

Казарин Даниил Дмитриевич

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «УВИНСКАЯ» ПРИ
HELICOBACTER PYLORI–АССОЦИИРОВАННОМ ГАСТРИТЕ НА
ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

Автореферат
диссертации на соискании ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
3.1.18. Внутренние болезни

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Шкляев Алексей Евгеньевич - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России

Официальные оппоненты:

Зверков Игорь Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Курникова Ирина Алексеевна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» ноября 2022 года в 10 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО www.rmapo.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) эксперты относят к числу важнейших медико-социальных проблем нынешнего века [Гуламов А.А., 2005; Бращенко А.В., 2008; Дедов И.И., Шестакова М.В., 2019]. Это обусловлено значительной распространенностью и неуклонным ростом заболевания. Общая численность пациентов с СД 2 типа в РФ, состоящих на диспансерном учете на 01.01.2021 года, составила 4,43 млн человек, или 92,4% от общей численности больных СД [Дедов И.И., Шестакова Н.В., Викулова О.К. и др., 2021].

Состояние желудочно-кишечного тракта, особенно желудка, играет важную роль в компенсации диабета, поскольку в результате патологических изменений в желудке нарушается переваривание пищи, продвижение пищевого комка и скоординированность между действием сахароснижающих средств, что приводит к нарастанию постпрандиальной гликемии, способствует ухудшению контроля диабета и снижает приверженность пациентов к лечению [Бектаева Р.Р., 2006; Шульга Е.А., 2006; Кудабаева Х.И., 2013].

Основной причиной развития патологии желудка является бактерия *Helicobacter pylori* (НР), распространенность инфицирования которой в РФ может достигать 92% [Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др., 2021]. Больные с СД 2 типа – это группа риска по инфицированию НР в силу нарушений секреции, моторики ЖКТ, угнетения иммунитета [Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И., 2010, Polyzos S.A., Papaefthymiou A., Doulberis M et al., 2021].

Применение в схемах эрадикационной терапии антибактериальных препаратов может сопровождается явлениями медикаментозной аллергии и нарастания резистентности НР к лекарственным средствам [Correa P., Haenszel W., Cuetlo C., 1990.; Тимофеев А.В., 2011]. При одновременной сахароснижающей и антихеликобактерной терапии многократно возрастает лекарственная нагрузка и побочные эффекты препаратов суммируются. С учетом возраста пациентов, страдающих СД 2 типа, наличия у них мультиморбидности, может возникать и явление полипрагмазии [Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С., 2016].

Кроме того, стандартизированная терапия хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, не учитывает весь комплекс патологических изменений в слизистой оболочке желудка при сахарном диабете и не может создать условия, направленные на полноценное обеспечение местных репаративных процессов.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

До недавнего времени основной угрозой СД считалось развитие сосудистых и неврологических осложнений. Поражения ЖКТ не относятся к традиционным

осложнениям СД, в связи с чем у большого количества пациентов гастроинтестинальные проявления не диагностируются и не лечатся [Ивашкин В.Т., 2003; Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В, 2007; Малиновская Н.А., 2010]. Данные о симптоматике, патогенезе, кислотопродуцирующей функции желудка, а также инфицированности и эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных с хроническим гастритом при сахарном диабете 2 типа немногочисленны и носят противоречивый характер.

Инфекционная активность НР у больных СД 2 типа, по данным некоторых авторов, достигает 80-90%, и это зависит от компенсации, типа диабета и других факторов [Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И., 2010; Субботина В.Г., Максимова О.В., Чобитько В.Г. и др., 2011; Zhou J, Wang X, Liu K, Chen K., 2022]. Оценка эффективности эрадикации НР в исследованиях достаточно разнородна. В некоторых из них различий в эффективности эрадикационной терапии у больных СД 2 типа и без диабета не отмечено [Delchier J.C., Ebert M., Maltfertheiner P., 1998]. Ряд других авторов отмечает значительно более низкую ее результативность при сочетании ХГ и сахарного диабета (50-62% в случае применения стандартной трехкомпонентной схемы эрадикации) [Sargún M., Uygur-Bayramicli O., Sargún H., 2003]. Возникает необходимость поиска новых патогенетических методов лечения заболеваний желудка при сахарном диабете, в частности, немедикаментозных. Важнейшими немедикаментозными методами терапии являются природные лечебные факторы, а именно бальнеотерапия. На территории Удмуртской Республики в поселке Ува выведена питьевая слабощелочная сульфатно-натриево-кальциевая минеральная вода (МВ) со стабильным химическим составом.

В настоящее время имеется ряд работ, посвященных применению минеральной воды «Увинская» при заболеваниях органов пищеварительной системы [Аполонская Е.Ю., 2004; Ямолдинов Р.Н., Вихарева Е.Г., Новикова А.А., Соковнина С.В., 2010; Горбунов А.Ю., 2014; Горбунов А.Ю., Тренина Д.В., 2020], но изучение ее эффективности в комплексной терапии хронического гастрита, ассоциированного с НР, у пациентов с СД 2 типа не проводилось.

Цель диссертационного исследования

Оценить и обосновать эффективность применения природной слабощелочной сульфатно-натриево-кальциевой минеральной воды «Увинская» в комплексном лечении пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, на фоне сахарного диабета 2 типа.

Задачи диссертационного исследования

1. Проанализировать клиническую эффективность комплексной терапии с применением минеральной воды «Увинская» при хроническом гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori*, у больных сахарным диабетом 2 типа.

2. Оценить и сопоставить эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у больных хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа с включением минеральной воды «Увинская» и без нее.

3. Изучить динамику морфологической и иммуногистохимической картины слизистой оболочки желудка при *Helicobacter pylori*-ассоциированном хроническом гастрите у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в ходе комплексной терапии с применением минеральной воды «Увинская».

4. Выделить возможные предикторы и разработать способ прогнозирования неэффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Научная новизна результатов исследования

Исследованы возможные предикторы снижения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Предложена математическая модель определения неэффективности эрадикационной терапии на основе ряда клинико-лабораторных показателей, реализованная в виде дискриминантного уравнения.

Доказана безопасность применения питьевой природной минеральной воды в отношении пролиферативной и апоптотической активности слизистой оболочки желудка.

Практическая значимость работы

Практически подтверждена клиническая эффективность включения в схему эрадикационной терапии питьевой бальнеотерапии как методики, позволяющей повысить приверженность пациентов с сахарным диабетом 2 типа к эрадикационной терапии.

Предложен калькулятор, позволяющий оценить вероятность успешной эрадикации *Helicobacter pylori* по комплексу клинико-лабораторных показателей у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа.

Разработан алгоритм применения минеральной воды «Увинская» в комплексе эрадикационной терапии у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа.

Методология и методы исследования

Предмет исследования – оценка эффективности применения природной минеральной воды «Увинская» у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, на фоне сахарного диабета 2 типа с целью повышения эффективности комплексной эрадикационной терапии.

Объект исследования – пациенты с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, на фоне сахарного диабета 2 типа.

Критерии включения – пациенты с наличием симптоматики со стороны верхних отделов ЖКТ, определенной по опроснику Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), морфологически верифицированным диагнозом «хронический гастрит», верифицированным диагнозом «сахарный диабет 2 типа», отсутствие любого из критериев невключения.

Критерии невключения – наличие у пациентов сахарного диабета 1 типа, инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа, сахарного диабета 2 типа, осложненного гастроинтестинальной формой автономной диабетической полинейропатии, ЖКБ, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, эрозивных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в форме эрозивного эзофагита, приема ulcerогенных лекарственных препаратов, воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), хронических заболеваний почек в стадии обострения, ХБП свыше 3А стадии, МКБ, гестационного сахарного диабета, вирусных гепатитов различной этиологии, диагностированных психических заболеваний, а также эндокринной патологии (кроме сахарного диабета 2 типа) в стадии декомпенсации.

Критерии исключения пациентов из исследования: острые осложнения сахарного диабета; аллергические реакции на применяемые в исследовании лекарственные препараты; отказ от участия в исследовании.

Методы исследования – использован комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Для определения наличия *Helicobacter pylori* были применены быстрый уреазный тест и гистологический метод. Контроль эрадикационной терапии проводился путем определения антигена возбудителя в кале методом ИФА. Оценка иммуногистохимической картины СОЖ проводилась с помощью определения экспрессии индикаторных белков Ki67 и p53.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Введение в комплекс терапии минеральной воды «Увинская» улучшает клиническое течение заболевания и увеличивает эффективность эрадикационной терапии у больных с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа.

2. Включение в комплекс лечения больных с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом и сахарным диабетом 2 типа минеральной воды «Увинская» улучшает морфологическое состояние слизистой оболочки желудка, не оказывая при этом негативного воздействия на ее пролиферативную и апоптотическую активность.

3. Сравнительная оценка стандартной трёхкомпонентной схемы эрадикационной терапии, усиленной препаратом висмута, и комплексной терапии с применением минеральной воды «Увинская» выявила информативные предикторы прогнозирования неэффективности эрадикации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа на тему «Эффективность комплексной терапии с использованием минеральной воды «Увинская» при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите на фоне сахарного диабета 2 типа» соответствует паспорту специальности 3.1.18. – Внутренние болезни по п. 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», п. 4 «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия», п. 5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Область – «Медицинские науки».

Внедрение результатов работы в практику и учебный процесс

Результаты исследования используются в учебном процессе на терапевтических кафедрах Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, внедрены в практику гастроэнтерологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» и подтверждены актами внедрения. По результатам работы изданы информационные письма для практических врачей Удмуртской Республики.

Апробация диссертации

Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, протокол № 576/1 от 26.12.2017 г.

Тема диссертационного исследования утверждена на Совете стоматологического факультета ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, протокол № 3 от 12.12.2017 года.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на расширенном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней, врача общей практики и внутренних

болезней, внутренних болезней, акушерства и гинекологии, хирургических болезней, общественного здоровья и здравоохранения ФПК И ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, протокол № 2 от 03.07.2020 г.

Публикации и участие в научных конференциях, посвященных теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 5 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Основные положения и результаты диссертационного исследования представлены на: Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы санаторно-курортной помощи в гериатрии» (Казань, 2018); Международном научном форуме по физической и реабилитационной медицине «Современная курортология: проблемы, решения, перспективы» (Санкт-Петербург, 2018); IV Всероссийской научной конференции «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2018); XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинская наука: новые возможности» (Душанбе, 2018); Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации» (Пенза, 2018); 72-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» (Самарканд, 2018); Международной научно-практической конференции «European research» (Пенза, 2019); Международной научно-практической конференции «Пути повышения результативности современных научных исследований» (Казань, 2019); Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в науке и образовании» (Тюмень, 2019), Республиканской научно-практической конференции Удмуртского отделения РНМОТ «Съезд терапевтов Удмуртской Республики» (Ижевск, 2020, 2021) «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины» (Самарканд, 2022 г.), Научно-практической конференции молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное. Эндокринология (Москва, 2022 г.).

Личный вклад автора

Автор диссертационной работы принимал участие на всех этапах работы, самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной литературы,

сформулировал цель и задачи исследования, а также разработал дизайн. Автор лично курировал пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, на фоне сахарного диабета 2 типа во время госпитализации в стационаре, проводил забор биологических материалов, необходимых для проведения научной работы, проводил одномоментную рН-метрию, осуществлял контроль проводимой терапии. Соискатель выполнил статистическую обработку данных, дальнейшую интерпретацию и анализ полученных результатов, формулировал основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации. Диссертант подготавливал публикации по тематике диссертационного исследования, а также принимал участие в конференциях с докладами о результатах проводимой работы.

Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалу и методам исследования, результатам собственных исследований, выводов, указателя использованной литературы. Материалы исследования изложены на 126 страницах машинописного текста, иллюстрированы 25 рисунками, 23 таблицами. Библиографический указатель включает 188 источников, в т. ч. 134 отечественных и 54 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование выполнено на клинической базе кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации – гастроэнтерологическом отделении Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики (УР) «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» в период с 2017 по 2021 гг.

На первом этапе исследования проведен анализ медицинской документации, изучена структура соматической патологии и проведен первичный анализ наличия патологии со стороны верхних отделов ЖКТ при помощи опросника GSRS у 715 пациентов с ранее верифицированным диагнозом «сахарный диабет 2 типа», находящихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР». На этом этапе исследования опросник GSRS был применен нами в качестве скринингового теста с целью определения у пациентов симптомов патологии верхних отделов ЖКТ [Wiklund I. et al., 1998]. Опросник GSRS русифицирован [Новик А.А. и др., 2012] и валидизирован в России [Редькин А.Н., Чукардин А.В., Брыкалина Ю.В., 2009; Лазебник Л.Б., Лялюкова Е.А., Алексеенко С.А. и др., 2018 г.]. Опросник GSRS состоит из 5 шкал - синдромов: абдоминальный болевой синдром (АВ) – включает в себя жалобы пациента на боли в верхних областях

живота (эпигастральной, правом либо левом подреберье), беспокоящие вне зависимости от пальпации указанных областей; диспептический синдром (IS) – жалобы, предъявляемые пациентами на чувство переполнения и/или быстрого насыщения после еды, ощущение вздутия в верхней части живота, тошноту, особенно после приема пищи, плохо дефиницируемый дискомфорт в эпигастральной области, появляющийся либо усиливающийся после приема пищи; синдром рефлюкса (рефлюкс-синдром) (RS) - включает в себя жалобы, предъявляемые пациентами на изжогу, отрыжку воздухом, отрыжку «тухлым», отрыжку кислым, дискомфорт либо затруднение при прохождении по пищеводу пищи и таблетированных лекарственных препаратов, особенно при возникновении описанных симптомов после приема пищи; синдром диареи (DS) - включает в себя жалобы, предъявляемые пациентами на кашицеобразный, полу- или неоформленный стул (соответствующий 6-7-му типам кала согласно Бристольской шкале кала (1997)) частотой более 3 раз в день; синдром обстипации (CS) - включает в себя жалобы, предъявляемые пациентами на отсутствие стула более 3 дней, также учитывалась характеристика (комковатый, твердый, малое количество кала), соответствующая 1-2-му типам кала согласно Бристольской шкале кала (1997).

На основании первичного обследования была сформирована выборка из 480 пациентов с наличием жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ. На втором этапе методом эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) с биопсией слизистой оболочки желудка проводилась гистологическая верификация диагноза ХГ, также определялась обсемененность слизистой оболочки желудка (СОЖ) НР. Из 227 пациентов методом простой рандомизации были сформированы группа наблюдения (n=60) и группа сравнения (n=60). Принцип деления пациентов на группы – методика проводимой эрадикационной терапии (ЭТ).

На третьем этапе в группе наблюдения проводилась стандартная трехкомпонентная ЭТ, усиленная препаратом висмута, в соответствии с соглашением Маастрихт V с включением у пациентов группы наблюдения МВ «Увинская». В группе сравнения – ЭТ без включения МВ «Увинская». На этом этапе проводился контроль эрадикационной терапии, отслеживалась динамика изменений клинической картины, лабораторных и инструментальных исследований.

На четвертом этапе изучались отдаленные результаты исследования методом анкетирования по опроснику GSRS через 6 месяцев после прохождения курса лечения и формировался алгоритм применения МВ в комплексе ЭТ.

Критерии включения в исследование – наличие симптоматики со стороны верхних отделов ЖКТ, определенной по опроснику GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), верифицированный морфологически диагноз «хронический гастрит», верифицированный диагноз «сахарный диабет 2 типа» и отсутствие любого из

критериев невключения. Критерии невключения – наличие у пациентов сахарного диабета 1 типа, инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа, сахарного диабета 2 типа, осложненного гастроинтестинальной формой автономной диабетической полинейропатии, ЖКБ, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, эрозивных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в форме эрозивного эзофагита, приема ulcerогенных лекарственных препаратов, воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), хронических заболеваний почек в стадии обострения, ХБП свыше 3А стадии, МКБ, гестационного сахарного диабета, вирусных гепатитов различной этиологии, диагностированных психических заболеваний, и другой эндокринной патологии (кроме сахарного диабета 2 типа) в стадии декомпенсации.

Все пациенты получали пероральную сахароснижающую терапию либо в виде монотерапии (94,1%), либо в комбинациях (5,9%). Для первичной диагностики НР – инфекции применялся уреазный тест, у части пациентов (84 человека, 70%) использован метод гистологического определения НР в биоптате СОЖ. В качестве контроля эрадикации НР у всех пациентов определялся антиген возбудителя в кале пациента методом ИФА. ЭФГДС проводилась по общепринятой методике с использованием гибкого эндоскопа «Olympus» (Япония). Для оценки морфологических изменений осуществлялся забор 5 образцов слизистой оболочки. Пролиферативная активность эпителия СОЖ оценивалась по уровню экспрессии Ki-67–позитивных клеток, идентифицируемых мышиными моноклональными антителами (DakoCytomation, Дания). Степень апоптоза оценивалась по экспрессии белка p53 в железистом и поверхностном типах эпителия СОЖ. Для интрагастральной рН-метрии использовался ацидогастрометр микропроцессорный АГМ-МП-03-1 ("АГМ-03") ТУ 9441-006-13306657-2003 ("Исток-система", г. Фрязино, Московская область). Для определения содержания серотонина в сыворотке венозной крови использовался набор реагентов Serotonin ELISA Fast Track, производитель LaborDiagnostikaNord GmbH&Co, Германия.

В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ Microsoft® Office Excel, 2007; Statistica v. 10.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики, однофакторного дисперсионного анализ ANOVA с вычислением F-критерия Фишера, дискриминантного анализа с выведением нормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции. Для анализа количественных признаков применялись: определение среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для анализа качественных признаков применялись абсолютные частоты встречаемости, показатели частоты на 100 обследованных, показатели распределения (%). Для выбора статистического метода обработки исходные

данные проверялись на нормальность распределения по одновыборочному критерию Колмогорова — Смирнова. При нормальном распределении количественных данных для оценки статистической достоверности различий (p) применялось сравнение средних (M) с помощью параметрического t -критерия Стьюдента для независимых выборок и t -критерия Стьюдента для связанных выборок, а при отсутствии нормального распределения использовался непараметрический U -критерий Манна — Уитни для независимых выборок и W -критерий Вилкоксона для связанных выборок. Для сравнения качественных признаков в независимых выборках применялся критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2), для оценки достоверности различий качественных признаков парных выборок использовался критерий Макнемара.

Полученные результаты

Было обследовано 120 пациентов: 99 (82,5%) женщин и 21 (17,5%) мужчина. Средний возраст пациентов составил $61,9 \pm 4,5$ лет, средняя длительность сахарного диабета 2 типа – $10,1 \pm 2,5$ лет.

Методом простой рандомизации пациенты были разделены на две сопоставимые группы (наблюдения и сравнения). Критерий разделения – объем проводимой терапии. В обеих группах проводилась 14-дневная эрадикационная терапия согласно консенсуса Маастрихт V в виде приема омепразола 20 мг 2 раза в сутки + кларитромицина 0,5 г 2 раза в сутки + амоксициллина 1 г 2 раза в сутки + висмута трикалия дицитрата 240 мг 2 раза в сутки. В группе наблюдения в курс лечения вводилась МВ «Увинская» в режиме: температурой $30-35^\circ$ принимается за 60-90 минут до приема пищи по 100 мл в первые 6-7 дней с последующим увеличением объема до 200 мл 3 раза в день в течение 4 недель. МВ «Увинская» - это питьевая, слабощелочная ($pH-7,8$), среднеминерализованная ($M-7,3$), сульфатная натриево-кальциевая минеральная вода со стабильным химическим составом и высоким суточным дебитом. Она характеризуется благоприятными органолептическими свойствами, а именно является прозрачной, бесцветной, несколько солоноватая на вкус и не имеющей запаха, имеет стабильный химический состав и относительно высокий суточный дебит (таблица 1). Глубина залегания скважины - 178,0 м. МВ «Увинская» соответствует ГОСТ 54316-2011 «Воды минеральные природные питьевые. Общие технические условия» от 01.07.2012 года и допущена к применению в качестве лечебной и лечебно-столовой минеральной воды (Бальнеологическое заключение ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России от 17.03.2016 г.).

Таблица 1

Химический состав питьевой минеральной воды «Увинская» (mg/dm^3)

Катионы	Анионы	Недиссоциированные молекулы
Натрий – 1364,3	Сульфат – 3320	Метакремниевая кислота – 10,0
Кальций – 219	Хлор – 177	Ортоборная кислота – 54,0

Магний – 73	Гидрокарбонат – 116	
Калий – 7,0	Карбонат – 9,0	
Стронций – 3,0	Фторид – 1,90	
Литий – 0,07	Гидрофосфат – 0,11	
Железо – 0,50		
Марганец – 0,045		

В структуре сопутствующей патологии, не касающейся органов ЖКТ, преобладала гипертоническая болезнь (112 человек, 93,3%). В структуре сопутствующей патологии органов ЖКТ преобладали ГЭРБ (56,7% в группе наблюдения и 45,0 % в группе сравнения), хронический панкреатит (38,3% в группе наблюдения и 31,6 % в группе сравнения) и неалкогольная жировая болезнь печени в стадии стеатоза (20,0% в группе наблюдения и 13,3 % в группе сравнения). Пациенты обеих групп существенно не различались по таким признакам, как возраст ($p=0,425$), пол ($p=0,516$), социальный статус ($p>0,05$), индекс массы тела (ИМТ) ($p=0,503$) и средняя длительность диабета ($p=0,139$).

У всех обследованных пациентов до начала терапии, согласно данным опросника GSRS, преобладали рефлюкс-синдром и диспепсический синдром; достоверных различий между пациентами обеих групп при этом выявлено не было (таблица 2). В ходе исследования положительная динамика выявлена по шкалам абдоминальной боли, рефлюкс-синдрома, констипационного синдрома и диспептического синдрома. Выраженность перечисленных синдромов достоверно уменьшается в процессе терапии в обеих группах, при этом в группе наблюдения снижение носит более выраженный и долговременный характер.

Так, по синдрому абдоминальной боли разница между группами составила через 14 дней от начала терапии 30,11%, через 30 дней – 68,86%. По рефлюкс-синдрому разница между группами составила через 14 дней от начала терапии 27,27%, через 30 дней – 35,18%. По диспептическому синдрому - через 14 дней от начала терапии 26,72%, через 30 дней – 36,12%.

Динамика диарейного синдрома в группе наблюдения достоверно нарастает в течение 14 дней с начала лечения, затем, к 30 дню исследования, достоверно снижается. В группе сравнения выраженность диарейного синдрома за время терапии не изменяется. Отметим также, что по окончании курса лечения различий между группами по этой шкале выявлено не было. При этом, выраженность констипационного синдрома в группе наблюдения достоверно уменьшалась на протяжении 30 дней, в группе сравнения же данный синдром достоверно уменьшился к 14 дню, после чего динамика прекратилась. По нашему мнению, выявленные изменения по диарейному и констипационному синдромам в группе сравнения связаны с умеренным послабляющим эффектом природных питьевых минеральных вод, обусловленным их ионизацией.

Таблица 2

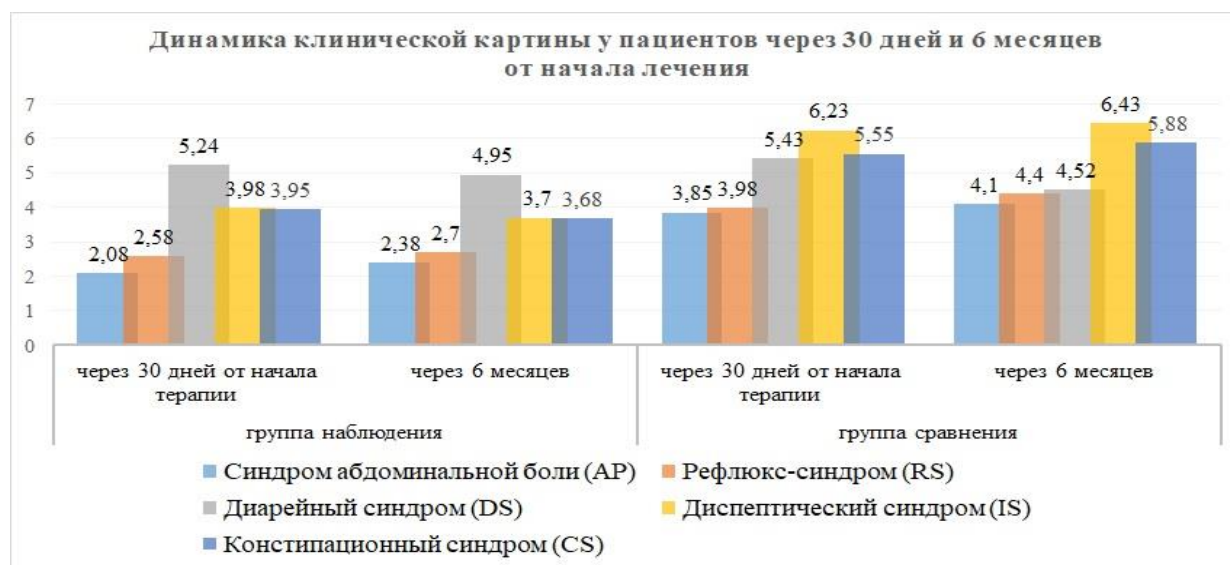
Динамика клинической картины у пациентов с ХГ и СД 2 типа после окончания курса комплексной терапии, сравнение между группами, баллы ($M \pm 2m$)

Показатель	Группа наблюдения, n=60			Группа сравнения, n=60			p	p*	p**	p***	p#
	до начала терапии	через 14 дней от начала терапии	через 30 дней от начала терапии	до начала терапии	через 14 дней от начала терапии	через 30 дней от начала терапии					
Синдром абдоминальной боли (AP)	4,91±0,66	3,01±0,26	2,08±0,18	5,06±0,58	3,52±0,48	3,85±0,52	0,03	0,00	0,00	0,357	0,00
Рефлюкс-синдром (RS)	10,35±0,96	3,2±0,28	2,58±0,42	9,6±1,08	4,40±0,62	3,98±0,58	0,00	0,002	0,00	0,130	0,00
Диарейный синдром (DS)	5,86±0,98	7,03±0,34	5,24±0,32	5,22±0,82	5,01±0,54	5,43±0,54	0,024	0,01	0,7	0,06	0,49
Диспептический синдром (IS)	11,85±1,3	4,58±0,40	3,98±0,58	11,7±1,18	6,52±0,5	6,23±0,42	0,00	0,005	0,00	0,174	0,00
Констипационный синдром (CS)	6,95±1,2	4,48±0,58	3,95±0,56	6,38±0,82	5,37±0,72	5,55±0,72	0,012	0,00	0,004	0,44	0,03

Примечание: p – уровень достоверности различий в группе наблюдения от начала терапии и через 14 дней, p* – уровень достоверности различий в группе наблюдения 14 – 30 дней от начала терапии, p** – уровень достоверности различий в группе сравнения от начала терапии и через 14 дней, p*** – уровень достоверности различий в группе сравнения 14 – 30 дней от начала терапии, p# - уровень достоверности различий между группами через 30 дней

Исходя из полученных результатов, слабительное действие минеральной воды «Увинская» не является критически значимым, поскольку, с одной стороны, прирост выраженности диарейного синдрома являлся относительно невысоким (16,64% через 14 дней от начала лечения), с другой стороны, при продолжении терапии, проявления диареи вернулись к исходным значениям. Динамика констипационного синдрома также связана с усилением моторно-эвакуаторной функции кишечника, обусловленным действием минеральной воды «Увинская», так, через 14 дней от начала терапии различия между группами по этому показателю составили 16,57%, через 30 дней – 28,83%. Усиление диарейного синдрома в группе наблюдения мы расценивали как нежелательное явление, не отвечающим критериям серьезности согласно ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». Уменьшение констипационного синдрома в данной группе, по-видимому, носит реципрокный характер ввиду усиления синдрома диареи.

Таким образом, в ходе исследования выявлено достоверное улучшение клинической картины пациентов группы наблюдения по синдромам абдоминальной боли, рефлюкса и желудочной диспепсии. При изучении отдаленных результатов терапевтический эффект в группе наблюдения достоверно сохраняется через 6 месяцев, при этом в группе сравнения произошло достоверное ухудшение клинической симптоматики по таким синдромам как рефлюкс-синдром



и констипационный синдром (рисунок 1).

Уровень достоверности различий между группами через 6 месяцев по этим синдромам составил $p=0,008$ и $p=0,011$ соответственно.

При объективном исследовании ведущим явился болевой синдром, выявляемый при пальпации органов брюшной полости. В ходе проведения

Рис. 1. Динамика клинической картины у пациентов через 30 дней и 6 месяцев от начала лечения (баллы).

исследования его выраженность постепенно уменьшалась, при этом в группе наблюдения динамика изменений была более выраженной (рисунок 2).

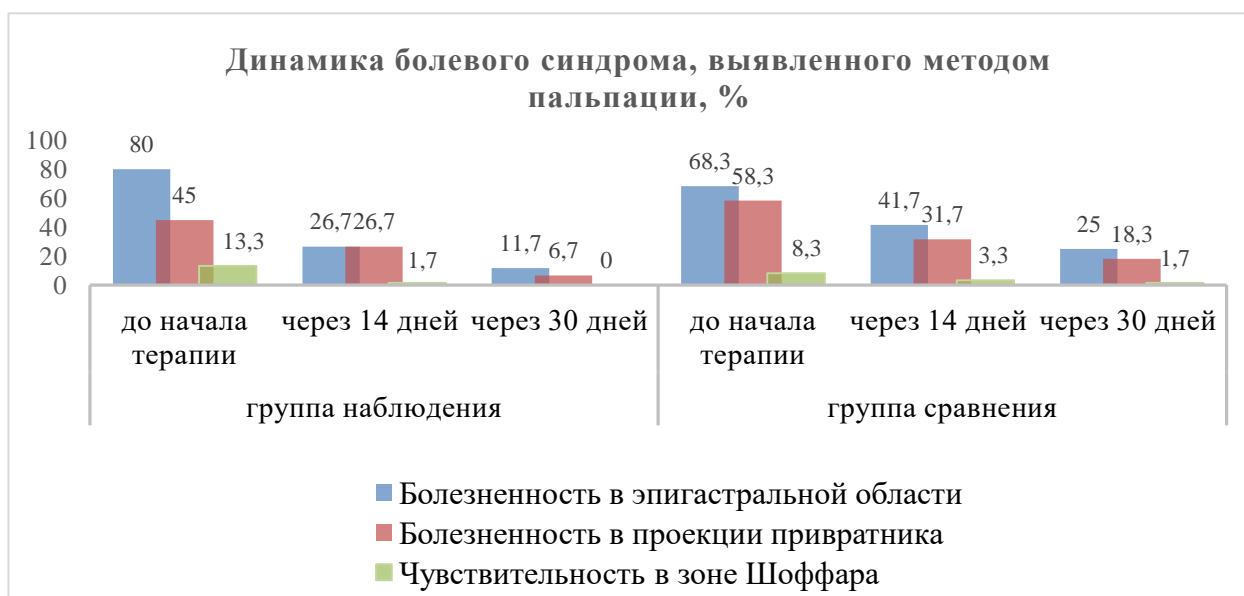


Рис. 2. Динамика болевого синдрома, выявленного методом пальпации (%)

К окончанию исследования у большинства пациентов (45 человек, 75,0% в группе наблюдения и 34 человека, 56,7% в группе сравнения) болевые ощущения, выявляемые пальпаторно, отсутствовали. При этом как через 14 дней, так и через 30 дней в группе наблюдения частота болевого синдрома наблюдалась достоверно реже, нежели в группе сравнения

В ходе исследования отмечаются изменения кислотообразующей функции желудка в обеих группах пациентов с повышенным кислотообразованием. При этом у пациентов, изначально имеющих нормальную и сниженную кислотопродукцию, значимой динамики рН выявлено не было (таблица 3).

Таблица 3

Динамика изменений базального уровня рН в теле желудка, (M±2m)

Базальная кислотопродукция	Группа наблюдения, n=60		Группа сравнения, n=60		p
	до начала терапии	через 30 дней от начала терапии	до начала терапии	через 30 дней от начала терапии	
Гиперацидность	1,1±0,2	2,06±0,27*	1,2±0,1	1,86±0,27*	0,037
Гипоацидность	3,9±0,1	3,4±0,1	3,4±0,2	3,3±0,1	0,093
Нормоацидность	1,9±0,2	2,1±,01	2,1±0,3	2,2±0,15	0,61

Примечание:

* - достоверные изменения (p < 0,05) через 30 дней от начала лечения в группе

p – достоверность отличий между группами через 30 дней

Рассмотрим изменения среди тех пациентов, кислотообразование у которых является повышенным (гиперацидным). В обеих группах наблюдается достоверный прирост рН, через 30 дней средние значения кислотности в обеих

группах практически приходят к нормальным показателям. В группе наблюдения эти изменения носят достоверно более выраженный характер, чем в группе сравнения ($p=0,037$). Применительно к относительным показателям, в группе наблюдения доля пациентов с гиперацидностью снизилась до 16 человек (26,7%), в группе сравнения – до 23 человек (38,3%). Рассмотрим изменения у пациентов, кислотообразование у которых изначально являлось пониженным (гипоацидным). Через 30 дней показатели кислотности в обеих группах снижаются, однако средние значения остаются в пределах гипоацидного состояния, отличия как внутри групп, так и между группами не достигают уровня достоверности. В относительных показателях это выражается в снижении количества пациентов с гипоацидностью в группе наблюдения до 2 человек (3,33%), а в группе сравнения до 6 человек (10%).

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что включение питьевой бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» в комплекс лечения пациентов с ХГ, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, и СД 2 типа с повышенной желудочной секрецией приводит к достоверному улучшению показателя кислотопродуцирующей функции желудка.

На фоне проводимой терапии через 30 дней состояние СОЖ и двенадцатиперстной кишки в обеих группах пациентов достоверно улучшается (таблица 4). При этом в группе наблюдения положительные изменения носят более выраженный характер, чем в группе сравнения, за исключением таких патологий как дуоденит и нарушения моторики сфинктеров ($p=0,8$; $p=0,3$; $p=0,09$, соответственно).

Таблица 4

Показатели эндоскопического исследования (n (%))

Патологические состояния гастродуоденальной зоны	Группа наблюдения, n=60		Группа сравнения, n=60		p	p*	p**
	до начала терапии	через 30 дней от начала терапии	до начала терапии	через 30 дней от начала терапии			
Очаговая гиперемия тела желудка	38 (63,3)	10 (16,6)	32 (53,3)	19 (31,7)	0,000	0,001	0,035
Очаговая гиперемия антрального отдела желудка	49 (81,6)	8 (13,3)	44 (73,3)	17 (23,3)	0,000	0,02	0,044
Пилорит	23 (38,3)	4 (6,7)	26 (43,3)	8 (13,3)	0,003	0,009	0,04
Дуоденит	10 (16,7)	4 (6,7)	15 (25,0)	11 (18,4)	0,03	0,057	0,8
Признаки гастростаза	16 (26,6)	2 (3,33)	14 (23,3)	8 (13,3)	0,000	0,05	0,027
Недостаточность кардиального сфинктера	25 (41,6)	7 (11,7)	29 (48,3)	11 (18,4)	0,004	0,002	0,3
Недостаточность	7 (11,6)	1 (1,7)	6 (10,0)	5 (8,4)	0,05	0,03	0,09

привратника							
Дуоденогастральный рефлюкс	17 (28,3)	6 (10,0)	21 (35,0)	14 (23,3)	0,006	0,004	0,05

Примечание: p - уровень достоверности различий в группе наблюдения через 30 дней от начала терапии, p* - уровень достоверности различий в группе сравнения через 30 дней от начала терапии, p** - уровень достоверности различий между группами через 30 дней от начала терапии

При проведении гистологического анализа биопсийного материала были выявлены следующие признаки хронического воспаления СОЖ: полиморфно-клеточная инфильтрация собственной пластинки СОЖ (нейтрофилы, плазмоциты, лимфоциты, макрофаги), отек базальной мембраны, утолщение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. Эти изменения в антральном отделе регистрировались у 59 пациентов (98,3%) группы наблюдения и у 56 (93,3%) группы сравнения, в теле желудка - у 32 пациентов (53,3%) группы наблюдения и у 26 (43,3%) группы сравнения. У небольшой части пациентов обеих групп (14 человек, 23,3% группы наблюдения и 16 человек, 26,6% группы сравнения) выявлены признаки атрофии СОЖ (истончение слизистой оболочки, склерозирование собственной пластинки слизистой, атрофия желез и повреждение специализированных клеток фундальных и пилорических желез). Кроме того, имелись признаки кишечной метаплазии эпителия СОЖ. Наблюдалось уменьшение количества обкладочных клеток как в антральном отделе, так и в теле желудка. После проведенной комплексной терапии как в группе сравнения, так и в группе наблюдения достоверно снизилась частота выявленных гистологических изменений СОЖ, причем в группе наблюдения положительные изменения носили более выраженный характер. Воспалительные изменения в СОЖ антрального отдела в группе наблюдения достоверно уменьшились на 64,4%, в группе сравнения – на 32,1%. Схожим образом изменилась выраженность воспаления и в СОЖ тела желудка – в группе наблюдения на 71,9%, в группе сравнения на 26,9%.

В качестве дополнительного маркера влияния проводимой терапии на моторную функцию ЖКТ нами был выбран биогенный амин серотонин. Имеются данные о его регуляторном влиянии на моторику ЖКТ как в норме [G.M. Mawe, J.M. Hoffman, 2013], так и при наличии патологии [Осадчук М.А., Киричук В.Ф., Кветной И.М., 1996; Пелешук А.П., Ногаллер А.М., Ревенюк Е.Н., 2000]. Значения уровня серотонина в сыворотке крови до лечения между группами не отличались ($154,40 \pm 5,61$ нг/мл в группе наблюдения и $149,12 \pm 8,78$ нг/мл в группе сравнения при $p=0,41$). Установлено статистически достоверное повышение уровня серотонина в сыворотке крови больных после проведения терапии по сравнению с исходными в каждой из групп пациентов ($247,64 \pm 17,45$ нг/мл в группе наблюдения и $202,68 \pm 15,23$ нг/мл в группе сравнения при $p=0,007$ и $p=0,005$

соответственно). При этом при включении в терапию МВ «Увинская» уровень серотонина достоверно выше через 30 дней от начала лечения ($p=0,048$).

Таким образом, применение питьевой МВ «Увинская» в составе комплексной терапии ХГ, ассоциированного с НР, у пациентов с СД 2 типа способствует нивелированию воспалительных изменений в СОЖ и восстановлению моторики верхних отделов ЖКТ, что объясняется противовоспалительным и репаративным эффектами питьевой минеральной воды.

Пролиферативная активность и степень апоптоза эпителия СОЖ в процессе лечения существенно не менялись (рисунок 3-6). Число Ki-67-позитивных клеток антрального отдела СОЖ в группе наблюдения до лечения составило $33,4\pm 1,9\%$, после лечения – $27,7\pm 1,4\%$ однако достоверных различий при этом выявлено не было ($p=0,071$). Схожая картина наблюдалась и в группе сравнения, где количество Ki-67-позитивных клеток до лечения составило $34,7\pm 3,1\%$, после лечения – $23,6\pm 1,6\%$ ($p=0,096$). Экспрессия белка p53 в железистом и поверхностном эпителии СОЖ так же достоверно не изменилась в обеих группах. В группе наблюдения до лечения экспрессия p53 в клетках СОЖ составила $9,5\pm 2,2\%$, после – $8,1\pm 1,6\%$, однако достоверных различий в частоте экспрессии p53 выявлено не было ($p=0,082$). Схожим образом выглядела картина экспрессии p53 и в группе сравнения: до лечения – $9,9\pm 3,1\%$, после – $7,9\pm 1,7\%$ ($p=0,17$).

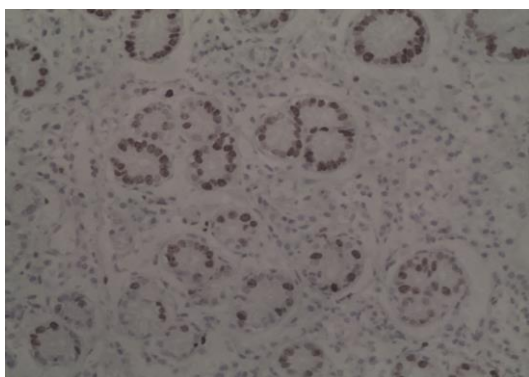


Рис. 3 Больная Р., 59 лет. Экспрессия антигена Ki-67 в клетках антрального

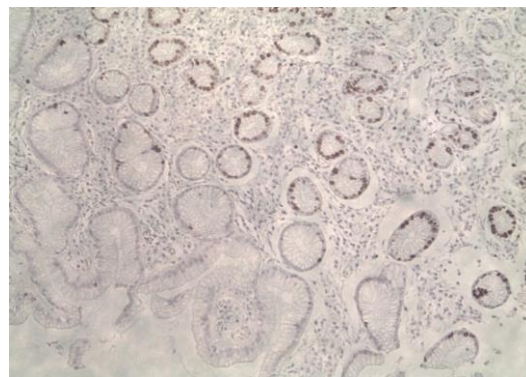


Рис. 4 Больная В., 69 лет. Экспрессия антигена Ki-67 в клетках антрального

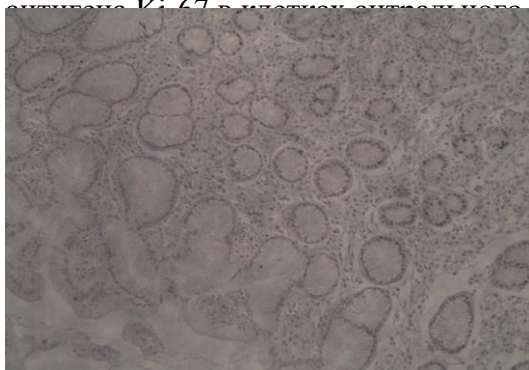


Рис. 5 Больной Е., 64 года. Экспрессия белка p53 в клетках тела СОЖ до лечения

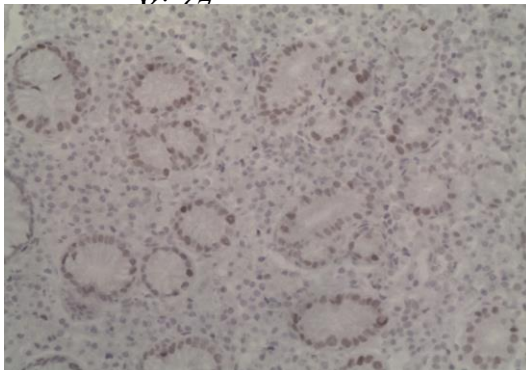


Рис. 6 Больная Ч., 62 года. Экспрессия белка p53 в клетках тела СОЖ после лечения

В группе наблюдения уровень эрадикации *Helicobacter pylori* составил 93,3%, в группе сравнения он оказался несколько ниже - 81,6%. Уровень достоверности различий между группами составил $p=0,046$ (χ^2 Пирсона=3,986).

В обеих группах пациентов результаты ЭТ оценивались как успешные (более 80%) [Маев И.В., 2016], при этом в группе наблюдения эрадикация являлась более результативной ($p=0,046$), между тем, у части пациентов отмечается сохранение наличия данной инфекции после проведенной ЭТ. При помощи однофакторного дисперсионного анализа с применением критерия Фишера были выявлены отдельные показатели-предикторы эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* в каждой из групп пациентов. В основной группе достоверно снижаются шансы на эффективную эрадикацию при высоких значениях следующих показателей: ИМТ, длительность СД и уровень HbA1c до начала терапии.

Вероятность успешности ЭТ у пациентов группы сравнения снижается при высоких значениях ИМТ, длительности СД, уровня HbA1c, RS и DS до начала лечения. Обращает на себя внимание то, что у пациентов в обеих группах имеется ряд совпадающих факторов, а именно: ИМТ, длительность СД и уровень HbA1c. Направленность их влияния также аналогична в обеих группах – высокие показатели связаны с риском низкой эффективности эрадикации.

Для прогноза эффективности эрадикационной терапии НР у пациентов с СД 2 типа нами проведен дискриминантный анализ на основании комплекса выявленных клинико-лабораторных показателей. Была выделена дискриминантная функция, позволяющая отнести пациентов к группе с разным результатом лечения.

В группе сравнения дискриминантная функция имеет вид: «Успешность эрадикации= $RS*0,144+DS*0,136+HbA1c*0,131+ИМТ*0,122-7,948$ ».

Сегментированная таким образом дискриминантная функция решает задачу индивидуального прогноза неэффективности терапии и отнесения объекта к одному из возможных классов («*Helicobacter pylori*+» или «*Helicobacter pylori*-») при помощи данного набора дискриминантных переменных-предикторов. Чувствительность модели составила 80,9%, специфичность - 76,9%

С целью улучшения клинического течения и эффективности эрадикационной терапии у пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, на фоне сахарного диабета 2 типа мы предлагаем алгоритм включения в комплекс лечения минеральной воды «Увинская» на основании оценки выраженности симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта при помощи опросника GSRС (приложение 1). При высокой выраженности клинических синдромов (рефлюкс- и диспептического синдромов опросника GSRС) рекомендуется использовать питьевую минеральную воду «Увинская» в схеме лечения. Также, при отсутствии клинического улучшения в виде уменьшения выраженности этих показателей, целесообразно либо продолжить,

либо включить в терапию минеральную воду «Увинская» вне зависимости от результата эрадикационной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Применение минеральной воды «Увинская» в лечении хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа редуцирует клиническую картину заболевания по синдрому абдоминальной боли – на 68,86%, синдрому рефлюкса – на 35,18%, и синдрому желудочной диспепсии – на 36,12%.

2. Включение в комплекс эрадикационной терапии минеральной воды «Увинская» повышает эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* на 11,7%.

3. Введение в комплекс терапии больных хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, на фоне сахарного диабета 2 типа минеральной воды «Увинская» снижает выраженность воспалительных изменений в слизистой оболочке антрального отдела желудка на 32,4%, в слизистой оболочке тела желудка на 42,0%, не оказывая при этом выраженного влияния на пролиферативную и апоптотическую активность эпителиальных клеток.

4. Предикторами неэффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа являются: ИМТ, длительность сахарного диабета, концентрация гликированного гемоглобина, выраженность рефлюкс-синдрома и диспептического синдрома. Математическая модель, включающая в себя комбинацию клинико-лабораторных показателей, прогнозирует вероятность неэффективности эрадикационной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с чувствительностью 80,9% и специфичностью 76,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа рекомендуется сочетать эрадикационную терапию с приемом питьевой минеральной воды «Увинская».

2. Прием минеральной воды «Увинская» пациентам с сахарным диабетом и хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, рекомендуется в следующем режиме: температурой 30-35°, принимается за 60-90 минут до приема пищи по 100 мл в первые 6-7 дней с последующим увеличением объема до 200 мл в 3 раза в день течение 4 недель.

3. Для объективизации жалоб больных с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа рекомендовано использование опросника GSRS.

4. При планировании эрадикационной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа рекомендуется предварительный расчет вероятности

эффективности эрадикации с целью оптимизации схемы лечения и достижения его максимального эффекта.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Kazarin D.D.** Risk Factors in Pathology in the Upper Part of Gastrointestinal Tract in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 / А.Е. Shklyayev, **D.D. Kazarin**, Y.V. Gorbunov // British Medical Bulletin. - 2018. - Vol. 128, Issue 1 (2). – P.149-156; 8/2,67 с. Импакт-фактор 5,841.
2. **Казарин Д.Д.** Перспективы применения минеральной воды «Увинская» у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А.Е. Шкляев, **Д.Д. Казарин**, Ю.В. Горбунов, П.И. Четвериков // Актуальные вопросы санаторно-курортной помощи в гериатрии: материалы Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. - Казань, 2018. – С. 74 – 78; 5/1,25 с.
3. **Казарин Д.Д.** Оценка влияния минеральной воды «Увинская» на качество жизни больных с хроническим гастритом и сахарным диабетом 2 типа / А.Е. Шкляев, **Д.Д. Казарин**, Ю.В. Горбунов, П.И. Четвериков, А.С. Пантюхина // Современная курортология: проблемы, решения, перспективы: материалы Международного научного форума по физической и реабилитационной медицине. – СПб., 2018. – С. 52; 1/0,2 с.
4. **Казарин Д.Д.** Состояние слизистой оболочки желудка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А.Е. Шкляев, **Д.Д. Казарин**, Ю.В. Горбунов, П.И. Четвериков, И.С. Маслова // Труды ИГМА. – Ижевск, 2018. – Т. 56. – С. 72 – 74; 3/0,6 с.
5. **Казарин Д.Д.** Особенности расстройств пищевого поведения у больных хроническим гастритом с сахарным диабетом 2 типа / **Д.Д. Казарин**, А.С. Пантюхина, Е.В. Третьяков // Медицинская наука: новые возможности: материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Душанбе, 2018. – Т.1 – С. 42; 1/0,33 с.
6. **Казарин Д.Д.** Клинические аспекты влияния на организм минеральной воды "Увинская" в составе комплексной терапии хронических гастритов у пациентов при сахарном диабете 2 типа / А.Е. Шкляев, Ю.В. Горбунов, **Д.Д. Казарин**, Н.В. Голубева, П.И. Четвериков // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации: сборник статей XVIII Международной научно-практической конференции. - Пенза, 2018. - Часть 1. - С. 236 — 240; 5/1 с.
7. **Казарин Д.Д.** Связь нарушений пищевого поведения с антропометрическими и клиническими показателями у больных хроническим гастритом с сахарным диабетом 2 типа / **Д.Д. Казарин**, А.С. Пантюхина // Актуальные проблемы современной медицины: материалы 72-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с 23 международным участием / под ред. профессора А.М. Шамсиева. – Самарканд, 2018. – С. 128; 1/0,5 с.
8. **Казарин Д.Д.** Предикторы концентрации сывороточного серотонина при функциональной и органической патологии желудочно-кишечного тракта [Электронный ресурс] / А.Е Шкляев, **Д.Д. Казарин**, А.С. Пантюхина, К.В. Максимов // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6; 11/2,75. Импакт-фактор 0,359.

9. Казарин Д.Д. Особенности паракринной регуляции желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом 2-го типа [Электронный ресурс] / А.Е. Шкляев, А.С. Пантюхина, Ю.И. Галиханова, Ю.В. Горбунов, Д.Д. Казарин // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 5; 5/1,67. Импакт-фактор 0,359.
10. Казарин Д.Д. Особенности расстройств пищевого поведения у больных хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа / Д.Д. Казарин, А.Е. Шкляев, Ю.В. Горбунов // *Архивъ внутренней медицины*. – Москва, 2019. – Т. 9. - №4. – С. 296 – 300; 5/1,67. Импакт-фактор 0,728.
11. Казарин Д.Д. Клиническая эффективность бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» при сахарном диабете / А.Е. Шкляев, Д.Д. Казарин, Ю.В. Горбунов, П.И. Четвериков // Пути повышения результативности современных научных исследований: сборник статей Международной научно-практической конференции. – Казань, 2019. - Часть 2. – С. 208 — 210; 3/1 с.
12. Казарин Д.Д. Обмен серотонина у больных сахарным диабетом 2 типа с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта / Ю.И. Галиханова, Д.Д. Казарин // *Неделя науки - 2019: материалы международного молодежного форума*. – Ставрополь, 2019. – С. 116-118; 3/1,5 с.
13. Казарин Д.Д. Морфологическая картина слизистой оболочки желудка при эрадикационной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // А.Е. Шкляев, Д.Д. Казарин, Е.Л. Баженов, Ю.В. Горбунов // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. – Ижевск, 2020. – №1; С. 46 – 49; 4/1 с. Импакт-фактор 0,098.
14. Казарин Д.Д. Прогностические возможности опросника GSRS при эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с СД 2 типа / А.Е. Шкляев, Д.Д. Казарин, Ю.В. Горбунов // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2021. - № 2; С. 49-55; 7/2,33. Импакт-фактор 0,153.
15. Казарин Д.Д. Эффективность применения природной минеральной воды «Увинская» в комплексной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа / Д.Д. Казарин, А.Е. Шкляев, Ю.В. Горбунов // *Практическая медицина*. - 2022. - № 3 (20); С. 123-126; 4/1,33. Импакт-фактор 0,467.

Перечень основных условных обозначений (сокращений)

AP – абдоминальный болевой синдром
 CS – синдром обстипации
 DS – синдром диареи (диарейный синдром)
 GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale
 HbA1c – гликированный гемоглобин
 HP – *Helicobacter pylori*
 IS – диспепсический синдром
 RS – синдром рефлюкса (рефлюкс-синдром)
 ГЭРБ – гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь
 ЖКБ – желчекаменная болезнь
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМТ – индекс массы тела
 ИПП – ингибитор протонной помпы
 МВ – минеральная вода

Библиотека литературы по
 функциональной гастроэнтерологии
<https://GastroScan.ru/literature/>

МКБ – мочекаменная болезнь
 СД – сахарный диабет
 СОЖ – слизистая оболочка желудка
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХГ – хронический гастрит
 ЭТ – эрадикационная терапия
 ЭФГДС – эзофагогастродуоденоскопия

Приложение 1. Алгоритм применения МВ «Увинская» в комплексе ЭТ у пациентов ХГ, ассоциированным с НР и СД 2 типа.

