

**ТРОХИНА  
ИРИНА ЕВГЕНЬЕВНА**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОПТИМИЗАЦИЯ  
ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ  
В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ**

**14.01.04 – ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**Самара 2020**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Полозова Элла Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Козлова Ирина Вадимовна** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, заведующая кафедрой.

**Оганезова Инна Андреевна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, профессор кафедры.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «02» апреля 2020 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/2020>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

**Ученый секретарь**

**диссертационного совета,**

доктор медицинских наук, профессор

**Осадчук Алексей Михайлович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Язвенная болезнь (ЯБ) выступает одной из наиболее часто выявляемых патологий гастродуоденальной зоны (Габбасова Л.В. и соавт., 2017). В настоящее время интерес к проблеме ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) существенно возрос (Альтман Н.С., 2015, Маев И.В. и соавт., 2015). Важно отметить, что современные тенденции заболеваемости населения всего мира, особенно среди пациентов старших возрастных групп, характеризуются увеличением числа больных с разнообразной сочетанной патологией и ростом случаев наличия у одного пациента трех и более хронических заболеваний. Наличие коморбидной патологии вносит существенный вклад в течение ЯБ, определяет трудности ее терапии.

Несомненно, что ЯБ ДПК у пациентов разных возрастных групп имеет определенные патогенетические особенности и клинико-морфологические проявления (Lee S.P. et al., 2017). Наиболее часто у лиц, находящихся в старшей возрастной категории, ЯБ ДПК развивается на фоне сахарного диабета, патологии сердечно-сосудистой системы, в частности, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, а также хронической ишемии мозга (ХИМ) (Лазебник Л.Б. и соавт., 2002; Vogt W., 2005). Было выявлено, что у пациентов старших возрастных групп клиническая картина хронических и впервые возникших заболеваний гастродуоденальной зоны часто изменяется так, что симптомы могут сглаживаться или инвертироваться, что нередко приводит в заблуждение докторов (Pilotto A., 2004; Минушкин О.Н. и соавт., 2007; Gatta L., Scarpignato C., Fiorini G., 2018). Малосимптомность и асимптомность клинической картины ЯБЖ и ДПК у лиц старшей возрастной категории сочетается нередко с тяжелым, осложненным течением данной патологии (Минушкин О.Н. и соавт., 2007; Pilotto A., 2004; Gatta L., Scarpignato C., Fiorini G., 2018).

На современном этапе этиопатогенез ЯБ ДПК рассматривается с позиций мультифакториальности. В настоящее время, как известно, ведущей теорией, объясняющей патогенез ЯБ ДПК, является несоответствие факторов кислотно-пептической агрессии желудочного сока защитным возможностям слизистой оболочки (СО) ДПК (Лазебник Л.Б. и соавт., 2010; Альтман Н.С., 2015; Осадчук М.А. и соавт., 2014; Akamatsu T. et al., 2016). При этом в старших возрастных группах возрастает роль других факторов, в частности, гипоксии, липопероксидации, нарушений липидного состава крови (Скрыпник И.Н., Вахненко А.В., 2010).

Одна из актуальных проблем современной медицины – это повышение эффективности терапии ЯБ ДПК и профилактика рецидивирования данной патологии (Пиманов С.И., Макаренко Е.В., 2017; Malferteiner P., Megraud F., 2017). Часто после успешного проведения эрадикационной терапии (ЭТ) сохраняется воспалительный инфильтрат СО ДПК, в результате чего возможны рецидивы клинической симптоматики заболевания, что требует постоянного наблюдения в динамике и более длительной терапии (Минушкин О.Н. и соавт., 2016).

В последние годы одной из основных проблем патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (H<sub>p</sub>), при проведении исследований и в практической деятельности, выступает постепенное снижение эффективности ЭТ, особенно у лиц старшей возрастной группы и в условиях коморбидности (Chey W.D., Leontiadis G.I., 2017).

В патогенезе язвообразования у лиц старшей возрастной группы на фоне коморбидной патологии наряду с хеликобактерной инфекцией важную роль играют нарушения кровообращения в СО гастродуоденальной области и как следствие развитие гипоксии из-за нарушения реологических свойств крови (O'Connor A., Lamarque D., 2018). В дальнейшем происходит повреждение стенок микрососудов, что приводит к образованию микротромбозов и даже микроинфарктов в СО ДПК (Сереброва С.Ю. и соавт., 2011).

Поэтому в настоящее время ведется поиск новых возможностей, позволяющих повысить эффективность лечения таких больных. С этой целью предлагается использовать методы физиотерапевтического воздействия, метаболическую и лазеротерапию (ЛТ) (Гейниц А.В., Москвин С.В., 2010; Ginani F., 2015). Однако, в литературе отсутствуют данные об исследовании их эффектов при комбинированном использовании. Многофакторность патогенетических механизмов повреждения желудочно-кишечного тракта позволяет рассматривать комплексную терапию, как основу их эффективного лечения. Таким образом, представляется актуальным исследование клинико-патогенетических особенностей ЯБ ДПК в условиях коморбидной патологии, а также поиск новых путей оптимизации тактики ее лечения.

**Степень разработанности темы исследования.** Изучением клинико-патогенетических особенностей ЯБ ДПК, а также поиском оптимизации ее терапии занимаются многие отечественные и зарубежные исследователи (Успенский Ю.П. и соавт., 2016; Гильмутдинов А.Р. и соавт., 2018; Булычев М.А. и соавт., 2019; Скворцов В.В. и соавт., 2019; Chey W.D. et al., 2017; Gisbert J.P. et al., 2017; Wang L. et al., 2017; O'Connor A. et al., 2018). В настоящее время наряду с инфекцией *H. pylori* рассматривается роль различных патологических факторов и процессов, таких как активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), поражение сосудистой стенки, эндотелиальная дисфункция и нарушение микроциркуляции, в качестве дополнительных факторов риска ulcerогенеза гастродуоденальной зоны (Скрыпник И.Н. и соавт., 2010; Варванина Г.Г., 2011; Пугачева М.Г. и соавт., 2019; Cuba Lde F. et al., 2015; Indo H.P. et al., 2015). Вместе с тем, несмотря на то, что в последние годы достигнуты определенные успехи в изучении данных процессов (Успенский Ю.П. и соавт., 2015; Шериева А.Ю., 2019; Cuba Lde F. et al., 2015), практически неизученным остается вопрос о характере причинно-следственных отношений имеющих взаимосвязей, особенно в условиях коморбидной патологии. В литературе недостаточно сведений об эффективности противоязвенной терапии у пациентов с сочетанной патологией (Скрыпник И.Н. и соавт., 2010; Ткач С.М., 2010; Den W.J. et al., 2013; Gatta L. et al., 2018). В связи с наличием у коморбидных больных корригируемых и не корригируемых факторов ulcerогенеза, особенно актуальным становится поиск путей максимально полного устранения факторов, поддающихся медикаментозной коррекции. Учитывая вышеизложенное, перспективным является исследование клинико-патогенетических особенностей ЯБ ДПК в условиях коморбидной патологии, а также поиск новых путей оптимизации тактики ее лечения.

**Цель исследования:** оптимизация тактики лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при сопутствующей хронической ишемии мозга на основании изучения ее клинико-патогенетических особенностей и сравнительной оценки эффективности традиционной, лазеро-, метаболической терапии и их комбинации.

**Задачи исследования:**

1. Определить особенности клинических проявлений, течения и эндоскопической картины слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне сопутствующей хронической ишемии мозга.

2. Оценить роль липопероксидации, изменений липидного метаболизма, фосфолипазной активности и гипоксии в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при сопутствующей хронической ишемии мозга.

3. Провести сравнительный анализ эффективности репаративного действия стандартной и комбинированной терапии, включающей лазеротерапию и метаболическую терапию при лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на фоне сопутствующей хронической ишемии мозга.

4. Провести сравнительный анализ эффективности стандартной и комбинированной терапии, включающей лазеротерапию и метаболическую терапию при лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на фоне сопутствующей хронической ишемии мозга в коррекции параметров гомеостаза на основании оценки показателей липидного метаболизма, фосфолипазной активности, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и гипоксии.

5. Оценить качество жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при сопутствующей хронической ишемии мозга на фоне использования стандартной и комбинированной терапии.

**Научная новизна исследования.**

На основе комплексного исследования, включающего клиническое и лабораторно-инструментальное обследование пациентов, определена роль гипоксии, липопероксидации, повышенной фосфолипазной активности, нарушений липидного метаболизма в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при сопутствующей хронической ишемии мозга.

Установлено, что клиническая картина заболевания не отражает тяжести структурных поражений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Не выявлено достоверной корреляционной зависимости между выраженностью клинических симптомов заболевания и тяжестью эндоскопической картины заболевания.

Проведено сочетанное определение корреляционных связей показателей липопероксидации, фосфолипазной активности, липидного метаболизма и гипоксии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне сопутствующей хронической ишемии мозга.

Получены новые научные факты, доказывающие, что включение в состав стандартной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при сопутствующей хронической ишемии мозга лазеротерапии и метаболической терапии, приводит к более быстрой редукции клинических симптомов, эффективному восстановлению изученных показателей липидного метаболизма, фосфолипазной активности, липопероксидации и гипоксии, повышению репаративного ответа и улучшению качества жизни пациентов. Базируясь на проведенных исследованиях, разработан патент «Способ комбинированного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в условиях коморбидной патологии» (Заявка № 2019134620 от 29 октября 2019 года).

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Теоретическая значимость работы состоит в значительном расширении представлений о роли гипоксии, липопероксидации, повышенной фосфолипазной активности, нарушений липидного метаболизма в патогенезе ЯБ ДПК на фоне сопутствующей хронической ишемии мозга.

Практическая значимость работы состоит в установлении положительных эффектов комбинированной терапии, направленной на депрессию окислительного стресса, коррекцию нарушений липидного метаболизма, снижение фосфолипазной активности и гипоксии при ЯБ ДПК на фоне сопутствующей хронической ишемии мозга, что может способствовать повышению репаративного ответа, предотвращать формирование осложнений и улучшать качество жизни пациентов.

Полученные научные данные расширяют существующие познания о патогенезе ЯБ ДПК при сопутствующей хронической ишемии мозга, что представляет не только академический, но и практический интерес.

### **Методология и методы диссертационного исследования.**

Научные работы отечественных и зарубежных исследователей, посвященные фундаментальным и прикладным аспектам клинико-патогенетических особенностей ЯБ ДПК в условиях коморбидной патологии, а также аспектам оптимизации тактики ее лечения, являются теоретической основой настоящей работы. Изучение и обобщение данных литературы, оценка степени разработанности и актуальности темы позволили сформулировать цель и задачи исследования, в соответствии с которыми был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объект и комплекс современных методов исследования. Принципы доказательной медицины стали руководящими при планировании дизайна работы и составили его методологическую основу.

В ходе выполнения работы и анализа данных применялись общенаучные методы (метод анализа и синтеза, дедукции, наблюдения, сравнения, формализации) и специальные методы (физикальные, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования). Математическая обработка результатов проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Клинические проявления язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне сопутствующей хронической ишемии мозга характеризуются умеренно выраженными проявлениями болевого синдрома (84,1%), а также отрыжки, тяжести в эпигастрии, запоров (97,9%) и не отражают тяжести структурных поражений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

2. Формирование язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при сопутствующей хронической ишемии мозга сопряжено с рядом патогенетических факторов: активацией процессов перекисного окисления липидов и фосфолипазы  $A_2$ , расстройствами липидного метаболизма и гипоксией.

3. Применение комбинированной терапии в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне сопутствующей хронической ишемии мозга приводит к заметному клинико-лабораторному эффекту, в частности, к купированию перекисного окисления липидов, восстановлению липидного метаболизма, коррекции гипоксии, ограничивает активацию фосфолипазы  $A_2$ , и, как следствие, способствует повышению репаративного ответа и улучшению качества жизни пациентов.

### **Степень достоверности результатов.**

Использование современных методов клинико-лабораторного обследования и статистической обработки данных, обеспечивающих решение поставленных задач, определяет достоверность результатов диссертационного исследования.

### **Апробация результатов.**

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на III Межрегиональной научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов (Саранск, 2017); Всероссийской конференции молодых терапевтов «Мультидисциплинарный больной» (Москва, 2017); VI Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2017); 20-м Юбилейном Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2018» и XIX Съезде НОГРС (Санкт-Петербург, 2018); VI Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2018); 24 объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2018); III Межрегиональной научно-образовательной конференции (Саранск, 2019); IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов, студентов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин» (Саранск, 2019); ежегодных научно-практических конференциях Мордовского университета «Огаревские чтения» (Саранск, 2017 - 2019).

### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность поликлинического и терапевтического отделений ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №5» г. Саранска. Разработанные положения используются в научной деятельности и учебном процессе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева».

### **Личный вклад автора.**

Автором составлен план и дизайн исследования, проведен анализ источников литературы об изучаемой проблеме, проведено комплексное обследование 189 пациентов с ЯБ ДПК при сопутствующей ХИМ и 27 клинически здоровых лиц. Лично автором проведены клинико-anamnestическое обследование пациентов, дыхательный уреазный тест (Хелик-тест). Под руководством соответствующих специалистов автор принимал участие в интерпретации данных лабораторно-инструментального обследования пациентов. Автору принадлежит ведущая роль в сборе информации по теме диссертации, анализе, статистической обработке и обобщении результатов исследования.

### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.**

Настоящая работа выполнялась в соответствии с Паспортом научных направлений ФГБОУ ВО «МГУ им Н.П. Огарева» (Решение НТС, протокол №1 от 09.02.2018г.) и с научной тематикой «Исследование функционально-метаболических нарушений и их коррекция при коморбидной патологии» кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им Н. П. Огарева».

### **Соответствие диссертации паспорту специальности.**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, а именно пункту 1 – «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезней почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний» и пункту 5 –

«Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

#### **Публикации по теме диссертации.**

По теме диссертации опубликованы 18 работ, в том числе 8 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации (из них 4 статьи и 4 тезисов), 1 статья из базы цитирования Scopus, подана заявка на выдачу патента Российской Федерации на изобретение.

#### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 175 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, четырех глав собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 32 таблицами, 38 рисунками. Список литературы включает 148 источников, из которых 96 отечественных и 52 зарубежных источника.

## **СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Материалы и методы исследования**

Проведено комплексное обследование 189 пациентов с ЯБ ДПК, в 100% случаев ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, отвечающих критериям включения в группы сравнения, основные группы и 27 здоровых добровольцев, вошедших в контрольную группу. У 161 пациента (85,2%) из 189 человек имела место коморбидная патология – хроническая ишемия мозга. Клинические исследования проведены на базе поликлинического и терапевтического отделений ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №5» г. Саранска в период с 2015 по 2019 г.г.

Контрольная группа представлена 27 здоровыми добровольцами (15 мужчин и 12 женщин), средний возраст которых составил  $58,7 \pm 3,5$  лет.

Методом случайной выборки было выделено 5 клинических групп. В 1 группу (сравнения) вошли 37 пациентов (24 мужчины и 13 женщин, средний возраст -  $59,1 \pm 4,9$  лет) с ЯБ ДПК с сопутствующей ХИМ, получающих согласно рекомендациям Маастрихт IV и V стандартную ЭТ в составе омепразола 20 мг x 2 раза в день, амоксициллина 1000 мг x 2 раза в день, кларитромицина 500 мг x 2 раза в день и де-нола 120 мг x 4 раза в день в течение 14 дней.

Во 2 группу (сравнения) вошли 28 пациентов (18 мужчин и 10 женщин, средний возраст -  $58,6 \pm 5,3$  лет) с ЯБ ДПК без сопутствующей ХИМ, получающих согласно рекомендациям Маастрихт IV и V классическую противоязвенную терапию в составе омепразола 20 мг x 2 раза в день, амоксициллина 1000 мг x 2 раза в день, кларитромицина 500 мг x 2 раза в день и де-нола 120 мг x 4 раза в день в течение 14 дней.

Третьей группе (основной), состоящей из 39 обследуемых (30 мужчин и 9 женщин, средний возраст  $60,3 \pm 3,8$  года), назначалась стандартная ЭТ в течение 14 дней, сочетающаяся с ЛТ (10 процедур лазерного излучения (частота 80 Гц, мощность 40 Вт, время экспозиции 1,5 мин на поле) на область эпигастрия под мечевидным отростком грудины, область проекции язвенного дефекта на переднюю брюшную стенку, на спине в области Th<sub>X</sub>-Th<sub>XII</sub> паравертебрально симметрично).

В 4 группу обследуемых (основную) вошли 42 пациента (29 мужчин и 13 женщин, средний возраст  $59,2 \pm 4,6$  лет), получающих стандартную ЭТ и метаболическую терапию с включением метилэтилпиридинола (эмоксибел, «Белмедпрепараты») 1% - 2 мл в/м в течение 10 дней.

В 5 группу (основную) включены 43 пациента (27 мужчин и 16 женщин, средний возраст  $60,1 \pm 4,7$  лет), получающих стандартную ЭТ в течение 14 дней в сочетании с ЛТ и метаболической терапией с применением эмоксибела 1% - 2 мл в/м в течение 10 дней.

Комплексное лечение пациентов всех анализируемых групп проводилось при эндоскопическом контроле результатов. Медикаментозная терапия включала также прокинетики и невсасывающиеся антациды. После завершения ЭТ больные продолжали курс лечения ингибиторами протонной помпы в сочетании с де-нолом в течение 2-х недель. При сохранении болевого и диспепсического синдромов пролонгировали лечение ингибиторами протонной помпы (омепразол 40 мг/сутки, 6-8 недель).

Пациенты всех клинических групп были сопоставимы по возрасту, полу, наличию сопутствующей патологии, в числе которой наряду с ХИМ, регистрировалась артериальная гипертензия преимущественно II ст. и ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения I-II функционального класса) с хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический бескаменный холецистит. Заболевания находились в состоянии компенсации, что исключало симптоматический характер язвенного поражения гастродуоденальной области.

Критериями включения в контрольную группу явились: возраст старше 44 лет, информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие при обследовании анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных признаков каких-либо заболеваний.

Критериями включения в группы сравнения и основные группы явились: возраст старше 44 лет, достоверный диагноз ЯБ ДПК, наличие сопутствующей патологии – ХИМ (для группы сравнения №1 и основных групп), информированное согласие пациента на исследование.

Критерии исключения в проводимом исследовании: дебют заболевания в возрасте до 44 лет; осложнения ЯБ (кровотечение, пенетрация, перфорация); диспластические изменения СО ДПК по данным гистологического исследования; онкологическая патология любой локализации; предшествующее хирургическое лечение с выполнением резекции желудка, гастрэктомии, ваготомии; острые инфекционные заболевания; ассоциированные клинические состояния в стадии субкомпенсации или декомпенсации (сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани); сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения (бронхит, гепатит, пиелонефрит, цистит); тяжелая сердечная, дыхательная, печеночная, почечная недостаточность; психические заболевания; осложненный аллергологический анамнез в отношении препаратов схемы терапии; прием нестероидных противовоспалительных препаратов и любых антисекреторных препаратов за 4 недели до начала исследования; отсутствие информированного согласия пациента на исследование.

Диагноз ЯБ ДПК был подтвержден результатами проведенных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования и устанавливался в соответствии со Стандартом оказания специализированной медицинской помощи при язвенной болезни желудка, ДПК (Приказ МЗ РФ от 9 ноября 2012 года N 773н). Диагноз ХИМ 1-2 ст. подтверждался клинически по результатам консультации невролога, проведением электроэнцефалографии, ультразвуковой доплерографии интракраниальных артерий и определяемыми при проведении магнитно-резонансной

томографии головного мозга очаговыми изменениями вещества головного мозга дисциркуляторного характера (томограф магнитный резонансный «Престиж-15», «МИП-Нано», г. Москва) в соответствии со Стандартом медицинской помощи больным с уточненными поражениями сосудов мозга (Приказ МЗ РФ от 26 мая 2006 года N 395).

Проводимое исследование одобрено Локальным этическим комитетом Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева».

Лабораторные исследования проводились в клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №5» г. Саранска и включали: клинический анализ крови и мочи, определение стандартных биохимических показателей крови, анализ кала на скрытую кровь.

Исследование липидов плазмы крови проводилось на базе лаборатории кафедры факультетской хирургии (зав. кафедрой д.м.н. профессор Власов А.П.). Используя методику Хиггинса Дж.А. (1990) проводили экстрагирование липидов из плазмы крови хлороформметаноловой смесью. Методом тонкослойной хроматографии осуществляли фракционирование липидов. На пластинах фирмы «Merck» разделяли полярные фосфолипиды (ФЛ). Разделение нейтральных липидов проводили на силикагелевых пластинах для обращенно-фазной тонкослойной хроматографии (Хиггинс Дж. А., 1990; Vaskovsky V.E. et al., 1975). Для молекулярного анализа использовался денситометр Model GS-670 (BIO-RAD, США) с программным обеспечением (PhosphorAnalyst/PS Software).

Для оценки состояния ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) в плазме крови анализировали уровень спонтанного малонового диальдегида (МДА) и индуцированного железом МДА (Fe-МДА) – спектрофотометрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой (Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1988); уровень диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов с помощью спектрофотометрического метода (длина волны 232–233 нм) (Ганстон Ф.Д., 1986); активность супероксиддисмутазы (СОД) – в реакции с нитросиним тетразолием (Гуревич В.С. и соавт., 1990). Активность фосфолипазы А<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>) определяли титрометрическим методом (Трофимов В.А., 1999).

Степень выраженности гипоксии в плазме крови оценивали по содержанию пировиноградной кислоты (ПВК) (реакция с 2,4-динитрофенилгидразином) (Кушманова О.Д., Ивченко Г.М., 1983) и молочной кислоты (МК) (реакция с параоксидифенилом) (Меньшиков В.В., 1987).

Экспресс-диагностика хеликобактериоза дыхательным методом проводилась с применением тест-системы ХЕЛИК® с индикаторной трубкой (ООО «АМА», РФ), уреазной активности в гастробиоптатах – при помощи тест-системы ХЕЛПИЛ® (Бланк) (ООО «АМА», РФ).

Эндоскопическое исследование желудка и ДПК осуществлялось на основе общепринятой методики эндоскопами «Olimpus» Exera (CIF160) врачом-эндоскопистом ГБУЗ РМ «РКБ №5» Кирюхиным С.В. При эндоскопическом исследовании среди дуоденальных язв, согласно классификации Ф.И. Комарова и А.В. Калинина (1992), выделяли небольшие язвы (менее 0,5 см), средние (0,5-1,0 см), крупные (большие) (1,1-2,0 см) и гигантские (более 2,0 см).

При первичном обследовании пациентам основных групп и групп сравнения проводилась КТ-ангиография брюшного отдела аорты и ее ветвей с оценкой желудочных артерий (томограф рентгеновский компьютерный «BRIGHTSPEED», ЗАО «Медицинские технологии Лтд»).

Качество жизни пациентов определяли с помощью опросников SF-36 и GSRS. В динамике оценивали клиническую эффективность проводимой терапии и регресс дефектов СО ДПК по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) на 14-е, 20-е и 30-е сутки (стадия начинающегося заживления, стадия рубцевания и стадия «красного рубца»).

Эффективность лечения оценивалась по срокам рубцевания язвы, по эрадикации Нр (Нр-инфекция изучалась исходно и через 4 недели после окончания курса лечения) и клинически – по срокам купирования язвенного симптомокомплекса (на 3-5-е сутки, 6-10-е сутки, 11-14-е сутки).

Оценку клинического статуса пациентов, данных общего и биохимического анализа крови, показателей гипоксии, ПОЛ, АОЗ, липидного спектра плазмы крови, ФЛА<sub>2</sub> и качества жизни проводили при поступлении, на 7-е, 14-е и 30-е сутки. За показатели нормы приняты данные 27 здоровых добровольцев, вошедших в контрольную группу.

Полученные в ходе работы цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики. Применялся критерий t Стьюдента. Корреляционную связь оценивали по критерию корреляции r.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализируя анамнестические данные пациентов с ЯБ ДПК, установлено, что у 163 человек (86,2%) заболевание впервые возникло в молодом возрасте, а у 26 (13,8%) – в среднем возрасте. Средняя длительность анамнеза – 20,7±6,5 лет. Имела место выраженная сезонность обострений с рецидивированием один раз в 2 года и реже. Клиническая картина обострения ЯБ ДПК характеризовалась умеренно выраженным болевым синдромом, наблюдавшимся у 159 человек (84,1%). В 15,9% случаев (30 человек) имела место безболевая форма язвенной болезни. В клинической картине также наблюдались такие симптомы, как отрыжка, тяжесть в эпигастрии, запоры у 185 пациентов (97,9%).

Исследования показали, что у пациентов двух групп сравнения и трех основных групп по данным эндоскопической диагностики определялись эрозивные и язвенные поражения ДПК. По эндоскопическим данным не отмечалось статистически значимых отличий между группами. Все обследуемые пациенты, согласно проводимому исследованию – хелик-тесту, были инфицированы *H. pylori* во 2-й (59%) и 3-й (41%) степени уреазной активности. Размер язвенных дефектов варьировал от 0,7 до 1,2 см. Средние размеры язвенных дефектов составили 0,92±0,13 см.

При проведении корреляционного анализа не выявлено достоверной корреляционной зависимости между выраженностью клинических симптомов заболевания и тяжестью эндоскопической картины заболевания.

Учитывая наличие коморбидного течения ЯБ ДПК и ХИМ, нами проведено исследование роли липопероксидации, изменений липидного метаболизма плазмы крови, фосфолипидной активности и гипоксии в развитии данной патологии.

В ходе нашего исследования был проведен анализ эффективности стандартной ЭТ в коррекции прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса плазмы крови, формируемого при данной патологии (таблица 1). Во многих исследованиях было обнаружено, что при активации мембранных фосфолипаз и процессов ПОЛ возникает повреждение СО желудка и ДПК, что приводит к дестабилизации клеточных мембран (Власов А.П. и соавт., 2009).

**Таблица 1.** Показатели перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A<sub>2</sub> плазмы крови больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в анализируемых группах, (M±m)

Показатель	Норма	Группа	При поступлении	Этапы наблюдения		
				7-е сутки	14-е сутки	30 сутки
МДА, нМоль/г белка	2,39± 0,15	I	5,49±0,19	5,27±0,32	5,43±0,35	4,79±0,27
		II	5,46±0,17	5,25±0,28	5,45±0,33	4,75±0,24
		III	5,57±0,22	4,93±0,29	4,67±0,28	4,22±0,21
		IV	5,43±0,17	4,46±0,25	4,19±0,17*∞	3,71±0,23*∞
		V	5,52±0,24	3,71±0,20*∞#~	3,12±0,19*∞#~	2,68±0,14*∞#~
Fe-МДА, нМоль/г белка	2,95± 0,27	I	4,48±0,26	4,54±0,32	4,70±0,36	4,32±0,27
		II	4,44±0,23	4,51±0,28	4,68±0,32	4,28±0,25
		III	4,51±0,35	4,05±0,27	3,89±0,25	3,62±0,28
		IV	4,43±0,29	3,76±0,24	3,61±0,26*∞	3,48±0,25*∞
		V	4,53±0,27	3,34±0,21*∞#	3,12±0,19*∞#	2,98±0,17*∞#
Триеновые конъюгаты (усл.ед./мг липидов)	0,24± 0,01	I	0,49±0,01	0,48±0,01	0,45±0,02	0,39±0,01
		II	0,47±0,02	0,46±0,01	0,44±0,01	0,40±0,02
		III	0,46±0,01*	0,43±0,01*∞	0,41±0,01*∞	0,37±0,01
		IV	0,48±0,02	0,40±0,01*∞#	0,36±0,01*∞#	0,34±0,01*∞#
		V	0,47±0,01	0,38±0,01*∞#	0,31±0,01*∞#~	0,26±0,01*∞#~
Диеновые конъюга- ты (усл.ед./мг липидов)	0,29± 0,01	I	0,53±0,02	0,49±0,02	0,46±0,01	0,44±0,02
		II	0,51±0,03	0,47±0,01	0,45±0,02	0,43±0,01
		III	0,51±0,01	0,42±0,01*∞	0,40±0,01*∞	0,37±0,01*∞
		IV	0,54±0,03	0,40±0,01*∞	0,38±0,01*∞	0,35±0,01*∞
		V	0,50±0,02	0,37±0,01*∞#~	0,35±0,01*∞#~	0,30±0,01*∞#~
СОД, усл. ед.	5,13± 0,17	I	2,71±0,15	2,89±0,20	2,81±0,25	2,97±0,19
		II	2,73±0,16	2,91±0,18	2,85±0,23	3,05±0,16
		III	2,74±0,17	3,27±0,18	3,49±0,23*∞	3,75±0,26*∞
		IV	2,68±0,14	3,84±0,15*∞#	4,23±0,20*∞#	4,47±0,18*∞#
		V	2,75±0,12	4,21±0,17*∞#	4,59±0,19*∞#	4,86±0,13*∞#
Фосфоли- паза A <sub>2</sub> , мкмоль/с/г белка	0,43± 0,01	I	1,69±0,06	1,52±0,05	1,37±0,06	1,25±0,04
		II	1,66±0,04	1,50±0,03	1,35±0,04	1,28±0,03
		III	1,76±0,08	1,26±0,04*∞	1,13±0,05*∞	1,07±0,03*∞
		IV	1,71±0,07	1,15±0,03*∞#	1,05±0,04*∞	0,88±0,02*∞#
		V	1,67±0,05	0,96±0,02*∞#~	0,62±0,03*∞#~	0,56±0,02*∞#~

**Примечание:** здесь и далее в таблице 2 - I – первая группа сравнения, II – вторая группа сравнения, III – третья основная группа, IV – четвертая основная группа, V – пятая основная группа; жирный шрифт – достоверность отличия от нормы; \* - достоверность отличия от данных I группы; ∞ - достоверность отличия от данных II группы; # - достоверность отличия от данных III группы; ~ - достоверность отличия от данных четвертой группы (при p < 0,05).

Как показали проведенные исследования, при ЯБ ДПК с сопутствующей ХИМ, происходит интенсификация процессов ПОЛ и увеличивается активность ФЛА<sub>2</sub>. Уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ возрастал относительно нормы на 82,7–104,2 и 21,9–129,7 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Имело место снижение супероксиддисмутазной активности на 47,2 % ( $p < 0,05$ ). Подобная динамика свидетельствует об истощении антиоксидантного потенциала и значительном дисбалансе между эндогенными прооксидантами и антиоксидантами (Rustagi T. et al., 2015).

Исследования показали, что в плазме крови резко увеличивалась активность ФЛА<sub>2</sub>, которая была выше на 293 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормой. По данным литературы известно, что при различных патологических процессах изоформы ФЛА<sub>2</sub> являются сильными стимуляторами повреждений клеток, а в комбинации с активными формами кислорода оказывают значительное мембраноповреждающее действие (Сейфулла Р.Д. и соавт., 2009).

На фоне проведенного стандартного лечения наблюдалась незначительная положительная тенденция, что говорит о недостаточной эффективности традиционной терапии в коррекции процессов ПОЛ. При сравнительной оценке показателей ПОЛ, ФЛА<sub>2</sub> и СОД не отмечено достоверных отличий с данными второй группы сравнения с ЯБ ДПК без сопутствующей ХИМ.

В дальнейшем нами оценивались эффекты комбинированной терапии, в составе которой стандартная терапия сочеталась с ЛТ в коррекции расстройств ПОЛ и повышенной фосфолипидной активности. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что низкоинтенсивное лазерное излучение активирует клеточные реакции, которые направлены на нормализацию и восстановление биоэнергетического статуса тканей организма (Чижиков Н.В., Кадетов С.В., 2009; Москвин С.В., Кочетков А.В., 2016).

Также проведена оценка эффективности сочетания стандартной терапии с метаболической терапией в отношении коррекции прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса и активизации ФЛА<sub>2</sub>.

Нами установлено, что комбинация ЛТ и стандартной ЭТ, а также сочетание стандартной терапии с метаболической терапией более значимо снижает интенсивность процессов ПОЛ и фосфолипидной активности плазмы крови по сравнению со стандартной терапией.

В дальнейшем мы провели анализ параметров ПОЛ у пациентов с ЯБ ДПК на фоне комбинированной терапии, включающей классическую ЭТ, ЛТ и метаболическую терапию. При сравнении уровня ДК и ТК V группы больных с данными I, III и IV групп отмечалась достоверная положительная динамика. Так показатели в среднем были ниже на 26,7 и 28,4% в отличие от первой группы, на 14,4 и 21,9% - от третьей группы, 9,9 и 14,1% - от четвертой группы ( $p < 0,05$ ). МДА по отношению к трем группам был достоверно ниже и разница составила 38,7% от данных I группы, 31,5% - II группы и 23,3% - III группы ( $p < 0,05$ ). Показатель Fe-МДА достоверно отличался только от уровня первой и третьей групп, и к 30-м суткам он был ниже данных первой группы на 31%, а третьей - на 17,7% ( $p < 0,05$ ).

Особое внимание в прогрессировании мембранодеструктивных явлений при различных видах патологии, в том числе и ЯБ ДПК, следует уделять активизации ФЛА<sub>2</sub>. Под влиянием ФЛА<sub>2</sub> образуются свободные жирные кислоты (СЖК) и лизофосфолипиды, которые накапливаются в клеточной мембране и значительно усиливают мембранодеструкцию (Малкова О.Г. и соавт., 2009; Титов В.Н. и соавт.,

2010). При сравнении уровня  $\text{FlA}_2$  в V группе с данными I, III и IV групп отмечено, что он был достоверно ниже на протяжении всего периода наблюдения и разница составила с 7-х по 30-е сутки 36,8-55,2% по сравнению с I группой, 23,8-47,6% - с III группой и 16,5-36,4% - с IV группой ( $p < 0,05$ ).

В ходе исследования отмечено, что активность СОД V группы достоверно отличалась только от данных первой и второй группы больных. Так с 7-х по 30-е сутки наблюдения данный показатель был выше уровня I группы на 45,6–63,6%, III группы – на 28,7–29,6% ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что при использовании комбинированного лечения у больных V клинической группы наблюдалось наиболее значительное снижение интенсивности процессов ПОЛ и фосфолипидной активности плазмы крови.

По отношению к протекающим в организме процессам достаточно высокой информативностью и наглядностью обладает липидный компонент крови. При этом динамика молекулярных изменений липидного состава плазмы крови может выступать в качестве важного критерия оценки патологических процессов в организме в целом (Власов А.П. и соавт., 2009). Исследования показали, что при ЯБ ДПК с сопутствующей ХИМ, наблюдалось незначительное снижение содержания суммарных фосфолипидов (СФЛ), увеличение СЖК в плазме крови. Известно, что высокое содержание СЖК потенцирует превращение ФЛ в лизофосфатидилхолин (ЛФХ), количество которых по данным нашего исследования увеличилось на 51,3 и 229,4% ( $p < 0,05$ ). Накопление лизофосфолипидов в желудочном содержимом приводит к разрушению мембран клеток, повреждая, таким образом, СО, вызывая или усиливая эрозивно-язвенные изменения. Выделяющиеся из триглицеридов СЖК способны повреждать стенки капилляров желудочно-кишечного тракта (Сторонова О.А. и соавт., 2012). После проведенной стандартной терапии уровень ЛФХ и СЖК к 30-м суткам наблюдения достоверно отличался от нормы, превышая ее на 100 и 19,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно (таблица 2, рисунок 1).

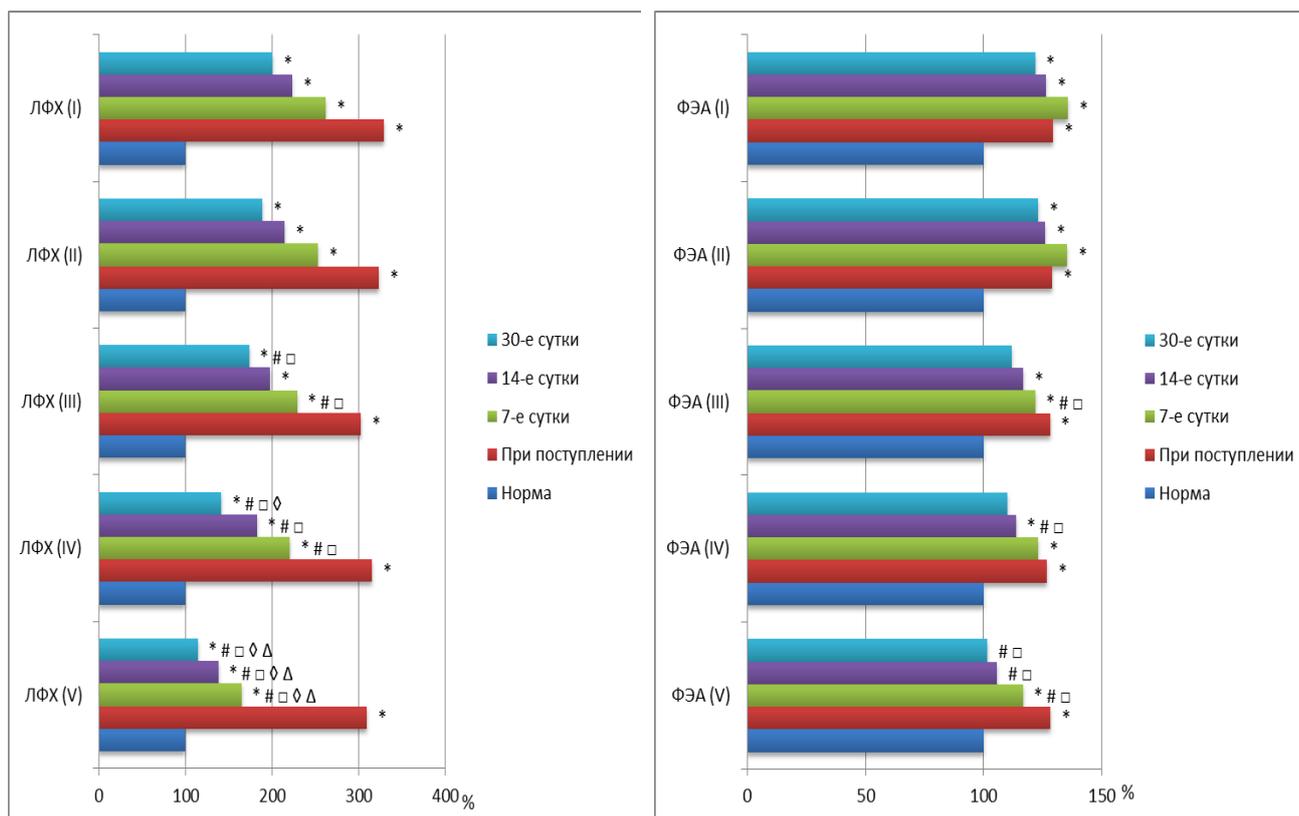
В ходе нашего исследования мы отметили, что при ЯБ ДПК после проведенной терапии на 30-е сутки уровень фосфатидилсерина (ФС) и фосфатидилинозита (ФИ) был ниже исходных показателей на 43,0 и 27,5%, а к 30-м суткам - на 58,1 и 37,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Количество фосфатидилэтаноламина (ФЭА), формирующего внутренний слой мембран, превосходило норму на 29,2 % ( $p < 0,05$ ) при поступлении. Это вероятно обусловлено обнажением внутреннего монослоя мембран за счет снижения уровня ФЛ в наружном слое (Лескова Г.Ф., Луценко В.К., 2002).

При ЯБ ДПК отмечалось снижение уровня триацилглицеролов (ТАГ), моноацилглицеролов (МАГ) и диацилглицеролов (ДАГ). Было выявлено также нарушение обмена холестерина. Содержание неэстерифицированного холестерина было значительно увеличено по сравнению с нормой. Также было выявлено снижение концентрации эфиров холестерина, вероятно, из-за усиленной эстерификации холестерина СЖК.

Таким образом, при ЯБ ДПК с сопутствующей ХИМ в плазме крови имеет место существенная модификация липидного состава, которая характеризуется накоплением «детергентных» лизоформ ФЛ, СЖК, что, безусловно, приводит к повреждению СО желудочно-кишечного тракта. На фоне стандартной ЭТ прослеживалась незначительная положительная динамика изменения качественного и количественного состава липидов плазмы крови.

**Таблица 2.** Показатели липидного состава плазмы крови (% от общего содержания липидов) больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в анализируемых группах, (M±m)

Показатель	Норма	Группа	При поступлении	Этапы наблюдения		
				7-е сутки	14-е сутки	30 сутки
Суммарные фосфолипиды	32,14 ±1,37	I	31,33±1,28	31,45±1,38	31,27±1,45	31,52±1,49
		II	31,30±1,25	31,41±1,35	31,23±1,40	31,49±1,47
		III	31,57±1,39	31,64±1,47	31,78±1,37	31,93±1,34
		IV	31,45±1,32	31,67±1,50	31,75±1,29	31,97±1,36
		V	31,36±1,24	31,78±1,46	31,92±1,35	32,18±1,30
Холестерол	18,69 ±1,23	I	<b>24,78±1,02</b>	<b>23,85±1,07</b>	<b>23,29±0,98</b>	<b>22,57±0,85</b>
		II	<b>24,74±1,03</b>	<b>23,81±1,05</b>	<b>23,25±0,94</b>	<b>22,53±0,82</b>
		III	<b>24,84±1,17</b>	<b>22,14±0,92</b>	<b>21,73±0,84</b>	21,08±0,91
		IV	<b>24,62±0,95</b>	<b>22,37±0,98</b>	21,54±0,90	21,37±0,86
		V	<b>24,75±1,09</b>	<b>20,71±0,89*∞</b>	18,96±0,81*∞#~	18,39±0,74*∞#~
Моноацилглицеролы	0,47±0,03	I	<b>1,27±0,11</b>	<b>1,15±0,09</b>	<b>1,02±0,10</b>	<b>0,95±0,09</b>
		II	<b>1,24±0,12</b>	<b>1,11±0,08</b>	<b>1,01±0,9</b>	<b>0,93±0,07</b>
		III	<b>1,16±0,09</b>	<b>1,03±0,07</b>	<b>0,92±0,09</b>	<b>0,84±0,07</b>
		IV	<b>1,28±0,07</b>	<b>0,99±0,09</b>	<b>0,87±0,07</b>	<b>0,73±0,08</b>
		V	<b>1,19±0,09</b>	<b>0,75±0,06*∞#~</b>	<b>0,69±0,05*∞#~</b>	0,45±0,06*∞#~
Диацилглицеролы	0,79±0,05	I	<b>1,39±0,10</b>	<b>1,27±0,09</b>	<b>1,20±0,08</b>	<b>1,13±0,09</b>
		II	<b>1,35±0,09</b>	<b>1,26±0,09</b>	<b>1,22±0,07</b>	<b>1,11±0,08</b>
		III	<b>1,46±0,12</b>	<b>1,15±0,08</b>	<b>1,17±0,05</b>	<b>1,02±0,07</b>
		IV	<b>1,42±0,09</b>	<b>1,26±0,10</b>	<b>1,08±0,07</b>	0,97±0,08
		V	<b>1,40±0,10</b>	0,92±0,07*∞#~	0,85±0,06*∞#~	0,74±0,05*∞#~
Триацилглицеролы	16,08 ±0,72	I	<b>19,57±0,79</b>	<b>19,05±0,62</b>	<b>18,52±0,64</b>	<b>18,31±0,68</b>
		II	<b>19,52±0,77</b>	<b>19,02±0,64</b>	<b>18,48±0,66</b>	<b>18,28±0,67</b>
		III	<b>19,62±0,75</b>	<b>18,89±0,71</b>	<b>18,25±0,67</b>	17,94±0,65
		IV	<b>19,49±0,81</b>	<b>18,63±0,75</b>	18,03±0,72	17,69±0,68
		V	<b>19,53±0,73</b>	<b>18,07±0,60</b>	17,37±0,63	16,54±0,57
Свободные жирные кислоты	6,57±0,35	I	<b>9,94±0,41</b>	<b>9,05±0,43</b>	<b>8,64±0,40</b>	<b>7,85±0,42</b>
		II	<b>9,90±0,40</b>	<b>9,02±0,42</b>	<b>8,57±0,44</b>	<b>7,82±0,43</b>
		III	<b>9,87±0,39</b>	<b>8,41±0,49</b>	<b>7,95±0,37</b>	7,54±0,31
		IV	<b>9,69±0,45</b>	7,60±0,46*∞	7,25±0,34*∞	7,02±0,35
		V	<b>9,73±0,40</b>	7,02±0,38*∞#	6,81±0,30*∞#	6,64±0,32*∞
Эфиры холестерина	23,17 ±1,04	I	<b>20,07±0,93</b>	<b>20,35±0,85</b>	21,03±0,91	21,37±0,83
		II	<b>20,04±0,94</b>	<b>20,31±0,83</b>	21,01±0,87	21,35±0,85
		III	<b>20,15±0,84</b>	20,79±0,78	21,67±0,96	21,95±0,90
		IV	<b>20,11±0,97</b>	20,94±0,91	21,84±0,83	22,07±0,79
		V	<b>20,05±0,81</b>	21,39±0,72	22,58±0,70	23,05±0,63



**Рисунок 1.** Динамика ЛФХ и ФЭА в плазме крови при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в анализируемых группах больных (здесь и далее в рисунке 2: \* - достоверность различий от нормы; # - достоверность различий от первой группы; □ - достоверность различий от второй группы; ◇ - достоверность различий от третьей группы; Δ - достоверность различий от четвертой группы)

Нами не выявлены достоверные отличия показателей качественного и количественного состава липидов плазмы крови при сравнении I и II групп. На следующем этапе мы анализировали динамику липидного состава плазмы крови у III группы пациентов при ЯБ ДПК и сопутствующей ХИМ на фоне применения стандартной терапии и ЛТ. Исследования показали, что при сравнении с первой группой достоверных различий не отмечалось на всех этапах наблюдения.

В дальнейшем мы проанализировали липидный состав плазмы крови на фоне применения стандартной и метаболической терапии и выяснили, что достоверные отличия наблюдаются только по уровню СЖК от данных первой группы на 7-е и 14-е сутки наблюдения, и он был ниже в IV группе на 16% ( $p < 0,05$ ).

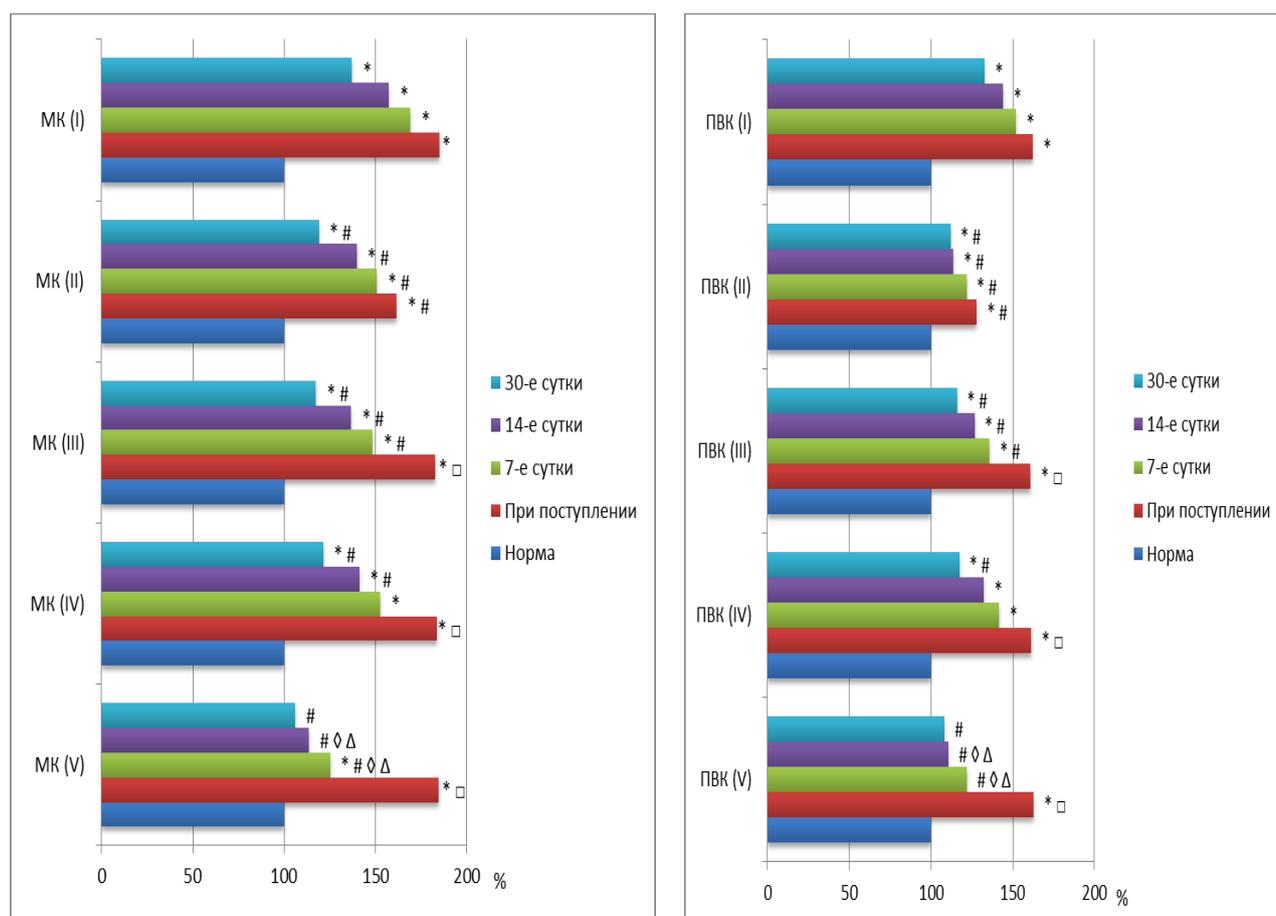
Анализируя качественный и количественный состав липидов в плазме крови у пациентов V группы на фоне применения классической ЭТ в сочетании с метаболической и ЛТ, мы отметили, что показатели липидов плазмы крови V группы к 30-м суткам наблюдения были тождественны с нормой. Наблюдаемое восстановление качественных и количественных характеристик фосфолипидного состава плазмы крови сопряжено со способностью проводимой терапии снижать уровень эндогенных пероксидов и детергентных форм липидов, а также угнетать активность фосфолипазных систем.

На современном этапе известно о мультифакториальности этиопатогенеза ЯБ ДПК. Определенную роль при этом играют нарушения микроциркуляции, гипоксия и

последующая активация катаболических процессов, проявляющаяся прежде всего нарушением энергообразующих, белково-синтетических процессов и усилением перекисидации ФЛ клеточных и сосудистых мембран, что в конечном итоге приводит к нарушению резистентности СО гастродуоденальной зоны (Дегтярёва И.И., 2004; Циммерман Я.С., 2013).

По данным КТ-ангиографии брюшного отдела аорты и ее ветвей у больных первой группы сравнения и основных групп регистрировались стенозы желудочных артерий от 50 до 72%, что явилось подтверждением роли атеросклероза, как одного из патогенетических механизмов развития ЯБ ДПК, явившегося основой локальной гипоксии, безусловно, вносящей свой вклад в общий патогенез заболевания.

О развивающейся гипоксии свидетельствовало увеличение содержания лактата и ПВК в плазме крови на 85,3% и 62,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Известно, что одним из наиболее важных механизмов, которые усугубляют расстройства гомеостаза является гипоксия. Ей отводится одна из главных ролей в прогрессировании деструкции мембран. Она способствует значительному разобщению энергетических процессов, а также интенсификации липопереокисления (рисунок 2). При глубокой гипоксии активируется ПОЛ, что приводит к дальнейшему повреждению клеточных структур (Шпектор В.А., 2007). Важно отметить, что при проведении классической ЭТ показатели, отражающие степень выраженности гипоксии в плазме крови, не достигали нормы даже к 30-м суткам наблюдения.



**Рисунок 2.** Лабораторные показатели гипоксии в плазме крови больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в анализируемых группах

Анализируя показатели гипоксии в двух группах сравнения отмечены достоверно более высокие значения МК и ПВК в группе пациентов с ЯБ ДПК при сопутствующей ХИМ по сравнению с больными ЯБ ДПК, не имеющей коморбидной ассоциации с ХИМ. Эти данные свидетельствуют о более значимой роли гипоксии в патогенезе ЯБ ДПК в условиях коморбидной патологии.

В дальнейшем при сравнении показателей гипоксии III и IV групп с первой, мы выяснили, что МК и ПВК имели достоверное различие и были ниже в среднем на 11,8-13,0% и 10,5-12,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Исследования также показали, что уровень лактата и пирувата в V группе достоверно отличался от всех трех групп в среднем на 20,8-25,5%, 11,6-16,4% и 15,3-18,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно. При сравнении показателей гипоксии плазмы крови с нормой, мы отметили, что к 30-м суткам наблюдения МК и ПВК в V группе были максимально приближены к норме.

Таким образом, нами установлено, что одним из ключевых механизмов ЯБ ДПК выступает хроническая гипоксия, являющаяся предиктором хронического воспаления. Среди анализируемых комбинаций терапии наибольший эффект выявлен при использовании сочетания стандартной терапии с ЛТ и метаболической терапией, когда имело место значительное снижение выраженности гипоксии и приближение уровня МК и ПВК к норме.

На следующем этапе работы нами оценена эффективность лечения больных анализируемых групп по степени редукции клинических симптомов и изменений со стороны СО ДПК по данным ЭФГДС.

Отмечено, что до лечения у больных во всех клинических группах симптомы обострения ЯБ ДПК, такие как, боль в эпигастрии, отрыжка, тяжесть в эпигастрии, запоры носили умеренно выраженный характер. Динамическое наблюдение за больными, которым в составе комплексной терапии проводилась ЛТ и метаболическая терапия (V клиническая группа), показало достоверно наиболее быструю редукцию клинической симптоматики уже через 3-5 дней лечения ( $p < 0,05$ ) и полную их редукцию через 6-10 дней. В группах сравнения на фоне стандартной терапии и в двух основных группах (III и IV) также отмечена достоверная тенденция к снижению выраженности симптомов и их редукция, но в более поздние сроки.

При поступлении гастродуоденоскопическая картина патологических изменений СО ДПК у больных анализируемых групп была представлена наличием дефекта СО с отёчными краями, наложениями грязно-серого цвета, воспалительной реакцией в окружающих язвенный дефект тканях, а также единичными или множественными эрозиями. В процессе проводимого лечения отмечена чёткая положительная динамика в виде регресса язвенных дефектов СО ДПК и ее эрозивных изменений у больных всех клинических групп. При этом более ранние сроки репарации отмечены у больных V клинической группы.

Одним из наиболее важных направлений современной медицины являются исследования в области качества жизни. Анализ качества жизни позволяет определить субъективное восприятие болезни пациентом, он также важен для решения многих вопросов, возникающих в процессе лечения различных заболеваний, в том числе и ЯБ ДПК (Барышникова Н.В., Белоусова Л.Д., 2013; Stanghellini V. et al., 2016).

С помощью опросника GSRS у пациентов анализируемых групп нами выявлены такие клинические синдромы как рефлюкс-синдром, синдром абдоминальной боли, а также диспепсический, диарейный и констипационный синдромы. После проведенной классической ЭТ отмечена положительная динамика.

Наиболее значимые изменения регистрировались в динамике по синдрому абдоминальной боли, рефлюкс-синдрому и диспепсическому синдрому. При сравнительной оценке показателей качества жизни по опроснику GSRS не отмечено достоверных отличий с данными второй группы сравнения с ЯБ ДПК без сопутствующей ХИМ.

В дальнейшем проводился анализ качества жизни у больных ЯБ ДПК основных групп, показавший, что на фоне применения комбинированной терапии, которая включала в себя стандартную, метаболическую и ЛТ параметры качества жизни по опроснику GSRS значительно отличались от I, III и IV групп, свидетельствуя о большей эффективности данного лечебного воздействия.

Нами также проведена оценка выраженности влияния исследуемой патологии на профиль качества жизни пациентов по опроснику SF-36 при сравнении с данными контрольной группы. Статистически достоверные различия были получены по всем шкалам опросника SF-36. Показатель интенсивности боли, которая является одним из основных симптомов ЯБ ДПК, был увеличен на 49,3% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с данными контрольной группы. Имело место также уменьшение физической активности на 46% ( $p < 0,05$ ), ролевого и эмоционального функционирования - на 63% ( $p < 0,05$ ). Наличие болевого синдрома у больных с ЯБ ДПК явилось причиной существенного ограничения социального функционирования - на 65% от данных контрольной группы. На этом фоне отмечалось выраженное снижение показателей общего состояния здоровья на 70%, жизнеспособности и психического здоровья на 32,6-66,6% ( $p < 0,05$ ).

Оценка показателей качества жизни проводилась также после стандартного эрадикационного лечения, а также его сочетания с ЛТ или метаболической терапией, которая выявила статистически значимое улучшение в сравнении с данными при поступлении до лечения по всем шкалам качества жизни. Однако, не наблюдалось достижения уровня контрольной группы по анализируемым показателям.

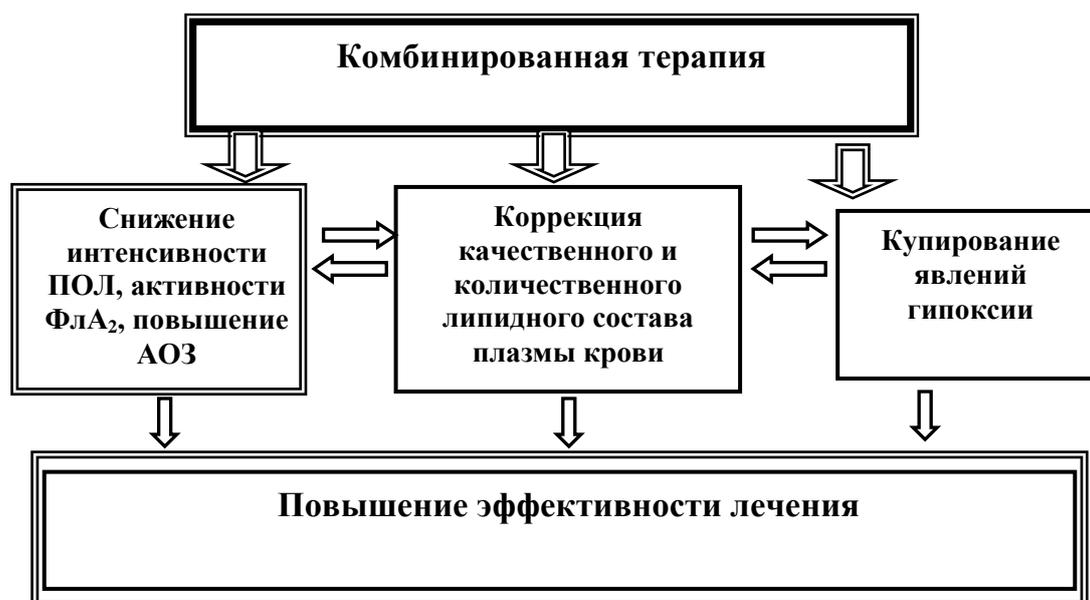
При оценке качества жизни у пациентов V группы отмечено, что параметр физического функционирования (PF) достоверно отличался на протяжении всех этапов наблюдения от данных I и III групп и был выше на 36,2-40,4% и 19,5-20,2% соответственно ( $p < 0,05$ ), причем данные также достоверно увеличились относительно IV группы на 14-е сутки на 16,8% ( $p < 0,05$ ). Ролевое функционирование (RP) достоверно отличалось от первой группы на всех этапах наблюдения и увеличилось на 30,3-57,9% ( $p < 0,05$ ). Так же показатели имели достоверное различие с данными III и IV групп на 7-е и 14-е сутки, они были выше на 28,0-49,5% и 17,0-34,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Оценивая параметры общего состояния здоровья (GH) и интенсивности боли (BP) было отмечено их достоверное различие с данными I группы с 7-х по 30-е сутки. Так они были выше на 22,5-32,0% и 18,4-24,2% соответственно ( $p < 0,05$ ). Жизненная активность (VT) и социальное функционирование (SF) имели достоверное увеличение только по сравнению с данными I и III групп на 14,0-23,0% ( $p < 0,05$ ). Показатель эмоционального функционирования (RE) достоверно отличался от данных всех трех групп на протяжении всего этапа наблюдения. Параметр психологического здоровья (MH) имел достоверное различие от данных первой группы пациентов и был выше на 19,7-20,6% ( $p < 0,05$ ). Физический и психологический компоненты здоровья достоверно отличались от данных первой группы на протяжении всего этапа наблюдения и увеличились на 18,4-2,03% и 14,3-18,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При сравнении показателей опросника SF-36 с данными контрольной группы пациентов, мы отметили, что к 30-м суткам наблюдения они были с ними сопоставимы. Таким образом, при сочетании стандартной терапии с метаболической и лазеротерапией у пациентов с ЯБ ДПК значительно повышается активность и жизненный тонус. Также практически полностью восстанавливается работоспособность и облегчается выполнение трудовых и прочих ежедневных нагрузок. Кроме того значительно снижается уровень тревожности и исчезают болевые ощущения в эпигастральной области, обусловленные данной патологией. Исследование показателей качества жизни у больных с ЯБ ДПК при сопутствующей ХИМ может послужить дополнительным критерием для оценки качества лечения и эффективности диспансеризации данной категории больных.

\*\*\*

В заключении следует отметить, что важнейшая роль в формировании ЯБ ДПК при сопутствующей ХИМ наряду с традиционными «факторами агрессии» принадлежит гипоксии и модификациям липидного метаболизма плазмы крови в количественном и качественном отношении. Проведенными исследованиями научно доказана сопряженность дислипидных явлений с интенсификацией ПОЛ, увеличением активности ФлА<sub>2</sub> и гипоксией. Наличие сильной корреляционной взаимосвязи между показателями ПОЛ, липидного состава плазмы крови, ФлА<sub>2</sub> и гипоксии ( $r=\pm 0,77-0,91$ ) дает основание считать, что данные патогенетические механизмы повреждения безусловно оказывают взаимоотношающее влияние при развитии заболевания.

Модификация традиционной схемы лечения ЯБ ДПК путем включения в ее состав ЛТ и метаболической терапии позволяет повысить ее эффективность, предупреждая прогрессирование расстройств липидного гомеостаза плазмы крови, ограничивая процессы липопероксидации, гипоксию, активацию ФлА<sub>2</sub> и повышая антиоксидантный потенциал плазмы крови (рисунок 3).



**Рисунок 3.** Схема патогенетического действия комбинированной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в условиях коморбидной патологии

Таким образом, проведенное исследование позволяет расширить научные познания о патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в условиях коморбидной патологии и демонстрирует комплексный подход к оптимизации ее терапии.

### **ВЫВОДЫ**

1. Преобладающими клиническими симптомами язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при сопутствующей хронической ишемии мозга, являются умеренно выраженный болевой синдром (84,1%); отрыжка, тяжесть в эпигастрии, запоры (97,9%). Клиническая картина заболевания не отражает тяжести структурных поражений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Не выявлено достоверной корреляционной зависимости между выраженностью клинических симптомов заболевания и тяжестью эндоскопической картины заболевания.

2. В генезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне сопутствующей хронической ишемии мозга наряду с традиционными факторами агрессии существенное значение приобретают сопряженные с ними патогенетические факторы, такие как активация процессов перекисного окисления липидов, расстройства липидного метаболизма, активация фосфолипазы А<sub>2</sub> и гипоксия, оказывающие взаимоотношающее влияние, что подтверждают корреляционные взаимосвязи ( $r=\pm 0,77-0,91$ ).

3. Применение комбинированной со стандартной терапией лазеро- и метаболической терапии существенно повышает эффективность традиционной схемы лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при сопутствующей хронической ишемии мозга, что проявляется более быстрой редукцией клинических симптомов на 3-5-е сутки у 98% больных и эффективным репаративным ответом со стороны слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с полным рубцеванием язвенного дефекта на 20-е сутки лечения у 79% пациентов.

4. Комбинация стандартной эрадикационной терапии с лазеро- и метаболической терапией при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне сопутствующей хронической ишемии мозга, способствует более эффективному восстановлению изученных показателей липидного метаболизма, фосфолипазной активности, липопероксидации и гипоксии по сравнению со стандартной терапией и ее сочетанием с лазеро- или метаболической терапией.

5. Включение в стандартное лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при сопутствующей хронической ишемии мозга комбинации лазеро- и метаболической терапии наиболее значимо улучшает качество жизни пациентов с данной патологией в период обострения заболевания. Анализ показателей качества жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на фоне сопутствующей хронической ишемии мозга может послужить дополнительным критерием для оценки эффективности лечения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью повышения эффективности терапии ЯБ ДПК при сопутствующей хронической ишемии мозга в комплексное лечение пациентов следует включать лазерную терапию (частота 80 Гц, мощность 40 Вт, время экспозиции 1,5 мин на поле в проекции эпигастральной области под мечевидным отростком грудины, область проекции язвенного дефекта на переднюю брюшную стенку, на спине в области Th<sub>x</sub>-

Th<sub>ХII</sub> паравертебрально симметрично в течение 10 дней) и метаболическую терапию (эмоксибел 1% - 2 мл в/м) в течение 10 суток, что обеспечивает более быстрый регресс клинических проявлений, существенно повышает репаративный ответ и способствует в более короткие сроки достижению ремиссии заболевания.

2. Для сохранения достигнутого клинического эффекта способ комплексного лечения больных с ЯБ ДПК и сопутствующей хронической ишемией мозга (лазерная терапия 10 дней в сочетании с метаболической терапией (эмоксибел 1% - 2 мл в/м) в течение 10 суток) необходимо повторять каждые 6 месяцев.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

В качестве перспектив разработки темы мы предполагаем дальнейшее изучение особенностей комплексного применения различных немедикаментозных методов лечения в сочетании с традиционной и метаболической терапией для решения задач практического здравоохранения по лечению пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и сопутствующей хронической ишемией мозга. Данное направление особенно актуально для пациентов пожилого и старческого возраста, учитывая особенности этой категории больных, требующие разработки щадящих режимов лечения.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Полозова, Э.И. Оценка эффективности применения комбинированной терапии в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Полозова Э.И., Трохина И.Е., Куркина Н.В., Горшенина Е.И. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26519>.

2. Полозова, Э.И. Сравнительный анализ эффективности стационарного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Полозова Э.И., Трохина И.Е. // *Материалы VI международного форума кардиологов и терапевтов*. – Москва. – 28–30 марта 2017. – Специальный выпуск журнала *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - С. 227.

3. Полозова, Э.И. Анализ эффективности лазеротерапии при лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с хронической недостаточностью мозгового кровообращения / Полозова Э.И., Трохина И.Е., Пузанова Е.В., Ахмед Рами Н.К. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – *Дополнительный выпуск (ноябрь)*. – 2017. - С.101–102.

4. Полозова, Э.И. Лазеротерапия в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Полозова Э.И., Трохина И.Е., Мамкина Н.Н. // *Материалы терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»*. Всероссийская конференция молодых терапевтов. – Москва. – 16–17 мая 2017. - С. 60.

5. Полозова, Э.И. Исследование репаративного действия антиоксидантной терапии при лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Полозова Э.И., Трохина И.Е. // *Доказательная гастроэнтерология*. – 2018. – №1. - С. 109–110.

6. Полозова, Э.И. Роль комбинированной терапии в коррекции липидного обмена при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Полозова Э.И., Трохина И.Е., Куркина Н.В., Сеськина А.А., Пузанова Е.В., Азизова Э.З. // *Медицинский альманах*. – 2018. – №1. - С. 55–59.

7. Трохина, И.Е. Исследование качества жизни больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / **Трохина И.Е.**, Полозова Э.И. // Материалы 20–го Юбилейного Международного медицинского Славяно–Балтийского научного форума «Санкт–Петербург – Гастро–2018» и XIX Съезда НОГРС. – 2018. - №2. - С. 100.

8. Trokhina, I.E. Investigation of the quality of life of patients with duodenal ulcer // **Trokhina I.E.**, Polozova E.I. / Материалы 20–го Юбилейного Международного медицинского Славяно–Балтийского научного форума «Санкт–Петербург – Гастро–2018» и XIX Съезда НОГРС. – Гастроэнтерология Санкт–Петербурга. – 2018. - №2. - С. 117.

9. Полозова, Э.И. Оптимизация тактики лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Полозова Э.И., Трохина И.Е. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2018. - Т. 28. – № 5. – Приложение. – С. 24.

10. Полозова, Э.И. Нарушения липидного метаболизма при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Полозова Э.И., Власов А.П., **Трохина И.Е.**, Сеськина А.А., Пузанова Е.В., Азизова Э.З., Абрамова С.Г. // XLVI Огарёвские чтения: материалы науч. конф.: в 3 ч. Часть 2: Естественные науки.– Саранск, 2018. - С. 357–361.

11. Полозова, Э.И. Пути повышения эффективности лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Полозова Э.И., **Трохина И.Е.** // Научное обозрение. Медицинские науки. 2018.- № 2. – С. 24–28.

12. Полозова, Э.И. Взаимосвязь иммунологических нарушений, гипоксии и липопероксидации при эрозивно–язвенных поражениях двенадцатиперстной кишки в условиях коморбидной патологии / Полозова Э.И., Мосина Л.М., Новикова Л.В., Трохина И.Е., Капкаева Р.Х. // **Медицинская иммунология.** – 2019. - № 3, Т. 21. - С. 559–566 (Scopus).

13. Полозова, Э.И. Качество жизни как критерий оценки эффективности лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в условиях коморбидной патологии / Полозова Э.И., Трохина И.Е. // **Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».** – 2019. - № 2, Т. 21. - С. 38–43.

14. Полозова, Э.И. Региональные особенности заболеваемости язвенной болезнью населения Республики Мордовия / Полозова Э.И., Трохина И.Е., Радайкина О.Г. // **Ульяновский медико–биологический журнал.** – 2019. - № 2. – С. 42 – 49.

15. Полозова, Э.И. Роль немедикаментозных методов лечения в повышении эффективности консервативной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Полозова Э.И., **Трохина И.Е.**, Иванова Е.А., Домина Е.Н., Филимонова М.Э. // Материалы XXII научно–практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарёва в 3 ч. Ч. 2: Естественные науки. – Саранск, 2019. - С. 321–326.

16. Трохина, И.Е. Исследование коморбидного статуса больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / **Трохина И.Е.**, Полозова Э.И., Радайкина Е.В. // Сборник научных трудов IV всероссийской научно–практической конференции молодых ученых, аспирантов, студентов «Актуальные проблемы медико–биологических дисциплин». – Саранск, 2019. - С. 46–50.

17. Trokhina, I.E. Metabolic therapy in the complex treatment of peptic ulcer / **Trokhina I.E.** // Электронный научный журнал. – 2019. - №9 (29). – С. 43-46. URL: <http://co2b.ru/uploads/enj.2019.09.pdf>

18. Trokhina, I.E. Antihypoxic effects of combination therapy in peptic ulcer disease of the duodenum / **Trokhina I.E.**, Polozova E.I. // Материалы 21–го Юбилейного Международного медицинского Славяно–Балтийского научного форума «Санкт–Петербург – Гастро–2019» и XX Съезда НОГРС. – 2019. - №2. - С. 58.

### **Патенты РФ на изобретения, программы для ЭВМ и рационализаторские предложения**

1. Заявка на выдачу патента РФ на изобретение «Способ комбинированного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в условиях коморбидной патологии» / Полозова Э.И., Трохина И.Е. – (Заявка № 2019134620 от 29 октября 2019 года).

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АОЗ – антиоксидантная защита  
 ДАГ – диацилглицеролы  
 ДК – диеновые конъюгаты  
 ДПК – двенадцатиперстная кишка  
 ЛТ – лазеротерапия  
 ЛФХ – лизофосфатидилхолин  
 МАГ – моноацилглицеролы  
 МДА – малоновый диальдегид  
 МК – молочная кислота  
 ПВК – пировиноградная кислота  
 ПОЛ – перекисное окисление липидов  
 СЖК – свободные жирные кислоты  
 СО – слизистая оболочка  
 СОД – супероксиддисмутаза  
 СФЛ – суммарные фосфолипиды  
 ТАГ – триацилглицеролы  
 ТК – триеновые конъюгаты  
 ФИ – фосфатидилинозит  
 Фла<sub>2</sub> – фосфолипаза А<sub>2</sub>  
 ФЛ – фосфолипиды  
 ФС – фосфатидилсерин  
 ФЭА – фосфатидилэтаноламин  
 ХИМ – хроническая ишемия мозга  
 ЭТ – эрадикационная терапия  
 ЭФГДС - эзофагогастродуоденоскопия  
 ЯБ – язвенная болезнь  
 Fe-МДА – индуцированный железом малоновый диальдегид  
 Нр – *Helicobacter pylori*