

На правах рукописи

ЛЕДИНА

Наталья Владимировна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ
У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

14.00.05 – внутренние болезни

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2009

Работа выполнена в Государственном институте усовершенствования врачей
Министерства обороны Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

КОНЬКОВ

Александр Викторович

Официальные оппоненты:

заслуженный деятель науки РФ

доктор медицинских наук, профессор

ОСАДЧУК

Михаил Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор

ШЕПЕЛЕНКО

Алексей Федорович

Ведущая организация: 3-й Центральный военный клинический
госпиталь им. А.А. Вишневого

Защита диссертации состоится 24 марта 2009 г. в 14.00 на заседании
диссертационного совета Д 215.009.02 при Государственном институте
усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации
(107392, г.Москва, ул. Малая Черкизовская, д.7).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного
института усовершенствования врачей Министерства обороны Российской
Федерации.

Автореферат разослан 24 февраля 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Бакулин И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) – одна из важнейших проблем современной клинической медицины. Несмотря на неоспоримые успехи внедрения в клиническую практику различных схем эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ЯБДПК не покидает лидирующую группу заболеваний пищеварительной системы. Язвенная болезнь выявляется у 6-10% взрослого населения России, отмечается рост заболеваемости и увеличение числа осложненных форм [Маев И.В., Самсонов А.А., 2006; Лазебник Л.Б. и др., 2007].

Демографический прогноз Организации Объединенных Наций предсказывает все более возрастающую долю пожилых в человеческой популяции. По данным Госкомстата России в 2003 г. 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 (ЯБ), которые составляют 10-35% всех больных этим заболеванием [Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., 1999].

Несомненно, что ЯБДПК у пациентов пожилого возраста имеет характерные патогенетические особенности и клинико-морфологические проявления. Язвенная болезнь у таких пациентов часто развивается на фоне гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (ИБС), 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 др., 2002; Vogt W., 2005]. Малосимптомность клинической картины ЯБДПК у лиц пожилого возраста сочетается с более тяжелым, осложненным течением заболевания [Минушкин О.Н. и др., 2007; Pilotto A., 2004].

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 ЯБДПК у пожилых пациентов большое значение придается нарушениям в системе защитных механизмов и прежде всего в иммунной системе, определяющей противомикробную резистентность организма и течение репаративных процессов [Циммерман Я.С., Михалева Е.Н., 2003; Соколова Г.Н. и др., 2006]. Большинство исследований посвящено изучению местных защитных составляющих, как неспецифических, так и иммунных, тогда как участие системных иммунных

механизмов в патогенезе язвенной болезни изучено в гораздо меньшей степени, спорным является вопрос диагностической специфичности иммунных сдвигов.

Одна из актуальных проблем современной медицины – повышение эффективности лечения ЯБДПК и профилактика рецидивов заболевания, что особенно важно у пациентов пожилого возраста. 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 пожилого возраста с ЯБДПК Мексидола, 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, иммунологических особенностей и повышению эффективности лечения пожилых пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Цель работы: разработка новых диагностических критериев эволюции пептического дефекта и повышение эффективности лечебных мероприятий при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого возраста.

Задачи исследования:

1. Определить частоту и диагностическую значимость симптомов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов среднего и пожилого возраста.

2. Выделить особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у больных пожилого возраста.

3. У пациентов пожилого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки изучить показатели клеточного иммунитета и содержание интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РАИЛ), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерферона- γ (ИФН- γ) в сыворотке крови.

4. У пациентов пожилого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в динамике лечения исследовать содержание противоорганных антител к тканям желудка и двенадцатиперстной кишки.

5. Оценить эффективность 7- и 14-дневных курсов эрадикационной терапии, динамику структурных изменений слизистой оболочки желудка и цитокинового баланса в сыворотке крови у пациентов пожилого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*.

6. Оценить эффективность применения Мексидола в комплексном лечении обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пожилых пациентов.

Научная новизна

1. Изучены особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пожилых пациентов, основанные на анамнестических, клинико-инструментальных и лабораторных данных.

2. Представлена характеристика изменений клеточного иммунитета, уровня противоорганных антител и цитокинового баланса при ЯБДПК у пожилых пациентов в зависимости от продолжительности анамнеза заболевания.

3. Установлено значение нарушений в клеточном звене иммунитета и цитокинового дисбаланса с преобладанием противовоспалительных медиаторов в формировании и течении хронической дуоденальной язвы у пациентов пожилого возраста.

4. Впервые дана оценка эффективности Мексидола в комплексном лечении пожилых пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Практическая значимость

Предложено включить в обследование определение показателей иммунного гомеостаза и цитокинового профиля больного пожилого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, которые могут быть использованы для прогнозирования характера течения заболевания и оценки эффективности результатов терапии.

Полученные клинико-анамнестические данные, результаты исследования клеточного иммунитета и цитокинового статуса позволяют прогнозировать более тяжелое течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пожилых больных с коротким анамнезом заболевания, что предполагает дифференцированный подход к тактике ведения больного.

Установлена целесообразность проведения у пожилых больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки эрадикационной терапии первой линии в течение 14 дней и пролонгации терапии ингибиторами протонной помпы при сохранении болевого или диспепсического синдромов.

Обоснована эффективность применения Мексидола в комплексном лечении пациентов пожилого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Реализация результатов исследования

Методы и результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую практику отделений 29 ГКБ им. Н.Э.Баумана, Главного

военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, ФГУ «7 Центральный военный клинический авиационный госпиталь».

Отдельные фрагменты работы используются в учебном процессе кафедр гастроэнтерологии, терапии усовершенствования врачей, терапии, военно-полевой терапии, Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

У больных пожилого возраста язвенная болезнь 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 дуоденальная язва, возникшая в возрасте старше 60 лет, характеризуется часто рецидивирующим течением и имеет более тяжелые эндоскопические проявления.

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого возраста возникает и рецидивирует на фоне нарушений в клеточном звене иммунитета: лимфопении, уменьшения абсолютных и относительных показателей CD₃⁺, CD₄⁺, CD₁₆⁺-лимфоцитов, нарастания относительного числа CD₈⁺-клеток и цитокинового дисбаланса в сыворотке крови с повышением содержания преимущественно ИЛ-1 β , ИЛ-10 и РАИЛ, в меньшей степени – ИЛ-8 и ИФН- γ . Указанные изменения более выражены при манифестации заболевания в пожилом возрасте.

Применение Мексидола в комплексном лечении пациентов пожилого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки патогенетически обосновано, так как индуцирует ремиссию хронической дуоденальной язвы, что ассоциировано с уменьшением признаков хронического воспаления слизистой оболочки желудка, восстановлением нормальных показателей системного иммунитета и цитокинового баланса в сыворотке крови.

Оценка содержания цитокинов в сыворотке крови является информативным дополнительным методом обследования пожилых пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Динамическое изучение этих показателей позволяет оценить эффективность проводимого лечения.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: II, III Национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2007, 2008); 13-й Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2008); 10-м международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2008» (Санкт-Петербург, 2008).

Диссертационная работа апробирована на совместной научной конференции кафедр военно-полевой терапии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, терапии, гастроэнтерологии, военно-полевой терапии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ (протокол № 16 от 18 февраля 2009 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 1 – в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные результаты и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 270 источников (150 отечественных и 120 иностранных авторов).

Работа, иллюстрирована 29 таблицами и 12 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Собственные наблюдения охватывают период с 2006 по 2008 г. Контингент обследованных составили 167 больных ЯБДПК. Из них 125 пациентов (69 мужчин и 56 женщин) старше 65 лет (средний возраст $71,83 \pm 0,87$ года) и 42 пациента (31 мужчина и 11 женщин) в возрасте 30-59 лет (средний возраст $39,55 \pm 1,43$ года). Группу сравнения составили 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин) старше 65 лет (средний возраст $70,55 \pm 0,78$ года) с хроническим атрофическим гастритом, контрольную группу – 25 практически здоровых лиц среднего возраста ($38,47 \pm 0,82$ года).

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз ЯБДПК или хронического атрофического гастрита; информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования служили: наличие осложнений ЯБДПК (кровотечение, перфорация, пенетрация); наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, определяющих тяжесть состояния, 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, заболеваний печени, почек; 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.

Диагностика ЯБДПК базировалась на классических критериях [Василенко В.Х. и др., 1987; Ивашкин В.Т. и др., 2001] и осуществлялась с учетом клинико-эндоскопических, функциональных и морфологических данных. При эндоскопическом исследовании среди дуоденальных язв, согласно классификации Ф.И. Комарова и А.В.Калинина (1992), выделяли небольшие язвы (менее 0,5 см), средние (0,5-1,0 см), крупные (большие) (1,1-2,0 см) и гигантские (более 2,0 см). Верификация хронического гастрита осуществлялась по классификационным признакам, предложенным Международной ассоциацией гастроэнтерологов (Сидней, 1990; Хьюстон, 1996), с учетом традиционных для России взглядов [Аруин Л.И. и др., 1998] на основании эндоскопических и морфологических критериев.

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

Всем пациентам выполняли общеклинические исследования, включавшие изучение гематологических показателей крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоцитарная формула), мочи, ЭКГ, углеводного обмена (сахарный профиль), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, дуплексное сканирование брюшного отдела аорты. Также проведены внутрижелудочная рН-метрия, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельной биопсией слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка. При проведении ЭГДС нами 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).

Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилином-эозином. При морфологическом исследовании желудка активность хронического воспаления, явлений атрофии, метаплазии оценивали полуколичественно с использованием визуально-аналоговой шкалы [Dixon M. et al., 1996]. Определение *H. pylori* в желудке проводили гистобактериоскопическим методом (окраска по Романовскому – Гимзе) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для индикации *H. pylori* методом ПЦР использовали тест-системы «АмплиСенс -*Helicobacter pylori*-520» (ЦНИИЭ МЗ РФ, Москва).

Получение лимфоцитов из периферической гепаринизированной крови проводили методом седиментации клеток по А. Вoуm (1968) на градиенте фиколл-верографина (плотность 1,077 н/ма) [Yu D. et al., 1980]. Фенотипирование лимфоцитов осуществляли непрямым иммунофлуоресцентным методом [Хавинсон В.Х., 1989], с помощью моноклональных

антител по CD-рецепторам производства «Sorbent Ltd» Института иммунологии МЗ России и «Медбиосервис», на люминесцентном микроскопе «Люминал Р-8». Определяли Т-лимфоциты (общая популяция – CD_3^+), Т-хелперы (CD_4^+), Т-супрессоры (CD_8^+), натуральные киллеры (CD_{16}^+) и рассчитывали иммунорегуляторный индекс CD_4^+/CD_8^+ .

Количественное определение ИЛ-1 β , РАИЛ, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФН- γ в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) согласно прилагаемой инструкции. Органоспецифические аутоантитела к желудку и двенадцатиперстной кишке в сыворотке крови определяли микрометодом (реакция непрямой гемагглютинации) в микротитраторе типа «Takatsy» с использованием приоритетных противоорганных эритроцитарных диагностикумов «Step-test», считая у здоровых титр 1:4.

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/сут, 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 (1г 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 Н. pylori-ассоциированной ЯБДПК были разделены на группы. Группу I составили 30 больных, которые получали эрадикационную терапию первой линии в течение 7 дней. В II группу вошли 28 пациентов с ЯБДПК, которые получали эрадикационную терапию первой линии в течение 14 дней. Группу III составили 35 пациентов с ЯБДПК, которые получали кроме 14-дневной эрадикационной терапии, изложенной выше, Мексидол (0,25 г 2 раза в день в течение 4 недель). Динамическое обследование проводили через 8 недель от начала терапии (опрос, клинико-лабораторное обследование, морфологическое исследование слизистой оболочки (СО) желудка, иммунологическое тестирование).

Математическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистического пакета программ «EXCEL» и «STATISTICA».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе анамнестических данных пожилых пациентов с ЯБДПК установлено, что у 74 (59,2%) из них заболевание возникло впервые в молодом и среднем возрасте и сохранило периодичность чередования обострений и ремиссии, а у 51 (40,8%) впервые возникло в пожилом возрасте. О целях анализа особенностей развития и течения ЯБДПК в пожилом возрасте обследованные пациенты были разделены нами на группы согласно срокам развития заболевания: впервые возникшее до 60 лет (группа А) и возникшее после 60 лет («поздняя» ЯБДПК, группа В).

Клиническая картина обострения ЯБДПК у пожилых отличается от таковой у больных среднего возраста и характеризуется слабо выраженным болевым синдромом (56,8 и 85,7% случаев соответственно) и преимущественно проявлениями язвенной диспепсии (80 и 54,8% случаев соответственно). Клинические проявления ЯБДПК у пациентов пожилого возраста не имеют взаимосвязи с выраженностью макроскопических изменений СО гастродуоденальной области. При проведении корреляционного анализа нам не удалось выявить достоверных корреляций между выраженностью анализируемых симптомов и тяжестью эндоскопического варианта заболевания.

При сопоставлении полуколичественных характеристик симптомов ЯБДПК установлено, что у лиц пожилого возраста степень выраженности диспептического синдрома была достоверно выше, чем у лиц среднего возраста, в то время как интенсивность гастралгии была статистически достоверно ниже. Статистически значимых различий по интенсивности болевого и диспептического синдромов у пожилых пациентов групп А и В выявлено не было (рис.1).

Проведенный анализ клинико-эндоскопических характеристик ЯБДПК позволил выделить особенности развития и течения заболевания у лиц пожилого возраста, определяемые давностью заболевания.

При развитии впервые в молодом или среднем возрасте ЯБДПК протекает более благоприятно. У пожилых пациентов с ЯБДПК с длительным анамнезом по течению и эндоскопическим характеристикам пептического дефекта существенно не отличается от хронической дуоденальной язвы у лиц среднего возраста: имеет четко выраженную сезонность обострений, рецидивирует один раз в 2 года и реже (64,9%), характеризуется преимущественно единичным пептическим дефектом СО луковицы двенадцатиперстной кишки (82,4%), имеющим средний (68,9%) или малый (18,9%) размер.

ЯБДПК, впервые возникшая в пожилом возрасте («поздняя» ЯБДПК), имеет более тяжелые клинико-эндоскопические проявления, в отличие от хронической дуоденальной язвы с длительным анамнезом, чаще рецидивирует (ежегодно 41,2% случаев); весенне-осенняя сезонность обострений наблюдается в 43,1% случаев, характеризуется язвенными

дефектами среднего (66,7%) или большого размера (23,5%), имеющими у 29,4% больных множественный характер.



* Показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЯБДПК в возрасте 30-59 лет, $p < 0,05$.

Рис. 1. Сравнительный анализ симптомов (в баллах) у пациентов различного возраста с ЯБДПК

Сопутствующая ЯБДПК патология у пожилых пациентов представлена преимущественно ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения I-III функционального класса (51,4-58,8%), артериальной гипертензией (15,7-17,6%), ГЭРБ (27-35,3%), хроническим бескаменным холециститом (15,7-20,3%). Заболевания находились в состоянии компенсации функций, что исключало симптоматический характер язвенного поражения гастродуоденальной области.

Проведенные исследования свидетельствуют о преобладании гиперхлоргидрии у пациентов среднего возраста с ЯБДПК (69%). «Поздняя» ЯБДПК развивается на фоне нормохлоргидрии (51,0%) или даже недостаточной секреторной функции желудка (23,6%), реже - гиперхлоргидрии (25,5%). Наиболее значительные нарушения кислотообразующей функции желудка обнаружены у пожилых пациентов с длительным анамнезом заболевания, среди них только 4,1% больных имеют гиперхлоргидрию, у 58,1% пациентов выявлен нормальный уровень

кислотопродукции, а в 37,8% случаев – недостаточность секреторной функции желудка.

Показатели определения внутрижелудочного рН свидетельствуют о важной роли кислотности в генезе ЯБДПК у пациентов среднего возраста. «Поздняя» ЯБДПК характеризовалась нормальными цифрами базального рН в теле желудка (в среднем $1,85 \pm 0,05$), а значения базального рН у пациентов с длительным анамнезом ЯБДПК свидетельствовали об умеренной гипоацидности (в среднем $2,33 \pm 0,05$).

Следовательно, если в развитии и рецидивировании «поздней» ЯБДПК фактор кислотной агрессии у 25,5% пациентов сохраняет патогенное значение, то при ЯБДПК с длительным анамнезом он утрачивает доминирующую роль, на первый план в генезе язвообразования у пожилых, очевидно, выходит нарушение резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

В патогенезе ЯБДПК у пациентов пожилого возраста значимая роль принадлежит и гастродуоденальной дисмоторике с развитием дуоденогастрального рефлюкса, имеющего место у 39,2-45,1% пожилых пациентов ЯБДПК групп А и В соответственно.

Результаты гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка свидетельствуют о том, что при обострении ЯБДПК у пациентов среднего возраста преобладает гастрит с поражением желез без атрофии (54,8%), реже – гастрит с поражением желез с атрофией слабой степени (31,0%) или поверхностный гастрит (14,3%) преимущественно II степени активности (61,9%). Среди пожилых пациентов с ЯБДПК обнаруживали очаговую или диффузную атрофию слизистой оболочки желудка (76,5% и 23,5% случаев), более значительную при длительном анамнезе заболевания (87,8% и 12,2% случаев). Активность гастрита у пожилых пациентов была достоверно ниже таковой у больных среднего возраста: чаще наблюдали гастрит I степени (51-54,1%), реже - II степени (41,2-43,2%) или III степени (2,7-7,8%) активности. У пожилых пациентов с ЯБДПК достоверно чаще по сравнению с больными среднего возраста регистрировали кишечную метаплазию эпителия слизистой оболочки желудка (25,7-27,5% у пожилых и 7,1% у пациентов среднего возраста). Выраженность атрофических изменений слизистой оболочки желудка и частота кишечной метаплазии желудочного эпителия увеличиваются с возрастом ($r=0,69$ и $0,60$; $p<0,05$) и зависят от продолжительности анамнеза ЯБДПК ($r=0,72$ и $0,67$; $p<0,05$).

Обсемененность *H. pylori* антрального отдела желудка обнаружена у всех больных среднего возраста, у 68,9% пожилых пациентов при ЯБДПК с длительным анамнезом и достоверно реже – у 47,1% больных при «поздней» ЯБДПК. С возрастом при сохранении инфекции *H. pylori*, развитии и прогрессировании атрофии антрального отдела желудка увеличивается обсемененность микроорганизмом фундального отдела желудка от 19% у пациентов среднего возраста до 68,6-78,4% у пожилых больных (рис.2-3).

Следовательно, в старшей возрастной группе снижается этиологическая роль *H. pylori* при ЯБДПК.

При изучении иммунного гомеостаза у пациентов среднего возраста с ЯБДПК исходно выявлены следующие изменения клеточного звена иммунитета: лимфопения, снижение относительных показателей CD_3^+ -, CD_4^+ -лимфоцитов, увеличение относительного и абсолютного числа CD_{16}^+ -лимфоцитов (табл.1).

У пожилых больных с ЯБДПК наблюдали подобную тенденцию изменений показателей клеточного иммунитета, но нарушения были достоверно более выражены по сравнению с пациентами среднего возраста. Развитие или обострение ЯБДПК у пожилых сопровождается лимфопенией, уменьшением абсолютных и относительных показателей не только CD_3^- , CD_4^- -лимфоцитов, но и CD_{16} -клеток и нарастанием относительного числа CD_8^- -клеток по сравнению со значениями у больных среднего возраста и пожилых пациентов с хроническим гастритом. На глубокие изменения реактивности у этих больных указывает и достоверное снижение иммунорегуляторного индекса. При ЯБДПК, впервые развившейся в возрасте 60 лет и более, нами установлены наиболее значительные изменения показателей клеточного иммунитета пациентов и низкие показатели иммунорегуляторного индекса.

Изучение содержания цитокинов показало, что в сыворотке крови у пациентов среднего возраста с ЯБДПК повышено содержание как провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ИФН γ), так и противовоспалительных медиаторов (РАИЛ-1, ИЛ-10), что указывает на одновременный запуск воспалительного процесса и механизмов репарации, а также на активацию и клеточную и гуморальную составляющие иммунного ответа (табл.1). Следовательно, при ЯБДПК у пациентов среднего возраста формируется интегрированный ответ со стороны иммунной системы, конечной целью которого являются элиминация инфекта, купирование воспалительно-деструктивных процессов в гастродуоденальной области и репарация пептического дефекта.

У пожилых пациентов с ЯБДПК зарегистрированы нарушения механизмов реализации провоспалительного ответа. Отличием обострения ЯБДПК у пожилых пациентов служит выраженный цитокиновый дисбаланс в сыворотке крови с преимущественным увеличением содержания ИЛ-10 (в 9,7 раза) и РАИЛ-1 (в 6,4 раза), тогда как концентрация ИЛ-8 и ИФН- γ нарастала в меньшей степени (в 2,9 и 3,8 раза соответственно). Указанные изменения достоверно более значимы у пациентов с «поздней» ЯБДПК.

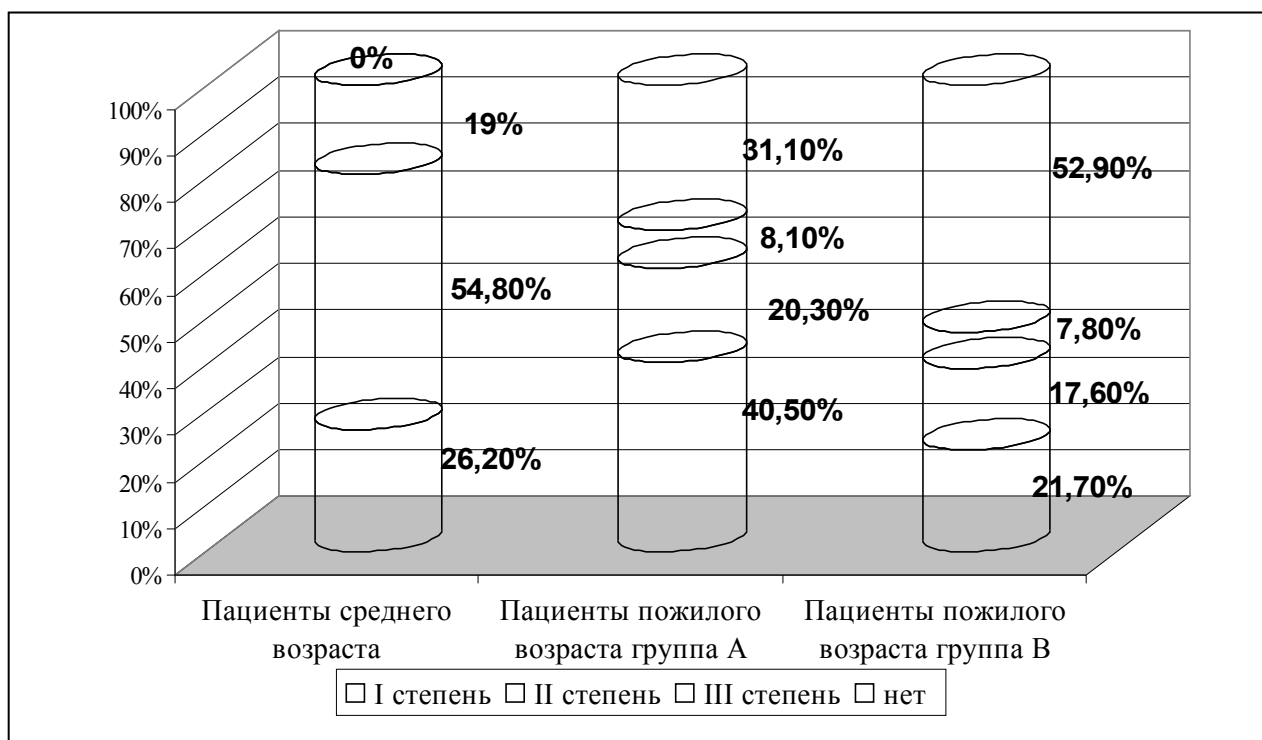


Рис.2. Частота выявления *Helicobacter pylori* в антральном отделе желудка у пациентов различного возраста с ЯБДПК

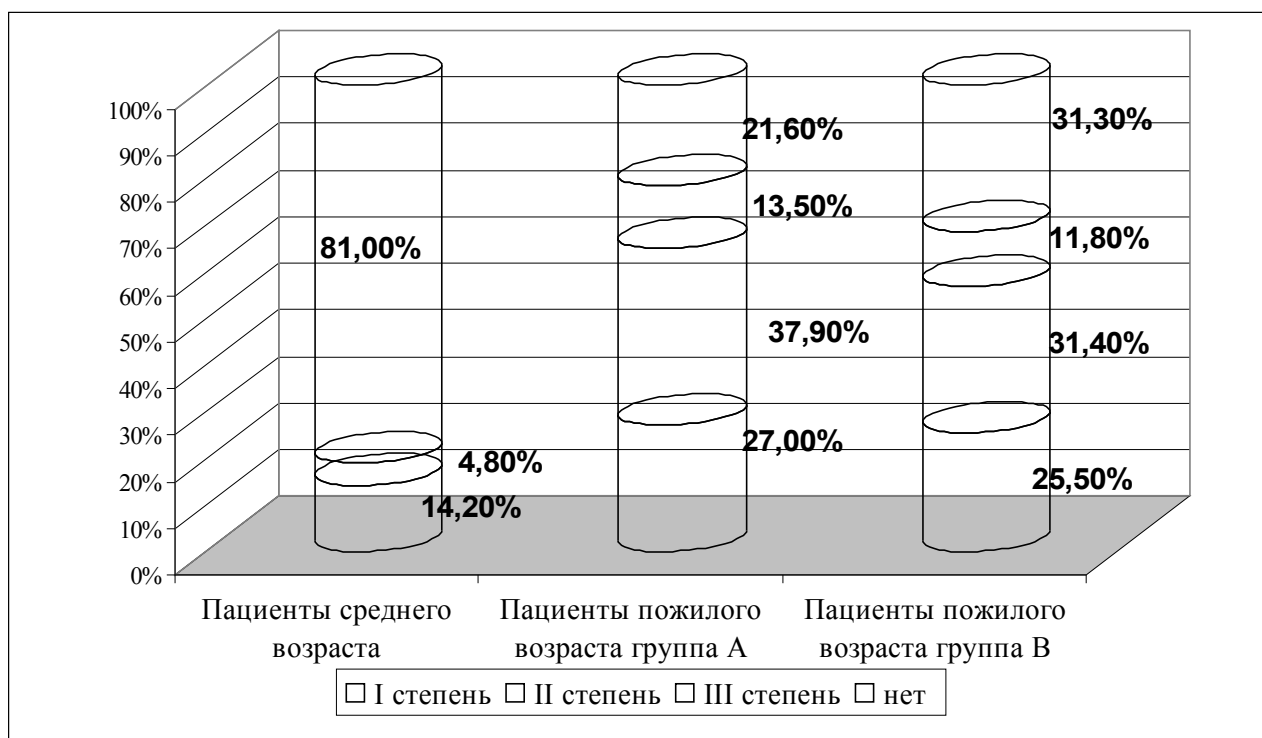


Рис.3. Частота выявления *Helicobacter pylori* в фундальном отделе желудка у пациентов различного возраста с ЯБДПК

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета и содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов различного возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Показатель		Группы обследованных			
		Практически здоровые лица, n=25	Пациенты с ЯБДПК		
			30-59 лет, n=42	65 лет и старше, группа А, n=74	65 лет и старше, группа В, n=51
Лейкоциты x 10 ⁹ /л		6,30±0,19	7,54±0,11*	6,55±0,12	6,27±0,10
Лимфоциты	%	28,10±0,54	26,17±0,47*	24,36±0,32**	22,71±0,43***#
	Кл/мкл	1764,24±66,84	1942,44±78,31	1593,54±30,57**	1425,01±31,78***#
CD ₃	%	60,30±0,84	57,41±0,58*	53,32±0,56**	50,25±0,70***#
	Кл/мкл	1060,61±24,43	1132,23±29,04	851,11±19,34**	716,11±18,95***#
CD ₄	%	44,16±0,80	42,33±0,67*	39,95±0,33**	38,29±0,42***#
	Кл/мкл	779,69±18,88	837,22±25,70	638,25±14,96**	545,33±13,28***#
CD ₈	%	21,80±0,56	22,47±0,43	26,42±0,33**	28,16±0,38***#
	Кл/мкл	384,01±18,96	441,47±25,84	420,17±9,36	399,81±12,75
CD ₄ /CD ₈		2,04±0,05	1,90±0,05*	1,54±0,03**	1,37±0,03***#
CD ₁₆	%	20,44±0,34	22,57±0,34*	18,74±0,36**	17,84±0,28***#
	Кл/мкл	362,11±15,42	445,49±12,81*	300,17±9,00**	253,86±8,80***#
ИЛ-1β, пг/мл		10,72±1,22	55,36±3,62*	97,00±2,87**	85,39±3,37***#
РАИЛ-1 (пг/мл)		185,20±11,17	962,05±26,68*	1135,74±21,95**	1262,32±33,10***#
РАИЛ-1/ИЛ-1β		19,61±1,66	20,53±1,38	12,51±0,44**	15,87±0,73***#
ИЛ-8 (пг/мл)		14,68±2,02	114,95±4,92*	45,93±2,50**	39,06±3,21**
ИЛ-10, пг/мл		8,36±1,33	46,86±3,19*	74,55±3,01**	92,17±4,09***#
ИФНγ, пг/мл		28,56±2,35	183,81±7,00*	128,86±4,37**	79,57±5,13***#

Показатели имеют достоверные различия со значениями: * – у практически здоровых лиц (p<0,05); ** – у практически здоровых лиц и пациентов с ЯБДПК в возрасте 30-59 лет (p<0,05); # - у пожилых пациентов с ЯБДПК группа А (p<0,05).

Важно подчеркнуть, что, несмотря на ослабление Т1-хелперного ответа у пожилых пациентов с ЯБДПК, уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови достоверно превышает показатель у пациентов среднего возраста с ЯБДПК. Известно, что ИЛ-1 β на настоящий момент рассматривают как один из мощных факторов формирования атрофии желудочного эпителия [Маев И.В. и др., 2008; El-Omar E.M. et al., 2000]. Концентрация РАИЛ-1 в сыворотке крови нарастала менее значительно, соответственно соотношение содержания РАИЛ-1/ИЛ-1 β было снижено до $13,88 \pm 0,42$.

Можно заключить, что при ЯБДПК у пациентов пожилого возраста происходит не столько снижение провоспалительного ответа, сколько его рассогласованность, что может способствовать затяжному течению язвенного поражения. Увеличение содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β коррелировало с активностью гастрита и со степенью атрофии слизистой оболочки желудка ($r=0,577$; $0,628$). Выявлена прямая корреляция между повышением уровня провоспалительного ИЛ-8 и активностью гастрита ($r = 0,558$).

У пожилых пациентов с ЯБДПК установлен достоверно более высокий уровень противоорганных антител к СО желудка и двенадцатиперстной кишки по сравнению с аналогичным в группе пациентов среднего возраста. Уровень аутоантител к желудку коррелировал с наличием атрофических изменений в СО желудка ($r=0,75$). Очевидно, что уровень противоорганных антител к желудку и двенадцатиперстной кишке не несет диагностически значимой информации о тяжести ЯБДПК, скорее эти показатели имеют значение для оценки дополнительной реактивности организма.

Таким образом, развитие ЯБДПК у пациентов всех возрастных групп является не только результатом локальных повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной области на фоне дисбаланса факторов «агрессии» и «защиты», но и следствием «срыва» адаптации, нарушения защитных и компенсаторных функций организма (дисбаланс в клеточном звене иммунитета, цитокиновом статусе) и развития аутоиммунных реакций, значение которых превалирует с возрастом пациентов. Снижение резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной области у пациентов старших возрастных групп имеет большее значение в формировании дуоденальной язвы, чем активность «факторов агрессии», наличие которых у части пациентов старше 65 лет установить не удалось. Учитывая тот факт, что у большинства обследованных больных ЯБДПК 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 иммунного дисбаланса.

Пациенты пожилого возраста с ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori*, обследованы в динамике лечения. Группу I составили 30 больных, которые получали эрадикационную терапию первой линии в течение 7 дней. Во II группу вошли 28 пациентов с ЯБДПК, получавшие эрадикационную терапию первой линии в течение 14 дней.

Пролонгированная до 14 дней эрадикационная терапия сопровождается более отчетливой положительной динамикой клинических симптомов и морфологических проявлений хронической дуоденальной язвы. Длительность болевого синдрома варьировала от 2 до 12 дней и составила в среднем $5,15 \pm 0,76$ в I группе и $4,54 \pm 0,84$ в II группе. Ко дню окончания 7- и 14-дневных курсов антихеликобактерного лечения удалось полностью купировать клинические проявления язвенной болезни соответственно у 19 (63,3%) из 30 и 24 (85,7%) из 28 больных, а к моменту контрольной ЭГДС болевой и диспептический синдромы у пациентов отсутствовали. Заживление пептического дефекта луковицы двенадцатиперстной кишки регистрировали в среднем в течение $20,72 \pm 0,87$ дня у пациентов группы I и в более короткие сроки $18,25 \pm 1,12$ дня у пациентов группы II ($p < 0,05$).

Результативность тройной семидневной схемы эрадикации *H. pylori* при ЯБДПК составила 73,3%, 2-недельная схема эрадикационной терапии первой линии оказалась более эффективной – 85,7% случаев. Полученные нами результаты согласуются с данными Маастрихтского соглашения (2005) о повышении эффективности антихеликобактерного лечения при пролонгировании сроков антибактериальной терапии до 14 дней.

Дальнейший анализ показал четкую зависимость результатов лечения ЯБДПК от продолжительности антихеликобактерной терапии. Полная редукция воспалительных изменений СО желудка достигнута у 23,3% пациентов с ЯБДПК, получавших 7-дневную эрадикационную терапию, и достоверно чаще ($p < 0,05$) - у 46,4% пациентов с ЯБДПК, получавших 14-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 76,6% больных пожилого возраста после 7-дневной схемы и у 53,4% больных после 14-дневной схемы эрадикации инфекта.

При достижении ремиссии ЯБДПК после 14-дневного курса эрадикационной терапии восстанавливаются содержание в крови лимфоцитов, CD_3^+ , CD_4^+ , CD_{16}^+ -клеток, концентрация ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФН- γ в сыворотке крови, снижается уровень антител к тканям желудка и двенадцатиперстной кишки. Все это свидетельствует о сохранении адаптивных возможностей иммунной системы у пациентов, не требующих специальной коррекции. Повышенное содержание в сыворотке крови ИЛ-1 β и РАИЛ-1, очевидно, отражает течение постэрадикационного гастрита минимальной или умеренной активности и может способствовать прогрессированию атрофии слизистой оболочки желудка.

У пожилых пациентов с ЯБДПК, получавших 7-дневную антихеликобактерную терапию, через 2 мес нормализуются показатели клеточного иммунитета, но в сыворотке крови сохраняются высокими уровень ИЛ-1 β , РАИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФН- γ и титры исследованных противоорганных антител (табл.2, рис.4).

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета и содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов пожилого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в динамике лечения

Показатель		Группы обследованных			
		Практически здоровые лица, n=25	Пациенты с ЯБДПК		
			после лечения группа I, n=30	после лечения группа II, n=28	после лечения группа III, n=35
Лейкоциты x 10 ⁹ /л		6,30±0,19	6,27±0,18	6,34±0,15	6,22±0,11
Лимфоциты	%	28,10±0,54	27,83±0,75	28,00±0,54	27,75±0,32
	кл/мкл	1764,24±66,84	1740,02±55,17	1776,14±55,26	1722,27±32,24
CD ₃	%	60,30±0,84	56,49±0,72*	57,11±0,91*	58,82±0,60
	кл/мкл	1060,61±24,43	981,21 ±18,48*	1017,34 ±38,40	1013,07±20,61
CD ₄	%	44,16±0,80	43,63±0,70	42,89±0,50	43,08±0,46
	кл/мкл	779,69±18,88	759,93±27,80	763,37±26,71	742,00±15,30
CD ₈	%	21,80±0,56	22,57±0,50	21,79±0,53	22,17±0,34
	кл/мкл	384,01±18,96	393,57±15,91	386,21±15,61	381,84±8,81
CD ₄ /CD ₈		2,04±0,05	1,96±0,05	1,99±0,06	1,96±0,03
CD ₁₆	%	20,44±0,34	19,23±0,33	20,68±0,55	22,02±0,43
	кл/мкл	362,11±15,42	335,57±13,47	368,24±12,75	380,05±10,84
ИЛ-1β, пг/мл		10,72±1,22	65,79±2,54*	42,28±1,57*	14,76±1,88
РАИЛ-1 (пг/мл)		185,20±11,17	852,38±28,14*	658,39±22,14*	225,78±22,56
РАИЛ-1/ИЛ-1β		19,61±1,66	13,46±0,67*	15,56±0,72*	16,35±1,17
ИЛ-8 (пг/мл)		14,68±2,02	38,79±2,17*	20,55±2,59	10,44±1,70
ИЛ-10, пг/мл		8,36±1,33	68,47±3,32*	13,66±2,47	12,23±1,75
ИФНγ, пг/мл		28,56±2,35	42,64±3,45*	24,43±1,98	34,38±2,67

* Показатели имеют достоверные различия со значениями у практически здоровых лиц (p<0,05).

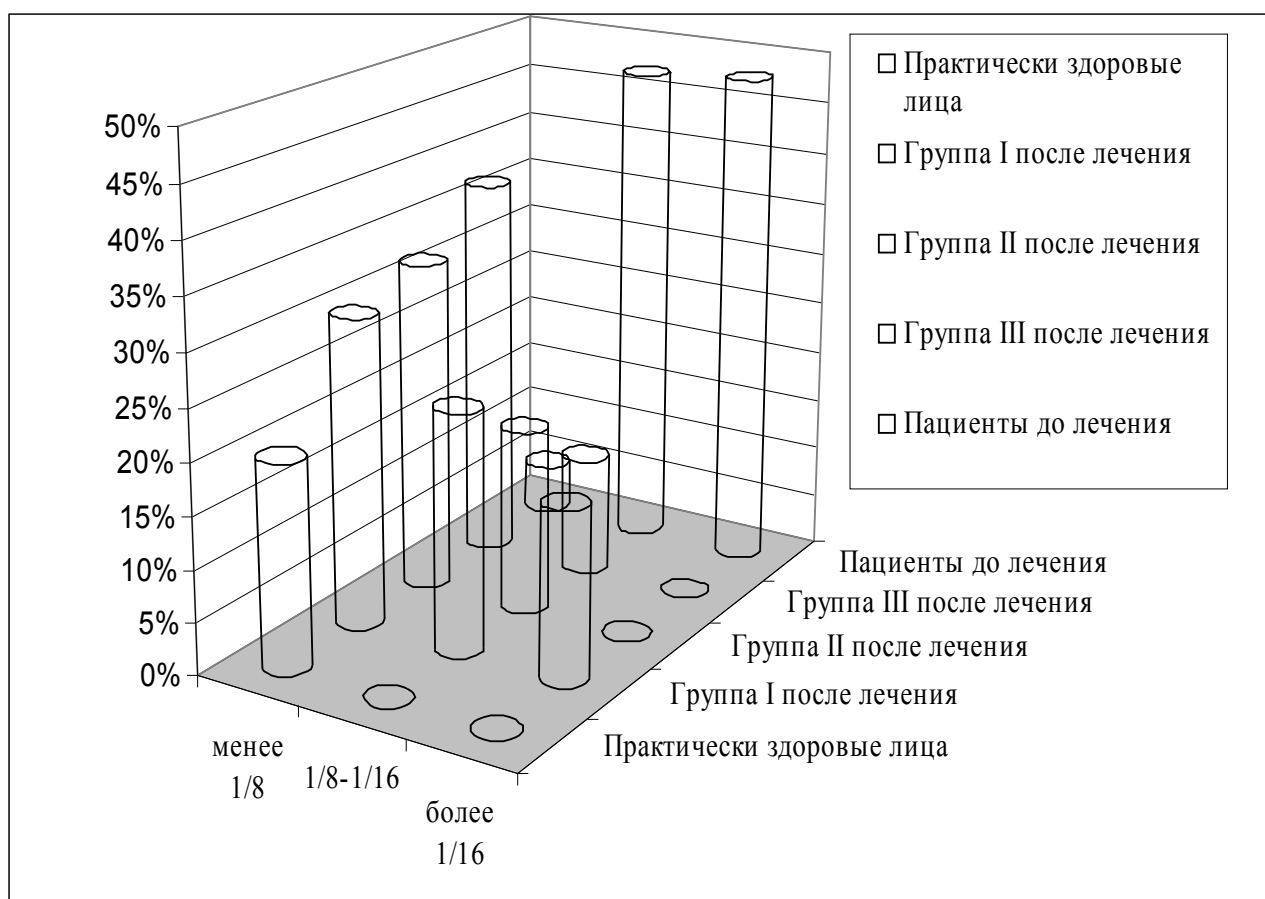


Рис.4. Показатели уровня титра противоорганных антител к двенадцатиперстной кишке в сыворотке крови пациентов пожилого возраста с ЯБДПК в динамике лечения.

Высокий уровень антител к двенадцатиперстной кишке в определенной степени влияет на процессы репарации пептического дефекта, о чем свидетельствует выявленная прямая зависимость между уровнем антител к двенадцатиперстной кишке и длительностью рубцевания язвенного дефекта ($r=0,69$ и $0,55$ соответственно в I и II группах больных ЯБДПК соответственно).

Следовательно, эрадикационная терапия первой линии по Маастрихт 3 у пожилых больных ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori*, как в 7-дневном, так и 14-дневном режиме приводит к одинаково быстрому купированию клинических симптомов болезни и заживлению язвенного дефекта. Однако, данные, полученные при сопоставлении динамики лабораторных показателей у пожилых пациентов с ЯБДПК, свидетельствуют о более высокой эффективности 14-дневной схемы эрадикационной терапии первой линии. Пролонгированная до 14 дней эрадикационная терапия сопровождается более отчетливой положительной динамикой морфологической картины гастродуоденальной области, уровня про- и противовоспалительных цитокинов и противоорганных антител в сыворотке крови.

Исследования содержания цитокинов в сыворотке крови в сочетании с анализом противоорганных антител могут быть использованы для оптимизации лечебного процесса ЯБДПК. Пациенты пожилого возраста с ЯБДПК, имеющие высокие титры антител к тканям желудка, двенадцатиперстной кишки, высокие уровни ИЛ-1 β и ИЛ-10 в сыворотке крови, должны стать предметом специального диспансерного наблюдения.

Вместе с тем, 14-дневная схема антихеликобактерной терапии у 53,4% пациентов сопровождается развитием побочных эффектов, что может у части больных служить причиной отмены лечения. Чаще всего пациенты отмечали: общую слабость (21,4%), жидкий стул (17,8%), головокружение и головную боль (14,3%), вздутие и урчание в животе (28,6%), тошноту (21,4%). При 7-дневной схеме антихеликобактерного лечения незначительные побочные эффекты были отмечены у 20% больных ЯБДПК.

Нами сформирована группа из 35 пожилых больных ЯБДПК, которые получали кроме 14-дневной эрадикационной терапии, изложенной выше, Мексидол – 0,25 г 2 раза день, в течение 4 недель (группа III).

При применении мексидола был отмечен быстрый анальгезирующий эффект. У больных ЯБДПК через $1,54 \pm 0,48$ дня боли уменьшились, а через $3,17 \pm 0,35$ дня наблюдалось полное исчезновение клинических симптомов заболевания. Побочные эффекты эрадикационной терапии были отмечены у 20% больных ЯБДПК и не требовали отмены антибактериального лечения.

Частота эрадикации *H. pylori* (14-дневная схема в сочетании с Мексидолом) составила 94,1%, что соответствовало по эффективности 14-дневной схеме антибактериальной терапии. Анализ морфологической картины гастродуоденальной области показал, что после включения Мексидола в комплексную схему лечения пациентов с ЯБДПК достоверно уменьшается активность гастрита, что составляет 31,4% случаев ($p < 0,05$ по сравнению с показателями в группах I и II). Редукция воспаления в слизистой оболочке желудка и эрадикация *H. pylori* на фоне приема Мексидола, очевидно, опосредована его антиоксидантным, противогипоксическим, иммуномодулирующим действием и восстановлением микроциркуляции [Подопригорова В.Г. и др., 1999].

Высокая клиническая эффективность комплексного лечения с применением Мексидола пожилых больных ЯБДПК ассоциирована с положительной динамикой показателей клеточного иммунитета и восстановлением цитокинового баланса. После применения Мексидола в комплексном лечении пожилых больных ЯБДПК установлено достоверное снижение уровня аутоантител к тканям желудка и двенадцатиперстной кишки. Это демонстрировало восстановление местного гомеостаза, нормализацию антигенной структуры, ранее вовлеченных в патологический

процесс тканей, и соответственно, снижение уровня гомологичных аутоантител в сыворотках больных (табл.2, рис.4).

Результаты проведенных исследований показали высокую клиническую эффективность применения Мексидола в комплексном лечении пациентов пожилого возраста с ЯБДПК. Применение Мексидола направлено на иммунную модуляцию, купирование воспалительных изменений, индукцию самоограничивающегося воспалительного процесса в гастродуоденальной области.

ВЫВОДЫ

1. Симптомы язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пожилых отличаются от таковых в группе пациентов среднего возраста; гастралгия встречается в 56,8% случаев, преобладает язвенная диспепсия, регистрируемая у 80% больных. Клиническая картина заболевания не отражает тяжести структурных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

2. У больных пожилого возраста выделены особенности язвенной болезни 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 луковицы двенадцатиперстной кишки (82,4%), имеющим средний (68,9%) или малый (18,9%) размер;

- язвенная болезнь, впервые возникшая в пожилом возрасте («поздняя» язвенная болезнь), имеет более тяжелые клинко-эндоскопические проявления: характеризуется частыми рецидивами (ежегодно – 41,2% случаев), язвенными дефектами среднего (66,7%) или большого (23,5%) размера, имеющими у 29,4% больных множественный характер.

3. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у пациентов среднего возраста ассоциирована с нарушениями в клеточном звене иммунитета: лимфопенией, снижением относительных показателей CD_3^+ -, CD_4^+ -лимфоцитов, увеличением относительного и абсолютного числа CD_{16}^+ -лимфоцитов. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у пожилых пациентов характеризуется уменьшением абсолютных и относительных показателей не только CD_3^- , CD_4^- -лимфоцитов, но и CD_{16} -клеток и

нарастанием относительного числа CD₈-лимфоцитов. Указанные изменения более выражены при возникновении заболевания в возрасте старше 60 лет.

4. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого возраста характеризуется повышением содержания в сыворотке крови интерлейкина-1 β , интерлейкина-10 и рецепторного антагониста интерлейкина-1, в меньшей степени – интерлейкина-8 и интерферона- γ ; обострение хронической дуоденальной язвы у пациентов среднего возраста возникает при увеличении содержания как провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , интерлейкина-8 и интерферона- γ), так и противовоспалительных медиаторов (рецепторного антагониста интерлейкина-1, интерлейкина-10). Дисбаланс цитокинов в сыворотке крови может служить маркером иммунологических нарушений, а степень этого сдвига соответствует воспалительным и атрофическим изменениям слизистой оболочки желудка.

5. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки обнаруживается повышенный уровень аутоантител к желудку и двенадцатиперстной кишке, более значительный у пожилых пациентов, что становится дополнительным фактором повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной области. Между сроками рубцевания язвенного дефекта и уровнем аутоантител к тканям двенадцатиперстной кишки существует прямая корреляция ($r=0,55-0,69$).

6. Результативность эрадикации *Helicobacter pylori* в желудке у пожилых пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки составляет при 7-дневной схеме 73,3%, при 14-дневной схеме – 85,7% случаев. Через 2 мес после стандартной эрадикационной терапии клинико-эндоскопическая ремиссия заболевания регистрируется у всех пациентов, а морфологическая ремиссия не наступает у 76,6% больных после 7-дневной схемы и у 53,4% - после 14-дневной схемы лечения, что проявляется гастритом минимальной активности и сохранением цитокинового дисбаланса в сыворотке крови.

7. Комбинация стандартной эрадикационной терапии с Мексидолом у пожилых больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки способствует быстрой редукции клинических проявлений заболевания, восстановлению цитокинового баланса в сыворотке крови и уменьшению признаков хронического воспаления слизистой оболочки желудка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для достижения оптимальных результатов в лечении пожилых пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки целесообразно исследование клеточного иммунитета, определение уровня противоорганных антител к тканям желудка, двенадцатиперстной кишки и анализ содержания интерлейкина-1 β , рецепторного антагониста интерлейкина-1, интерлейкина-8, интерлейкина-10 и интерферона- γ в сыворотке крови. Анализ указанных показателей в динамике заболевания позволяет определить полноценность клинико-морфологической ремиссии.

2. Пациентам пожилого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в целях усиления противовоспалительного влияния рекомендовать включение в состав 14-дневной эрадикационной терапии первой линии Мексидол® по 0,25 г 2 раза день в течение 4 недель, при этом следует учитывать, что классическая эрадикационная терапия, включающая омепразол, амоксициллин, кларитромицин в течение 7 дней, является у пожилых больных недостаточно эффективной.

3. Больным пожилого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, после проведения эрадикационной терапии пролонгация лечения ингибиторами протонной помпы показана только при сохранении болевого или диспепсического синдромов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цитокиновый статус пожилых пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Н.В. Шаппо, А.В. Коньков // Матер. II нац. конгр. Тер.-М., 2007. - С.107.

2. Использование мексидола в лечении пациентов пожилого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Н.В. Шаппо, А.В. Коньков; Матер. 10-го межд. Славяно-Балтийского науч. форума: Санкт-Петербург – Гастро-2008// Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга.-2008.-№2-3.-С.54

3. Опыт использования мексидола у пациентов пожилого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки /Н.В. Шаппо, А.В. Коньков // Воен.-мед. журн.-2008. - №12.-С.48-50.

4. Применение мексидола в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пожилых пациентов / Н.В. Шаппо, А.В. Коньков // Материалы III Национального конгресса терапевтов: – М., 2008. - С.120-121.

5. Цитокиновый профиль при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пожилых пациентов / Н.В. Шаппо, А.В. Коньков; Матер.13-й Рос. Гастроэнтерол. нед.// Рос. Журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2008. - Т.17.-№5 (Приложение №30). -С.122.

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