

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Ижевская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Казарин Даниил Дмитриевич

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

3.1.18. – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
профессор  
Шкляев Алексей Евгеньевич

Ижевск, 2022

## Содержание

	Стр.
<b>Содержание</b>	2-3
<b>Введение</b>	4-10
<b>Глава 1. Обзор литературы. Особенности эпидемиологии, патогенеза, этиологии и лечения хронического НР – ассоциированного гастрита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа</b>	
1.1 Этиология, патогенез и проблема эффективности терапии хронического <i>Helicobacter pylori</i> – ассоциированного гастрита	11-18
1.2 Взаимовлияние заболеваний верхних отделов ЖКТ и сахарного диабета 2 типа	18-24
1.3 Диабетическая гастропатия и хронический гастрит	24-26
1.4 Роль инфекции <i>Helicobacter pylori</i> в развитии патологии желудка при сахарном диабете 2 типа	27-30
1.5 Применение питьевых минеральных вод в комплексном лечении хронических гастритов и сахарного диабета 2 типа	31-34
1.6 Характеристика природной минеральной воды «Увинская»	34-38
<b>Глава 2. Объем исследования, методы исследования и лечения</b>	
2.1. Формирование групп и объем исследования	38-44
2.2. Методы исследования	
2.2.1. Клинико-anamнестические данные	44-47
2.2.2. Общеклинические лабораторные методы	47
2.2.3. Определение уровня гликированного гемоглобина	48
2.2.4. Диагностика инфекции <i>Helicobacter pylori</i>	48-49
2.2.5. Эндоскопические и морфологические методы исследования	50-51
2.2.6. Исследование кислотообразующей функции желудка	51-52
2.2.7. Определение серотонина сыворотки крови	52-53
2.2.8. Методика применения бальнеотерапии минеральной водой	53
2.2.9. Методика эрадикационного лечения <i>Helicobacter pylori</i>	53-54
2.2.10. Методы математической статистики	54-56

2.2.11. Этическая сторона исследования	57
<b>Глава 3. Динамика клинико-лабораторных показателей пациентов обеих групп в ходе исследования</b>	
3.1. Клинический обзор пациентов	58-61
3.2. Динамика клинической картины	61-63
3.3. Динамика объективной картины заболевания	63-67
3.4. Динамика лабораторных показателей	67-68
3.5. Динамика концентрации гликированного гемоглобина	68
3.6. Оценка кислотопродуцирующей функции желудка	68-70
3.7. Динамика эндоскопической картины в ходе терапии	71-72
3.8. Динамика морфологической картины слизистой оболочки желудка в ходе терапии	73-84
3.9. Эффективность эрадикационной терапии	84-85
3.10. Показатели, влияющие на успешность эрадикации <i>Helicobacter pylori</i>	85-94
3.11. Динамика концентрации серотонина сыворотки крови	94-98
3.12. Отдаленные результаты лечения пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с <i>Helicobacter pylori</i> на фоне сахарного диабета 2 типа	98-100
<b>Выводы</b>	101
<b>Практические рекомендации</b>	102
<b>Перечень основных условных обозначений (сокращений)</b>	103-104
<b>Библиографический список использованной литературы</b>	105-125
<b>Приложение 1</b>	126

## Введение

### 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 [Стырт Е.А., 1995; Бектаева Р.Р., 2006; Шульга Е.А., 2006; Курникова И.А., Маслова И.С., Мерзлякова О.Г., 2013; 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 [Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., 2000; 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 препаратам [Склянская О.А., Гаркуша М.Б., Уфимцева А.Г., 1990; 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 [Благодарный Л.А., 2001; 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 [Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., 2000; 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 трехкомпонентной схемы эрадикации) [Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., Franceschi F. Et al., 1999; 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 со стабильным химическим составом. В настоящее время имеется ряд работ, посвященных применению минеральной воды «Увинская» при заболеваниях органов пищеварительной системы [Горбунов Ю.В., 1998, 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**

1. Исследованы возможные предикторы снижения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
2. Предложена математическая модель определения неэффективности эрадикационной терапии на основе ряда клинико-лабораторных показателей, реализованная в виде дискриминантного уравнения.
3. Доказана безопасность применения питьевой природной минеральной воды в отношении пролиферативной и апоптотической активности слизистой оболочки желудка.

### **Практическая значимость работы**

1. 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.
2. 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.
3. Разработан алгоритм применения минеральной воды «Увинская» в комплексе эрадикационной терапии у пациентов с *Helicobacter pylori* – ассоциированным хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа.

## **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 эффективности 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».



## **Апробация работы**

Основные положения и материалы диссертации 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 соискателя**

Автор диссертационной работы провел анализ отечественной и зарубежной литературы. Диссертант самостоятельно сформулировал цель и задачи

исследования, а также разработал дизайн. Автор лично курировал пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, на фоне сахарным диабетом 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.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

### **Структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам 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 автора.

## **Глава 1. Обзор литературы. Особенности эпидемиологии, патогенеза, этиологии и лечения хронического НР – ассоциированного гастрита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

### **1.1 Этиология, патогенез и проблема эффективности терапии хронического НР – ассоциированного гастрита**

Хронический гастрит – является наиболее распространенным заболеванием желудочно—кишечного тракта (ЖКТ) в структуре хронической патологии пищеварительной системы. На его долю приходится до 75 % случаев обращений пациентов за специализированной медицинской помощью [Минушкин О.Н., Зверков И.В., 2003; Лапий Г.А. и др., 2004; Kotovsky A.V., 2008, Рапопорт С.И., 2010; Чичерина Е.Н. и др., 2018]. Такая распространенность заболевания связана с важнейшей ролью желудка в системе пищеварения, а именно: желудок осуществляет метаболическую, секреторную, транспортную, депонирующую, гормональную, защитную функции [Вахрушев Я.М. и др., 2010; Маев И.В. и др., 2014]. Многими авторами отмечено, что нормальная деятельность желудочно-кишечного тракта протекает в условиях гармоничного сочетания и взаимосвязи его основных функций.

Хронический гастрит представляет собой рецидивирующее, склонное к прогрессированию воспалительно-дистрофическое поражение слизистой оболочки желудка (СОЖ) [Аруин Л.И. и др., 1993; Приворотский В.Ф. и др., 2003; Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008; Баранов А.А., 2014]. При ХГ в СОЖ наряду с воспалительными и дистрофическими процессами развиваются нарушения клеточного обновления [Аруин Л.И., 2004]. Структурные изменения слизистой оболочки желудка приводят к нарушению основных функций желудка, в первую очередь кислото- и пепсинообразующей, моторной и инкреторной (синтез гастроинтестинальных гормонов) [Рапопорт С.И., 2010].

Основным этиологическим фактором гастрита является инфекция *Helicobacter pylori*, персистирующая в антрально-пилорическом отделе желудка, а

*Helicobacter pylori* - ассоциированный гастрит абсолютно преобладает среди остальных форм гастрита — до 90% случаев [Яковенко Э.П. и др., 2009; Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., 2013; Циммерман Я.С., 2015, Matos R, Sousa H.S., Nogueiro J et al., 2022] Микроорганизм, получивший впоследствии название *Helicobacter pylori*, был выделен в желудке больного хроническим гастритом австралийцами В.Ж. Marshall и J.R. Warren [Marshall В.Ж., Warren J.R., 1983]. Согласно материалам Маастрихтского консенсуса V, данная бактерия признана облигатным патогеном [Степанов Ю.М., Будзак И.Я., 2017]. *Helicobacter pylori* обнаруживается в глубине желудочных ямок и на поверхности эпителиальных клеток, в основном под защитным слоем слизи, выстилающим слизистую оболочку желудка, а также в клетках слизистой оболочки желудка. [Пасечников, В.Д., Чуков С.З., 2000; Батрак Н.И., Новицкий В.В., Салата А.Э., 2000; Джанибекова Д.Э., 2016; Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б. и др., 2017].

На начальных этапах инфицирования слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* воспалительный процесс локализуется в антральном отделе желудка. Исследования показали возможность как прямого, так и непрямого повреждения слизистой оболочки желудка этим микроорганизмом. При колонизации желудка НР происходит усиление секреции гастрина и угнетение продукции соматостатина, что потенцирует выделение соляной кислоты и способствует формированию стойкого гиперацидного состояния [Liu H.F., Liu W.W., Wang G.A. et al., 2005; Успенская М.Н., 2006]. Другие ферменты, выделяемые этой бактерией, разрушают слизь (муциназы, фосфолипазы), повреждают клетки СОЖ (протеазы), способствуют синтезу высокотоксичных соединений, вызывающих гибель клеток (фосфолипазы). Повышение уровня факторов агрессии, обусловленное *Helicobacter pylori* (гиперацидность, повреждение эпителиоцитов, качественные и количественные изменения слизи, уменьшение ее гидрофобности, снижение вязкости, уменьшение толщины слоя слизи, повреждение эндотелия микрососудов желудка), приводит к формированию воспаления и дефектов СОЖ, замедлению процессов репарации, дистофии и гибели клеток слизистой оболочки желудка [Белова Е.В., 2006; Рудая Н.С., 2010;

Файзуллина Р.А., Абдуллина Е.В., 2011; Осадчук М.М. и др., 2012]. Длительная персистенция НР сопровождается системным воздействием на организм человека, связанным с циркуляцией множества биологически активных субстанций (токсины, цитокины, лейкотриены, простагландины и др.), а также с возможным развитием аутоиммунных реакций [Маев И.В., Самсонов А.А., 2006].

Инфекцию *Helicobacter pylori* связывают с развитием таких грозных состояний, как язвенная болезнь желудка и MALT-лимфома. Бактерия обладает высоким канцерогенным потенциалом. На фоне длительного существования *Helicobacter pylori* снижаются защитные свойства организма, воспаление охватывает все отделы желудка (пангастрит), развиваются глубокие дистрофические и атрофические изменения слизистой оболочки желудка, что в конечном итоге приводит к появлению рака желудка (каскад Correa) [Correa P., Fontham E.T., Bravo J.C. et al., 2000; Liu H.F., Liu W.W., Wang G.A. et al., 2005; DeVries A.C., van Grieken N.C., Looman C.W. et al., 2008; Яковенко Э.П. и др., 2009; Голубкина Е.В., Левитан Б.Н., Умерова А.Р., Камнева Н.В., 2018]. ВОЗ отнесла *Helicobacter pylori* к канцерогенам I класса [Florian A., Markus G., 2014].

Со времени открытия НР появилось множество диагностических методов для его выявления: инвазивные, к которым относится взятие биоптата слизистой оболочки желудка при проведении эндоскопического исследования, и методы, предполагающие идентификацию самого микроорганизма или его ДНК – неинвазивные прямые методы, а также неинвазивные непрямые, к которым относятся методы обнаружения антител к НР в сыворотке крови [Ozturk E., Yesilova Z., Ilgan S., 2009; Calvet X., Lario S., Ramirez-Lazaro M.J., 2010]. К неинвазивным методам относятся уреазный дыхательный тест, иммуноферментный, слюнной, каловый и серологический тесты [Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др., 2018]. У всех вышеперечисленных методов есть как положительные, так и отрицательные стороны. Инвазивные методики требуют проведения фиброгастродуоденоскопии и взятия биопсийного материала. Неинвазивные тесты обнаружения *Helicobacter pylori* в настоящее время с учетом современных

рекомендаций ведения пациентов с диспепсией приобретают все большую значимость.

Было установлено, что для первичной диагностики *Helicobacter pylori* доминируют инвазивные методы: гистологическое исследование (43,9%) и быстрый уреазный тест (47,8%) [Барышникова Н.В, 2009; Шамсутдинова Р.А., Чепурных А.Я., Савиных Е.А. и др., 2012]. Однако в последнее время отмечается рост применения неинвазивных методов: моноклонального теста на антиген *Helicobacter pylori* в кале (с 17% в 2013 г. до 29,3% в 2018 г.) и уреазного дыхательного теста (с 6,9 до 18,3% соответственно). Тесты с определением антигена *Helicobacter pylori* в кале являются недорогими и полностью неинвазивными. Чувствительность этих тестов, выпускаемых различными производителями, варьирует от 53 до 95%, а специфичность находится в пределах от 56 до 95% [Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л. и др., 2010; Бордин Д.С. и др., 2019].

*Helicobacter pylori* чаще диагностируется при поверхностном гастрите, чем при атрофическом, что, вероятно, связано с уменьшением слизиобразования при атрофическом гастрите, которое нарушает жизнедеятельность бактерии, укрывающейся под этой слизью [Долбилкина А.Ю., Сизых Т.П., 2001].

На сегодняшний день целью лечения хронических заболеваний ЖКТ, связанных с *Helicobacter pylori*, является полная элиминация микроорганизма. Эффективная эрадикация сопровождается устранением клинических симптомов, купированием активного воспаления в СОЖ в течение 4-6 недель, предупреждением дистрофических и атрофических изменений. Исчезает нейтрофильная инфильтрация, снижается количество макрофагов, эозинофилов, плазмоцитов, лаброцитов в слизистой, уменьшается базальная и стимулированная кислотопродукция. Также восстанавливаются продукция бикарбонатов и гидрофобные свойства слизистой, нормализуются процессы апоптоза. Таким образом, эрадикация *Helicobacter pylori* приводит к исчезновению гастритических изменений СОЖ, снижает кислотно-пептическую агрессию и восстанавливает защитные факторы [Sherman, P.M., 2004; Кононов А.В., Мозговой С.И., Ливзан

М.А. и др., 2005; Яковенко Э.П. и др., 2009; Осадчук А.М., Комаров Ф.И., Осадчук М.А. и др., 2010; Юневич Д.С., Бутов М.А., Кузнецов П.С., 2012; Кононов А.В., 2012].

Естественной средой обитания *Helicobacter pylori* является слой желудочной слизи, что препятствует действию антибактериальных препаратов. Все известные на сегодняшний день схемы эрадикации *Helicobacter pylori* не имеют 100%-й эффективности, что обуславливает существование разных комбинаций антихеликобактерной терапии.

В соответствии с международным консенсусом Маастрихт V (2015), Киотским консенсусом (2015), рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Helicobacter pylori* у взрослых (2018) регламентированы стандарты антихеликобактерной терапии [Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., 2016; Пиманов С.И. Макаренко Е.В., 2017; Malfertheiner P., Megraud F. et al., 2017; Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.А. и др, 2018]. Одной из новых схем эрадикационной терапии является последовательная схема (5 дней ИПП + амоксициллин, далее 5 дней ИПП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол). Эта схема в настоящее время — одна из самых изучаемых схем эрадикации во всем мире, что продиктовано высокими цифрами эффективности такой терапии [DeFrancesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A, 2012]. В рамках консенсуса Маастрихт V данный протокол эрадикации регламентирован в качестве альтернативы схемы первой линии [Malfertheiner P., Megraud F. et al, 2017]. Данный консенсус рекомендует также для оптимизации лечения и увеличения эффективности эрадикации пролонгировать лечение схемами первой линии до 14 дней.

В последние годы зафиксировано падение показателей успешности эрадикационной терапии во многих странах [Gatta L., Vakil N., Vaira D. et al., 2013]. На данный момент схема эрадикации считается эффективной, если ее применение приводит к исчезновению бактерии более чем у 90% пациентов [Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al., 2017]. Однако в клинической практике показатель эффективной терапии обычно существенно ниже: чаще уровень эрадикации

инфекции *Helicobacter pylori* достигает лишь 60–80% [Lib. Z., Threapleton D.E., Wang J.Y. et al., 2015]. В связи с этим схемы эрадикационной терапии становятся все более длительными и агрессивными, но не всегда приносят ожидаемые результаты [Артамонов В.Е. и др., 2001; Мегро Ф., 2002; Маев И.В., 2003; Мартынюк М.В., 2018; Калюжная О.А., 2018]. Побочные эффекты при классической тройной схеме встречаются в 38% случаев, а при квадротерапии с использованием висмута и таких антибиотиков как тетрациклин и метронидазол уже в 47% [Manes G., Pieramico O., Perri F. et al., 2005].

Группой исследователей была проанализирована клиническая практика диагностики и лечения *Helicobacter pylori* в России в период с 2013 по 2018 годы. Отмечается, что самой часто назначаемой схемой антихеликобактерной терапии является 10-дневная тройная терапия (62,8-76,2%), эффективность которой *per protocol* не превышает 79% [Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др., 2019]. Прогрессивное снижение эффективности стандартной тройной терапии, предусматривающей применение ингибитора протонной помпы (ИПП), оригинальных кларитромицина и амоксициллина и являющейся, согласно европейским и российским рекомендациям, выбором схемы эрадикации *Helicobacter pylori* 1-й линии, отмечается и другими авторами [Кудабаева Х.И., 2009; Калюжная О.А. 2018; Мартынюк М.В., 2018; Свиридова Т., Алексеев Н., Ольховик И., Астахова А., 2019].

Невысокая степень элиминации *Helicobacter pylori* после проведенного лечения, отсутствие единого представления о продолжительности и схеме эрадикации остаются сегодня актуальными проблемами терапии хеликобактериоза. Осложняет эрадикацию *Helicobacter pylori* также и то, что антихеликобактерная терапия зачастую приводит к аллергическим реакциям, токсическим и дисбиотическим повреждениям [Sherman, P.M., 2004; Маев И.В., Самсонов А.А., 2009; Лазебник Л.Б. и др., 2011; Белоусова Н.Л. и др., 2012]. Кроме того, остроту вопросам эрадикации *Helicobacter pylori* придает рост резистентности штаммов *Helicobacter pylori* к отдельным антибиотикам (в первую очередь, кларитромицину и метронидазолу). Следует ожидать, что устойчивость



*Helicobacter pylori* к проводимой антибактериальной терапии будет продолжать расти, что диктует необходимость поиска новых подходов к ее эрадикации. Также при применении современных антисекреторных препаратов в составе антихеликобактерной терапии отмечено их негативное влияние на микробиоценоз желудка и кишечника [Bang S.Y. et al., 2007; Asaka M. et al., 2010; Степанов Ю.М., Будзак И.Я., 2017].

Еще одним предиктором снижения эффективности антихеликобактерной терапии, помимо резистентности к антибактериальным препаратам, является низкая приверженность пациентов к лечению. При этом приверженность пациентов к лечению рассматривается как важнейший фактор успеха эрадикации. Еще 20 лет назад исследования D. Graham и соавт. показали, что у больных с высоким комплаенсом эффективность эрадикационной терапии (ЭТ) выше (96%), чем у лиц с низким комплаенсом (69%) [Graham D., Fischbach L, 2010]. Снижение мотивации к лечению объясняется высоким риском возникновения нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов, получающих ЭТ, чему способствует комбинация нескольких факторов: одномоментный прием 2 антибиотиков в высоких дозах, длительность курса лечения (до 14 дней) и наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ. В качестве побочных явлений антихеликобактерной терапии зафиксированы горечь во рту (72,9% пациентов), урчание (34%), вздутие и диарея до 3 раз в сутки (58,3% и 20,8% соответственно). Патогенетически эти явления связаны с гибелью представителей нормальной микрофлоры, нарушением целостности слизистой оболочки толстой кишки, вызванных действием антибиотиков. Помимо гастроэнтерологических побочных проявлений отмечаются неврологические (головная боль, бессонница, панические атаки) и кожные реакции [Свиридова Т., Алексеев Н., Ольховик И., Астахова А., 2019, Ильчишина Т.А., 2019].

Для обеспечения приверженности пациентов к лечению нужно, таким образом, предупредить развитие или снизить частоту побочных эффектов антибиотиков, включенных в стандартные схемы ЭТ (антибиотикоассоциированная диарея, урчание и вздутие живота, тошнота,

неприятный привкус в ротовой полости). Помимо этого, стоит проблема поиска немедикаментозных методов, которые в составе комплексной антихеликобактерной терапии будут способствовать повышению ее эффективности.

## 1.2. Взаимовлияние заболеваний верхних отделов ЖКТ и сахарного диабета 2 типа

Особенностью современной клинической медицины становится взаимосвязь и взаимопроникновение патологических состояний, сосуществующих у одного пациента, при которых происходит искажение течения и клинических проявлений данных заболеваний, что затрудняет диагностику и подбор адекватного комплексного лечения. Во врачебной практике имеет место недооценка данной проблемы, узкие специалисты не всегда обращают внимание на сопутствующие болезни и преимущественно занимаются лечением заболевания своего профиля, хотя именно недооценка сопутствующего заболевания становится предиктором усугубления тяжести и неблагоприятного прогноза основного заболевания, ухудшения качества жизни и недостаточной эффективности проводимой терапии, особенно у пожилых пациентов [Филиппов Ю., 2011; Циммерман Я.С., Зинатуллин М.Р., 2011; Шульпекова Ю.О., 2011; Stevens J.E. et al., 2013; Трухан Д.И., 2015; Власова Т.В. и др., 2017; Курникова И.А. и др., 2018].

Эксперты ВОЗ определяют сахарный диабет как неинфекционную пандемию XXI века. Ожидается, что число пациентов с диабетом на земном шаре достигнет 552 миллионов к 2030 году. Сахарный диабет представляет собой серьезную медико-социальную проблему, поскольку сохраняется тенденция к ежегодному накоплению его тяжелых форм, осложнений и растут клинико-экономические расходы на лечение, причем лишь 9% расходов приходится на лечение самого заболевания и 91% - на лечение его осложнений [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2011; Игнатьева В.И., 2016].

По мнению Международного экспертного комитета по диагностике и классификации сахарного диабета, сахарный диабет – группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Сахарный диабет 2 типа – это нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью, или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [World Health Organization, 2011; International Diabetes Federation, 2011; International Society of Endocrinology, 2012; European Society of Endocrinology, 2012; American Diabetes Association, 2013; Скворцов В.В., Тумаренко А.В., 2016]. Нарушения углеводного обмена имеют более чем 8% взрослого населения мира, у 5-10 % развивается СД [Vitale С., 2008; Баирова К.И., 2010].

Особенностью течения СД являются его полисимптомность, постоянное вовлечение в патологический процесс ранее не поврежденных органов и систем, присоединение сопутствующих заболеваний, в значительной степени ухудшающих качество жизни пациентов [Балаболкин М.И., 2000; Колесникова Е.В., 2006]. Являясь системным заболеванием, СД 2 типа влияет на многие органы и системы, в том числе на желудочно-кишечный тракт [Apfel S.C. et al., 2001; Лейтес Ю.Г. и др., 2007; Филиппов Ю., 2011; Погромов А.П., Батурова В.Ю., 2011; Трухан Д.И., 2015]. При наложении диабета на уже имеющееся заболевание желудка изменяется классическая клиническая картина заболевания, его морфологические и лабораторные признаки [Филиппов Ю., 2011; Циммерман Я.С., Зинатуллин М.Р. 2011; Stevens J.E., Jones K.L., Rayner C.K., Horowitz M., 2013; Ахмадуллина Г.И., Курникова И.А., Нуруллина Г.М., 2016].

В течение последних 10–15 лет благодаря более глубокому изучению патофизиологии и классификации симптомов СД постепенно была определена патогенетическая связь этого заболевания с гастроинтестинальной симптоматикой. По данным проведенных исследований, заболевания желудочно-кишечного тракта встречаются у пациентов с сахарным диабетом в 30-75 % случаев и находятся на

втором месте после сердечно-сосудистых [Маев И.В., Самсонов А.А., 2006; Климентьева Г.И. и др., 2012; Курникова И.А. и др., 2016]. Ряд авторов отмечает, что у больных СД гастроэнтерологические нарушения в той или иной степени имеются практически у всех пациентов [Трухан Д.И. и др., 2013]. У 20-30% больных в момент выявления СД 2 типа уже обнаруживаются специфические для него осложнения [Быковская Т.Ю., 2011], а декомпенсация в течение долгого времени сочетается с хроническим гастритом. У больных СД 2 типа с хроническим гастритом преобладают изменения слизистой по типу поверхностного антрального гастрита и хронического атрофического гастрита. Из 25 обследованных больных диабетом с применением МРТ и гастробиопсии у 20 отмечен хронический гастрит разной степени выраженности. Нормальная слизистая оболочка желудка была выявлена авторами только у больных с длительностью диабета не более 1 года [Голубятникова Г. А., 1971]. Патологические изменения со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки отмечены у 66% обследуемых с метаболическим синдромом [Егорова Е.Г., Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., 2005].

В ряде исследований доказано, что наличие патологии ЖКТ ухудшает течение СД, но и СД оказывает отрицательное влияние на состояние гастродуоденальной зоны, поскольку возникает перекрест патогенетических звеньев, взаимно влияющих на развитие друг друга [Bayliss E. A. et al., 2005; Беялов Ф.И., 2011; Турсунов М.М. и др., 2016]. При этом традиционно в связи с СД изучались такие осложнения как ретинопатия, нефропатия и периферическая вегетативная невропатия [Дедов, И.И., 2007; Дога А.В. и др., 2017; Попов К.А. и др., 2017], а исследования гастроэнтерологических заболеваний у больных СД 2 типа связаны, в первую очередь, с гастроинтестинальными осложнениями СД, такими как диабетическая гастропатия, в частности диабетический гастропарез, при котором происходит нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка со снижением эффективного переваривания и эвакуации компонентов пищи под непосредственным влиянием уровня гликемии и микроангиопатии тканей желудка, нарушением регуляции секреции и действия гормонов и инкретинов, а также электролитных нарушений, нарушений как центрального, так и периферического

отделов вегетативной нервной системы [Кирилюк Д.В., Шишкин А.Н., 2006; Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В. 2007; Колесникова Е.В., 2007, Ткачева О.Н., Верткин А.Л., 2009; Малиновская Н.А., 2010; Филлипов Ю.И., 2011; Кляритская И.Л. и др, 2014; Тарасова Л.В., Трухан Д.И., 2014]. Замедление желудочного транзита выявляется у 30–50% пациентов с СД [Лейтес Ю.Г. и др., 2007; Лейтес Ю.Г. и др., 2010; Погромов А.П., Батурова В.Ю., 2011; Махов В.М., 2014;].

Гораздо менее изучен вопрос одновременного течения хронических гастритов и СД 2 типа, наличия патогенетической связи между этими заболеваниями, причинно-следственных взаимоотношений, особенностей клинического течения, морфологических и функциональных изменений желудка при СД, принципов их лечения [Зиннатуллин М.Р., Циммерман Я.С., Трусов В.В., 2009]. Между тем частота хронического гастрита при СД 2 типа достигает 78-85% среди всех обследованных [Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., 1998; Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И., 2010]. Публикации в отечественной и зарубежной литературе, посвященные изучению особенностей хронического гастрита у больных СД, немногочисленны [Лабузова Ю.В., 2007; Баирова К.И., 2010; Кудабаева Х.И., 2013; Мартынюк М.В., 2018].

Изучение сочетанного течения СД и хронического гастрита в последние десятилетия получает новые шансы, связанные с достижениями науки (обнаружением инфекции *Helicobacter pylori*), техническим прогрессом (фиброгастродуоденоскопия, интрагастральная суточная рН-метрия и др.), появлением новых лекарств (новые формы инсулинов и таблетированных сахароснижающих средств, современных антисекреторных и антихеликобактерных фармакопрепаратов) [Зиннатуллин М.Р., Циммерман Я.С., Трусов В.В., 2009; Циммерман Я.С., 2013].

Ряд факторов, характеризующих СД 2 типа, играет роль в патогенезе заболеваний желудка у больных СД 2 типа: угнетение иммунной системы, инфицирование *Helicobacter pylori*, микроциркуляторные расстройства, нарушение метаболизма [Quatrini M. et al., 2001; Ko G.T. et al., 2001; Marollo M. et al., 2001;

DeBlock C.E. et al., 2004]. С другой стороны, деструктивные изменения в СОЖ при ХГ усугубляют расстройства всех видов обмена: углеводного, белкового, жирового, ухудшают контроль гликемии, то есть состояние СОЖ играет важнейшую роль в компенсации СД [DeBlock C.E. et al., 2004, Kim W.S, Choi Y, Kim N, et al., 2022].

При СД 2 типа хронический гастрит следует рассматривать как распространенное коморбидное хроническое заболевание, имеющее ряд гистологических, функциональных и клинических особенностей, недостаточно на сегодняшний день изученных. Хронический гастрит у пациентов с СД – многофакторное заболевание, результат сложной поликаузальной реакции слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ в рамках общего синдрома дезадаптации при СД [Кривоносова Е.М., 2006]. Причины регенераторных нарушений слизистой оболочки желудка, возникающих при СД 2 типа, связывают с действием многочисленных экзогенных и эндогенных этиологических факторов.

В патогенезе хронических гастритов при СД 2 типа играют роль не только изменения секреторной и кислотопродуцирующей функций желудка, но и нарушения гормональной регуляции, гуморального и клеточного звеньев иммунитета, дисбаланс липидного обмена и процессов свободнорадикального окисления, а также расстройство центральной и вегетативной нервной системы [Rupnow M.F., 2000; Аруин Л.И., 2006; Минушкин О.Н., 2011; Кайсинова А.С, Ефименко Н.В., 2014]. Кроме того, при СД 2 типа снижаются тонус и перистальтика желудка, возникает атония его кардиального и пилорического сфинктеров, замедляется эвакуаторная функция [Вовк Е.И., 2013; Кляритская И.Л., 2014; Трухан Д.И., 2015]. Все перечисленные факторы приводят к выраженному воспалению в СОЖ, уменьшению ее кровоснабжения, изменению структуры слизистой оболочки [Nicholas Verne G., Charles A., 2011; Кудабаева Х.И., 2013]. Некоторые авторы указывают на нарушение желудочного слизиобразования при сахарном диабете как на главный фактор развития хронического гастрита, при котором происходит торможение нормальной регенерации эпителиальных клеток желез СОЖ. Желудочная слизь предохраняет от повреждения эпителиальные

клетки, а при сахарном диабете в связи с поражением сосудов подслизистого слоя желудка нарушается их кровоснабжение и, как следствие, снижается слизиобразование. [Харченко Н.В., Анохша Г.А., Опанасюк Н.Д., 2006].

Таким образом, при сахарном диабете СОЖ подвергается существенному негативному влиянию в результате воздействия метаболического ацидоза, гипергликемии, дегидратации, гиперкоагуляции, нарушения белкового обмена, снижения иммунитета. Эти факторы приводят к формированию дистрофических и воспалительных изменений на клеточном уровне и создают условия для формирования хронической патологии ЖКТ при СД 2 типа.

Хронический гастрит, в свою очередь, ухудшает течение сахарного диабета. В результате патологических изменений в желудке нарушается переваривание пищи, продвижение пищевого комка, скоординированность между действием сахароснижающих средств и их биодоступность, нарастает постпрандиальная гликемия, что способствует ухудшению контроля диабета, поскольку усугубляет расстройства углеводного, белкового и липидного обмена [Стырт Е.А., 1995; Бектаева Р.Р., 2006; Кривоносова Е.М., 2006; Шульга Е.А., 2006; Кудабаева Х.И., 2013]. Деструктивные изменения в слизистой оболочке желудка влияют на фармакокинетику пероральных сахароснижающих препаратов, увеличивают время переваривания и всасывания пищи, что обуславливает трудности в достижении адекватного контроля гликемии, способствуют формированию лабильного течения диабета и в конечном итоге будут способствовать развитию и прогрессированию поздних осложнений диабета и снижению реабилитационных возможностей организма [Foster T., 2007; Осипенко М.Ф., Жук Е.А., Медведева О.В., 2008; Chang J., et al, 2011; Циммерман Я.С., Зинатуллин М.К., 2011; Филиппов Ю.И., 2011; Деревянко О., Никонова Т., Смирнова О, 2012].

Таким образом, проблема сочетанной патологии СД и ХГ остается актуальной для медицины, не решены многие ключевые вопросы, необходимы дальнейшие исследования этой проблемы с использованием методов доказательной медицины [Зинатуллин М.Р., Циммерман Я.С., Трусов В.В., 2003; Мартынюк М.В., 2018], между тем ХГ у больных СД 2 типа является

распространенной патологией в силу патогенетических особенностей основного заболевания и одновременно обуславливает ухудшение контроля диабета, утяжеляет прогноз, снижает качество жизни больных, то есть требует пристального внимания специалистов-медиков к его диагностике, течению и терапии.

### 1.3. Диабетическая гастропатия и хронический гастрит

В настоящее время неоднозначной остается проблема сочетания характерного для пациентов с СД 2 типа поражения верхних отделов ЖКТ – диабетической гастропатии и хронического гастрита, поскольку оба этих патологических процесса могут сопровождаться расстройством моторной и нарушением инкреторной функции желудка. Жалобы при обоих состояниях включают в себя боли и тяжесть в эпигастральной области, ощущение переполнения желудка, изжогу, тошноту, рвоту, срыгивание, чувство быстрого насыщения. Вместе с тем, хронический гастрит может протекать и бессимптомно.

Диабетическая гастропатия - комплекс нейромышечных расстройств в желудке у больных СД, включающий нарушение его сократительной функции и проявляющийся электрической нестабильностью, которая характеризуется желудочной дизритмией, снижением двигательной активности антрального отдела желудка и его дилатацией, антродуоденальной дискоординацией, что приводит к развитию желудочной дисфункции, гастропарезу и синдрому диспепсии [Колесникова Е.В., 2007].

В широком смысле, термин «диспепсия» обозначает любые нарушения пищеварения. Под диспепсией понимают боль или дискомфорт (чувство тяжести, переполнения, неопределенное неприятное ощущение) в верхней части живота, преимущественно по срединной линии. В зависимости от причин, вызывающих появление диспепсических жалоб, выделяют вторичную (органическую) и функциональную диспепсию. [Бова А.А., Криушев П.В., 2017]. В современной клинической практике синдром диспепсии рассматривают с позиций функциональной диспепсии. Основным регулирующим документом по вопросам



функциональной диспепсии являются Римские критерии IV, трактующие функциональную диспепсию как наличие диспепсического синдрома в отсутствие органических заболеваний и метаболических или системных нарушений, которые могут объяснять имеющиеся симптомы [Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др., 2017]. При этом, согласно данным критериям, все пациенты с диспепсией могут быть разделены на две группы – больные с собственно с функциональной диспепсией и больные со вторичной диспепсией, одной из разновидностей которой и является диабетическая гастропатия [Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., 2018].

В связи с этим, диабетическую гастропатию нельзя однозначно отнести к чисто функциональным нарушениям, поскольку ее патоморфологическим субстратом является автономная нейропатия, обусловленная повреждением различных отделов периферической нервной системы, по причине чего данное состояние также обозначают как гастроинтестинальную форму автономной (вегетативной) нейропатии [Кляритская И.Л., 2014; Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., 2019].

Вместе с тем, существуют ряд проблем в подходах к диагностике данного состояния и отсутствие единого подхода к терминологии. Чаще всего целенаправленное выявление этой формы нейропатии проводится у пациентов, длительно страдающих СД, как правило уже имеющих выраженные клинические проявления периферической полинейропатии или кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии [Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., 2020].

Основным диагностическим критерием остается выраженность таких жалоб пациента с СД 2 типа как дисфагия, боли в животе, чередование диареи и запоров; ночная диарея; ощущение переполнения желудка; боли и тяжесть в правом подреберье, тошнота [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., 2019]. Обращает на себя внимание, что характерные для поражения верхних отделов ЖКТ симптомы гастроинтестинальной формы автономной нейропатии практически полностью повторяют таковые при функциональной диспепсии [Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др., 2017] и преимущественно проявляются различными нарушениями моторики желудка (аритмии, тахигастрии,

брадикастрии, пилороспазма и гипомоторики) [Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., 2020].

В качестве методов инструментальной диагностики применяются эзофагогастродуоденоскопия и рентгенологическое исследование, направленные на выявление сопутствующей патологии, а также поиск механического препятствия в двенадцатиперстной кишке, тонкой кишке, или желудке. Так, о нарушении моторно-эвакуаторной функции и гастропарезе свидетельствует наличие в желудке остатков пищи через 8 часов после последнего ее приема. «Золотым стандартом» определения гастропареза остается сцинтиграфия желудка с использованием меченной изотопами твердой пищи [Shakil A., Church R.J., Shobha S.R., 2008]. Следует отметить, что сцинтиграфия используется преимущественно в специализированных медицинских учреждениях и в научных целях, и в повседневной клинической практике их применение, к сожалению, весьма ограничено [Тарасова Л.В., Трухан Д.И., 2014]. Однако представляется важным подчеркнуть, что подобный алгоритм диагностики применяется и для верификации функциональной диспепсии с целью исключения органической патологии [Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др., 2017].

Исходя из согласительного консенсуса Римские критерии IV, наличие как функциональной, так и вторичной диспепсии не исключает наличия воспалительных изменений в СОЖ, характерных для хронического гастрита. Эти термины могут употребляться вместе, так как каждый по-своему отражает особенности течения заболеваний пищеварительной системы [Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., 2018].

Однако, поскольку хронический гастрит является исключительно морфологическим диагнозом, его верификация требует обязательного гистологического подтверждения [Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Лоранская И.Д. и др., 2017].

#### 1.4. Роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии патологии желудка при сахарном диабете 2 типа

В настоящее время во всем мире основной причиной хронического гастрита считается инфекция *Helicobacter pylori*. Больные СД 2 типа относятся к группе риска по инфицированию *Helicobacter pylori* в результате нарушений моторно-эвакуаторной, секреторной функции ЖКТ, депрессии иммунитета, неудовлетворительной компенсации углеводного обмена. [Шептулин А.А., 2007; Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И., 2010; Кудабаяева Х.И., 2010; Федорченко Ю.Л., Мартынюк М.В., 2017].

Однако данные о частоте инфицированности НР больных диабетом различны. Ряд авторов отмечает, что существует корреляция между обсеменённостью слизистой оболочки желудка НР и степенью компенсации диабета, уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) [Баирова К.И., 2010]. Доказана высокая степень распространенности инфекции *Helicobacter pylori* у больных СД 2 типа, которая составляет от 87,5% до 92,5% [Gasbarrini A. et al., 2000; Симаненков С.В., Захарова Н.И., Савилова И.В., 2015; Мартынюк М.В., 2018]. Вместе с тем имеются исследования, не выявившие отличия частоты инфицирования *Helicobacter pylori* у больных СД 2 типа и без него [Федорченко Ю.Л., Коблова Н.М., 2001; Xia H.H.X. et al., 2001].

Наличие корреляций между высоким уровнем гликированного гемоглобина и увеличением инфицирования НР было доказано в исследовании американских ученых на мышах линии C57BL/6 с экспериментальным диабетом и НР – индуцированным гастритом (экспериментальная модель хеликобактерной инфекции человека). Уровни HbA1c были значительно выше у инфицированных мышей с гастритом (11,6%), чем у инфицированных мышей без гастрита (8,4%) [Ukarapol N., 2002].

*Helicobacter pylori*, приспособившись к агрессивной среде желудка, может длительно, десятилетиями, существовать в СОЖ, в связи с чем периодически разворачивается дискуссия о симбиозе НР и организма человека [Blaser M.J., 2004].

Однако сегодня НР признан патогеном, наличие которого приводит к воспалительному процессу, вызывает прогрессирующее повреждение слизистой желудка и способствует язвенной болезни 12-перстной кишки и желудка, аденокарциноме желудка, MALT-лимфоме [Барышникова И.В. и др., 2009; Ruggiero P., 2012, Ang T.L., 2014; Hatakeyama M., 2014; Маев И.В, 2016].

Хеликобактерный гастрит занимает лидирующие позиции среди остальных форм гастрита и достигает 85% в структуре всех хронических гастритов [Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., 2012].

У больных СД течение гастритов, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*, имеет свои особенности. Ряд авторов указывает на отсутствие положительной связи между стажем диабета и ростом частоты инфекции *Helicobacter pylori*. Так, в исследовании Кудабоевой Х.И. при анализе частоты НР – колонизации в зависимости от тяжести диабета выявлено, что НР инфекция чаще обнаруживалась у больных с легким течением диабета и реже при тяжелом диабете. Изучение корреляционных взаимосвязей в данном исследовании показало, что имеется прямая положительная связь частоты атрофического гастрита с длительностью диабета (более 5 лет), тяжестью диабета, возрастом, и отрицательная связь с колонизацией СОЖ *Helicobacter pylori* [Кудабоева Х.И., 2009].

Необходимо отметить, что, несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению хеликобактериоза, подобные исследования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в отечественной и зарубежной литературе встречаются исключительно редко.

Основным постулатом лечения патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, является принцип эрадикации возбудителя.

Эффективность классических схем первой и второй линии эрадикации заметно снижается в последние десятилетия. [Rimbara E., Fischbach L.A., 2011; Федорченко Ю.Л., Мартынюк М.В., 2018]. Это связано с рядом проблем, главные из которых: рост резистентности *Helicobacter pylori* к метронидазолу и кларитромицину; побочные действия ингибиторов протонной помпы (ИПП) и

антибактериальных препаратов [Симаненков С.В., Захарова Н.И., Савилова И.В., 2015; Федорченко Ю.Л., Мартынюк М.В., 2018].

Полученные данные о роли СД 2 типа как факторе, потенциально снижающем эффективность эрадикационной терапии, согласуются с рядом иностранных и отечественных исследований [Gasbarrini A. et al., 2000; Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И., 2010]. Это может быть связано с диабетической ангиопатией слизистых оболочек ЖКТ, приводящей к нарушению абсорбции антибактериальных препаратов [Sargyn M. et al, 2003; Андреев Д.Н. и др., 2016]. Помимо этого, пациенты с СД более склонны к бактериальным инфекциям, а, следовательно, чаще применяют антибиотики, провоцируя формирование резистентных штаммов [Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И., 2010].

Существует ряд анамнестических и клинических факторов, которые, согласно нескольким исследованиям, потенциально оказывают влияние не только на эффективность, но и на безопасность эрадикационной терапии. К факторам, снижающим эффективность эрадикационной терапии, относят курение и его длительность, женский пол, возраст старше 50 лет, высокий ИМТ, сопутствующий СД 2 типа, использование антибиотикотерапии до назначения эрадикационной терапии [Sargyn M. et al., 2003; Suzuki T., et al., 2006; Abdullahi M. et al., 2008; Almeida N. et al., 2015; Д.Н. Андреев и др., 2016].

Немногочисленные исследования эффективности антихеликобактерной терапии у больных СД 2 типа имеют очень противоречивые результаты. В исследованиях, проведенных Delchier J.C. и соавторами, различий в эффективности эрадикационной терапии у больных с СД 2 типа и без диабета не обнаружено [Delchier J.C. et al., 1998]. В работах Gasbarrini A. и соавторов у больных СД степень эффективности эрадикационной терапии составила 65% по сравнению с 92% у больных без диабета [Gasbarrini A., et al., 2000]. По результатам исследования Mehmet S. и соавторов у больных СД 2 типа степень эрадикации *Helicobacter pylori* составила лишь 50% [Mehmet S. et al., 2003].

Подобная неоднозначность данных в инфицированности *Helicobacter pylori* и эффективности эрадикационной терапии, небольшое число исследований,

недостаточная освещенность проблемы патологии желудка у больных СД 2 типа, противоречивость имеющихся сведений требуют дальнейшего изучения данной проблемы с позиции доказательной медицины.

Сегодня уже очевидно, что потенциальные причины низкой эффективности эрадикации должны рассматриваться не только с позиций особенностей микроорганизма, но и с учетом метаболических нарушений при СД 2 типа. В связи с чем для больных сахарным диабетом 2 типа с хроническими заболеваниями ЖКТ является актуальным вопрос эрадикации *Helicobacter pylori* и поиска оптимизированной схемы, что позволило бы повысить эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* и приверженность пациентов к терапии. Поскольку при патологии ЖКТ у больных СД 2 типа проявляются не только функциональные нарушения органов пищеварения, но и расстройства нервной и гуморальной регуляции, трофики организма, лечение должно носить комплексный характер и включать патогенетическую немедикаментозную терапию, в частности бальнеотерапию [Корепанов А.М. и др., 2008; Аверьянова Н.И., Шипулина И.А., 2010]. Проблема ведения пациентов с НР-ассоциированными заболеваниями в условиях коморбидности становится отдельным аспектом современной медицины [Маев И. В. и др., 2017].

Однако исследования, в которых изучались схемы эрадикации *Helicobacter pylori* у больных СД в сочетании с патологией верхних отделов ЖКТ, в нашей стране и за рубежом — единичны [Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В., 2007; Кудабаева Х.И., 2009; Ojetti V., Pellicano R., Fagoonee S., 2010; Федорченко Ю.Л., Мартынюк М.В., 2018].

Таким образом, многообразие факторов, приводящих к развитию такого заболевания как СД 2 типа и наличие синдрома перекреста при сочетании СД 2 типа с хеликобактерным гастритом приводят к необходимости одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов, в свою очередь, имеющих свои нежелательные эффекты. Увеличивающаяся лекарственная нагрузка, растущая резистентность к метронидазолу и кларитромицину обуславливают поиски дополнительных или даже альтернативных терапевтических средств в лечении

хронических гастритов у больных СД 2 типа. К числу перспективных терапевтических воздействий можно отнести применение природных минеральных вод [Филимонов Р.М., Герасименко М.Ю., 2015; Ефименко Н.В., 2015; Фролков В.К., 2015; Трухан Д.И., 2015].

### 1.5 Применение питьевых минеральных вод в комплексном лечении хронических гастритов и сахарного диабета 2 типа

В настоящее время вопрос немедикаментозных способов лечения в составе комплексной терапии больных, особенно с коморбидной патологией, становится все более актуальным в силу вышеназванных причин (в первую очередь, высокая длительная лекарственная нагрузка, взаимное отягощение заболеваний и аллергизация). В фокусе внимания исследователей оказываются бальнеологические факторы, поскольку минеральные природные питьевые воды имеют уникальные свойства – химические, термофизические, радиационные и механические и оказывают разностороннее воздействие на желудочно-кишечный тракт, на мочевыводящую, сердечно-сосудистую системы организма, функцию эндокринных желез, на процессы метаболизма и детоксикации [Любчик В.Н., Буглак Н.П., Каладзе Н.Н., 2016].

В России принято определение минеральной воды В.В. Иванова и Г.А. Невраева: «лечебными минеральными водами называются природные воды, которые содержат в повышенных концентрациях те или другие минеральные (реже органические) компоненты и газы и (или) обладают какими-нибудь физическими свойствами (радиоактивность, реакция среды и др.), благодаря чему эти воды оказывают на организм человека лечебное действие в той или иной степени, которое отличается от действий пресной воды». [Иванов В.В., 1982].

Стимулом к изучению лечебных факторов природных минеральных вод во многом явилась теория саногенеза, сформулированная С.М. Павленко и получавшая дальнейшее развитие в работах Г.Н. Крыжановского [Павленко С.М., 1974; Крыжановский Г.Н., 2002]. Согласно этой теории, ведущим звеном

патологических процессов является нарушение механизмов саморегуляции. Было сформировано понятие саногенеза – динамического комплекса защитно-приспособительных процессов, возникающих при воздействии на организм чрезвычайного раздражителя, развивающихся на всем протяжении болезни (от состояния предболезни до выздоровления) и направленных на восстановление нарушенной саморегуляции организма. Факторы, активирующие механизмы саногенеза, составляют основу управления здоровьем. Сами по себе лечебные воздействия не ликвидируют патологические изменения в органах и тканях, ликвидация этих изменений и их последствий осуществляется пластическими и другими, связанными между собой саногенетическими процессами. Поэтому в задачи комплексной патогенетической терапии входят также стимуляция и повышение эффективности саногенетических механизмов, осуществляющих выздоровление. Было установлено, что применение природных минеральных вод потенцирует гормональные и ферментативно – субстратные звенья регуляции обменных процессов [Крыжановский Г.Н., 2002].

Сегодня понимание механизма действия питьевых минеральных вод как одного из лечебных физических факторов базируется на современных представлениях медицинской науки – синергетическом, саногенетическом, на положениях физиогенетики, медицинской кибернетики [Любчик В.Н., Буглак Н.П., Каладзе Н.Н., 2016].

Исследования ряда авторов показали, что применение природной минеральной воды влияет на деятельность всей гастроэнтеро-панкреатической эндокринной системы. В общем виде схему влияния минеральных вод можно представить следующим образом: ощелачивание внутрижелудочной среды после приема минеральной воды стимулирует секрецию антрального гастрина и каскад последующих эффектов - подъем в крови других гормонов кишечной системы, контролирующей все виды деятельности органов пищеварения и их трофику [Фролков В.К., 1995; Полушина Н.Д., Фролков В.К., Ботвинева Л.А., 1997; Репс В.Ф., Шухова М.В., 2013].



Вопросы бальнеологического лечения больных СД 2 типа касались изучения влияния минеральных вод на секрецию кишечинальных и панкреатических гормонов, на обмен углеводов и липидов. С учетом динамики гормональных показателей, углеводного, липидного обмена, функций печени было установлено, что лечение с применением питьевых минеральных вод носит патогенетически направленный характер и включает основные средства, активно воздействующие на самочувствие больных, массу тела, обменные процессы, регулирующие их гормональные системы и функции печени, течение сопутствующих заболеваний.

В диссертационном исследовании Л.А. Ботвинева было показано, что курортное лечение больных сахарным диабетом с применением питьевых минеральных вод способствует улучшению самочувствия, уменьшению массы тела, проявлений сопутствующей патологии, регулированию гликемии и инсулинемии в раннюю и позднюю фазы инсулиновой секреции, восстановлению чувствительности тканей к инсулину, нормализации у двух третей больных липидного и белкового обмена, снижению частоты дислипидемии, уменьшению дисгормоноза, что, в свою очередь, снижает напряженную стимуляцию  $\beta$ -клеток островков Лангерганса и приводит к повышению их компенсаторных возможностей, улучшению состояния иммунологического статуса [Ботвинева Л.А., 2001; Ботвинева Л.А., Самсонова Л.А., Купцова Е.Н., 2013; Чалая Е.Н., 2015].

Доказано преимущество комплексного применения питьевых минеральных вод и метформина на массу тела, секрецию инсулина, состояние углеводного и липидного обмена, снижение инсулинорезистентности [Жарова Н.В., Горожина Л.В., 2015].

При изучении влияния питьевых минеральных вод типа «Ессентуки» на лечение неалкогольной жировой болезни печени у больных СД 2 типа, выявлено улучшение основных функций печени, стабилизация углеводного и липидного обмена, препятствующая прогрессированию патологического процесса [Ефименко Н.В., Кайсинова А.С., Федорова Т.Е., Ботвинева Л.А., 2015].

Исследование влияние минеральных вод в патогенетическом лечении больных с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны

продемонстрировало высокую эффективность включения минеральных вод в комплексную терапию заболеваний ЖКТ [Bos I.D., 1996; Иванов А.Ф., 1998; Кирилова Г.Н., Матвеева Л.А., 1998; Мальков А.В. и др., 2000; Дзюбич Л.И., 2001; Попова В.В. и др., 2002; Григорьев К.И., Запруднов А.М., 2002; Мусин М.Ф. и др., 2002; Аполонская Е.Ю., 2004; Вологжанина Л.Г., Владимирский Е.В., 2004; Бессонов А.Г., 2015]. Клинические исследования влияния минеральных вод выявили их высокую активность в регенерации слизистой желудка, в восстановлении моторики ЖКТ, в стимуляции выделения интестинальных гормонов [Субботин С.П., 2002; Горбунов А.Ю., 2004; Вологжанина Г.Л., Владимирский Е.В., 2004; Гуляева С.Ф. и др., 2004; Отт А.А., 2009; Кайсинова А.С., 2013].

Однако эффективность действия минеральных вод при сахарном диабете и его осложнениях, преимущественно изучалась в западных и южных здравницах (Железноводск, Кисловодск, Трусковец, Ессентуки, Пятигорск).

Каждая природная минеральная вода является уникальной и ее лечебное воздействие может существенно отличаться от воды даже со сходным минеральным составом. Это диктует необходимость исследовать лечебное действие конкретной природной минеральной воды и дать клиническую оценку ее эффективности.

## 1.6 Характеристика природной минеральной воды «Увинская»

Различают минерализацию вод питьевого назначения следующим образом: слабоминерализованные ( $M < 2$  г/л) столовые гидрокарбонатные, маломинерализованные ( $M - 2-5$  г/л) лечебно-столовые сульфатные и среднеминерализованные ( $M - 6-10$  г/л) лечебные сульфатные и сульфатно-хлоридные. Состав минеральных вод выражается в виде формулы, в числителе которой обозначают присущие данной воде анионы, в знаменателе — катионы в миллиграмм-эквивалент-процентах. Перед формулой указывают минерализацию воды ( $M$ ), газовый состав и наличие специфических компонентов, в частности,

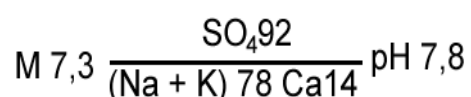
микроэлементов, в конце формулы — температуру воды (исходную) и ее активную реакцию (Выгоднер Е.Б., 1987).

Среди минеральных вод, рекомендованных для питьевого приема при заболеваниях ЖКТ, предпочтение отдается маломинерализованной (2-5 г/л) и среднеминерализованной (5-15 г/л) воде, учитывая их доступность и минимальное количество противопоказаний к назначению [Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Назаренко Л.Ю., 2008].

В Удмуртской Республике в поселке Ува выведена питьевая, слабощелочная (рН-7,8), среднеминерализованная (М-7,3), сульфатная натриево-кальциевая минеральная вода со стабильным химическим составом и высоким суточным дебитом. Глубина залегания скважины - 178,0 м, пробурена в 1979 году Уральской гидрогеологической партией «Геоминвод».

К настоящему моменту эффективность применения природной минеральной воды «Увинская» в лечении патологии ЖКТ у взрослых и детей доказана в ряде исследований [Горбунов Ю.В., 1998; Корепанов А.М., Горбунов Ю.В., 2000; Субботин С.П. и др., 2001; Ямолдинов Р.Н., 2003; Горбунов А.Ю., 2004; Аполонская Е.Ю., 2004].

#### Бальнеологическая формула минеральной воды «Увинская»



Минеральная вода «Увинская» характеризуется благоприятными органолептическими свойствами, а именно является прозрачной, бесцветной, несколько солоноватой на вкус и не имеющей запаха. Она имеет стабильный химический состав и относительно высокий суточный дебит (таблица 1). Минеральная вода «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, утверждено директором ФГБУ «РНЦ МРиК Минздрава России д.м.н., проф. М.Ю. Герасименко, на минеральную воду из скважины №2/78 ООО «Санаторий Ува» в п. Ува Удмуртской Республики).

Таблица 1

## Химический состав питьевой минеральной воды «Увинская»

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		

Бальнеотерапия оказывает влияние на организм в зависимости от химического состава минеральной воды. Характеристика лечебного действия некоторых химических элементов минеральных вод по Я.С. Циммерману представлена в таблице 2 [Циммерман Я.С., 2006].

Таблица 2

## Физиологическое действие химических элементов минеральных вод

Ионы	Физиологическое действие
$Na^+$	Участвует в водно-солевом обмене, обеспечивает осмотическое давление в тканях, способствует всасыванию глюкозы, стимулирует ферментативную секрецию ЖКТ, в сочетании с анионами сульфата и хлора оказывают желчегонное и послабляющее действие.
$Ca^{2+}$	Уменьшает проницаемость клеточных мембран, явления воспалительной экссудации и кровоточивости, обладает антиспастическим, десенсебилизирующим, дегидратационным и

	противовоспалительными эффектами, угнетает перистальтическую активность кишечника, снижает возбудимость нервной системы.
$Mg^{2+}$	Оказывает желчегонное и послабляющее действие (особенно в сочетании с сульфатными анионами, уменьшает проницаемость клеточных мембран, обладают седативным действием, угнетает воспалительный процесс.
$HCO^{3-}$	Повышает щелочной резерв крови, обладает спазмолитическим действием, уменьшает болевой и диспепсические синдромы, разжижает и удаляет слизистые наложения в ЖКТ, усиливает выделение желчи и ее компонентов (билирубина, холестерина), улучшает всасывание железа, повышает толерантность к глюкозе.
$SO_4^{2-}$	Стимулирующее влияние на желчеобразование и желчевыделение, усиливает перистальтическую активность кишечника, угнетает процесс всасывания, стимулирует обменные процессы в организме, улучшает процессы репаративной регенерации.
$Cl^-$	В сочетании с $Na^+$ стимулирует секрецию желудочного сока, поджелудочной железы и образование кишечных ферментов, обладает желчегонным и послабляющим действием, активизирует метаболизм и стимулирует регенерацию тканей, задерживает воду в органах и тканях.
$I^-$	Обладает седативным эффектом, стимулирует синтез гормонов щитовидной железы.
$Br^-$	Обладает выраженным седативным эффектом, является антагонистом йода. В составе бромида натрия

	стимулирует ферментативную функцию поджелудочной железы, участвует в метаболизме жиров и углеводов.
$BO_3^{3-}$	В составе борной кислоты обладает антибактериальным, противогрибковым, противопаразитарным, вяжущим фармакологическим действием.

Минеральный состав и химические свойства питьевой слабощелочной среднеминерализованной сульфатной натриево-кальциевой воды «Увинская» позволяют предположить ее эффективность в комплексной терапии хронических гастритов, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, у больных СД 2 типа, что явилось темой нашего исследования.

## Глава 2. Объем исследования, методы исследования и лечения

### 2.1. Формирование групп и объем исследования

Исследование выполнено на кафедре факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе гастроэнтерологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики (УР) «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (заведующий отделением – к.м.н. А.Г. Бессонов).

Для решения поставленных задач в условиях стационарного лечения (средний срок пребывания в стационаре составил  $13 \pm 2,7$  дней) проведено обследование 120 больных с сахарным диабетом 2 типа и хроническим НР - ассоциированным гастритом в период с 2017 по 2021 гг. В дальнейшем пациенты активно приглашались через 30 дней от начала применяемой в рамках исследования терапии с целью оценки ее результатов. Объем обследований

включал клинические, функциональные, морфологические и иммуноферментные исследования. У всех пациентов диагноз «хронический гастрит» (ХГ) верифицирован морфологически в соответствии с Сиднейской (1990) и Хьюстонской (1996) классификациями, а также классификацией Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA, 2008) на основании визуально-аналоговой шкалы [Аруин Л.И. и др., 2009].

У части пациентов, принимавших участие в исследовании, различная патология со стороны ЖКТ была выявлена ранее (таблица 5), при этом у всех пациентов, принимавших участие в исследовании (120 человек, 100%), на основании анализа амбулаторных карт был выявлен хронический гастрит в анамнезе.

Диагноз «сахарный диабет 2 типа» ранее был выставлен у всех 120 человек на основании комплексного обследования квалифицированными врачами-эндокринологами Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики (УР) «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (БУЗ УР «Первая РКБ МЗ УР») согласно актуальным клиническим рекомендациям, принятым в РФ [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., 2019].

В соответствии с задачами исследования пациенты были разделены на две группы (наблюдения и сравнения) по 60 человек. В группе наблюдения больные получали комплексную терапию хронического НР – ассоциированного гастрита и СД 2 типа в соответствии с клиническими рекомендациями в сочетании с приемом минеральной воды «Увинская» по нижеописанной методике. В группу сравнения вошло 60 пациентов, лечение которых включало только терапию хронического гастрита и сахарного диабета 2 типа в соответствии с клиническими рекомендациями. Группы были сопоставимы по основным характеристикам (таблица 3). Следует отметить, что терапия сахарного диабета 2 типа проводилась исходя из индивидуальных цифр гликированного гемоглобина в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Противодиабетическая терапия проводилась всем пациентам: часть пациентов получала таблетированные

сахароснижающие препараты в виде монотерапии (94,17%, 113 человек), часть (5,8%, 7 человек) получала пероральные лекарственные средства в комбинациях (таблица 6).

Таблица 3

## Общая характеристика групп

Признак	Группа наблюдения (60 человек)	Группа сравнения (60 человек)	р
Возраст (лет)	62,7±4,3	60,4±3,9	0,425
Пол (n, %)	Женщины 51 (85) Мужчины 9 (15)	Женщины 48 (80) Мужчины 12 (20)	0,516 0,601
Средняя длительность сахарного диабета 2 типа (лет)	10,2±2,1	9,8±2,9	0,139
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,8±2,2	29,7±0,9	0,503

Таблица 4

## Социальная характеристика групп

Социальная группа	Группа наблюдения (60 человек)		Группа сравнения (60 человек)		р
	n	%	n	%	
Пенсионеры (возраст свыше 60 лет у мужчин, свыше 55 лет у женщин)	41	68,3	44	73,3	0,574
Работающие пенсионеры	14	23,3	10	16,7	0,789
Работающие (возраст менее 60 лет у мужчин, менее 55 лет у женщин)	6	10,0	4	6,7	0,531
Неработающие (возраст менее 60 лет у мужчин, менее 55 лет у женщин)	13	21,7	12	20,0	0,607



Таблица 5

## Частота встречаемости сопутствующих заболеваний

Заболевание	Группа наблюдения (60 человек)		Группа сравнения (60 человек)		p
	n	%	n	%	
Гипертоническая болезнь	58	96,7	54	90,0	0,762
Ишемическая болезнь сердца	24	40,0	19	31,7	0,221
Жировой гепатоз	12	20,0	8	13,3	0,563
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (в форме НЭРБ)	34	56,7	27	45,0	0,392
Хронический панкреатит	23	38,3	19	31,6	0,117

Как видно из таблиц 3-5 пациенты обеих групп существенно не различались по таким признакам, как возраст, пол, социальный статус, ИМТ и средняя длительность диабета ( $p > 0,05$ ). Частота встречаемости ранее диагностированных сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, ИБС, жировой гепатоз, ГЭРБ, хронический панкреатит) также не имеет достоверных различий в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Исходя из данных, представленных в таблицах 3-5, можно сделать вывод об исходной сопоставимости обеих групп пациентов, принимавших участие в исследовании.

Таблица 6

## Основные таблетированные сахароснижающие препараты, применяемые для лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, принимавших участие в исследовании

Препарат (МНН)	Дозировка препарата	Количество пациентов	
		n	%
Метформина гидрохлорид	850 мг 2 раза в сутки	47	39,2
	1000 мг 2 раза в сутки	25	20,8
Гликлазид МВ	60 мг в сутки	13	10,8
	90 мг в сутки	11	9,2
Гликлазид канон	90 мг в сутки	6	5,0
Глимепирид	1 мг 1 раз в сутки	4	3,3
Ситаглиптин	100 мг 1 раз в сутки	7	5,8

Метформин+гликлазид (фиксированная комбинация)	5+500 мг 2 раза сутки	5	4,2
Метформин и вилдаглиптин	500 мг 2 раза в сутки и 50 мг 1 раза в сутки	2	1,7

Как видно из таблицы 6, подавляющее большинство пациентов, принимавших участие в исследовании, получали монотерапию в виде таблетированных сахароснижающих препаратов (113 человек, 94,17%), причем основная часть – препараты группы бигуанидов (метформин) – 72 человека, 60,0%. Остальная часть больных получала в том или ином виде сочетанную терапию сахарного диабета 2 типа в виде комбинации метформина и гликлазида (5 человека, 4,2%) или комбинации метформина и вилдаглиптина (2 человека, 1,7%). На момент отбора для участия в исследовании у пациентов были достигнуты целевые уровни глюкозы крови и гликированного гемоглобина. Уровень глюкозы натощак в венозной крови пациентов в среднем составил  $7,3 \pm 1,5$  ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина, определенный не более чем за 3 месяца до проведения исследования,  $7,7 \pm 2,1\%$ . Среди пациентов, принимавших участие в исследовании не было лиц, имевших тяжелые осложнения сахарного диабета (диабетическая стопа, ХБП 3А и выше стадии, ретинопатия 2-й и выше стадии).

В качестве скринингового теста с целью определения у пациентов симптомов патологии верхних отделов ЖКТ была использована шкала оценки гастроэнтерологических жалоб GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), разработанная I. Wiklund [Wiklund I. et al., 1998], валидизированная 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.]. Подробнее методика применения опросника GSRS будет описана в следующем разделе.

Таким образом, критериями включения пациентов в исследование явились:

1. наличие симптоматики со стороны верхних отделов ЖКТ, определенной по опроснику GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale);
2. морфологически верифицированный диагноз «хронический гастрит»;
3. наличие верифицированного диагноза «сахарный диабет 2 типа»;

4. согласие на участи в исследовании;
5. отсутствие любого из критериев невключения.

На этапе планирования исследования были разработаны критерии невключения пациентов в исследование:

1. сахарный диабет 1 типа;
2. инсулинотерапия сахарного диабета 2 типа;
3. сахарный диабет 2 типа, осложненный гастроинтестинальной формой автономной диабетической полинейропатии;
4. ЖКБ;
5. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
6. эрозивные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки
7. гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в форме эрозивного эзофагита;
8. прием ulcerогенных лекарственных препаратов;
9. воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
10. хронические заболевания почек в стадии обострения: пиелонефрит, гломерулонефрит, ХБП свыше 3А стадии;
11. МКБ;
12. гестационный сахарный диабет;
13. вирусные гепатиты различной этиологии;
14. диагностированные психические заболевания;
15. наличие у пациентов другой эндокринной патологии (кроме сахарного диабета 2 типа) в стадии декомпенсации;

На этапе планирования исследования были разработаны критерии исключения пациентов из исследования:

1. острые осложнения сахарного диабета;

2. аллергические реакции на применяемые в исследовании лекарственные препараты;
3. отказ от участия в исследовании.

Для определения наличия указанных состояний мы ориентировались на данные анамнеза, в том числе медицинскую документацию (амбулаторные карты пациентов, заключения узких специалистов), инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости и почек, УЗИ щитовидной железы, эзофагогастродуоденоскопия, видеокOLONоскопия) и лабораторные исследования (определение уровня кальпротектина в кале (мкг/кг фекалий), определение уровней ТТГ (мЕ/л) и свободного Т4 (пмоль/л). Вся перечисленная в разделе «критерии невключения» патология была отвергнута на этапе формирования выборки до начала исследования, поскольку среди задач в рамках нашей работы не фигурировало комплексное обследование пациентов.

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Клинико-анамнестические данные

Как было указано выше, пациенты, принимавшие участие в исследовании, проходили стационарное лечение на базе специализированного гастроэнтерологического отделения БУЗ УР «Первая РКБ МЗ УР». БУЗ УР «Первая РКБ МЗ УР» - это многопрофильная клиника, обладающая полным спектром диагностики гастроэнтерологических и эндокринологических заболеваний и оказания специализированной медицинской помощи. При этом все пациенты до госпитализации амбулаторно наблюдались в Республиканской поликлинике БУЗ УР «Первая РКБ МЗ УР» под патронажем врачей-специалистов. Для постановки диагнозов СД 2 типа и ХГ использовался весь спектр анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных исследований. У всех пациентов имелись в наличии тщательно заполненные амбулаторные карты. Отметим, что все

120 пациентов, принимавших участие в исследовании, регулярно патронировались участковыми терапевтами и врачами-эндокринологами Республиканской поликлиники БУЗ УР «Первая РКБ МЗ УР» в соответствии с основным диагнозом (СД 2 типа). Часть пациентов, имевших сопутствующие заболевания различных органов и систем (таблица 5), была также консультирована врачами-специалистами соответствующих профилей.

Для первоначального анализа жалоб и отбора пациентов для формирования выборки нашего исследования нами была использована широко применяемая авторами зарубежных и отечественных исследований шкала оценки гастроэнтерологических жалоб Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) [Wiklund I. et al., 1998; Редькин А.Н., Чукардин А.В., Брыкалина Ю.В., 2009; Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В., 2016]. Версия опросника GSRS на русском языке была предложена в Межнациональном центре исследования качества жизни (г. Санкт-Петербург) [Новик А.А. и др., 2012].

Опросник GSRS предназначен для оценки выраженности гастроэнтерологических симптомов и содержит 15 вопросов о наиболее частых гастроэнтерологических симптомах. Ответы на вопросы (от 1 до 7 баллов) пересчитывают в шкалы синдромов: 1) абдоминального болевое (AP), 2) диспептического (IS), 3) синдрома гастроэзофагеального рефлюкса (RS), 4) синдрома диареи (DS), 5) синдрома обстипации (CS). Опросник GSRS является своего рода «золотым стандартом» оценки симптомов у пациентов с различными нарушениями ЖКТ (функциональными заболеваниями, хроническим гастритом различной этиологии, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки) [Bulent Montes V. et al., 2001; Новик А.А., Ионова Т.А., 2006]. Выраженность клинических проявлений по каждой из шкал оценивается в баллах, от 1 до 7.

Преимущество шкалы GSRS для клинических исследований заключается в наличии удобной балльной шкалы, по которой суммируются синдромы, характерные для пациентов гастроэнтерологического профиля, которую в дальнейшем можно подвергать статистической обработке.

Как было указано выше, опросник GSRS состоит из 5 шкал - синдромов:

- абдоминальный болевой синдром (AP) – включает в себя жалобы, предъявляемые пациентами на боли в верхних областях живота (эпигастральной, правом либо левом подреберье), беспокоящие вне зависимости от пальпации указанных областей;
- диспептический синдром (IS) – включает в себя 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 гастроэзофагеального рефлюкса (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).

Отметим, что шкала GSRS использовалась нами на всем протяжении исследования с целью более объективной оценки состояния пациентов и эффективности применяемых терапевтических методик.

При проведении исследования в период нахождения на стационарном лечении все пациенты курировались ежедневно, на момент курации оценивались жалобы, соответствующие шкалам опросника GSRS, а также у всех пациентов проводился анализ жалоб, характерных для сахарного диабета 2 типа.

Кроме того, проводилось объективное общеклиническое исследование согласно общепринятым стандартам с акцентом на состояние органов ЖКТ. У всех

пациентов был высчитан индекс массы тела (ИМТ), определялись основные антропометрические показатели (рост, вес).

### 2.2.2. Общеклинические лабораторные методы

Все лабораторные исследования проводились на базе клинично-диагностической лаборатории Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики (УР) «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (заведующая – к.м.н. Т.О. Толстолуцкая).

Полный анализ крови проводился на геманализаторе «Sysmex» (Япония). В число анализируемых показателей вошли: уровень лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов периферической крови, уровень гемоглобина, гематокрит, эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC), развернутая лейкоцитарная формула.

В исследовании использовались общепринятые и информативные биохимические методы анализа, а именно: определение содержания общего белка в сыворотке крови (проводилось биуретовым методом), белковых фракций (проводилось методом электрофореза на ацетат-целлюлозной пленке с помощью анализатора "Астра" (Россия)), исследование уровня глюкозы крови, концентрации холестерина, показатели печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), уровень общего и связанного билирубина. У всех больных проводилось общепринятое копрологическое исследование и исследование кала на скрытую кровь. Полученные результаты выражались в следующих единицах: концентрация холестерина, глюкозы – в миллимолях на литр; АЛТ, АСТ – в единицах на литр; билирубина – в микромолях на литр; белковых фракций – в процентах; общего белка – в граммах на литр [Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 2011].

### 2.2.3. Определение уровня гликированного гемоглобина

В исследовании был использован автоматический анализатор гликогемоглобина Glycomat DS-5 TM (Drew Scientific) Великобритания/США. Для исследования использовались реагенты, контрольные материалы фирмы DREW (Великобритания/США). Определение гликированного гемоглобина (HbA1c) проводилось методом хроматографии (время готовности одного анализа - 5 минут). С целью проведения исследования у пациента проводился забор образца капиллярной крови объемом 15-20 мкл.

### 2.2.4. Диагностика инфекции *Helicobacter pylori*

Для решения задач, поставленных в исследовании, необходимым представляется информативная количественная диагностика инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов. В настоящее время существует ряд как инвазивных, то есть требующих забора биоптата слизистой оболочки желудка, так и неинвазивных методов диагностики *Helicobacter pylori*.

В нашем исследовании мы применяли оба метода, а именно: уреазный тест (ХЕЛПИЛ-тест), являющийся косвенным способом определения возбудителя по его ферментной (уреазной) активности; гистологический метод определения *Helicobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка, позволяющий провести количественную оценку результата и метод определения антигенов возбудителя в кале методом иммуноферментного анализа (ИФА).

При выборе методов диагностики инфекции *Helicobacter pylori* мы руководствовались материалами Маастрихтского консенсуса [Malfertheiner P. et al., 2012; Исаков В.А., 2012; Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др., 2017].

Отметим, что, согласно рекомендациям Маастрихт V, пациенты не принимали препараты группы ингибиторов протонной помпы как минимум за две недели до начала исследования, антибактериальные препараты и препараты висмута не принимались за четыре недели до начала исследования.



Уреазный тест (тест-система ХЕЛПИЛ планшет, Россия) применялся нами в качестве первичной диагностики *Helicobacter pylori* – инфекции. В ходе теста биоптат слизистой оболочки тела и антрума желудка тотчас помещался на индикаторный диск системы. О наличии возбудителя судили по изменению цвета индикатора на голубой либо синий в течение 3 минут. Согласно документации, прилагаемой к тест-системе, специфичность составляет 98 процентов, чувствительность – 97 процентов. Тестовая система не требует инкубирования либо приготовления и сразу же готова к использованию.

В качестве дополнительного метода диагностики у части пациентов мы применяли другой инвазивный метод – гистологическое определение *Helicobacter pylori* в биоптате слизистой оболочки желудка при помощи щеточной биопсии (brushcytology). Данный метод повышает точность диагностики, а также позволяет проводить количественную оценку обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*.

В качестве контроля эрадикации *Helicobacter pylori* нами использовался метод определения антигена возбудителя в кале пациента методом ИФА. Следует отметить, что данный тест проводился спустя месяц после эрадикационной терапии, что диктуется рекомендациями Маастрихт. В настоящее время определение антигена *Helicobacter pylori* в кале методом ИФА находит все большее применение и является более предпочтительным по сравнению с ПЦР [Бунова С.С., Рыбкина Л.Б., Бакалов И.А. и др., 2012], благодаря высоким чувствительности и специфичности (чувствительность — 94%, специфичность — 92%) [Malfertheiner P. et al., 2012; Ивашкин В.Т. и др., 2012], а также неинвазивности, простоте методики и относительно невысокой стоимости.

### 2.2.5. Эндоскопические и морфологические методы исследования

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) является наиболее информативным и доступным методом диагностики различных повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Преимущества данного метода состоят в том, что он позволяет оценить размеры, локализацию, глубину и степень поражения слизистой оболочки, моторику верхних отделов ЖКТ, наличие дуодено-гастрального рефлюкса и аномалий развития органов [Галимов О.В. и др., 2008]. Кроме того, при проведении ЭГДС всем пациентам проводился забор биоптатов слизистой оболочки желудка с целью дальнейшего гистологического исследования биопсийного материала, а также осуществлялась описанная выше диагностика инфекции *Helicobacter pylori*. Эндоскопическое исследование проводилось на базе эндоскопического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики (УР) «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (заведующий отделением – К.В. Сысоев).

ЭГДС проводилась по общепринятой методике с использованием гибкого эндоскопа «Olympus» (Япония) после анестезии глотки 2% раствором лидокаина [Галимов О.В. и др., 2008; Ермолов А.С. и др., 2011]. Для оценки морфологических изменений осуществлялся забор 5 образцов слизистой оболочки желудка (3 биоптата из антрального отдела желудка и 2 биоптата из тела желудка) [Януль А.Н., Любутина Г.П., 2011]. В дальнейшем, биоптаты фиксировались 10% нейтральным формалином, обезживались в спиртах и заливались в парафин. Депарафинированные серийные срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином и Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакция). Гистологическое исследование осуществлялось на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ доцентом, к.м.н. Е.Л. Баженовым (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Н.А. Кирьянов).

Учитывался факт наличия воспаления в слизистой оболочке желудка и его активность: для включения пациента в исследование воспаление должно было быть активным. Выявление эрозивных и язвенных дефектов слизистой оболочки желудка служило в качестве критерия невключения в диссертационное исследование.

Эндоскопическое и морфологическое исследование слизистой оболочки желудка проводилось всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, как на этапе формирования выборки (до начала проведения комплексной терапии), так и через 30 дней после ее окончания. Критериями положительного ответа на терапию считались:

1. исчезновение гиперемии и отека слизистой оболочки желудка по результатам ЭФГДС;
2. уменьшение инфильтрации слизистой воспалительными элементами крови по результатам морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка.

#### 2.2.6. Исследование кислотообразующей функции желудка

Для решения задач, поставленных в исследовании, возникла необходимость определения кислотности желудочного содержимого методом интрагастральной рН-метрии.

Интрагастральная рН-метрия – это метод измерения кислотности непосредственно в желудочно-кишечном тракте электрометрическим методом при помощи рН-зонда и соответствующего регистрирующего прибора. Метод основан на возникновении разности потенциалов между двумя электродами, один из которых предназначен для сравнения, а второй – для окисления в агрессивной среде. К внутрижелудочной рН-метрии относят измерение кислотности в пищеводе, желудке и ДПК [Налапко Ю.И. и др., 2013].

Для интрагастральной рН-метрии использовался аппарат ацидогастрометр микропроцессорный АГМ-МП-03-1 ("АГМ-03") ТУ 9441-006-13306657-2003

("Исток-система", г. Фрязино, Московская область) с пероральными зондами оригинальной конструкции с 3-мя измерительными сурьмяными и накожным хлорсеребряным электродами, а также преобразователь первичный гастроэнтерологический (рН-зонд) в полимерной оболочке ТУ 9441-003-13306657-2003. Интрагастральная рН-метрия проводилась натощак. При проведении интрагастральной рН-метрии оценивался уровень базальной секреции, что позволило разграничить нарушения желудочной секреции на гипо-, нормо-, и гиперхлогидрические состояния. Измерение кислотности желудочного содержимого осуществлялось до и после курсового лечения больных.

### 2.2.7. Определение серотонина сыворотки крови

Как отмечено выше, у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, достаточно часто отмечается нарушение моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ. Общеизвестен факт, что регуляция функций организма человека осуществляется нейрогуморальным путем, то есть с участием различных гормонов и нейромедиаторов. В литературе имеются данные о том, что основной адаптивной особенностью организма является суммарное повышение мощности аппарата гормональной регуляции [Меерсон Ф.З., 1988], что выражается в повышении базального уровня гормонов. В этом отношении особый интерес для исследования представляет гормон серотонин (5-гидрокситриптамин), выполняющий функции тканевого гормона и нейротрансмиттера, участвующий в регуляции ряда физиологических параметров организма человека в норме и патологии и, как следствие, являющийся важным звеном в поддержании гомеостаза [Николаева А.А. и др., 2009]. Следует отметить, что из эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта 60% составляют клетки, продуцирующие серотонин. Рецепторы серотонина, в частности 5-НТ<sub>3</sub> и 5-НТ<sub>4</sub>, участвуют в сенсорных и рефлекторных реакциях при различных гастроинтестинальных расстройствах, обуславливая такие проявления как рвота, запор или диарея, нарушения пищевого поведения, боли в животе [Read N.W., et al., 1994].

В связи с этим в рамках исследования у части пациентов мы оценивали динамику уровней серотонина сыворотки венозной крови до и после проведения комплексной терапии хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, методом ИФА. Исследование проводилось на базе кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Е.Г. Бутолин).

Для определения содержания серотонина в сыворотке венозной крови использовался набор реагентов для определения серотонина в сыворотке крови, моче и тромбоцитах (Serotonin ELISA FastTrack), производитель Labor Diagnostika Nord Gmb H&Co, Германия. Согласно прилагаемой к набору инструкции, референсные значения серотонина в сыворотке крови составили 70-279 нг/мл.

#### 2.2.8. Методика применения минеральной воды

Питьевая природная бюветная дегазированная минеральная вода «Увинская» применялась 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. Подобный метод приема минеральной воды оказывает двухфазное действие: вначале происходит увеличение базального уровня рН, затем, во вторую фазу показатели рН постепенно возвращаются к исходному уровню [Выгоднер Е.Б., 1987].

#### 2.2.9. Методика эрадикационного лечения *Helicobacter pylori*

В основе исследования лежит сравнение эффективности классической схемы эрадикационной терапии и метода лечения, в комплексе которого наряду с медикаментозными методами элиминации *Helicobacter pylori* используется бальнеотерапия питьевой минеральной водой «Увинская». В исследовании применялась схема эрадикационной терапии согласно консенсусам Маастрихтских соглашений V, а также Рекомендациям Российской гастроэнтерологической

ассоциации по лечению хеликобактерной инфекции, а именно тройная терапия, усиленная препаратом висмута в течение 14 дней. Выбор именно такой схемы продиктован, во-первых, рекомендациями Маастрихт V и Российской гастроэнтерологической ассоциации, определяющими 14-дневный срок терапии как оптимальный [Malfertheiner P. et al., 2017; Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др., 2018], а во-вторых, особенностями течения ХГ на фоне СД 2 типа. Известно, что у пациентов с СД 2 типа классическая схема эрадикации зачастую не имеет достаточной эффективности [Sargún M. et al., 2003], что и определило добавление в схему препарата висмута. Отметим, что, согласно Рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, включение в эрадикационную терапию висмутсодержащего препарата повышает эффективность лечения.

Таким образом, схема эрадикационной терапии, примененная в исследовании, имела следующий вид: омепразол 20 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 0,5 г 2 раза в сутки + амоксициллин 1 г 2 раза в сутки + висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в сутки.

#### 2.2.10. Методы математической статистики

Статистическая обработка полученных в исследовании данных проводилась с использованием пакетов прикладных компьютерных программ Microsoft® Office Excel, 2007 и Statistica v. 10.0. 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. Данные считали параметрическими при  $p > 0,05$ . При нормальном распределении количественных данных для оценки статистической достоверности различий ( $p$ ) применялось сравнение средних ( $M$ ) с помощью параметрического Т-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. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для сравнения качественных признаков в независимых выборках применялся критерий Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), для оценки достоверности различий качественных признаков парных выборок использовался критерий Макнемара. Для оценки влияния единственного независимого фактора, измеренного в номинативной шкале, на количественные результаты применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с вычислением F-критерия Фишера. Влияние считали достоверным при  $p < 0,05$ . Критерий однородности дисперсии Левина показал, что дисперсии для каждой из пар статистически достоверно не различаются. Однородность дисперсий показателей принималась при  $p > 0,05$ .

Для прогнозирования результатов эрадикационной терапии на основании клинических и лабораторных показателей был использован метод дискриминантного анализа с выведением дискриминантной функции. Одна из задач дискриминантного анализа заключается в его способности разделять сравниваемые группы (в нашем исследовании - пациентов с наличием или отсутствием НР после лечения) путём построения объективной межгрупповой оценки. Сущность метода заключается в получении дискриминантной функции, в общем виде представляющей из себя линейное уравнение типа «Группа =  $a + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_m \cdot x_m$ », где  $a$  – константа регрессии, а  $b_1 \dots b_m$  – коэффициенты регрессии. Коэффициенты служат для определения относительного вклада каждой переменной в значение дискриминантной функции с учетом влияния остальных переменных. Чем больше абсолютное значение коэффициента, тем больше относительный вклад данной переменной в значение дискриминантной функции, разделяющей пациентов на группы с разными результатами лечения.

Расчет объема выборки и мощности исследования проводился в программе Statistica 10.0. Мощность исследования – это вероятность, с которой искомый эффект (цель исследования) будет обнаружен, при условии, что он имеет место.

При планировании исследования желаемая мощность обычно принимается равной 0,8 или 0,9. В нашем исследовании мощность была определена на стадии планирования и описана в главе 2.

Анализ мощности в исследовании для выделенных групп показал, что при объеме выборки 60 человек в группе наблюдения и 60 человек в группе сравнения, данные мощности достигают значения 0,89.

Расчет объема выборки и мощности производится по следующей формуле:  $N = 2 * (Z_{a/2} + Z_b)^2 / (d/SD)^2$

где

$N$  – рассчитываемый объем выборки,

$Z_{a/2}$  и  $Z_b$  – значения нормального распределения при вероятности  $a/2$  и  $b$  соответственно,

$d$  – клинически значимая разность групповых средних значений,

$SD$  – среднее квадратическое отклонение.

На рисунке 1 приведен прогнозируемый показатель мощности для разного объема выборки исследования.

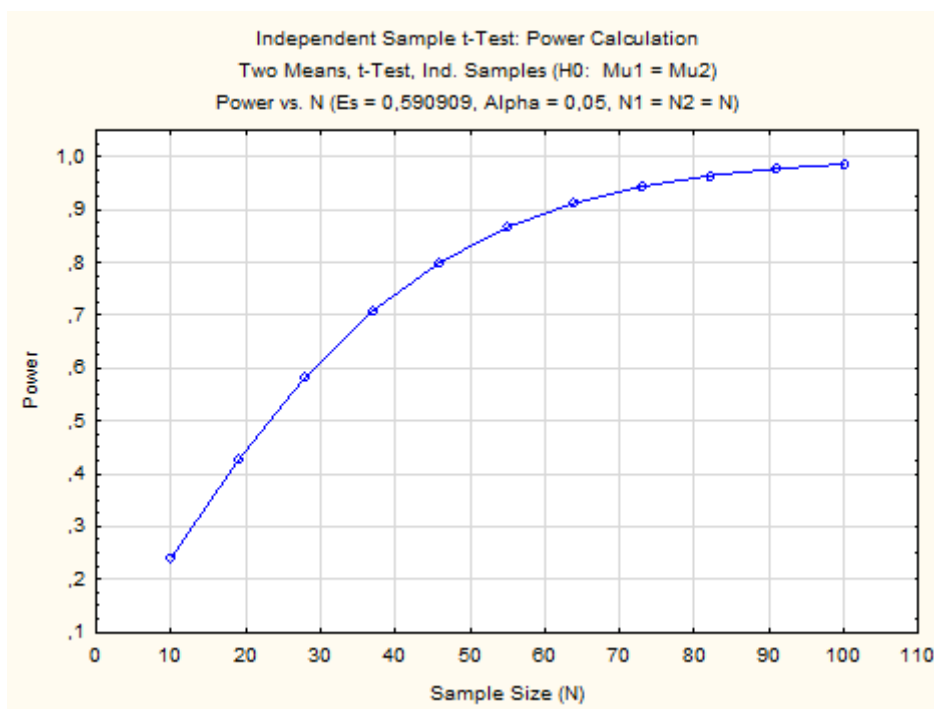


Рисунок 1. Прогнозируемый показатель мощности при разном объеме выборки.



### 2.2.11. Этическая сторона исследования

Исследование одобрено Комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «ИГМА» Минздрава России (апликационный № 576/1 от 26.12.2017 г).

Перед участием в исследовании пациенты давали информированное согласие в соответствии с приказом № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 года (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 года №24082).

### **Глава 3. Динамика клинико-лабораторных показателей пациентов обеих групп в ходе исследования**

#### **3.1 Клинический обзор пациентов**

В стационарных условиях было обследовано 120 пациентов обоего пола с верифицированными диагнозами «хронический НР – ассоциированный гастрит» и «сахарный диабет 2 типа». При этом у 100% пациентов по данным медицинской документации оба диагноза были выставлены ранее.

Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы – наблюдения и сравнения. По своим основным характеристикам группы существенно не различались (таблицы 3-5).

В группу наблюдения вошли 60 человек, получавших эрадикационную терапию по схеме омепразол 20 мг 2 раза в сутки + кларитромицин 0,5 г 2 раза в сутки + амоксициллин 1 г 2 раза в сутки + висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в сутки и бальнеотерапию питьевой минеральной водой «Увинская» в 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 3 раза в день течение 4 недель.

В группу сравнения вошли 60 человек, получавших только эрадикационную терапию по описанной выше схеме.

Пациенты обеих групп получали сахароснижающую терапию, исходя из целевых значений гликированного гемоглобина (см. таблицу 6) под контролем специалистов-эндокринологов.

Отметим также, что при наличии показаний пациенты обеих групп получали соответствующую симптоматическую и патогенетическую терапию, включавшую спазмолитики, ферментные препараты и препараты урсодезоксихолевой кислоты (таблица 7).

Таблица 7

## Основные группы препаратов симптоматической терапии (n, %)

Препарат (МНН)	Группа наблюдения, n=60		Группа сравнения, n=60		p
	n	%	n	%	
Мебеверина гидрохлорид – 200 мг 2 раза в день внутрь	21	17,5	17	14,2	0,511
Тримебутин – 200 мг 3 раза в день внутрь	5	4,2	3	2,5	0,276
Гиосцина бутилбромид – 10 мг 3 раза в день внутрь	6	5,0	9	7,5	0,166
Дротаверин – 40 мг 3 раза в день внутрь	13	10,8	10	8,3	0,536
Панкреатин – 25 000 ЕД 3 раза в день внутрь	27	22,5	23	19,2	0,245
Урсодезоксихолевая кислота – 250 мг 2 раза в день внутрь	16	13,3	19	15,8	0,514

Как видно из таблицы 7, группы достоверно не различаются по количеству применяемых лекарственных препаратов. Подобные результаты позволяют считать группы сопоставимыми и рандомизированными в разрезе применения симптоматической и патогенетической терапии сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний.

Общеизвестен факт, что клиническая картина заболеваний верхних отделов ЖКТ является весьма разнородной и отличается большим разнообразием проявлений. Кроме того, многие пациенты достаточно часто затрудняются в точном определении беспокоящих их ощущений, например, в характере и локализации боли. Поэтому с целью унификации и точности дальнейшей статистической обработки для оценки жалоб пациентов нами использовался опросник GSRS, подробная характеристика которого дана в разделе 2.2.1.

Первоначально для выполнения поставленных в исследовании задач мы сопоставили клиническую картину пациентов обеих групп. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8

Клиническая картина у пациентов с ХГ и СД 2 типа, баллы (M±2m)

Показатель	Группа наблюдения n=60	Группа сравнения n=60	Максимальный балл GSRS	p
Синдром абдоминальной боли (AP)	4,91±0,66	5,06±0,58	14	0,740
Рефлюкс-синдром (RS)	10,35±0,96	9,6±1,08	21	0,303
Диарейный синдром (DS)	6,85±0,98	6,92±0,82	21	0,917
Диспептический синдром (IS)	11,85±1,3	11,7±1,18	28	0,865
Констипационный синдром (CS)	6,95±1,2	6,38±0,82	21	0,557

У всех обследованных пациентов преобладали рефлюкс-синдром (RS) и диспептический синдром (IS). Оба синдрома весьма характерны для поражения верхних отделов ЖКТ, в частности, желудка. При этом первоначально как по выраженности отдельных синдромов опросника GSRS, так и по общему баллу достоверных различий между пациентами обеих групп выявлено не было.

Интересно заметить, что выраженность синдрома абдоминальной боли (AP) является невысокой, что отличается от классической клинической картины хронического гастрита. По всей видимости, это объясняется выраженностью диабетической нейропатии и нарушениями нейротрансмиттерной передачи при СД 2 типа, что способствует уменьшению ноцицептивной чувствительности у данной категории пациентов. Кроме того, на момент участия в исследовании подавляющее большинство пациентов (76 человек, 63,3%) получали спазмолитическую терапию (см. таблицу 7).

Примерно одинаково распределена выраженность диарейного (DS) и констипационного синдромов (CS), что объясняется относительной компенсацией сопутствующих заболеваний, таких как хронический панкреатит, и отсутствием патологии нижних отделов ЖКТ. Общая выраженность симптомов согласно опроснику GSRS была относительно невысокой - 40,92±3,34 балла в группе

наблюдения и  $39,67 \pm 2,7$  балла в группе сравнения, при максимально возможном общем балле 105.

На рисунке 2 представлены гистограммы выраженности синдромов по опроснику GSRS.

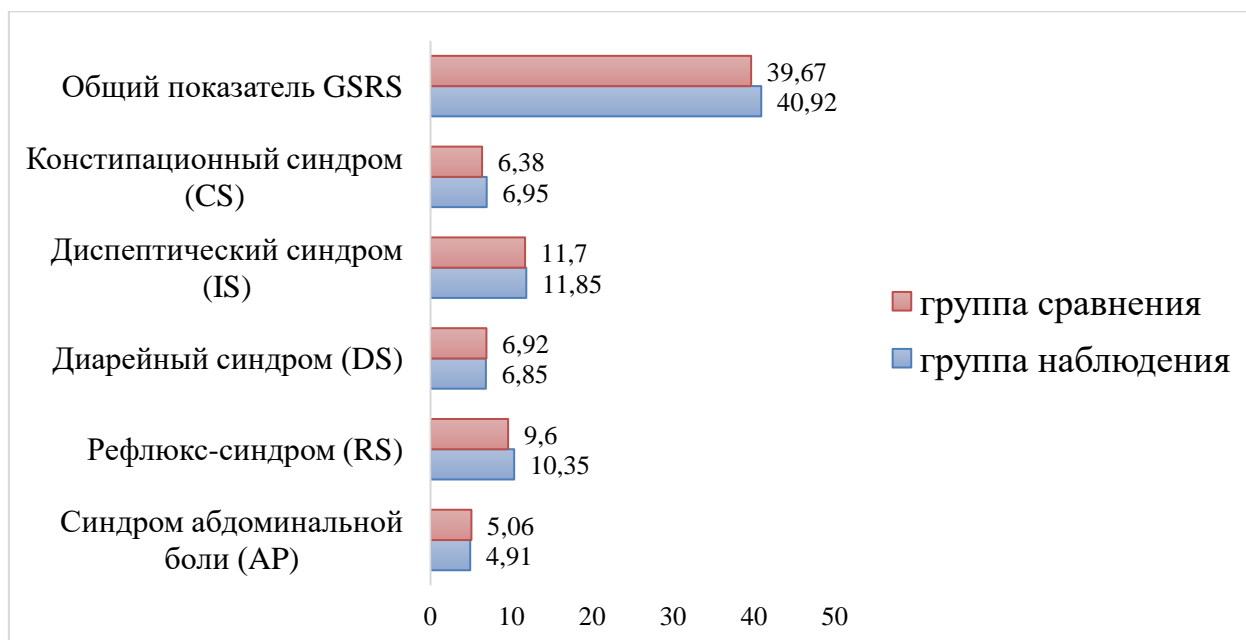


Рисунок 2. Гистограмма выраженности синдромов по опроснику GSRS, баллы.

### 3.2. Динамика клинической картины

Выраженная симптоматика при заболеваниях ЖКТ является основной причиной обращения пациента за медицинской помощью и, кроме того, важнейшим фактором снижения качества жизни больного. Для пациентов с СД 2 типа качество жизни, а, следовательно, и психологическое благополучие – один из основных факторов приверженности к лечению, в том числе соблюдению диетических предписаний. Наличие расстройств в приеме пищи отражается на контроле СД 2 типа, поэтому имеет принципиальное значение для контроля гликемии [Лобашова В.Л., Шепелькевич А.П., 2015].

Применение питьевых минеральных вод способствует, с одной стороны, более быстрому восстановлению нормального функционирования ЖКТ, с другой

же, способствует снижению субъективной симптоматики со стороны органов ЖКТ и улучшению качества жизни пациентов.

Опросник GSRS, объективизируя клиническую картину, остается и основным индикатором психологического комфорта в гастроэнтерологии [Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В., 2016].

Исходя из целей исследования, мы применяли данный опросник на всем протяжении выполнения нашей работы, контролируя эффективность применяемого лечения через 14 дней от начала терапии, то есть по окончании эрадикационной терапии как таковой, и через 30 дней, то есть по окончании полного курса бальнеотерапии. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9

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	0,4	0,53	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

Как видно из таблицы 9, в обеих группах пациентов прослеживается динамика по всем синдромам опросника GSRS. 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 пациентов в течение всего периода проведения исследования, при этом в группе наблюдения, это снижение носит более выраженный и долговременный характер – через 14 дней от начала лечения в группе наблюдения фиксируется дальнейшее снижение выраженности симптомов, в то время как в группе сравнения к 30 дню исследования они остаются практически на прежнем уровне.

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%.

Менее однозначная картина наблюдается по синдромам, связанным с проявлениями кишечной диспепсии – диарейным и констипационным.

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 так же, 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 наблюдения связаны с умеренным



послабляющим эффектом природных питьевых минеральных вод, обусловленным их ионизацией. 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. Уменьшение выраженности констипационного синдрома так же 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 выполнения диссертационного исследования выявлено достоверное улучшение клинической картины у пациентов группы наблюдения по синдромам абдоминальной боли, рефлюкса и желудочной диспепсии.

### 3.3. Динамика объективной картины заболевания

Среди объективных признаков, выявленных при непосредственном обследовании больного, ведущим явился болевой синдром, выявляемый пальпаторно в различных областях живота. В ходе проведения исследования его выраженность постепенно уменьшалась, при этом в группе наблюдения динамика изменений была более выраженной (таблица 10).

Таблица 10

## Динамика болевого синдрома, выявленного методом пальпации (n, %)

	Группа наблюдения, n=60			Группа сравнения, n=60			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			
Болезненность в эпигастральной области	48 (80,0)	16 (26,7)	7 (11,7)	41 (68,3)	25 (41,7)	15 (25,0)	0,000/0,002	0,000/0,003	0,04
Болезненность в проекции привратника	27 (45,0)	16 (26,7)	4 (6,7)	35 (58,3)	19 (31,7)	11 (18,3)	0,000/0,039	0,004/0,000	0,043
Чувствительность в зоне Шоффара	8 (13,3)	1 (1,7)	0	5 (8,3)	2 (3,3)	1 (1,7)	0,016/0,02	0,008/0,01	0,314

Примечание: p - уровень достоверности различий внутри групп через 14 дней от начала терапии, p\* - уровень достоверности различий внутри групп через 30 дней от начала терапии, p\*\* - уровень достоверности различий между группами через 30 дней от начала терапии.

Из данных таблицы 10 следует, что к окончанию исследования у большинства пациентов (82 человек, 68,4%) болевые ощущения, выявляемые пальпаторно, отсутствовали. При этом как через 14 дней, так и через 30 дней от начала терапии в группе наблюдения частота болевого синдрома в эпигастральной области и проекции привратника наблюдалась значительно реже, нежели в группе сравнения. Также в ходе проведения исследования в обеих группах достоверно уменьшилась чувствительность в зоне Шоффара, однако через 30 дней значимой достоверности между группами по этому признаку выявлено не было. Таким образом, при включении в комплекс терапии питьевой минеральной воды «Увинская» уменьшение пальпаторного болевого синдрома происходит эффективнее.

### 3.4. Динамика лабораторных показателей

В ходе проведения исследования выраженных отклонений от референсных значений по общеклиническим и биохимическим лабораторным показателям (подробнее лабораторные методы исследования описаны в разделе 2.2.2, глава 2) выявлено не было.

Таблица 11

Динамика изменений уровня глюкозы, ммоль/л ( $M \pm 2m$ )

	Группа наблюдения, n=60		Группа сравнения, n=60		p	p*	p**	p***
	до начала терапии	через 30 дней от начала терапии	до начала терапии	через 30 дней от начала терапии				
Глюкоза	7,67±0,28	7,1±0,26	7,72±0,20	7,44±0,32	0,636	0,01	0,05	0,11

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

Однако, с учетом специфики выборки, а именно наличия у пациентов сахарного диабета 2 типа, особое внимание мы уделили исследованию концентрации глюкозы венозной крови. По данным таблицы 11, исходно у пациентов обеих групп средние значения концентрации глюкозы сыворотки крови

находились в рамках целевого уровня для данной возрастной группы (пожилой возраст без тяжелых макрососудистых осложнений). Через 14 и 30 дней от начала проводимой терапии наблюдались колебания концентрации глюкозы крови у обеих группах пациентов, однако достоверных различий между ними выявлено не было.

### 3.5. Динамика концентрации гликированного гемоглобина

Измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) с 2011 года одобрено ВОЗ в качестве одного из критериев диагностики СД 2 типа [Дедов И.И. и др., 2019]. В задачи нашего исследования не входила оценка компенсации СД 2 типа, однако с учетом динамики уровня глюкозы крови возникла необходимость уточнения полученных результатов, и предпочтительным в этом ключе представляется определение изменения концентрации HbA1c. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12

Динамика изменений уровня HbA1c, % (M±2m)

	Группа наблюдения, n=60		Группа сравнения, n=60		p	p*
	до начала терапии	через 30 дней от начала терапии	до начала терапии	через 30 дней от начала терапии		
HbA1c	7,6±1,84	7,6±1,03	7,5±1,63	7,6±0,91	0,77	0,55/0,68

Примечание: p - уровень достоверности различий между группами через 30 дней от начала терапии, p\* - уровень достоверности различий внутри групп до начала терапии и через 30 дней (группа наблюдения/группа сравнения).

Из таблицы 12 видно, что концентрация HbA1c в ходе лечения оставалась практически неизменной. Таким образом, уровни гликемии у пациентов в обеих группах в ходе проведения исследования не выходили за рамки целевых показателей.

### 3.6. Оценка кислотопродуцирующей функции желудка

На сегодняшний день достаточно большой спектр заболеваний органов ЖКТ характеризуется как кислотозависимые, в частности, ХГ, ассоциированный с

*Helicobacter pylori*. В патогенезе этих заболеваний ведущими факторами являются снижение защитных механизмов слизистой оболочки ЖКТ и преобладание так называемых факторов агрессии, к которым, в первую очередь, относят гиперсекрецию соляной кислоты и пепсина, лекарственные препараты, а также собственно инфицирование *Helicobacter pylori* [Маев И.В. и др., 2013]. Вместе с тем, в литературе имеются сведения, что с увеличением стажа диабета свыше 10 лет у пациентов наблюдается тенденция к гипо- и ахлоргидрии, однако такие исследования проводились преимущественно среди пациентов, не имеющих диагностированных заболеваний верхних отделов ЖКТ или в отсутствие контаминации *Helicobacter pylori* [Баирова К.И., 2010; Курникова И.А. и др., 2011].

Нас заинтересовала динамика изменений концентрации соляной кислоты желудка у пациентов с ХГ, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, и СД 2 типа. До начала терапии в группе наблюдения гиперацидность наблюдалась у 49 пациентов (81,7%), гипоацидность у 7 пациентов (11,7%), нормаацидность у 4 пациентов (6,7%). Схожая картина наблюдалась и в группе сравнения: гиперацидность у 44 пациентов (73,3%), гипоацидность у 9 пациентов (15,0 %), нормаацидность у 7 пациентов (11,7%) (таблица 13). По нашему мнению, подобный разброс показателей кислотности обусловлен различным морфофункциональным состоянием СОЖ у принимавших участие в исследовании пациентов.

Таблица 13

Динамика изменений базального уровня *pH* в теле желудка, ( $M \pm 2m$ )

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
Нормаацидность	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

Как видно из таблицы 13, 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.

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 тех 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.

### 3.7. Динамика эндоскопической картины в ходе терапии

Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки (ЭФГДС) является важнейшим диагностическим методом при различных заболеваниях гастродуоденальной зоны.

Отметим, что ЭФГДС является инвазивной и достаточно трудоемкой процедурой, сопряженной с риском возникновения ряда нежелательных осложнений. Кроме того, многие пациенты, имеющие выраженный рвотный рефлекс, в целом, достаточно плохо переносят подобную процедуру. В связи с этим контроль эндоскопической картины в ходе исследования проводился дважды: до начала терапии и через 30 дней от начала лечения. Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14

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 привратника	7 (11,6)	1 (1,7)	6 (10,0)	5 (8,4)	0,05	0,03	0,09
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.

Как видно из таблицы 14, преимущественной патологией гастродуоденальной зоны, выявляемой эндоскопически, являлась очаговая гиперемия антрального отдела желудка, также достаточно часто встречается очаговая гиперемия тела желудка. С относительно большой частотой встречается пилорит, значительно реже выявлен дуоденит. Интересно отметить различные нарушения моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки: недостаточность кардиального сфинктера и привратника желудка, дуоденогастральный рефлюкс и признаки гастростаза. Последний, несмотря на относительно малую частоту встречаемости, является одним из наиболее распространенных для пациентов с СД 2 типа поражений верхних отделов ЖКТ, обусловленных автономной диабетической нейропатией, постпрандиальным влиянием гормонов и «токсическим» действием гипергликемии [Кирилук Д.В., Шишкин А.Н., 2006].

Частота встречаемости патологии гастродуоденальной зоны до начала проведения терапии достоверно не различалась в обеих группах.

На фоне проводимой терапии через 30 дней состояние верхних отделов ЖКТ в обеих группах пациентов достоверно улучшается, что проявляется в снижении частоты выявления описанных в таблице 14 патологических состояний. 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. Однако достоверности различий этих показателей таковы, что мы можем говорить о различиях на уровне статистической тенденции ( $p < 0,1$ ) [Наследов А.Д., 2004].

Таким образом, применение питьевой бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» в составе комплексной терапии ХГ, ассоциированного с НР, у пациентов с СД 2 типа, способствует нивелированию воспалительных изменений в СОЖ и восстановлению моторики желудка. Также можно предположить и положительное влияние бальнеотерапии на тонус сфинктеров желудка и слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки.



### 3.8. Динамика морфологической картины в ходе терапии

При проведении гистологического анализа биопсийного материала антрального отдела желудка признаки хронического воспаления регистрировались у 59 пациентов (98,3%) группы наблюдения и у 56 (98,3%) группы сравнения. Достоверных различий при этом между группами выявлено не было. Результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15

#### Результаты гистологического исследования СОЖ антрального отдела (n (%))

Гистологический признак	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			
Инфильтрация собственной пластинки СОЖ (нейтрофилы, плазмциты, лимфоциты, макрофаги)	59 (98,3)	21 (35,0)	56 (93,3)	38 (63,3)	0,00	0,00	0,02
Атрофия СОЖ	8 (13,3)	2 (3,4)	9 (15,0)	8 (13,3)	0,03	0,5	0,048
Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла	34 (56,6)	12 (20,0)	30 (50,0)	22 (36,6)	0,00	0,008	0,0043
Отечность базальной мембраны капилляров	22 (36,7)	6 (10,0)	24 (40,0)	17 (28,3)	0,000	0,016	0,011
Отек цитоплазмы и митохондрий	43 (71,6)	11 (18,3)	40 (66,7)	26 (43,3)	0,00	0,002	0,003

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

Сравнение групп по отдельным патоморфологическим характеристикам СОЖ антрального отдела (воспалительная инфильтрация собственной пластинки СОЖ, атрофия СОЖ, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, отежность базальной мембраны капилляров, отек цитоплазмы и митохондрий) также продемонстрировало исходную сопоставимость групп.

При проведении гистологического анализа биопсийного материала тела желудка признаки хронического воспаления регистрировались у 32 пациентов (53,3%) группы наблюдения и у 26 (43,3%) пациентов группы сравнения. Результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16

## Результаты гистологического исследования СОЖ тела желудка (n (%))

Гистологический признак	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			
Инфильтрация собственной пластинки СОЖ (нейтрофилы, плазмоциты, лимфоциты, макрофаги)	32 (53,3)	9 (15,0)	26 (43,3)	19 (15,0)	0,00	0,016	0,031
Атрофия СОЖ	6 (10,9)	1(1,7)	7 (11,6)	6 (10,9)	0,029	0,25	0,05
Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла	17 (28,3)	3 (8,3)	15 (25,0)	10 (16,6)	0,00	0,05	0,049
Отечность базальной мембраны капилляров	17 (28,3)	3 (5,0)	18 (30,0)	11 (18,3)	0,00	0,02	0,023
Отек цитоплазмы и митохондрий	21 (35,0)	6 (10,0)	23 (38,0)	14 (23,3)	0,000	0,004	0,05

Примечание: p - уровень достоверности 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.

Следует отметить, что до начала терапии по всем гистологическим параметрам СОЖ тела желудка достоверных различий между группами не было.

У подавляющего большинства пациентов в обеих группах до начала лечения определялось наличие смешанной инфильтрации СОЖ такими клетками, как лимфоциты, макрофаги, плазмоциты, а также нейтрофилы (рисунок 3).

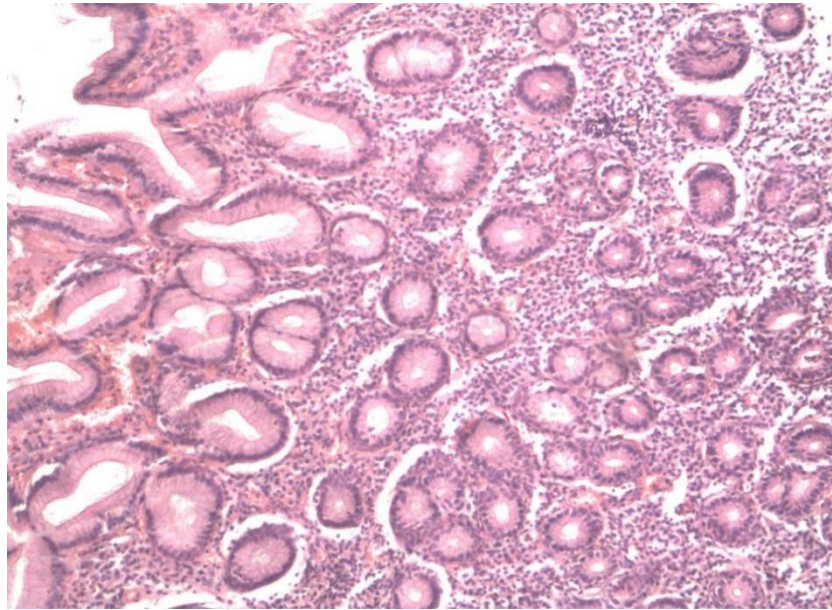


Рисунок 3. Больная М., 61 год. Выраженная мононуклеарная инфильтрация собственной пластинки слизистой антрального отдела желудка с единичными нейтрофилами. Окраска гематоксилином и эозином, х200.

Эндотелиальный слой сосудов микроциркулярного русла был значительно утолщен, наблюдались многочисленные микропиноцитозные везикулы (рисунок 4), ядра клеток эндотелия имели неровные контуры, присутствовало небольшое количество гетерохроматина, также просветленный эухроматин.



Рисунок 4. Больная Ш., 67 лет. Набухший эндотелий с множеством микропиноцитозных везикул. Электронограмма, х7000.

Базальная мембрана капилляров выглядела умеренно отечно. В просвете сосудов микроциркуляторного русла наблюдался застой плазмы. Как в дне желудка, так и в антральном отделе у небольшой части пациентов обеих групп выявлены признаки атрофии СОЖ, а именно: истончение слизистой оболочки, склерозирование собственной пластинки слизистой, атрофия желез и повреждение специализированных клеток фундальных и пилорических желез (рисунок 5). Кроме того, имелись признаки кишечной метаплазии эпителия СОЖ (рисунок 6).

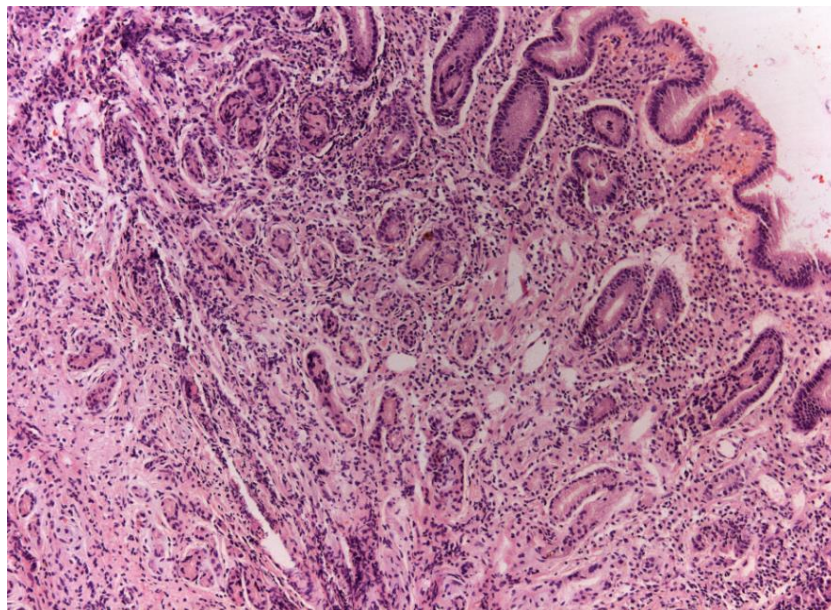


Рисунок 5. Больной К., 59 лет. Склерозирование собственной пластинки слизистой, атрофия желез антрального отдела желудка. Окраска гематоксилином и эозином, x180.

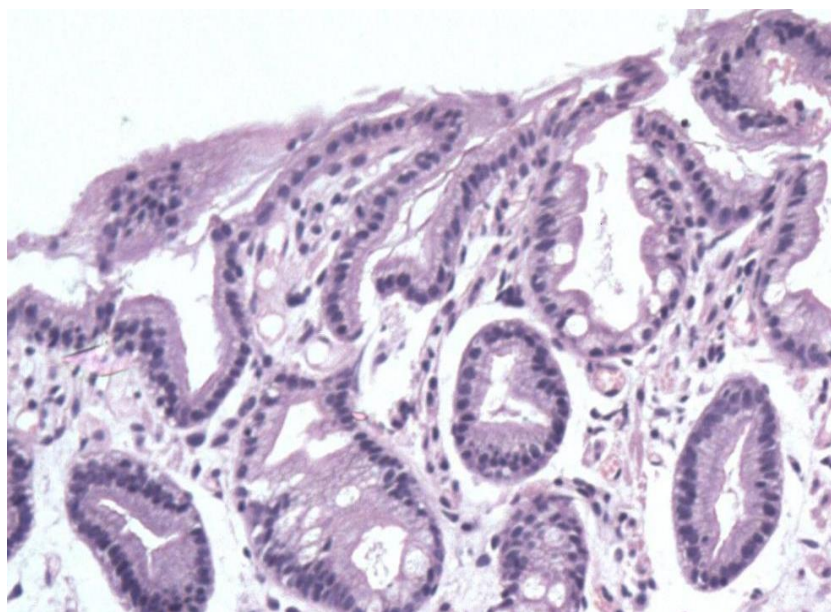


Рисунок 6. Больная К., 66 лет. Толстокишечная метаплазия ямочного и поверхностного эпителия антрального отдела желудка. Окраска гематоксилином и эозином, x380.

В обкладочных клетках СОЖ внутриклеточный канальцевый аппарат был атонически расширен, присутствовали признаки деструкции микроворсинок. При этом наблюдалось уменьшение количества обкладочных клеток как в антральном отделе, так и в теле желудка (рисунок 7).



Рисунок 7. Больной Н., 60 лет. Атония внутриклеточного канальцевого аппарата обкладочной клетки тела желудка. Электронограмма,  $\times 18000$ .

Отметим также, что при морфологическом исследовании СОЖ имела место перестройка реакций, характерных для местного иммунитета, что характеризовалось появлением межэпителиальных лимфоцитов и формированием лимфоидных узелков (рисунок 8).

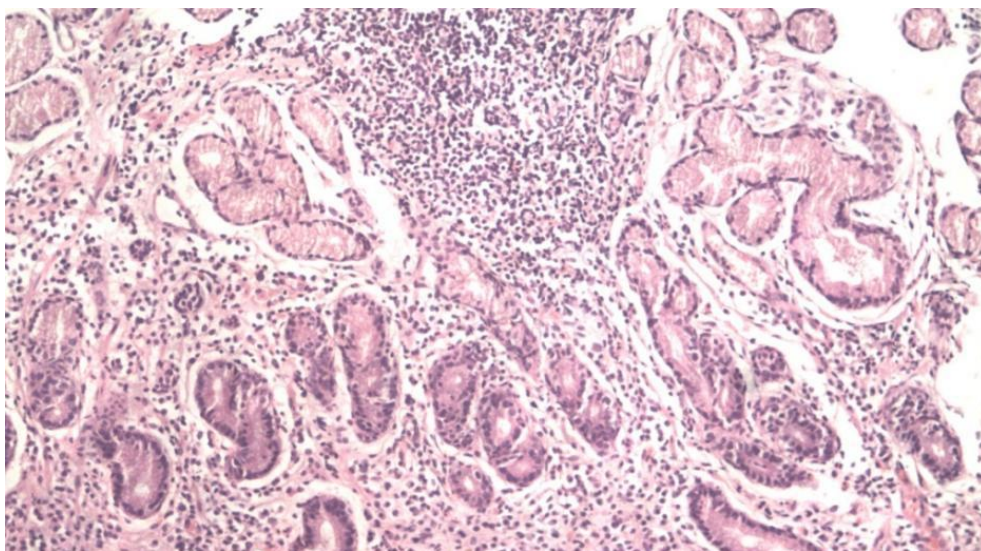


Рисунок 8. Больная Г., 64 года. Лимфоидный узелок собственно пластинки слизистой при хроническом атрофическом гастрите антрального отдела желудка. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 120$ .

Таким образом, по данным морфологического исследования биоптатов СОЖ у пациентов обеих групп, принимавших участие в исследовании, выявлены разнообразные структурные изменения компонентов СОЖ. При этом, с учетом характера изменений микроструктуры СОЖ у пациентов выявлен неатрофический гастрит различной локализации (96 человек, 80,0%) и атрофический гастрит различной локализации (24 человека, 20,0%).

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, что объясняется противовоспалительным и репаративным эффектами питьевой минеральной воды. Так, отмечено увеличение числа главных клеток фундальных желез с типичной ультраструктурной организацией и большим количеством зрелых секреторных гранул (рисунок 9, рисунок 10).

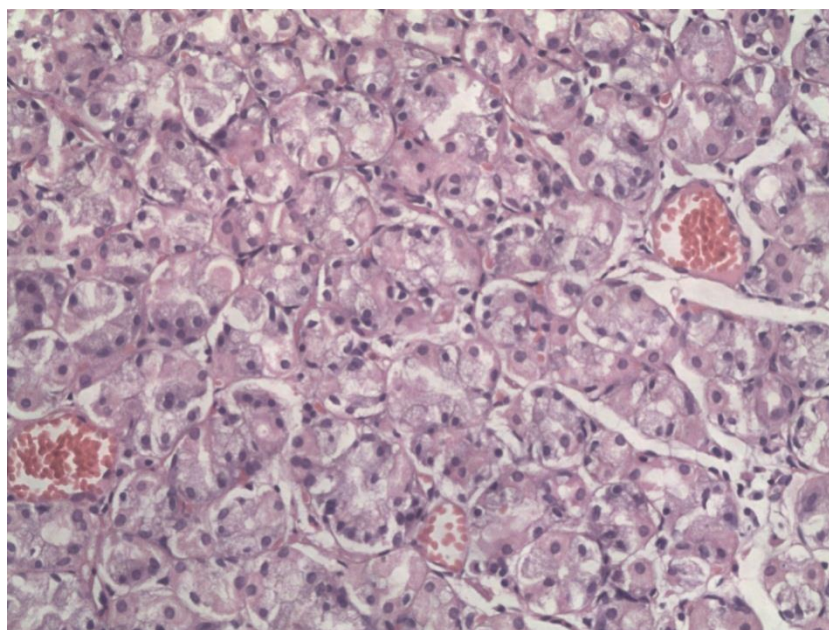


Рисунок 9. Больной Е., 58 лет. Увеличение числа главных клеток слизистой оболочки тела желудка у больного группы наблюдения. Окраска гематоксилином и эозином, x280.

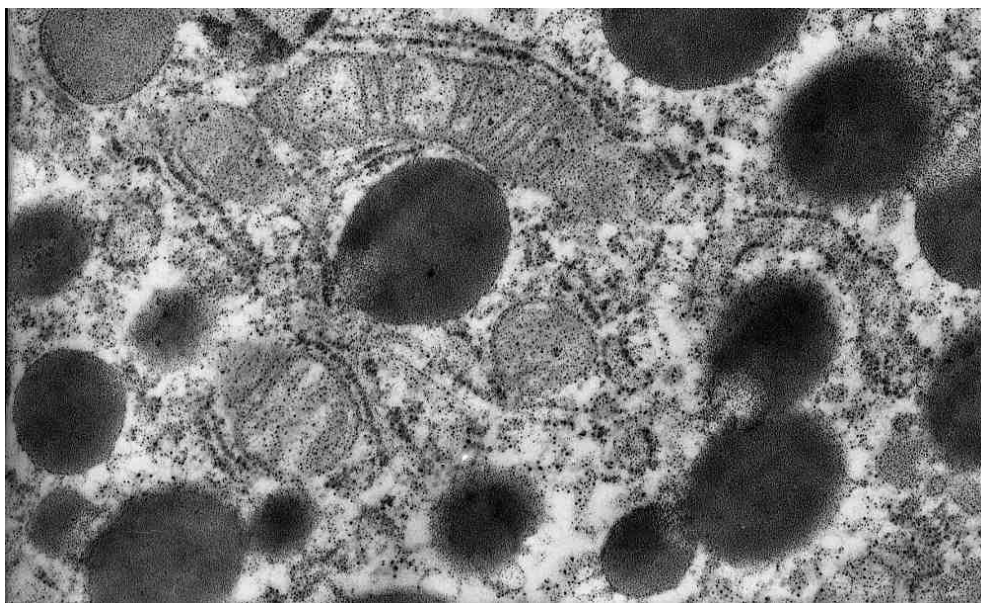


Рисунок 10. Больная С., 60 лет. Фрагмент главной клетки тела желудка у больного группы наблюдения: хорошо выражены типичные митохондрии, шероховатая эндоплазматическая сеть и зрелые секреторные гранулы. Электронограмма,  $\times 25000$ .

Снизилось количество находящихся в покое тучных клеток вокруг сосудов микроциркуляторного русла, что привело к уменьшению проницаемости капилляров (рисунок 11).

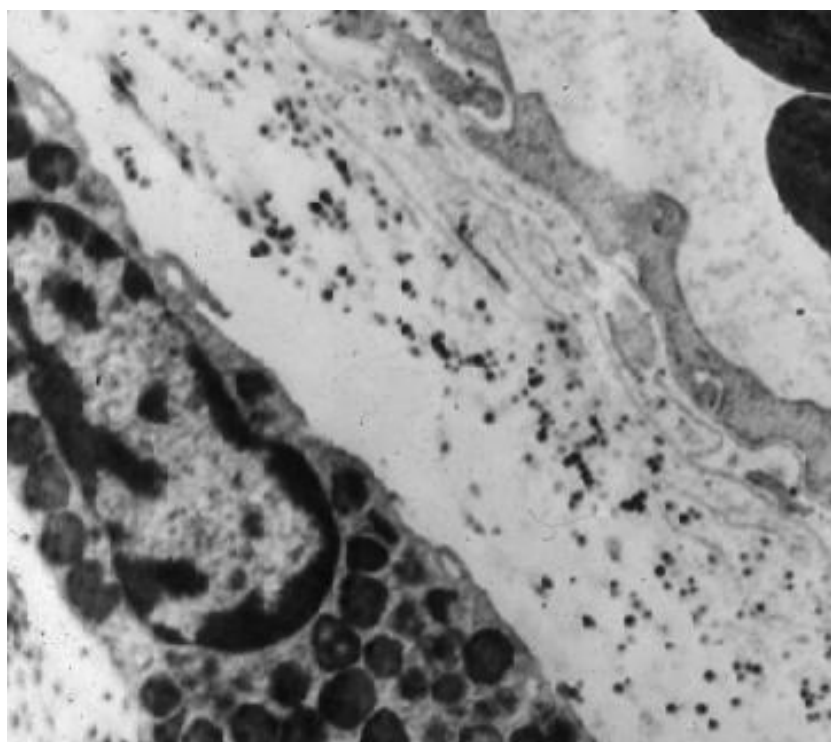


Рисунок 11. Больная К., 67 лет. Тучная клетка в состоянии “покоя” вокруг капилляра (группа наблюдения).

Эти положительные изменения обеспечили уменьшение отека собственной пластинки слизистой оболочки, плотности воспалительного инфильтрата в ней и миграции лейкоцитов. Лимфоидные образования в СОЖ сохранялись, однако они становились крупнее и характеризовались широким светлым центром размножения.

Пролиферативная активность эпителия СОЖ оценивалась по уровню экспрессии Ki-67-позитивных клеток, идентифицируемых мышиными моноклональными антителами (DakoCytomation, Дания).

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 –  $23,6 \pm 1,6\%$  ( $p=0,096$ ) (рисунок 12-15).

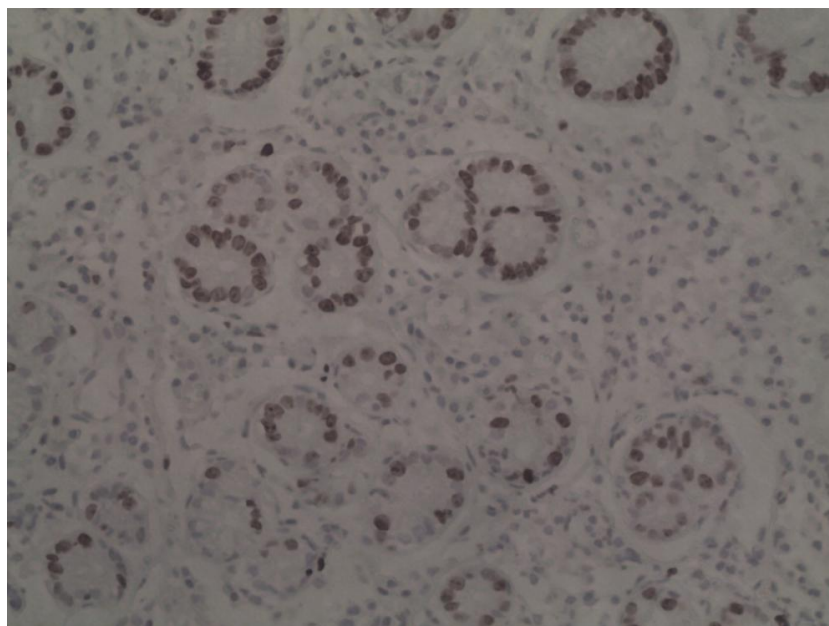


Рисунок 12. Больная Р., 59 лет. Экспрессия антигена Ki-67 в клетках антрального отдела СОЖ до лечения. Иммуногистохимия, докрасивание ядер – гематоксилин,  $\times 250$ .



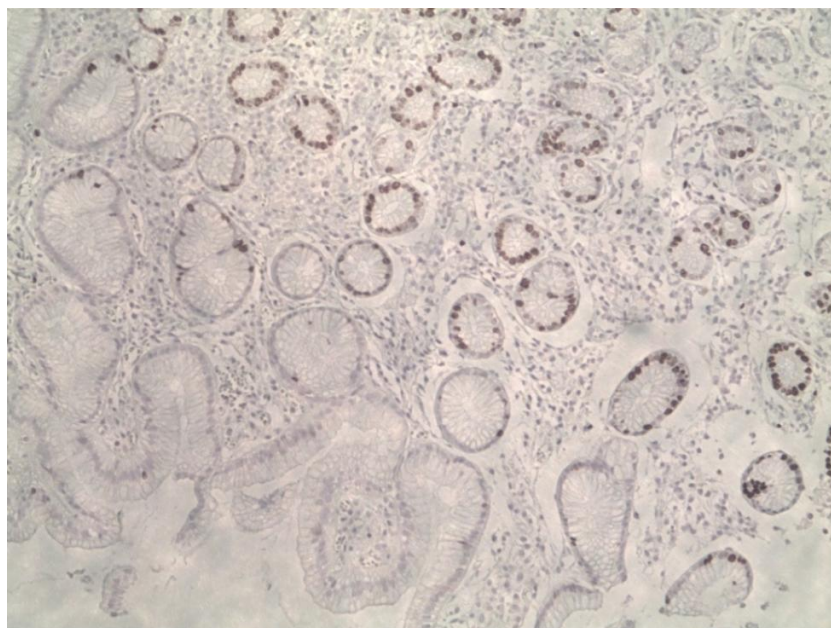


Рисунок 13. Больная В., 69 лет. Экспрессия антигена Ki-67 в клетках антрального отдела СОЖ после лечения (группа наблюдения). Иммуногистохимия, докрасивание ядер – гематоксилин, х250.

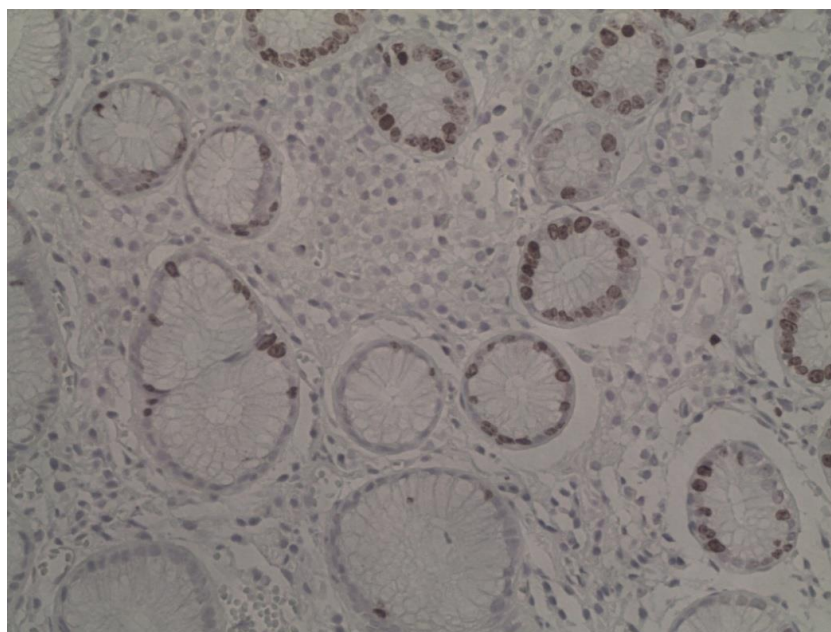


Рисунок 14. Больная Н., 63 года. Экспрессия антигена Ki-67 в клетках антрального отдела СОЖ после лечения (группа сравнения). Иммуногистохимия, докрасивание ядер – гематоксилин, х250.

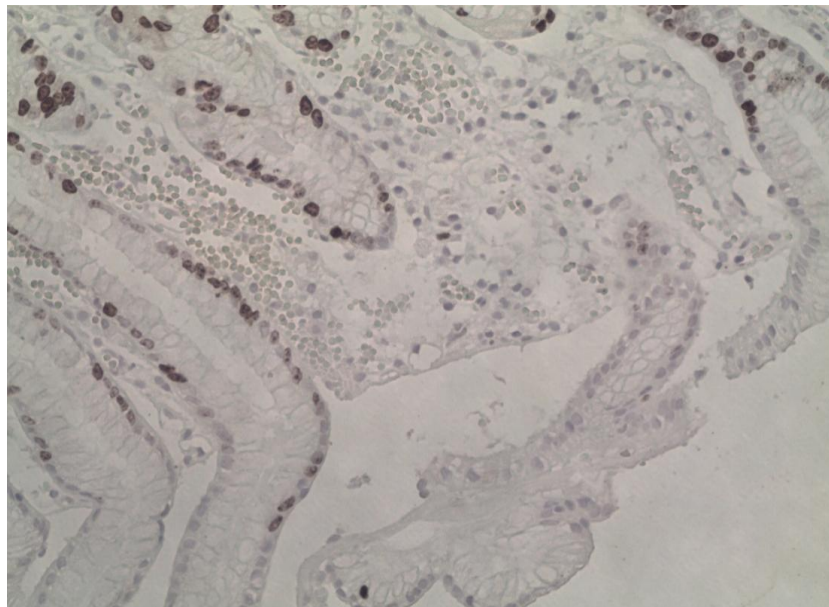


Рисунок 15. Больной М., 56 лет. Экспрессия антигена Ki-67 в клетках тела СОЖ до лечения. Иммуногистохимия, докрасивание ядер – гематоксилин, х250.

Степень апоптоза оценивалась по экспрессии белка p53 в железистом и поверхностном типах эпителия СОЖ. 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 –  $7,9 \pm 1,7\%$  ( $p=0,17$ ) (рисунок 16-18).

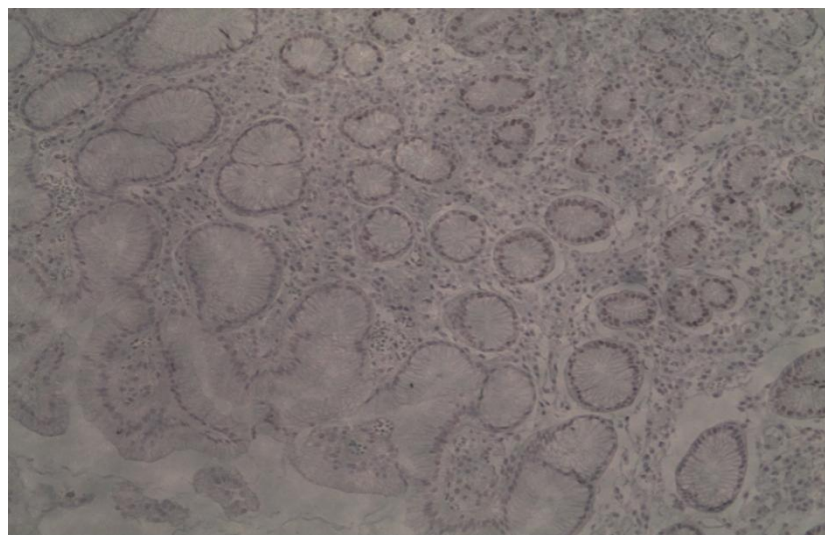


Рисунок 16. Больной Е., 64 года. Экспрессия белка p53 в клетках тела СОЖ до лечения. Иммуногистохимия, докрасивание ядер – гематоксилин, х250.

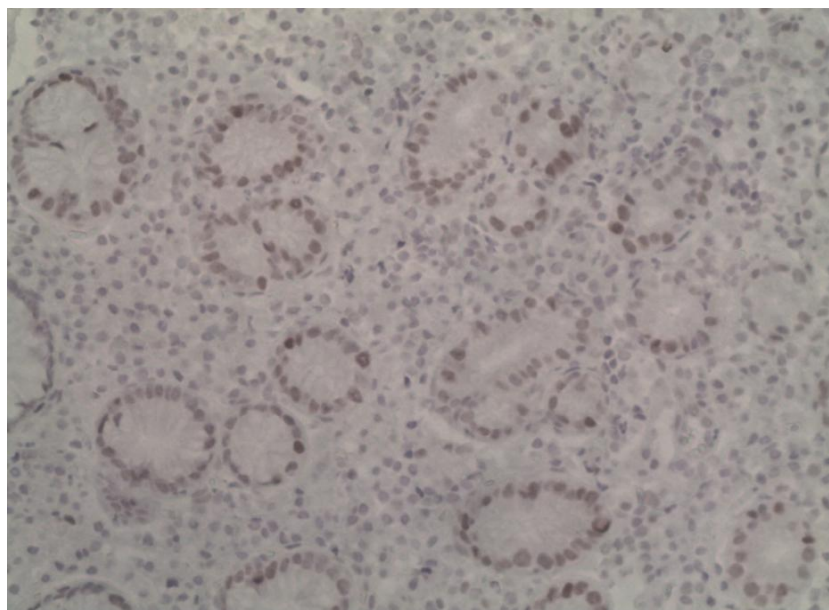


Рисунок 17. Больная Ч., 62 года. Экспрессия белка p53 в клетках тела СОЖ после лечения (группа наблюдения). Иммуногистохимия, докрасивание ядер – гематоксилин, x250.

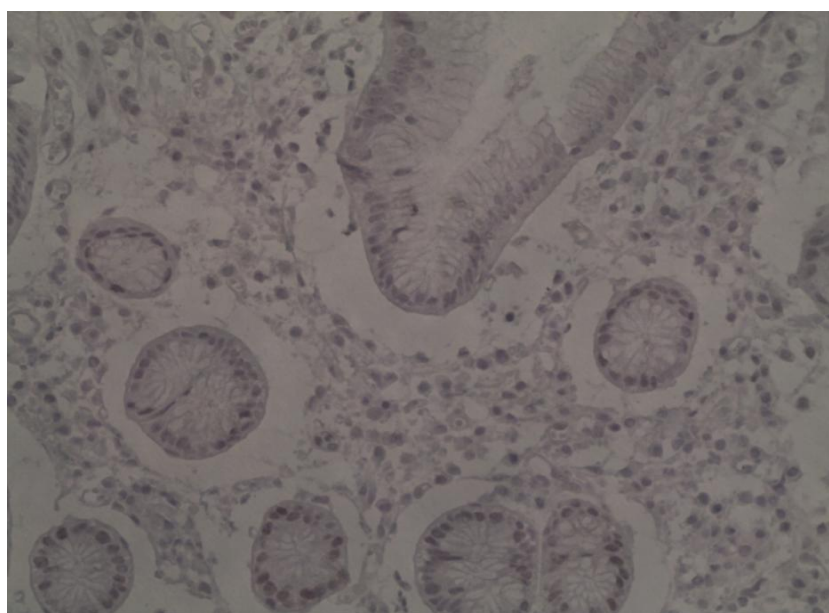


Рисунок 18. Больная К., 64 года. Экспрессия белка p53 в клетках тела СОЖ после лечения (группа сравнения). Иммуногистохимия, докрасивание ядер – гематоксилин, x250.

Резюмируя результаты гистологического исследования, можно сделать несколько выводов. Во-первых, преимущественной локализацией ХГ, ассоциированного с НР, у пациентов с СД 2 типа является антральный отдел желудка (115 человек, 95,8%). Во-вторых, наблюдается преимущественно

смешанная инфильтрация СОЖ при относительно небольшой выраженности атрофии СОЖ (95,8% против 11,6% в антральном отделе желудка и 48,3% против 16,6% в теле желудка), то есть у пациентов, принимавших участие в исследовании, ХГ, ассоциированный с НР, являлся преимущественно поверхностным, а не атрофическим. В-третьих, бальнеотерапия питьевой минеральной водой оказывает существенное положительное влияние на выраженность воспалительных изменений и компенсацию атрофии СОЖ.

Таким образом, включение в комплексную эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных ХГ на фоне СД 2 типа питьевой минеральной воды «Увинская» повышает эффективность лечения за счет оказания противовоспалительного и репаративного действия бальнеотерапии.

### 3.9. Эффективность эрадикационной терапии

Одной из наиболее важных задач нашего исследования была оценка эффективности эрадикации *Helicobacter pylori*. У больных сахарным диабетом течение хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*, имеет ряд особенностей. В частности, у данной категории больных терапия, направленная на эрадикацию *Helicobacter pylori*, оказывается менее эффективной, чем в общей популяции, что объясняется склонностью больных СД 2 типа к бактериальным инфекциям, а, следовательно, более частому применению антибиотиков, что формирует резистентные штаммы. Кроме того, причина низкой эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* связана с диабетической ангиопатией слизистых оболочек ЖКТ, приводящей к нарушению абсорбции антибактериальных препаратов [Мкртумян А.М. и др., 2010; Андреев Д.Н. и др., 2016].

Таким образом, вероятные причины снижения степени элиминации *Helicobacter pylori* нужно анализировать не только с учетом особенностей самого возбудителя, но и с позиций метаболических и структурных осложнений при СД 2 типа.

Все применяемые в настоящее время схемы лечения включают в себя антибиотики широкого спектра действия, которые, подавляя развитие бактерии *Helicobacter pylori*, отрицательно действуют на функциональное состояние ЖКТ.

Согласно клиническим рекомендациям по эрадикации *Helicobacter pylori*, снижение контаминации более 80% принято считать успешным. При этом существуют определенные градации по уровню эрадикации, предложенные Европейской группой по изучению *Helicobacter pylori*: класс А – очень высокая степень эрадикации – равно и более 95%; класс В – высокая степень – 90–95%; класс С – приемлемый – 85–89%; класс D – низкий уровень – 81–84%; класс F – очень низкий – менее и равно 80 % [Gracham D.Y. et al., 2007].

Все пациенты на момент участия в исследовании были инфицированы *Helicobacter pylori*.

Контроль эрадикации проводился через 30 дней от начала исследования медикаментозной терапии для исключения ложноположительных результатов, как это регламентировано международными рекомендациями [Malfertheiner P. et al., 2012].

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

Имеющаяся разница между группами свидетельствует о положительном влиянии питьевой бальнеотерапии минеральной воды «Увинская» при добавлении ее в комплекс лечения, направленный на непосредственную элиминацию возбудителя ХГ.

### 3.10. Показатели, влияющие на успешность эрадикации *Helicobacter pylori*

В группе наблюдения и в группе сравнения у пациентов результаты эрадикации *Helicobacter pylori* мы оценивали как достаточно успешные [Маев И.В., 2016], однако у части пациентов обеих групп отмечается наличие данной инфекции после проведенной эрадикационной терапии. Представляется важным

проанализировать показатели, определяющие эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* больных хроническим НР – ассоциированным гастритом и СД 2 типа.

Для достижения поставленной задачи был использован однофакторный дисперсионный анализ с применением критерия Фишера, позволяющий выявить те показатели, которые влияют на эффективность терапии, снижая шансы на полную эрадикацию возбудителя. Факторы, влияющие на сохранение инфекции *Helicobacter pylori* определялись по результатам дисперсионного анализа, где зависимая переменная – наличие *Helicobacter pylori* – инфекции после проведения эрадикационной терапии, а влияющие переменные – это индекс массы тела, наличие сопутствующих заболеваний (ИБС, жировой гепатоз, ГЭРБ, хронический панкреатит), «длительность» сахарного диабета, гликированный гемоглобин, гастроэнтерологическая симптоматика по опроснику GSRS (абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, диарейный синдром, диспептический синдром, констипационный синдром), серотонин сыворотки крови, кислотопродуцирующая функция СОЖ до начала терапии. Показатели, влияющие на сохранение *Helicobacter pylori* после лечения по результатам дисперсионного анализа, представлены в таблицах 17,18 и рисунках 19-23.

Таблица 17

Факторы, влияющие на сохранение *Helicobacter pylori* после проведения комплексной терапии в группе наблюдения

	Показатели	F-критерий Фишера	p
1	Индекс массы тела	4,554	0,038*
2	Длительность сахарного диабета	11,240	0,000***
3	Гликированный гемоглобин	17,445	0,000***

Примечание: \*достоверность влияния показателя на успешность эрадикации при  $p < 0,05$ ;

\*\* достоверность влияния на успешность эрадикации при  $p \leq 0,01$ .

\*\*\* достоверность влияния на успешность эрадикации при  $p \leq 0,001$ .

Результаты однофакторного дисперсионного анализа свидетельствуют, что в группе наблюдения (с включением в схему лечения минеральной воды «Увинская») достоверно снижают шансы на эффективную эрадикацию следующие

показатели: индекс массы тела, длительность сахарного диабета и гликированный гемоглобин до начала терапии.

Направленность влияния данных показателей на успешность эрадикации в группе наблюдения отображена на рисунках 19-21. Для построения графиков показатели были ранжированы.

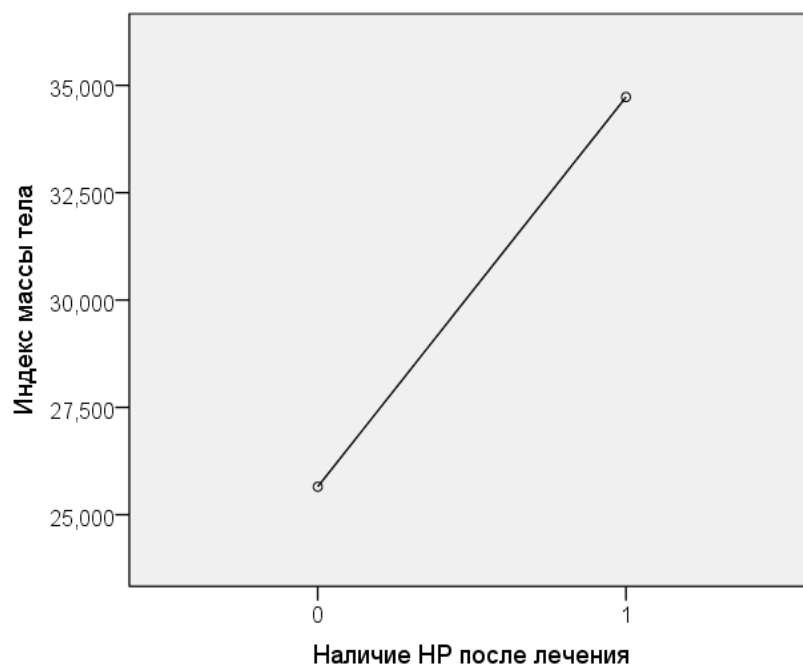


Рисунок 19. Влияние ИМТ на наличие Helicobacter pylori после лечения.

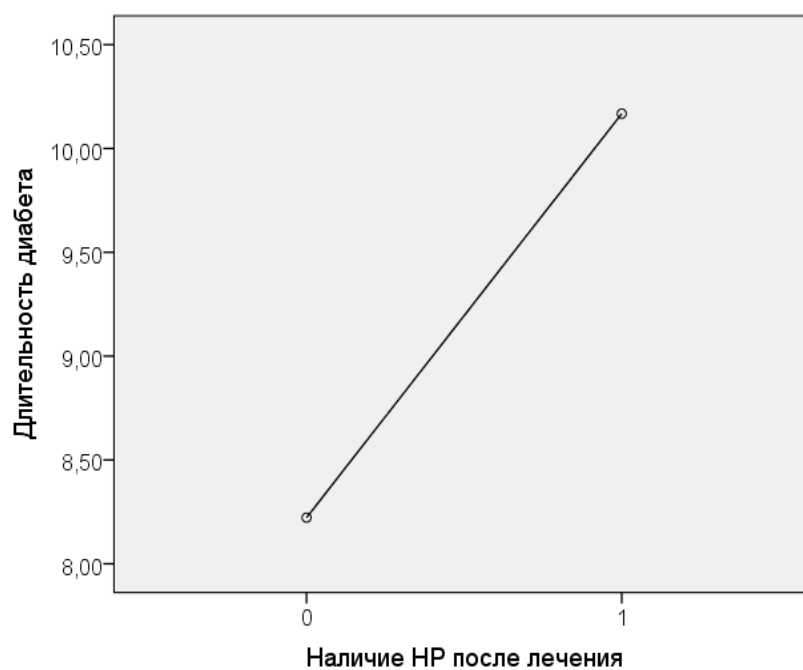


Рисунок 20. Влияние длительности диабета на наличие Helicobacter pylori после лечения.

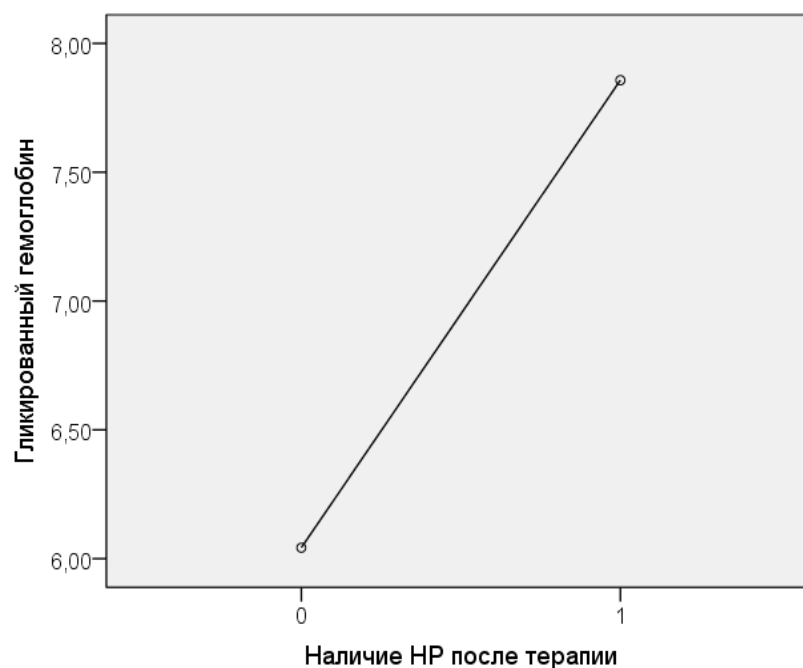


Рисунок 21. Влияние концентрации гликированного гемоглобина на наличие *Helicobacter pylori* после лечения.

Таким образом, в группе наблюдения исходными показателями, влияющими на неэффективность эрадикации *Helicobacter pylori*, являются три показателя из одиннадцати проанализированных. С учетом направленности влияния, отображённого на рисунках 19-21, можно констатировать, что в группе наблюдения снижается вероятность полной эрадикации возбудителя при высоких значениях индекса массы тела, длительности сахарного диабета и гликированного гемоглобина до начала процесса лечения.

Высокие значения этих показателей (ИМТ, длительность СД, гликированный гемоглобин), характерные для метаболического синдрома, подтверждают устойчивую степень нарушения углеводного, липидного и гормонального обменов, что во многом определяет неэффективность эрадикации. Метаболический синдром, сопровождающийся хроническим воспалением, способствует большей обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*. Схожие данные показаны Т. Gunji и соавт. [Gunji T. et al., 2008].



Таблица 18

Показатели, влияющие на наличие *Helicobacter pylori* после курса терапии в группе сравнения

	Показатели	F-критерий Фишера	p
1	ИМТ	16,700	0,000***
2	Длительность сахарного диабета	11,111	0,036*
3	Гликированный гемоглобин	14,069	0,000***
4	Рефлюкс-синдром	17,915	0,000***
5	Диспептический синдром	3,639	0,019*

Примечание: \* достоверность влияния показателя на успешность эрадикации при  $p < 0,05$ ;

\*\* достоверность влияния на успешность эрадикации при  $p \leq 0,01$ .

\*\*\* достоверность влияния на успешность эрадикации при  $p \leq 0,001$ .

В таблице 18 представлены показатели, влияющие на эффективность эрадикации в группе сравнения, выявленные по результатам однофакторного дисперсионного анализа. Высокие показатели индекса массы тела, длительности сахарного диабета, гликированного гемоглобина, рефлюкс-синдрома и диспептического синдрома до начала лечения снижают вероятность успешности антихеликобактерной терапии у пациентов группы сравнения.

Обращает на себя внимание то, что у пациентов группы сравнения и у пациентов группы наблюдения имеется ряд совпадающих предикторов, а именно: ИМТ, длительность СД и гликированный гемоглобин. Направленность влияния также аналогична в обеих группах: высокие показатели ИМТ, длительности диабета и гликированного гемоглобина до начала терапии связаны с риском снижения эффективности эрадикации в той и другой группах.

При этом в группе сравнения число факторов, обуславливающих вероятность неполной эрадикации возбудителя, больше, чем в группе наблюдения. Из одиннадцати проанализированных исходных показателей шесть повышают вероятность сохранения *Helicobacter pylori* после лечения в группе сравнения, в то время как в группе наблюдения – только три. Помимо переменных, влияющих на снижение эффективности эрадикации в группе наблюдения, на вероятность сохранения возбудителя после курса лечения в группе сравнения влияют дополнительно рефлюкс-синдром, характеризующийся наличием изжоги, отрыжки и тошноты у обследованных пациентов и диспептический синдром (наличие

отрыжки воздухом, вздутия живота, урчания в животе, отхождения газов через кишечник). Направленность влияния данных показателей на успешность эрадикации в группе сравнения показана на рисунках 22-23. Для построения графиков показатели были ранжированы.

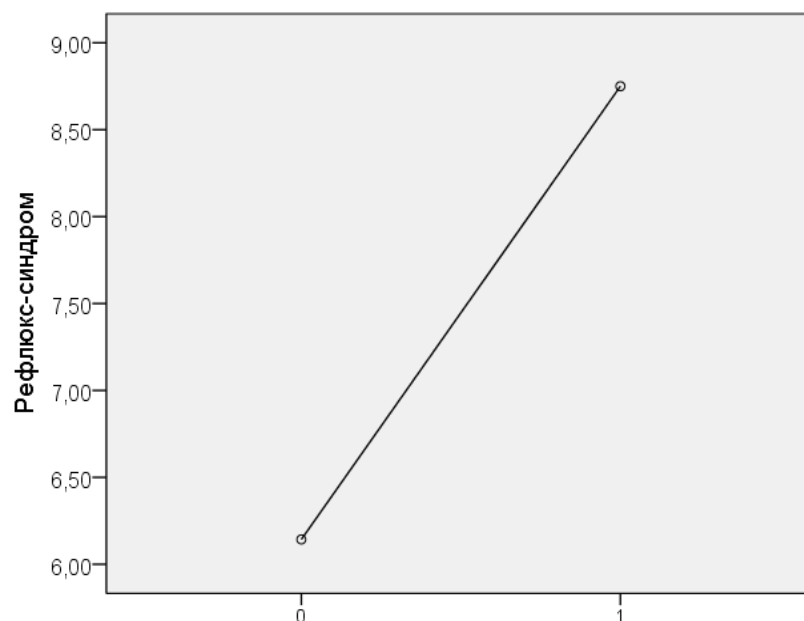


Рисунок 22. Влияние выраженности рефлюкс-синдрома на наличие Helicobacter pylori после лечения.

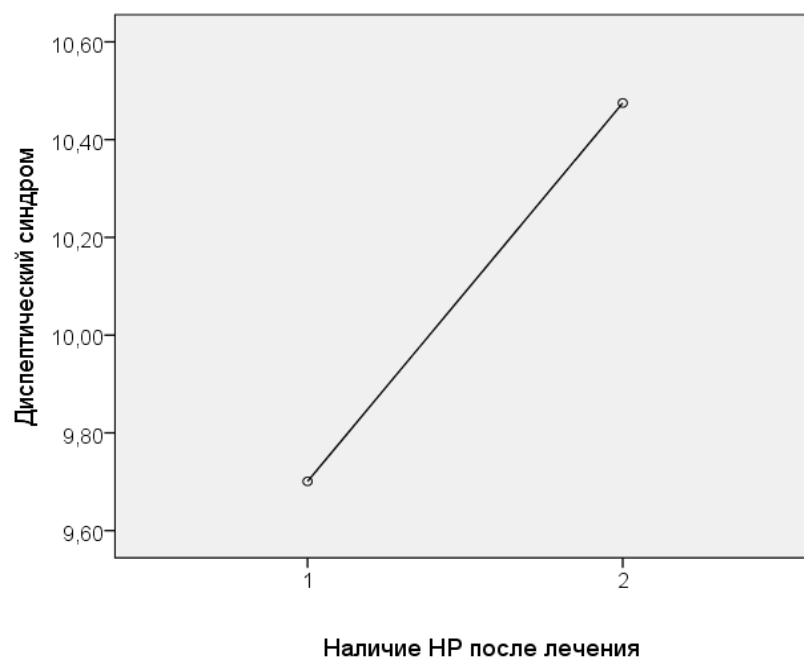


Рисунок 23. Влияние выраженности рефлюкс-синдрома на наличие Helicobacter pylori после лечения.

В группе сравнения на успешность эрадикации влияет большее количество факторов, нежели в группе наблюдения. Исходя из графиков (рис.22-23), можно констатировать, что чем выше значения выраженности рефлюкс-синдрома (наличие изжоги, отрыжки, тошноты) и диспептического синдрома (отрыжка воздухом, вздутие живота, урчание в животе, отхождение газов через кишечник), тем меньше вероятность полной элиминации *Helicobacter pylori* у данной группы пациентов.

Таким образом, включение в лечебную схему при НР – ассоциированном ХГ у больных с СД 2 типа бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» позволяет повысить эффективность эрадикации и нивелировать влияние некоторых факторов, снижающих ее успешность, а именно рефлюкс-синдрома и диспептического синдрома.

Не оказывая прямого антихеликобактерного действия, минеральная вода «Увинская» инициирует повышение собственных адаптационных ресурсов организма, способствует нормализации секреторной, и двигательной функций желудка, уменьшая тем самым клинические проявления диспепсических расстройств и рефлюкс-синдрома, способствуя нормализации кислородопродуцирующей функции СОЖ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим НР – ассоциированным гастритом, что благоприятно сказывается на результатах эрадикационной терапии. Нормализации моторики и кислотопродукции принципиально важна именно для пациентов с сахарным диабетом, поскольку у данной категории пациентов вследствие нейро- и ангиопатии, обусловленных гипергликемией, нарушаются секреторная и моторно-эвакуаторная функции желудка, что приводит к гастростазу, нарушению всасывания питательных веществ, клинически проявляющихся отрыжкой, тошнотой, вздутием и тяжестью после еды. Следовательно, при высокой выраженности рефлюкс-синдрома и диспептического синдрома включение в схему антихеликобактерной терапии минеральной воды «Увинская» достоверно повышает шансы на успешную эрадикацию по сравнению с классической схемой терапии у пациентов с сахарным диабетом и хроническим НР – ассоциированным

гастритом, положительно влияет на уменьшение клинической симптоматики, генез которой связан с нарушением моторно-эвакуаторной и секреторной деятельности желудка.

Для оценки влияния комплекса клинико-лабораторных показателей на эффективность антихеликобактерной терапии была выведена дискриминантная функция на основании дискриминантного анализа полученных в исследовании данных. О состоятельности функции свидетельствует статистическая значимость  $p < 0,05$  (таблица 19).

Таблица 19

## Основные статистики канонической дискриминантной функции

Критерий для функций	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	ст.св.	p
1	0,422	47,939	5	0,000

Для получения уравнения регрессии дискриминантной функции нами вычислены коэффициенты в обеих группах пациентов, принимавших участие в исследовании (таблица 20).

Таблица 20

## Коэффициенты канонической дискриминантной функции

Клинико-лабораторный показатель	Коэффициенты	
	Группа сравнения	Группа наблюдения
Рефлюкс-синдром (RS)	0,144	
Диспептический синдром (IS)	0,136	
Гликированный гемоглобин (HbA1c)	0,131	6,222
ИМТ	0,122	
Константа	-7,948	-5,210

В группе сравнения дискриминантная функция имеет вид: «Успешность эрадикации =  $RS*0,144+IS*0,136+HbA1c*0,131+ИМТ*0,122 - 7,948$ », где RS – исходный показатель рефлюкс-синдрома по опроснику GSRS, IS – исходный показатель диспептического синдрома по опроснику GSRS, HbA1c – уровень гликированного гемоглобина, ИМТ – индекс массы тела.

Сегментированная таким образом дискриминантная функция решает задачу индивидуального прогноза эффективности терапии и отнесения объекта к одному из возможных классов («*Helicobacter pylori*+» или «*Helicobacter pylori*-») при помощи данного набора дискриминантных переменных-предикторов. Если в результате постановки в формулу клинико-лабораторных показателей получится значение менее 2 – прогнозируется эффективность эрадикационной терапии, а если более 2 – неэффективность, что иллюстрируют графики канонической дискриминантной функции (рисунок 24). Данная модель реализована в виде калькулятора в MS Excel (рисунок 25).

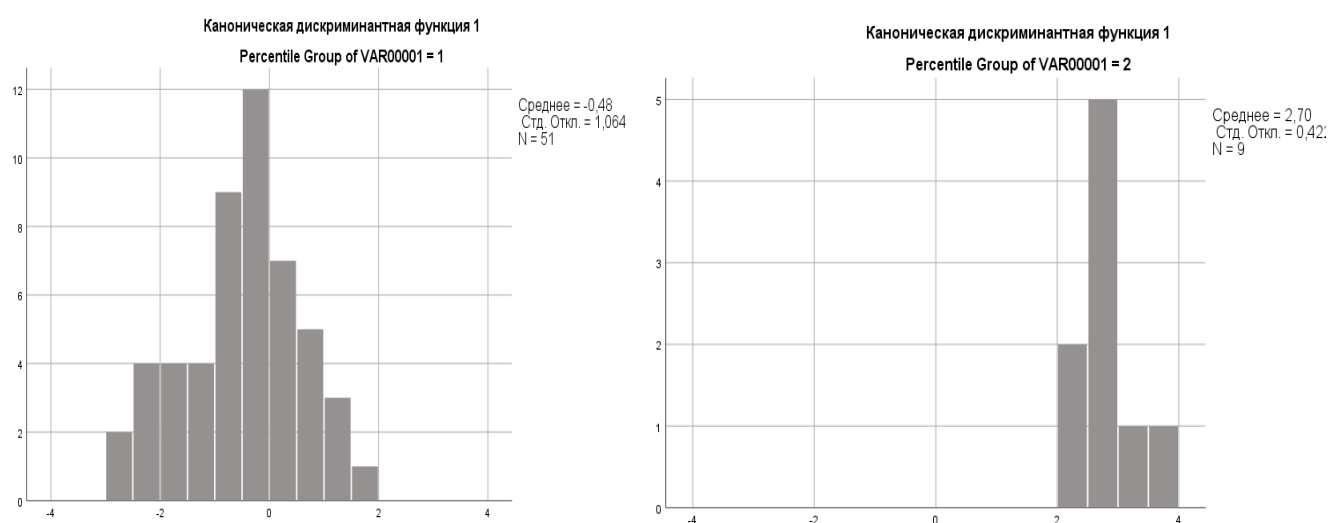


Рисунок 24. Графики канонической дискриминантной функции (группа сравнения).

	А	В
	<b>Введите данные пациента</b>	
1		
2	рефлюкс-синдром	
3	диспептический синдром	
4	гликированный гемоглобин	
5	ИМТ	
6	<b>РЕЗУЛЬТАТ</b>	-7,948
7	<b>Вероятность эффективности терапии</b>	0
8	<i>0 - прогнозируется эффективность (НР-)</i>	
9	<i>1 - прогнозируется неэффективность (НР+)</i>	

Рисунок 25. Калькулятор прогноза эффективности эрадикационной терапии.

Чувствительность модели, рассчитанная по матрице классификации, составила 80,9%, специфичность - 76,9% (таблица 21). Таким образом, данная модель с высокой чувствительностью часто дает истинный результат при наличии положительного исхода, успешно прогнозируя тем самым эффективность антихеликобактерной терапии [Реброва О.Ю., 2003].

Таблица 21

Матрица классификации дискриминантной модели прогнозирования эффективности антихеликобактерной терапии у пациентов

Прогнозируемый исход терапии	Наблюдаемый исход	
	Эффективна (« <i>Helicobacter pylori</i> -») n=49	Неэффективна (« <i>Helicobacter pylori</i> +») n=11
Эффективна (« <i>Helicobacter pylori</i> -») n=43	40	3
Неэффективна (« <i>Helicobacter pylori</i> +») n=17	9	8
Корректно классифицированных, %	80,9	76,9
Ложноотрицательных предсказаний	3	
Ложноположительных предсказаний	9	

В группе наблюдения дискриминантная функция имеет вид: «Успешность эрадикации =  $NbA1c * 6,222 - 5,210$ ». Данная функция не достигает уровня модели для достаточного уровня прогнозирования.

### 3.11. Динамика концентрации серотонина сыворотки крови

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), выполняя функции нейротрансмиттера и тканевого гормона, участвует в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма как в норме, так и при патологии, играет важную роль в поддержании гомеостаза, в том числе уровня глюкозы. Серотонин, секретирующийся в ЦНС и клетками диффузной нейроэндокринной системы желудочно-кишечного тракта, выполняет функции нейротрансмиттера, принимающего участие в регуляции настроения, сна, полового

и пищевого поведения, формировании чувства боли и некоторых других функций нервной системы. Помимо способности модулировать процессы высшей нервной деятельности, 5-НТ оказывает и ряд периферических эффектов. Синтезированный в ЖКТ и поступивший в кровь серотонин адсорбируется тромбоцитами, которые транспортируют его к широкому ряду тканей, где амин принимает участие во многих физиологических процессах, в том числе в пролиферации и регенерации. Он вызывает сокращение гладкой мускулатуры кишечника, сосудов, оказывает выраженное влияние на функциональное состояние ряда органов и систем организма [Шур В.Ю., 2015; Bennet H. et al., 2016].

Результаты исследований свидетельствуют о наличии у пациентов с СД 2 типа дисфункции некоторых нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин. Нарушения в гормональных сигнальных системах выявляются уже на стадии ожирения, преддиабета и раннего СД 2 типа. Это изменяет саму концепцию СД 2 типа: ранее центральное место в развитии патологии отводилось гипергликемии, сейчас – дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [Nam N.C. et al., 2017]. Кишечный дисбиоз нарушает передачу инкретинового сигнала от рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), что приводит к изменению функционирования нейронов слизистой оболочки кишечника. Микробиота кишечника регулирует обмен аминокислот, а также уровень нейротрансмиттеров, в частности, серотонина и оксида азота. Поскольку передача инкретинового сигнала опосредована оксидом азота, изменения в работе нейрональной синтазы оксида азота из-за недостатка аминокислот приводят к поломке оси «кишечник – центральная нервная система –  $\beta$ -клетка» [Nam N.C. et al., 2017; Grasset E. et al., 2017].

Известно негативное влияние экзотоксинов (цитотоксинов) *Helicobacter pylori* на моторную функцию ЖКТ, а также развитие дисбиоза кишечника, в результате антагонистических взаимоотношений НР с представителями нормальной кишечной микрофлоры. Дисбиоз в последующем приводит к нарушениям основных функций кишечной микрофлоры, в том числе к изменению синтеза бактериальных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров в результате

качественного и количественного изменения состава микрофлоры биотопов желудка и кишечника, в том числе отвечающих за моторно-эвакуаторную функцию (например, серотонина). В патогенезе нарушений гастродуоденальной моторики и рефлюкс-гастрита ведущее место отводится количественному и качественному снижению ЕС-клеток гастроэнтериневой системы и структур клеток слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, синтезирующих серотонин [Тайгибова А.Г. и др., 2010].

Существует взаимосвязь между выбросом инсулина и выделением серотонина. Серотонин вырабатывается в организме человека из поступившей с пищей аминокислоты триптофана — так как именно она нужна для непосредственного синтеза серотонина в синапсах; второй путь выработки серотонина связан с поступлением глюкозы с углеводной пищей, которая стимулирует выброс инсулина в кровь, далее происходит катаболизм белка в тканях, что также приводит к повышению уровня триптофана в крови [Плотникова Е.Ю., Краснов О.А., 2014]. Однако, у больных СД 2 типа вследствие нарушения чувствительности тканей к инсулину, второй путь метаболизма серотонина оказывается частично заблокированным, что и является одним из патогенетических звеньев снижения его концентрации у данной категории пациентов. Следствием этого и оказывается дисфункция серотониновой системы, ведущая к многообразным нарушениям в работе ЖКТ [Сухов И.Б., 2016].

На сегодняшний день в ряде исследований установлено, что питьевые минеральные воды модифицируют гормональную (гастринемическую, инсулинемическую) реакцию на стандартные пищевые нагрузки, что может приводить к усилению выработки серотонина [Любчик В.Н., Буглак Н.П., Каладзе Н.Н., 2016].

С учетом вышеизложенного весьма актуальным представляется изучить влияние питьевой бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» на концентрацию серотонина сыворотки крови у больных хроническим НР — ассоциированным гастритом и сахарным диабетом 2 типа.



Измерение уровня серотонина в сыворотке крови в группе сравнения и группе контроля осуществлялось до начала лечения и через 30 дней от начала терапии. Результаты приведены в таблице 22. Значения анализируемого показателя до лечения между группами не отличались.

Таблица 22

Динамика уровня серотонина в процессе антихеликобактерной терапии ( $M \pm 2m$ )

Показатель	Группа наблюдения, (n=60)			Группа сравнения, (n=60)			p**
	до начала терапии	через 30 дней от начала терапии	p	до начала терапии	через 30 дней от начала терапии	p*	
Серотонин, нг/мл	154,40± 5,61	247,64± 17,45	0,007	149,12± 8,78	202,68± 15,23	0,005	0,048

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.

Установлено статистически достоверное повышение уровня серотонина в сыворотке крови больных по сравнению с исходными в каждой из групп пациентов ( $p < 0,01$ ). Также установлено, что у пациентов с хроническим НР – ассоциированным гастритом и сахарным диабетом, получавших комплексное лечение с включением бальнеотерапии минеральной водой «Увинская», достоверно выше уровень серотонина через 30 дней после лечения ( $p < 0,05$ ). Учитывая действие серотонина на ЖКТ, достоверное повышение его уровня выступает фактором нормализации моторики, желудочной секреции, микрофлоры кишечника, переваривания, что способствует устранению запоров и диареи.

Таким образом, при сравнении эффективности проводимого лечения между группами отмечено статистически значимое различие по содержанию серотонина ( $p = 0,048$ ), что свидетельствует о стимулирующем влиянии питьевой бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» на выработку серотонина клетками диффузной нейроэндокринной системы желудочно-

кишечного тракта у пациентов с хроническим НР – ассоциированным гастритом и СД 2 типа.

3.12. Отдаленные результаты лечения пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, на фоне сахарного диабета 2 типа

Отдаленные результаты лечения пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с НР, на фоне СД 2 типа, оценивали методом анкетирования по опроснику GSRS через 6 месяцев после прохождения курса лечения. Анализировалась динамика: абдоминального болевого синдрома (AP), диспептического синдрома (IS), рефлюкс-синдрома (RS), синдрома диареи (DS) и синдрома обстипации (CS). Обращение к анкетированию по гастроэнтерологической симптоматике для оценки отдаленных эффектов терапии представляется закономерным, поскольку в настоящее время качество жизни больного является важным, а в ряде случаев, основным критерием определения эффективности лечения в клинических исследованиях. Исследовательская группа ВОЗ предложила рассматривать вопросы эффективности и качества медицинской помощи с учетом адекватности, которая трактуется как необходимость достижения приемлемого для больного «качества жизни». Критерий качества жизни используют для определения эффективности лечения в медицинских программах для определения преимуществ метода лечения. То есть улучшение качества жизни после проведенной терапии служит оптимальным критерием оценки выбранной тактики лечения [Сайтгареева А.А. и др., 2015].

Эффективность проведенной терапии определяли у 120 пациентов с хроническим НР – ассоциированным гастритом и сахарным диабетом 2 типа (группа наблюдения – 60 человек, группа сравнения – 60 человек).

Таблица 23

Динамика качества жизни больных с хроническим гастритом и сахарным диабетом 2 типа по данным опросника GSRS через 6 месяцев от начала терапии (M±2m)

Показатель	Группа наблюдения, n=60			Группа сравнения, n=60			p*
	через 30 дней от начала терапии	через 6 месяцев	p	через 30 дней от начала терапии	через 6 месяцев	p	
Синдром абдоминальной боли (AP)	2,08±0,18	2,38±0,26	0,18	3,85±0,52	4,10±0,58	0,61	0,018
Рефлюкс-синдром (RS)	2,58±0,42	2,7±0,46	0,51	3,98±0,58	4,8±0,60	0,006	0,008
Диарейный синдром (DS)	5,24±0,32	4,95±0,44	0,54	5,43±0,54	4,52±0,54	0,35	0,59
Диспептический синдром (IS)	3,98±0,58	3,7±0,5	0,55	6,23±0,42	6,43±0,52	0,75	0,004
Констипационный синдром (CS)	3,95±0,56	3,68±0,48	0,293	5,55±0,72	6,52±0,64	0,048	0,011

Примечание: p - уровень достоверности различий в группах групп за период от 30 дней и через 6 месяцев; p\* - уровень достоверности различий между группами через 6 месяцев

При изучении отдаленных результатов сочетанной питьевой бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» и медикаментозной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных хроническим НР – ассоциированным гастритом и сахарным диабетом 2 типа терапевтический эффект в группе наблюдения достоверно сохраняется через 6 месяцев по всем показателям опросника (таблица 23). В группе сравнения у больных, получавших только стандартную эрадикационную терапию, эффект достоверно снизился через 6 месяцев по таким синдромам как рефлюкс-синдром и констипационный синдром.

Таким образом, качество жизни, связанное с гастроэнтерологической симптоматикой, у пациентов с хроническим НР – ассоциированным гастритом и сахарным диабетом 2 типа по истечении 6 месяцев сохранило достигнутый в процессе терапии уровень и было достоверно выше в группе с включением в комплекс лечения питьевой бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» по

таким показателям как синдром абдоминальной боли, рефлюкс-синдром, диспептический и констипационный синдромы.

## 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.

## Перечень основных условных обозначений (сокращений)

5-НТ - 5-гидрокситриптамин

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

pH – обратный логарифм концентрации протонов водорода в растворе

RS - синдрома гастроэзофагеального рефлюкса

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1

ГЭРБ – гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь

ЖКБ – желчекаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибитор протонной помпы

ИФА – иммуноферментный анализ

МКБ – мочекаменная болезнь

МРТ – магнитно-резонансная томография

РКБ – Республиканская клиническая больница

СД – сахарный диабет

СОЖ – слизистая оболочка желудка

T4 – тироксин свободный

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХГ – хронический гастрит

ЭТ – эрадикационная терапия

ЭФГДС – эзофагогастродуоденоскопия



## Библиографический список использованной литературы

1. Авалуева, Е. Повышение комплаентности при эрадикационной терапии хронического Нр-ассоциированного гастрита / Е. Авалуева, Е. Сказываева, И. Бакулин, С. Ситкин // Врач. – 2018. – №. 29 (12). – С.9–14.
2. Аверьянова, Н.И. Основы физиотерапии: учебное пособие / Н.И. Аверьянова, И.А. Шипулина. – Ростов –на-Дону: Феникс, 2010. – 224 с.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клин. рекомендации. Выпуск 9 / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – Москва, 2019. – 212 с.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 105.
5. Андреев, Д.Н. Оценка влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на эффективность и безопасность эрадикационной терапии / Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Т. Дичева. // Архивъ внутренней медицины, № 1 (27). – 2016. – С. 29 – 33.
6. Аполонская, Е.Ю. Применение Увинской сульфатной натриево-кальциевой минеральной воды в лечении детей с хроническим гастродуоденитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Аполонская Елена Юрьевна - Ижевск, 2004. – 24 с
7. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника/ Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллерпод, В. А. Исакова // Волгоградский медицинский журнал. – 1998. – С. 90–122.
8. Аруин, Л.И. Из 100 инфицированных *Helicobacter pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? / Л.И. Аруин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология — 2004. — № 1 (внеочередной выпуск) — С. 12-18.
9. Аруин, Л.И. Новая Классификация хронического гастрита / Л.И. Аруин, А.В. Кононов, С.И. Мозговой // Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Российского общества патологоанатомов. — Самара, 2009. — Т. 1. — С. 5-8.

10. Ахмадуллина, Г. И. Системные нарушения, коморбидная патология и функции желудка у больных сахарным диабетом 2 типа / Г. И. Ахмадуллина, И. А. Курникова, Г. М. Нуруллина // Международный научно-исследовательский журнал. — 2016. — № 5 (47), часть 5. — С. 125—131.
11. Баирова, К.И. Морфо-функциональные изменения желудка у больных сахарным диабетом 2 типа: дисс. ... канд. мед. Наук: 14.01.02, 14.01.28 / Баирова Кермен Ивановна. — М., 2010. — 130 с.
12. Баранов, А. А. Педиатрия: национальное руководство: краткое издание / А. А. Баранов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 768 с.
13. Барышникова, Н.В. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью / Н.В. Барышникова, Е.В. Денисова, Е.А. Корниенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — № 5. — С. 73–76.
14. Батрак, Н.И. Опыт лабораторной диагностики пилорического хеликобактериоза / Н.И. Батрак, В.В. Новицкий, А.Э. Салата // Военно-медицинский журнал — 1993. — № 5. — С.43-44.
15. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. — К.: МОРИОН, 2007. — 240 с.
16. Бектаева, Р.Р. Диагностика и лечение кислотозависимых хеликобактерассоциированных заболеваний / под общ. ред. Р.Р. Бектаевой. — Астана, 2005. — 80 с.
17. Белялов, Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности: монография / Ф.И. Белялов. — 7-е изд., перераб. и доп. — Иркутск: РИО ИГИУВа, 2011. — 296 с.
18. Бова, А. А. Подходы к диагностике и лечению функциональной диспепсии в свете положений последних международных согласительных документов / А.А. Бова, П.В. Криушев // Военная медицина. — 2017. — № 2. — С. 109—117
19. Бордин, Д.С. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. / Д.С. Бордин, Ю.В.

Эмбутниекс, Л.Г. Вологжанина [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – №. 2. – С. 16-32.

20. Бунова, С.С. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: современное состояние вопроса / С.С. Бунова, Л.Б. Рыбкина, И.А. Бакалов [и др.]// Молодой ученый. – 2012. – № 12. – С. 540–543

21. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика: руководство для врачей / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, О.В. Воробьева [и др.]; под общ. ред. В.Л. Голубева. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 640 с

22. Вербовой, А.Ф., Диабетическая автономная нейропатия - препятствие на пути достижения гликемического контроля / А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова // Медицинский совет. — 2020. — №4. — С.144-151.

23. Верткин, А.Л. Коморбидность / А.Л. Верткин, А.С. Сотников // Лечащий врач. - 2013. - №6. - С. 54–59.

24. Власова, Т.В. Коморбидность в клинической картине внутренних болезней: фокус на симптоматические гастродуоденальные язвы / Т.В. Власова, В.В. Шкарин, М.Л. Горбунова [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98, № 6. — С. 1012-1019.

25. Выгоднер, Е.Б. Физические факторы в гастроэнтерологии / Е.Б. Выгоднер. М.: Медицина, 1987. – 302 с.

26. Галимов, О. В. Эндоскопия в диагностике и лечении полипов желудка / О. В. Галимов, Т. В. Рылова, В. О. Ханов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. –2008. – Т. 167, № 5. –С. 65-67

27. Герасименко, М.Ю. Питьевые минеральные воды в лечебно-профилактических и реабилитационных программах: клинические рекомендации / Герасименко М.Ю., Филимонов Р.М., Филимонова Т.Р., Мусаева О.М. [и др.].; под общ. Ред. М.Ю. Герасименко. – М., 2015. - 20 с.

28. Голубкина, Е.В. Некоторые эпидемиологические аспекты хеликобактериоза / Е.В. Голубкина, Б.Н. Левитан, А.Р. Умерова, Н.В. Камнева // Астраханский медицинский журнал. –2018. –Т. 13, №.2. –С. 6-16.

29. Горбунов, А.Ю. Заболеваемость холелитиазом в Удмуртской Республике и клинико-патогенетическое обоснование консервативного лечения.: диссертация ... д-ра мед. наук: 14.01.04 / Горбунов Александр Юрьевич. – Ижевск, 2014. – 276 с.
30. Дедов, И.И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2015. – Т.18. - №3. – С. 5-22.
31. Дедов, И.И. Сахарный диабет 2 типа. От теории к практике / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М., 2016. – 576 с.
32. Дедов, И.И. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221.
33. Деримедведь, Л.В. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова [и др.]; под общ. ред. И.М. Перцева — Харьков: Мегapolis, 2001. — 784 с.
34. Джанибекова, Д.Э. Профилактика острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта при операциях на органах брюшинного пространства : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Джанибекова Диана Эдуардовна – Астрахань, 2016. –24 с.
35. Диетология: руководство / [А.Ю. Барановский и др.]; под ред А.Ю. Барановского. – Санкт-Петербург: Изд. Питер, 2008. – 1024 с.
36. Дурлештер, В.М. Современные подходы к хирургическому и медикаментозному лечению язв желудка: учебно-методическое пособие / В.М. Дурлештер В.М., Н.В. Корочанская, К.И. Попандопуло [и др.]. – Краснодар, 1991. – 126 с.
37. Егорова, Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога / Е.Г. Егорова, Л.А. Звенигородская, Л.Б. Лазебник // Российский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, № 26. – С. 1706–1712.

38. Ермолов, А.С. Диагностическая и лечебная эндоскопия при неотложных состояниях / А. С. Ермолов, Т.П. Пинчук, А.М. Гасанов [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2011. – №1. – С. 26-31.
39. Захаренко, С.М. Повышение эффективности антибиотикотерапии / С.М. Захаренко – М.: Прима Принт, 2018. – 130 с.
40. Звягинцева, Т.Д. Современные подходы к лечению функциональных нарушений пищеварительного тракта / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 294. — С. 7-12.
41. Ивашкин, В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство / С.Р. Абдулхаков, Е.К. Баранская, Л.И. Буторова [и др.]; под общ. ред. В. Т. Ивашкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 704 с.
42. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – №28(1). – С. 55-70.
43. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.А. Шептулин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2017. — №27(1). — С. 50-61.
44. Ивашкин, В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Практическое руководство / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. М.: Литтерра, 2003. — 1046 с.
45. Ивашкин, В.Т. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – №22(1). - С. 87-89.

46. Ильчишина, Т.А. Комплаенс при эрадикации *Helicobacter pylori*: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного исследования / Т. А. Ильчишина // Лечащий врач. –2019. – №5. – С. 71-77.
47. Исаков, В.А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение / В.А. Исаков // Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* – Маастрихт IV (Флоренция). Best Clinical Practice. Русское издание. - 2012. – Выпуск 2. - С. 4-23.
48. Кириллюк, Д.В. Диабетическая гастропатия (обзор) / Д.В. Кириллюк, А.Н. Шишкин // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2006. – Серия 11, выпуск 1. – С. 5-15.
49. Климентьева, Г.И. Проблема коморбидности у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа / Г.И. Климентьева, И.А. Курникова, И.С. Маслова, О.Г. Мерзлякова // Материалы III научно-практической конференции эндокринологов УФО «Актуальные проблемы современной эндокринологии». – 2013. – С.47-49.
50. Климентьева, Г.И. Сахарный диабет 2 типа и проблема коморбидной патологии / Г.И.Климентьева, И.А.Курникова, И.А.Кузнецова, Т.М. Афонова // Кубанский научный вестник медицинский. – 2012. – №1(130). – С. 81-85.
51. Кляритская, И.Л., Диабетическая гастропатия: особенности дифференциальной диагностики и лечения / И.Л. Кляритская, И.А. Вильцанюк, Ю.А. Мошко, С.Н. Чернуха // Крымский терапевтический журнал. — 2014. — №1(22). — С. 80-86.
52. Колесникова, Е.В. Диабетическая гастропатия: современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и лечение / Е.В. Колесникова // Здоровье Украины. — 2007. — № 7/1. — С 62-63.
53. Колесникова, Е.В. Эндокринные заболевания и патология органов пищеварения / Е.В. Колесникова // Журнал "Министерство Здравоохранения". – Киев. - 2006. - Т.8, №34. – С. 25-28.
54. Кононов, А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori* ассоциированных болезней / А.В. Кононов // Архив патологии. — 2006. — №5(56). — С. 3-10.

55. Кононов, А.В. Морфология поверхностного и атрофического гастрита при эрадикации *Helicobacter pylori* / А.В. Кононов, С.И. Мозговой, М.А. Ливзан [и др.] // Архив патологии. — 2005. — Т.67, №3. — С. 17-21.
56. Корепанов, А.М. СМТ-электрофорез лечебного рассола санатория «Ува» как альтернатива традиционной фармакотерапии синдрома раздражённого кишечника / А.М. Корепанов, Д.Ю. Собин, А.Е. Шкляев, А.В. Сапегин // Медицинских альманах. — 2008. — №1. — С. 48-50.
57. Корнеева, Н.В. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете / Н.В. Корнеева, Ю.Л. Федорченко, С.Д. Богатков // Сибирский медицинский журнал. — 2011. - №3. — С.57-61.
58. Крыжановский, Г.Н. Дизрегуляторная патология / Г.Н. Крыжановский – М.: Медицина, 2002. – 96 с.
59. Кудабаева, Х.И. Клинико-экономическая эффективность масляного экстракта из корней девясила в составе эрадикационной терапии хронического гастрита при сахарном диабете 2 типа : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / Кудабаева Хатимья Ильясовна. – Астана, 2009. – 26 с.
60. Курникова, И.А. Качество гликемического контроля в оценке формирования инсулиновой потребности у больных с коморбидной патологией на фоне сахарного диабета 2 типа / И.А. Курникова, А.У. Уалиханова, Т.А. Мелешкевич, Л.В. Кирьянов // Сахарный диабет. – 2018. – Т.21, №2. – С. 118-127.
61. Курникова, И.А. Клинико-экспертная диагностика гастроинтестинальной формы диабетической нейропатии / И.А Курникова, Т.Е. Чернышова, И.В. Гурьева, Г.И. Климентьева // Сахарный диабет. – 2011. - №2. – С. 94-97.
62. Лазебник, Л.Б., VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) / Л.Б. Лазебник, Е.И. Ткаченко, Д.И. Абдулганиева Р.А. Абдулхаков [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2017. — №2. — С.3-21.

63. Лазебник, Л.Б. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Васильев, П.Л. Щербаков [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №2. – С. 3-7.
64. Лазебник, Л.Б. Многоцентровое исследование «Эпидемиология ГЭРБ в России» (МЭГРЕ): первые итоги / Л.Б. Лазебник, А.А. Машарова, С.Д. Бордин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. – №6. – С. 4–12.
65. Лазебник, Л.Б. Обследование пациентов с синдромом диспепсии и изжоги в амбулаторно-поликлинической практике: нужен ли новый опросник терапевту, врачу общей практики / Л.Б. Лазебник, Е.А. Лялюкова, С.А. Алексеенко, А.А. Самсонов, С.Ю. Сереброва, В.В. Цуканов, Е.Н. Карева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №150(2). – С. 167–173.
66. Levit, S. Стратегии лечения сахарного диабета 2 типа: почему мы не видим «слона в посудной лавке»? / S. Levit, S. Giveon, Ю.И. Филиппов, I. Panchev-Domuschiev, A. Zivony // Сахарный диабет. – 2016. – Т.19, №4. – С. 341-349.
67. Лейтес, Ю.Г. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета / Ю.Г. Лейтес, Г.Р. Галстян, Е.В. Марченко // Consilium Medicum. – 2007. – №2. – С. 25-32.
68. Лобашова, В.Л. Нарушения пищевого поведения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / В.Л. Лобашова, А.П. Шепелькевич // Медицинский журнал. – 2015. – №1. – С. 30-34.
69. Лузина, С.В. Язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с гипертонической болезнью как проявление коморбидности у работников железнодорожного транспорта / С.В. Лузина, Н.Н. Малютина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. - №6(130). – С. 23-27.
70. Любчик, В.Н. Лечебное применение минеральных натуральных питьевых вод республики Крым / В. Н. Любчик, Н. П. Буглак, Н. Н. Каладзе. – Симферополь: ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 2016. – 172 с.



71. Маев, И. В. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter Pylori*: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, А.А. Самсонов, А.М. Велиев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 4. – С. 103-110.
72. Маев, И.В. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения консенсуса Маастрихт V (2015 г.) / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева [и др] // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т.7, №2. – С. 85-94.
73. Маев, И.В. Инфекция *Helicobacter pylori* : монография / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 256 с.
74. Маев, И.В. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – №6. – С. 62–72.
75. Маев, И.В. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев // Фарматека. – 2013 – №2. – С. 66-72.
76. Маев, И.В. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010) / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев // Медицинский совет. - №8. – 2012. – С. 10-19.
77. Маев, И.В. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* (материалы консенсуса Маастрихт-III) / И.В. Маев, А.А. Самсонов // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2006. – Т.8, №1. – С. 3-8.
78. Малиновская, Н.А. Поражения пищеварительного тракта при сахарном диабете / Н.А. Малиновская // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т.14, №1(53). – С. 168–172.
79. Манешина, О.А. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов / О.А. Манешина, Ю.Б. Белоусов // Качественная Клиническая Практика. — 2008. — №3. — С. 90-93.

80. Мартынюк, М.В. Сравнительный анализ различных схем антихеликобактерной терапии больных хроническими гастродуоденальными заболеваниями в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Мартынюк Марина Владимировна. Хабаровск, 2018. – 23 с.
81. Махов, В.М. Диабетический гастропарез / В.М. Махов, Г.А. Мельниченко, И.Ю. Буденная [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014. – №15. – С. 11-33.
82. Минушкин, О.Н. Хронический гастрит: понятие, типирование, особенности течения и исхода / О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, Т.Б. Топчий // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2007. — №2. — С. 19-22.
83. Мкртумян, А.М. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2-го типа / А.М. Мкртумян, А.Н. Казюлин, К.И. Баирова // Сахарный диабет. – 2010. – №1. – С. 77-79.
84. Морозов, С.В. Лечение больных незрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современный взгляд на проблему / С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый // Лечащий Врач. – 2013. - №7. – С. 32–41.
85. Налапко, Ю.И. Диагностические возможности эндоскопической клинической рН-метрии / Ю.И. Налапко, Л.А. Болотина, А.В. Ли, Э.А. Дикая // Медицина неотложных состояний. – 2013. – №6(53). – С. 129-133.
86. Наследов, А.Д. Математические методы психологического исследования / А.Д. Наследов. – СПб: Речь, 2004. – 390 с.
87. Новик, А. А. Исследование качества жизни в клинической медицине / А.А. Новик Т.А. Ионова //Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2006. – №1. – С. 91-99.
88. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 320 с.
89. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под общ. ред. Ю.Л. Шевченко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во РАЕН, 2012. – 528 с.
90. Осадчук, А.М. Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка под влиянием различных схем противорецидивного

- лечения язвенной болезни / А.М. Осадчук, Ф.И. Комаров, М.А. Осадчук М.А. [и др.] // Клиническая медицина. — 2010. — Т.88, № 2. — С. 50-53.
91. Осадчук, М.М. Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения / М.М. Осадчук, В.И. Купаев, А.М. Осадчук // Практическая медицина. — 2012. — №1(56). — С. 16-21.
92. Осипенко, М.Ф. Гастроэнтерологические симптомы при сахарном диабете 2 типа / М.Ф. Осипенко, Е.С. Воронцова, Е.А. Жук // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015. — №3. — С. 84-89.
93. Осипенко, М.Ф. Сахарный диабет и синдром диспепсии / М.Ф. Осипенко, Е.А. Жук, О.В. Медведева // Клиническая медицина. — 2008. — №10. — С. 13—16.
94. Павленко, С.М. Нозология: учеб. пособие / С.М. Павленко. — М.: Медицина, 1947. — 63 с.
95. Пасечников, В.Д. Значение геномной гетерогенности штаммов *Helicobacter pylori* в развитии ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны / В.Д. Пасечников, С.З. Чуков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — №3. — С. 7-10.
96. Пиманов, С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь: руководство для врачей / С.И. Пиманов. — Н. Новгород : НГМА, 2000. — 83 с
97. Пиманов С.И. Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции / С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко // *Consilium Medicum*. — 2017. - №19. — С. 8-27.
98. Погромов, А.П. Диабетическая автономная невропатия и органы пищеварения / А.П. Погромов, В.Ю. Батунова // Фарматека. — 2011. — №5(218). — С. 42–45.
99. Попов, К.А. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / К.А. Попов, А.Ю. Токмакова, И.З. Бондаренко // Сахарный диабет. — 2017. — № 3. — С. 185-193.
100. Рапопорт, С.И. Гастриты. Пособие для врачей / С.И. Рапопорт. — М.: Медпрактика, 2010. — 20 с.

101. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. - М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
102. Редькин, А.Н. Валидизация опросника GSRS для изучения качества жизни у пациентов, перенесших абдоминальные хирургические вмешательства / А.Н.Редькин, А.В.Чукардин, Ю.В.Брыкалина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Т.8, №1. – С. 98–100.
103. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни. Лабораторная и инструментальная диагностика: учебное пособие / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 800 с.
104. Сайтгареева, А.А. Показатели и критерии оценки эффективности деятельности медицинских организаций в Федеральных и региональных нормативных правовых актов / А.А. Сайтгареева, С.С. Бударин, О.А. Волкова // Вестник Росздравнадзора. – 2015. - №6. - С. 12-23.
105. Свиридова, Т. Роль масляной кислоты и инулина в повышении эффективности и переносимости эрадикационной терапии / Т. Свиридова, Н. Алексеев, И. Ольховик, А. Астахова // Врач. – 2019. – №.5. – С. 40-46.
106. Сереброва, С.Ю. Эрадикация *H. pylori*, оценка риска и возможности профилактики межлекарственных взаимодействий / С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев, М.В. Журавлева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. — Т.62. — №.12. – С. 44-51.
107. Сереброва, С.Ю. Фармакогенетика и воспалительные заболевания кишечника у взрослых и детей: перспективы диагностики и лечения\_ / С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьева, М.В. Журавлева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. –Т.62, №3-4. – С. 37-45
108. Складская, О. А. Хронический гастродуоденит у детей и *Campylobacter pylori*. / О.А. Складская, М.Б. Гаркуша, А.Г. Уфимцева А.Г. [и др.] // Архив патологии. — 1990. — №.10. — Т.52, №10. — С. 49-53.

109. Степанов, Ю.М. Маастрихтский консенсус-5: аналитический обзор положений / Ю.М. Степанов, И.Я. Будзак // Гастроэнтерология. – 2017. – Т.51, № 1. – С. 36-45.
110. Стырт, Е. А. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер — ассоциированного хронического гастрита у больных сахарным диабетом : автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.05, 14.00.15 / Стырт Елена Алексеевна. – Омск, 1995. - С.19.
111. Субботина, В.Г. Сахарный диабет - фактор риска в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта / В.Г. Субботина, О.В. Максимова, В.Г. Чобитько [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – №3. – С. 124-125.
112. Сухов, И.Б. Влияние длительного интраназального введения серотонина на активность серотониновых систем гипоталамуса у самцов крыс с неонатальным диабетом/ И.Б. Сухов, К.В. Деркач, О.В. Чистякова // Цитология. – 2016. – Т.58, №3. – С. 219-228.
113. Тимофеев, А.В. Курортное лечение больных хроническим антральным гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, на стадии предраковой патологии : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.11 / Тимофеев Александр Васильевич. – Пятигорск, 2011. – 128 с.
114. Трухан, Д.И. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом / Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова, Л.Ю. Трухан // Справочник врача общей практики. — 2013. — № 8. — С. 51-59.
115. Трухан, Д.И. Диабетический гастропарез: актуальность проблемы и выбор прокинетики / Д.И. Трухан // Медицинский вестник. – 2015. – №8. – С. 254-257.
116. Тарасова, Л.В. Диабетический гастропарез: в фокусе внимания выбор прокинетики / Л.В. Тарасова, Д.И. Трухан // Практическая медицина. — 2014. — №1 (77). — С. 41-45.
117. Турсунов, М. М. Коморбидность сахарного диабета 2-го типа и ее виды / М.М Турсунов, С.Э. Джумабаева, Р.Ш. Сайфутдинова [и др.] // Молодой ученый. — 2016. — №10. — С. 540-542.

118. Успенская, М.Н. Неморфологические критерии оценки состояния слизистой оболочки при опухолевых и неопухолевых заболеваниях желудка : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.47 / Успенская Мария Николаевна. – СПб, 2006. – 127 с.
119. Успенский, Ю.П. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике / Ю.П. Успенский, А.Н. Суворов, Н.В. Барышникова. – СПб: ИнформМед, 2011. – 572 с.
120. Успенский, Ю.П. Функциональная диспепсия и хронический гастрит / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова // Педиатр. — 2018. — №1. — С. 77-83.
121. Файзуллина, Р.А. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии / Р.А. Файзуллина, Е.В. Абдуллина // Практическая медицина. – 2011. - №.1(49). – С. 74-78.
122. Филиппов, Ю. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии / Ю. Филиппов // Врач. — 2011. — № 4. — С. 96–101.
123. Хлынова, О.В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями / О.В. Хлынова, А.В. Туев, Л.Н. Береснева, А.В. Агафонов // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т.94, №1. – С. 80-85.
124. Хомерики, С.Г. XXII-ая Международная сессия Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* / С.Г. Хомерики, Д.С. Бордин, А.А. Машарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 2. – С. 79 - 81.
125. Циммерман, Я.С. Гастродуоденальные заболевания и *Helicobacter pylori*-инфекция: общее обозрение проблемы / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2009. — Т.87, №5. – С. 9-15.
126. Циммерман, Я.С. Гастроэнтерология: руководство / Я.С. Циммерман. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 816 с.
127. Циммерман, Я.С. Сахарный диабет и функционально-структурные изменения в гастродуоденальной зоне: клинико-эпидемиологическое исследование/ Я.С. Циммерман, М.Р. Зинатуллин // Терапевтический архив. — 2011. — Т.83, № 2. — С. 71-75.

128. Циммерман, Я.С. Физиотерапия и курортные лечебные факторы в гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман, Е.В. Владимирский, Е.В. Рыболовлев. – Пермь, 2006. – 250 с.
129. Шкляев, А.Е. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника / А.Е. Шкляев, Ю.В. Горбунов // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – №4. – С. 53-57.
130. Шульпекова, Ю.О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии / Ю.О.Шульпекова // Русский медицинский журнал. — 2011. — №17. — С. 96-101.
131. Юневич, Д.С. Динамика клинико-функциональных изменений при хроническом гастрите на фоне различных схем терапии / Д.С. Юневич, М.А. Бутов, П.С. Кузнецов // Гастроэнтерология Санкт – Петербурга. – 2012. – №2-3. – С. 110.
132. Яковенко, А.В. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата / А.В. Яковенко; П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. — №2. — С. 56-59.
133. Ямолдинов, Р.Н. Питьевая бальнеотерапия билиарной и сочетанной с ней патологии у детей: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.09, 14.00.51 / Ямолдинов Равиль Нуртынович. Пермь, 2003. – 46 с.
134. Януль, А.Н. Система OLGA-2008: современная Международная гистологическая классификация хронических гастритов / А.Н. Януль, Г.П. Любутина // Военная медицина. – 2011. – №3(20) – С. 145-148.
135. Abrams, J.A. Adenocarcinoma of the stomach and other gastric tumors [Text] / J.A. Abrams, M. Quante. – In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2016. - chap 54.
136. Anderl, F. Helicobacter pylori vaccination: Is there a path to protection? [Text] / F. Anderl, M. Gerhard // World Journal of Gastroenterology. - №20(34). – P. 11939-11949.

137. Ang, T.L. Clinical epidemiology of gastric cancer [Text]/ T.L. Ang, K.M. Fock // Singapore Medical Journal. – 2014. – Vol.55, №12. – P. 621–628.
138. Bayliss, E. A. Subjective assessments of comorbidity correlate with quality of life health outcomes: initial validation of a comorbidity assessment instrument [Text] / E.A. Bayliss, J.L. Ellis, J.F. Steiner // Health quality life outcomes. — 2005. — Vol.3. — P. 51.
139. Bulent Menten B. Gastrointestinal quality of life in patients with symptomatic or asymptomatic cholelithiasis before and after laparoscopic cholecystectomy [Text] / B. Bulent Menten, M. Akin, O. Irkorucu // Surg. Endoscopy/ – 2001. – Volume 15, №11. – P. 1267-1272.
140. Chmielewska, A. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation [Text] / A. Chmielewska, H. Szajewska // World Journal of Gastroenterology. – 2010. – Volume 16, №1. – P. 69–75.
141. Connolly, L. Combined orocecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects orocecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome [Text]/ L. Connolly, L. Chang // Gastroenterology. – 2011. – Volume 141, №3. – P. 1118– 1121.
142. Correa, P. Gastric, precancerous process in a high-risk, population: cohort follow-up [Text] / P. Correa, W. Haenszel, C. Cuetlo [et al.] // Cancer Research. – 1990. – Volume 50. – P. 4737-4740.
143. Correa. P. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy [Text] / P. Correa, E.T. Fontham, J.C. Bravo [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2000. – Vol. 92. – P.1881 - 1888.
144. De Block, C.S.E. Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients with parietal cell antibodies / C.S.E. De Block, I.H. De Leeuw, J.J.P.M Bogers, P.A. Pelckmans, M.M Ieven, E.A.E. Van Marck, K.L. Van Acker, L.F. Van Gaal // Diabetes Care. - 2003. - Vol.26. - № 1. - P. 82-88.



145. De Vries, A.C. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands [Text] / A.C. De Vries, N.C. van Grieken, C.W. Looman [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Volume 134. – P. 945–952.
146. Delchier, J.C. Helicobacter pylori in gastric lymphoma and carcinoma. Current Opinion in Gastroenterology: The year in Helicobacter pylori [Text] / J.C. Delchier, M. Ebert, P. Maltfertheiner. – 1998. – №14 (Suppl 1). – P. 41–45.
147. Dore, M.P. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy [Text] / M.P. Dore, H. Lu, D.Y. Graham // *Gut*. – 2016. – № 65 (5). – P. 870–878.
148. Fang, Y.J. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria [Text] / Y.J. Fang, J.M. Lion, C.C. Chen [et al.] // *Gut*. – 2014. – №64(10). – P. 1517-1528.
149. Ford, A.C. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications [Text] / A.C. Ford, A.T. Axon // *Helicobacter*. – 2010. – 15(Suppl.1). – P. 1–6.
150. Foster, T.S. Efficacy and safety of alpha-lipoic acid supplementation in the treatment of symptomatic diabetic neuropathy [Text] / T.S. Foster // *Diabetes Educator*. – 2007. - №33(1). – P. 111—117.
151. Gasbarrini, A. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori infection [Text] / A. Gasbarrini, V. Ojetti, D. Pitocco [et al.] // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 1999. – №11. – P. 713–716.
152. Gasbarrini, A. Efficacy of different Helicobacter pylori eradication regimens in patient affected by insulin-dependent diabetes mellitus [Text] / A. Gasbarrini, V. Ojetti, D. Pitocco [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2000. – №35. – P. 260–263.
153. Georgopoulos, S.D. Helicobacter pylori eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy [Text] / S.D. Georgopoulos, V. Papastergiou, S. Karatapanis // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2012. - №2: 757926.

154. Gillum, R. F. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / R.F. Gillum // *Journal of the National Medical Association*. – 2004. - №96(11). – P. 1470–1476.
155. Gisbert, J.P. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies [Text] / J.P. Gisbert, A.G. McNicholl // *Helicobacter*. – 2017. – № 22. – e12392.
156. Gracham, D.Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy [Text] / D.Y. Gracham, H. Lu, Y. Yamaoka // *Helicobacter*. – 2007. – № 12. – P. 275–278.
157. Graham, D.Y. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance [Text] / D.Y. Graham, L. Fischbach // *Gut*. – 2010. - №59 (8). – P. 1143-1153.
158. Hatakeyama, M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis [Text] / M. Hatakeyama // *Cell Host and Microbe*. – 2014. – Volume 15, №3. – P. 306–316.
159. Hu, Y. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance [Text] / Y. Hu, Y. Zhu, N.H. Lu // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2017. – №7. – P. 168
160. Kim, W.S. Long-term effect of the eradication of *Helicobacter pylori* on the hemoglobin A1c in type 2 diabetes or prediabetes patients [Text] / W.S. Kim, Y. Choi, N. Kim [et al.] // *The Korean Journal of Internal Medicine*. — 2022. [Published online ahead of print, 7 January 2022]. Available at: <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.194>. (Accessed at 12 March 2022).
161. Ko, G.T *Helicobacter pylori* infection in Chinese subjects with type 2 diabetes [Text] / G.T. Ko, F.K. Chan, W.B. Chan // *Endocrine Research*. – 2001. - №27 (1-2). – P. 1983-1992.
162. Li, B.Z. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network metaanalysis [Text]/ B.Z. Li, D.E. Threapleton, J.Y. Wang [et al.] // *British Medical Journal*. – 2015. – №351: h4052; doi: 10.1136/bmj.h4052.

163. Liu, H.F. Effect of *Helicobacter pylori* infection on Bax protein expression in patients with gastric precancerous lesions [Text] / H.F. Liu, W.W. Liu, G.A. Wang, X.C. Teng // *World Journal of Gastroenterology*. — 2005. — Volume 11(37). — P. 5899-5901.
164. Malfertheiner, P The European *Helicobacter* Study Group (EHSg). Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV [Text] / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // *Florence Consensus Report. Gut*. – 2012. – №61. – P. 646 - 664.
165. Malfertheiner, P. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V [Text] / P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O'Morain [et al.] // *Florence Consensus Report. Gut*. – 2017. – № 66. – P. 6-30.
166. Manes, G. Twice daily standard dose of omeprazole achieves the necessary level of acidinhibition for *Helicobacter pylori* eradication. A randomized controlled trial using standard and double doses of omeprazole in triple therapy [Text] / G. Manes, O. Pieramico, F. Perri [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2005. - Volume 50, №3. – P. 443–448.
167. Marollo, M. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus [Text] / M. Marollo, G. Latella, D. Medideo [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2001. - №33. – P. 21-29.
168. Marshall, B.J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis [Text] / B.J. Marshall, J.R. Warren // *Lancet*. – 1983. – Volume 50. – P. 1273–1275.
169. Matos, R. *Helicobacter* species binding to the human gastric mucosa / R. Matos, H.S. Sousa, J. Nogueiro [et al.] // *Helicobacter*. — 2022. — №27. Available at: <https://doi.org/10.1111/hel.12867>. (Accessed at 12 March 2022).
170. Mehmet, S Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* [Text] / S. Mehmet, O. Uygur-Bayramicli, S. Haluk [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2003. – №9(5). – P. 1126–1128.
171. Miller, L.E. Study design considerations for irritable bowel syndrome clinical trials [Text] / L.E. Miller // *Annals of Gastroenterology*. – 2014. – Volume 27, №4. – P. 338–345.
172. Molina Infante, J. Optimized empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study [Text] / J.

- Molina Infante, A.J. Lucendo, T. Angueira [et al.] // *Alimentare PHarmacology and Therapeutics*. – 2015. – № 41. – P. 581–589.
173. Polyzos, S.A. Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus [Text] / S.A. Polyzos, A. Papaefthymiou, M. Doulberis, G. Mavridoglou, J. Kountouras // *Diabetes & metabolic syndrome*. – 2021. – №15(3). – P. 845–846.
174. Ojetti, V. Helicobacter pylori infection and diabetes / V. Ojetti, R. Pellicano, S. Fagoone, A. Migneco, M. Berrutti, A. Gasbarrini // *Minerva Med*. – 2010. - №101 (2). – P. 115-119.
175. Quatrini, M. Pylori prevalence in patients with diabetes and relationship to dyspeptic symptoms [Text] / M. Quatrini, V. Boarino, A. Ghidoni [et al.] // *Clinical Gastroenterology*. – 2001. - №32. – P. 215-217.
176. Scarpellini, E. Breath tests for the assessment of the orocecal transit time [Text] / E. Scarpellini, L. Abenavoli, C. Balsano [et al.] // *European Review for Medical and PHarmacological Sciences*. – 2013. – Vol.17, Suppl. 2. – P. 39–44.
177. Shakil, A., Gastrointestinal complications of diabetes / A. Shakil, R.J. Church, S.R. Shobha // *American Family PHysician*. – 2008. – Vol. 77 (12). – P. 1697–1702.
178. Sherman, P.M. Appropriate strategies for testing and treating Helicobacter pylori in children: when and how? [Text] / P.M. Sherman // *The American Journal of Medicine*. – 2004. – Volime 117, suppl.5A. – P. 30S-35S.
179. Stevens, J.E. PathopHysiology and pHarmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives [Text] / J.E. Stevens, K.L. Jones, C.K. Rayner, M.M. Horowitz // *Expert Opinion on PHarmacotherapy*. — 2013. — Volume 14, №9. — P. 1171—1186.
180. Thung, I. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance [Text] // I. Thung, H. Aramin, V. Vavinskaya, S. Gupta, J.Y. Park, S.E. Crowe, M.A. Valasek // *Alimentary pHarmacology and therapeutics*. – 2016. - № 43(4). – P. 514-533.
181. Ukarapol, N. Association between Helicobacter felis – induced gastritis and elevated glycated hemoglobin levels in a mouse model of type 1 diabetes [Text] / N. Ukarapol // *The Journal of Infectious. Disease*. – 2002. – Volume 185. – P. 1463-1467.

182. Wang, Q. The association between asthma and *Helicobacter pylori*: a metaanalysis [Text] / Q. Wang, C. Yu, Y. Sun // *Helicobacter*. – 2013. – Vol. 18, №1. – P. 41–53.
183. Wiklund, I. Quality of life during acute and intermittent of gastroesophageal reflux disease with omeprazol compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group [Text] / I. Wiklund, K.D. Bardhan, S. Muller-Lissner [et al.] // *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 1998. – №30 (1). – P. 19–27.
184. Xia, H.H.X. *Helicobacter pylori* infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus [Text] / H.H.X. Xia, J.N. Talley, E.P.Y. Kam [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2001. – №96. – P. 1039–1046.
185. Zawada, A.E, Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus [Text] / A.E. Zawada, M. Moszak, D. Skrzypczak, M. Grzymisławski // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2018. – №27(4). – P. 567-572.
186. Zhang, M.-M. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis [Text] / M.-M. Zhang, W. Qian, Y.-Y. Qin [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – №21. – P. 4345–4357.
187. Zhou, J. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of type 2 diabetes mellitus based on a middle-aged and elderly Chinese population [Text] / J. Zhou, X. Wang, K. Liu, K. Chen // *Endocrine Journal*. — 2022. Available at: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0591> (Accessed at 13 March 2022).
188. Zhu, R. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy [Text] / R. Zhu, K. Chen, Y.-Y. Zheng [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – № 20. – P. 18013–18021.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

<https://GastroScan.ru/literature/>

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

