

На правах рукописи

Помыткина Татьяна Евгеньевна

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ
БОЛЕЗНИ У РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА
СОЕДИНЕНИЙ АЗОТНОЙ ГРУППЫ
(клинико-гигиеническое исследование)

14.01.04 – внутренние болезни

14.02.01 – гигиена

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Барнаул 2011

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Барбараш Ольга Леонидовна

заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Ретнев Владимир Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Осипова Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор

Федоровский Александр Феликсович

заслуженный работник высшей школы,
доктор медицинских наук, профессор

Лизунов Юрий Владимирович

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится «23» ноября 2011 г. В 10.00 часов на заседании диссертационного Совета Д 208.002.01 при ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Алтайского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения и социального развития РФ (656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126)

Автореферат разослан « 16 » _____ сентября _____ 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета доктор медицинских наук,
профессор

Бувич Е. И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) продолжает оставаться наиболее частым заболеванием органов пищеварения с еще не до конца изученными этиологией, включая условия труда, и патогенезом. В основном данная патология поражает людей наиболее активного, трудоспособного возраста, часто рецидивирует, вызывает ряд осложнений, приводит к инвалидности и длительной потере трудоспособности, ухудшает качество жизни (Ивашкин В.Т., 2010, Ткаченко Е.И., Успенский Ю.Л., 2006, Циммерман, 2011, Nakayama Y, Graham DY, 2004). В крупных индустриальных городах России больные язвенной болезнью (ЯБ) составляют от 1,2 до 4,5% всего населения, причем наиболее высок уровень этой заболеваемости на промышленных предприятиях РФ (Герман С.В., 2008, Любченко П.Н., 2005, Liu Da-Yun et al., 2006).

Яркой иллюстрацией отмеченных положений служит «гастро-энтерологическое» неблагополучие в среде работников, занятых на производствах соединений азотной группы (САГ). Так, при изготовлении и переработке капролактама, карбамида и в аммиачных цехах химические агенты, составляющие основу технологического процесса, способствуют возникновению и прогрессирующему течению атрофических форм хронического гастрита, холецистита и ряда других болезней органов пищеварения (Вавилов А.М., 2008, Трошкова И.Г., 2001).

Дефицит конкретных сведений о механизмах патогенного воздействия вредных производственных факторов (ВПФ) на органы пищеварения, недостаток информации о клинических особенностях течения заболеваний, в том числе ЯБ, у работников химических предприятий существенно снижает эффективность всех лечебно-профилактических мероприятий (Онищенко Г.Г., 2009). В этой связи в последние годы значительные усилия направлены на поиск оптимальных путей снижения гастроэнтерологической заболеваемости у работников химических производств, разработку действенных мероприятий первичной и вторичной профилактики, диспансеризации больных (Копаница И.Р., 2005; Федоров А.А., Громов А.С., 2007).

При этом научно обоснованной системы первичной и вторичной профилактики, этиопатогенетической терапии этих наиболее часто встречающихся болезней органов пищеварения (БОП) до настоящего времени не разработано. Именно с данных позиций предпринято настоящее исследование. Учитывая Концепцию Президентской программы «Здоровье работающего населения России на 2004-2015 гг.», анализ данных по распространенности, причинам, особенностям

клинического течения, лечения и профилактики ЯБ у работников химических производств, включая САГ, является актуальным.

Цель исследования: на основании изучения клинико-патогенетических, морфологических и клинико-гигиенических особенностей ЯБ у работников производства САГ, выявить дополнительные направления проведения мероприятий по улучшению состояния их здоровья и условий труда.

Задачи исследования:

1. Дать гигиеническую оценку условиям труда работников при производстве САГ.

2. Провести анализ структуры и степени профессионального риска нарушений здоровья, в том числе возникновение болезней органов пищеварения (БОП).

3. Изучить распространенность и заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) по ЯБ у работников производства САГ.

4. Оценить степень профессиональной обусловленности нарушений здоровья от действия комплекса вредных производственных факторов.

5. Изучить особенности клинического течения ЯБ в зависимости от степени воздействия вредных производственных факторов и стажа работы трудящихся.

6. Оценить состояние белкового, липидного и углеводного обменов, функциональной активности печени у больных ЯБ производства САГ.

7. Осуществить функциональную оценку секреторной функции желудка у работников, страдающих ЯБ.

8. Изучить особенности иммунного, цитокинового статуса у больных ЯБ производства САГ.

9. Оценить эндоскопическую картину желудка и двенадцатиперстной кишки у обследованной категории больных.

10. Определить характер и степень участия вредных химических факторов при производстве САГ в местных механизмах ulcerogenesis у больных ЯБ.

11. Обосновать терапевтический эффект различных методов лечения и профилактики ЯБ, включая гигиенические.

Научная новина исследования:

Впервые проведена комплексная клинико-гигиеническая оценка особенностей течения ЯБ у работников производства САГ. Изучение условий труда выявило, что основным вредным производственным фактором является химический (преобладание соединений азотной группы: аммиак, диоксид и оксид азота, карбамид, нередко наличие других веществ – анилин, метанол, трихлорэтилен, циклогексан и др.) в сочетании с производственным шумом, неустойчивым микроклиматом, а также общей вибрацией.

Впервые оценены профессиональный риск для здоровья работников и степень производственной обусловленности нарушений здоровья от действия комплекса вредных производственных факторов. Впервые доказано, что отношение шансов иметь заболевания органов пищеварения выше в 2,24 раза у работников изучаемого производства, чем у лиц, занятых на нехимических производствах.

Впервые дано подробное описание своеобразия клинической картины ЯБ, возникающей и прогрессирующей у работников, глубоких дегенеративно-атрофических нарушений гастродуоденальной слизистой оболочки (СО), нарушений функционального состояния желудка (гастрина-17, пепсиногена-1), глубоких расстройств цитокинового статуса, изменений показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, формирования неблагоприятных клинических вариантов течения заболевания.

Впервые в клинике выявлен механизм местного токсического деструктивного воздействия вредных производственных факторов на гастродуоденальную СО, обуславливающего депрессию гастропротекции в ульцерогенезе. Доказано, что в первые дни рецидива ЯБ регистрируется максимальная степень снижения трофического потенциала гастродуоденальной СО. Установлена тесная связь между стажем работы на производстве САГ и частотой дистрофических и атрофических процессов СО.

Впервые продемонстрирован эффект от применения диеты с увеличенным количеством белка, жира и клетчатки (вариант диеты с увеличенным количеством белка - ВБД), эрадикационной терапии при наличии Нр-инфекции и препаратов с цитопротективным, иммуномодулирующим действием в комплексе противоязвенного лечения больных, имеющих профессиональный контакт с вредными производственными факторами (ВПФ) производства САГ в виде ускорения клинической и морфологической ремиссии заболевания, улучшения показателей функционального состояния СО желудка, оптимизации цитокинового и иммунного статуса, уменьшения возможности формирования неблагоприятных вариантов течения болезни, повышения показателей качества жизни (КЖ).

Практическая значимость:

Установлен факт отягочающего воздействия неблагоприятных условий труда на течение ЯБ у работников. С целью снижения заболеваемости данной категории работников должны быть предприняты меры по снижению концентраций и уровней ВПФ на данном производстве до допустимых нормативов. В регламенте о предупреждении опасности для здоровья должны быть указаны не только предельно допустимые концентрации (ПДК) для химических веществ, предельно допустимые уровни (ПДУ) температуры воздуха в помещениях, возможности возникновения

острых отравлений, химических и термических ожогов при аварийных ситуациях, но и должны быть внесены указания на возможность развития хронических отравлений при длительном воздействии химических веществ и сенсорной тугоухости от воздействия влияния производственного шума, генерируемого оборудованием.

Предложен прогностический тест функционально-морфологической оценки гастродуоденальной СО, иммунологических показателей сыворотки крови у работников при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров.

Обоснована противоязвенная терапия работников, страдающих ЯБ, с небольшим профессиональным стажем с учетом особенностей ульцерогенеза – крайне высокой степени ацидо-пептической агрессии и небольшого снижения резистентности гастродуоденальной СО, заключающаяся в назначении антисекреторных средств в больших (удвоенных) дозах.

Длительный контакт с ВПФ больных гастродуоденальными язвами приводит к тяжелым дегенеративно-атрофическим явлениям СО желудка и двенадцатиперстной кишки, вызывает глубокие расстройства ее протективной способности, степень выраженности которых следует учитывать при определении объема и содержания лечебно-профилактических мероприятий, включающих назначение цитопротективного препарата (Де-Нол) в стандартной дозировке в течении 1 месяца и иммуномодулятора (Тималин) в течении 10 дней при обострении заболевания.

Диета с увеличенным количеством белка, жира и клетчатки (ВБД) активизирует заживление язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и может быть рекомендована в фазу обострения ЯБ у работников и с целью вторичной профилактики в комплексном противорецидивном лечении.

Для оценки КЖ целесообразно использовать опросник S F-36, который позволяет количественно оценить динамику показателей КЖ у больных ЯБ производства САГ как в процессе лечения, так и во время обострений и ремиссий, что может служить дополнительным критерием оценки эффективности избранного варианта терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Неблагоприятные условия труда в виде комбинированного действия значительных концентраций в воздухе химических веществ в сочетании с производственным шумом, неустойчивым микроклиматом, а также общей вибрацией отягощают течение ЯБ у работников при производстве САГ.

2. Основными механизмами неблагоприятных эффектов ВПФ у больных ЯБ являются: ухудшение цитопротективной состоятельности, функциональной способности гастродуоденальной СО, активизация ацидо-пептической агрессии,

цитокиновой реакции, нарушения со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

3. Диета с повышенным содержанием белка в комплексной терапии ЯБ способствует как стимуляции репаративных процессов, обеспечивая противорецидивный эффект за счет улучшения гастропротективной способности СО, так и оптимизации КЖ.

Внедрение результатов исследования в практику:

Разработанная в результате исследования система первичной и вторичной профилактики, этиопатогенетической терапии ЯБ у работников при производстве САГ внедрена в практику МСЧ Кемеровского Открытого акционерного общества (КОО) «Азот», используется в учебно-методическом процессе кафедр терапии, подготовки врачей первичного звена здравоохранения и скорой медицинской помощи факультета последиplomной подготовки ГОУ ВПО Кемеровской государственной медицинской академии (КемГМА) Росздрава.

Полученные данные внедрены в практику МСЧ Кемеровского Открытого акционерного общества (КОО) «Азот», разработаны и внедрены в практическое здравоохранение учебно-методические рекомендации:

- *Руководство:*

- «Руководство о порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии», 2001. – 360 с. внедрено в практику медико-санитарной части Кемеровского Открытого Акционерного общества «Азот» (акт внедрения от 17.01.2011 г.).

- *методические рекомендации:*

- «Стандарты медицинских технологий (клинико-экономические стандарты) профилактики социально-значимых заболеваний по разделу гастроэнтерология», 2007. – 123 с. (Утв. Начальником Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области от 15.08.2007 г. и внедрены в практику гастроэнтерологического отделения Государственного Учреждения здравоохранения «Кемеровская областная клиническая больница» (акт внедрения от 13.05.2011)).

- «Особенности течения и лечения язвенной болезни у работников химических производств Кузбасса», 2011. - 37 с. (Утв. Начальником Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области от 03.02.2011 г. и внедрены в практику медико-санитарной части Кемеровского Открытого Акционерного общества «Азот» (акт внедрения от 15.02.2011 г.)).

- «Алгоритм проведения первичной и вторичной профилактики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки», 2009. – 21 с., внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, клинической им-

мунологии и эндокринологии ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» (акт внедрения от 12.01.11 г.);

- внедрена диета ВБД в диетстоловой на КОО «Азот» г. Кемерово (акт внедрения 01.02.2011 г.); в практику гастроэнтерологического отделения Государственного Учреждения здравоохранения «Кемеровская областная клиническая больница» (акт внедрения от 14.05.2011).

- учебные пособия для врачей:

- «Дополнительная диспансеризация работающих граждан. Организационно-правовые и клинико-гигиенические вопросы», 2009. – 268 с., внедрено в практику медико-санитарной части Кемеровского Открытого Акционерного общества «Азот» (акт внедрения от 15.03.2011 г.);

- «Заболевания желудка. Диагностика, лечение, реабилитация, трудоспособность», 2006. – 60 с., внедрено в учебный процесс кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» (акт внедрения от 12.01.09 г.);

- «Рекомендации по диагностике, лечению и реабилитации язвенной болезни», 2009. – 67 с., внедрено в учебный процесс кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» (акт внедрения от 12.01.11 г.);

- «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Диагностика, лечение, реабилитация, трудоспособность», 2008. – 91 с., внедрено в учебный процесс кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения и скорой медицинской помощи факультета последипломной подготовки специалистов ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» (акт внедрения от 19.01.11 г.).

Таким образом, на основании полученных материалов для их использования в практической деятельности были разработаны оздоровительные мероприятия по улучшению состояния здоровья работников, страдающих ЯБ и имеющих контакт с ВПФ при производстве САГ. Они были согласованы с администрацией изучаемого производства и подготовлены в виде учебных пособий и методических рекомендаций, которые утверждены на различных уровнях – всероссийском и региональном, приняты для внедрения в практику и уже продемонстрировали определенные результаты в виде улучшения здоровья работников.

Апробация работы:

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международной научной конференции «Человек, питание, здоровье» (Тверь, 2006), Международной научно-практической конференции, проведенной в рамках ежегодных научных чтений Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности «Белые

ночи» (Кемерово – Санкт-Петербург, 2006), VII Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2006), Международной научно-практической конференции «Донозоология» (Санкт-Петербург, 2007, 2008, 2009), Международном Славяно-Балтийском форуме «Санкт-Петербург – Гастро» (Санкт-Петербург, 2006, 2007, 2008, 2010), Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (Красноярск, 2005, 2008), научной конференции с международным участием «Медицина труда. Здоровье работающего населения: достижения и перспективы» (Санкт-Петербург, 2009); Всероссийской научно-практической конференции «Воздействие физических факторов на организм работающих: проблемы и пути решения» (Иркутск, 2006), Всероссийской научно-практической конференции «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск, 2007, 2008, 2009), II Всероссийской научно-практической конференции «Экология и здоровье» (Вологда, 2007), III Всероссийском съезде врачей-профпатологов (Новосибирск, 2008), Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, 2008, 2009), Всероссийской научной конференции с международным участием «Демографическая ситуации в современной России (Тверь, 2008), IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2009), Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007, 2009, 2010), Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 2009, 2010),

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на 306 страницах машинописного текста, состоит из введения, 8 глав (обзор литературы; материал и методы исследования; результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 502 источника (в том числе 124 зарубежных). Работа иллюстрирована 17 рисунками, содержит 52 таблицы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 66 печатных работ, в том числе 21 статья, из них 13 в журналах, рекомендованных ВАК для представления научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

Личный вклад автора

Анализ теоретических источников по теме диссертационного исследования, сбор и систематизация первичных клинических и гигиенических материалов, изучение отдаленных результатов, их статистическая обработка и написание работы выполнены лично автором. Проведена курация больных с ЯБ (398 больных) и 50

практически здоровых лиц. В целом, личный вклад в выполнении творческой части исследования составляет 95%.

Автор приносит искреннюю признательность заведующему кафедрой гастроэнтерологии и диетологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, д.м.н., профессору А. Ю. Барановскому; заведующему лабораторией Государственного Учреждения здравоохранения « Кемеровская областная клиническая больница», к. м. н. Г. В. Вавину и сотрудникам иммунологической лаборатории Муниципального Учреждения здравоохранения «Клинический консультативно – диагностический центр» (г. Кемерово) за содействие и помощь при выполнении данной работы. Благодарю за финансовую поддержку Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения поставленных задач были изучены условия труда при производстве САГ. Для этой цели было проанализировано более 80 000 проб воздуха цехов на содержание этих соединений, а также других вредных производственных факторов (шума, микроклимата, вибрации). Первичные материалы были получены в лабораторной службе воздуха данного завода за семь лет непрерывного наблюдения. Было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование. Изучены распространенность и ЗВУТ работников, имевших БОП, включая ЯБЖ и ДПК, более чем у десяти тысяч трудящихся за данные годы.

Для выявления причинно-следственной связи между условиями труда и БОП были сформированы основная (экспонированные) и контрольная (неэкспонированные) группы для проведения ретроспективного анализа (случай-контроль). В основную группу вошли 714 лиц с БОП, из них 460 лиц с ЯБЖ и ДПК, 162 человека с гастритом и дуоденитом (Г и Д), 92 человека с заболеваниями печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей (П, ПЖЖ и ЖВП). Контрольную группу составили 8 700 лиц с БОП, из них 6 581 лиц с ЯБЖ и ДПК, 1 429 человек с Г и Д, 689 человек с патологией П, ПЖЖ и ЖВП. Всего в когорту обследованных вошло: 10 084 работника на изучаемом химическом производстве и 2 64 000 работников нехимических производств г. Кемерово.

Для оценки структуры и степени априорного профессионального риска использовали гигиенические критерии Руководства Р 2.2.2006-05 по классам условий труда в зависимости от степени превышения ПДК и ПДУ. При оценке апостериорного риска использовали компьютерную программу « Статистическая оценка связи нарушений здоровья с работой» (свидетельство о государственной регистрации № 2009616940 от 14.12.09 г.), размещенную в Интернете по адресу:

<http://neurocomp.ru/cgi-bin/opr/oipr/start.py>; при этом степень профессиональной обусловленности выявленных нарушений здоровья оценивали по шкале Э.И.Денисова (1999).

Клиническая характеристика больных. В исследование включено 448 человек. В условиях стационара было обследовано 398 больных ЯБЖ и ДПК: 257 (64,6%) мужчин и 141 (35,4%) женщина в возрасте от 20 до 61 года, средний возраст составлял $44,1 \pm 3,0$ г. Больные были представителями основных профессий в данном производстве: аппаратчики, слесари-ремонтники, электромонтеры, машинисты насосных установок. Также обследовано 50 практически здоровых мужчин (средний возраст – $42,7 \pm 2,0$ г.).

Включение пациентов в исследование осуществлялось после подписания ими информированного согласия. Протокол исследования и информированное согласие для пациентов были одобрены локальным этическим комитетом ГОУ ВПО Кемеровской государственной медицинской академии.

Критерии включения: возраст от 20 до 60 лет, отсутствие адекватной противоязвенной терапии в течении не менее шести месяцев до начала исследования, либо полностью «нелеченная» ЯБ.

Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей патологии (онкологическая и бронхолегочная патология, сахарный диабет, диффузные заболевания соединительной ткани, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, злокачественные нарушения ритма, заболевания центральной нервной системы, любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения, период беременности и лактации у женщин, синдром Золлингера-Эллисона или другие гиперсекреторные состояния), отказ больного от начала или продолжения лечения. Также в исследование не включались пациенты с удаленной селезенкой, с алкогольной или лекарственной зависимостью в настоящий момент или в анамнезе, имеющие сопутствующие аутоиммунные заболевания, принимающие нестероидные противовоспалительные средства, иммуномодуляторы и кортикостероиды.

Учитывая специфику ВПФ, особенности их воздействия на организм работников, были сформированы четыре группы и выделили 1 и 2 группы (основные) больных, 3 и 4 группы (контроля). 1 группу составили больные, постоянно контактировавшие в течение всей смены с неорганическими веществами (аммиак, моно- и диоксид азота, нитрат аммония). Во 2 группу вошли больные, контактировавшие не только с неорганическими веществами, но и органическими веществами, такими как анилин, метанол, бензол, циклогексан, капролактан. 3 группу составили больные, не работавшие в контакте с САГ, но имевшие контакт с ВПФ

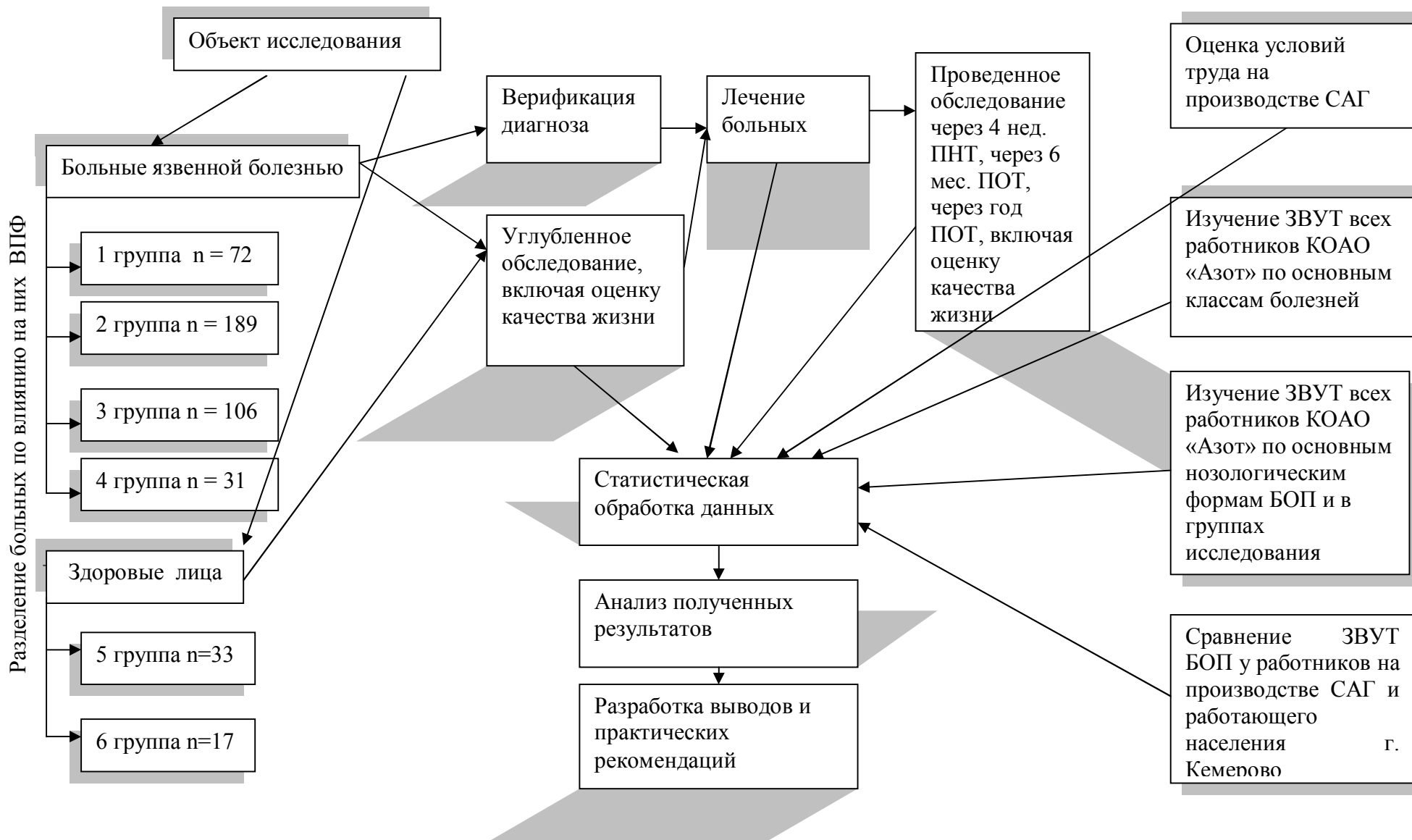
(шум, микроклимат, вибрация), в 4 группу вошли больные, не контактировавшие с ВПФ. Все больные имели сходные материальные и социальные условия работы, которые присущи данному производству. 1 и 2 группы составили 261 больной ЯБЖ и ДПК, 3 и 4 – 137 больных данным заболеванием (в 1 группу вошло 72, во 2 группу – 189, в 3 группу – 106, в 4 группу – 31 больной). Между рассматриваемыми группами не было обнаружено достоверных различий по основным клинико-anamnestическим характеристикам: полу, возрасту, длительности заболевания и стажу работы на предприятии.

В 5 группу (сравнения) вошли: 33 здоровых лица изучаемого химического производства, подвергавшихся воздействию аналогичных условий труда с больными 2 группы, сопоставимых по полу, возрасту и стажу работы. В 6 группе (сравнения) было 17 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту и не работающих на данном предприятии.

Диагноз ЯБ устанавливался согласно критериям Национального руководства по гастроэнтерологии (2008 г.). Из общего числа больных, обследованных в процессе работы, большинство (64,6%) составили мужчины (257 из 398 человек). Наибольшее число больных имели язвенный анамнез до 6 лет (57,5%). Рецидивирующие формы ЯБ имели место в 65,5% случаев в 1 и 2 группах, в 38,0% в группах контроля (3 и 4 группы). При этом неблагоприятные часто- и непрерывнорецидивирующие варианты течения заболевания составили 45,6% случаев в группах исследования и 28,8% в группах контроля. Частота язв желудка преобладала в 1 и 2 группах и составила 84 из 261 больных (32,2%). У больных групп контроля этот показатель составил 17,5%, т.е. 24 из 137 больных.

В течение 5 лет проводилось динамическое наблюдение за больными, как групп исследования, так и контроля, в процессе которого изучался характер клинического течения заболевания, регистрировались осложнения и исходы ЯБЖ и ДПК на фоне различных методов лечения и профилактики, включая гигиенические, данного заболевания. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Для решения поставленных задач проведено комплексное обследование больных с различной локализацией гастродуоденальных язв. При госпитализации больных в специализированное гастроэнтерологическое отделение стационара проводилось изучение жалоб, анамнеза заболевания и жизни, клинической картины обострения патологического процесса, симптоматики острого периода впервые возникшей язвы, оценивались результаты проведенных лабораторных и инструментальных методов исследования. При проведении противоязвенного лечения и реабилитации больных в амбулаторных условиях весь указанный объем исследований осуществлялся в поликлинике.



Р и с у н о к 1 – Дизайн исследования

Клинические и лабораторные методы исследования. Субъективной симптоматике болезни уделялось первостепенное внимание. В процессе расспроса больных осуществлялась оценка всех проявлений болевого и диспепсического синдромов.

При сборе анамнеза конкретной детализации подвергалась степень профессионального контакта больных с ВПФ производства САГ. Изучались давность заболевания органов пищеварения и диагноз, предшествующий настоящему. У больных получали сведения о частоте и сезонности обострений или рецидивов заболевания, наиболее вероятных причинах, в первую очередь профессиональных, их вызвавших, о характере проводимой терапии.

Физикальные методы выполнялись в соответствии с классическими положениями пропедевтики внутренних болезней.

Лабораторные методы исследования включали анализ периферической крови с изучением ее морфологии, проведение биохимических исследований по общепринятым методикам с последующим их анализом.

Клеточное звено иммунитета (СДЗ, СД4, СД8, СД20, СД25) исследовали методом окрашивания клеток в иммунофлуоресцентном тесте (ИФТ) с моноклональными антителами фирмы «Сорбент» (г. Москва) и просмотром под флуоресцентным микроскопом. При исследовании гуморального звена иммунитета изучены количественные показатели иммуноглобулинов методом иммуноферментного анализа (ИФА), основанному на принципе «сэндвича» с использованием реагентов «Имуноскрин-Г, М, А – ИФА-БЕСТ» (г. Новосибирск). Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови проводили методом ПЭГ-преципитации по M. Digeon et al. (1977).

Определение количественного содержания цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1b, фактора некроза опухоли (ФНО)-a, интерферона (ИФ)-у, ИЛ-4 в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Уровни гастрин-17 (Г-17) и пепсиногена-1 (ПГ-1) в сыворотке крови определяли с помощью тестовой системы “GastroPanel” (“BioHit”, Финляндия).

Для определения наличия антител IgG к Нр в сыворотке крови и их титра использовался иммуноферментный тест «Имунокомб Нр IgG» (Орженикс). Кроме того, для диагностики геликобактериоза использовались морфологические и цитологические методы, HE LPIL-test. Исследования проводили до начала эрадикационной терапии и спустя 1,5-2 месяца после ее окончания. Для морфологического метода исследования использовали гистологические препараты, окрашенные по Романовскому-Гимзе. Для определения инфекции Нр цитологическим

методом исследовались мазки-отпечатки или соскобы, полученные с поверхности слизистой оболочки антрального отдела желудка (Морозов, И. А., 1998). Степень инфицированности Нр выявляли по шкале Л.И. Аруина (1995). Наличие уреазы в биоптате определяли с помощью быстрого уреазного теста (HELP IL-test) производства ООО «Синтана» (г. Санкт-Петербург).

Инструментальные методы. При исследовании желудочной секреции применялись субмаксимальный и максимальный тесты соответственно по П. И. Шилову, С. Б. Коростовцеву (1966) и по А. W. Кею (1953) в методике Веретянова-Новикова-Мясоедова (при отсутствии у больных противопоказаний), метод интрагастральной рН-метрии и проводилась оценка состояния кислотообразующей функции желудка (Дубинская Т. К. с соавт, 2004).

Всем больным проводились рентгеновское и эндоскопическое обследования. При этом оценке подвергались моторно-эвакуаторная и секреторная деятельность желудка, характер язвенного дефекта, морфологическое состояние СО, в том числе в области края язвы и в периульцерозной зоне.

Гастробиопсию осуществляли, как правило, из края язвы, из периульцерозной зоны (2-3 см отступая от края язвы) и из интактной зоны СО в пределах анатомической области.

Гистологические методы. Материал гастродуоденальной СО для исследований брался во время фиброгастроскопии. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине по Лилли, обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заключали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином, реактивом Шиффа (ШИК – реакция), основным коричневым по М. Г. Шубичу (1958) и прочным зеленым по В. Ю. Голофеевскому (1986).

Данный набор гистологических методов позволил оценить структуру различных участков СО по классификации Ц. Г. Масевича (1967) и Л. Б. Берлина с соавт. (1975), состояние ее резистентности (секреция нейтральных гликозаминогликанов), трофики (тучные клетки, их функционально-морфологическое состояние), выраженность воспалительной реакции. Количественный анализ осуществлялся методами стереоморфометрии по Г. Г. Автандилову (1973) с применением окулярных сеток (клеточные элементы стромы слизистой оболочки) полуколичественным способом подсчета клеток в единице площади (1 мм²) продольного гистологического среза.

Методика изучения качества жизни. Для изучения КЖ больных ЯБ применялась русскоязычная версия международного опросника SF-36 (Ware J. E. , 1993): до назначения терапии (базовый уровень), через 4 недели (после завершения первичного курса лечения) и через 6 месяцев и год после окончания терапии.

Методы диетотерапии. В настоящее время основу лечебного питания при ЯБ составляют диеты: ШД – щадящая диета, ОВСД – основной вариант стандартной диеты и ВБД – вариант диеты с увеличенным количеством белка: высокобелковая (Приказ Минздрава РФ от 05.08.2003 N 330 " О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации"). ВБД содержит 130 г белка, 130 г жира, 450 г углеводов при общей калорийности 3750 ккал (15690 кДж). Увеличение количества белка в рационе достигается использованием продуктов животного (мясо, рыба, творог) и растительного происхождения (белковый хлеб). Подсчет соотношения аминокислот в диете показал, что для триптофана, лизина, метионина оно равно 1:3:3, т.е. является наиболее благоприятным. Рацион содержит большее количество витаминов В₁, В₂ и С (на 20%), фосфора и железа (на 50%) по сравнению с диетой ОВСД.

Методы статистической обработки материалов. Материалы исследований подвергнуты статистической обработке (Петри А., Сэбин К., 2009; Реброва О. Ю., 2002; Боровиков, В., 2003; Герасимов А.Н., 2007). На начальном этапе статистической обработки материала использовалась программа Microsoft Office Excel 2003 для работы с электронными таблицами (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Кроме того, для статистического анализа материала использовался пакет прикладных программ Statistica 6.1 (лицензионное соглашение VXXR006B092218FAN11). Проверка нормальности распределения количественных признаков с помощью критерия Шапиро-Уилка показала, что часть количественных признаков имела распределение отличное от нормального. В остальных выборках распределение количественных данных подчинялось закону нормального распределения признака в совокупности. Для описания количественных данных при нормальном распределении использовали среднее значение и стандартное отклонение $M(s)$, либо среднее значение и стандартную ошибку средней величины ($M \pm m$). Качественные признаки представлены в работе в виде относительной частоты (%). Относительные величины представлены в формате $P \pm m$.

При обработке данных, имеющих нормальное распределение применяли методы параметрической статистики: t- критерий Стьюдента (t) для зависимых и независимых выборок. Равенство дисперсий оценивали с помощью критерия Левена. Если $p < 0,05$ для критерия Левена, принималось во внимание только значение p для t-критерия с отдельными оценками дисперсий.

Если вид распределения отличался от нормального, использовались непараметрические аналоги t- критерия Стьюдента: для зависимых выборок – критерий Вилкоксона (T) и для независимых выборок – критерий Манна-Уитни (U). Сравнение частот проводили, используя критерий Пирсона χ^2 .

Критическое значение уровня статистической значимости, при проверке нулевых гипотез, принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости (p) статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза. При проведении множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони при оценке вычисленного p -значения. Для выявления связи между изучаемыми величинами применяли корреляционный анализ по Спирмену. Связь считали статистически значимой при достижении уровня статистической значимости 0,05.

При изучении ЗВУТ для оценки риска рассчитывали отношение шансов (OR), относительный риск (RR) и их доверительные интервалы (95% CI), а также этиологическую долю (EF) с помощью специализированной программы (Herbert R., 2002). Статистическую значимость величин OR и RR оценивали по критериям показателя χ^2 таблиц сопряженности для $p=0,05$ и $p=0,01$, а их доверительные интервалы по критерию единицы (левый край больше единицы).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение условий труда производства САГ выявило, что основными ВПФ на нем являются в первую очередь разнообразные химические азотсодержащие соединения (аммиак, диоксид и оксид азота и др.), затем производственный шум и «непостоянный (флюктуирующий)» микроклимат, а также общая вибрация и у ряда работников физические перегрузки. За 7 лет наблюдений из весьма значительного количества проб лишь 5,2% из них превышало ПДК (из 81767 анализов - 4131 анализ выше ПДК). Это указывает на то, что в большинстве своем на работников преимущественно воздействуют химические соединения в малых концентрациях.

Характерной особенностью загрязнения воздушной среды химическими соединениями является преобладание соединений азота в сочетании с другими веществами – анилином, метанолом, трихлорэтиленом, циклогексаном и др., концентрации которых в воздухе систематически и длительное время превышали ПДК. Причем в большинстве проб они превышали ее приблизительно в 2 раза (средние значения), в десятки раз (максимальные значения). Это касается таких веществ, как аммиак, диоксид и оксид азота, формальдегид, пыль карбамида, циклогексан, ц-анон, бензол, сероуглерод, циклогексиламин, концентрации которых в воздушной среде производства иногда превышали ПДК в несколько раз (максимальные значения). Так, на рабочих местах при производстве аммиака, карбамида и капролактама содержание оксида азота превышало ПДК в 25,8% проб (ПДК оксида азота 5,0 мг/м³) и колебалось в пределах от 0,9 до 5,5 мг/м³ (средняя концентрация 3,2±0,5 мг/м³), диоксида азота – в 8,68% проб (ПДК – 2,0 мг/м³, средняя

концентрация $2,8 \pm 0,3$ мг/м³), карбамида – в 1,82% проб (ПДК – 10,0 мг/м³) и колебалась в пределах от 0,7 мг/м³ до 10,5 мг/м³ (средняя концентрация $5,5 \pm 0,3$ мг/м³) с превышением в максимальных выражениях до 2 раз. Концентрации метанола, анилина, трихлорэтилена, хрома, превышающие ПДК, составляют 1/3 от общего количества проведенных анализов.

Из сопутствующих факторов следует отметить наличие нагревающего микроклимата в летнее время и охлаждающего микроклимата зимой (в 60% случаев микроклиматические условия не отвечали санитарным нормативам), превышение ПДУ шума (более чем в половине замеров). Условия труда на подавляющем числе рабочих мест (табл. 1) в соответствии с Руководством Р 2.2. 2006 – 05 относятся к вредным 2 степени (класс 3.2).

Т а б л и ц а 1 – Интегральная гигиеническая оценка условий труда у работников (в том числе больных язвенной болезнью в группах исследования), занятых на производстве САГ

Вредные производственные факторы	Класс условий труда по Руководству Р 2.2.2006–05		
	1 группа	2 группа	3 группа
Вредные вещества САГ раздражающего действия (аммиак, оксид азота, диоксид азота, азотная кислота, нитрат аммония)*	3.2	3.2	-
Вредные вещества – органические растворители (метан, метанол, монодиэтиламин, циклогексан, трихлорэтилен, бензол) *	-	3.2	-
Микроклимат (теплый период года)	2	2	2
Микроклимат (холодный период года)	3.1	3.1	3.1
Шум	3.2	3.2	3.2
Тяжесть трудового процесса	3.1-3.2	3.1-3.2	3.1-3.2
Напряженность трудового процесса	2-3.1	2-3.1	2-3.1
Общий класс условий труда	3.2	3.2	3.2

Примечание: * – по среднесменным концентрациям в воздухе рабочей зоны.

У отдельных работников выявлены такие профессиональные заболевания как аллергический дерматит, экзема, хронический бронхит, гепатит; имели место химические ожоги азотной кислотой, сенсоневральная тугоухость. Преимущественно диагностируемые профессиональные заболевания химической этиологии подтверждают, что ведущим ВПФ на производстве САГ является химический.

Следовательно, ВПФ при производстве САГ из-за недостаточного внимания и оздоровления внешней среды в течение длительного времени могут оказывать

неблагоприятное воздействие на организм работников, приводя к развитию различных отклонений в состоянии их здоровья.

Распространенность ЯБЖ и ДПК среди работников на изучаемом производстве в два раза выше, чем среди работающего населения нехимических производств г. Кемерово и составила соответственно: 41 и 19 случаев на 1000 работников ($p=0,0000$).

Число случаев ЗВУТ по ЯБ ($1,11\pm 0,12$ случаев), а также число дней ($23,22\pm 2,83$ дней) нетрудоспособности со средней продолжительностью случая ($20,86\pm 0,38$ дней) на 100 работников в среднем за 10 лет по данному заболеванию у работников производства САГ оказалось выше, чем среди работающего населения г. Кемерово ($0,47\pm 0,03$ случаев; $p=0,0000$; $10,66\pm 1,06$ дней; $p=0,0000$; со средней продолжительностью случая $22,57\pm 0,78$ дней; $p=0,0026$ соответственно). При сравнении ЗВУТ по ЯБ в случаях и днях на 100 работников на изучаемом производстве было выявлено, что данная патология чаще встречается в цехах, где главным ВПФ являются САГ (табл. 2).

Т а б л и ц а 2 – Показатели ЗВУТ ЯБЖ и ДПК в зависимости от наличия контакта с соединениями азотной группы в среднем за семь лет

Группы работников	Заболеваемость на 100 работников ($P\pm m$)		
	Число случаев	Число дней	Число дней / число случаев
Работники, имевшие контакт с соединениями азотной группы	$1,47\pm 0,13$	$24,85\pm 2,83$	$17,11\pm 0,31$
Работники, не имевшие контакт с соединениями азотной группы	$0,74\pm 0,04$; * $p=0,037$	$8,02\pm 0,41$; * $p=0,031$	$10,87\pm 0,14$; * $p=0,042$
Все работники КОО «Азот»	$1,12\pm 0,12$; ** $p=0,021$	$18,11\pm 1,67$; ** $p=0,044$	$16,12\pm 0,27$; $p=0,056$

Примечание: * – отличия от соответствующих показателей у работников, имевших и не имевших контакт с САГ ($p\leq 0,05$), ** – отличия от соответствующих показателей у работников, имевших контакт с САГ, и у всех работников производств САГ ($p\leq 0,05$).

По критериям шкалы Э. И. Денисова (2006) степень связи между ЯБЖ и ДПК и условиями труда работников химических производств САГ оценивается как средняя ($EF=45\%$ при критериальном значении 33–50%) и, следовательно, данное заболевание является предполагаемым производственно обусловленным. Надо отметить, что ЗВУТ ЯБЖ и ДПК у работников производства, подвергавшихся комбинированному действию веществ азотной группы и органических растворителей, несколько выше ($1,34\pm 0,12$ случаев ($28,37\pm 3,25$ дней) со средней продолжительностью случая $23,05\pm 0,30$ дней на 100 работников в среднем за 10 лет) и с более тяжелым течением,

чем среди работников, подвергавшихся изолированному действию веществ азотной группы ($1,18 \pm 0,11$ случаев ($24,12 \pm 3,16$ дней) со средней продолжительностью случая $21,52 \pm 0,46$ дней на 100 работников в среднем за 10 лет) и статистически значимо выше, чем среди работников нехимического производства ($0,83 \pm 0,13$ случаев; $p=0,018$; ($18,9 \pm 2,23$ дней; $p=0,043$) со средней продолжительностью случая $18,76 \pm 0,41$ дней на 100 работников в среднем за 10 лет; $p=0,001$).

Наибольшие значения этиологической доли (EF) вклада факторов рабочей среды в развитие ЯБ зафиксированы у работников производства САГ. Так у работников, подвергавшихся комбинированному действию веществ азотной группы и органических растворителей, они составили 71%, у больных, подвергавшихся изолированному влиянию САГ – 62%. С увеличением стажа работы число больных ЯБЖ и ДПК возросло в 3 раза (в основных группах с 14,4% – при стаже от 0 до 6 лет, до 51,2% при стаже 7 лет и более ($p=0,01$), в контрольных группах – с 9,1% до 25,3% ($p=0,01$).

У 40,5% больных ЯБ, имевших при работе контакт с САГ и у 10,6% больных, не имевших этого контакта, наблюдался отягощенный соматический фон ($p=0,0000$). В структуре сопутствующих заболеваний преобладали патология верхних дыхательных путей ($p=0,0005$), воспалительные заболевания гепато-билиарной ($p=0,0005$) и нервной систем ($p=0,0000$).

Было установлено, что возникновение и прогрессирование ЯБ у работников производств САГ имеют определенные клинические закономерности. Оказалось, что характер морфологических изменений СОЖ, функциональных расстройств ГДЗ и клинических проявлений возникновения патологии имеют четко очерченную зависимость от длительности работы больных во вредных цехах.

Доказано, что все больные, имевшие небольшой (до трех лет) стаж работы на данном производстве, страдали пилородуоденальной локализацией язвы. При этом клиническая симптоматика заболевания имела почти классический характер, свойственный для ацидопептического варианта (типа) течения заболевания. Доминирующими проявлениями заболевания были болевой и диспепсический синдромы, выраженность которых по силе и длительности существования заметно превышала аналогичные признаки заболевания в контрольных группах больных. Так, тяжелый и продолжительный болевой, преимущественно пилоро-дуоденальной локализации, и диспепсический синдромы были характерны для 40 ($67,8 \pm 4,1\%$) больных, подвергавшихся комбинированному действию соединений азота и органических растворителей, против 2 ($18,2 \pm 1,4\%$) больных, не имевших этого контакта ($p=0,0029$).

Впервые возникшая ЯБ протекала у работников данной группы с выраженными симптомами гиперфункции парасимпатической нервной системы, часто (24,3% случаев) сочетавшимися с избыточной деятельностью симпатического ее отдела. Именно в этой связи в группе больных с небольшим стажем работы на производстве отмечено преобладающее число случаев выраженных расстройств моторно-эвакуаторной деятельности ГДЗ, пациентов с возбудимым типом желудочной секреции и избыточной кислотной продукции. Следовательно, имеет место прямая связь интенсивности болевого синдрома при ЯБ со степенью моторной дисфункции, в первую очередь со спастическим состоянием желудка.

Динамика развития ЯБ у рассматриваемого контингента больных, формирование рецидивирующего характера течения заболевания происходит с определенной закономерностью трансформации симптоматики. Главной особенностью этого процесса остается высокая интенсивность язвенного симптомокомплекса в периоды рецидивов болезни, напоминающих неблагоприятное течение ЯБ, но сочетающаяся с прогрессирующей депрессией функциональной активности желудка. Так, у больных, находившихся в контакте с ВПФ производства САГ, боли нередко носили мигрирующий, диффузный, иррадиирующий или иной неблагоприятный, редкий, в том числе несвойственный для пептической антродуоденальной язвы характер. Нарастающие тенденции в симптоматике заболевания приобретает интенсивность диспептических явлений при ЯБ у больных с большим производственным стажем. Отрыжка, чувство тяжести в эпигастрии, снижение аппетита, запоры или поносы становятся достаточно стойкой закономерностью симптомокомплекса рецидива ЯБ.

Рентгено-эндоскопические исследования выявили следующее: для больных, имевших контакт с САГ характерными оказались следующие морфологические признаки: высокая частота случаев крупных язв (более 1,0 см в диаметре $p=0,000$) с выраженными периульцерозными явлениями, с глубоким дном ($p=0,000$, выполненными очень часто (50,0-54,5% случаев) некротическими или геморрагическими массами ($p=0,003$)).

В процессе развития заболевания установлены достаточно быстрые темпы структурной перестройки СОЖ, развитие атрофических явлений ее и как следствие этого – снижение секреторной состоятельности желудка и нарушения пищеварения. Максимальная частота случаев с астеническим и тормозным типами желудочной секреции отмечена у больных, длительно работавших на производстве САГ (у 85,9% больных). Характер желудочной секреции у больных, не имевших данного контакта, имеет четко очерченную повышенную активность (у 49,9%). Максимальная частота

случаев с астеническим и тормозным типами желудочной секреции отмечена у больных, длительно работавших на данном производстве ($r=0,86$, $p=0,025$).

Гистоморфологические исследования показали, что среди больных, имевших контакт с САГ особенно часто имеют место случаи атрофического гастрита (в 74,7% случаев; $p=0,000$), в том числе с явлениями энтеролизации (у 22,7% больных; $p=0,030$) и даже метаплазии (у 9,1%; $p=0,000$). У больных, не имевших данного контакта, часто встречаются клинические случаи с неизменной СОЖ или поверхностным гастритом (в 25,3% случаев; $p=0,030$). Проведение корреляционного анализа между стажем работы на производстве САГ и частотой дистрофических и атрофических процессов СО установило очень сильную корреляционную связь ($r=0,94$; $p=0,001$). Наиболее сильные корреляционные связи наблюдаются в цехах, где трудятся работники 1 группы (коэффициент корреляции составил $r=0,79$; $p=0,003$) и в цехах, где трудятся больные 2 группы ($r=0,98$; $p=0,001$).

Прогрессирующую атрофию и возникновение функциональной недостаточности СОЖ следует рассматривать как показатель агрессивного течения ЯБ. Данный феномен ответственен за анаболические, витаминные, другие нарушения у больных ЯБ с хронической интоксикацией САГ. Этим можно объяснить происхождение синдрома мальадсорбции почти у 31% больных, дефицит массы тела не алиментарного (не экзогенного) происхождения у 27,5% пациентов, высокую частоту признаков нутритивной аллергии, проявляющейся непереносимостью ряда продуктов преимущественно белкового характера. Кроме того, были зарегистрированы выраженные нарушения обмена веществ у 73 из 86 больных (84,9%), имевших в анамнезе постоянный контакт с САГ, и только у 32,3% (10 из 31) больных гастродуоденальными язвами без интоксикации данными соединениями ($p=0,003$).

Еще одной важной клинической особенностью ЯБ, выявленной у работников явилась высокая частота (65,8%) выявления и выраженность невротических расстройств в периоды рецидивов заболевания и усугубляющих общую клиническую картину ЯБ. Так, если невротизация личности больного в группах контроля отмечена в 32,3% случаев, то у контингентов с длительным профессиональным контактом с САГ в 25,3% случаев диагностировался неврастенический синдром, в 27,8% - депрессивно-ипохондрический синдром, существенно затруднявшие без настоящего психотерапевтического лечения купирование проявлений основного заболевания.

Общие нарушения белкового (снижение содержания общего белка, альбуминов, увеличение α -глобулинов и β -глобулинов), липидного (повышение содержания в крови холестерина, коэффициента атерогенности, триглицеридов,

липопротеидов низкой плотности), углеводного обменов (тенденция к более высокой концентрации глюкозы натощак по сравнению со здоровыми лицами) и функциональной активности печени (высокие показатели щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы, и общей лактатдегидрогеназы) встречались значительно чаще среди язвенных больных - работников производств САГ, чем в группах контроля.

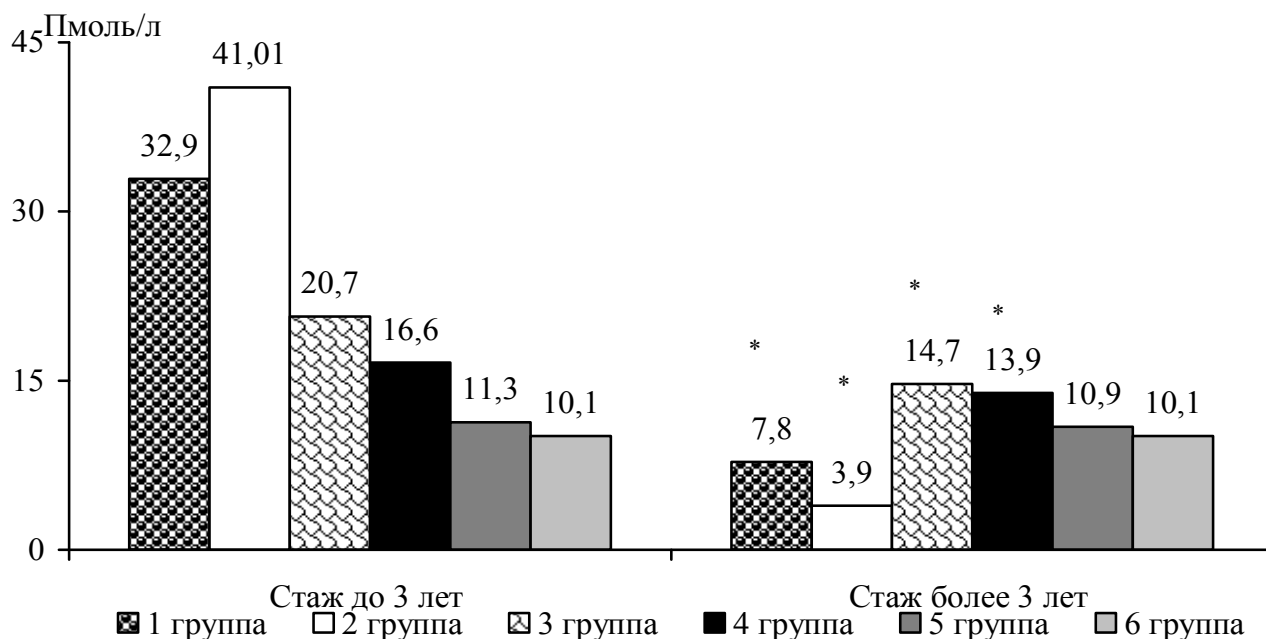
Эти изменения наиболее выражены у больных ЯБ, подвергавшихся комбинированному действию соединений азота и органических растворителей. В частности, у всех больных ЯБ данной группы наблюдалась склонность к гиперхолестеринемии ($6,4 \pm 0,3$ ммоль/л), к повышению содержания в крови липопротеидов низкой плотности ($3,8 \pm 0,2$ ммоль/л), снижению содержания липопротеидов высокой плотности ($1,2 \pm 0,1$ ммоль/л). Анализ корреляционных взаимоотношений показателей липидного спектра крови и длительностью работы на производстве САГ установил наличие связи ($r=0,41$, $p=0,045$).

Обращали внимание более высокие показатели щелочной фосфатазы ($127,8 \pm 19,5$ МЕ/л), гаммаглутамилтранспептидазы ($38,7 \pm 4,2$ МЕ/л) и общей лактатдегидрогеназы ($398,9 \pm 22,3$ МЕ/л) у больных данной группы по сравнению с больными, не имевшими контакта с САГ, но имевшими контакт с другими ВПФ: шум, микроклимат, вибрация, а также с больными, не имевшими контакта с ВПФ, и здоровыми, не работавшими на данном химическом производстве ($p=0,0000$).

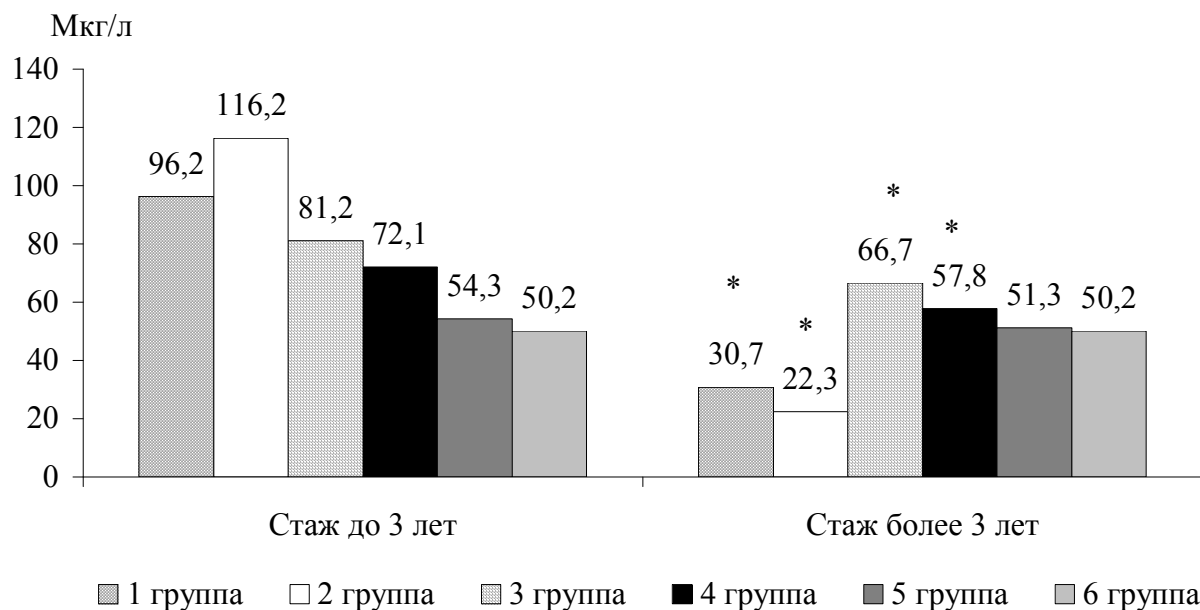
Выявленные изменения в состоянии белкового, липидного, углеводного обменов и функциональной активности печени обуславливают высокую частоту, по нашим данным, воспалительных заболеваний гепато-билиарной системы ($p=0,0005$), которые сочетаются с патологией нервной системы ($p=0,0000$), заболеваниями органов дыхания (фарингиты, риниты; $p=0,0005$).

В период обострения ЯБ, наибольшие концентрации в сыворотке крови Г-17, ПГ-I были зарегистрированы у больных ЯБ – работников производств САГ при стаже работы на химическом предприятии менее 3 лет, причем в большей степени – у больных, подвергавшихся комбинированному действию соединений азота и органических растворителей. Таким образом, воздействие условий труда на организм больных ЯБ можно рассматривать как один из механизмов патологической адаптации к ВПФ и тенденции к последующим рецидивам заболевания.

А при длительном стаже работы у больных отмечалось статистически значимое снижение данных показателей в фазу обострения заболевания, что, отражало степень понижения процессов регуляции кислотопродукции с возможным развитием атрофических процессов в СОЖ (рис. 2 и 3).



Р и с у н о к 2 – Содержание Г-17 в сыворотке крови до лечения у здоровых и у больных ЯБДПК в группах исследования в зависимости от стажа



Р и с у н о к 3 – Содержание ПГ-1 в сыворотке крови у здоровых и у больных ЯБДПК в группах исследования в зависимости от стажа

Низкие уровни Г-17 и ПГ-1 в фазу обострения заболевания при длительном стаже работы являлись прогностически неблагоприятными, так как свидетельствовали о возникновении атрофических процессов в СОЖ и обуславливали необходимость дополнительной коррекции лечения. Ассоциация ЯБ с

химическим ВПФ (комбинированное действие соединений азота и органических растворителей) сопровождалась при длительном стаже работы статистически значимо более низким градиентом концентрации Г-17 и ПГ-1 по сравнению с таковым при ЯБ без контакта с вредными веществами.

Изменения параметров, характеризующих состояние иммунитета, у больных ЯБ, имевших производственный контакт с САГ, существенно отличались не только от здоровых людей, но и от больных ЯБ, не имевших контакта с ВПФ.

Было выявлено, что содержание лимфоцитов, их популяций и субпопуляций у больных ЯБ, имевших длительный контакт с САГ, было снижено в большей степени, чем у больных ЯБ, не подвергавшихся данному контакту, а содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов классов А, М и G было повышено, но в меньшей степени. Так, относительное содержание Т-лимфоцитов (СД3⁺) и Т-хелперов (СД4⁺) было статистически значимо ниже в группе больных, подвергавшихся комбинированному действию соединений азота и органических растворителей (соответственно 56,7±4,30% и 39,5±3,90%), чем у здоровых лиц (соответственно 71,3±5,60%; p=0,001; и 52,4±4,40%; p=0,001).

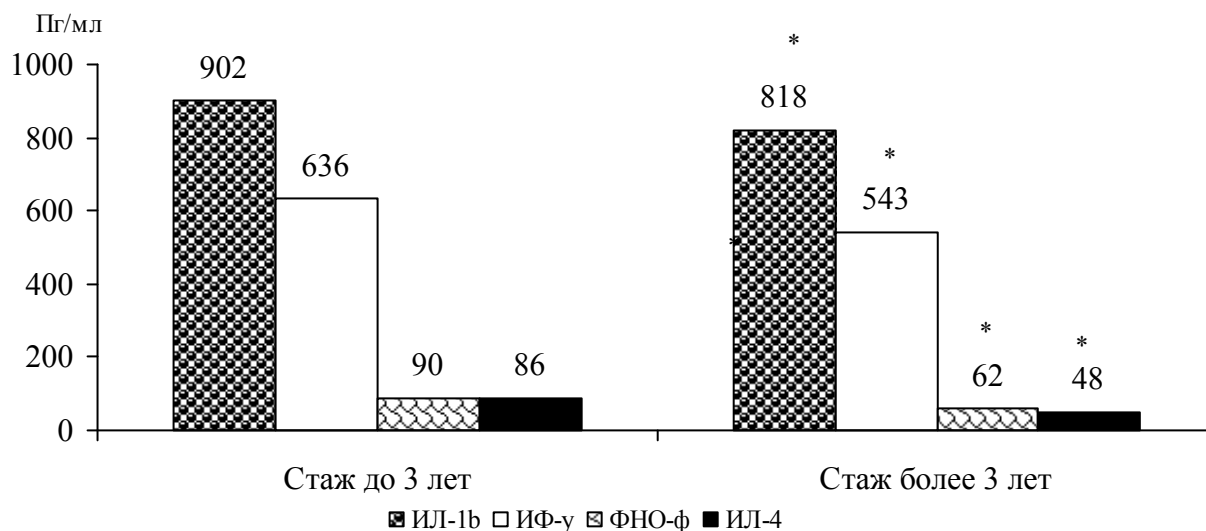
Абсолютное содержание СД3⁺ и СД4⁺ у больных ЯБ данной группы оказалось ниже (1081,9±97,1/мкл и 755,3±40,3/мкл), чем у больных, не имевших контакта с ВПФ (1495,5±107,3/мкл; p=0,001 и 822,5±54,1/мкл; p=0,015) и у здоровых (1370,1±108,2/мкл; p=0,001 и 1014,2±101,2/мкл; p=0,003). Абсолютное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов (СД8⁺) оказалось статистически значимо наиболее высоким у больных ЯБ, не имевших контакта с ВПФ (617,3±41,2/мкл), тогда как у больных ЯБ, подвергавшихся комбинированному действию соединений азота и органических растворителей, и у здоровых содержание СД8⁺ не различалось (соответственно 450,4±40,1/мкл и 479,1±30,2/мкл) и было статистически значимо ниже по сравнению с больными, не имевших контакта с ВПФ (p=0,001).

Поэтому к данной категории больных, имевших длительный контакт с САГ, необходим особый подход при назначении лечения: назначение не только общепринятой базисной терапии ЯБ, но и терапии препаратами с иммунокорректирующими свойствами. При назначении иммуномодулятора Тималина в фазу обострения заболевания дополнительно к основным средствам терапии на фоне применения расширенной диеты (ВБД) улучшается состояние иммунитета в виде повышения содержания Т-лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов и нормализации их соотношения; улучшается КЖ по всем шкалам опросника S F-36: физическое функционирование (p=0,034), ролевое физическое функционирование (p=0,037), боль (p=0,031), общее здоровье (p=0,045),

жизнеспособность ($p=0,024$), социальное функционирование ($0,044$), ролевое эмоциональное функционирование ($p=0,031$), психологическое здоровье ПЗ ($p=0,042$).

Наибольшие концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов были зарегистрированы у больных ЯБ, имевших контакт с ВПФ производства САГ. Максимальное повышение концентрации провоспалительных цитокинов имело место у больных с ЯБ в стадии обострения при стаже работы на химическом предприятии до 3 лет, причем более заметное в группе больных, подвергавшихся комбинированному действию соединений азота и органических растворителей. Следовательно, выраженное повышение содержания цитокинов в ответ на локальное тканевое повреждение можно рассматривать у них как реакцию организма на вредные условия труда.

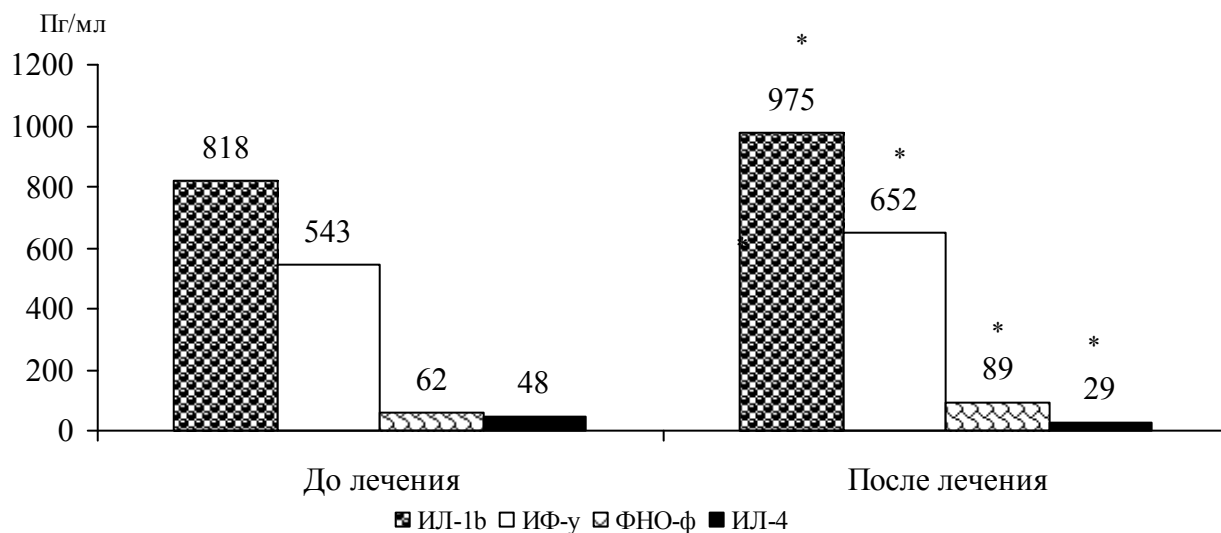
Длительный стаж работы на производстве сопряжен с наличием компенсации (привыкания) с учетом снижения проявления цитокиновой «бури» в острый период язвенного процесса (рис. 4).



Р и с у н о к 4 – Содержание цитокинов в сыворотке крови до лечения у больных ЯБ (2 группа) в зависимости от стажа.

Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных, имевших контакт с веществами азотной группы (1 группа), отражало динамику патологического процесса: на пике рецидива преобладало статистически значимое увеличение концентрации ИЛ-1 β ($516,3 \pm 16,3$ пг/мл), ИФ- γ ($483,3 \pm 14,4$ пг/мл) и ФНО- α ($75,6 \pm 4,2$ пг/мл), а на стадии рубцевания – ИЛ-4 ($32,4 \pm 4,2$ пг/мл). После антисекреторной и антихеликобактерной терапии у больных данной группы наблюдалось статистически значимое по сравнению с исходными показателями уменьшение уровня провоспалительных цитокинов, независимое от стажа работы на химическом предприятии.

В группе больных, подвергавшихся комбинированному действию соединений азота и органических растворителей, вопреки длительности стажа работы, имело место статистически значимое повышение показателей ИЛ-1 β и ИФ- γ , причем степень неблагоприятного влияния ВПФ была настолько велика, что не компенсировалась на фоне лечения (рис. 5).



Р и с у н о к 5 – Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ЯБ (2 группа) с длительным стажем работы на производстве

Сохранение высоких концентраций провоспалительных сывороточных цитокинов в периферической крови на фоне снижения ИЛ-4 (с $48,4 \pm 4,4$ до $29,3 \pm 4,2$ пг/мл), свидетельствовало о нестойкости принципов репарации, слабости местных защитных механизмов и систем, сохранении локальных воспалительных изменений в слизистой оболочке.

Концентрация провоспалительных цитокинов в группе больных, не имевших контакта с ВПФ, в процессе лечения статистически значимо снижались (при стаже работы до 3 лет: ИЛ-1 β с $528,2 \pm 24,3$ снизился до $462,1 \pm 23,4$ пг/мл; $p=0,0023$; ИФ- γ с $292,3 \pm 17,8$ до $181,2 \pm 16,5$; $p=0,0031$; ФНО- α с $90,4 \pm 7,1$ до $61,3 \pm 6,4$; $p=0,0051$; а при длительном стаже работы ИЛ-1 β с $268,2 \pm 17,3$ до $209,5 \pm 17,1$; $p=0,0012$; ИФ- γ с $241,2 \pm 16,3$ до $140,2 \pm 10,1$; $p=0,0029$; ФНО- α с $74,1 \pm 5,2$ до $41,5 \pm 5,3$; $p=0,0013$), а ИЛ-4 – повышались (при коротком стаже работы с $122,2 \pm 7,2$ до $212,1 \pm 8,4$ пг/мл; $p=0,0015$; а при длительном с $85,6 \pm 4,4$ до $127,6 \pm 4,1$; $p=0,0022$), что указывало на санацию СО, успешную элиминации инфекта и активацию локальных регенераторно-восстановительных механизмов. Данные изменения в содержании цитокинов являются характерными для течения ЯБ.

Таким образом, уровень цитокинового спектра, статистически значимо отличался от показателей здоровых лиц у больных ЯБ, подвергавшихся воздействию

вредных химических веществ производств САГ. Эффективность эрадикационной и антисекреторной терапии способствовала однонаправленному снижению концентрации сывороточных цитокинов, а наличие контакта с вредными веществами азотной группы и органических растворителей сопровождалось увеличением изучаемых показателей. Длительный производственный стаж сопряжен со снижением цитокиновой реакции в ответ на обострение язвенного процесса и более быстрым достижением цитокинового «успокоения» при лечении и рубцевании язвы.

К особенностям клинического течения ЯБ в группах исследования считаем целесообразным отнести и определенную торпидность в обратном развитии симптоматики болезни в условиях общепринятой (традиционной) терапии. Известно, что длительное сохранение локальных признаков гастрита, дуоденита отражает пролонгирование болевого синдрома, рефлекторное нарушение гастродуоденальной моторики как функционально-морфологического субстрата диспепсических расстройств. Это с одной стороны. А с другой – токсическое воздействие САГ на центральные и гуморальные звенья регуляции всех сторон функциональной деятельности Ж и ДПК приводит к разнообразным тканевым эффектам – гипоксии, гипертонусу мышечного слоя гастродуоденальной области, афферентной патологической импульсации и ряду других явлений, вызывающих разнообразные субъективные ощущения.

В настоящем исследовании проведена определенная дифференциация течения ЯБ в зависимости от стажа работы на данном производстве. Установлены отличия характера язвообразования у лиц с небольшими (до 3 лет) сроками работы и у остальных контингентов – «ветеранов» производства.

Показано, что в группе больных с небольшим стажем работы на производстве преобладают пациенты с возбудимым типом желудочной секреции и явлениями гиперацидного состояния, что подтверждено морфологическими исследованиями. На ранних этапах формирования хронического течения ЯБ в СОЖ больных было выявлено избыточное количество тучных клеток, отмечались признаки высокой их функциональной активности на фоне достаточно сохраненной резистентности СО, что позволяет сделать вывод о повышенной активности клеточных гуморальных механизмов регуляции СО больных при хронической интоксикации САГ. Наблюдалось опосредованное через звенья нейро-гуморальной регуляции, стимулирующее влияние токсического вещества на структурные элементы СО, что определяет высокую функциональную активность фундальных желез и кислотно-пептическую агрессивность желудочного сока – одного из главных факторов ульцерогенеза.

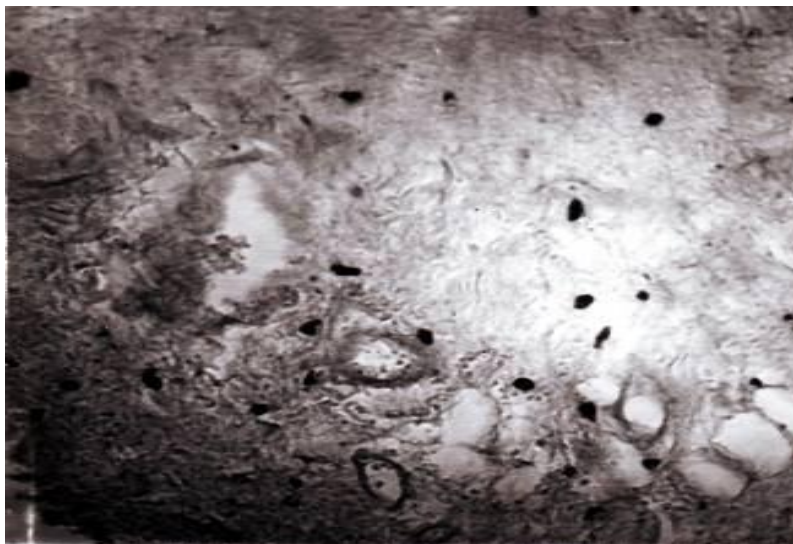
Длительный контакт больных с САГ способствовал развитию дистрофических и атрофических процессов в СОЖ и ДПК, возникновению гастрита, дуоденита. Наибольший процент статистически значимых атрофических изменений СО выявлен у больных ЯБ, подвергавшихся комбинированному действию соединений азота и органических растворителей (79,2%), чем у больных, не имевших контакта с ВПФ (45,0%; $p=0,0013$).

У больных гастродуоденальными язвами при гистологическом исследовании гастробиоптатов отмечалось заметно быстрая динамика атрофических процессов фундальных желез, превосходящая данные в группах контроля. В группе больных, подвергавшихся комбинированному действию соединений азота и органических растворителей, выявлено статистически значимое снижение муцина в антральных железах. Так, средний цитохимический коэффициент муцинообразования в этой группе составил $2,7 \pm 0,8$ усл. ед. по сравнению с $5,1 \pm 0,6$ усл. ед. у больных ЯБ, не имевших контакта с ВПФ ($p=0,0000$). Сопоставление индекса муцинообразования с клиническими особенностями пациентов выявило некоторые корреляционные связи. Для больных ЯБ с выраженным диспепсическим синдромом и длительным анамнезом заболевания оказались характерными более низкие показатели индекса муцинообразования во всех зонах СО ($r=0,72$, $p=0,035$). Напротив, у больных с выраженным болевым синдромом наблюдали более высокие показатели индекса муцинообразования, особенно в СО антрального отдела желудка, а это было чаще характерно для больных группы контроля.

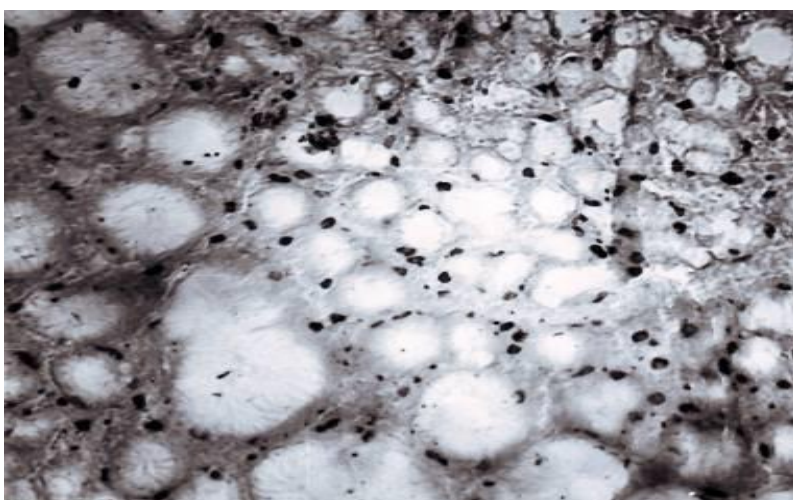
Таким образом, нарушения муцинообразования в группе больных ЯБ, подвергавшихся в процессе работы комбинированному действию соединений азота и органических растворителей, отражают дистрофические изменения поверхностного эпителия СОЖ и эпителия антральных желез и совпадают с тенденцией к их атрофии. Это подтверждается падением у данных контингентов кислотообразующей функции желудка и пепсиногенеза, уменьшением значимости в механизмах ulcerogenesis ацидо-пептического фактора.

Параллельно с отмеченными явлениями было выявлено нарастание гистохимических и гистологических признаков уменьшения цитопротективной состоятельности СО. Падение содержания в гастробиоптатах муцина, признаки глубокой дистрофии покровно-ямочного эпителия подтвердили прогрессирование расстройств резистентности СО и недостаточное ее энергообеспечение. При этом тяжелые нарушения гуморальных механизмов регуляции тканевой трофики, микроциркуляции СО были подтверждены падением количества эндокринных клеток в ней, уменьшением числа зрелых, функционально активных тучных клеток.

В первые дни рецидива ЯБ была зарегистрирована максимальная степень снижения трофического потенциала ткани (рис. 6 и 7). Количество тучных клеток, зафиксированное в гастробиоптатах больных ЯБ, имевших контакт с САГ, было на $57,2 \pm 9,3\%$ статистически значимо ниже от аналогичного уровня в группах здоровых людей ($p=0,0000$), а по отношению к рассматриваемому показателю в группах больных ЯБ, не имевших контакта с ВПФ, эта величина оказалась меньше на $28,1 \pm 7,7\%$ ($p=0,0000$ до $0,0110$).



Р и с у н о к 6 – Слизистая оболочка периульцерозной зоны больного язвой выходного отдела желудка (2 группа). Низкое содержание в строме тучных клеток. Формалин, основной коричневым. Ув. 400.



Р и с у н о к 7 – Слизистая оболочка здорового человека 39 лет (6 группа). Высокое (нормальное) содержание в строме тучных клеток. Формалин, основной коричневым. Ув. 400.

Отмечено, что в группах больных, имевших контакт с САГ, преобладали тучные клетки юных форм генерации, малодифференцированные, т.е. функционально

малосостоятельные. Что же касается состояния резистентности СО по данным содержания в нем муцина, то в первых двух группах имело место статистически значимое обеднение тканевых структур нейтральными мукополисахаридами ($4,7 \pm 0,6$ усл. ед. и $4,2 \pm 0,5$ усл. ед.) по сравнению с контролем ($7,5 \pm 0,5$ усл. ед.; $p=0,0000$).

И, наконец, о тяжести токсических дегенеративно-инволютивных процессов в гастродуоденальной СО больных групп исследования свидетельствовали выраженные воспалительные явления со значительным аллергическим компонентом, усугубляющиеся разрастанием соединительной ткани и энтеролизацией СО при прогрессировании заболевания. Обращает на себя внимание высокое содержание эозинофильных гранулоцитов в строме СОЖ и ДПК у пациентов 1 группы, подвергавшихся изолированному действию соединений азота, и особенно у больных ЯБ 2 группы, подвергавшихся комбинированному действию соединений азота и органических растворителей. В частности, в области язвы их содержание составило в 1 группе $10,3 \pm 0,8\%$, во 2 группе $12,4 \pm 0,9\%$ по сравнению с 3 группой (нет контакта с САГ, но имеется контакт с другими производственными факторами: шум, микроклимат, вибрация) $5,3 \pm 0,6\%$ ($p_{1-3}=0,0000$; $p_{2-3}=0,0000$) и 4 группой (нет контакта с ВПФ) $5,2 \pm 0,6\%$ ($p_{1-4}=0,0000$; $p_{2-4}=0,0000$) и у здоровых лиц химических $4,4 \pm 0,3\%$ ($p_{1-5}=0,0000$; $p_{2-5}=0,0000$) и нехимических производств $4,2 \pm 0,3\%$ ($p_{1-6}=0,0000$; $p_{2-6}=0,0000$).

Выраженность лимфоцитарной инфильтрации у больных 1 и 2 групп оказалась более высокой, которая по интенсивности примерно в два раза превышала таковую в 3 группе и в группах здоровых лиц. Так, в 1 и 2 группах объемное содержание лимфоцитов в области язвы составило $8,2 \pm 0,9\%$ и $8,7 \pm 1,1\%$, по сравнению с 3 группой ($5,3 \pm 0,7\%$; $p_{1-3}=0,0000$; $p_{2-3}=0,0000$) и здоровыми людьми ($3,7 \pm 0,4\%$ и $3,9 \pm 0,4\%$, $p_{1-5}=0,0000$; $p_{2-5}=0,0000$).

Приведенные результаты доказывают существование особенностей морфогенеза ЯБ у работников производства САГ, проявившихся в виде выраженных нарушений трофики, цитопротекции и интенсивной воспалительной реакции. Данные особенности воспалительной реакции, состояния стромы и резистентности СО ГДЗ наибольшим образом были выражены у больных 2 группы, подвергавшихся в процессе работы комбинированному действию соединений азота и органических растворителей. В данной группе выявлена обратная корреляционная связь между степенью резистентности СО и интенсивностью лимфоцитарной инфильтрации ($r=-0,71$, $p=0,043$).

Систематизация полученного клинического материала позволяет с полным основанием провести аналогию по многим аспектам функционально-морфологической характеристики гастродуоденальной СО, по особенностям

проявления и течения заболевания с неблагоприятными вариантами ЯБ. С самого начала своего развития язвенный процесс у больных по соотношению ведущих патогенетических механизмов ульцерогенеза напоминает агрессивный ацидопептический вариант. Такой клинический вариант дебюта заболевания создает весьма неблагоприятные перспективы патологического процесса с высоким риском развития деструктивно-геморрагических осложнений, а также рецидивирующего течения.

ЯБ у лиц, длительно контактировавших с САГ, по всем своим признакам в меньшей степени напоминает пептическую язву. Падение кислотообразования, пепсиногенеза, тяжелая атрофия главных и обкладочных клеток фундальных желез в полной мере свидетельствуют об органической основе депрессии секреторной деятельности СОЖ. Именно в этом заключается в определенной мере устранение ацидопептического фактора как ведущего механизма ульцерогенеза. Это происходит вне зависимости от возраста больных, длительности язвенного анамнеза, но имеет прямую этиологическую связь с продолжительностью контакта с САГ.

Сравнительная оценка показателей КЖ показала, что в период обострения заболевания снижение данных показателей отмечалось статистически значимо чаще в группах больных, контактировавших с САГ, чем у больных, не имевших данного контакта. Причем более выраженное снижение всех показателей наблюдалось у больных, подвергавшихся комбинированному действию соединений азота и органических растворителей, чем у здоровых лиц нехимического производства. Снижение показателя физического функционирования у больных данной группы было ниже ($40,2 \pm 5,8$ балла), чем у больных, не имевших контакта с САГ, но имевших контакт с другими производственными факторами (шум, микроклимат, вибрация ($57,5 \pm 5,3$ балла; $p=0,045$)) и статистически значимо ниже, чем у больных не имевших контакта с ВПФ производства САГ ($59,5 \pm 5,1$ балла; $p=0,041$).

Поэтому можно говорить о том, что показатели КЖ у работников производства САГ отличались (были снижены) от таковых в группе больных, не имевших контакта с ВПФ.

Представленные в настоящем исследовании особенности формирования и течения ЯБ у работников производства САГ патогенетически обосновывают особенности лечебно-профилактических мероприятий у данных пациентов. Во-первых, уже на ранних этапах развития болезни базисная фармакотерапия, основанная на рекомендациях Маастрихского консенсуса III (2005 г.), и немедикаментозное лечение должно учитывать не только высокий уровень кислотно-пептической агрессии, обеспечивая все возможные пути блокирования избыточной секреции и ощелачивающей терапии, но и предусмотреть возможности повышения

резистентности СО. При рецидивирующем течении ЯБ лечебные аспекты необходимо сместить в сторону превалирования медикаментозных и иных методов повышения цитопротекции СО, восстановления гуморальной ее регуляции, микроциркуляторных, метаболических, иных тканевых расстройств.

Представленные в настоящем исследовании данные показали целесообразность подхода к планированию и определению объема терапии при ЯБ с позиции глубокого клинико-морфологического анализа патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболевания. В значительной степени это касается больных ЯБ, заболевание которых протекает на экономически неблагоприятном фоне, включая и вредные факторы производства.

Показано, что модифицированная диета с увеличенным количеством белка, жира и клетчатки существенно повышает лечебные возможности традиционной фармакотерапии. ВБД в комплексе с другими проводимыми противоязвенными мероприятиями улучшает функции органов пищеварения, способствует активации биоэнергетического обмена в тканях и на этой основе приводят к благоприятными морфологическим изменениям.

Комплексное лечение с применением данной диеты способствовало улучшению секреторной и кислотообразующей функции желудка. Так уменьшилась частота случаев астенического и тормозного типов желудочной секреции у больных, подвергнутых влиянию САГ, с 85,9% до 54,5% ($p=0,0023$); у больных ЯБ, не имевших данного контакта с 50,1% до 10,2% ($p=0,0191$).

Под воздействием ВБД статистически значимо быстро снижалась интенсивность периульцерозных воспалительных явлений, ее аллергического компонента. Этот процесс был характерен как для больных, имевших профессиональный контакт с САГ, так и без него, но максимальная его выраженность все-таки отмечена у больных, подвергавшихся в процессе работы комбинированному действию соединений азота и органических растворителей (до лечения содержание нейтрофилов - $8,5 \pm 0,3\%$, эозинофилов - $5,5 \pm 0,5\%$, после лечения соответственно: $4,4 \pm 0,4\%$ и $2,8 \pm 0,4\%$ ($p=0,0002$ и $p=0,0001$ соответственно).

Продemonстрировано, что при непосредственном участии ВБД в ткани СО особенно быстро восстанавливается метаболический потенциал (по количеству и морфологии тучных клеток) и резистентная состоятельность (по содержанию муцина), статистически значимо превосходя рассматриваемые процессы у больных, получавших ОВСД. Так, содержание муцина у больных, имевших контакт с САГ, на фоне приема ВБД статистически значимо повысилось с $3,9 \pm 0,5$ усл. ед. (до лечения) до $5,7 \pm 0,7$ усл. ед. (после лечения; $p=0,00002$), а на фоне приема ОВСД осталось на прежнем уровне (соответственно $3,8 \pm 0,4$ усл. ед. и $3,7 \pm 0,4$ усл. ед.; $p=0,1084$).

При непосредственном участии диеты ВБД в ткани ГДСО особенно быстро статистически значимо восстанавливался метаболический потенциал (в группе больных, имевших контакт с САГ до лечения содержание тучных клеток $4,9 \pm 1,1$ в 1 мм^2 , после лечения $10,8 \pm 1,5$ в 1 мм^2 ; $p=0,0028$; в группе больных, не подвергнутых контакту САГ $11,5 \pm 1,6$ и $16,8 \pm 1,8$; $p=0,0005$ соответственно. При приеме диеты ОВСД статистически значимых данных получено не было.

Именно у больных гастродуоденальными язвами и токсическим поражением САГ слизистой оболочки с помощью ВБД выявляется динамика обратного развития клинических проявлений заболевания, периульцерозных воспалительных явлений и скорость рубцевания язвы, существенно превосходящие по временным и качественным характеристикам от аналогичных процессов у больных, находящихся на традиционном комплексном противоязвенном лечении. Простота и экономичность модифицированной диеты обуславливают доступность ее использования не только в условиях лечебных учреждений, но и в амбулаторно-поликлинической практике.

Полученные результаты расширяют существующие представления о высокой лечебной эффективности индивидуализированного лечебного питания при язвенных поражениях Ж и ДПК, свидетельствуют о высокой значимости диетотерапии в профилактике неблагоприятного течения заболевания у контингентов с тяжелым профессиональным анамнезом. С высокой достоверностью доказано, что включение диеты с увеличенным количеством белка (ВБД) в комплекс лечебных мероприятий обеспечивало у больных уменьшение выраженности секреторных и моторно-эвакуаторных расстройств (до лечения проявления моторно-эвакуаторных расстройств в виде дуоденогастрального рефлюкса встречались у 26,1% больных, после лечения лишь у 7,1% ($p=0,0001$). Вероятно с этим можно связать достаточно быстрое исчезновение или уменьшение выраженности болевого синдрома у этого контингента пациентов и существенное статистически значимое снижение интенсивности диспептических расстройств (у больных на фоне приема ВБД этот период составлял $6,3 \pm 1,3$ дня, а на фоне приема ОВСД – $11,7 \pm 2,5$ дней ($p=0,0016$).

Если расширенная диета (ВБД) на этапе острых явлений впервые возникшего процесса обеспечивает выраженный антацидный эффект, умеренно способствует нормализации моторно-эвакуаторных расстройств и благоприятно влияет на несколько супрессивную гастропротекцию, то диетотерапия хронического течения ЯБ имеет иную направленность. Повышенное содержание белка данной диеты (ВБД) оказывает благоприятное действие на протективную состоятельность СО ГДЗ. Это выражается многими изученными факторами, суть которых сводится к быстрому уменьшению выраженности периульцерозных воспалительных явлений, нормализации местной эндокринной регуляции СО, восстановлению

муцинообразования. Результирующим процессом отмеченных механизмов оказалась репаративная регенерация, достигшая в интенсивности своих компонентов у больных язвенными и токсическими повреждениями СО САГ, уровня рубцово-эпителиальных процессов у больных с обычным течением ЯБ.

Отмечено, что рецидивы ЯБ чаще возникли у больных, получавших ОВСД по сравнению с больными, получавшими ВБД, как имевших контакт с САГ ($\chi^2 = 9,08$; $p=0,0036$); так и без него ($\chi^2 = 5,04$; $p=0,0041$). Таким образом, диета с увеличенным количеством белка (ВБД) в предполагаемый период обострения благоприятно влияла на течение ЯБ. Рецидивы ЯБ возникали чаще у больных, работавших в контакте с САГ. Так, рецидивы ЯБ в данной группе больных и получавших диету ВБД возникали у 38,1% больных, а у больных, не имевших профессионального контакта с САГ – лишь у 6,3% больных ($\chi^2 = 5,67$; $p=0,0312$). Аналогичные данные получены и при сравнении больных динных групп, получавших ОВСД (у 70,5% больных и у 40% больных соответственно ($\chi^2 = 4,44$; $p=0,0211$)). Количество хирургических вмешательств больше у больных ЯБ, имевших контакт при работе с САГ, и не получавших расширенную диету (в группе больных, имевших контакт с САГ – 15 хирургических вмешательств, в группе больных без профессиональных вредностей – 1 хирургическое вмешательство ($\chi^2 = 4,26$; $p=0,0011$)).

Анализ влияния различных вариантов лечения на фоне применения дифференцированной диетотерапии на показатели КЖ больных показал, что наиболее быстрое заживление язвенного дефекта было достигнуто у больных на фоне применения ВБД, используемой в комплексе с базисной терапией, иммуномодулятором Тималином и препаратом с цитопротективным действием (Денолом), приводит к улучшению КЖ по всем шкалам опросника. Выявленный эффект сохраняется через 6 месяцев и год после окончания лечения.

Таким образом, диетотерапия как приоритетное направление нефармакологического лечения с использованием натуральных продуктов белкового питания избавлена от каких-либо тератогенных, онкогенных, иммуносупрессирующих и иных побочных действий и последствий – частных спутников фармакотерапии. Эффект же ее у больных ЯБ, протекающей на фоне токсического повреждения СО гастродуоденальной зоны САГ, превосходит результаты лечения с использованием традиционной терапии, улучшает КЖ, что и явилось результирующим заключением настоящего исследования.

На основе полученных данных были разработаны оздоровительные меры сохранения и укрепления здоровья работников на производстве САГ, в виде рекомендаций по дальнейшему улучшению условий труда, назначению патогенетически обусловленного комплексного метода лечения с применением

модифицированной диеты с увеличенным количеством белка, жира и клетчатки (ВБД) на фоне стандартного противоязвенного лечения в сочетании с препаратами цитопротективного и иммуномодулирующего действия.

ВЫВОДЫ

1. Условия труда работников производств соединений азотной группы являются неблагоприятными. Основным вредным производственным фактором является химический (преобладание соединений азотной группы: аммиак, диоксид и оксид азота, карбамид, нередко наличие других веществ - анилина, метанола, трихлорэтилена, циклогексана и др.) в сочетании с производственным шумом, «непостоянным (флюктуирующим)» микроклиматом, а также общей вибрацией, а у отдельных работников – с тяжелыми физическими нагрузками.

2. У работников производства САГ, отношение шансов иметь болезни органов пищеварения выше в 2,24 раза, чем у лиц, трудящихся на нехимических производствах. Степень связи между условиями труда работников производства САГ и болезнями органов пищеварения оценивается как высокая (этиологическая доля (EF)=53%), для язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки как средняя (EF=45%), для гастрита и дуоденита как высокая (EF=66%), а для заболеваний печени, поджелудочной железы как очень высокая (EF=71%) и, следовательно, болезни органов пищеварения, в том числе заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки; гастрит и дуоденит; заболевания печени, поджелудочной железы могут быть рассмотрены как производственно обусловленными заболеваниями.

3. Распространенность ЯБЖ и ДПК среди работников производства САГ в два раза выше, чем среди работников нехимических производств и составляет соответственно: 41 и 19 случаев на 100 0 работников ($p=0,0000$). При сравнении показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности по ЯБ в случаях и днях на 100 работников было выявлено, что данная патология чаще встречается в цехах, где главным вредным производственным фактором являются САГ ($p=0,037$ и $p=0,031$ соответственно).

4. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности болезнями органов пищеварения у работников, подвергавшихся комбинированному действию веществ азотной группы и органических растворителей, выше, чем среди работников, подвергающихся изолированному действию этих групп химических веществ и среди работников нехимического производства. При изолированном действии вредных веществ показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности болезнями органов пищеварения выше в среднем на 35% ($p=0,003$), чем у лиц, не

экспонированных ими. При комбинированном действии вредных веществ уровни заболеваемости болезнями органов пищеварения в 1,7 раза больше ($p=0,001$), чем при изолированном действии. Наибольшие значения этиологической доли (EF) вклада факторов рабочей среды в развитие болезней органов пищеварения, зафиксированы в группе работников, подвергавшихся комбинированному действию веществ азотной группы и органических растворителей, которые составили для болезней органов пищеварения – 77%, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – 71%, гастрита и дуоденита – 76%, заболеваний печени, поджелудочной железы – 91%.

5. Клиническая картина возникновения ЯБ у лиц, стаж работы которых при контакте с САГ не превышает трех лет, характеризуется интенсивной субъективной симптоматикой заболевания, повышенной секреторной и моторно-эвакуаторной функцией желудка. ЯБ у работников данного производства с большим профессиональным стажем имеет часто рецидивирующее течение с тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, выраженной секреторной недостаточностью и гипокинезией желудка, расстройствами пищеварения.

6. Вредные производственные факторы у больных гастродуоденальными язвами способствуют более выраженным нарушениям белкового, липидного, углеводного обменов и нарушениям функциональной активности печени, чем у больных без отмеченных факторов производственной среды.

7. Контакт с вредными производственными факторами производства САГ у больных ЯБ приводит к изменениям содержания в сыворотке крови показателей функциональных характеристик слизистой оболочки желудка: наиболее выраженное повышение содержания гастрин-17 ($41,01 \pm 0,21$ пмоль/л) и пепсиногена-I ($116,19 \pm 0,36$ мкг/л) регистрировалось у больных, подвергавшихся комбинированному действию веществ азотной группы и органических растворителей, в стадии обострения заболевания, и имевших небольшой стаж работы, тогда как длительный стаж работы - сопряжен со снижением данных показателей ($3,90 \pm 0,16$ пмоль/л и $22,30 \pm 0,13$ мкг/л соответственно).

8. Показатели клеточного иммунитета у больных язвенной болезнью, имевших контакт с вредными производственными факторами, снижены в большей степени, чем у больных данного производства, не подвергавшихся данному контакту, а показатели гуморального иммунитета повышены. Контакт с вредными производственными факторами производства САГ у больных ЯБ приводит к выраженным изменениям цитокинового статуса. Наибольшее повышение содержания цитокинов имеет место у больных в стадии обострения заболевания, при условии небольшого стажа работы на производстве, тогда как длительный стаж работы в острый период язвенного процесса сопряжен со снижением цитокиновой реакции.

9. Продолжительное влияние САГ, особенно в комбинации с органическими растворителями, на течение ЯБ у работников приводит к глубоким дегенеративно-атрофическим нарушениям гастродуоденальной слизистой оболочки (корреляция между стажем работы и частотой дистрофических и атрофических процессов СО составила $r=0,94$; $p=0,001$), дефектности ее местной эндокринной регуляции, недостаточности энергообеспечения, снижению резистентности ткани, расстройствам процессов репаративной регенерации.

10. Применение варианта диеты с увеличенным количеством белка, жира и клетчатки (ВБД) в комплексе противоязвенного лечения больных, включающего эрадикационную терапию при наличии Нр-инфекции, препарата с цитопротективным (Де-Нол) и иммуномодулирующим (Тималин) действием, имевших контакт с САГ, способствует ускорению клинической и морфологической ремиссии заболевания, улучшению показателей функционального состояния слизистой оболочки желудка, цитокинового и иммунного статуса, уменьшает возможность формирования неблагоприятных вариантов течения болезни, приводит к улучшению КЖ.

11. Лечебный эффект диеты с повышенным содержанием белка, жира, клетчатки у больных гастродуоденальными язвами — работников, имевших контакт с САГ, достигается за счет нормализующего влияния модифицированного пищевого рациона на процессы энергообеспечения, местной гуморальной регуляции, резистентности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, стимуляции репаративной регенерации, а также благодаря смягчению интрагастральной ацидопептической агрессии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью снижения заболеваемости язвенной болезнью работников производства САГ, должны быть предприняты меры по снижению концентраций и уровней вредных производственных факторов данного производства до допустимых нормативов.

2. В регламенты о предупреждении опасности для здоровья должны быть указаны не только предельно допустимые концентрации для химических веществ, предельно допустимые уровни температуры воздуха в помещениях, возможности возникновения острых отравлений и химических и термических ожогов при аварийных ситуациях, но и должны быть внесены указания на возможность развития хронических отравлений при длительном воздействии химических веществ и отягочающем воздействии химических веществ в условиях нагревающего микроклимата, и сенсорной тугоухости от воздействия влияния производственного шума, генерируемого оборудованием.

3. При проведении предварительных и периодических медицинских осмотров необходимо использовать прогностический тест функционально-морфологической оценки гастродуоденальной слизистой оболочки, проводить оценку иммунологических показателей сыворотки крови у работников, страдающих язвенной болезнью.

4. Противоязвенная терапия работников производства соединений азотной группы, страдающих язвенной болезнью, с небольшим профессиональным стажем должна проводиться с учетом особенностей ульцерогенеза (крайне высокой степени ацидо-пептической агрессии и небольшого снижения резистентности гастродуоденальной слизистой оболочки) и включать назначение антисекреторных средств в больших (удвоенных) дозах.

5. Длительный контакт с вредными производственными факторами производства САГ больных гастродуоденальными язвами приводит к тяжелым дегенеративно-атрофическим явлениям слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, вызывает глубокие расстройства ее протективной способности, изменению показателей иммунного статуса, степень выраженности которых следует учитывать при определении объема и содержания лечебно-профилактических мероприятий, включающих назначение цитопротективного препарата (Де-Нол) в стандартной дозировке в течении 1 месяца и иммуномодулятора (Тималина) в течении 10 дней при обострении заболевания.

6. Модифицированная диета лечебного питания с увеличенным количеством белка, жира и клетчатки (ВБД) является высоко эффективной в комплексе противоязвенного лечения больных, работающих на производстве САГ, и может быть рекомендована в фазу обострения ЯБ у работников изучаемого производства и с целью вторичной профилактики в комплексном противорецидивном лечении.

7. Для оценки качества жизни работников производства САГ во врачебной практике целесообразно использовать опросник SF-36, который позволяет количественно оценить динамику показателей качества жизни у больных ЯБ данного производства как в процессе лечения, так и во время обострений и ремиссий, что может служить дополнительным критерием оценки эффективности избранного варианта терапии.

8. Для сохранения и укрепления здоровья работников на производстве соединений азотной группы необходимо продолжение внедрения технико-гигиенических мероприятий по улучшению условий труда.

9. Результаты исследования целесообразно использовать при гигиеническом обучении по вопросам здорового образа жизни работников изучаемого производства,

а также в учебном процессе на кафедрах токсикологии, профессиональной патологии, гигиены, внутренних болезней, гастроэнтерологии.

Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Помыткина, Т. Е. Гигиеническая характеристика условий труда при производстве азотистых соединений / Т. Е. Помыткина // Бюл. Восточно-Сибирского науч. центра. – Иркутск, 2006. – № 3. – С. 60-62.
2. Помыткина, Т. Е. Заболеваемость болезнями желудочно-кишечного тракта у работников производств азотистых соединений / Т. Е. Помыткина, А. Н. Першин // Медицина труда и пром. экология. – 2008. – № 7. – С. 36-40.
3. Помыткина, Т. Е. Цитокины сыворотки крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, работающих на химическом предприятии / Т. Е. Помыткина // Казанский мед. журнал. – 2009. – № 6. – С. 893-897.
4. Помыткина, Т. Е. Содержание гастрин-17 и пепсиногена-1 в сыворотке крови больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при производственном контакте с азотистыми соединениями / Т. Е. Помыткина // Клин. лаб. диагностика. – 2009. – № 11. – С. 16-19.
5. Помыткина, Т. Е. Производственно обусловленные заболевания органов пищеварения у работников химических производств Западной Сибири / Т. Е. Помыткина, А. Н. Першин // Гигиена и санитария. – 2010. – № 1. – С. 62 – 66.
6. Помыткина, Т. Е. Результаты оценки с помощью тестовой панели Gastropanel функционального состояния слизистой оболочки желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у работников производства азотистых соединений / Т. Е. Помыткина // Терапевт. арх. – 2010. – № 2. – С. 17-20.
7. Помыткина, Т. Е. Состояние иммунитета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки работников химического предприятия / Т. Е. Помыткина // Мед. иммунология. – 2010. – Т. 12, № 1-2. – С. 41-48.
8. Помыткина, Т. Е. Неблагоприятные стороны образа жизни у работников химических производств азотистых соединений, страдающих язвенной болезнью / Т. Е. Помыткина // Уральский мед. журн. – 2010. – № 3. – С. 129-132.
9. Помыткина, Т. Е. Опыт оздоровления условий труда и улучшения состояния здоровья на крупном химическом производстве / Т. Е. Помыткина // Гигиена и санитария. – 2010. – № 3. – С. 50-52.
10. Першин, А. Н. Гигиеническая оценка условий труда и состояние здоровья работников химических производств Западной Сибири в зависимости от типов технологических процессов и структуры профессий / А. Н. Першин, Т. Е. Помыткина // Медицина в Кузбассе. – 2010. – № 4. – С. 37-42.
11. Помыткина, Т. Е. Оценка качества жизни больных язвенной болезнью, работающих на крупном химическом предприятии Западной Сибири, в зависимости от сроков и вариантов лечения / Т. Е. Помыткина // Здравоохранение Росс. Федерации. – 2011. - № 1. – С. 40-43.
12. Помыткина, Т. Е. Влияние диеты с повышенным содержанием белка на клинические проявления язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у работников химического предприятия / Т. Е. Помыткина // Вопр. питания. – 2011. - № 1. – С. 46-50.

13. Помыткина, Т. Е. Гистоморфологическая характеристика язвенной болезни у работников крупного химического предприятия Западной Сибири / Т. Е. Помыткина, Т.А. Штернис // Медицина в Кузбассе. – 2011. – № 3. – С. 48-52.

Публикации в сборнике:

14. Помыткина, Т. Е. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности на КООА «Азот» / Т. Е. Помыткина // Безопасность жизнедеятельности: сб. науч. тр. соискателей ученых степеней и званий. – СПб. : МАНЭБ, 2005. – С. 168-173.

15. Помыткина, Т. Е. Анализ применения Хелик-теста в диагностике Нр-инфекции / Т. Е. Помыткина, Г. М. Муравьева, А. А. Гзогян // Санкт-Петербург – Гастро-2006 : материалы VIII междунар. Славяно-Балтийского науч. форума. – СПб., 2006. – № 1-2. – С. 436.

16. Помыткина, Т. Е. Значимость патологии пищеварительной системы в заболеваемости работников, контактирующих с азотистыми соединениями / Т. Е. Помыткина, А. А. Гзогян // Человек и лекарство: материалы XIV Рос. нац. конгр. – М., 2007. – С. 427-428.

17. Помыткина, Т. Е. Особенности клинического течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у работников производства азотистых удобрений / Т. Е. Помыткина, А. А. Гзогян // Санкт-Петербург – Гастро-2007 : материалы IX междунар. Славяно-Балтийского науч. форума. – СПб., 2007. – № 1-2 – С. 320.

18. Помыткина, Т. Е. Параметры шума, вибрации и микроклимата на производстве азотистых удобрений у работников, страдающих язвенной болезнью / Т. Е. Помыткина, А. А. Гзогян // Санкт-Петербург – Гастро-2008 : материалы X Юбилейного междунар. Славяно-Балтийского науч. форума. – СПб., 2008. – № 2-3 – С. 333.

19. Помыткина, Т. Е. Изучение химического фактора на производстве азотистых удобрений у работников, страдающих язвенной болезнью / Т. Е. Помыткина, А. А. Гзогян, Н. В. Черкасс // Санкт-Петербург – Гастро-2008 : материалы X Юбилейного междунар. Славяно-Балтийского науч. форума. – СПб., 2008. – № 2-3 – С. 334.

20. Помыткина, Т. Е. Оценка функционального состояния желудка после проведенного лечения у работников химического предприятия, страдающих язвенной болезнью / Т. Е. Помыткина, Г. В. Вавин, А. А. Гзогян // Человек и лекарство: материалы XVI Рос. нац. конгр. – М., 2009. – С. 719.

21. Помыткина, Т. Е. Оценка состояния липидного обмена у работников химического предприятия, страдающих язвенной болезнью / Т. Е. Помыткина, Г. В. Вавин, А. А. Гзогян // Человек и лекарство: материалы XVII Рос. нац. конгр. – М., 2010. – С. 221.

Публикации в рецензируемых журналах:

22. Помыткина, Т. Е. Заболеваемость работников на химических производствах – как показатель состояния здоровья трудящегося населения / Т. Е. Помыткина, Ю. Н. Козляткина, Я. Л. Масенко // Медицина в Кузбассе. – 2005. – № 2. – С. 50-52.

23. Помыткина, Т. Е. Условия труда на производстве азотистых соединений и их гигиеническая оценка / Т. Е. Помыткина // Безопасность в техносфере. – СПб. : МАНЭБ, 2006. – № 3. – С. 47-48.

24. Оценка качества диспансерного наблюдения больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Т. Е. Помыткина, А. А. Гзогян, А. О.

Гаврилова и др. // Сибирский вестн. гепатологии и гастроэнтерологии. – 2007. – № 21. – С. 137-138.

25. Помыткина, Т. Е. Заболеваемость желудочно-кишечного тракта у работников производства азотистых удобрений / Т. Е. Помыткина // Сибирский вестн. гепатологии и гастроэнтерологии. – 2007. – № 21. – С. 85-86.

26. Помыткина, Т. Е. Прогностическое значение цитокинов при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у работников химических производств азотной группы / Т. Е. Помыткина, А. Н. Першин // Сибирский вестн. гепатологии и гастроэнтерологии. – 2008. – № 22. – С. 44 – 47.

27. Помыткина, Т. Е. Цитокины в сыворотке крови у работников химического предприятия / Т. Е. Помыткина, А. А. Гзогян // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, № 5, Прил. № 32. – С. 130.

28. Помыткина, Т. Е. Оценка состояния слизистой оболочки желудка с помощью гастропанели при язвенной болезни у работников химического производства / Т. Е. Помыткина, Е. Б. Лукоянычева // Вестн. Кузбасского науч. центра. – Кемерово, 2009. – Вып. № 9. – С. 122-123.

29. Помыткина, Т. Е. Воздействие факторов рабочей среды на уровень хронической заболеваемости органов пищеварения у работников химических производств азотистых соединений / Т. Е. Помыткина // Вестн. Кузбасского науч. центра. – Кемерово, 2009. – Вып. № 9. – С. 125-127.

30. Помыткина, Т. Е. Гигиеническая оценка риска возникновения производственно-обусловленных заболеваний органов пищеварения у работников производства азотистых соединений / Т. Е. Помыткина // Вестн. Кузбасского науч. центра. – Кемерово, 2009. – Вып. № 9. – С. 127-128.

31. Помыткина, Т. Е. «Серологическая гастробиопсия» у больных язвенной болезнью, работающих на КАО «Азот» / Т. Е. Помыткина, Г. В. Вавин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. XIX, № 1, Прил. № 33. – С. 405.

32. Помыткина, Т. Е. Медикаментозная терапия и дифференцированная диетотерапия нарушений иммунитета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, имеющих длительный контакт с азотистыми соединениями / Т. Е. Помыткина, М. И. Быша, Н. П. Тарасова // Сибирский вестн. гепатологии и гастроэнтерологии. – 2009. – № 23. – С. 112-115.

33. Помыткина, Т. Е. Медикаментозная терапия и дифференцированная диетотерапия нарушений иммунитета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, имеющих длительный контакт с азотистыми соединениями / Т. Е. Помыткина, М. И. Быша, Н. П. Тарасова // Сибирский вестн. гепатологии и гастроэнтерологии. – 2009. – № 23. – С. 112-115.

34. Помыткина, Т. Е. Иммунный статус у больных язвенной болезнью КАО «Азот» / Т. Е. Помыткина, Г. В. Вавин, А. А. Гзогян // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. XIX, № 5, Прил. № 34. – С. 44.

35. Помыткина, Т. Е. Функциональное состояние печени у больных язвенной болезнью, работающих на КАО «Азот» / Т. Е. Помыткина, Г. В. Вавин, А. А. Гзогян // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Том XX, № 1, Прил. № 35. – С. 377.

36. Помыткина, Т. Е. Дифференцированная диетотерапия на фоне фармакологической коррекции нарушений функции системы иммунитета у больных язвенной болезнью, имеющих длительный контакт с соединениями азотной группы /

Т. Е. Помыткина, И. Г. Сохарева, Т. В. Мальцева и др. // Вестн. Кузбасского науч. центра. – Кемерово, 2010. – Вып. № 11. – С. 128-129.

37. Помыткина, Т. Е. Характеристика основных эндоскопических изменений желудка и двенадцатиперстной кишки у работников производств азотной группы, страдающих язвенной болезнью, с коротким язвенным анамнезом / Т. Е. Помыткина, Е. И. Поручикова // Вестн. Кузбасского науч. центра. – Кемерово, 2010. – Вып. № 11. – С. 129-130.

38. Помыткина, Т. Е. Морфологическая картина язвенной болезни у работников КООА «Азот» / Т. Е. Помыткина., Г. В. Вавин, А. А. Гзогян // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. XX, № 5, Прил. № 36. – С. 129.

39. Помыткина, Т. Е. Нр-статус у работников производств азотной группы, страдающих язвенной болезнью / Т. Е. Помыткина, Г. В. Вавин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 4. – С. 107.

Руководство:

40. Петрук, Ю. А. Предварительные и периодические медицинские осмотры работников, занятых в условиях воздействия вредных производственных факторов / Ю. А. Петрук, В. М. Ретнев, Т. Е. Помыткина; под ред. В. М. Ретнева, Н. С. Шляхецкого // Руководство о порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии. – СПб. : МАПО, 2001. – С. 69-71.

Методические рекомендации:

41. Помыткина, Т. Е. Стандарты медицинских технологий (клинико-экономические стандарты) профилактики социально-значимых заболеваний по разделу гастроэнтерология: метод. рекомендации / Т. Е. Помыткина. – Кемерово : Ин-т соц.-эконом. проблем здравоохранения, 2007. – 123 с.

42. Помыткина, Т. Е. Алгоритм проведения первичной и вторичной профилактики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: метод. рекомендации / Т. Е. Помыткина. – Кемерово : КемГМА, 2009. – 21 с.

43. Помыткина, Т. Е. Особенности течения и лечения язвенной болезни у работников химических производств Кузбасса: метод. рекомендации / Т. Е. Помыткина. – Кемерово : КемГМА, 2011. – 37 с.

Учебные пособия для врачей:

44. Ретнев, В. М. Состояние здоровья и условия труда граждан, работающих в сфере социальной защиты / В. М. Ретнев, И. В. Бойко, Т. Е. Помыткина; под ред. С. В. Гребенькова, В. М. Ретнева // Дополнительная диспансеризация работающих граждан. Организационно-правовые и клинико-гигиенические вопросы: уч. пособие. – СПб. : СПбМАПО, 2009. – С. 70-73.

45. Помыткина, Т. Е. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Диагностика, лечение, реабилитация, трудоспособность: уч. пособие. – Кемерово : КемГМА, 2008. – 91 с.

46. Помыткина, Т. Е. Рекомендации по диагностике, лечению и реабилитации язвенной болезни: уч. пособие / Т. Е. Помыткина. - Кемерово : КемГМА, 2009. – 67 с.

47. Помыткина, Т. Е. Заболевания желудка. Диагностика, лечение, реабилитация, трудоспособность: уч. пособие / Т. Е. Помыткина. – Кемерово : КемГМА, 2006. – 60 с.

Материалы конференций:

48. Помыткина, Т. Е. Эффективность схемы «хелол+де-нол+флемоксин-соллютаб» для эрадикации *Н.рilogу* при лечении кислотозависимых заболеваний у пожилых / Т. Е. Помыткина // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения : материалы V Восточно-Сибирской гастроэнтерол. конф. с междунар. участием. – Красноярск, 2005. – С. 78.

49. Помыткина, Т. Е. Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности по возрасту, профессии и стажу на КОО «Азот» / Т. Е. Помыткина, Я. Л. Масенко, Ю. Н. Козляткина // Актуальные вопросы клиники и профилактики профессиональных заболеваний. – Киров : ООО «Эконом-Холдинг», 2005. – Вып. III. – С. 121-124.

50. Помыткина, Т. Е. Рацион с увеличенным количеством белка в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки среди работников, контактирующих с азотистыми соединениями / Т. Е. Помыткина, Я. Л. Масенко // Человек, питание, здоровье : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Тверь : Изд-во «Триада», 2006. – С. 281-282.

51. Помыткина, Т. Е. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности у работников в контакте с азотистыми соединениями / Т. Е. Помыткина, Е. А. Лысенко // Безопасность жизнедеятельности предприятий топливно-энергетического комплекса России : материалы X междунар. науч.-практ. конф., проведенной в рамках ежегодных научных чтений МАНЭБ «Белые ночи». – Кемерово – СПб., 2006. – С. 203-206.

52. Помыткина, Т. Е. Гигиеническая оценка условий труда на одном из химических предприятий Западной Сибири / Помыткина Т. Е. // Здоровье и Образование в XXI веке : материалы VII междунар. науч.-практ. конф. – М., 2006. – С. 409.

53. Помыткина, Т. Е. Своеобразие клинической картины язвенной болезни у работников в контакте с азотистыми соединениями / Т. Е. Помыткина // Экология и здоровье : материалы II Всеросс. науч.-практ. конф. – Вологда : ВоГТУ, 2007. – С. 180-182.

54. Помыткина, Т. Е. Оценка качества диагностики и лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, работающих на предприятии по производству азотистых удобрений / Т. Е. Помыткина // Донозоология – 2007. Проблемы диагностики и коррекции эндэкологического статуса в современных условиях : материалы III междунар. науч.-практ. конф.. – СПб.: Крисмас+, 2007. – С. 345-346.

55. Помыткина, Т. Е. Особенности цитокинового профиля у НВ-положительных больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, работающих на химическом предприятии / Т. Е. Помыткина, А. А. Гзогян // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения : материалы VIII Восточно - Сибирской гастроэнтер. конф. с междунар. участием и Красноярской краевой гастроэнтер. конф. – Красноярск, 2008. – С. 69-70.

56. Помыткина, Т. Е. Профессионально-обусловленные заболевания желудка среди работников химического производства / Т. Е. Помыткина, О. В. Зеленкина // Материалы III Всероссийского съезда врачей-профпатологов. – Новосибирск, 2008. – С. 440-442.

57. Помыткина, Т. Е. Изучение мнения работников производства азотистых соединений о качестве и организации лечебно-профилактической помощи / Т. Е.

Помыткина, Н. В. Черкасск // Материалы III Всероссийского съезда врачей-профпатологов. – Новосибирск, 2008. – С. 515-516.

58. Першин, А. Н. Содержание изолейкинов в сыворотке крови работников химических производств в зависимости от условий труда / А. Н. Першин, Т. Е. Помыткина // Актуальные проблемы и перспективы госсанэпиднадзора в Сибири : материалы межрегион. науч.-практ. конф., посвященной 45-летию медико-профилактического факультета КемГМА. – Кемерово : Изд-во «Медицина и Просвещение», 2008. – № 9. – С. 67-68.

59. Помыткина, Т. Е. Иммунокорригирующая терапия при язвенной болезни у работников производства азотистых соединений / Т. Е. Помыткина // Демографическая ситуация в современной России (состояние и перспективы) : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Тверь: ООО «Триада», 2008. – С. 240-241.

60. Помыткина, Т. Е. Результаты анализа проводимой эрадикационной терапии у работников производства азотистых соединений / Т. Е. Помыткина // Демографическая ситуация в современной России (состояние и перспективы) : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2008. – С. 240.

61. Помыткина, Т. Е. Профессиональные заболевания среди работников на производстве азотистых соединений как следствие экстремальных условий труда и просчетов донозологической диагностики / Т. Е. Помыткина, В. М. Ретнев // Донозоология – 2008. Методологические и методические проблемы изучения донозологического статуса в экстремальных условиях : материалы IV междунар. науч.-практ. конф.– СПб. : Кримас+, 2008. – С. 345 – 346.

62. Помыткина, Т. Е. Оценка эффективности проведенного лечения с помощью серологического метода обследования у работников химических производств азотистых соединений, страдающих язвенной болезнью / Т. Е. Помыткина, Г. В. Вавин // Вестник Рос. Военно-медицинской академии. – СПб., 2009. – № 1 (25), Прил. часть II. – С. 516.

63. Помыткина, Т. Е. Изменения содержания гастрин-17 и пепсиногенов в сыворотке крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, имеющих контакт с азотистыми соединениями / Т. Е. Помыткина // Медицина труда. Здоровье работающего населения: достижения и перспективы : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2009. – С. 137-140.

64. Помыткина, Т. Е. Основные показатели иммунитета у больных язвенной болезнью химического предприятия / Т. Е. Помыткина, Г. В. Вавин, О. В. Дербенева // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения : материалы IX Восточно-Сибирской гастроэнтер. конф. с междунар. участием. – Иркутск, 2009. – С. 78-79.

65. Помыткина, Т. Е. Улучшение условий труда и своевременное лечение заболевших на химическом предприятии по производству азотистых соединений / Т. Е. Помыткина // Донозология – 2009. Проблемы здорового образа жизни: материалы пятой междунар. науч.-практ. конф.. – СПб. : Кримас+, 2009. – С. 149-151.

66. Помыткина, Т. Е. Состояние белкового обмена при язвенной болезни у работников производств соединений азотной группы / Т. Е. Помыткина // Медицина в Кузбассе. – Кемерово, 2010. – Спецвып. № 3. – С. 106.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

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