез в отношении препаратов схемы терапии; прием нестероидных противовоспалительных препаратов и любых антисекреторных препаратов за 4 недели до начала исследования; отказ больного от обследования.

Наблюдение за больными и здоровыми проводили по единой программе, включавшей в себя общеклиническое обследование, внутрижелудочную рН-метрию, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), полипозиционное рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, дуплексное сканирование брюшного отдела аорты (SSH-140A («TOSHIBA», Япония).

При характеристике клинической картины заболевания анализировали все симптомы – гастралгия, диспепсия (изжога, отрыжка, тяжесть в эпигастрии после еды) с использованием разработанной условной шкалы количественной оценки симптомов в баллах (0-3).

При проведении ЭГДС нами также использован качественный метод оценки типа хлоргидрии–индикаторная хромогастроскопия с 0,3%-ным водным раствором конго-рот. Для рН-метрии использовался автономный индикатор кислотности желудка АГМ-01 («Исток-Система», г. Фрязино). Исследование проводилось по унифицированной методике, описанной Е.Ю. Линаром (Рига, 1974).

Определение *Н. pylori* в желудке проводили гистобактериоскопическим методом (окраска по Романовскому-Гимзе) и методом полимеразно-цепной реакции, использовали тест-системы «АмплиСенс -*Helicobacter pylori*-520» (ЦНИИЭ МЗ РФ, Москва).

Морфологические исследования выполнены в отделе клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского Института биорегуляции и геронтологии Северо-западного отделения РАМН при консультации заведующего отделом доктора медицинских наук, профессора И.М. Кветного. Материал для гистологического исследования забирали прицельно при ЭГДС из антрального отдела желудка - на расстоянии 1-2 см от пилорического канала передней или задней стенки нижней трети тела желудка. Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилин-эозином. При морфологическом исследовании желудка активность хронического воспаления, явления атрофии, метаплазии оценивали полуколичественно с использованием визуально-аналоговой шкалы [Dixon M. et al., 1996].

Иммуногистохимический метод использовали для идентификации эпителиоцитов антрального отдела желудка, продуцирующих мелатонин, эндотелин-1, синтазу оксида азота, мотилин, глюкагон и эпителиоцитов, иммунопозитивных к сосудисто-эндотелиальному фактору роста.

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышинных антител к эндотелину-1 (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200), NO-синтазе (ICN, Costa Mesa, USA, титр 1:2000), мотилину (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:250), к сосудисто-эндотелиальному фактору роста (VEGF, Clone VG1, Dako, Glostrup, Denmark, титр 1:250); поликлональных кроличьих антител к мелатонину (1:100, CIDtech Res. Comp.) и глюкагону (Dako, Glostrup, Denmark, титр 1:200), моноклональных мышинных антител к рецепторам эстрогеновых – ER (1:20, Dako, Дания), прогестероновых гормонов PR (1:50, Dako, Дания) и андрогеновых гормонов – AR (1:50, Dako, Дания).

Количество клеток подсчитывали в 10 полях зрения при указанном увеличении, цифровые данные пересчитывали на 0,1 кв. мм СОЖ с помощью пакета прикладных морфометрических программ «Видеотест-Морфология 5.0». Для оценки количественной плотности рецепторов стероидных гормонов в слизистой оболочке желудка использовали два количественных показателя – относительную площадь и оптическую плотность экспрессии.

Относительную площадь экспрессии (%) вычисляли как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата. Оптическую плотность экспрессии маркера вычисляли по формуле:  $A = \epsilon \cdot c \cdot l$ , где  $A = -\ln(I/I_0)$ ,  $I$  — интенсивность светового потока, прошедшего через слой светопоглощающего вещества;  $I_0$  — интенсивность падающего светового потока;  $c$  — концентрация вещества, моль/л;  $l$  — толщина светопоглощающего слоя, см;  $\epsilon$  — молярный коэффициент поглощения

Исследование сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза включало изучение агрегационной способности тромбоцитов при помощи лазерного анализатора агрегации, сопряженного с IBM-совместимым компьютером (в качестве индуктора агрегации использовали АДФ в конечной концентрации 2,5 мкМ); тесты, определяющие антикоагулянтную и фибринолитическую активность крови. Антитромбогенные свойства сосудистой стенки оценивали по методу В.П. Балуды и соавт. (1983) путем проведения манжеточной пробы.

Определение концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора «Endothelin 1-21» (Biomedica, Австрия), исследование суммарного уровня нитритов в плазме крови проводили с использованием готовой тест-системы (R&D Systems, Total Nitric Oxide Assay).

Всем обследованным больным назначали комплексное лечение, которое проводили при эндоскопическом контроле результатов. Медикаментозная терапия основывалась на общепринятой схеме, включающей ингибиторы протонной помпы (омепразол, 40 мг в сутки, 6-8 недель), прокинетики и невсасывающиеся антациды. Верификация хеликобактерной инфекции в желудке служила основанием для эрадикационной терапии. Схемы антихеликобактерной терапии базировались на международных (Маастрихт-2 2000 г., Маастрихт-3 2005 г.) и национальных рекомендациях. Терапия включала в себя ингибитор протонной помпы – омепразол, 20 мг 2 раза в день, и два антибактериальных препарата: кларитромицин, 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин, 1 г 2 раза в сутки, в течение 7

или 14 дней, затем при сохранении болевого и диспептического синдромов омепразол - 40 мг/сутки в течение 4 недель.

После первоначального обследования все пациенты пожилого возраста с *H.pylori*-ассоциированной ЯБДК и ЯБЖ были разделены на группы. Группу А составили 30 пациентов с ЯБДК и 26 – с ЯБЖ, которые получали эрадикационную терапию первой линии в течение 14 дней; в группу В вошли 32 пациентов с ЯБДК и 30- с ЯБЖ, которые получали эрадикационную терапию первой линии в течение 14 дней и Мелаксен® (мелатонин), ЮНИФАРМ 3 мг 1 раз в сутки вечером в течение 2 недель. Динамическое обследование проводили через 8 недель от начала терапии (опрос, клинико-лабораторное обследование, морфологическое исследование слизистой оболочки желудка, оценка функционального состояния эндотелия).

Математическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистического пакета программ «STATISTICA» 6.0. и SPSS 14.0 for Windows.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Анализ клинических данных позволяет заключить, что ЯБДК и ЯБЖ у пациентов молодого, зрелого и среднего возраста имеют схожую клинико-эндоскопическую картину, характеризуется гастралгией и язвенной диспепсией. Пациентов с хронической дуоденальной язвой чаще беспокоили «поздние», голодные и ночные боли (62,9-88,6%) а для лиц с желудочной локализацией язвы была характерна двухволновая боль: после приема пищи и натощак (37-52%), реже наблюдали «позднюю» (23,1-37%) или «раннюю» (16-26%) боль, что определялось локализацией пептического дефекта.

У большинства больных обострения заболевания имели сезонный (весенне-осенний) характер. ЯБ возникала на фоне наследственной предрасположенности (33,3-67,9% пациентов с ЯБДК и 33,3-55% - с ЯБЖ), часто была связана с эмоциональной нагрузкой (40-52,9% пациентов с ЯБДК и 12,8-44,4% - с ЯБЖ), что было более типично для лиц молодого возраста (55,5% у пациентов с ЯБЖ и у 67,9% пациентов с ЯБДК). Выявленные нами закономерности в целом соответствуют существующему положению о высоком риске развития ЯБ и ранней (в возрасте 18-25 лет) манифестации заболевания у кровных родственников [Маев И.В., Самсонов А.А.,2009].

У лиц в возрасте 18-59 лет ЯБДК чаще проявляется единичным язвенным дефектом среднего размера (68,6-80%), возникает и рецидивирует на фоне поверхностного (48,9-85,7%) или очагового атрофического гастрита (14,3-39,2%) высокой степени активности и значительной выраженности «факторов агрессии»: инфекции *H.pylori* и гиперхлоргидрии (72,6-92,9%). Так, у всех больных молодого, зрелого возраста и у 95,5% пациентов 45-59 лет в антральном отделе ЯБДК была ассоциирована с *H.pylori*, преимущественно обнаруживали III степень обсеменения антрального отдела желудка.

ЯБЖ среди пациентов до 60-летнего возраста проявляется единичным язвенным дефектом (85,9-96,3%) среднего размера, у молодых пациентов язва

преимущественно локализуется в антральном отделе желудка (51,9%), а у пациентов зрелого и среднего возраста – в теле желудка (56-64,1%).

Хроническая язва желудка у пациентов 18-44 лет возникает и рецидивирует на фоне поверхностного (54-70,4%) или очагового атрофического гастрита (29,6-36%) высокой степени активности, редко сопровождается воспалительными или атрофическими изменениями в фундальном отделе желудка, развивается на фоне высокой активности «факторов агрессии»: инфекции *H.pylori* (92-100%) и гиперхлоргидрии (58-74,1%).

Обострения ЯБЖ у пациентов 45-59 лет чаще возникают на фоне очагового атрофического гастрита (60,3%) высокой степени активности с явлениями кишечной метаплазии (30,8%), у 83,3% пациентов ассоциированного с *H.pylori*, в 46,2% случаев сочетается с воспалительными изменениями в слизистой оболочке фундального отдела желудка. Язва желудка только у 34,6% пациентов в возрасте 45-59 лет развивается на фоне гиперхлоргидрии, чаще для пациентов этого возраста характерна нормальная кислотопродукция (56,4%), что позволяет думать о возрастающей роли нарушений цитопротекции в генезе язвы желудка в этой возрастной группе.

Пациенты с ЯБ старше 60 лет были разделены на группы согласно срокам развития заболевания – впервые возникло до 60 лет и сохранило периодичность чередования обострений и ремиссии (группа А) и возникло после 60 лет («поздняя» ЯБ, группа В). Клиническая картина обострения ЯБ у пожилых, в отличие от пациентов 18-59 лет, характеризуется слабо выраженным болевым синдромом и преимущественно проявлениями язвенной диспепсии (рис.1-2).

ЯБ с длительным анамнезом у пожилых по характеру течения и эндоскопической характеристике соответствует таковым у пациентов младших возрастных групп. ЯБ, впервые возникшая в пожилом возрасте, в отличие от ЯБ с длительным анамнезом, часто рецидивирует (2 раза в год – 19,5-22,9% случаев соответственно при ЯБДК и ЯБЖ); у пациентов этой группы язвы нередко имеют множественный характер (30,6%-20,8% язвы желудка и ДПК соответственно) и большие размеры (язвы ДПК более 1,1 см – 25%).

Сопутствующая ЯБ патология у пожилых пациентов представлена ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения I-III функционального класса (43,8-58,3%), артериальной гипертензией (14,6-16,7%), ГЭРБ (12,5-36,1%), хроническим бескаменным холециститом (6,2-20,4%).

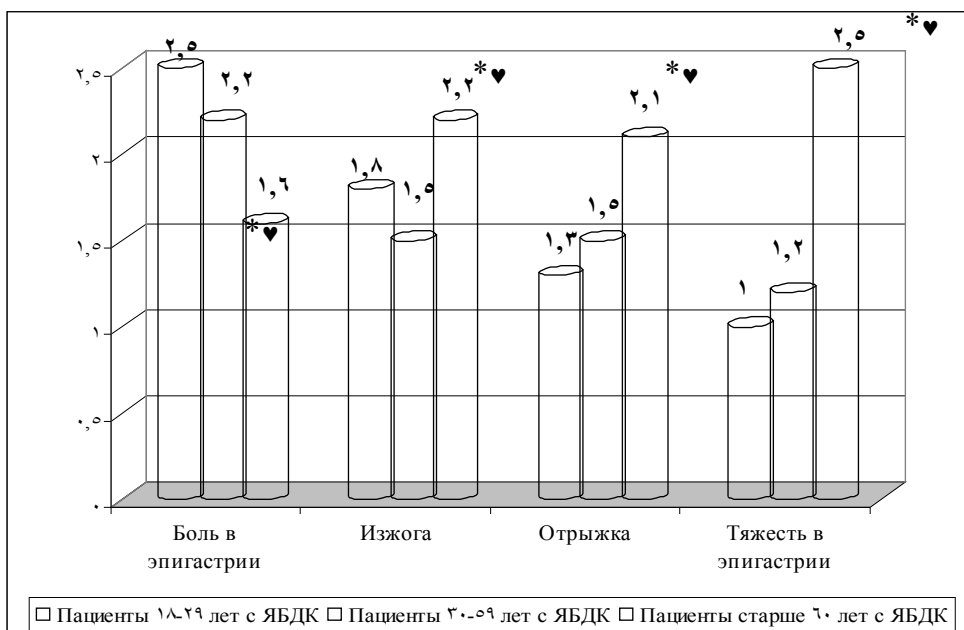


Рис. 1. Сравнительный анализ симптомов в баллах у пациентов различного возраста с ЯБДК (\* – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБДК в возрасте 18-29 лет,  $p < 0,05$ ; ♥ – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБДК в возрасте 30-59 лет ( $p < 0,05$ )).

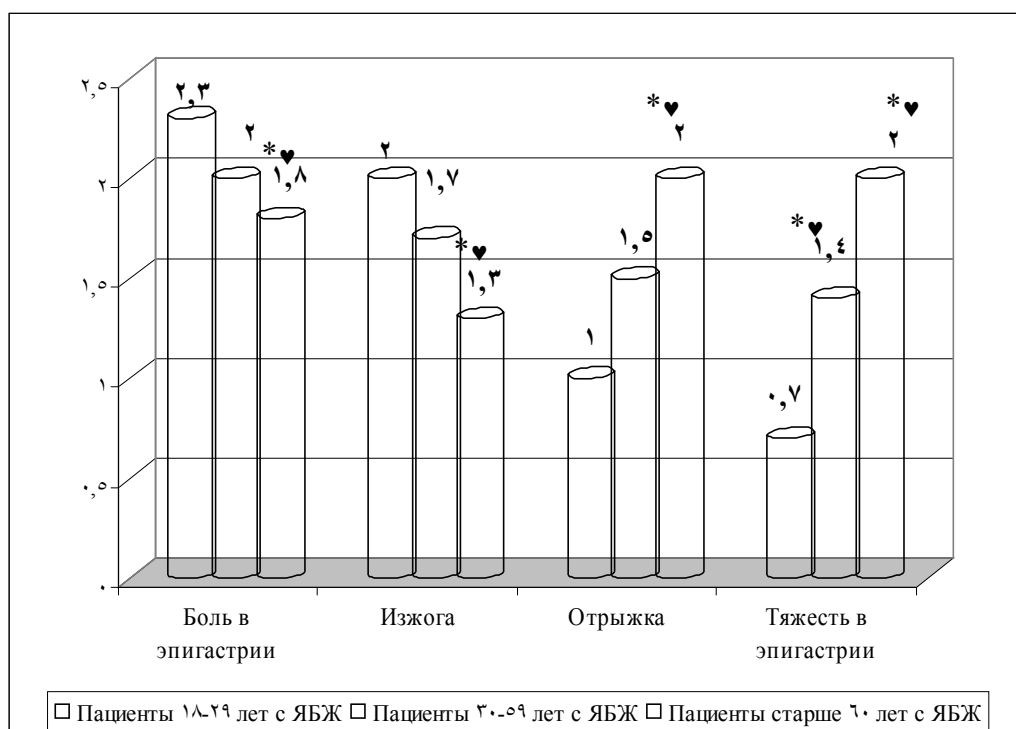


Рис. 2. Сравнительный анализ симптомов в баллах у пациентов различного возраста с ЯБЖ (\* – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБЖ в возрасте 18-29 лет,  $p < 0,05$ ; ♥ – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБЖ в возрасте 30-59 лет ( $p < 0,05$ )).

Заболевания находились в состоянии компенсации функций, что исключало симптоматический характер язв гастродуоденальной области.

В старшей возрастной группе при ЯБ снижается этиопатогенетическое значение таких факторов как кислотно-пептическая агрессия и *H.pylori*, что позволяет отвести ведущую роль в формировании или обострении заболевания снижению эффективности защитных свойств гастродуоденальной области. Собственные данные свидетельствуют, что «поздняя» ЯБ у пациентов пожилого возраста развивается на фоне нормохлоргидрии (55,5-68,7% при ЯБДК и ЯБЖ) или даже недостаточной секреторной функции желудка (13,9-14,6% при ЯБДК и ЯБЖ), реже - гиперхлоргидрии (30,6-16,7% при ЯБДК и ЯБЖ). Среди пожилых пациентов с длительным анамнезом ЯБ только 9,2% больных ЯБДК имеют гиперхлоргидрию, у 74,1-56,3% пациентов с ЯБДК и ЯБЖ выявлен нормальный уровень кислотопродукции, а у 16,7-43,7% пациентов с ЯБДК и ЯБЖ случаев – недостаточность секреторной функции желудка.

У больных пожилого возраста в антральном отделе желудка *H.pylori* выявляли в 74,1-78,1% при длительном анамнезе ЯБДК и ЯБЖ и реже – в 61,1-64,6% случаев – при «поздней» ЯБДК и ЯБЖ, что достоверно реже, чем у больных 18-44 лет ( $p < 0,05$ ). У пожилых больных ЯБ обсемененность *H.pylori* наблюдали в и теле желудка, когда микроорганизм обнаруживали в 68,5-53,1% при длительном анамнезе ЯБДК и ЯБЖ соответственно в 47,2-45,8% случаев – при «поздней» ЯБДК или ЯБЖ.

Воспалительные и (или) атрофические изменения слизистой оболочки фундального отдела желудка для пожилых пациентов с ЯБДК были не характерны, тогда как ЯБЖ развивалась на фоне гастрита с атрофическими изменениями различной выраженности в и антральном и в фундальном отделах желудка с кишечной метаплазией эпителия.

Следовательно, если в развитии и рецидивировании «поздней» ЯБ у 16,7% пациентов с ЯБЖ и у 30,6% - с ЯБДК фактор кислотной агрессии сохраняет патогенное значение, то при длительном анамнезе заболевания он утрачивает доминирующую роль, на первый план в генезе язвообразования у пожилых, очевидно, выходит нарушение резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. В патогенезе ЯБ у пациентов пожилого возраста значимая роль принадлежит и гастродуоденальной дисмоторике с развитием дуоденогастрального рефлюкса, имеющего место у 28,1-44,4% пожилых пациентов с ЯБ.

Анализ течения ЯБ позволил установить, что у 10-20% пациентов молодого, зрелого и среднего возраста и достоверно чаще – у 38,1-38,5% пациентов с «поздней» ЯБЖ и ЯБДК соответственно, у которых заболевание было верифицировано впервые, уже имелись эндоскопические признаки хронического течения процесса - рубцовая деформация желудка или луковицы двенадцатиперстной кишки. Следовательно, ЯБ, особенно в пожилом возрасте, часто имеет латентное течение, что определяет актуальность повышения эффективности ранней доэндоскопической диагностики ЯБ.

Изучение компонентов диффузной нейроэндокринной системы обследованных пациентов с ЯБ позволило установить принципиальные различия

нейроэндокринного статуса в зависимости от возраста пациентов и локализации язвенного дефекта. Для пациентов с ЯБДК молодого, зрелого и среднего возраста было типично повышение численности эпителиальных клеток желудка, иммунопозитивных к синтазе оксида азота, эндотелину-1, мелатонину, глюкагону, мотилину и VEGF. ЯБДК у пожилых пациентов характеризуется более выраженными изменениями со стороны клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, синтазе оксида азота, мотилину и глюкагону, уменьшением количественной плотности клеток, продуцирующих мелатонин, при отсутствии изменений морфофункциональной характеристики клеток, продуцирующих VEGF. Указанные изменения достоверно более выражены при «поздней» ЯБДК и, возможно, определяют характер течения и тяжесть эндоскопических изменений у пациентов с ЯБ, выявленной впервые после 60-летнего рубежа (табл.1).

Согласно результатам морфометрического анализа, ЯБЖ у пациентов молодого, зрелого и среднего возраста ассоциирована с повышением численности клеток желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1, синтазе оксида азота, мелатонину, VEGF, и уменьшением числа клеток, дающих положительную иммуногистохимическую реакцию с мотилином и глюкагоном. Развитие или обострение ЯБЖ у пожилых пациентов связано с наиболее значительным повышением количественной плотности клеток антрального отдела желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1 и синтазе оксида азота, в сочетании с уменьшением числа клеток, продуцирующих глюкагон, мотилин, мелатонин и VEGF.



Таблица 1

Количественная характеристика эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота, глюкагону, мотилину и VEGF, у пациентов различного возраста с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Признак	Практически здоровые лица, n=20	Пациенты с ЯБДК/ ЯБЖ				
		18-29 лет, n=60	30-44 лет, n=60	45-59 лет, n=60	60 лет и старше, группа А, n=54	60 лет и старше, группа В, n=36
Мелатонин-иммунопозитивные клетки	14,0±1,1	<u>27,4±1,0*</u> 25,4±1,7*	<u>31,4±2,1*</u> 24,7±1,8*	<u>29,2±1,5*</u> 22,7±1,2*	<u>9,6±0,7*###</u> 8,1±0,5*###	<u>6,7±0,8*###♥</u> 5,8±0,5*###♥
End-1- иммунопозитивные клетки	22,1±1,5	<u>30,5±1,1*</u> 36,5±1,8*	<u>33,7±1,4*</u> 39,4±2,2*	<u>34,9±2,2*</u> 37,5±2,0*	<u>48,2±1,7* ###</u> 50,6±2,3* ###	<u>56,1±2,5*###♥</u> 59,3±2,5*###♥
NO-синтаз-иммунопозитивные клетки	9,2±0,7	<u>22,4±1,9*</u> 26,8±1,7*	<u>24,0±1,2*</u> 29,7±2,2*	<u>27,3±2,0*</u> 30,5±2,4*	<u>34,3±1,5*###</u> 40,7±2,0*###	<u>39,2±1,7*###♥</u> 46,5±1,8*###♥
Глюкагон-иммунопозитивные клетки	6,8±0,7	<u>17,4±1,1*</u> 4,2±0,6*	<u>19,8±1,4*</u> 3,9±0,5*	<u>16,7±1,5*</u> 3,5±0,6*	<u>12,2±0,6*###</u> 2,2±0,5*###	<u>11,4±0,5*###</u> 1,8±0,4*###
Мотилин-иммунопозитивные клетки	5,4±0,8	<u>16,3±1,2*</u> 3,6±0,4*	<u>10,8±1,0*#</u> 3,3±0,4*	<u>17,4±0,7*#</u> 3,0±0,4*	<u>13,0±0,5*</u> 2,1±0,4*##	<u>14,7±0,6*</u> 2,3±0,2*##
VEGF-иммунопозитивные клетки	7,3±0,8	<u>15,8±1,0*</u> 21,0±1,2*	<u>16,7±1,3*</u> 19,4±1,5*	<u>18,4±1,2*</u> 17,9±1,2*	<u>8,9±0,9###</u> 5,4±0,5*###	<u>6,9±0,7###</u> 3,0±0,4*###♥

Примечание: расчеты приведены на 0,1 кв.мм слизистой оболочки антрального отдела желудка; в числителе приведены показатели у пациентов с ЯБДК, в знаменателе – у пациентов с ЯБЖ; \* – показатели имеют достоверные различия со значениями у практически здоровых лиц (p<0,05); # - показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБДК в возрасте 18-29 лет (p<0,05); ## – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБ в возрасте 18-29 лет и 30-44 лет (p<0,05), ### – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБ в возрасте 18-29 лет, 30-44 лет, 45-59 лет (p<0,05); ♥ – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов пожилого возраста с ЯБ группа А (p<0,05).

При «поздней» ЯБЖ наблюдается наиболее выраженный дисбаланс между активностью факторов агрессии (увеличение числа клеток, продуцирующих синтазу оксида азота и эндотелин-1) и факторами цитопротекции слизистой оболочки гастродуоденальной области (снижение числа клеток, продуцирующих мелатонин и VEGF).

Специфичность сдвигов местного нейроэндокринного баланса при ЯБДК и ЯБЖ позволяет предположить, что, имея общие этиопатогенетические механизмы, развитие пептического дефекта в желудке или луковице двенадцатиперстной кишки определяется в большей степени состоянием нейрогуморальной регуляции гастродуоденальной области.

Полученные нами данные свидетельствуют о несомненном участии изучаемых клеток желудка в развитии ЯБ. Отмечена прямая зависимость между размерами язвенного дефекта и числом клеток желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе ( $r=0,549-0,577$ , и  $0,559-0,615$  при ЯБДК и ЯБЖ) и эндотелину-1 ( $r= 0,538$ , при ЯБДК), а при ЯБЖ обратная - с количеством клеток, иммунопозитивных к глюкагону ( $r= -0,582-0,698$ ) и VEGF ( $r= - 0,560$ ). Обнаружена прямая зависимость между наличием множественных язвенных дефектов в слизистой оболочке желудка, луковицы ДПК и количеством эндотелин-1-иммунореактивных клеток в СОЖ ( $r= 0,545-0,598$ , при ЯБДК), обратная – с числом клеток СОЖ, продуцирующих мелатонин ( $r= -0,526-0,601$  и  $-0,522-0,572$  при ЯБДК и ЯБДЖ) и глюкагон ( $r = -0,545-598$ , при ЯБЖ).

При сопоставлении морфометрических показателей изучаемых клеток с данными анамнеза установлено, что число мелатонин- и эндотелин-1-иммунопозитивных клеток коррелировало с частотой рецидивирования ЯБ ( $r_{MEL} = -0,562-0,620$  и  $-0,526-0,598$ ;  $r_{END-1} = 0,506-0,623$  и  $0,565-0,703$  при ЯБДК и ЯБЖ), при этом зависимости показателей компонентов диффузной нейроэндокринной системы с длительностью заболевания не отмечено.

Активность гастрита во всех возрастных группах нарастала соответственно увеличению числа клеток желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1 ( $r = 0,544-0,677$  и  $0,566-0,638$  соответственно при ЯБДК и ЯБЖ) и синтазе оксида азота ( $r = 0,545-0,626$  и  $r = 0,513-0,655$  соответственно при ЯБДК и ЯБЖ), а у пожилых пациентов гастрит был более активен на фоне гипоплазии клеток, иммунопозитивных к VEGF ( $r = -0,551-0,659$  при ЯБДК) и к мелатонину ( $r = - 0,519-0,664$  при ЯБЖ).

Получены данные о взаимосвязи между микробной экспансией *H.pylori* и функциональной активностью компонентов диффузной нейроэндокринной системы. Собственные данные свидетельствуют, что инфицирование *H.pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка у пациентов всех возрастных групп с ЯБ сопровождается гиперплазией клеток желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1 ( $r=0,522-0,659$ , и  $0,574-0,654$  соответственно при ЯБДК и ЯБЖ) и синтазе оксида азота ( $r= 0,517-0,620$  и  $0,513-0,622$  соответственно при ЯБДК и ЯБЖ), а у пациентов 18-59 лет – и к мелатонину ( $r = 0,521-0,674$  и  $0,509-0,571$  соответственно при ЯБДК и ЯБЖ). Можно предположить, что *H.pylori* заселяют только СОЖ с недостаточными протективными свойствами. Так, повышенная активность эндотелина-1 и синтазы оксида азота может способствовать нарушению кровотока и перфузии тканей.

Таблица 2

Сравнение антитромбогенной активности эндотелия сосудистой стенки у пациентов различного возраста с ЯБДК

Признак	Практически здоровые лица, n=20	Пациенты с ЯБДК				
		18-29 лет, n=60	30-44 лет, n=60	45-59 лет, n=60	60 лет и старше, группа А, n=54	60 лет и старше, группа В, n=36
Степень максимальной агрегации тромбоцитов, %	$24,47 \pm 2,37$ $16,85 \pm 1,33$	$18,70 \pm 0,88^*$ $14,33 \pm 0,75$	$19,32 \pm 0,73^*$ $15,12 \pm 0,57$	$30,50 \pm 1,29^{*##}$ $25,47 \pm 1,13^{*##}$	$40,18 \pm 1,34^{*###}$ $37,22 \pm 1,56^{*###}$	$35,47 \pm 0,97^{*###\heartsuit}$ $30,93 \pm 1,00^{*###\heartsuit}$
Индекс антиагрегационной активности, у.е.	$1,52 \pm 0,04$	$1,31 \pm 0,02^*$	$1,28 \pm 0,02^*$	$1,20 \pm 0,02^{*##}$	$1,08 \pm 0,01^{*###}$	$1,15 \pm 0,01^{*###\heartsuit}$
Активность антитромбина III, %	$98,84 \pm 1,26$ $125,53 \pm 1,88$	$96,45 \pm 1,08$ $123,52 \pm 1,54$	$96,20 \pm 0,73$ $120,25 \pm 1,85$	$90,37 \pm 1,08^{*##}$ $103,88 \pm 1,12^{*##}$	$87,34 \pm 0,79^{*###}$ $93,00 \pm 1,43^{*###}$	$86,40 \pm 1,05^{*###}$ $94,22 \pm 0,87^{*###}$
Индекс антикоагулянтной активности, у.е.	$1,27 \pm 0,02$	$1,28 \pm 0,02$	$1,25 \pm 0,02$	$1,15 \pm 0,02^{*##}$	$1,05 \pm 0,01^{*###}$	$1,09 \pm 0,01^{*###\heartsuit}$
Фибринолитическая активность крови, мин	$7,48 \pm 0,36$ $5,32 \pm 0,54$	$8,03 \pm 0,55$ $5,85 \pm 0,72$	$8,11 \pm 0,32$ $5,99 \pm 0,58$	$6,24 \pm 0,40^{*##}$ $5,33 \pm 0,37$	$5,88 \pm 0,39^{*##}$ $5,54 \pm 0,25$	$6,12 \pm 0,22^{*##}$ $5,57 \pm 0,19$
Индекс фибринолитической активности стенки сосудов, у.е.	$1,40 \pm 0,04$	$1,38 \pm 0,02$	$1,35 \pm 0,03$	$1,17 \pm 0,02^{*##}$	$1,06 \pm 0,01^{*###}$	$1,10 \pm 0,01^{*###\heartsuit}$

Примечание: в числителе указаны показатели антитромбогенной активности стенки сосуда до проведения манжеточной пробы, в знаменателе – после проведения манжеточной пробы; \* – показатели имеют достоверные различия со значениями у практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ); # - показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБДК в возрасте 18-29 лет ( $p < 0,05$ ); ## – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБДК в возрасте 18-29 и 30-44 лет ( $p < 0,05$ ), ### – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБДК в возрасте 18-29 лет, 30-44 лет и 45-59 лет ( $p < 0,05$ ); ♥ – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов пожилого возраста с ЯБДК группа А ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Сравнение антитромбогенной активности эндотелия сосудистой стенки у пациентов различного возраста с ЯБЖ

Признак	Практически здоровые лица, n=20	Пациенты с ЯБЖ				
		18-29 лет, n=27	30-44 лет, n=50	45-59 лет, n=60	60 лет и старше, группа А, n=32	60 лет и старше, группа В, n=48
Степень максимальной агрегации тромбоцитов, %	$\frac{24,47 \pm 2,37}{16,85 \pm 1,33}$	$\frac{16,50 \pm 0,74^*}{12,22 \pm 0,92^*}$	$\frac{15,77 \pm 0,89^*}{12,32 \pm 0,54^*}$	$\frac{32,77 \pm 1,19^{*##}}{26,65 \pm 1,05^{*##}}$	$\frac{42,55 \pm 1,12^{*###}}{37,32 \pm 0,88^{*###}}$	$\frac{37,88 \pm 0,73^{*###\heartsuit}}{32,12 \pm 0,82^{*###\heartsuit}}$
Индекс антиагрегационной активности, у.е.	1,52±0,04	1,35±0,02*	1,28±0,02*#	1,23±0,02*#	1,14±0,01*###	1,18±0,01*###\heartsuit
Активность антитромбина III, %	$\frac{98,84 \pm 1,26}{125,53 \pm 1,88}$	$\frac{94,40 \pm 1,23^*}{114,22 \pm 1,37^*}$	$\frac{92,70 \pm 0,95^*}{110,32 \pm 1,32^*}$	$\frac{89,34 \pm 1,08^{*##}}{102,76 \pm 0,92^{*##}}$	$\frac{86,55 \pm 0,88^{*###}}{92,62 \pm 0,79^{*###}}$	$\frac{83,47 \pm 1,00^{*###\heartsuit}}{91,82 \pm 0,73^{*###}}$
Индекс антикоагулянтной активности, у.е.	1,27±0,02	1,21±0,02*	1,19±0,02*	1,15±0,02*#	1,07±0,01*###	1,10±0,01*###\heartsuit
Фибринолитическая активность крови, мин	$\frac{7,48 \pm 0,36}{5,32 \pm 0,54}$	$\frac{9,18 \pm 0,55^*}{7,08 \pm 0,64^*}$	$\frac{8,79 \pm 0,32^*}{6,93 \pm 0,72}$	$\frac{7,55 \pm 0,54^{##}}{6,30 \pm 0,39}$	$\frac{8,76 \pm 0,39^*}{8,11 \pm 0,25^*}$ p <sub>4</sub> <0,05	$\frac{9,48 \pm 0,29^{\heartsuit}}{8,33 \pm 0,22^{*###}}$
Индекс фибринолитической активности стенки сосудов, у.е.	1,40±0,04	1,30±0,01*	1,27±0,02*	1,20±0,02*##	1,08±0,01*###	1,14±0,01*###\heartsuit

Примечание: в числителе указаны показатели антитромбогенной активности стенки сосуда до проведения манжеточной пробы, в знаменателе – после проведения манжеточной пробы; \* – показатели имеют достоверные различия со значениями у практически здоровых лиц ( $p_1 < 0,05$ ); # - показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБЖ в возрасте 18-29 лет ( $p_2 < 0,05$ ); ## – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБЖ в возрасте 18-29 и 30-44 лет ( $p_3 < 0,05$ ), ### – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБЖ в возрасте 18-29 лет, 30-44 лет и 45-59 лет ( $p_4 < 0,05$ ); \heartsuit – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов пожилого возраста с ЯБЖ группа А ( $p_5 < 0,05$ ).

Очевидно, гиперплазия мелатонин-продуцирующих клеток носит компенсаторный характер, направленный на защиту СОЖ от патогенных воздействий микроорганизма, но этот механизм истощается у пациентов старше 60 лет. У пациентов пожилого возраста на фоне инфекции *H.pylori* в СОЖ наблюдалось снижение числа клеток, иммунопозитивных к VEGF ( $r = -0,576-0,611$  и  $-0,580-0,673$  и соответственно при ЯБДК и ЯБЖ), что может являться фактором риска длительного заживления хронической дуоденальной язвы.

Для ЯБ характерно изменение функциональных свойств эндотелия сосудов, степень которого ассоциирована с локализацией язвенного дефекта и возрастом пациентов. У пациентов молодого и зрелого возраста с ЯБДК установлено снижение антиагрегационной активности эндотелия, тогда как антикоагулянтная и антифибринолитическая способность сосудистой стенки нарушены не были. Развитие или обострение ЯБДК у пациентов среднего и пожилого возраста и ЯБЖ во всех возрастных группах сопровождается нарушением всех трех компонентов антитромбогенной активности эндотелия сосудов, что более выражено у пациентов старших возрастных групп и нарастает по мере увеличения продолжительности и часто рецидивирующем течении заболевания (табл.2-3).

В основе нарушений функций эндотелия сосудов при ЯБ лежат изменения баланса содержания вазорегулирующих медиаторов в крови с увеличением уровня эндотелина-1 и достоверным снижением нитритов плазмы крови по сравнению с показателями у практически здоровых лиц и пациентов с хроническим гастритом (табл.4). Наиболее значительны эти изменения у пациентов пожилого возраста.

Таблица 4

Показатели уровня эндотелина-1 и концентрация нитритов в крови у пациентов различного возраста с язвенной болезнью

Группа обследованных	Эндотелин-1 (фмоль/мл)	Концентрация нитритов плазмы, мкмоль/л
Практически здоровые лица, n=20	0,26±0,04	25,16±1,63
Пациенты с ЯБДК 18-29 лет, n=60	<u>0,45±0,03*</u>	<u>18,37±1,07*</u>
	0,55±0,03*	15,56±0,89*
Пациенты с ЯБДК 30-44 лет, n=60	<u>0,48±0,07*</u>	<u>19,58±1,39*</u>
	0,57±0,07*	13,75±0,67*
Пациенты с ЯБДК 45-59 лет, n=60	<u>0,47±0,04*</u>	<u>16,32±1,22*</u>
	0,62±0,04*	12,27±0,92*
Пациенты с ЯБДК 60 лет и старше, группа А, n=54	<u>0,65±0,03*###</u>	<u>8,89±0,75*###</u>
	0,68±0,03*###	6,33±0,73*###
Пациенты с ЯБДК 60 лет и старше, группа В, n=36	<u>0,55±0,04*###♥</u>	<u>11,56±0,63*###♥</u>
	0,75±0,04*###♥	10,22±0,58*###♥

Примечание: в числителе приведены показатели у пациентов с ЯБДК, в знаменателе – у пациентов с ЯБЖ; \* – показатели имеют достоверные различия со значениями у практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ); # - показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБДК в возрасте 18-29 лет ( $p < 0,05$ ); ### – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБДК в возрасте 18-29 лет и 30-44 лет ( $p < 0,05$ ), #### – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБДК в возрасте 18-29 лет, 30-44 лет и 45-59 лет ( $p < 0,05$ ); ♥ – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов пожилого возраста с ЯБДК группа А ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что достоверное снижение антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности эндотелия развивается и при отсутствии экспансии *H.pylori* в биоптатах СОЖ, а II-III степени бактериальной инфицированности соответствует наиболее значительное угнетение антитромбогенной функции эндотелия. Нарастание степени инфицирования СОЖ *H.pylori* сопровождалось повышением сывороточной концентрации эндотелина-1 ( $r = 0,574$  и  $0,642$  соответственно при ЯБДК и ЯБЖ) и уменьшением уровня нитритов плазмы крови ( $r = -0,622$  и  $-0,657$  соответственно при ЯБДК и ЯБЖ). Все вышеизложенное позволяет предположить, что патологическое воздействие *H.pylori* реализуется и путем воздействия на стенку сосудов. Длительная персистенция *H.pylori* в СОЖ сопровождается общим, системным воздействием на организм человека, связанным с циркуляцией множества биологически активных субстанций (токсины, цитокины, лейкотриены, простагландины и др.), а также с возможным развитием аутоиммунных реакций) [Маев И.В., Самсонов А.А., 2009; Annibale B. et al., 2003; Kato, S. Sherman P.M., 2005].

Полученные результаты исследований позволяют полностью согласиться с мнением А.С. Белоусова и соавт. (1990) о том, что язвенная болезнь – это не болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в узком смысле, а системное страдание при ульцерогенезе в гастродуоденальной зоне. Проявлением дисфункции эндотелия являются нарушения его антитромбогенной и вазорегулирующей функций, что тесно связано с хеликобактерной инфекцией. Результаты исследования функционального состояния эндотелия могут быть использованы для оценки течения заболевания и выявления латентных форм язвенной болезни, так как они неразрывно связаны с самой сущностью заболевания как системного страдания.

Использованная в работе методика регрессионного анализа позволила оценить клинико-диагностическое значение изученных показателей в диагностике и ЯБЖ и ЯБДК у пациентов с хроническим гастритом. Показано, что на основании анализа клинических (гастралгия, желудочная диспепсия), анамнестических (нервно-эмоциональная перегрузка, курение) данных, показателей антиагрегационной способности сосудистой стенки, уровня эндотелина-1 и концентрации нитритов в крови возможна ранняя доэндоскопическая диагностика ЯБ. Предложенная методика позволяет расширить показания к выполнению ЭГДС, что имеет значение у пациентов пожилого возраста с часто латентным течением язвенного процесса в гастродуоденальной области.

Собственные данные свидетельствуют о латентном течении ЯБЖ у 10-20% пациентов молодого, зрелого и среднего возраста и у 38,1% пожилых пациентов. Создание математической модели на основании регрессионного анализа позволило выделить ведущие критерии в доэндоскопической диагностике ЯБ.

Наиболее значимыми критериями в доэндоскопической диагностике ЯБДК пациентов с хроническим гастритом служат: «голодная, поздняя» боль в эпигастрии (X3), желудочная диспепсия (X4), нервно-эмоциональная перегрузка (X6), курение (X7), индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки (X8); – индекс антикоагулянтной активности (X9), индекс фибринолитической активности (X10), содержание эндотелина-1 в сыворотке крови (X11), концентрация нитритов в плазме крови (X12).

Наиболее значимыми критериями в доэндоскопической диагностике ЯБЖ у пациентов с хроническим гастритом служат: боль в эпигастрии (X3), нервно-эмоциональная перегрузка (X6), курение (X7), индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки (X8); – индекс антикоагулянтной активности (X9), индекс фибринолитической активности (X10), содержание эндотелина-1 в сыворотке крови (X11), концентрация нитритов в плазме крови (X12).

По результатам регрессионного анализа у пациентов с ЯБДК была выведена формула:

$$Y = 0,937632 + 0,007145556 * x_3 + 0,020383793 * x_4 + 0,52192117 * x_6 + 0,004369536 * x_7 - 0,009605809 * x_8 - 0,011762469 * x_9 - 0,123237649 * x_{10} + 0,140527768 * x_{11} - 0,00355134 x_{12},$$

где Y - целевая функция,

a – коэффициент регрессии, x – определяемые факторы.

Если  $Y \geq 0,945$ , то можно предполагать у больного ЯБДК, необходимо выполнить эзофагогастродуоденоскопию;

Если  $Y < 0,945$ , то наличие у больного ЯБДК маловероятно.

У пациентов с ЯБЖ была выведена формула:

$$Y = 0,5058322 + 0,032051083 * x_3 + 0,077244121 * x_6 + 0,009335983 * x_7 - 0,00363052 * x_8 - 0,001928333 * x_9 - 0,002449569 * x_{10} + 0,002649263 * x_{11} - 0,003786863 * x_{12},$$

где Y - целевая функция,

a – коэффициент регрессии, x – определяемые факторы.

Если  $Y \geq 0,877$ , то можно предполагать у больного ЯБЖ, необходимо выполнить эзофагогастродуоденоскопию;

Если  $Y < 0,877$ , то наличие у больного ЯБЖ маловероятно.

Проведенное нами комплексное изучение внеорганных, органных и местных факторов возникновения и рецидивирования ЯБ позволяет дополнить и расширить схему патогенеза заболевания у пациентов различного возраста. У пациентов молодого, зрелого и среднего возраста язва желудка и ДПК развивается на фоне высокой активности «факторов агрессии»: инфекции *H. pylori* и гиперхлоргидрии, гиперплазии клеток желудка, продуцирующих эндотелин-1, синтазу оксида азота, при сохранении активности защитных механизмов гастродуоденальной области (гиперплазия клеток желудка, продуцирующих мелатонин, VEGF, при ЯБДК и глюкагон).

В формировании хронической язвы желудка и ДПК у пациентов старших возрастных групп большее значение имеет снижение резистентности СОЖ, чем активность «факторов агрессии», наличие которых у части пациентов старше 60 лет установить не удалось. Учитывая тот факт, что у части обследованных больных ЯБ пожилого возраста заболевание впервые развилось в молодом или среднем возрасте, можно говорить об изменении механизмов рецидивирующего течения дуоденальной язвы в возрастном аспекте, когда уменьшается этиопатогенетическое значение инфекционного фактора и возрастает роль нарушений нейрогуморальной регуляции с высокой активностью факторов агрессии (эндотелин-1, синтаза оксида азота, мотилин) и снижением эффективности защитных реакций слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (мелатонин, глюкагон и VEGF).

Развитие ЯБДК у пациентов всех возрастных групп является не только результатом локальных повреждений слизистой оболочки гастроуденальной области на фоне дисбаланса факторов «агрессии» и «защиты», но и тесно связано с эндотелиальной дисфункцией, значение которой превалирует с возрастом пациентов. Очевидно, эндотелиальная дисфункция отражает генерализованную реакцию сосудистого русла при развитии язвенного дефекта двенадцатиперстной кишки на фоне хеликобактерной инфекции и может определять характер течения патологического процесса. Тогда как клиничко-эндоскопическая характеристика язвенного дефекта и гастроуденальной зоны в целом в большей мере определяется состоянием местной нейрогуморальной регуляции. Таким образом, при ЯБ в различных возрастных группах характер и степень выраженности патогенетических звеньев заболевания различен, что обуславливает особенности клинических проявлений заболевания и требует различных подходов к его лечению и профилактике.

ЯБ имеет выраженный половой диморфизм с высокой частотой встречаемости у мужчин в возрасте до 40 лет и заметным снижением к 40 годам при параллельном нарастании в этом же возрастном периоде уровня заболеваемости у женщин. Однако половому аспекту развития ЯБ и связям дисбаланса половых гомонов с реакциями со стороны гастроуденального комплекса исследователями внимания уделяется недостаточно.

Нами проведено обследование 166 пациентов с ЯБДК: 40 мужчин и 40 женщин в возрасте до 40 лет, 40 мужчин и 46 женщин в возрасте 40 лет и старше и 138 пациентов с ЯБЖ: 40 мужчин и 18 женщин в возрасте до 40 лет с ЯБЖ, 40 мужчин и 40 женщин в возрасте 40 лет и старше. Группу сравнения составили пациенты с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастритом: в возрасте до 40 лет 17 мужчин и 13 женщин, в возрасте 40 лет и старше – 16 мужчин и 14 женщин.

Анализ клинической картины ЯБ у мужчин и женщин позволил отметить, что у мужчин в возрасте до 40 лет заболевание наиболее часто проявляется болевым синдромом (100% пациентов), тогда как у женщин, особенно в возрасте старше 40 лет, гастралгия встречается достоверно реже (82,5-100% при ЯБДК и ЯБЖ у женщин младше 40 лет и 56,5-67,5% у женщин в возрасте 40 лет и старше). Язвенная диспепсия в целом была более характерна для женщин с ЯБДК (75-66,7% у женщин младше 40 лет и 84,8-92,5% у женщин в возрасте 40 лет и старше), чем для мужчин независимо от возраста (55-52,5% у мужчин младше 40 лет и 60-72,5% у мужчин в возрасте 40 лет и старше) ( $p < 0,05$ ). Следовательно, чем раньше возникает ЯБ, тем более типичным симптомокомплексом она проявляется, у пациентов 40 лет и старше, особенно у женщин, атипичия клинических проявлений наиболее заметна.

Наследственная отягощенность по ЯБ более характерна для лиц младше 40 лет, ее чаще обнаруживали у мужчин (57,5-67,5% при ЯБДК и ЯБЖ), чем у женщин (42,5-38,9% при ЯБДК и ЯБЖ). Фактор отягощенной наследственности у больных в возрасте 40 лет и старше имел место в 27,5-37,5% и 13-17,5% случаев соответственно у мужчин и женщин.

У женщин молодого возраста заболевание чаще возникает после нервно-психических перегрузок (50-57,5% пациенток), среди которых преобладали семейные неурядицы или увольнение с работы. Мужчины младше 40 лет чаще,



чем пациенты других групп, указывали на нарушения режима питания, еду всухомятку, злоупотребление острой, раздражающей пищей, кофе (30-45%). Фактор курения был актуален, главным образом, для мужчин, независимо от возраста (55-65%). Женщины, больные ЯБ, курили достоверно реже (10-20%).

ЯБ у женщин до 40 лет характеризуется в большей степени благоприятным течением по сравнению с мужчинами, когда заболевание выявлено впервые (47,5-66,7% при ЯБДК и ЯБЖ у женщин и 57,5-50% при ЯБДК и ЯБЖ у мужчин) или обостряется раз в 2 года и реже (45-33,3% при ЯБДК и ЯБЖ у женщин и 20% при ЯБДК и ЯБЖ у мужчин). Характер течения и эндоскопическая картина заболевания у женщин в возрасте 40 лет и старше соответствует таковым у мужчин аналогичного возраста.

Согласно полученным данным, факторы «агрессии» (кислотно-пептический фактор и частота инфицирования СОЖ *H.pylori*) при ЯБ у мужчин и женщин выражены в равной степени, что позволяет думать о более высокой резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной области у женщин.

Установлено, что в основе половых различий течения ЯБ в возрасте до 40 лет лежат особенности местного нейроэндокринного статуса с более позитивным сдвигами клеток, иммунопозитивных к мелатонину, VEGF и глюкагону, у женщин до 40 лет. В возрасте старше 40 лет у мужчин и женщин при ЯБ достоверных различий морфометрических показателей компонентов диффузной нейроэндокринной системы нами не обнаружено (табл.5). Можно предположить, что характерные изменения компонентов диффузной нейроэндокринной системы, тесно связанной с гормональным профилем, у мужчин и женщин различного возраста создают предпосылки для более благоприятного течения ЯБ у женщин молодого возраста на фоне гиперплазии клеток, продуцирующих мелатонин, глюкагон или VEGF.

Эндотелиальная дисфункция, присущая ЯБ, также имеет отчетливые половые различия с минимальными проявлениями у молодых женщин и достоверно более значимыми - у молодых мужчин и у лиц старше 40 лет (табл.6). Несомненно, что в основе различий течения ЯБ у мужчин и женщин лежат особенности регуляторного воздействия половых гормонов. Развитие ЯБ тесно связано с изменениями экспрессии рецепторов стероидных гормонов в слизистой оболочке желудка. ЯБ у мужчин всех возрастных групп развивается на фоне повышения экспрессии рецепторов андрогенов. При ЯБ у женщин наряду с повышением экспрессии рецепторов андрогенов, наблюдается снижение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, выраженность которых нарастает с возрастом и приближается в возрасте 40 лет и старше к таковым у мужчин с ЯБ соответствующего возраста (табл.7).

Количество язв желудка или ДПК у мужчин и женщин находилось в прямой зависимости от экспрессии рецепторов тестостерона ( $r= 0,603$  и  $0,588$  соответственно у мужчин и женщин,  $p<0,05$ ) и у женщин в обратной – от экспрессии рецепторов прогестерона ( $r= -0,537$ ,  $p<0,05$ ) и эстрогенов ( $r= -0,551$ ,  $p<0,05$ ). У женщин степень обсеменения слизистой оболочки антрального отдела желудка *H.pylori* находилась в обратной зависимости от уровня экспрессии рецепторов эстрогенов ( $r= 0,557$ ,  $p<0,05$ ).

Таблица 5

Количественная характеристика эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота, глюкагону, мотилину и VEGF, у мужчин и женщин с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Признак	Практически здоровые лица, n=20	Больные ЯБДК				Больные ЯБЖ			
		Мужчины до 40 лет, n=40	Женщины до 40 лет, n=40	Мужчины 40 лет и старше, n=40	Женщины 40 лет и старше, n=46	Мужчины до 40 лет, n=40	Женщины до 40 лет, n=18	Мужчины 40 лет и старше, n=40	Женщины 40 лет и старше, n=40
Мелатонин-иммунопозитивные клетки	14,0±1,1	22,5±1,3*	36,7±2,2*#	12,4±0,8 <sup>♥</sup>	13,2±1,2 <sup>♥</sup>	21,3±2,0*	28,5±2,1*#	11,5±0,8* <sup>♥</sup>	10,9±0,8* <sup>♥</sup>
End-1-иммунопозитивные клетки	22,1±1,5	32,4±1,3*	30,6±1,2*	45,3±22,5* <sup>♥</sup>	41,5±3,2* <sup>♥</sup>	37,2±1,5*	38,4±1,7*	45,3±3,6* <sup>♥</sup>	48,7±2,5* <sup>♥</sup>
NO-синтаз-иммунопозитивные клетки	9,2±0,7	20,8±1,8*	23,9±1,5*	32,4±2,5* <sup>♥</sup>	34,7±2,4* <sup>♥</sup>	27,2±1,5*	28,2±1,6*	36,4±2,5* <sup>♥</sup>	40,7±2,0* <sup>♥</sup>
Глюкагон-иммунопозитивные клетки	6,8±0,7	15,4±1,0*	21,7±1,6*#	13,2±1,3*	11,5±1,0* <sup>♥</sup>	4,3±0,5*	3,8±0,4*	3,3±0,4*	2,3±0,5*
Мотилин-иммунопозитивные клетки	5,4±0,8	14,2±0,8*	12,3±1,0*	16,2±1,1*	14,8±1,0*	3,2±0,4*	3,7±0,4	2,8±0,4*	2,0±0,3*
VEGF-иммунопозитивные клетки	7,3±0,8	17,1±1,1*	15,2±1,0*	12,5±0,8* <sup>♥</sup>	13,2±0,8*	18,0±1,5*	22,5±1,0*#	8,4±0,8 <sup>♥</sup>	9,2±1,0* <sup>♥</sup>

Примечание: \* - показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц (p<0,05); # – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе мужчин аналогичного возраста (p<0,05), <sup>♥</sup> – показатели в группах мужчин или женщин старше 40 лет имеют достоверные различия со значениями у мужчин или женщин младше 40 лет (p<0,05).

Таблица 6

Показатели уровня эндотелина-1 и концентрация нитритов в крови  
у мужчин и женщин с ЯБДК и ЯБЖ

Группа обследованных	Эндотелин-1 (фмоль/мл)	Концентрация нитритов плазмы, мкмоль/л
Практически здоровые лица, n=20	0,26±0,04	25,16±1,63
Пациенты с ЯБДК		
Мужчины до 40 лет, n=40	0,51±0,06*	19,35±0,77*
Женщины до 40 лет, n=40	0,42±0,05*#	20,44±0,92*
Мужчины 40 лет и старше, n=40	0,59±0,05*♥	11,54±0,55*♥
Женщины 40 лет и старше, n=46	0,54±0,05*♥	14,49±1,13*♥
Пациенты с ЯБЖ		
Мужчины до 40 лет, n=40	0,59±0,04*	16,47±0,65*
Женщины до 40 лет, n=18	0,51±0,05*#	17,25±0,39*
Мужчины 40 лет и старше, n=40	0,66±0,04*♥	12,75±0,77*♥
Женщины 40 лет и старше, n=40	0,69±0,05*♥	10,48±0,84*♥

Примечание: \* - показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ); # – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе мужчин аналогичного возраста ( $p < 0,05$ ), ♥ – показатели в группах мужчин или женщин старше 40 лет имеют достоверные различия со значениями у мужчин или женщин младше 40 лет ( $p < 0,05$ ).

Известно, что эстрогены оказывают протективный эффект на слизистую оболочку гастродуоденальной области [Sjoblom M. 2005; Smith A. et al., 2008]. Можно предположить, что микроорганизм интенсивно заселяет слизистую оболочку с недостаточно протективными свойствами, в том числе, обусловленную и снижением эстрогенных воздействий.

Высокий уровень экспрессии рецепторов андрогенов и снижение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона оказывает негативное влияние на сроки рубцевания язвенных дефектов желудка ДПК. Длительность заживления язвенного дефекта прямо коррелировала с экспрессией рецепторов тестостерона ( $r = 0,529$  и  $0,540$  соответственно у мужчин и женщин,  $p < 0,05$ ) и обратно – с экспрессией рецепторов прогестерона (у женщин  $r = -0,527$ ,  $p < 0,05$ ) и эстрогенов (у женщин  $r = -0,519$ ,  $p < 0,05$ ).

После лечения у мужчин и женщин с ЯБ не наблюдается достоверной динамики показателей экспрессии рецепторов стероидных гормонов, тогда как их функция по показателю оптической плотности восстанавливается и соответствует значениям в группе сравнения больных хроническим гастритом. Сохранения изменений экспрессии рецепторов половых гормонов у мужчин и женщин в период ремиссии ЯБ свидетельствует, что выявленные нарушения являются стойкой характеристикой пациентов с ЯБ. Это создает условия для рецидивирующего течения ЯБ. Одним из разрешающих факторов рецидива становится стресс, инфекция *H.pylori*, которые переводят несовершенные регуляторные системы на качественно новый уровень функционирования и вновь запускает описанные патогенетические механизмы.

Таблица 7

Показатели экспрессии половых гормонов в слизистой оболочке желудка у мужчин и женщин с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Признак	Больные хроническим гастритом				Больные ЯБДК/ ЯБЖ			
	Мужчины до 40 лет, n=17	Женщины до 40 лет, n=13	Мужчины старше 40 лет, n=16	Женщины старше 40 лет, n=14	Мужчины до 40 лет, n=40	Женщины до 40 лет, n=40	Мужчины 40 лет и старше, n=40	Женщины 40 лет и старше, n=46
ER (экспрессия, %)	0,57±0,02	1,38±0,02 <sup>#</sup>	0,63±0,02	0,97±0,02 <sup>#♥</sup>	$\frac{0,66 \pm 0,04}{0,49 \pm 0,04}$	$\frac{0,85 \pm 0,03^{* \#}}{0,77 \pm 0,04^{* \#}}$	$\frac{0,60 \pm 0,04}{0,57 \pm 0,03}$	$\frac{0,67 \pm 0,03^{* \#}}{0,50 \pm 0,03^{* \#}}$
ER (оптическая плотность)	0,73±0,03	0,70±0,02	0,59±0,02 <sup>♥</sup>	0,51±0,03 <sup>♥</sup>	$\frac{0,60 \pm 0,03^{*}}{0,68 \pm 0,04}$	$\frac{0,44 \pm 0,01^{* \#}}{0,42 \pm 0,02^{* \#}}$	$\frac{0,67 \pm 0,03}{0,46 \pm 0,04^{*}}$	$\frac{0,28 \pm 0,02^{* \# \#}}{0,40 \pm 0,02^{*}}$
PR (экспрессия, %)	0,68±0,02	1,53±0,02 <sup>#</sup>	0,73±0,02	1,15±0,02 <sup>#♥</sup>	$\frac{0,75 \pm 0,04}{0,75 \pm 0,04}$	$\frac{0,92 \pm 0,03^{* \#}}{1,00 \pm 0,03^{* \#}}$	$\frac{0,69 \pm 0,02}{0,68 \pm 0,04}$	$\frac{0,72 \pm 0,03^{* \#}}{0,63 \pm 0,02^{* \#}}$
PR (оптическая плотность)	0,71±0,02	0,65±0,02	0,55±0,02 <sup>♥</sup>	0,53±0,02 <sup>♥</sup>	$\frac{0,57 \pm 0,02^{*}}{0,63 \pm 0,04}$	$\frac{0,46 \pm 0,01^{* \#}}{0,37 \pm 0,02^{* \#}}$	$\frac{0,49 \pm 0,02}{0,40 \pm 0,03^{*}}$	$\frac{0,30 \pm 0,01^{* \# \#}}{0,38 \pm 0,01^{*}}$
AR (экспрессия, %)	1,72±0,03	0,87±0,02 <sup>#</sup>	1,22±0,02 <sup>♥</sup>	0,80±0,03 <sup>#</sup>	$\frac{3,15 \pm 0,04^{*}}{3,83 \pm 0,06^{*}}$	$\frac{1,14 \pm 0,03^{* \#}}{1,29 \pm 0,04^{* \#}}$	$\frac{2,69 \pm 0,06^{* \# \#}}{3,22 \pm 0,06^{*}}$	$\frac{1,58 \pm 0,05^{* \# \#}}{1,87 \pm 0,05^{* \# \#}}$
AR (оптическая плотность)	0,73±0,03	0,64±0,03	0,51±0,02 <sup>♥</sup>	0,67±0,02	$\frac{0,85 \pm 0,03^{*}}{0,82 \pm 0,03^{*}}$	$\frac{0,80 \pm 0,02^{*}}{0,77 \pm 0,02^{* \#}}$	$\frac{0,92 \pm 0,03^{*}}{0,87 \pm 0,04^{*}}$	$\frac{0,86 \pm 0,02^{*}}{0,92 \pm 0,04^{* \# \#}}$

Примечание: в числителе приведены показатели у пациентов с ЯБДК, в знаменателе – у пациентов с ЯБЖ; \* - показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с хроническим гастритом (p<0,05); # – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе мужчин аналогичного возраста (p<0,05); ♥ – показатели у пациентов 40 лет и старше с ХГ и ЯБ имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов младше 40 лет с ХГ и ЯБ (p<0,05).

Пациенты различного возраста с ЯБ обследованы в динамике лечения. В группу I вошли 90 пациентов в возрасте 18-59 лет с ЯБДК и 71 – с ЯБЖ, которые получали эрадикационную терапию первой линии в течение 7 дней, в группу II вошли 90 пациентов в возрасте 18-59 лет с ЯБДК и 62 – с ЯБЖ, которые получали 14-дневный курс эрадикационной терапии первой линии. Динамическое обследование проведено через 8 недель от начала терапии (опрос, клиническое обследование, тесты на *H.pylori*, морфологическое обследование и оценка функциональных свойств эндотелия).

Таблица 8

Сроки рубцевания язвенных дефектов при ЯБДК и ЯБЖ, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, при различной продолжительности эрадикационной терапии

	Возраст пациентов		
	18-29 лет	30-44 лет	45-59 лет
Пациенты с ЯБДК группа I, n=30/30/30	18,59±0,48	20,35±0,42*	20,77±0,55*
Пациенты с ЯБДК группа II, n=30/30/30	16,72±0,30 <sup>♥</sup>	18,26±0,35 <sup>♥</sup>	18,92±0,27 <sup>♥</sup>
Пациенты с ЯБЖ группа I, n=15/26/30	22,37±0,45	25,54±0,37*	26,09±0,63*
Пациенты с ЯБЖ группа II, n=12/20/30	18,93±0,26 <sup>♥</sup>	21,44±0,43 <sup>♥</sup>	21,86±0,52 <sup>♥</sup>

Примечание: \* – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБЖ в возрасте 18-29 лет ( $p<0,05$ ); <sup>♥</sup> – показатели у пациентов с ЯБ группы I имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБ группы II ( $p<0,05$ ).

Данные, полученные в динамике лечения пациентов с ЯБДК и ЯБЖ, свидетельствуют о высокой эффективности 14-и дневной схемы эрадикационной терапии первой линии. Заживление пептического дефекта луковицы ДПК регистрировали в среднем в течение 18,59±0,48- 20,77±0,55 дней у пациентов группы I и в более короткие сроки – 16,72±0,30- 18,92±0,27 дней у пациентов группы II ( $p<0,05$ ) (табл.8). При ЯБЖ рубцевание язв желудка наблюдали в группе I в сроки 22,37±0,45-26,09±0,63 дней и в группе II - 18,93±0,26-21,86±0,52 дней ( $p<0,05$ ).

Результативность тройной семидневной схемы эрадикации *H.pylori* у лиц молодого возраста при ЯБДК составила 90%, при ЯБЖ – 93,3% случаев, а в группе пациентов зрелого и среднего возраста была достоверно ниже – при ЯБДК 73,3%, при ЯБЖ -70-73,1% случаев.

Двухнедельная схема эрадикационной терапии первой линии во всех возрастных группах оказалось более эффективной: 90-96,7% при ЯБДК и 91,6-95% при ЯБЖ. Полученные нами результаты согласуются с данными Маастрихтского соглашения 2005 года о повышении эффективности антихеликобактерного лечения при пролонгировании сроков антибактериальной терапии до 14 дней.

Полная редукция воспалительных изменений слизистой оболочки желудка достигнута у 23,3-33,3% пациентов с ЯБДК и у 26,7-46,7% - с ЯБЖ, получавших 7-и дневную эрадикационную терапию, и достоверно чаще у 46,7-60% пациентов с ЯБДК и у 55-66,6% - с ЯБЖ, получавших 14-и дневную эрадикационную терапию.

Следовательно, хроническое воспаление слизистой оболочки желудка не исчезает вместе с элиминацией возбудителя, «экс-хеликобактерный гастрит» и риск рецидива клинических симптомов сохраняется у 66,7-76,7% больных с ЯБДК и у 53,3-73,3% пациентов с ЯБЖ после 7-дневной схемы и у 40-53,3% пациентов с ЯБДК и у 33,4-45% пациентов с ЯБЖ после 14-дневной схемы эрадикации инфекта.

У пациентов молодого возраста с ЯБДК или ЯБЖ после как 7-дневной, так и 14-дневной схемы антихеликобактерного лечения наблюдается нормализация численности клеток желудка, экспрессирующих мелатонин, синтазу оксида азота, эндотелин-1, глюкагон, мотилин и VEGF. Нормализация нейрогуморального баланса после лечения при ЯБДК и ЯБЖ у молодых пациентов свидетельствуют об обратимости патологических изменений в желудке и характеризуют достижение стабильной ремиссии (табл.9).

При 14-дневной схеме эрадикации через 2 месяца от начала лечения у пациентов зрелого и среднего возраста с ЯБ наблюдается нормализация числа всех изучаемых нейроэндокринных клеток желудка. В противоположность сказанному, через 2 месяца после начала терапии у больных зрелого и среднего возраста с ЯБ, получавших 7-и дневное антихеликобактерное лечение, сохраняется умеренная гиперплазия клеток, экспрессирующих мелатонин и синтазу оксида азота, при нормальных значениях клеток желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1, глюкагону, мотилину и VEGF. То есть восстановление характеристик нейроэндокринных клеток существенно отстает от нормализации клинической картины заболевания. Сохранение нарушений в диффузной нейроэндокринной системе желудка, наряду с другими патогенными факторами, определяет сохранение активного гастрита.

Нейроэндокринный дисбаланс оказывает неблагоприятное воздействие на процессы репарацию и способствует длительному существованию деструктивного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Нами установлено, что длительность рубцевания язв желудка ДПК находится в прямой зависимости с исходным числом клеток СОЖ, продуцирующих NO-синтазу ( $r=0,622$  и  $0,587$  соответственно при ЯБДК и ЯБЖ) и мотилин ( $r= 0,635$  при ЯБДК), и отрицательная зависимость – с числом клеток, продуцирующих глюкагон ( $r= - 0,539$  при ЯБЖ). Следовательно, у пациентов молодого, среднего и зрелого возраста, наряду с активным течением воспалительно-дистрофических процессов в СОЖ по показателю синтазы оксида азота на темп заживления язв желудка влияет нарушенная регуляция гастродуоденальной моторики и гастропротекции.

Немаловажная роль сосудистого фактора в патогенезе ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки становится очевидной из последующего наблюдения: сроки заживления гастродуоденальных язв обратно коррелировали с показателями антитромбогенной активности эндотелия, определенными в момент обострения заболевания. Так, длительность рубцевания язв находилась в обратной зависимости от ИАА ( $r= -0,633$ ,  $-0,618$  соответственно при ЯБДК и ЯБЖ), ИАКА ( $r= -0,566$ ,  $-0,576$  соответственно при ЯБДК и ЯБЖ) и ИФА( $r= -0,519$ ,  $-0,573$  соответственно при ЯБДК и ЯБЖ).

Таблица 9

Динамика количественной характеристики эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к мелатонину, эндотелину-1, синтазе оксида азота, глюкагону, мотилину и VEGF, у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки при различной продолжительности эрадикационной терапии

Признак	Практически здоровые лица, n=20	Пациенты с ЯБДК/ЯБЖ								
		18-29 лет			30-44 лет			45-59 лет		
		до лечения, n=27	после лечения группа I, n=15	после лечения группа II, n=12	до лечения, n=50	после лечения группа I, n=26	после лечения группа II, n=20	до лечения, n=60	после лечения группа I, n=30	после лечения группа II, n=30
Мелатонин-иммунопозитивные клетки	14,0±1,1	<u>27,4±1,0</u> 25,4±1,7	<u>11,6±1,0<sup>#</sup></u> 12,2±1,0 <sup>#</sup>	<u>15,2±1,1<sup>#</sup></u> 13,7±0,8 <sup>#</sup>	<u>31,4±2,1</u> 24,7±1,8	<u>22,3±1,1*<sup>#</sup></u> 18,5±1,2* <sup>#</sup>	<u>16,7±1,0<sup>#</sup></u> 16,0±0,8 <sup>#</sup>	<u>29,2±1,5</u> 22,7±1,2	<u>20,8±1,2*<sup>#</sup></u> 19,4±0,9* <sup>#</sup>	<u>12,8±0,9<sup>#</sup></u> 16,7±1,0 <sup>#</sup>
End-1-иммунопозитивные клетки	22,1±1,5	<u>30,5±1,1</u> 36,5±1,8	<u>24,2±1,4<sup>#</sup></u> 25,5±1,5 <sup>#</sup>	<u>20,8±1,2<sup>#</sup></u> 20,6±1,1 <sup>#</sup>	<u>33,7±1,4</u> 39,4±2,2	<u>23,3±1,2<sup>#</sup></u> 25,5±1,3 <sup>#</sup>	<u>20,4±1,2<sup>#</sup></u> 19,7±0,9 <sup>#</sup>	<u>34,9±2,2</u> 37,5±2,0	<u>18,5±1,5<sup>#</sup></u> 20,7±1,2 <sup>#</sup>	<u>24,5±1,6<sup>#</sup></u> 25,2±0,9 <sup>#</sup>
NO-синтаз-иммунопозитивные клетки	9,2±0,7	<u>22,4±1,9</u> 26,8±1,7	<u>10,4±0,6<sup>#</sup></u> 11,3±0,8 <sup>#</sup>	<u>10,4±0,7<sup>#</sup></u> 11,5±0,9 <sup>#</sup>	<u>24,0±1,2</u> 29,7±2,2	<u>15,6±1,0*<sup>#</sup></u> 19,0±0,9* <sup>#</sup>	<u>11,0±0,8<sup>#</sup></u> 8,8±0,6 <sup>#</sup>	<u>27,3±2,0</u> 30,5±2,4	<u>14,4±1,0*<sup>#</sup></u> 15,2±0,9* <sup>#</sup>	<u>8,7±0,8<sup>#</sup></u> 11,4±0,9 <sup>#</sup>
Глюкагон-иммунопозитивные клетки	6,8±0,7	<u>17,4±1,1</u> 4,2±0,6	<u>7,5±0,6<sup>#</sup></u> 8,2±0,7 <sup>#</sup>	<u>6,0±0,5<sup>#</sup></u> 7,3±0,8 <sup>#</sup>	<u>19,8±1,4</u> 3,9±0,5	<u>8,5±0,7<sup>#</sup></u> 8,0±0,6 <sup>#</sup>	<u>8,3±0,8<sup>#</sup></u> 5,9±0,7 <sup>#</sup>	<u>16,7±1,5</u> 3,5±0,6	<u>8,0±0,7<sup>#</sup></u> 4,7±0,6 <sup>#</sup>	<u>5,9±0,7<sup>#</sup></u> 5,2±0,7 <sup>#</sup>
Мотилин-иммунопозитивные клетки	5,4±0,8	<u>16,3±1,2</u> 3,6±0,4	<u>4,7±0,6<sup>#</sup></u> 6,3±0,5 <sup>#</sup>	<u>6,2±0,5<sup>#</sup></u> 7,6±0,9 <sup>#</sup>	<u>10,8±1,0</u> 3,3±0,4	<u>7,0±0,6<sup>#</sup></u> 7,0±0,5 <sup>#</sup>	<u>5,8±0,7<sup>#</sup></u> 4,9±0,5 <sup>#</sup>	<u>17,4±0,7</u> 3,0±0,4	<u>6,6±0,5<sup>#</sup></u> 4,2±0,7 <sup>#</sup>	<u>6,4±0,5<sup>#</sup></u> 4,7±0,5 <sup>#</sup>
VEGF-иммунопозитивные клетки	7,3±0,8	<u>15,8±1,0</u> 21,0±1,2	<u>8,8±0,7<sup>#</sup></u> 9,2±1,0 <sup>#</sup>	<u>7,0±0,6<sup>#</sup></u> 8,4±1,0 <sup>#</sup>	<u>16,7±1,3</u> 9,4±1,5	<u>9,2±0,8<sup>#</sup></u> 9,5±0,8 <sup>#</sup>	<u>6,3±0,5<sup>#</sup></u> 9,0±0,7 <sup>#</sup>	<u>18,4±1,2</u> 17,9±1,2	<u>8,9±0,8<sup>#</sup></u> 6,6±0,8 <sup>#</sup>	<u>8,0±0,8<sup>#</sup></u> 7,0±0,5 <sup>#</sup>

Примечание: расчеты приведены на 0,1 кв.мм слизистой оболочки антрального отдела желудка; в числителе приведены показатели у пациентов с ЯБДК, в знаменателе – у пациентов с ЯБЖ; \* – показатели имеют достоверные различия со значениями у практически здоровых лиц (p<0,05); <sup>#</sup> - показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов до лечения (p<0,05).

Таблица 10

Динамика уровня эндотелина-1 и концентрации нитритов в крови у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* при различной продолжительности эрадикационной терапии

Признак	Практически здоровые лица, n=20	Группы пациентов								
		18-29 лет			30-44 лет			45-59 лет		
		до лечения, n=60/27	после лечения группа I, n=30/15	после лечения группа II, n=30/12	до лечения, n=60/50	после лечения группа I, n=30/26	после лечения группа II, n=30/20	до лечения, n=60/60	после лечения группа I, n=30/30	после лечения группа II, n=30/30
Пациенты с ЯБДК										
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	0,26±0,04	0,45±0,03*	0,32±0,03 <sup>#</sup>	0,30±0,04 <sup>#</sup>	0,48±0,07*	0,30±0,04 <sup>#</sup>	0,29±0,05 <sup>#</sup>	0,47±0,04*	0,32±0,05 <sup>#</sup>	0,22±0,04 <sup>#</sup>
Концентрация нитритов плазмы, мкмоль/л	25,16±1,63	18,37±1,07*	23,56±1,49	27,18±1,74 <sup>#</sup>	19,58±1,39*	19,87±1,18*	23,78±1,55 <sup>#</sup>	16,32±1,22*	18,30±1,05*	27,11±1,40 <sup>#</sup>
Пациенты с ЯБЖ										
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	0,26±0,04	0,55±0,03*	0,30±0,05 <sup>#</sup>	0,22±0,03 <sup>#</sup>	0,57±0,07*	0,32±0,05 <sup>#</sup>	0,30±0,05 <sup>#</sup>	0,62±0,04*	0,30±0,05 <sup>#</sup>	0,27±0,05 <sup>#</sup>
Концентрация нитритов плазмы, мкмоль/л	25,16±1,63	15,56±0,89*	27,34±1,18 <sup>#</sup>	28,12±1,56 <sup>#</sup>	13,75±0,67*	18,55±1,34* <sup>#</sup>	22,37±1,32 <sup>#</sup>	12,27±0,92*	16,73±1,27* <sup>#</sup>	29,04±1,88 <sup>#</sup>

Примечание: \* – показатели имеют достоверные различия со значениями у практически здоровых лиц (p<0,05); <sup>#</sup> - показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов до лечения (p<0,05).



В процессе лечения антитромбогенная активность сосудистой стенки у пациентов всех возрастных групп достоверно повышалась. Однако ряд функций эндотелия не достигал уровня, характерного для здоровых лиц. Так, клиническая ремиссия ЯБ у молодых пациентов, получавших 7-дневный курс эрадикационной терапии, и пациентов всех возрастных групп, получавших антихеликобактерную терапию в течение 14 дней (группа II), сопровождалась нормализацией показателя антитромбогенной функции эндотелия сосудов, уровня эндотелина-1 и нитритов крови (табл.10). У пациентов среднего и зрелого возраста с ЯБЖ и ЯБДК группы I, где антихеликобактерная терапия была недостаточно эффективна, через 2 месяца от начала лечения уровень эндотелина-1 в крови нормализовался, но сохранялись нарушения антитромбогенной активности эндотелия и снижение содержания нитритов плазмы крови. Это, вероятно, свидетельствует о возможности рецидивирования заболевания в условиях нестабильного состояния эндотелия.

Следовательно, оценку функциональной способности эндотелия сосудов, уровень эндотелина-1 и нитритов крови можно рассматривать как критерий эффективности лечения ЯБ у пациентов молодого, зрелого и среднего возраста. Индексы антитромбогенной активности эндотелия сосудов могут служить определенными прогностическими критериями заживления язв желудка и ДПК.

Результаты исследований убедительно свидетельствуют, что в лечении пациентов зрелого и среднего возраста с ЯБ ассоциированной с *H.pylori* необходимо использовать 14-дневный курс антихеликобактерной терапии, тогда как у больных молодого возраста с ЯБДК или ЯБЖ, ассоциированной с *H.pylori*, возможно проведение 7-дневного курса эрадикационной терапии первой линии.

В динамике лечения обследованы 56 пожилых пациентов с *H.pylori*-ассоциированной ЯБ. 14-дневная эрадикационная терапия первой линии по Маастрихт 3 у пожилых больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, приводит к быстрому и эффективному купированию клинических симптомов болезни и заживлению язвенного дефекта. У пожилых пациентов заживление язвенного дефекта луковицы двенадцатиперстной кишки регистрировали в среднем в течение  $18,25 \pm 1,12$  дней, язвы желудка - в среднем в течение  $25,77 \pm 0,82$  дней.

Эффективность двухнедельной схемы эрадикации первой линии у пожилых при ЯБДК составила 90%, при ЯБЖ – 84,6%. Полная редукция воспалительных изменений слизистой оболочки желудка достигнута у 43,3% пациентов с ЯБДК и у 53,8% - с ЯБЖ, получавших 14-и дневную эрадикационную терапию. Следовательно, хроническое воспаление слизистой оболочки желудка не исчезает вместе с элиминацией возбудителя, а риск рецидива клинических симптомов при ЯБ сохраняется у 46,2-56,% больных после 14-дневной схемы эрадикации инфекции.

Согласно результатам морфологических исследований, после проведенной терапии у пожилых пациентов с ЯБДК и ЯБЖ в слизистой оболочке антрального отдела желудка число клеток, иммунопозитивных к NO-синтазе, мотилину, глюкагону, VEGF, достигало контрольных значений. Вместе с тем, в СОЖ сохранялась гиперплазия клеток, продуцирующих эндотелин-1, и снижение числа мелатонин-продуцирующих клеток. Очевидно, стойкая гиперплазия клеток СОЖ, продуцирующих эндотелин-1, у пожилых больных ЯБ, в отличие от пациентов 18-59 лет, когда после лечения наблюдалась нормализация по данному показателю,

является характерной для ЯБ у пациентов старше 60 лет. В процессе лечения пожилых пациентов с ЯБ значительно повышаются антиагрегационная, антикоагулянтная и фибринолитическая способности сосудистой стенки, но нормализации антитромбогенной и вазорегулирующей функций эндотелия (по уровню эндотелина-1 и нитритов крови) не происходит (табл.11).

У пожилых пациентов на длительность рубцевания язвенных дефектов оказывает влияние гиперплазия клеток желудка продуцирующих эндотелин-1, низкая численность клеток желудка, продуцирующих мелатонин и VEGF и снижение антитромбогенной активности эндотелия сосудов.

Следовательно, после эффективной эрадикации *H.pylori* у пожилых пациентов с ЯБ сохраняются персистирующие воспалительные изменения в СОЖ на фоне местного нейроэндокринного дисбаланса и эндотелиальной дисфункции. Это определяет актуальность разработки схем лечения пожилых пациентов с ЯБ с включением препаратов, улучшающих кровоснабжение, регенерацию гастродуоденальной области, обладающих цитопротективным действием. Указанными свойствами обладает препарат Мелаксен.

Нами сформирована группа из 32 пожилых больных ЯБДК и 30 пожилых больных ЯБЖ (группа В), которые получали кроме 14-дневной эрадикационной терапии, изложенной выше, Мелаксен® (мелатонин), («ЮНИФАРМ», США) 3 мг 1 раз в сутки вечером в течение 2 недель. Результаты проведенных исследований показали высокую клиническую эффективность применения мелаксена в комплексном лечении пожилых пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

При применении мелаксена был отмечен быстрый анальгезирующий эффект. У больных ЯБДК и ЯБЖ соответственно через  $1,54 \pm 0,48$  день и  $1,82 \pm 0,55$  день боли уменьшились, а через 3-4 дня (в среднем через  $3,17 \pm 0,35$  день и  $3,89 \pm 0,34$  день) в 93,7% и 86,7% случаев наблюдалось полное исчезновение гастралгии. Купирование болевого синдрома в короткие сроки на фоне применения мелаксена, очевидно, реализуется за счет седативного эффекта препарата [Анисимов В.Н. и соавт., 2002]. При стандартном лечении длительность болевого синдрома составила  $4,64 \pm 0,22$  дня при ЯБДК  $4,78 \pm 0,24$  дня при ЯБЖ, что достоверно дольше, чем в группах пациентов, где применяли мелаксен ( $p < 0,05$ ). На фоне комплексной терапии с мелаксеном заживление язвенного дефекта двенадцатиперстной кишки наблюдали в сроки от 15 до 26 дней, в среднем  $17,22 \pm 0,65$  дней, язвы желудка – в среднем  $22,45 \pm 0,48$  дней, что происходило в достоверно более короткие сроки, чем у пациентов получавших только эрадикационную терапию в течение 14 дней ( $18,25 \pm 1,12$  дней и  $25,77 \pm 0,82$  дней соответственно при ЯБДК и ЯБЖ).

После лечения с включением мелаксена в схему терапии пожилых пациентов с ЯБ наблюдали выраженный противовоспалительный эффект – активность гастрита значительно уменьшилась и была выявлена у 21,9% пациентов с ЯБДК и у 26,6% - с ЯБЖ, что достоверно реже, чем среди больных, получавших только стандартную терапию. Частота эрадикации *H.pylori* (14-дневная схема в сочетании с мелаксеном) составила 96,9% и 93,3% при ЯБДК и ЯБЖ.

Таблица 11

Содержание эндотелина-1 и концентрация нитритов в крови у пациентов различного возраста с ЯБДК и ЯБЖ в динамике лечения с применением мелаксена

Группа обследованных	Эндотелин-1 (фмоль/мл)	Концентрация нитритов плазмы, мкмоль/л
Практически здоровые лица, n=20	0,26±0,04	25,16±1,63
До лечения		
Пациенты с ЯБДК 60 лет и старше, n= 62	0,62±0,03*	9,93±0,85*
Пациенты с ЯБЖ 60 лет и старше, n=56	0,70±0,05*	8,12±0,57*
После лечения группа А (стандартное лечение)		
Пациенты с ЯБДК 60 лет и старше, n= 33	0,39±0,03*#	19,32±1,12*#
Пациенты с ЯБЖ 60 лет и старше, n=30	0,48±0,04*#	17,84±0,75*#
После лечения группа В (комплексное лечение с мелаксеном)		
Пациенты с ЯБДК 60 лет и старше, n= 32	0,29±0,03#	17,54±0,87*#
Пациенты с ЯБЖ 60 лет и старше, n=30	0,32±0,05#	20,13±0,72*#

Примечание: \* – показатели имеют достоверные различия со значениями у практически здоровых лиц ( $p<0,05$ ); # - показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов до лечения ( $p<0,05$ ).

Редукция воспаления в слизистой оболочке желудка и эрадикация *H.pylori* на фоне приема мелаксена, очевидно, опосредована его антиоксидантным, противогипоксическим, иммуномодулирующим действием. Также имеются указания на непосредственно антимикробную активность мелаксена по отношению к *H.pylori*, что достигается за счет иммуномодулирующего эффекта [Малиновская Н.К. и соавт., 2007].

После лечения с применением мелаксена существенной динамики нейроэндокринных клеток по сравнению с показателями после стандартной схемы терапии не отмечено. Это подтверждает, что стойкое изменение числа клеток желудка, продуцирующих эндотелин-1 и мелатонин, подчеркивает ведущее значение нарушенной нейрогуморальной регуляции в генезе ЯБ у пожилых пациентов. Высокая клиническая эффективность применения мелаксена в комплексном лечении больных ЯБ была ассоциирована с положительной динамикой функционального состояния эндотелии сосудов. После проведенной терапии с мелаксеном у пожилых пациентов с ЯБДК и ЯБЖ наблюдали нормализацию уровня эндотелина-1, антикоагулянтной и фибринолитической способности сосудистой стенки (табл.11).

Представленные данные свидетельствуют о том, что, применение мелаксена у пожилых пациентов с ЯБ направлено на купирование воспалительных изменений, восстановление функций эндотелия, индукцию самоограничивающегося воспалительного процесса в гастродуоденальной области. Применение мелаксена 3 мг в сутки в комплексном лечении пациентов с ЯБ обеспечивает быструю регрессию клинических проявлений и способствует достижению морфологической ремиссии заболевания в более короткие сроки.

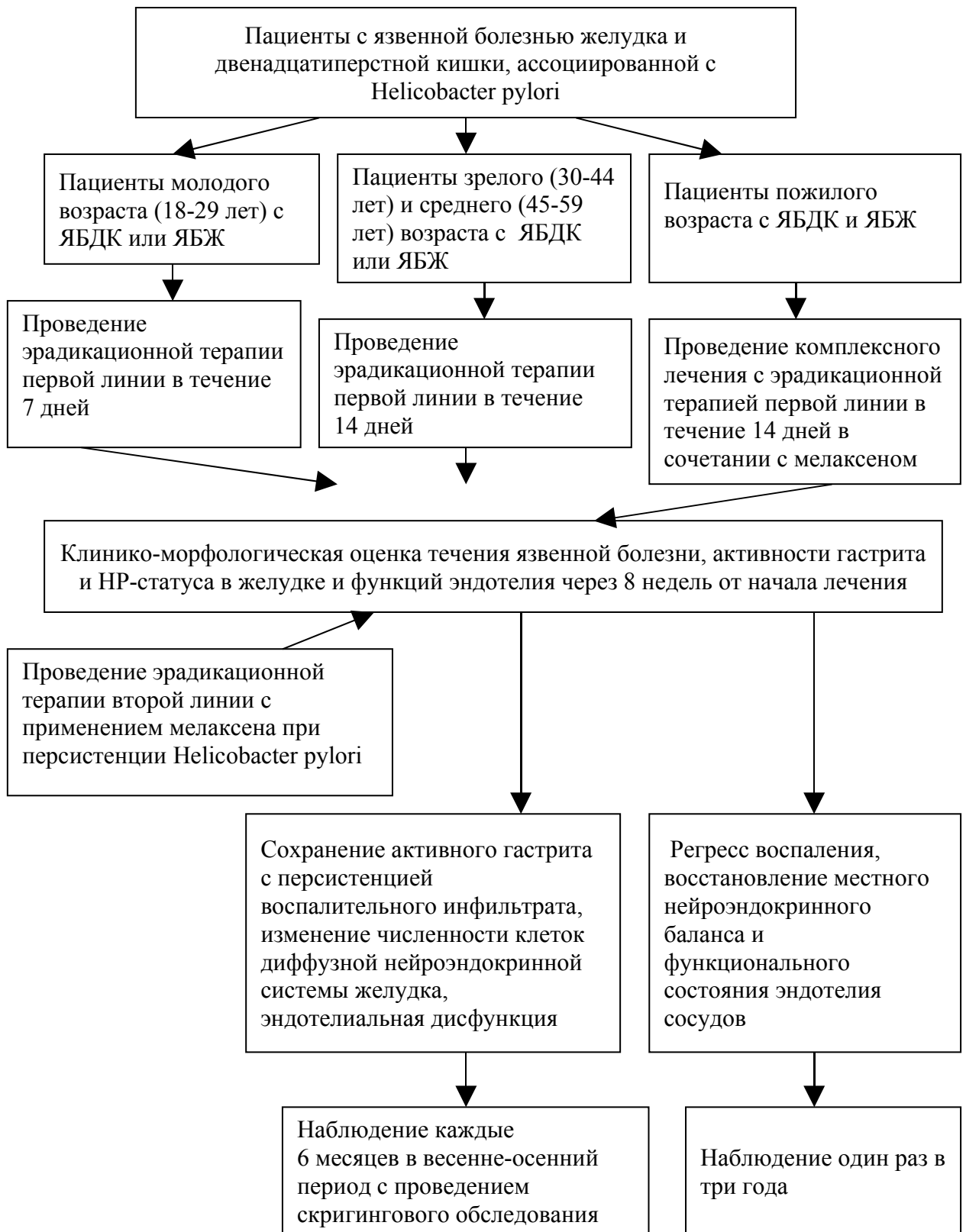


Рис.3. Тактика ведения пациента с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

На основании полученных результатов различных схем лечения нами разработан алгоритм ведения пациентов различного возраста с ЯБДК и ЯБЖ (рис.3). Применение алгоритма, разработанного на основании комплексного клинико-инструментального и лабораторного анализа, позволяет своевременно назначить наиболее эффективную схему лечения, обоснованно оценить эффективность проведенной терапии и прогнозировать стойкость достигнутой ремиссии, а значит индивидуально по отношению к каждому пациенту разработать систему лечебных и профилактических мероприятий.

## ВЫВОДЫ

1. Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц в возрасте 18-59 лет чаще проявляется единичным язвенным дефектом (85,9-96,3%) среднего размера, возникает и рецидивирует на фоне поверхностного или очагового атрофического гастрита и значительной выраженности «факторов агрессии»: инфекции *H.pylori* (83,3-100%) и гиперхлоргидрии (72,6-92,9% - при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и 34,6-74,1% - при язвенной болезни желудка).

2. У больных пожилого возраста выделены особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, определяемые давностью заболевания:

- язвенная болезнь, впервые возникшая в молодом или среднем возрасте, протекает более благоприятно: имеет четко выраженную сезонность обострений, рецидивирует один раз в 2 года и реже (64,9%), характеризуется преимущественно единичным пептическим дефектом слизистой оболочки желудка или луковицы двенадцатиперстной кишки (81,2-81,5%), имеющим средний (87,5-88,9%) размер;

- язвенная болезнь, впервые возникшая в пожилом возрасте («поздняя» язвенная болезнь), имеет более тяжелые клинико-эндоскопические проявления: характеризуется частыми рецидивами (ежегодно – 33,3-44,4% случаев), язвенными дефектами среднего (66,7-89,6%) или большого (10,4-25%) размера, имеющими у 20,8-30,6% больных множественный характер.

3. В генезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого возраста снижается роль традиционных факторов агрессии – гиперхлоргидрии и инфекции *Helicobacter pylori*, когда микроорганизм выявляется у 64,6-78,1% и 61,1-74,1% пожилых пациентов с хронической дуоденальной или желудочной язвой, ведущее значение приобретает нарушение нейроэндокринной регуляции гастродуоденальной области.

4. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у пациентов молодого, зрелого и среднего возраста ассоциирована с повышением численности эпителиальных клеток желудка, иммунопозитивных к синтазе оксида азота, эндотелину-1, мелатонину, глюкагону, мотилину и VEGF. При хронической дуоденальной язве у пожилых установлены наиболее выраженные изменения со стороны клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, синтазе оксида азота, мотилину и глюкагону и уменьшение количественной плотности клеток, продуцирующих мелатонин. Последующие нарушения этих показателей тесно коррелируют с тяжестью деструктивных изменений гастродуоденальной области и могут выступать в качестве диагностических критериев.

5. Возникновение или обострение язвенной болезни желудка у пациентов молодого, зрелого и среднего возраста характеризуется своеобразием нейроэндокринных сдвигов в слизистой оболочке желудка с повышением численности клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1, синтазе оксида азота, мелатонину, VEGF, и гипоплазией клеток, дающих положительную иммуногистохимическую реакцию с мотилином и глюкагоном, выявленные изменения коррелируют с тяжестью деструктивного поражения слизистой оболочки желудка. У пожилых больных наблюдается наиболее выраженный дисбаланс между активностью факторов агрессии (увеличение числа клеток, продуцирующих синтазу оксида азота и эндотелин-1) и факторами цитопротекции слизистой оболочки гастродуоденальной области (снижение числа клеток, продуцирующих мелатонин, глюкагон и VEGF).

6. Фаза обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки сопровождается эндотелиальной дисфункцией: снижением антитромбогенных свойств сосудистого эндотелия, повышением концентрации эндотелина-1 и снижением уровня нитритов крови, что более выражено у пациентов пожилого возраста и нарастает по мере увеличения продолжительности и часто рецидивирующем течении заболевания. Инфекция *Helicobacter pylori* усугубляет нарушение функционального состояния эндотелия.

7. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у женщин в возрасте до 40 лет имеет более благоприятное клиническое течение, чем у мужчин, в основе чего лежат особенности местного нейроэндокринного статуса с более позитивными сдвигами клеток, иммунопозитивных к мелатонину, VEGF и глюкагону. В возрасте старше 40 лет особенности клинического течения заболевания, местного нейроэндокринного статуса при язвенной болезни у мужчин и женщин стираются.

8. Значимым патогенетическим фактором в формировании язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки является нарушение экспрессии рецепторов стероидных гормонов в слизистой оболочке желудка, характеризующееся повышением экспрессии рецепторов андрогенов у мужчин или снижением экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона наряду с повышением экспрессии рецепторов андрогенов у женщин.

9. Морфологическая ремиссия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов молодого, зрелого и среднего возраста наблюдается через 2 месяца от начала лечения и характеризуется регрессом воспаления слизистой оболочки желудка, восстановлением количественной плотности нейроэндокринных клеток желудка, функциональной способности эндотелия сосудов, уровня эндотелина-1 и нитритов крови. У пожилых пациентов в период ремиссии язвенной болезни стойкость изменений количественной плотности клеток желудка, продуцирующих эндотелин-1 и мелатонин, служит основой для клинической манифестации и рецидивирующего течения заболевания.

10. Результативность эрадикации *Helicobacter pylori* в антральном отделе желудка при 7-дневной схеме составляет 70-93,3%, при 14-дневной схеме – 90-96,7% пациентов молодого, зрелого и среднего возраста с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Чем старше возраст пациента, тем менее

эффективна 7-дневная антихеликобактерная терапия. Через 2 месяца после стандартной эрадикационной терапии клиничко-эндоскопическая ремиссия заболевания регистрируется у всех пациентов, а морфологическая ремиссия не наступает у 66,7-76,7% больных с ЯБДК и у 53,3-73,3% пациентов с ЯБЖ после 7-дневной схемы и у 40-53,3% пациентов с ЯБДК и у 33,4-45% пациентов с ЯБЖ после 14-дневной схемы лечения, что проявляется гастритом минимальной активности, сохранением нейроэндокринного дисбаланса с гиперплазией клеток, экспрессирующих мелатонин и синтазу оксида азота, и нарушением функционального состояния эндотелия.

11. Комбинация стандартной 14-дневной эрадикационной терапии с Мелаксеном у пожилых больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки способствует быстрой редукции клинических проявлений заболевания, достижению морфологической ремиссии заболевания в более короткие сроки и улучшению функционального состояния эндотелия.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для достижения оптимальных результатов в лечении пациентов всех возрастных групп с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки целесообразно использовать анализ количественной плотности клеток желудка, экспрессирующих синтазу оксида азота и мелатонин, исследование антитромбогенной активности сосудистой стенки, содержания эндотелина-1 и нитритов в крови. Анализ указанных показателей в динамике заболевания позволяет определить полноценность клиничко-морфологической ремиссии.

2. Больным пожилого возраста с подозрением на язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки необходимо проводить эндоскопическое исследование, т.к. у 38,1- 38,5% пожилых пациентов заболевание имеет латентное течение, а первичный клинический скрининг (опрос, осмотр, физикальное обследование) позволяет предполагать диагноз язвенной болезни не более чем в 66,7% случаев. Индексы антитромбогенной активности сосудистой стенки, концентрация эндотелина-1 и нитритов крови, наряду с клиническими данными, могут быть использованы в качестве ранних доэндоскопических критериев диагностики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при ее латентном течении.

3. Прогнозирование развития язвенной болезни у пациентов с хроническим гастритом в практической медицине должно основываться не только на традиционных критериях (наследственная отягощенность по язвенной болезни, инфекция *H. pylori*), но и на результатах динамического исследования экспрессии рецепторов андрогенов (у мужчин), рецепторов андрогенов, эстрогенов и прогестерона (у женщин), а у лиц пожилого возраста и морфометрического анализа клеток желудка, продуцирующих эндотелин-1.

4. Пациентам зрелого (30-44 года), среднего (45-59 лет) и пожилого возраста (60 лет и старше) с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori* для достижения саногенного эффекта и клиничко-морфологической ремиссии заболевания показано назначение эрадикационной терапии первой линии по Маастрихту 3 на 14 дней, а у молодых пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью возможно проведение 7-дневного

курса эрадикации первой линии. Следует учитывать, что классическая эрадикационная терапия, включающая омепразол, амоксициллин, кларитромицин в течение 7 дней, является у больных старше 30 лет недостаточно эффективной.

5. Пациентам пожилого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, с целью усиления противовоспалительного влияния рекомендовать включение в состав 14-дневной эрадикационной терапии первой линии Мелаксен® по 3 мг в сутки, в течение 2 недель, что обеспечивает быструю регрессию клинических проявлений, повышает результативность антихеликобактерной терапии и способствует достижению ремиссии заболевания в более короткие сроки.

6. Предложен алгоритм ведения пациентов различного возраста с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, что позволяет обоснованно подходить к определению тактики, продолжительности терапии и динамическому наблюдению пациентов.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Исламова, Е.А. Клинико-морфологические особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов различных возрастных групп / Е.А. Исламова // «Здоровье и образование – XXI век; концепции болезней цивилизации»: Материалы VIII Международного конгресса. – М., 2007. – с.290.

2. Исламова, Е.А. Хронический гастрит: клиника, диагностика, лечение в условиях поликлиники: учебно-методические рекомендации / Е.А. Исламова – Изд-во СарВМеди. – Саратов, 2007. – 22с.

3. Исламова, Е.А. Состояние диффузной нейроэндокринной системы при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого возраста / Е.А. Исламова // «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации»: Материалы III национального конгресса терапевтов. – М., 2008.– С.105-106.

4. Исламова, Е.А. Компоненты диффузной нейроэндокринной системы желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого возраста / Е.А. Исламова // Фундаментальные исследования. – 2007. - № 9. – С.46-47.

5. Исламова, Е.А. Применение дибикора в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пожилых пациентов / Е.А. Исламова, М.А.Осадчук // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. - № 2-3.– С.46.

6. Исламова, Е.А. Клинико-диагностическое значение клеток желудка, продуцирующих эндотелин-1, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого возраста / Е.А. Исламова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. – Т.17, №5. Приложение №30. – С.121.

7. Клинико-диагностическое значение клеток десны и желудка, продуцирующих синтазу оксида азота, при заболеваниях пародонта у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова, А.В. Лепилин, Л.Ю.Островская, Я.Г. Карабушина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. - № 6. – С.33-36.



8. Исламова, Е.А. Компоненты диффузной нейроэндокринной системы в оценке эффективности применения электромагнитного излучения миллиметрового диапазона при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова, А.Г.Чиж // Материалы Всероссийского научного форума по восстановительной медицине, лечебной физкультуре, курортологии, спортивной медицине и физиотерапии «РеаСпо Мед 2008» / под ред. Академика РАМН А.Н. Разумова. – М.: МЕДИ Экспо, 2008. – С. 110.

9. Исламова, Е.А. Оптимизация терапии пожилых пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова, М.А. Осадчук // Материалы 15-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2008. – С. 489-490.

10. Исламова, Е.А. Возрастные особенности течения и диагностики язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова // Современные наукоемкие технологии. – 2008. - № 7. – С.38.

11. Исламова, Е.А. Клинико-диагностическое значение клеток диффузной нейроэндокринной системы желудка в оценке течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова, М.А. Осадчук // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – Т.18, Приложение № 5.- С.24.

12. Исламова, Е.А. Компоненты диффузной нейроэндокринной системы желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов различного возраста / Е.А. Исламова, М.А. Осадчук // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии – 2008. – Т.18, №5. Приложение №32. – С.23.

13. Возрастные аспекты клинико-морфологической характеристики и лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова, М.С.Громов, М.А. Осадчук, Т.Е.Липатова // Военно-медицинский журнал. – 2008. - № 11. – С.43-49.

14. Исламова, Е.А. Применение мелаксена в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пожилых пациентов / Е.А. Исламова, М.А. Осадчук // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – Т.19. - № 5. Приложение №34. – С.130.

15. Исламова, Е.А. Особенности диагностики и лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пожилых людей / Е.А. Исламова // Успехи современного естествознания. – 2009. - № 7. – С.61-63.

16. Исламова, Е.А. Диагностические возрастные особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова, А.Г.Чиж // Избранные труды кафедры лечебной физкультуры, спортивной медицины и физиотерапии / под общей ред. д.м.н. В.В.Храмова. – Изд-во Саратовского государственного медицинского университета – Саратов, 2009. – С.155-164.

17. Исламова, Е.А. Особенности течения некоторых кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта у военнослужащих по призыву / Е.А. Исламова, Т.Е. Липатова // Актуальные вопросы военной медицины и военно-медицинского образования. – Саратов: Изд-во СарВМедИ, 2009. – С.45-47.

18. Исламова, Е.А. Возможности применения мелаксена при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова // «Здоровье и образование –

XXI век; инновационные технологии в биологии и медицине»: Материалы X Международного конгресса. – М., 2009. – С.551.

19. Исламова, Е.А. Характеристика кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта у военнослужащих по призыву / Е.А. Исламова // «Здоровье и образование – XXI век; инновационные технологии в биологии и медицине»: материалы X Международного конгресса. – М., 2009. – С.552.

20. Клинико-лабораторные особенности некоторых кислотозависимых заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у военнослужащих по призыву / Е.А. Исламова, М.С.Громов, Т.Е.Липатова, С.В.Семенов // Военно-медицинский журнал. – 2009. - № 4. – С.82-84.

21. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова, А.М. Осадчук, М.А. Осадчук, И.М. Кветной // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – Т.19, № 4. – С.19-24.

22. Исламова, Е.А. Возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (обзор литературы) / Е.А. Исламова // Саратовский научно-медицинский журнал – 2009. – Т.5, № 4. – С.569-571.

23. Исламова, Е.А. Особенности лечения пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, сочетанной с воспалительными заболеваниями пародонта / Е.А. Исламова, М.А. Осадчук, Л.Ю. Островская // Вестник Волгоградского государственного университета. – 2009. - № 1. – С.76-80.

24. Исламова, Е.А. Мелатонин (мелаксен) в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова, Т.Е. Липатова // Материалы 15-го Российского Национального конгресса «Человек и лекарство».– М., 2010.– С.489-490.

25. Исламова, Е.А. Нейроэндокринный статус слизистой оболочки желудка при язвенной болезни / Е.А. Исламова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. - № 2-3. – С.46

26. Исламова, Е.А. Клиническое значение эндотелиальных нарушений при язвенной болезни / Е.А. Исламова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. - № 2-3. – С.52

27. Исламова, Е.А. Клиническое значение дисфункции эндотелия при язвенной болезни у пациентов различного возраста / Е.А. Исламова // Докторантские и аспирантские чтения «Инновации в медицинском образовании и науке». - Саратов, 2010. – С.88-91.

28. Исламова, Е.А. Оптимизация лечения пожилых пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова // Материалы 71-й межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Саратов, 2010. – С.131.

29. Исламова, Е.А. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при язвенной болезни у пациентов различного возраста / Е.А. Исламова // Материалы 71 межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Саратов, 2010. – С.132-133.

30. Исламова, Е.А. Изменение вазорегулирующей функции эндотелия при язвенной болезни / Е.А. Исламова, М.С.Громов // Военно-медицинский журнал. – 2010. - №2. – С. 63-65.

31. Исламова, Е.А. Немедикаментозные методы лечения язвенной болезни: учебно-методические рекомендации. - Саратов: Изд-во СарВМедИ, 2010. – 58с.

32. Исламова, Е.А. Клинико-морфологические особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у мужчин и женщин / Е.А. Исламова, Т.Е. Липатова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. - №5. – С.43-46.

33. Исламова, Е.А. Клинико-диагностическое значение рецепторов половых гормонов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова, Т.Е. Липатова // Медицинская наука и образование Урала. – 2010. – №4. – С.37-41.

34. Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка под влиянием различных схем противорецидивного лечения язвенной болезни / Е.А. Исламова, А.М. Осадчук, Ф.И.Комаров, М.А. Осадчук, И.М. Кветной // Клиническая медицина. – 2010. - №2. – С.50-53.

### **СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ДПК	-двенадцатиперстная кишка
ИАА	-индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки
ИАКА	-индекс антикоагулянтной активности сосудистой стенки
ИФА	-индекс фибринолитической активности сосудистой стенки
СОЖ	-слизистая оболочка желудка
ЭГДС	- эзофагогастродуоденоскопия
ЯБ	-язвенная болезнь
ЯБДК	- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯБЖ	-язвенная болезнь желудка
AR	-рецепторы андрогенных гормонов
ER	- рецепторы эстрогенов
H.pylori	- Helicobacter pylori
PR	- рецепторы прогестерона
VEGF	- сосудисто-эндотелиальный фактор роста

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии**  
**[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)**