

На правах рукописи

ВОЛОДИН

Дмитрий Валерьевич

**Хронический гастрит и язвенная болезнь, ассоциированные
и неассоциированные с персистенцией HELICOBACTER
PYLORI инфекции (патогенез, диагностика, лечение, прогноз)**

14.01.04 - Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2017

Работа выполнена на кафедре гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная Государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО "ЦГМА" УД Президента Р.Ф. **Минушкин Олег Николаевич**

Официальные оппоненты:

Яковенко Эмилия Прохоровна доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии факультета дополнительного профессионального образования.

Бутов Михаил Александрович доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Махов Валерий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Московский Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии №1 Лечебного факультета.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский Государственный Медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится "___" _____ 2017 года в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 121.001.02 при ФГБУ ДПО "Центральная Государственная Медицинская академия" по адресу: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, дом 19, с. 1а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ДПО "Центральная Государственная Медицинская академия" по адресу: 121359, г.Москва, ул. Маршала Тимошенко, дом 21.

и на сайте: <http://cgma.su/science/dissertatsionnye-sovety/teksty-dissertatsiy.php>

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук,
профессор

Ардатская Мария Дмитриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Проблема ХГ как предъязвенного состояния, а также ЯБ остается главной в современной практической гастроэнтерологии (Гребенев А.Л., Шептулин А.А., 1989; Аруин Л.И., и соавт., 1998; Кононов А.В., 2006; Циммерман Я.С., 2008; Маев И.В., и соавт., 2015; Graham D.V., et al., 2014; Куо С.М., et al., 2014).

Патогенетическая роль НР - инфекции в развитии ХГ и хронизации язвы при ЯБ в настоящее время является общепризнанным. Все пять международных рекомендаций (Маастрихт-1, 1996г., Маастрихт - II, 2000 г., Маастрихт - III, 2005 г., Маастрихт-IV, 2010 г., Маастрихт-V, 2015 г.) посвящены совершенствованию эрадикации. Согласно рекомендациям Маастрихт-V ХГ, ассоциированный с НР, является инфекционным заболеванием независимо от клинических проявлений и осложнений. Среди этих больных ХГ формируются пациенты, входящие в группу риска по возникновению ЯБ (Кононов А.В., 2006; Маев И.В., и соавт., 2006).

Известно, что НР – инфекция выявляется не у всех больных ЯБ, эта группа пациентов колеблется от 50 до 60% (ЯБЖ) и от 50 до 85% (ЯБДК). Персистенция НР – инфекции активизирует, потенцирует факторы «агрессии» и снижает факторы «защиты», что облегчает язвообразование (Маев И.В., и соавт., 2015). Этот показатель динамичен и увеличивается вследствие проведения успешной эрадикационной терапии (Куо С.Н., et al 2014; Lerardi E., et al., 2013).

Степень разработанности темы исследования.

В настоящее время существует достаточно широкий спектр современных методов противоязвенного лечения. Используемые современные методы противоязвенного лечения и особенно эрадикационные схемы приносят явный положительный результат, однако ЯБ не исчезает, остаются ее рецидивы и осложнения от них, растет цена диагностических лечебных методов (Лазебник Л.Б., и соавт., 2006; Исаков В.А., 2012; Циммерман Я.С., 2012; Осипенко М.Ф., и соавт., 2013; Malferteiner P., et al., 2012). Проводимое исследование актуально по следующим причинам: во – первых, выделение типов ХГ, являющихся «группами риска» по ЯБ, во-вторых, изучение превалирующих патогенетических и клинических особенностей ЯБ и на их основе, в – третьих, оптимизация диагностики и эффективности лечебных подходов и в - четвертых, оптимизации критериев прогноза течения ЯБ после успешной эрадикации НР - инфекции.

Поэтому выбранная тема, основная цель которой заключается в разработке групп риска по ЯБ, оптимизации диагностики и эффективности лечебных подходов в результате изучения превалирующих патогенетических и клинических особенностей, критериев прогноза течения ЯБ после успешной эрадикации НР является актуальной. С учетом

научной и практической значимости проблемы должны быть сформулированы следующие цель и задачи исследования.

Цель исследования: изучение особенностей диагностики, течения и лечения ХГ и ЯБ, ассоциированных и неассоциированных с НР - инфекцией.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности «состояния» СОЖ (морфологические, наличие НР и степени обсемененности, иммуноморфологические) у больных с разными формами ХГ.

2. Исследовать показатели кислотной продукции; в крови уровни пепсиногена 1, гастрин-17 и соматостатина у пациентов с разными формами ХГ.

3. Изучить клинические особенности пациентов с разными формами ХГ в динамике.

4. Изучить иммуноморфологически наличие герпетических вирусов (ЦМВ, ВПГ 1 и 2 типов, ВЭБ) в СОЖ у пациентов с разными формами ХГ исходно и после лечения.

5. Изучить особенности СОЖ (морфологические, наличие НР и степени обсемененности, иммуноморфологические: гастродуоденальные G- и D-клетки) у больных с разными формами ЯБ (ЯБТЖ, ЯБСЯ, ЯБДК).

6. Определить показатели кислотной продукции и изучить в крови уровни пепсиногена 1, гастрин-17, гистамина, серотонина, простагландина E2 и соматостатина у пациентов с разными формами ЯБ (ЯБТЖ, ЯБСЯ, ЯБДК).

7. Изучить клинические особенности пациентов с разными формами ЯБ (ЯБТЖ, ЯБСЯ, ЯБДК) в динамике.

8. Оценить факторы риска перехода ХГ в ЯБ за 11-летний период наблюдения.

9. Сформировать алгоритм наблюдения и лечения больных с целью профилактики перехода ХГ в ЯБ и рецидива язвы:

а) оценить эффективность разных эрадикационных схем лечения, в том числе у пациентов с ЯБ (ЯБТЖ, ЯБДК),

б) изучить исходы к лечению больных с трудно рубцующимися гастродуоденальными язвами.

10. Оценить отдаленные результаты течения заболевания у больных ЯБЖ и ЯБДК после успешной эрадикационной терапии.

Научная новизна. В работе установлены частота и морфофункциональные характеристики основных типов ХГ. Впервые исследована возможная роль герпетической инфекции (в основном, цитомегаловирусной) в развитии изменений СОЖ, которая может иметь отношение к прогрессированию ХГ в ТЖ. Впервые в СОЖ установлена обратная взаимосвязь между персистенцией *Helicobacter pylori* и герпетических вирусов.

Показана близость по патогенетическим и клиническим аспектам форм заболевания у пациентов ЯБ с разной локализацией язв. При этом пациенты с разными формами ЯБ, НР- ассоциированными, характеризуются выраженным воспалением СОЖ и активными «агрессивными» факторами при невыраженном дефиците «защитных» факторов. Пациенты с разными формами ЯБ, НР - неассоциированными, характеризуются невыраженным воспалением СОЖ, малоактивными «агрессивными» факторами и выраженным дефицитом «защитных» факторов.

При проведении эрадикационного лечения (сроки, выбор доз антибиотиков) ЯБ, ассоциированных с НР, следует фиксироваться на степени обсемененности НР- инфекции и воспаления в СОЖ, возрасте больных, течения заболевания, а при проведении противоязвенной терапии ЯБ, неассоциированной с НР, – на исходный уровень кислотной продукции.

Впервые введение в комплекс лечения ТГДЯ противовирусных препаратов позволяет преодолеть резистентность комплексной противоязвенной терапии.

Изучены отдаленные результаты длительностью от 5 до 11 лет после успешной эрадикации НР у больных ЯБЖ и ЯБДК с оценкой изменения клинического течения заболевания, частоты рецидивов и осложнений. Установлено снижение частоты реинфекции НР, рецидивов, (в основном, в виде эрозивного гастродуоденита и одиночных язв) с малосимптомным обострением и количества осложнений.

Теоретическая и практическая значимость. Предпосылкой для данного исследования послужили работы отечественных и зарубежных исследователей, посвященные росту рецидивов и осложнений от ЯБ, несмотря на явно положительный эффект от современного противоязвенного лечения. Расширены представления о различных типах ХГ, как «групп риска» по ЯБ, подробно описаны варианты течения ЯБ - неассоциированной с НР исходно и после успешной эрадикации, и на их основе проведена оптимизация диагностических и лечебных подходов, с целью повышения их эффективности. Разработаны и теоретически обоснованы критерии прогноза течения разных форм и вариантов ЯБ.

Участие герпетических вирусов в патогенезе типов ХГ предполагает первичную и вторичную профилактику и определяет необходимость рассмотрения новых подходов к терапии ХГ (в частности, противовирусному).

Выявленная герпетическая инфекция в СОЖ при ТГДЯ является показанием для назначения противовирусных препаратов к комплексной противоязвенной терапии для преодоления резистентности лечения.

Показано больным ЯБ с различной локализацией язв (ЯБЖ, ЯБДК), ассоциированным с НР, проведение эрадикационной терапии; комбинация

препаратов, их дозы и длительность лечения зависит от степени обсемененности, течения заболевания и возраста больных, а больным ЯБДК, неассоциированным с НР, - необходим выбор противоязвенных препаратов в зависимости от исходного уровня кислотной продукции.

Разработан комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для динамического наблюдения и ведения больных ЯБЖ и ЯБДК после успешной проведенной эрадикации НР: обязательное эндоскопическое наблюдение и их кратность, тестирование на НР при появлении эрозивного дуоденита и язв в ДК, разработка и проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение реинфекции НР.

Методология и методы диссертационного исследования. При подготовке исследования был разработан и внедрен клинко-диагностический комплекс, включающий в себя анализ существующих историй болезни и подбор новых пациентов. Использовались современные клинко-лабораторные методы исследования [клинические, морфологические (в том числе иммуноморфологические), показатели кислотной продукции и биологически активных веществ (ПГ1, серотонина, гистамина и ПГЕ2) и гормонов (гастрина, соматостатина), радиоиммунологические методы, серологические, клеточного и гуморального иммунитета, общелабораторные в крови] и инструментальные (гастроскопия, колоноскопия, УЗИ органов брюшной полости).

Использованная методология определяет значимые показатели, которые позволяют принимать наиболее эффективную противоязвенную и противовирусную терапию, а также прогнозировать течение и возможные осложнения заболевания.

Внедрение результатов работы в практику. Разработанные методы и схемы обследования, лечения и наблюдения больных с разными формами ХГ и ЯБ, ассоциированных и неассоциированных с НР, внедрены в практику работы гастроэнтерологических отделений ЛПУ УД Президента РФ, ГКБ 51. Результаты диссертации используются в учебном процессе и в циклах лекций, семинаров и практических занятий с ординаторами и курсантами циклов усовершенствования врачей, проводимых на кафедре терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО "ЦГМА" УД Президента РФ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Больные ХГ, ассоциированным и неассоциированным с НР, обнаруживают различия по степеням активного воспаления в СОЖ, количеству дуоденальных G- и пилорических D-клеток, уровню соматостатина в крови.

2. Изучение герпетических вирусов иммуноморфологическим методом у больных ХГ установлено их наличие (ЦМВ, ВПГ 1 и 2 типов,

ВЭБ), что позволит рассмотреть и их этиологическую роль. Эффективность противовирусного лечения подтверждает эту концепцию.

3. Алгоритм диагностики и лечения больных ХГ должен включать: взятие биоптатов из ТЖ и ПЖ при ЭГДС, использование гастропанели (с определением пепсиногена 1, гастрин, антител к НР и ПК в крови). Больным при «агрессивном» течении ХГ показаны сезонные курсы противоязвенного лечения с использованием блокаторов секреции для предотвращения трансформации ХГ в ЯБ.

4. Больные ЯБ с разной локализацией язв (ЯБЖ, ЯБСЯ, ЯБДК), ассоциированных и неассоциированных с НР, различаются по степеням обсемененности НР, активности воспаления в СОЖ, количеству гастродуоденальных G- и D- клеток, уровням пепсиногена 1, гистамина, серотонина и соматостатина в крови.

5. Больным ЯБ с разной локализацией язв (ЯБЖ, ЯБДК), ассоциированных с НР, предлагаются схемы эрадикационной терапии препаратами первой линии (О+К+А, О+К+Ф, О+К+Т, О+В+А, О+Л+В и О+А-К+М), причем эффективность лечения составила: 87% (О+К+А) при ЯБЖ, 80% (О+К+А), 94% (О+К+Ф), 88% (О+К+Т), 90% (О+В+А), 80% (О+Л+В) и 83% (О+А-К+М) в "последовательной" терапии при ЯБДК, эффективность эрадикации для комбинации (О+К+М) составила 60%, что исключает ее из лечения. Эффективность эрадикации повышается до 97% в схеме (О+К+А), где доза «К» подбирается в зависимости от степени обсемененности НР (+, ++, ++++) и продолжительности лечения (5 дней, 7 дней и 10 дней).

У больных ЯБДК, ассоциированной с НР, эрадикация первой линии эффективно в комбинации (О+К+А): если неосложненное течение ЯБ, то прием «О» назначается на период эрадикации; если осложненное течение ЯБ, то «О» показан до полного рубцевания язв. У пожилых и старых пациентов с ЯБДК, ассоциированной с НР, эрадикация первой линии эффективна в половинных дозах антибиотиков для комбинации препаратов из (О+К+А) и (П+Д+А), что составляет 87% и 90%, соответственно.

6. У пациентов с ТГДЯ добавление антивирусного препарата к терапии блокаторами секреции и гастропротекторами способствует ускорению рубцевания язв ТЖ за 2 недели, язв ПЖ и ДК за 3-4 недели, при этом фиксировалось снижение, в основном, ЦМВ - инфекции и воспаления с увеличением митотической активности СОЖ.

7. За 11 летний период наблюдения ЯБ с различной локализацией язв (ЯБЖ, ЯБДК) после успешной эрадикации рецидивирует НР - инфекция в 45% случаев, при этом характер ее течения изменяется:

- преобладает РРТ с малосимптомным и бессимптомным течением обострения в 82-83% случаев, при этом по данным ЭГДС рецидивы ЯБ чаще в виде эрозий и реже в виде язв,

- наблюдаются невыраженные степени обсеменения НР и активности воспаления СОЖ.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным числом обследованных и пролеченных больных с ХГ и ЯБ, ассоциированных и неассоциированных с НР, с использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования, применением апробированного научно-методического подхода, обеспечивающего представимость и достоверность данных, корректность методик исследования и проведенных расчетов, а также аналитическими (статистическими) методами описания полученных результатов и последующей статистической обработкой полученных данных.

Полученные в ходе работы результаты не только согласуются с данными других авторов, но и отвечают современным представлениям о данной проблеме.

Апробация диссертации состоялась на научно-практической конференции кафедр терапии и гастроэнтерологии, хирургии с курсами эндоскопии и урологии ФГБУ «Учебно-научный Медицинский центр» УД Президента РФ 10 июня 2015 года.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на:

- На научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии. Василенковские чтения». - Москва: 6 декабря 2012 года;

- На 17-ой Северо-Западной научной конференции «Санкт-Петербург – Фармакотерапия – 2013», 7-ом Санкт-Петербургском гепатологическом конгрессе. - Санкт-Петербург: 11-12 марта 2013 года;

- На XIV съезде НОГР, 18-ой Северо-Западной научной конференции "Санкт-Петербург-Фармакотерапия 2013" и 8-ом Санкт-Петербургском гепатологическом конгрессе. - Санкт-Петербург: 11-12 марта 2014 года;

- На XV Юбилейном съезде НОГР, 17-ый Международный Славяно-Балтийский научный форум "Санкт-Петербург" - Гастро 2015" - Санкт-Петербург: 25-27 мая 2015 года.

- На 14-ом Европейском конгрессе по внутренней медицине и 10-ом Национальном конгрессе терапевтов РФ. - Москва: 14-15 октября 2015 года.

Личный вклад автора.

Соискателем лично разработана технология исследования, выполнен отбор и обследования пациентов на базе гастроэнтерологических отделений поликлиник №1 и №2 УД Президента РФ, кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ (на базе гастроэнтерологического отделения 51 ГКБ).

Диссертантом выполнено лично: сбор, анализ литературного материала, формирование и ведение компьютерной базы данных пациентов за период наблюдения. Автором внедрена программа и тактика лечения (кратность, объем и целесообразность) у больных с разными формами ХГ и ЯБ при максимально эффективном использовании диагностической базы поликлиник и кафедры. Автором разработаны алгоритмы диагностики и лечения больных ХГ, диагностики и ведения больных ЯБ после успешной эрадикации НР. Соискателем оценена эффективность эрадикационной терапии, основанной на применении разных схем лечения, по динамике клинических проявлений, функционально-морфологических изменений, проведена статистическая обработка материала исследований с формированием групп больных, зависимых от обсемененности НР - инфекции в СОЖ для предупреждения осложнений.

Публикации. Опубликовано 82 научные работы, из них - 43 по теме диссертации из которых 20 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ; в трех научно-методических пособиях для врачей и курсантов циклов усовершенствования врачей. Основные положения и материалы диссертации доложены на XI, XII, XIII и XVI Российских гастроэнтерологических неделях в Москве (2005, 2006, 2007 и 2010 гг.), на VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI и XVII Славяно-Балтийских научных форумах «Санкт –Петербург- ГАСТРО» (2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 и 2015, г. Санкт-Петербург); на V, VI и VIII съездах научного общества гастроэнтерологов России в Москве (2005, 2006 и 2008 гг.) и на XXXII, XXXIV сессиях ЦНИИ гастроэнтерологии в Москве (2005 и 2008 гг.), на международной научно-практической конференции Центрального федерального округа РФ в МОНИКИ «Новое в патогенезе, диагностике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с НР-инфекцией» (Москва, 2006), на Научной практической конференции «Актуальные проблемы современной гастроэнтерологии» МЦ УД Президента РФ и МЗ Правительства МО (Москва, 2008), на научно-практической конференции «Диагностика и лечение болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины» УНМЦ ГМУ УД Президента РФ (Москва, 2008, 2009, 2010), на III научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии» (Москва), на VI и VII научно-практических конференциях «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» (Москва, 2008, 2009, 2010, 2012 гг.). По материалам диссертации сделано 36 докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 255 страницах из них чистой машинописи 228 стр. (общий объем 288 стр.) и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований,

заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 288 источников, в том числе 105 отечественных и 183 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 64 таблицами, 2 рисунками (в том числе 2 микро фото) и 3 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач изучено 1382 больных и 17 лиц «КГ» на кафедре гастроэнтерологии ФГБУ ДПО УНМЦ УД Президента РФ (на базе гастроэнтерологического отделения 51 ГКБ) в срок с 1991 по 2014 годы. При этом 558 из 1382 пациентов страдающих ХГ и ЯБ были обследованы в динамике после различных схем лечения ЯБ (320 человек – эрадикационного; 76 человек – противоязвенного), в том числе 162 пациента с ХГ и ЯБ в динамике наблюдения в срок от 2 до 11 лет (с трансформацией ХГ в ЯБДК в течение 10 лет, после успешной эрадикации ЯБЖ в течение 5 лет и ЯБДК в течение 11 лет). У 869 из 1382 больных была ЯБ: ЯБДК – у 718 человек, ЯБСЯ – у 41 человека, ЯБЖ – у 84 человек, ТГДЯ – у 26 человек. У остальных 513 из 1382 пациентов при проведении ЭГДС был поставлен диагноз ХГ. Морфологическим исследованием СОЖ у 512 больных ХГ был подтвержден в 100% случаев: ХНГ (n=215) и ХАГ (n=297), у 1 пациента – неизменная СОЖ.

«КГ» составили 13 мужчин и 4 женщины в возрасте 20-35 лет, у которых при тщательном клинико-инструментальном обследовании не было выявлено патологии со стороны ЖКТ. Обследованные не имели в анамнезе острых и хронических заболеваний внутренних органов.

Эндоскопическое исследование проведено 1399 испытуемым сотрудниками отделения эндоскопии 51 ГКБ и кафедры эндоскопии ФГУ ДПО "УНМЦ" УД Президента РФ. Целью ЭГДС было установление «состояния» СО, локализации и размера язвы, а также получение диагностических биопсий в стороне от язвы из ТЖ в количестве 2 биоптатов (по малой кривизне желудка), из ПЖ в количестве 2 биоптатов (отступя от привратника 2-3 см по малой кривизне) и реже из ДК в количестве 1 биоптата, с последующей протравкой, окрашиванием гематоксилином и эозином для морфологического исследования, определения степени обсемененности НР – инфекции. Верификация инфекции НР осуществлялась «золотым стандартом» в биоптатах из СОЖ с помощью морфологического окрашивания по Гимза без дифференцировки и проведения БУТ. Морфологическая диагностика осуществлялась в патологоанатомическом отделении ГКБ № 51 (заведующая - к.м.н. Соседко Л.П.), часть исследований - в патологоанатомическом отделении ФГБУ "ЦКБ с поликлиникой" (заведующий - д.м.н. Грибунов Ю.П.).

У 175 больных ХГ и ЯБ использовалось иммуноморфологическое окрашивание биоптатов из СОЖ и ДК, при этом у 83 пациентов в биоптатах из ТЖ и ПЖ применялась иммуноморфология с использованием стрептавидин-биотинового комплекса для выявления антигенов ЦМВ, ВПГ 1, 2 типов и ВЭБ в лаборатории Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (заведующий - д.м.н., академик РАМН Франк Г.А.). У оставшихся 92 пациентов в биоптатах из ПЖ и ДК – иммуноморфология с ПАП - комплексом для обнаружения G - и D-клеток. Количество окрашенных эндокринных G- и D -клеток подсчитывали в световом микроскопе фирмы «Ампливал» (Германия) при увеличении х 400 с помощью морфометрической сетки (размер 0,194x0,194 мм) Автандилова Г. Г., исследуя в каждом препарате 5-10 полей зрения, и выражали числом клеток на 1 мм² СО.

Сыворотку крови у 148 из 512 больных ХГ использовали на тестовой гастропанели фирмы Biohit для определения уровня АТ к ПК класса IgG (норма 0-10,0 ед/мл), гастрин-17 (норма 3-20 пмоль/л), ПП1 (норма 40-130мкг/л) и антител к НР класса IgG (норма 4-15 ед/мл) в лаборатории ООО "Клиника ЛМС" (заведующая - к.м.н. Бучнева Е.А.).

У больных ХГ и ЯБ, в основном, с помощью метода эндоскопической РН - метрии определяли показатели кислотной продукции у 262 больных, в крови радиоиммунологическим методом выявляли концентрации ПП1 у 490 больных, базального и стимулированного гастрин у 541 и 289 пациентов, соответственно, гистамина у 76 больных, серотонина у 130 пациентов, соматостатина у 86 больных и ППЕ2 у 51 пациента в радиоизотопной лаборатории ФГБУ "ЦКБ с поликлиникой". Методами радиальной иммунодиффузии и реакции розеткообразования по Манчинни определяли показатели гуморального и клеточного иммунитета – у 118 больных в лаборатории иммунологии ФГБУ "ЦКБ с поликлиникой" (заведующий - профессор, д.м.н Ю.И. Резников).

Эрадикационное и противоязвенное лечение получали 396 больных ЯБ в стадии обострения. В зависимости от НР - инфекции в СОЖ больные ЯБ были разделены на ЯБ, ассоциированную с НР (320 чел.) и ЯБ, неассоциированную с НР (50 чел.), пациенты с труднорубцующимися гастродуоденальными язвами, ассоциированной и неассоциированной с НР (26 чел.).

Критерии прогноза течения ХГ и ЯБ после успешной эрадикации НР определялись при наблюдении за 162 больными в срок от 2 до 11 лет (с трансформацией ХГ в ЯБДК в течение 10 лет, после успешной эрадикации ЯБЖ в течение 5 лет и ЯБДК в течение 11 лет).

Методы лечения язвенной болезни. Схемы эрадикационной терапии получали 320 больных ЯБ, ассоциированные с НР: (О+К+А) - 23

человека с ЯБЖ, пациенты с ЯБДК: (О+К+М) - 30 человек, (О+К+А) - 32 человека, (О+К+Ф) - 32 человека, (О+К+Т) - 25 человек, (О+В+А) - 30 человек, (О+Л+А) - 30 человек, (О+К+А+М) - 23 человека, (О+К+А) - 45 человек в 2-ух группах при осложненном и неосложненном течении, (О+К+А) и (П+Д+А) - 50 человек пожилого и старческого возраста.

У 50 пациентов зафиксирована ЯБДК, неассоциированная с НР-инфекцией. Эти больные были разделены на две группы в зависимости от уровня кислотности: 1-я группа состояла из 30 больных, у которых при [суточной рН-метрии](#) выявлена гиперацидность; получали омепразол по 20 мг 2 раза в день за 30 минут до еды; 2-я группа состояла из 20 больных, у которых при суточной рН-метрии выявлена нормо- и гипоацидность; получали омепразол по 20 мг в день натощак и дебол по 240 мг 2 раза в сутки через 1 час после еды.

С началом обострения 26 больных ЯБ, ассоциированной и неассоциированной с НР, с различной локализацией язв (ТЖ – 9 чел., ПЖ – 15 чел., и ДК–2 чел.) получали терапию блокаторами секреции и гастропротекторами, но в средние сроки рубцевания язв не наступило. Это дало основание рассмотреть язвы как ТГДЯ. Больным было проведено иммуноморфологическое исследование. Установлено наличие герпетических вирусов (ЦМВ, реже ВПГ 1 и 2 типов, ВЭБ) и добавлено в лечение противовирусный препарат «Панавир» внутривенно по 5 мл 0,004% раствора через день в течение 10 дней.

Методы статистической обработки. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ Stats Graphics 2000. Применялся метод анализа таблиц сопряженных признаков с вычислением критерия согласия χ^2 (хи квадрат). Сравнения цифровых данных двух выборок пользовались параметрическим t-критерием Стьюдента и точного метода Фишера и непараметрической статистики (при сравнении групп использовался U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок и T-критерий Вилкоксона для зависимых выборок, считая достоверными различия на уровне значимости 95% при $p < 0,05$; для определения средней ошибки процентов целых чисел применяли таблицы В. С. Генеса. Границы нормы для изучаемых показателей определяли по формуле $M \pm 2\sigma$, где M – среднее арифметическое показателя в контрольной группе, σ – среднее квадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. **Морфо-функциональная и клиническая оценка основных вариантов и типов ХГ.** Были изучены 512 больных, которым на основании эндоскопического и морфологического исследований был установлен диагноз ХГ. Для изучения характера и прогноза течения ХГ в зависимости от наличия или отсутствия НР в СОЖ 512 больных ХГ были

разделены на группы с ХГ, ассоциированным с НР (n=362), и ХГ, неассоциированным с НР (n=150). Результаты исследования морфологических показателей у больных ХГ представлены в таблице 1.

Таблица 1
Результаты исследований морфологических показателей у больных

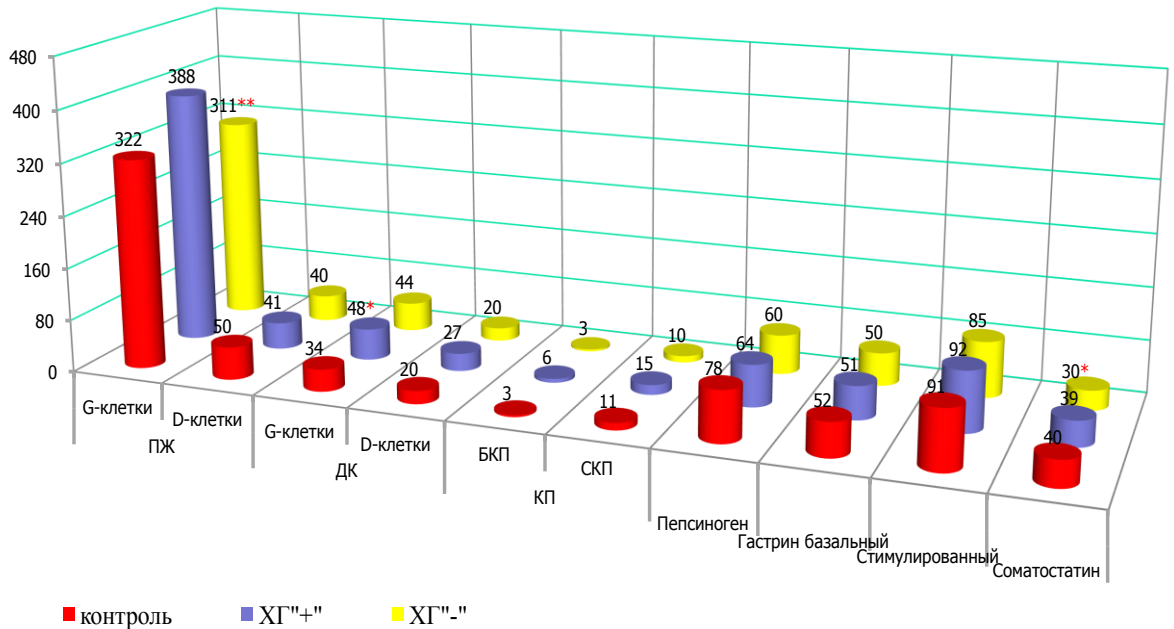
ПОКАЗАТЕЛИ	ХГ с НР+ (n=362 чел.)		ХГ с НР- (n=150 чел.)	
	ТЖ,%	ПЖ,%	ТЖ,%	ПЖ,%
Хронический гастрит	95	100	77	99
ХНГ	39	41	23	43
Хроническое воспаление	39	41	23*	43
степень 1-2	34	16	23	40*
степень 3	5	26	1	5*
Активность воспаления:	21	40	4	10*
степень 1-2	20	25	4*	10*
степень 3	1	15	0	0*
ХАГ	55	59	54	56
Хроническое воспаление:	55	59	54	56
степень 1-2	47	37	47	54*
степень 3	8	21	7	3*
Активность воспаления:	20	57	5*	11*
степень 1-2	19	47	5*	11*
степень 3	1	10	0	0
Пилорическая метаплазия	9	0	32*	0
Кишечная метаплазия	8	25	5	14*

Примечание: * различия достоверны между группами ($P < 0,05$).

Как следует из таблицы 1, у пациентов с разными морфологическими формами ХГ обнаруживалась определенная закономерность: в ТЖ и в ПЖ одинаково часто ХАГ и реже ХНГ. У больных ХГ, ассоциированным с НР, независимо от формы ХГ в ТЖ фиксировались чаще слабая степень и реже – умеренная и выраженная степени обсемененности НР и воспаления; в то же время у них в ПЖ обнаруживались чаще умеренная и выраженная степени обсемененности НР и воспаления, реже – слабая степень обсемененности НР и воспаления, частая КМ. У больных ХГ, неассоциированным с НР, в ТЖ и в ПЖ встречались в 2-3 раза чаще ХАГ и реже ХНГ, хотя при этом НР-инфекция отсутствовала, в то же время независимо от формы ХГ фиксировалась чаще слабая и реже умеренная степени воспаления и крайне редко – выраженная степень воспаления, частая ПМ.

Результаты исследования изменений функциональных показателей, числа гастродуоденальных G- и D- клеток у больных ХГ по сравнению с лицами КГ представлены на рисунке 1.

Рис.1 Результаты изучения числа гастродуоденальных G- и D-клеток и функциональных показателей у больных ХГ



Примечание: * различия достоверны по сравнению с КГ, ** между группами ($p < 0,05$)

Как видно на рисунке 1, у пациентов ХГ, ассоциированным с НР, отмечались гиперплазия пилорических и дуоденальных G – клеток (по сравнению с КГ) при нормальном количестве гастродуоденальных D – клеток, нормосоматостатинемии; а у больных ХГ, неассоциированным с НР, при нормальном количестве гастродуоденальных G- и D- клеток отмечена гипосоматоститинемия.

У больных ХГ в стромальных и реже эпителиальных клетках СОЖ иммуноморфологическим методом установлена ЦМВ -инфекция в 100% случаев, сочетание ЦМВ и ВЭБ – в 72%, сочетание ЦМВ, ВЭБ и ВПГ 1-го и 2-го типов – в 50%. Последние 2 вируса единичные, поэтому считали только стромальные клетки, содержащие в ядрах ЦМВ.

Результаты исследования числа стромальных клеток, содержащих герпесвирусы, в СОЖ у пациентов ХГ представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Результаты изучения стромальных клеток, содержащих ЦМВ, в
СОЖ (кл/мм²)**

Показатели	n	ХГ, ассоциированный с НР	n	ХГ, неассоциирован- ный с НР
ТЖ	43	36,1 ± 5,6	40	90,3 ± 13,2*
ПЖ	43	29,6 ± 8,8	40	94,5 ± 12,2*

Примечание: * различия достоверны между группами (P < 0,05).

Как следует из таблицы 2, у больных установлена обратная корреляция между персистенцией НР и герпесвирусами: при увеличении степени обсемененности НР в СОЖ количество клеток, содержащих ЦМВ- инфекцию, уменьшалось, а при снижении обсемененности НР в СОЖ число клеток, содержащих в ядрах ЦМВ, увеличивалось.

У 148 из 512 больных ХГ с помощью гастропанели, морфологических и клинических исследований были выделены основные этиопатогенетические типы ХГ. При выделении основных этиопатогенетических типов ХГ установлено, что 16,9% больных страдает аутоиммунным ХГ тела; 35% пациентов – антральным ХГ, ассоциированным с НР; 34% больных – хроническим пангастритом и 14,1% пациентов – антральным ХГ, неассоциированным с НР.

Заключение

Полученные результаты исследований показали, что наличие НР в СОЖ сопровождается выраженным острым и хроническим воспалением (причем степени обсемененности НР и воспаления находятся в прямой зависимости), гиперплазией гастродуоденальных G-клеток, нормосоматостатинемией; а отсутствие НР – инфекции в СОЖ сопровождается невыраженным острым и хроническим воспалением, нормальным числом гастродуоденальных G-клеток и гипосоматостатинемией. У больных ХГ установлена обратная корреляция между персистенцией НР - инфекции и герпесвирусами в СОЖ. Выделение основных этиопатогенетических типов ХГ позволит с современных позиций рассмотреть диагностику, лечение и прогноз течения ХГ.

2. Морфо - функциональная и клиническая оценка основных форм ЯБ (ЯБЖ, ЯБСЯ, ЯБДК) в зависимости от НР - инфекции в СОЖ. Обследовано 869 больных, которым на основании клинического, эндоскопического и морфологического исследований был поставлен диагноз ЯБ, при этом у 84 человек – ЯБЖ, у 41 чел. – ЯБСЯ, у 718 человек – ЯБДК и у 26 человек - ТГДЯ.

Для изучения характера и прогноза течения форм ЯБ в зависимости от наличия или отсутствия НР в СОЖ у 843 больных с разными формами

ЯБ (ЯБЖ, ЯБСЯ, ЯБДК) были разделены на ЯБ, ассоциированную с НР, и ЯБ, неассоциированную с НР.

Результаты исследования морфологических показателей у больных разными формами ЯБ (ЯБЖ, ЯБСЯ, ЯБДК), ассоциированных с НР, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты изучения морфологических показателей у больных

Показатели	ЯБЖ		ЯБСЯ		ЯБДК	
	ТЖ,%	ПЖ,%	ТЖ,%	ПЖ,%	ТЖ,%	ПЖ,%
Хронический гастрит	100	100	94	100	85	100
ХНГ	31	56	33	50	74*	77
Хроническое воспаление	31	56	33	50	74*	77
степень 1-2	21	31	33	22	69*	32
степень 3	10	25	0	28	5	45
Активность воспаления:	31	56	34	50	66	77
степень 1-2	31	50	34	44	64	51
степень 3	0	6	0	6	2	26
ХАГ	69	44	61	50	12	23
Хроническое воспаление	69	44	62	50	12	24
степень 1-2	44	40	34	39	10	23
степень 3	25	4	28	11	2	1
Активность воспаления	39	44	61	50	10	22
степень 1-2	39	42	61	50	9	18
степень 3	0	2	0	0	1	4
Пилорическая метаплазия	17	0	11	0	3	0
Кишечная метаплазия	33	29	33	33	5	10

Примечание: * достоверные различия по сравнению с больными ЯБЖ ($P < 0,05$).

Как следует из таблицы 3, у пациентов ЯБ среди морфологических форм ХГ преобладал ХАГ над ХНГ при ЯБЖ и ЯБСЯ, а при ЯБДК, наоборот, фиксировался чаще ХНГ над ХАГ. В тоже время у больных с ЯБЖ и ЯБСЯ чаще диагностировалась КМ и ПМ, реже при ЯБДК. Среди них обнаруживалась определенная закономерность: у пациентов 3-х форм ЯБ в ТЖ фиксировались чаще слабая степень обсемененности НР и воспаления, реже – умеренная и выраженная степени обсемененности НР и воспаления; в то же время у них в ПЖ обнаруживались чаще умеренная и выраженная степени обсемененности НР и воспаления, реже – слабая степень обсемененности НР и воспаления.

Результаты исследования морфологических показателей у больных разными формами ЯБ (ЯБЖ, ЯБСЯ, ЯБДК), неассоциированных с НР,

представлены в таблице 4.

Таблица 4
Результаты исследования морфологических показателей у больных

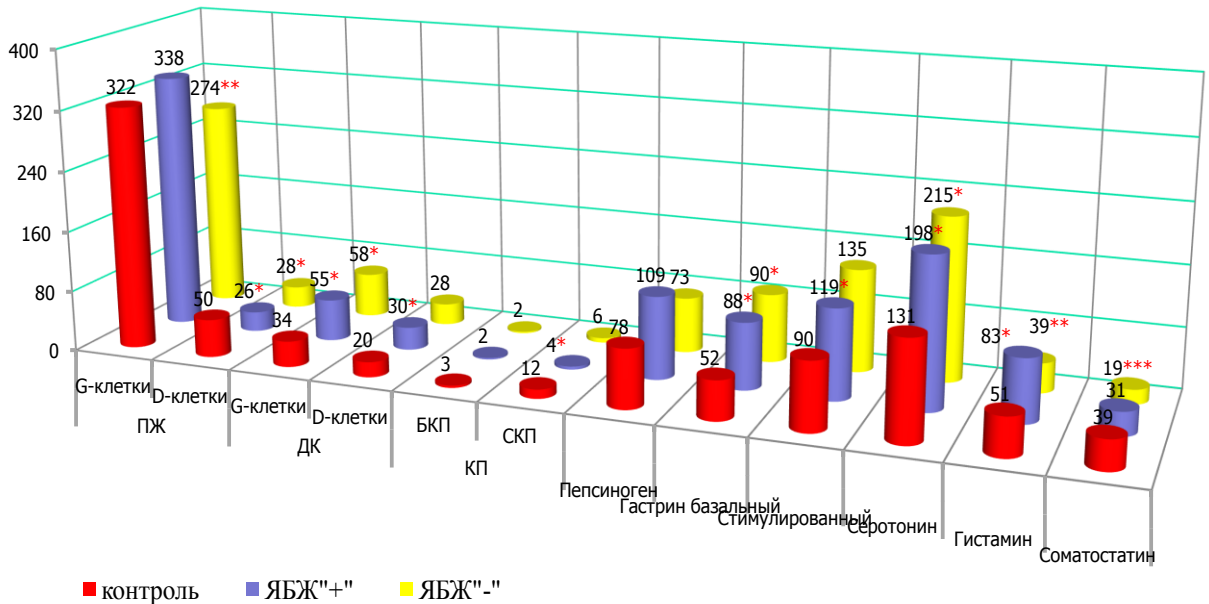
Показатели	ЯБЖ		ЯБСЯ		ЯБДК	
	ТЖ %	ПЖ %	ТЖ %	ПЖ %	ТЖ %	ПЖ %
Хронический гастрит	97	100	92	100	67	100
ХНГ	22	53	46*	62	60*	82*
Хроническое воспаление:	23	53	47*	61	60	82*
степень 1+2	20	36	39	46	60	53
степень 3	3	17	8	15	0	29
Активность воспаления:	23	53	47	61	60	82*
степень 1+2	20	36	39	46	60	53
степень 3	3	17	8	15	0	29
ХАГ	75	47	38*	38	7*	18*
Хроническое воспаление:	75	47	38	38	7*	18
степень 1+2	36	28	23	38	5	5
степень 3	39	19	15	0	1	12
Активность воспаления:	75	47	38*	38	7*	18*
степень 1+2	36	28	23	38	5	5
степень 3	39	19	15	0	1	12
Пилорическая метаплазия	31	3	23	0	5	0
Кишечная метаплазия	28	25	8*	8*	0*	0*

Примечание: * достоверные различия по сравнению с больным ЯБЖ ($P < 0,05$).

Как следует из таблицы 4, у пациентов ЯБ среди морфологических форм ХГ в ТЖ преобладал ХАГ над ХНГ при ЯБЖ, одинаково часто ХАГ и ХНГ при ЯБСЯ, а при ЯБДК, наоборот, фиксировался чаще ХНГ над ХАГ; в ПЖ – одинаково часто ХАГ и ХНГ при ЯБЖ и ЯБСЯ, а при ЯБДК чаще ХНГ над ХАГ. При этом ПМ над КМ чаще фиксировалась при ЯБСЯ и ЯБДК. Среди больных ЯБ с различной локализацией язв обнаруживалась определенная закономерность: у пациентов в СОЖ фиксировались чаще слабая степень воспаления и реже – умеренная и выраженная степени воспаления.

Результаты исследования изменений функциональных показателей, числа гастродуоденальных G- и D- клеток у больных ЯБЖ по сравнению с лицами КГ и между группами представлены на рисунке 2.

Рис. 2 Результаты изучения числа гастродуоденальных G- и D-клеток и функциональных показателей у больных ЯБЖ

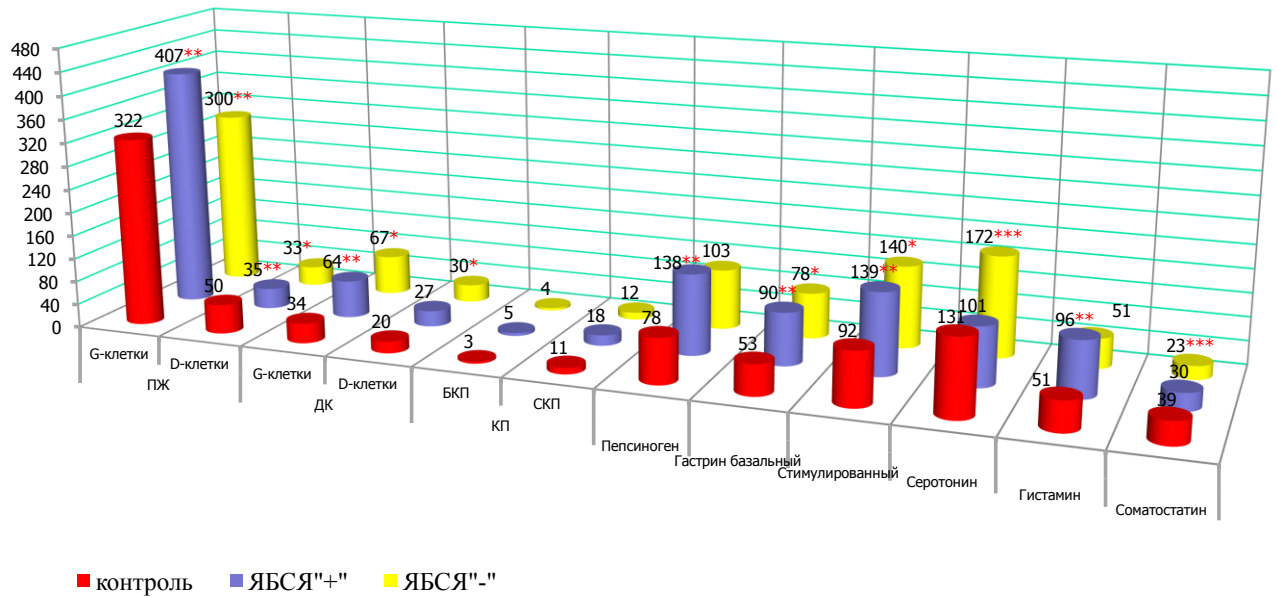


Примечание: * различия достоверны по сравнению с КГ, ** между группами ($p < 0,05$)

Как показано в рисунке 2, у пациентов ЯБЖ, ассоциированным с НР, отмечены гиперплазия G- и D-клеток в ДК; кислотная гипопродукция, в крови – гипергистаминемия и нормосоматостатинемия. У больных ЯБЖ, неассоциированной с НР, преобладали гиперплазия G-клеток и нормальное количество D-клеток в ДК, кислотная нормопродукция, в крови – нормогистаминемия с гипосоматостатинемией.

Результаты исследования изменений функциональных показателей, числа гастродуоденальных G- и D-клеток у больных ЯБСЯ по сравнению с лицами КГ и между группами представлены на рисунке 3.

Рис. 3 Результаты изучения числа гастродуоденальных G- и D-клеток и функциональных показателей у больных ЯБСЯ

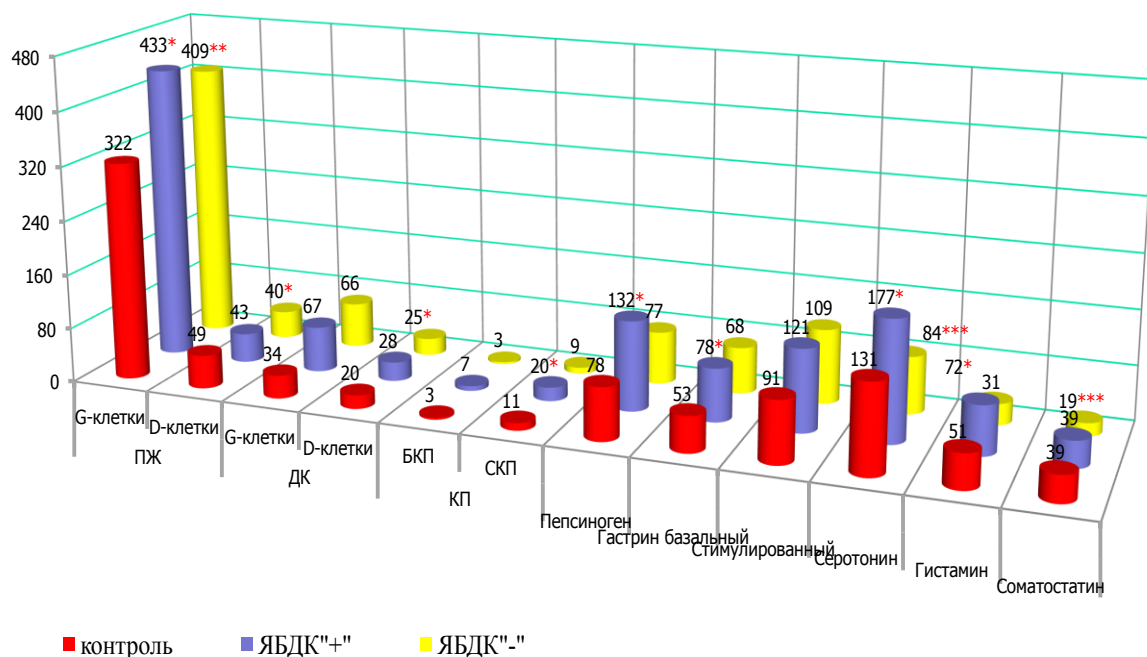


Примечание: * различия достоверны по сравнению с КГ, ** между группами ($p < 0,05$)

Как видно на рис. 3, что у больных ЯБСЯ, ассоциированной с НР, преобладали гиперплазия G-клеток и нормальное количество D-клеток в ПЖ и ДК, в крови – гиперпепсиногенемия 1, гипергистаминемия, нормосеротонинемия и нормосоматостатинемия. У больных ЯБСЯ, неассоциированной с НР, отмечено преобладание нормального количества G-клеток и дефицит D-клеток в ПЖ, гиперплазия G- и D-клеток в ДК, в крови – нормопепсиногенемия 1, нормогистаминемия, гиперсеротонинемия и гипосоматостатинемия.

Результаты исследования изменений функциональных показателей, числа гастродуоденальных G- и D-клеток у больных ЯБДК по сравнению с лицами КГ и между группами представлены на рисунке 4.

Рис. 4 Результаты изучения числа гастродуоденальных G- и D-клеток и функциональных показателей у больных ЯБДК



Примечание: * различия достоверны по сравнению с КГ, ** между группами ($p < 0,05$)

Как следует из рис. 4, что у больных ЯБДК, ассоциированной с НР, преобладали гиперплазия гастродуоденальных G-клеток и нормальное количество D-клеток, кислотная гиперпродукция, в крови – гиперпепсиногенемия, гипергастринемия, гипергистаминемия, соматостатинемия. У больных ЯБДК, неассоциированной с НР, преобладали нормальное количество гастродуоденальных G-клеток, дефицит пилорических D-клеток и нормальное количество D-клеток в ДК; кислотная нормопродукция, в крови – нормопепсиногенемия, нормогастринемия, нормогистаминемия и гипосоматостатиинемия.

Результаты исследования показателей клеточного и гуморального иммунитета у 28 больных ЯБДК представлены в таблице 5.

Таблица 5
Результаты изучения иммунологических показателей у больных

Параметры	Контроль n = 10	ЯБДК, НР+++ n = 16	ЯБДК, НР- n = 12
Т-лимфоциты			
абс. число в 1 мкл	1301,20±148,20	1000,90±54,8*	1388,4±167,3
отн. число, %	56,0	58,0	61,0

В-лимфоциты			
абс. число в 1 мкл	201,50±32,60	110,40±15,30*	289,50±47,20
отн. число, %	12,0	7,0	12,0
CD4: абс. число в 1 мкл	460,50±38,10	350,10±22,00*	508,30±68,90
отн. число, %	48,0	41,0	50,0
CD8: абс. число в 1 мкл	282,60±22,40	270,30±33,00	312,80±42,80
отн. число, %	24,0	25,0	23,0
IgA, г/л	1,76±0,28	2,00±0,08	2,27±0,37
IgM, г/л	0,83±0,14	2,00±0,28*	1,59±0,24*
IgG, г/л	14,26±2,22	19,00±1,81*	15,09±0,90**

Примечание: *достоверное различие у больных по сравнению с контролем, **между группами ($P < 0,05$).

Как следует из таблицы 5, что у больных ЯБДК, ассоциированной с НР, преобладали снижение количества Т- и В-лимфоцитов, абсолютного количества CD4+ - лимфоцитов, повышенный уровень IgG в крови. У больных ЯБДК, неассоциированной с НР, преобладали нормальное количество Т-, В- и CD4+ - лимфоцитов, нормальный уровень IgG в крови.

Таким образом, наличие НР –инфекции СОЖ приводит к снижению абсолютного и относительного числа Т- и В-лимфоцитов, CD4+ - лимфоцитов и повышению уровня IgG в крови, наоборот отсутствия НР-инфекции в СОЖ – к нормализации вышеуказанных показателей.

В клиническом плане у больных с тремя формами ЯБ (ЯБЖ, ЯБСЯ, ЯБДК), ассоциированных НР, преобладали ЧРТ с симптомным началом обострения в виде умеренных и сильных болей в животе. Следует отметить, что у 13% пациентов ХГ, ассоциированных с НР, встречались аналогичное течение и симптомы. В тоже время у пациентов с тремя формами ЯБ, неассоциированных с НР, фиксировалось преобладание РРТ заболевания с малосимптомным началом обострения в виде слабых по интенсивности болей в животе, диспепсических и кишечных симптомов. Также у 8% больных ХГ, неассоциированных с НР, отмечались аналогичное течение заболевания с невыраженными симптомами.

Таким образом, полученные результаты исследований показали, что присутствие НР - инфекции в СОЖ у больных ХГ и ЯБ с различной локализацией язв (ЯБЖ, ЯБСЯ, ЯБДК) фиксируются сходства и различия по соотношению «агрессивных» и «защитных» факторов и клиническому течению. В тоже время отсутствие НР - инфекции в СОЖ также обнаруживаются сходства и различия по соотношению «агрессивных» и «защитных» факторов и клиническому течению. Однако клинически, аналогичные симптомы встречаются у 13% больных ХГ, ассоциированных с НР, и у 8% пациентов с ХГ, неассоциированных с НР. Ряд авторов

включали этих больных ХГ в группу риска по возникновению ЯБ (Гребенев А.Л., Шептулин А.А., 1989)

К числу важных факторов у больных ХГ относится установление обратной корреляции между персистенцией НР - и герпетической инфекцией в СОЖ: при увеличении степени обсемененности НР количество клеток, содержащих герпесвирусную инфекцию, уменьшалось, при снижении обсемененности НР число клеток, содержащих герпесвирусы, увеличивалось.

Другим важным фактором у больных ЯБ является установление корреляции между персистенцией НР - инфекции СОЖ и дефицитом показателей клеточного иммунитета: при повышении степени обсемененности НР абсолютное и относительное число Т- и В, CD4+ – лимфоцитов, снижалось (за счет Т-хелперов с усилением активности Т-супрессоров), уровень IgG увеличивался; но при отсутствии НР – инфекции в СОЖ абсолютное и относительное число Т- и В –лимфоцитов и уровень IgG нормализовались. Обнаруженный иммунодефицит клеточного и дисбаланс гуморального иммунитета у больных ЯБДК, ассоциированного с НР, может способствовать прогрессированию течения ЯБ.

3. Клиническая оценка схем эрадикационного и противоязвенного лечения основных форм ЯБ (ЯБЖ, ЯБДК) в зависимости от наличия или отсутствия НР – инфекции в СОЖ.

А). Эрадикационное лечение получали 396 пациентов ЯБ, из них 320 больных имели ЯБДК (297 человека) и ЯБЖ (23 человека), ассоциированные с НР; 50 пациентов – ЯБДК, не ассоциированную с НР и 26 больных - ТГДЯ.

Полученные результаты исследований различных схем эрадикационной терапии у больных ЯБ с различной локализации язв (ЯБЖ, ЯБДК) представлены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты исследований схем эрадикационного лечения больных

№	Группы болезней	П	Схемы лечения	Сроки лечения	Частота эрадикации	Побочные действия
1	ЯБЖ с НР	23	О+К+А	10 дней	87%	21%
2	ЯБДК с НР	30	О+К+М	10 дней	60%	17%
3	ЯБДК с НР	32	О+К+А	10 дней	97%	30%
	(+)	15	О+К+А	5 дней	100%	
	(++)	10	О+К+А	7 дней	90%	
	(+++)	5	О+К+А	10 дней	100%	
4	ЯБДК с НР	32	О+К+Ф	10 дней	93%	22%
5	ЯБДК с НР	25	О+К+Т	10 дней	88%	40%

7	ЯБДК с НР	23	О+А - О+К	10 дней	83%	30%
8	ЯБДК с НР	30	О+В+А	10 дней	90%	20%
9	ЯБДК с НР	30	О+Л+А	10 дней	80%	30%
10	ЯБДК с НР:	45	О+К+А	10 дней	87%	20%
	осложненное	15	О+К+А	10 дней +О		
	неосложненное	30	О+К+А	10 дней		
11	ЯБДК с НР	30	О+К+А	10 дней	87%	20%
12	ЯБДК с НР	20	П+Д+А	10 дней	90%	15%

Как следует из таблицы 6, что у больных ЯБ с разной локализацией язв (ЯБЖ, ЯБДК) для эрадикации НР наиболее эффективными являются следующие комбинации препаратов (О+К+А, О+К+Ф, О+К+Т, О+В+А, О+Л+В и О+А-К+М), причем эффективность лечения составила: 87% (ЯБЖ), 80% (О+К+А), 94% (О+К+Ф), 88% (О+К+Т), 90% (О+В+А), 80% (О+Л+В) и 83% (О+А+К+М) в последовательной терапии, эффективность эрадикации для комбинации (О+К+М) составила 60%. что исключает ее из лечения. Эффективность эрадикации повышается до 97% в схеме (О+К+А), где доза «К» подбирается в зависимости от степени обсемененности НР (+, ++, +++), и продолжительности лечения (5 дней, 7 дней и 10 дней).

В рекомендациях, в основном, Маастрихт III-V (2005, 2010, 2015) представлены 2 особых положения:

- у больных с неосложненной формой ЯБДК всё лечение может ограничиться эрадикацией. При ЯБЖ и осложненной ЯБДК показано продолжение приема ИПП;
- у больных пожилого и старческого возраста при проведении эрадикации могут использоваться меньшие дозы антибактериальных препаратов.

С практических позиций были исследованы подходы в диагностике и лечении Маастрихтских особых положений у больных ЯБДК, ассоциированных с НР. Как следует из полученных результатов исследования, больным с ЯБДК, ассоциированной с НР, эрадикация первой линии эффективна в комбинации (О+К+А), если неосложненное течение ЯБ, то прием «О» назначается на период эрадикации, если осложненное течение ЯБ, то «О» назначается до полного рубцевания язв. У пожилых и старых пациентов с ЯБДК, ассоциированной с НР, эрадикация препаратами первой линии эффективно в половинных дозах антибиотиков для комбинации препаратов из (О+К+А) и (П+Д+А), что составляет 87% и 90%, соответственно.

Б). Противоязвенное лечение получали 76 больных ЯБДК, неассоциированных с НР (50 человек) и ТГДЯ (26 человек)

Больные ЯБДК, неассоциированных с НР разделены на 2-е группы в зависимости от уровня эндоскопической рН-метрии: одни с гипо-и-

нормоацидностью (20 чел.), а другие – с гиперацидностью (30 чел). Как показали исследования, что в лечении больных ЯБДК, неассоциированных с НР, выбор противоязвенного препарата (омепразол и/или висмут трикалия дицитрат) для моно- или комбинированной терапии зависит от исходного уровня КП: при гипо- и нормоацидности лечение комбинированное – омепразолом в дозе 20 мг/сутки и висмутом трикалия дицитрат; при гиперацидности – монотерапия омепразолом в дозе 40 мг/сутки.

Обследованы 26 больных ЯБ, ассоциированные и неассоциированные с НР, с разной локализацией язв (ТЖ –9 чел., ПЖ –15 чел., ДК –2 чел.), имевшие ТГДЯ. Диагноз ТГДЯ был поставлен на основании длительного лечения больных блокаторами секреции и гастропротекторами (О+В) –18 чел; (Р или К+В) – 8 чел. без рубцевания язв в средние сроки. Больным было проведено иммуноморфологическое исследование. Установлено наличие герпетических вирусов (ЦМВ, реже ВРГ 1 и 2 типов, ВЭБ) и добавлено в лечение антивирусный препарат «Панавир» внутривенно по 5 мл 0,004% раствора через день в течение 10 дней.

Полученные результаты исследований терапии антивирусным препаратом больных ТГДЯ представлены в таблице 7.

Таблица 7

Результаты изменения числа стромальных клеток, содержащих ЦМВ, при лечении больных

Типы ХГ при ТГДЯ	ЦМВ			
	ТЖ		ПЖ	
	n	M±m	n	M±m
ХГ-ассоциир. НР (до лечения)	16	36,1±5,6	16	29,6±8,8
ХГ-ассоциир. НР (после лечения)	16	26,2±9,8	16	26,0±9,1
ХГ-неассоциир. НР (до лечения)	10	90,3±13,2	10	94,5±12,0
ХГ-неассоц. НР (после лечения)	10	66,8±11,5	10	59,9±12,4*

Примечание: *достоверные различия у больных по сравнению с исходным (P<0,05).

Как отмечено в таблице 7, что у пациентов добавление к комбинированной терапии еще антивирусного препарата способствует рубцеванию язв ТЖ за 2 недели, язв ПЖ и ДК – за 3-4 недели, при этом фиксировались: снижение ЦМВ - инфекции и воспаления с увеличением митотической активности СОЖ.

4. Результаты изучения морфо-функциональных показателей и клинической картины при трансформации ХГ в ЯБДК в отдаленные сроки.

У 42 из 512 больных ХГ при динамическом наблюдении в срок от 2 до 10 лет с ежегодным исследованием возникла ЯБДК: ЭГДС со взятием биопсий для верификации НР-инфекции, гастродуоденальных G- и D-клеток и проведением рН-метрии для определения КП, с помощью РИА - оценка уровня базального гастрина в крови.

Полученные результаты показали, что критериями прогноза трансформации ХГ в ЯБДК будут следующее: появление или наличие выраженного хронического и активного воспаления СОЖ, гиперплазии пилорических G - клеток с базальной гипергастринемией, кислотная гиперпродукция (при ХГ, ассоциированном с НР); наличие невыраженного хронического и активного воспаления СОЖ; дефицита числа D –клеток в ПЖ при нормогастринемии и кислотной нормопродукции (при ХГ, неассоциированном с НР).

Алгоритм диагностики и лечения больных ХГ

На основании полученных данных разработан и рекомендован к практическому применению следующий алгоритм диагностики и лечения пациентов ХГ (рис. 5)

Рис. 5 Оценка алгоритма диагностики и лечения больных ХГ



Как следует из рис. 5, алгоритм диагностики и лечения больных ХГ показывает, что при подозрении на ХГ рекомендуется проведение ЭГДС: наличие эрозий сопровождается взятием биоптатов из СОЖ на исследование НР-инфекции, затем проведение эндоскопической рН-метрии и использование гастропанели (с определением пепсиногена 1, гастрина, антител к ПК, антител к НР и соматостатина в крови). При наличии эрозий в СОЖ и НР, проводится эрадикация препаратами 1-ой линии. В дальнейшем выбор препарата (ИПП и/или денола) для моно- или комбинированной терапии зависит от исходного уровня КП: при гипо- и нормоацидности, гипосоматостатинемии лечение комбинированное – омепразолом в дозе 20 мг/сутки и денол в дозе 480 мг/сутки; при

гиперацидности, гиперпепсиногемии 1, гипергастринемии – монотерапия омепразолом в дозе 40 мг/сутки. Терапия длится до рубцевания эрозий. Больным с «агрессивным» течением ХГ показаны сезонные курсы противоязвенного лечения с использованием ИПП или комбинации ИПП и денола в указанных дозах.

5. Изучение трансформации клинической картины и течения ЯБ с различной локализации язв (ЯБЖ, ЯБДК) после проведенной успешной эрадикации в отдаленный период (в срок от 5 до 11 лет).

После проведенной успешной эрадикации у 120 из 320 больных ЯБ (ЯБЖ – 20 человек, ЯБДК – 100 человек) проводилось ежегодное наблюдение в срок от 5 до 11 лет с включением: ЭГДС с биопсиями для оценки состояния и установления обсемененности НР -инфекции в СОЖ (морфологическим с окраской по Гимза без дифференцировки и БУТ), клиническое состояние пациентов.

Полученные результаты исследований 5-летнего наблюдения за течением ЯБЖ после успешной эрадикации представлены в таблице 8.

Таблица 8

Результаты исследования 5-летнего наблюдения за течением ЯБЖ

Показатели	Исходно		1 год		2 год		3 год		4 год		5 лет		Итого:	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ремиссия	0	0	17	85	14	70	13	65	11	55	8	40	8	40
Рецидив: язва +эрозии	20	100	1	5	1	5	0	0	0	0	1	5	3	15
			+эрозия5	+эрозия1	+эрозия1		+эрозия0	+эрозия0	+эрозия0	+эрозия0	+эрозия0	+эрозия2		
Эрозии Ж	0	0	2	10	2	10	1	5	2	10	2	10	9	45
Осложнения	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Симптомное	13	65	1	5	1	5	0	0	0	0	0	0	2	10*
Малосимп-е	7	35	2	10	2	10	0	0	1	5	3	15	8	40
Бессимпт-ое	0	0	0	0	0	0	1	5	1	5	0	0	2	10
Наличие НР	20	100	2	10	4	20	6	30	7	35	9	45	9	45

Примечание: *результаты достоверны по сравнению с исходным (P<0,05).

Как следует из таблицы 8, что за 5-летний период наблюдения у больных ЯБЖ после проведенной успешной эрадикации НР -инфекции выявлены рецидивы заболевания: по клиническим проявлениям – в 50% случаев, по эндоскопическим данным – в 60% случаев (из них 15% – язва и 45% – эрозии желудка). Рецидив ЯБЖ сопровождался изменением клинического течения: у 83% больных он стал малосимптомным и бессимптомным. Рецидив НР - инфекции зафиксирован у 45% больных

(из них в 15% - при язве желудка и в 30% - при эрозиях желудка), причем у оставшихся 15% больных причиной эрозий желудка явился прием НПВС.

Полученные результаты исследований 11-летнего наблюдения за течением ЯБДК после успешной эрадикации представлены в таблице 9.

Таблица 9

Результаты исследования 11-летнего наблюдения за течением ЯБДК

Показатели	Исх-но	Ч/з 1 г.	Ч/з 3 г.	Ч/з 5 г.	Ч/з 7 г.	Ч/з 9 г.	Ч/з 11г.	Всего
Ремиссия, %	0	95	87	79	75	72	70	70
Рецидив: язва ДК + эрозии ДК, %	100 + 12	2 0	8 0	12 0	14 0	15 0	16 0	16 0
Рецидив:эрозии%	3	3	5	9	11	13	14	14
Осложнения, %	10	0	0	0	0	0	2	2
Симптомное, %	76	2	3	0	0	0	0	3*
Малосимпт.-ое,%	22	11	31	40	44	45	46	46*
Бессимптомное%	2	0	0	0	0	0	0	0
Наличие НР, %	100	7	21	27	34	42	45	45

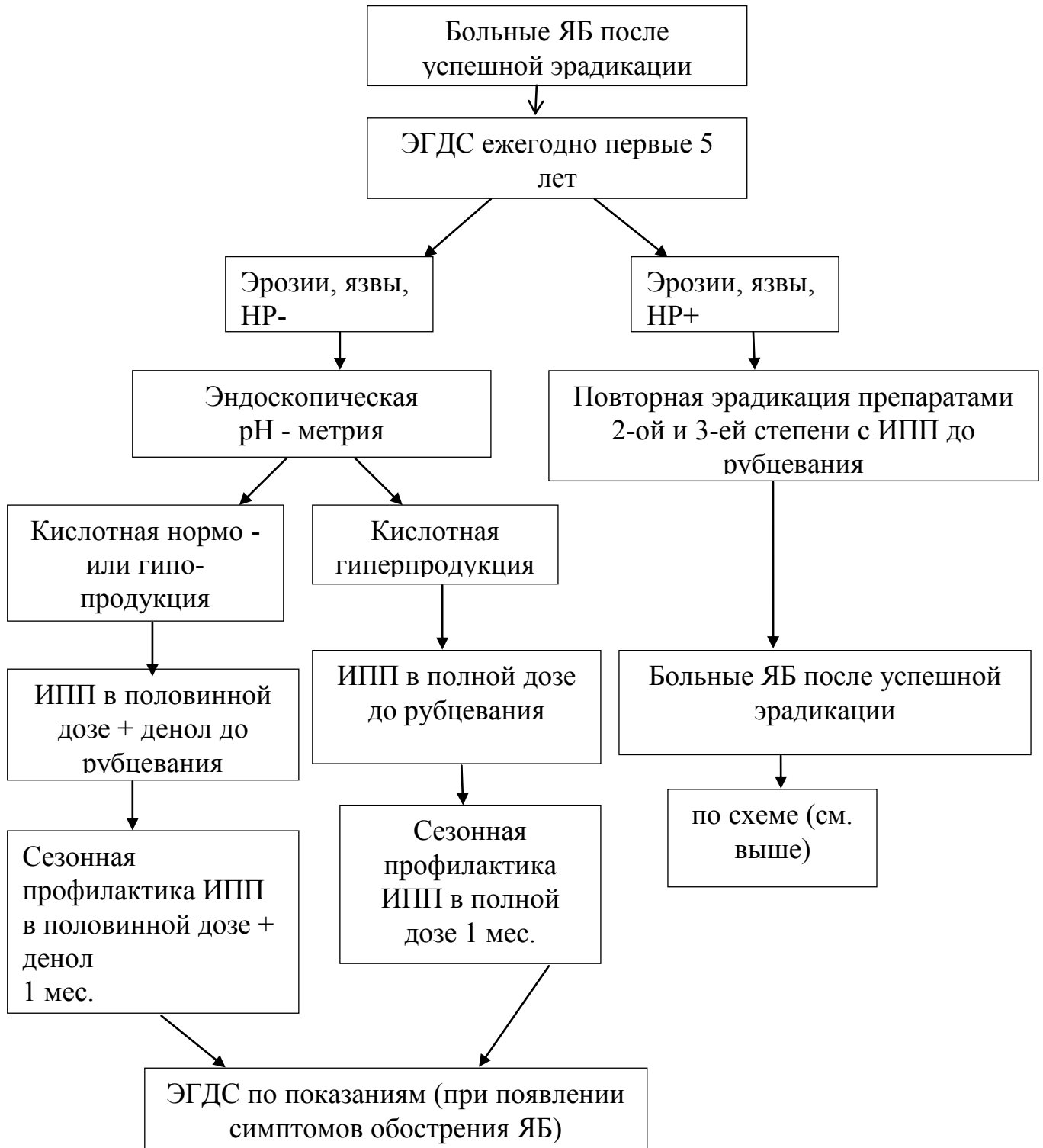
Примечание: *результаты достоверны по сравнению с исходным ($P < 0,05$).

Согласно таблице 9, за 11-летний период наблюдения у больных ЯБДК после проведенной успешной эрадикации НР - инфекции выявлены рецидивы заболевания: по клиническим проявлениям – в 49% случаев, по эндоскопическим данным – в 30% (из них 16% – язва и 14% – эрозии ДК). Рецидив язв ДК сопровождался изменением типа течения: у 82% больных он стал редко рецидивирующим. Снижалось также количество осложнений (кровотечение зафиксировано у 2% больных). Рецидив НР - инфекции зафиксирован у 45% больных, из них в 60% случаев – в первые пять лет.

Ведение больных ЯБДК после проведенной успешной эрадикационной терапии.

На основании полученных данных в ходе исследования разработан и рекомендован следующий алгоритм ведения пациентов ЯБ после успешной эрадикации. (рис.6).

Рис. 6 Оценка алгоритма диагностики и ведения больных



Как следует из рис.6, что больные ЯБ, ассоциированной с НР, после успешной эрадикации подлежат динамическому наблюдению ЭГДС ежегодно первые 5 лет: в случае обнаружения эрозивно-язвенных изменений и НР - инфекции СОЖ в ДК целесообразно проведение повторной эрадикации препаратами второй или третьей линий – при успешной эрадикации дальнейшая тактика по схеме (см. ниже); при наличии эрозивно-язвенных изменений СОЖ в ДК и отрицательном

тестировании на НР- инфекции определить эндоскопической рН - метрии показатели КП и в зависимости от уровня КП будет определяться выбор препаратов: при гипо- и нормоацидности лечение комбинированное – омепразолом в дозе 20 мг/сутки и де-нол в дозе 480 мг/сутки – монотерапия омепразолом в дозе 40 мг/сутки до рубцевания, затем профилактика ИПП или комбинация ИПП с де-нолом в указанных дозах сроком на один месяц в периоды ожидаемого сезонного обострения. В последующем ЭГДС должна проводиться по показаниям (при появлении симптомов обострения ЯБ).

Заключение

Успешное эрадикационное лечение благоприятно влияет на дальнейшее течение ЯБ: изменяется клиническое течение язвенной болезни, снижается выраженность болевой симптоматики, изменяется тип течения, который становится преимущественно редко-рецидивирующим; уменьшается количество осложнений. За срок от 5 до 11-летнего периода наблюдения клинические проявления ЯБ и реинфекции НР рецидивировали у половины больных, а эндоскопический субстрат обострения был выявлен у 30% больных (при ЯБДК) и у 60% пациентов (при ЯБЖ), соответственно. У основной части больных рецидивы клинических проявлений, эндоскопического субстрата обострения и НР выявлялись в первые пять лет наблюдения. Рецидив ЯБ был сопряжен с возвратом НР-инфекции в большинстве случаев. Морфологическое исследование СОЖ установило, что успешная эрадикация НР-инфекции при ЯБ приводит к снижению активного и хронического воспаления.

Проведенное исследование показало необходимость динамического эндоскопического наблюдения за больными после эрадикации и обязательным тестированием на НР при обнаружении морфологического субстрата обострения, в связи с чем был разработан дифференциальный подход к лечению больных в зависимости от наличия клинических проявлений, эндоскопических данных, субстрата обострения в виде эрозий и/или язв и реинфекции НР. Также данное исследование диктует необходимость разработки мер, направленных на предупреждение реинфекции НР.

ВЫВОДЫ:

1. В популяции больных ХГ (у 70,7% – ХГ, ассоциированный с НР, и у 29,3% – ХГ, неассоциированный с НР). При рассмотрении этиопатогенеза ХГ установлено, что 16,9% больных страдает аутоиммунным ХГ тела; 35% пациентов – антральным ХГ, ассоциированным с НР; 34% больных – хроническим пангастритом и 14,1% пациентов – антральным ХГ, неассоциированным с НР.

2. Больные ХГ, ассоциированным с персистенцией НР, имеют слабую степень обсемененности НР и воспаления в ТЖ – 74%; умеренную и выраженную степени обсемененности НР и воспаления в ПЖ – 81%;

увеличение числа дуоденальных G-клеток при нормальном количестве гастродуоденальных D-клеток. Больные ХГ, неассоциированным с персистенцией НР, имеют преобладание слабого и умеренного воспаления в СОЖ; нормального числа гастродуоденальных G-клеток при относительном дефиците пилорических D-клеток.

3. У больных основными типами ХГ в стромальных и реже эпителиальных клетках СОЖ иммуногистохимическим методом установлена цитомегаловирусная инфекция в 100% случаев, сочетание цитомегаловируса и вируса Эпштейн-Барра – в 72%, сочетание цитомегаловируса, Эпштейн-Барра и вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов – в 50%.

4. У пациентов установлена обратная корреляция между персистенцией НР-инфекцией и герпесвирусами: при увеличении степени обсемененности НР в СОЖ количество клеток, содержащих герпесвирусную инфекцию, уменьшалось, при снижении обсемененности НР число клеток, содержащих герпесвирусы – увеличивалось.

5. У больных ЯБЖ, ассоциированной с НР, отмечено преобладание слабой обсемененности НР и воспаления в ТЖ; умеренная и выраженная обсемененность НР и воспаления в ПЖ, гиперплазия G- и D-клеток в ДК; кислотная гипопродукция, в крови – гипергистаминемия и нормосоматостатинемия. У больных ЯБЖ, неассоциированной с НР, преобладали слабое воспаление в СОЖ, гиперплазия G-клеток и нормальное количество D-клеток в ДК, кислотная нормопродукция, в крови – нормогистаминемия с гипосоматостатинемией.

6. Больные ЯБСЯ, ассоциированной с НР, преобладала слабая обсемененность НР и воспаление в ТЖ; умеренная и выраженная обсемененности НР и воспаление в ПЖ, гиперплазия G-клеток и нормальное количество D-клеток в ПЖ и ДК, в крови – гиперпепсиногенемия 1, гипергистаминемия, нормосеротонинемия и нормосоматостатинемия. У больных ЯБСЯ, неассоциированной с НР, отмечено преобладание слабого воспаления в СОЖ, нормальное количество G-клеток и дефицит D-клеток в ПЖ, гиперплазия G- и D-клеток в ДК, в крови – нормопепсиногенемия 1, нормогистаминемия, гиперсеротонинемия и гипосоматостатинемия.

7. У больных ЯБДК, ассоциированной с НР, преобладали слабая обсемененность НР и воспаление в ТЖ; умеренная и выраженная обсемененности НР и воспаление в ПЖ, гиперплазия гастродуоденальных G-клеток и нормальное количество D-клеток, кислотная гиперпродукция, в крови – гиперпепсиногенемия, гипергастринемия, гипергистаминемия, соматостатинемия, снижение количества T- и B-лимфоцитов, абсолютного количества CD4+-лимфоцитов, повышенный уровень IgG. У больных ЯБДК, неассоциированной с НР, преобладали умеренное и выраженное воспаление в СОЖ, нормальное количество

гастродуоденальных G-клеток, дефицит пилорических D-клеток и нормальное количество D-клеток в ДК; кислотная нормопродукция, в крови – нормопепсиногенемия 1, нормогастринемия, нормогистаминемия и гипосоматостатинемия, нормальное количество Т-, В- и CD4+ - лимфоцитов, нормальный уровень IgG.

8. Клинически: у больных ЯБ с различной локализацией язв (ЯБЖ, ЯБСЯ, ЯБДК), ассоциированной с НР, преобладали ЧРТ с симптомным началом обострения, как правило, весной (для ЯБЖ), зимой и весной (для ЯБДК), отягощенная наследственность по ЯБ, множественные язвы, осложненное частым кровотечением, частый ДГР (ЯБЖ-75%, ЯБСЯ-89%) и умеренный ДГР (ЯБДК-36%). Для пациентов с разными формами ЯБ (ЯБЖ, ЯБСЯ, ЯБДК), неассоциированные с НР, характерны РРТ с малосимптомным и бессимптомным началом обострения и, как правило, летом и зимой (для ЯБЖ), зимой (для ЯБСЯ), одиночные язвы, частый и умеренный ДГР (ЯБЖ -83% и ЯБСЯ-62%), редкий ДГР (ЯБДК – 13%).

9. В алгоритм наблюдения и лечения больных ХГ должно входить: взятие биоптатов из желудка при эндоскопии и/или использование гастропанели крови (с определением пепсиногена 1, гастрин, антител к ПК и НР). Больным с «агрессивным» течением ХГ показаны сезонные курсы противоязвенного лечения с использованием блокаторов секреции.

10. Больным ЯБ с различной локализацией язв (ЯБЖ, ЯБДК), ассоциированной с НР, показано эрадикация первой линии (О+К+А), (О+К+Ф), (О+К+Т), (О+В+А), (О+Л+В) и (О+А-К+М). Эффективность лечения составила: 87% (О+К+А-ЯБЖ), 80% (О+К+А), 94% (О+К+Ф), 88% (О+К+Т), 90% (О+В+А), 80% (О+Л+В) и 83% (О+А-К+М). Эффективность эрадикации для комбинации препаратов (О+К+М) составила 60%. Эффективность эрадикации повышается до 97% в схеме (О+К+А), где доза (К) подбирается в зависимости от степени обсемененности НР (+, ++, +++), и продолжительности лечения (5, 7 и 10 дней). У больных ЯБДК, ассоциированной с НР, эрадикация первой линии эффективно в комбинации препаратов (О+К+А): если неосложненное течение, то прием О назначается на период эрадикации; если осложненное течение, то О назначается до полного рубцевания язв. У пожилых и старых больных ЯБДК, ассоциированной с НР, эрадикация первой линии эффективно в половинных дозах антибиотиков для комбинации препаратов из (О+К+А) и (П+Д+А), что составляет 87% и 90%, соответственно.

11. У пациентов с ТГДЯ добавление к терапии из блокаторов секреции и гастропротекторов и противовирусного препарата способствует ускорению рубцевания язв ТЖ за 2 недели, язв ПЖ и ДК – за 3-4 недели, при этом фиксировались: снижение вирусной нагрузки (в основном, ЦМВ - инфекции) и воспаления с увеличением митотической активности СОЖ.

12. За 5-летний период наблюдения за больными ЯБЖ после успешной эрадикации НР выявлены рецидивы заболевания: по клиническим проявлениям – в 50% случаев, по эндоскопическим – в 60% (из них 15% – язва и 45% – эрозии желудка). Рецидив ЯБЖ сопровождался изменением клинического течения: у 83% больных он стал малосимптомным и бессимптомным. Рецидив НР - инфекции зафиксирован у 45% больных.

13. За 11-летний период наблюдения за больными ЯБДК после успешной эрадикации НР выявлены рецидивы заболевания: по клиническим проявлениям – в 49% случаев, по эндоскопическим данным – в 30% (из них 16% – язва и 14% – эрозии ДК). Рецидив язв сопровождался изменением типа течения – у 82% больных он стал редко рецидивирующим. Снижалось также количество осложнений (кровотечение зафиксировано у 2% больных). Рецидив НР - инфекции зафиксирован у 45% больных, из них в 60% случаев – в первые 5 лет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для больных ХГ в стандарт оказания медицинской помощи необходимо включить: определение в сыворотке крови уровней пепсиногена 1, гастрин 17, уровня антител к париетальным клеткам и антител к НР для назначения адекватной дифференцированной терапии.

2. Больные ХГ, ассоциированным с НР, подлежат обязательному морфологическому тестированию, а при установлении атрофии СОЖ – проведению эрадикационного лечения.

3. Высокая степень активности и интенсивное прогрессирование в атрофию СОЖ у больных аутоиммунным ХГ является показанием к проведению иммуногистохимического исследования СОЖ на наличие герпетической инфекции, в случае ее обнаружения – проведение противовирусной терапии.

4. Больные ЯБ с различной локализацией язв подлежат тестированию на НР, а при положительном результате – проведению эрадикационной терапии; комбинация препаратов, их дозы и длительность лечения зависят от степени обсемененности НР, течения заболевания и возраста больных; при отрицательном результате тестирования на НР необходим выбор противоязвенного препарата (омепразол и/или висмут трикалия дицитрат) в зависимости от исходного уровня кислотной продукции.

5. Больным с ТГДЯ показано иммуногистохимическое исследование на наличие герпетической инфекции; в случае ее обнаружения – добавление в комплекс противоязвенного лечения противовирусных препаратов.

6. Больные ЯБ, ассоциированной с НР, после проведения успешной эрадикации подлежат динамическому наблюдению ЭГДС ежегодно первые 5 лет: в случае обнаружения НР – инфекции целесообразно

проведение повторной эрадикации препаратами второй или третьей линий; а при отрицательном результате тестирования на НР - инфекцию необходимо назначать лечение ИПП в стандартных дозах сроком на один месяц в периоды ожидаемого сезонного обострения. В последующем ЭГДС должна проводиться по показаниям (при проявлении симптомов обострения ЯБ).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.

1. Необходимо продолжить изучение в слизистой оболочке желудка иммуноморфологическим методом герпетических вирусов в целом и особенно в контексте обнаруженной обратной корреляции с персистенцией НР - инфекцией при разных типах и формах ХГ и ЯБ (в том числе при ТГДЯ), что позволит рассмотреть их этиологическую роль и в перспективе разработать выбор препарата, показания и противопоказания для противовирусного лечения. Эффективность противовирусного лечения при ТГДЯ подтверждает эту концепцию.

2. Необходимо дальнейшее изучение больных разными формами ЯБ, ассоциированной с НР, после проведенной успешной эрадикации в течение длительного периода наблюдения с целью определения конкретной диагностики, выбора препарата и схем при проведении повторной эрадикации в случае обнаружения НР – инфекции, а при отрицательном результате на НР - инфекцию необходимо исследовать морфологические изменения слизистой оболочки, показатели кислотной продукции и серологические исследования с определением противоязвенных препаратов, их доз, сроков и сезонности курсов лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Володин Д.В. Является ли эрадикация *Helicobacter pylori* достаточной для заживления язв двенадцатиперстной кишки? (Результаты открытого рандомизированного контролируемого проспективного исследования). / Пасечников В.Д., Минушкин О.Н., Алексеенко С.А., Котелевец С.М., Мостовов А.Н., Чуков С.З., Масловский Л.В., Зверков И.В. //Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2004. - №5. - С. 27-30.

2. Володин Д.В. Роль изучения антител класса IgG к *Helicobacter pylori* (НР) в оценке диагностики язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированной с НР. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Леонов В.М., Иванова О.И., Никушкин Е.В. //Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2005. - № . - С. 69-70.

3. Володин Д.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, не ассоциированная с *Helicobacter pylori*: клинико-патогенетические особенности, схемы лечения. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Иванова О.И., Шулешова А.Г. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. - №5, Приложение №28. - С. 19 - 20.

4. Володин Д.В. Значимость диагностики антител класса IgG к *Helicobacter pylori* (HP) в крови при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с HP. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Иванова О.И., Шулешова А.Г. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. - №5, Приложение №28. - С. 19.

5. Володин Д.В. Возраст и эрадикационное лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Иванова О.И., Шулешова А.Г., Бурдина Е.Г. // Терапевтический архив. - 2007, №2. - С. 22-26.

6. Володин Д.В. Хронический гастрит: понятие, типирование, особенности течения и исходы. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Топчий Т.Б. //Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2007. - №2. - С. 19-22.

7. Володин Д.В. Язвенная болезнь: представление, фармакотерапевтические подходы, диспансерное наблюдение. / Зверков И.В., Минушкин О.Н. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2007. - №2. - С. 23- 26.

8. Володин Д.В. Место ранисана-75 в купировании болей и симптомов желудочной диспепсии. / Зверков И.В., Аникина Н.Ю., Топчий Т.Б., Минушкин О.Н. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2007. - №5, приложение №30. - С. 22.

9. Володин Д.В. Роль антихеликобактерной терапии в профилактике язвенных гастродуоденальных кровотечений. / Иванова Е.В., Минушкин О.Н. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2007. - №5, приложение №30. - С. 24.

10. Володин Д.В. Эрадикационное лечение с нормазой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Иванова Е.В., Сафронов А.М., Осин В.Л. //Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2007. - №5. - С. 32-36.

11. Володин Д.В. Эффективность препарата “Пилобакт АМ” в эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Иванова О.И., Шулешова А.Г. //Врач. - 2008, №5. - С. 67-69.

12. Володин Д.В. Хронический гастрит: вопросы диагностики и течения. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Топчий Т.Б. //Материалы X Международного Славяно-Балтийского научного форума “Санкт-

Петербург-Гастро-2008". - ГАСТРОэнтерология Санкт-Петербурга. -2008, №2-3. - С. М78.

13. Володин Д.В. Оценка эффективности препарата Панавир в терапии язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. / Зверков И.В., Балыкина В.В., Литвин А.А., Минушкин О.Н. //Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. - 2008, №2. - С. 10 - 12.

14. Володин Д.В. Комбинированная эрадикационная терапия при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Шиндина Т.С., Сафронов А.М., Чеботарева А.М. //Врач. - 2008, №9. - С. 55-58.

15. Володин Д.В. Аутоиммунный хронический гастрит и язвенная болезнь: особенности диагностики и течения заболеваний. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Шиндина Т.С., Сафронов А.М. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009 - №2, приложение №1. - С. 85-86

16. Володин Д.В. Рациональная фармакотерапия хронического гастрита. / Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Зверков И.В., Топчий Т.Б., Шулешова А.Г. //Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. - 2009, №1. - С. 6-12.

17. Володин Д.В. Эффективность и место препарата Панавир в лечении язвенной болезни. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Балыкина В.В., Литвин А.А. //Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. - 2009, №2. - С. 6-9.

18. Володин Д.В. Эффективность комбинации препаратов ("Пилобакт АМ") в эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. / Зверков И.В., Балыкина В.В., Шулешова А.Г., Минушкин О.Н. //Диагностика и лечение болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины. М: 2009, - С. 19-25.

19. Володин Д.В. Отдаленные результаты успешной эрадикационной терапии больных, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР. / Осокина А.П., Минушкин О.Н., Зверков И.В., Шулешова А.Г. //Материалы научно-практической конференции, посвященной 75-летию ФГУ «Клинический санаторий Барвиха УД Президента РФ. – М: 2010. – С. 126-127.

20. Володин Д.В. Особенности комплексной терапии труднорубцующихся гастродуоденальных язв. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Балыкина В.В., Шулешова А.Г. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2010, №2. – С. 90-92.

21. Володин Д.В. Отдаленные результаты эрадикационной терапии больных, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР. / Осокина А.П., Минушкин О.Н., Зверков И.В., Шулешова А.Г. //Материалы научно-практической конференции,

посвященные 75-летию ФГУ «Клинический санаторий Барвиха» УД Президента РФ. – М: 2010. – С. 61-62.

22. Володин Д.В. Отдаленные результаты успешной эрадикационной терапии больных, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР инфекцией. / Осокина А.П., Минушкин О.Н., Зверков И.В., Шулешова А.Г. //Материалы 16-ой Российской гастроэнтерологической недели. – Российский журнал гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. - 2010. - №5, приложение №36. – С. 46.

23. Володин Д.В. Особенности лечения язвенной болезни пожилых и старых. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Иванова О.И., Шулешова А.Г., Бурдина Е.Г., Шиндина Т.С. // Материалы научно-практической конференции «Диагностика и лечение болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины». – М: издат-во «ИНФОРМ ПРАВО». – 15 сентября 2010. – С. 7-16.

24. Володин Д.В. Особенности комплексной терапии трудно рубцующихся гастродуоденальных язв. / Зверков И.В., Балыкина В.В., Минушкин О.Н. // Материалы научно-практической конференции «Диагностика и лечение болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины». – М: издат-во «ИНФОРМ ПРАВО». – 15 сентября 2010. – С. 17-24.

25. Володин Д.В. Морфофункциональные исследования больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, ассоциированной и неассоциированной с *Helicobacter pylori*. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Шиндина Т.С. //Материалы XIII Международного Славяно-Балтийского научного форума “Санкт-Петербург-Гастро-2011”. - ГАСТРОэнтерология Санкт-Петербурга. - 2011, №2-3. - С. М59.

26. Володин Д.В. Оценка эффективности лечения больных ЯБДК с использованием разных эрадикационных схем за 11-летний период. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Шулешова А.Г. // Материалы XIII Международного Славяно-Балтийского научного форума “Санкт-Петербург-Гастро-2011”. - ГАСТРОэнтерология Санкт-Петербурга. - 2011, №2-3. - С. М59.

27. Володин Д.В. Симптоматические эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у пациентов поликлиники. / Петрова Л.А., Никифоров П.А. //Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011, №3. – С. 19-21.

28. Володин Д.В. Особенности комбинированной эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки пожилого и старческого возраста. / Зверков И.В., Балыкина В.В., Сафронов А.М., Иванова О.И., Минушкин О.Н. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011, №3. – С. 32-34.

29. Володин Д.В. Изучение клинических проявлений и морфофункциональных изменений у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной и неассоциированной с *Helicobacter pylori*. / Шиндина Т.С., Минушкин О.Н., Зверков И.В., Осокина А.П., Иванова О.И. //Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011, №3. – С. 35-37.

30. Володин Д.В. Клеточный и гуморальный иммунитет при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной и неассоциированной с *Helicobacter pylori*. / Зверков И.В., Шулешова А.Г., Шиндина Т.С., Минушкин О.Н. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011, №3. – С. 38-40.

31. Володин Д.В. Антациды в профилактике обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения. / Балыкина В.В., Иванова О.И., Шиндина Т.С., Минушкин О.Н. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011, №3. – С. 40-43.

32. Володин Д.В. Клинико-эндоскопические особенности течения аутоиммунного хронического гастрита, ассоциированного и неассоциированного с НР-инфекцией. Результаты 5-ти летнего наблюдения. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Топчий Т.Б., Шулешова А.Г. // Материалы XIV Международного Славяно-Балтийского научного форума “Санкт-Петербург-Гастро-2012”. - ГАСТРОэнтерология Санкт-Петербурга. - 2012, №2-3. - С. М60.

33. Володин Д.В. Персистенция герпетических вирусов в слизистой оболочке желудка и хронический аутоиммунный гастрит. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Топчий Т.Б. // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии (Василенковские чтения)». – М: издательство ООО «Форте Принт», 6 декабря 2012. – С. 47-52.

34. Володин Д.В. Клинико-морфологическая характеристика язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, не ассоциированная с *Helicobacter pylori*. / Шиндина Т.С., Зверков И.В., Бурдина Е.Г., Осокина А.П., Тугова Ю.Е., Минушкин О.Н. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2012, №1. – С. 49-53.

35. Володин Д.В. Хронический гастрит, клинико-морфологические формы, особенности течения, диагностика. / Топчий Т.Б., Зверков И.В., Минушкин О.Н. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2012, №2. – С. 47-51.

36. Володин Д.В. Новые подходы в лечении язвенной болезни. / Зверков И.В., Топчий Т.Б., Минушкин О.Н. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014, №12, выпуск 102. – С. 46.

37. Володин Д.В. Новые подходы в лечении язвенной болезни. / Зверков И.В., Топчий Т.Б., Минушкин О.Н. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014, № 2, выпуск 102. – С. 46.

38. Володин Д.В. Фармакотерапевтический подход в лечении трудно рубцующихся гастродуоденальных язв. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Топчий Т.Б. // Доктор.Ру. – 2014, №3 (91). – С. 103-105.

39. Володин Д.В. Место противовирусных препаратов в лечении язвенной болезни (ЯБ). / Зверков И.В., Топчий Т.Б., Минушкин О.Н. // ГАСТРОЭнтерология Санкт-Петербурга. – 2015, №2. – С. 30.

40. Володин Д.В. Клинико - эндоскопические особенности течения типов хронического гастрита (ХГ) в зависимости от возраста. / Топчий Т.Б., Зверков И.В., Минушкин О.Н. // ГАСТРОЭнтерология Санкт-Петербурга - 2015, №2.– С. 30.

41. Володин Д.В. Оценка эффективности новой комбинации препаратов в эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Иванова О.И. // Медицинский совет (гастроэнтерология). – 2015, №13. – С. 46-49.

42. Хронический гастрит (представление, диагностика, лечение). Под редакцией Минушкина О.Н, Максимова В.А. Коллектив авторов: Зверков И.В, Бурдина Е.Г, Масловский Л.В, Шулешова А.Г, Володин Д.В. и другие. //Методическое пособие. – М: издательство «Адамант». – 2010 – 31 С.

43. Володин Д.В. Язвенная болезнь: представление, этиология, патогенез, методы диагностики и лечение (второе издание). / Зверков И.В., Минушкин О.Н. //Учебно-методическое пособие для врачей и курсантов циклов усовершенствования врачей. - М: издательство “Студия Графика”- 2015. - 28 С.

Список сокращений

- ТЖ – тело желудка
 ПЖ – пилорический отдел желудка
 ДК – двенадцатиперстная кишка
 ХГ – хронический гастрит
 ХНГ – хронический неатрофический гастрит
 ХАГ – хронический атрофический гастрит
 КМ – кишечная метаплазия
 ПМ – пилорическая метаплазия фундальных желез
 СОЖ – слизистая оболочка желудка
 НР – *Helicobacter pylori*
 БУТ – быстрый уреазный тест
 КП – кислотная продукция
 ИПП – ингибиторы «протонной помпы»
 ПГИ – пепсиноген 1
 ПГ E2 – простагландин E2
 ЯБ – язвенная болезнь
 ЯБЖ – язвенная болезнь с язвой в теле желудка
 ЯБСЯ – язвенная болезнь с сочетанными язвами в ТЖ и в ДК
 ЯБДК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
 РРТ – редко рецидивирующий тип
 УРТ – умеренно рецидивирующий тип
 ЧРТ – часто рецидивирующий тип
 ТГДЯ – трудно рубцующиеся гастродуоденальные язвы
 G-клетки – гастриновые клетки
 D-клетки – соматостатиновые клетки
 П – пантопразол
 Д – дазолик
 О – омепразол
 К – кларитромицин
 А – амоксициллин
 М – метронидазол
 Т – тинидазол
 Ф – фуразолидон
 В – вильпрофен
 АВП – активность воспалительного процесса
 ЦМВ – цитотомегаловирус
 ВПГ – вирус простого герпеса
 ВЭБ – вирус Эбштейн-Барра
 ПАП – пероксидаза-антипероксидаза
 РИА – радиоиммунный анализ
 ДГР – дуодено-гастральный рефлюкс
 ПК – париетальные клетки

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/