

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

на правах рукописи

Охотникова Марина Вячеславна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ
ГАСТРИТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭРОЗИЯМИ**

(14.01.04 – внутренние болезни)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., доцент И.А. Казакова

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭРОЗИИ ЖЕЛУДКА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЭРОЗИЙ ЖЕЛУДКА	12
1.2 КЛАССИФИКАЦИЯ ЭРОЗИЙ И ПРОБЛЕМЫ ГАСТРИТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭРОЗИЯМИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ	13
1.3 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЭРОЗИЙ ЖЕЛУДКА.....	16
1.5 ТРАДИЦИОННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГАСТРИТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭРОЗИЯМИ И АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ЛЕЧЕБНЫХ МАНИПУЛЯЦИЙ	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГАСТРИТОМ С НАЛИЧИЕМ ХРОНИЧЕСКИХ ЭРОЗИЙ В АНТРАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАЦИЕНТОВ.....	30
2.2 ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.2.1 <i>Общеклинические анализы.....</i>	33
2.2.2 <i>Эзофагофиброгастродуоденоскопия</i>	33
2.2.3 <i>Хромогастроскопия</i>	36
2.2.4 <i>Определение внутрижелудочной рН метрии</i>	36
2.2.5 <i>Определение инфицированности Helicobacter pylori.....</i>	37
2.2.6 <i>Морфологическое исследование биоптатов слизистой желудка у больных гастритом с хроническими эрозиями.....</i>	38
2.2.7 УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ	39
2.3 ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГАСТРИТОМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭРОЗИЯМИ	39
2.4 СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
3.1 ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ГАСТРИТОМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭРОЗИЯМИ	42
3.2 ДИНАМИКА ВИЗУАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СОЖ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ У БОЛЬНЫХ ГАСТРИТОМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭРОЗИЯМИ.....	47
3.3 ДИАГНОСТИКА НР – ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГАСТРИТОМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭРОЗИЯМИ	52
3.4 ДИНАМИКА КИСЛОТООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ГАСТРИТОМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭРОЗИЯМИ.....	52

3.5 РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БИОПТАТОВ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ГАСТРИТОМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭРОЗИЯМИ.....	55
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ГАСТРИТОМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭРОЗИЯМИ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА

.....	61
-------	-----------

4.1 Клиническая характеристика больных через 6 и 12 месяцев после лечения.....	61
4.2 Результаты эндоскопического исследования и определения Нр-инфекции у больных через 6 и 12 месяцев после лечения.....	63
4.3 Кислотопродуцирующая функция желудка у больных через 12 месяцев после лечения.....	65
4.4 Результаты морфологического исследования слизистой желудка у больных через 6 и 12 месяцев после лечения.....	66
4.5 Клинические примеры.....	69

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	77
----------------------------------	-----------

ВЫВОДЫ.....	89
--------------------	-----------

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
---------------------------------------	-----------

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	92
---------------------------------------------------------------------	-----------

Список сокращений

АлАТ - Аланинаминотрансфераза

АсАТ – Аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбластиновое время

БАВ – биологически активные вещества

ВТД – висмута трикалия дицитрат

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПП – ингибитор протонной помпы

ИФА – иммуноферментный анализ

МНО – международное нормализованное отношение

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПГ – простагландин

ПТИ – протромбиновый индекс

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ЩФ – щелочная фосфатаза

Нр – *Helicobacter pylori*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Распространенность гастрита с хроническими эрозиями среди заболеваний желудочно-кишечного тракта имеет тенденцию к росту, при этом эрозивные поражения СОЖ отмечаются в 10 - 25% случаев среди общего количества эндоскопических исследований [4, 63, 103, 106, 187]. В Удмуртской Республике, как и в Российской Федерации, отчетливой тенденции к снижению заболеваемости гастритами и дуоденитами, включая гастрит с хроническими эрозиями, не наблюдается [21, 22]. Динамическое наблюдение за больными и эндоскопические методы исследования позволяют выявить эрозии, не заживающие в течение нескольких месяцев и даже лет, такие эрозии получили название хронических [4, 12, 19, 103].

Клиническая картина гастрита с хроническими эрозиями изучена многими авторами [8, 58, 63, 106]. Ряд авторов считает, что у пациентов с хроническими эрозиями желудка наиболее выражены диспепсический и болевой синдромы, характерные для язвенных поражений антральной или дуоденальной локализации [63]. Другие указывают на неспецифичность клинической картины, складывающейся из различной степени выраженности болевых и диспепсических синдромов [106, 142]. Противоречивые литературные данные не дают четкого представления о клинических проявлениях хронического гастрита с хроническими эрозиями.

В патогенезе хронических эрозий важны как причины возникновения повреждений, так и причины отсутствия заживления [4, 91, 187]. Установлено, что одним из признаков, связанным с прогнозом клинического течения хронического гастрита с хроническими эрозиями и возможностью этих эрозий подвергаться инволюции, наряду с влиянием основного заболевания являются возраст больных и гистологические особенности эрозий в разных возрастных группах [42, 114].

Одной из наиболее важных и сложных проблем является лечение хронических эрозий, т.к. они устойчивы к проводимой терапии и склонны к частому рецидивированию. Несмотря на теорию о ведущей роли Нр в этиопатогенезе эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК, результаты лечения этой патологии остаются неудовлетворительными и не могут быть ограничены только эрадикацией Нр [35, 63, 196]. Большинство авторов рекомендуют комплексное лечение эрозий с воздействием на различные звенья патогенеза [10, 16, 69, 90, 93, 94, 106, 139]. Таким образом, проблема терапии больных гастритом с хроническими эрозиями остается достаточно актуальной в повседневной практике врача - терапевта, а разработка новых современных подходов к тактике лечения данной группы пациентов требует дальнейшего изучения и обоснования.

Степень разработанности темы исследования

При неэффективности медикаментозной терапии гастрита с хроническими эрозиями применяются эндоскопические методы местного лечения: коагуляция, резекция слизистой, введение лейкоцитарной массы, нанесение лекарственных пленок препаратов висмута и др., что позволяет сократить сроки лечения и количество рецидивов заболевания [77, 86, 91].

Однако отсутствуют четкие и адаптированные для практического использования показания, противопоказания и условия проведения лечебных эндоскопических манипуляций в случае неэффективности медикаментозной терапии. Вместе с тем, не представлены данные о динамике и характере патоморфологических изменений СОЖ и отдаленные результаты в процессе проведения комплексной терапии и эндоскопического мониторинга. Все вышеизложенное определило выбор поставленных цели и задач исследования.

Цель исследования - провести сравнительную оценку клинической эффективности и обосновать преимущества использования эндоскопического метода лечения в программе комплексной терапии гастрита с хроническими эрозиями, не ассоциированного с *Helicobacter pylori*.

Задачи исследования

1. Изучить динамику клинической картины и эндоскопических изменений СОЖ у больных гастритом с хроническими эрозиями в процессе комплексной терапии.
2. Дать оценку морфо - функциональному состоянию слизистой желудка у больных гастритом с хроническими эрозиями до и после комплексной терапии.
3. Определить показания к выполнению и разработать способ комплексного лечения гастрита с хроническими эрозиями, включающий эндоскопическую коагуляцию слизистой желудка в области эрозии с последующим приемом медикаментозных средств при неэффективности традиционной медикаментозной терапии.
4. Изучить результаты комплексной терапии с эндоскопической коагуляцией у больных гастритом с хроническими эрозиями через год наблюдений.

Научная новизна

На основании анализа клинико-эндоскопических и морфо-функциональных данных определены основные звенья патогенеза торпидного течения гастрита с хроническими эрозиями (наличие ДГР, базальной и стимулированной гиперацидности слизистой желудка; ухудшение микроциркуляции и возникновение дисрегенераторных изменений в зоне хронической эрозии желудка).

Дано клинико-патогенетическое обоснование применения эндоскопической коагуляции слизистой желудка с последующим приемом

медикаментозных средств при часто рецидивирующем течении гастрита с хроническими эрозиями и неэффективности предшествующей медикаментозной терапии.

На основании данных эндоскопического мониторинга и исследования биоптатов слизистой желудка в динамике установлены значительные различия хронологии репарации слизистой в области хронических эрозий антрального отдела желудка в процессе медикаментозной терапии и ее сочетания с эндоскопической коагуляцией.

Впервые разработан и применен способ лечения гастрита с хроническими эрозиями методом эндоскопической коагуляции слизистой в области хронической эрозии с последующим приемом висмута трикалия дицитрата, прокинетики, ингибитора протонной помпы (патент РФ №2452497 от 10 июня 2012 г. «Способ лечения хронического гастрита с хроническими эрозиями»).

Проанализирована медицинская эффективность комплексной медикаментозной терапии и ее сочетания с эндоскопической коагуляцией эрозий у больных гастритом с хроническими эрозиями в течение года наблюдений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Практическому здравоохранению предложены диагностические критерии, указывающие на дальнейшую неэффективность и необходимость дополнения традиционной медикаментозной терапии эндоскопическим методом лечения больных с часто рецидивирующим гастритом с хроническими эрозиями (дисплазия, неполная кишечная метаплазия эпителия и ангиоматоз по данным морфологического исследования СОЖ).

В терапевтической практике эндоскопическая коагуляция слизистой желудка с последующим приемом ВТД, прокинетики, ИПП показана при длительно и часто рецидивирующем течении хронического гастрита с хроническими эрозиями, обнаружении в области хронической эрозии

желудка ангиоматоза, неполной кишечной метаплазии и диспластических изменений.

Доказана эффективность комплексной терапии с эндоскопической коагуляцией слизистой желудка в области эрозий у больных гастритом с хроническими эрозиями за счет сокращения длительности лечения и уменьшения количества рецидивов заболевания в течение года.

Методология и методы исследования

В исследовании использованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – больные гастритом с хроническими эрозиями, не ассоциированным с Нр. Предмет исследования – результаты комплексной терапии больных гастритом с хроническими эрозиями, не ассоциированным с Нр, включающей эндоскопическую коагуляцию хронических эрозий с последующим приемом ВТД, прокинетики, ИПП.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных гастритом с хроническими эрозиями с длительными и частыми рецидивами в клинике преобладает диспепсический синдром, в эндоскопической картине множественные эрозии антрального отдела желудка; наблюдается базальная нормаацидность и стимулированная гиперацидность; при морфологическом исследовании – признаки хронического воспаления, нарушения микроциркуляции и регенерации слизистой.

2. Комплексная медикаментозная терапия с проведением эндоскопической коагуляции часто рецидивирующего гастрита с хроническими эрозиями приводит к улучшению клинической, эндоскопической и морфологической картины заболевания.

3. У больных гастритом с хроническими эрозиями в течение года наблюдений после проведения комплексной терапии с применением эндоскопической коагуляции наблюдается стойкая и выраженная клинико-

эндоскопическая ремиссия заболевания; патологические морфологические изменения отсутствуют на месте удаленных эрозий.

Личное участие автора выразилось в определении основной идеи исследования, формировании цели и задач, выборе методов исследования, проведении научно-информационного поиска и анализа данных литературы, сборе материала, участии в проведении инструментальных исследований (УЗИ, ФГДС), анализе лабораторно-инструментальных данных, проведении статистической обработки и анализа полученных результатов, подготовке публикаций и оформлении диссертационной работы.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в повседневную практическую деятельность терапевтических и гастроэнтерологических отделений БУЗ УР «ГКБ №2 МЗ УР», «ГКБ №6 МЗ УР», и врачей терапевтов, гастроэнтерологов ООО «Медсервис»; в работу БУЗ УР «Республиканское патологоанатомическое бюро» МЗ УР.

Степень достоверности и апробация работы

Полученные числовые данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни с помощью компьютерных программ Statistica 6.0, Microsoft Excel 2007. Вычисления и построение диаграмм, отражающих динамику изученных показателей, проводили с поддержкой программы Microsoft Excel XP.

Все основные разделы доложены на V и X межвузовских научных конференциях молодых ученых и студентов «Современные аспекты медицины и биологии» (Ижевск, 2008; 2010г.); XI съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2011г.); Четырнадцатой, Восемнадцатой Российских Гастроэнтерологических Неделях (Москва, 2008; 2012гг); III съезде терапевтов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2015).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том

числе 3 в ведущих рецензируемых периодических изданиях, определенных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований. Получен патент на изобретение (патент РФ №2452497 от 10 июня 2012 г. «Способ лечения хронического гастрита с хроническими эрозиями»).

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. Номер государственной регистрации темы 01201067095.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, решенным задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав и выводов. Материал иллюстрирован 12 таблицами, 13 рисунками и диаграммами, 2 выписками из амбулаторных карт. Список литературы содержит 117 отечественных и 81 зарубежных источников.

Особая благодарность за идею и планирование работы д.м.н., профессору, заслуженному врачу РФ В.В. Трусову.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение понятия хронической эрозии желудка и эпидемиология хронических эрозий желудка

Под эрозиями желудка понимают поверхностные дефекты слизистой оболочки, не выходящие за пределы ее собственной мышечной пластинки, которые образуются в очагах поверхностного некроза и заживают без образования соединительнотканного рубца [69, 103, 106]. Впервые описание эрозий дал анатом Морганьи (1761г.) в труде «О месте нахождения и причинах болезней, выявленных анатомом» [103, 125].

Эндоскопическое понятие эрозии не всегда совпадает с гистологическим, так как часть эрозий представляет собой микроскопические повреждения слизистой оболочки желудка, которые не всегда можно идентифицировать при ФГДС без применения специальных методов обследования: увеличения или окрашивания [29, 72]. В прошлом частота обнаружения эрозий желудка составляла от 2 до 80% среди всех заболеваний гастродуоденальной системы, что можно связать с различными методологическими подходами [93].

По современным данным, эрозивные поражения СОЖ регистрируются в 10-25% случаев среди общего количества эндоскопических исследований [19, 49, 76, 106, 187]. На секционном материале эрозии обнаруживают в 6%-28% случаев [4, 106]. В последние годы наблюдается рост эрозивных поражений желудка и их осложнений [4, 19, 63, 106].

Динамическое наблюдение и эндоскопические методы исследования за больными позволяют выявить эрозии, не заживающие в течение нескольких месяцев и даже лет, такие эрозии получили название хронических [5, 14, 19, 137]. Хронические эрозии представляют собой возвышающиеся участки СОЖ в виде папулы с пупковидным втяжением в центре, диаметром 3-10 мм,

на вершине которых обычно определяется округлое изъязвление, расположены, как правило, в виде цепочек в антральном отделе желудка числом от одного до пятнадцати [5, 101]. Принято считать, что особенность микроангиоархитектоники и кровоснабжения слизистой оболочки антрального отдела желудка, определяют локализацию хронических эрозий в антральном отделе [175]. Значительно реже хронические эрозии выявляются в фундальном отделе желудка и в луковице ДПК [19].

Эрозии гастродуоденальной зоны нередко выявляются уже в детском возрасте [30, 46, 62, 151, 193], однако 60-70% больных с хроническими эрозиями относятся к категории 40 лет и старше [42, 109, 118, 183].

1.2 Классификация эрозий и проблемы гастрита с хроническими эрозиями на современном этапе

Все существующие в настоящее время классификации являются авторскими. В современной классификации хронических гастритов (1990), получившей название «Сиднейской системы», а также ее Хьюстонском варианте (1996), Международной классификации болезней X пересмотра (1995) наличие гастродуоденальных эрозий никак не оценивается [107, 110]. Лишь в эндоскопической части «Сиднейской системы» эрозии включены в описательный раздел с подразделением на острые и хронические [121, 186].

Эндоскопически с 1970 г., по предложению К. Kawai и соавторов [155], различают: острые (плоские, неполные, простые) и хронические (полные, приподнятые, выпуклые, оспоподобные - вариолиформные) эрозии. Водолагиным В.Д. в 1997 г. [18] была предложена классификация, согласно которой выделяются следующие формы эрозий желудка:

I. Доброкачественные эрозии

1. острые (плоские, банальные, геморрагические);
2. хронические (полные, оспоподобные);

3. хронический эрозивный (лимфоцитарный) гастрит:

- а) эрозивный гастрит с наличием острых эрозий,
- б) эрозивный гастрит с наличием хронических эрозий.

II. Эрозии как проявление злокачественной (рак, лимфома) или системной (болезнь Крона) патологии слизистой оболочки желудка.

В.Б. Гриневич и соавторы в 1996 г. [26] предложили классификацию эрозий слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, которая предусматривает разделение эрозий на острые и хронические, а по этиологии на первичные и вторичные, возникающие на фоне других патологических процессов. В ее эндоскопическом разделе эрозии подразделяют на плоские полиморфные дефекты слизистой оболочки желудка с фибриноидным или гематиновым (солянокислый гематин) налетом, и возвышающиеся (полипообразные) образования, расположенные часто в виде цепочек, с некрозом на их вершине или без него. По морфологии различают поверхностно - некротические, гиперпластические (преимущественно) и фибринозно - фибриноидные эрозии. В классификации представлена топография эрозивных поражений слизистой оболочки желудка, их клиническая характеристика и осложнения (кровотечение и др.). Предлагается разделять эрозии на острые (<7 дней), подострые (7-30 дней) и хронические (>30 дней), что может иметь лишь ориентировочное значение.

Вариант рабочей классификации эрозий гастродуоденальной зоны был предложен Я.С. Цимерманом, В.Е. Ведерниковым в 2001 г. [109]:

- I. Эндоскопическая характеристика эрозий:
 - 1. По типу: а) острые (плоские, поверхностные); б) хронические (полные, приподнятые, осподобные).
 - 2. По локализации и количеству: а) антральный отдел; б) фундальный отдел; в) луковица двенадцатиперстной кишки; г) единичные (от 1 до 5) или множественные (более 5).

3. По фазам течения: а) острая геморрагическая фаза; б) фибринозная фаза; в) фаза эпителизации; г) фаза анатомической ремиссии.

II. По этиологическому и патогенетическому признакам:

1. связанные с нарушением локальной и общей микроциркуляции;
2. связанные с *H. pylori* инфекцией;
3. обусловленные снижением цитопротективных свойств СОЖ и местными иммунными нарушениями;
4. связанные с ацидопептической агрессией;
5. индуцированные физическими и химическими факторами (воздействием суррогатов алкоголя, НПВС), длительным приемом некоторых продуктов питания (необработанный кофе, острые специи и приправы), действием профессиональных вредностей (вибрация, пары жирных кислот, щелочей, интоксикация фтором) или «детергентов» (желчные кислоты, лизолецитин), забрасываемых в желудок из ДПК при ДГР;
6. симптоматические: при циррозах печени, хронической почечной недостаточности, первичной артериальной гипертензии, карциноме толстой кишки, распространенных ожогах, сепсисе, шоке, после обширных хирургических вмешательств и др.

III. По клиническим особенностям:

1. болевой синдром;
2. диспепсический синдром;
3. бессимптомное течение.

IV. Осложнения:

1. острое и хроническое гастродуоденальное кровотечение;
2. трансформация эрозии в гиперпластический полип.

Международная классификация хронического гастрита (Сиднейская система и ее Хьюстонский вариант) в последние годы была дополнена интегральным показателем выраженности воспаления; степенью и

выраженностью атрофии; стадией хронического гастрита. Эта интерпретация морфологических признаков была разработана международной группой экспертов-патологов (Atrophy Club) и рабочей группой по оценке гастрита (OLGA — Operative Link for Gastritis Assessment) [4, 180]. О.А.Бакланова и соавторы (2008г.) предложили определять стадию атрофии СОЖ с помощью визуально-аналоговой шкалы, что позволило количественно ранжировать степень трансформации СОЖ. Это доказывает, что новая система оценки атрофического гастрита OLGA system является приемлемой для клинического использования. В настоящее время определено значение системы оценки биоптатов OLGA для диагностики атрофического гастрита, но вместе с тем существует немало нерешенных вопросов, таких как, выделение групп больных в стадии субатрофии и риска развития рака желудка [60, 80, 88, 98, 198].

Таким образом, до настоящего времени в литературе отсутствует четкая классификация хронических эрозий желудка, которая бы удовлетворяла и терапевтов с гастроэнтерологами и врачей эндоскопической диагностики.

1.3 Современные представления об этиологии и патогенезе хронических эрозий желудка

Вопросы об этиологии, патогенезе и причинах хронизации эрозий желудка остаются до настоящего времени открытыми. Существует множество теорий, выработанных в ходе научных исследований, которые объясняют развитие хронических эрозий СОЖ: контаминация Нр, расстройства микроциркуляции, ацидопептическая агрессия, стрессовые факторы, прием НПВС, нарушение процессов регенерации и т.д. [3, 7, 10, 27, 33, 65, 104, 135, 197].

В этиологии и патогенезе эрозий гастродуоденальной зоны большое значение придается ряду эндогенных и экзогенных факторов, в частности

аспирину, этанолу, Нр-инфекции, ацидопептической агрессии, токсикохимическим воздействиям, активности процессов перекисного окисления липидов, нарушениям кровотока и микроциркуляции в СОЖ, местным иммунным нарушениям, а также стрессу, в том числе психоэмоциональному, общим инфекциям и интоксикациям и др. [34, 69, 109, 120, 145, 177, 179, 181].

Важная роль в развитии хронических эрозий желудка отводится контаминации СОЖ Нр [3, 5, 6, 69, 100, 126, 164, 169]. В ряде исследований выявлено, что Нр инфицирует СОЖ при хронических эрозиях желудка в 90% [13, 59] и даже в 100% случаев [60, 80]. Характерной особенностью Нр-ассоциированных гастритов является преимущественное или изолированное поражение антрального отдела, что связано с особенностями адгезии Нр [148], причем и хронические эрозии желудка встречаются в основном в антральном отделе [67, 131]. Среди факторов вирулентности у Нр выявлен ряд агрессивных БАВ, которые оказывают разрушающее действие на клетки мишени, а также защищают бактериальную клетку [40, 76, 83, 136, 143, 195]. Каталаза, вырабатываемая Нр, препятствует перевариванию бактерии в желудке. Аммиак непосредственно цитотоксически влияет на G-клетки, косвенно стимулирует секрецию соляной кислоты и гастрина [119, 143, 158]. Нр обладают фосфолипазной активностью: фосфолипаза А2 снижает гидрофобность апикальной мембраны эпителия антрального отдела СОЖ, а фосфолипаза С обладает гемолитической активностью [178]. Также установлено, что Нр инициирует нейтрофильную инфильтрацию в СОЖ антрального отдела. Интерлейкин-8, выделяемый эпителием СОЖ после адгезии с бактерией, вызывает хемотаксис, хемокинез, агрегацию и высвобождение лизосомальных ферментов из нейтрофилов [122, 170]. Активированные нейтрофилы повреждают межклеточные, плотные контакты и непосредственно сам эпителий СОЖ в результате воздействия на него ферментов и свободных радикалов [28, 126]. Нр способна влиять на

пролиферацию эпителия СОЖ путем стимуляции лимфоцитов к выработке соответствующих цитокинов [3, 126, 146].

В последние годы доказана этиологическая роль Нр в развитии хронического Нр-ассоциированного гастрита, но существует диссоциация между частотой инфицированности Нр и числом больных хроническим гастритом [35, 49, 124, 149]. Возможность колонизации данным микроорганизмом СОЖ без развития воспалительного процесса создает предпосылки к поиску новых факторов вирулентности Нр и колонизационной резистентности индивидуума [24, 98, 111].

Многообразие проявлений Нр инфекции позволяет рассматривать Нр-ассоциированный гастрит как результат взаимодействия организма хозяина (фенотип, генотип, состояние иммунитета) и микроорганизма (факторы патогенности и вирулентности) [52, 84, 184, 192].

В последние десятилетия появляется все больше работ об участии в патогенезе хронического гастрита различной микрофлоры. Выявлена высокая частота (84%) контаминации СОЖ вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом папилломы человека, дрожжеподобными грибами рода *Candida*, гастродуоденальными штаммами бактерий (стрептококки, гемолитические микрококки, неклостридиальные анаэробы, бациллы), *Chlamidia trachomatis* [70, 115, 153, 160, 163]. Изучение роли вирусно-бактериологических ассоциаций у больных с хроническими эрозиями антрального отдела желудка, проведенное единичными авторами [78, 161], показало наличие смешанной флоры у 84,4% больных с рецидивирующим течением хронических эрозий желудка [37].

В последние годы все больше внимания исследователями уделяется нарушениям микроциркуляции в патогенезе хронических эрозий СОЖ [49, 67, 152, 159, 171]. У больных с множественными и рецидивирующими хроническими эрозиями СОЖ обнаружены более выраженные нарушения микроциркуляторного русла, особенно в антральном отделе желудка [54, 112]. Последние проявлялись сужением артериол, повышением

проницаемости капилляров, интерстициальным отеком, развитием артериовенозных шунтов, периваскулярным склерозом и геморрагиями, нарушением реологии крови: внутрисосудистой агрегацией тромбоцитов и эритроцитов, повышением вязкости, снижением оксигенации СОЖ; что отражает важную роль ишемии в патогенезе хронических эрозий СОЖ [7, 61, 67, 85, 101].

Роль ацидопептического фактора в развитии хронических эрозий СОЖ однозначно не установлена. Считается, что наличие соляной кислоты является обязательным условием хронизации эрозий желудка [10, 12, 16]. По данным некоторых исследователей [42, 45, 67] хронические эрозии СОЖ чаще выявляются на фоне высоких показателей желудочной секреции. Этим фактам противоречат результаты других исследований, в которых отсутствовала выраженная гиперацидность и преобладали нормо- и гипоацидные состояния при хронических эрозиях СОЖ [5, 99, 108, 109]. Некоторыми авторами установлено, что у пациентов с хроническими эрозиями СОЖ нет преобладающего типа нарушений желудочного кислотообразования, и кислотность желудочного сока не является основополагающим фактором в этиологии и хронизации эрозий желудка [10, 54, 89, 129].

У больных с хроническими эрозиями СОЖ выявляются нарушения моторной функции желудка и ДПК, приводящие к снижению замыкательной функции привратника, ДГР, повышению содержания желчных кислот в желудочном соке [15, 68, 76, 85, 190]. У большинства больных наблюдаемый ДГР приводит к нарушению агрессивно-протективных свойств СОЖ путем изменения внутрижелудочного рН. Под влиянием желчных кислот и лизолецитина, образующегося в результате дуоденального гидролиза лецитина и желчи панкреатической фосфолипазой А, происходит разрушение липидных и полимерных структур слизистого геля, факторов неспецифической иммунной защиты, что приводит к морфологической перестройке СОЖ [20, 75, 76, 87, 182].

На сегодняшний день изучены многочисленные звенья патогенеза эрозивных поражений желудка, включающие кислотно-пептическую агрессию, рефлюкс желчных кислот, расстройства вегетативной нервной системы, нейрогуморальные изменения, нарушение микроциркуляции и местного иммунитета СОЖ, персистенция микрофлоры в слизистой оболочке желудка, в т.ч. контаминация ее Нр, прием больными НПВС и алкоголя, угнетающих синтез эндогенных простагландинов [10, 11, 19, 26, 33, 49, 69, 86, 104, 109, 156, 185]. Однако еще не достаточно четко определены основополагающие факторы возникновения и персистенции хронических эрозий антрального отдела желудка и не обозначены группы риска по формированию данных патологических образований. Известно, что хронические эрозии антрального отдела желудка нередко сочетаются с другими заболеваниями органов пищеварения. Однако особенности клинического течения хронических эрозий желудка, как в случаях самостоятельной их персистенции, так и в сочетании с другими заболеваниями, еще не изучены.

1.4 Особенности клинико-эндоскопической картины и морфологии при гастрите с хроническими эрозиями

Особенности клиники у больных с эрозиями СОЖ, в том числе и при контаминации Нр изучались многими авторами [69, 76, 109], однако единое мнение по этому вопросу отсутствует. Я.С. Циммерман и соавторы считают, что использовать клиническую симптоматику с диагностической целью в отношении эрозивного гастрита невозможно [108, 109, 142].

Клиническая картина хронического гастрита с хроническими эрозиями напрямую зависит от типа эрозий и возраста пациентов. Так, у лиц молодого возраста без выраженной сопутствующей патологии заболевание может не иметь четкого клинического симптомокомплекса, а в 30-70% случаев может протекать без каких-либо клинических проявлений. Наблюдаемые симптомы

неспецифичны, в основном регистрируются изжога (31%), отрыжка (25%), реже – боли в эпигастрии натошак (9%). В старшем возрасте диспепсический и болевой синдромы выражены ярче и более специфичны. Длительная отрыжка и изжога выявляются у 75% пациентов, часто наблюдается тяжесть в эпигастрии [27, 69].

Хронические эрозии также называют полными, оспенноподобными или вариолоформными, т.к. они внешне напоминают изменения кожи при натуральной оспе [26, 155]. Эндоскопически хронические эрозии делят на зрелые и незрелые по состоянию поверхностного эпителия. К незрелым эрозиям относят те, у которых на вершине имеется лишь венчик гиперемии. Зрелыми считаются эрозии при наличии признаков десквамации и некроза поверхностного эпителия [27]. Однако полноценное суждение о характере эрозий можно вынести лишь на основании гистологического исследования, с чем согласно подавляющее число авторов [5, 18, 27, 96, 108].

При гистологическом изучении незрелые эрозии соответствуют гиперпластическим эрозиям с фовеолярной и регенераторной гиперплазией, в случае диагностики их у лиц молодого возраста в 30% происходит обратное развитие в результате эпителизации и купирования отека СОЖ, длительность заболевания обычно не превышает 2-3 месяцев [5, 25, 76, 167].

Вторичные хронические эрозии у лиц среднего и старшего возраста расцениваются многими авторами как эквивалент синдрома генерализованных циркуляторно-гипоксических нарушений на фоне выраженной сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др. Гистологически такие эрозии соответствуют фиброзно-фибриноидным эрозиям с развитием фиброза тканей и выраженного продуктивного воспаления СОЖ, длительность заболевания составляет 6 месяцев и более, а спонтанная инволюция практически не наблюдается [5, 27, 32, 44, 67, 95, 105].

В большинстве случаев хронические эрозии по глубине дефекта СОЖ не отличаются от острых, не выходят за пределы собственной мышечной

пластинки слизистой [5, 27]. Они разрушают часть валиков, реже доходят до устьев ямок, дном их обычно служат железы и значительно реже — мышечная пластинка СОЖ [5]. Отличительной морфологической особенностью хронических эрозий является наличие коагуляционного некроза, который напоминает фибриноидный некроз, выявляемый в дне хронических язв желудка. Однако у хронических эрозий не определяются характерные для язв фиброз краев и значительное количество некротических отложений в дне дефекта [5, 168, 184]. В морфологическом субстрате полных эрозий фибриноидный некроз существует длительно, причем он не выявляется фагоцитами, в области дна определяется грануляционная ткань, а в краевых отделах дистрофические и атрофические изменения эпителия желез [108]. Обычно нижняя граница зоны некроза расположена параллельно СОЖ, но иногда некроз принимает форму треугольника, обращенного в сторону просвета желудка. Под участком фибриноидного некроза воспалительная инфильтрация СОЖ обычно такая же, как и в окружающих зону некроза тканях, однако в непосредственной близости от эрозий определяется «дистантная» инфильтрация СОЖ большим количеством нейтрофильных, а иногда и эозинофильных полиморфно-ядерных лейкоцитов, расположенных вокруг ямок и проникающих в ямочный эпителий. Вокруг таких эрозий имеются гиперплазированные, удлинённые и извитые желудочные ямки [5].

При попытках комплексного прижизненного изучения хронических эрозий желудка на основании данных визуального осмотра СОЖ при ФГДС и гистологического исследования материала прицельных биопсий возникли трудности с морфологической верификацией эрозивных поражений, поскольку при проведении множественных прицельных биопсий лишь в 1/3 случаев в исследуемом материале имелись все признаки, морфологически характеризующие хронические эрозии (фибриноидный некроз собственной пластинки СОЖ в дне хронической эрозии, выраженная гиперплазия пилорических желез, интенсивная смешанная полиморфно-клеточная

инфильтрация слизистой оболочки, наличие высокопризматического эпителия краевой зоны, хорошо выраженная сеть подэпителиальных сосудов, гиперплазия или интактность мышечной пластинки) [5, 38]. Одна часть авторов считает обязательным гистологическим критерием хронических эрозий наличие грануляционной ткани в дне дефекта [5, 155], другая относит к хроническим эрозиям и при отсутствии пролиферации соединительной ткани в них [73, 167].

Существует вероятность ошибки при дифференциальной диагностике эрозивных поражений с другой очаговой патологией желудка. При этом часто диагностические трудности отмечаются при дифференциальной диагностике с полипами, небольшими язвами [9, 172, 178, 189].

Имеются в литературе сообщения о том, что хронические эрозии макроскопически не отличаются от эрозивной формы рака желудка, и только гистологическое исследование позволяет их дифференцировать [9, 29, 48, 51, 72, 82, 96, 154]. Доказана гипотеза о возможности трансформации длительно существующих хронических эрозий в полипы, в дальнейшем не исключается их малигнизация [1, 47, 71, 109, 125, 127, 147, 176].

Таким образом, возникает необходимость пересмотра диагностической программы при хронических эрозиях желудка с обязательным эндоскопическим контролем и гистологическими исследованиями биоптатов.

Существует теория о связи хронических эрозий и кишечной метаплазии, развивающейся на фоне атрофии СОЖ [74, 96], другая часть исследователей рассматривает хронические эрозии как исход дисрегенераторного процесса – кишечной метаплазии [125, 147, 189]. Полная кишечная метаплазия выявляется значительно чаще неполной, предполагается развитие неполной кишечной метаплазии из полной [123]. Неполную кишечную метаплазию находят у 11% больных с доброкачественными заболеваниями желудка. В то же время при раке желудка она наблюдается у 94% больных. Это позволяет причислить ее к предраковым изменениям [5, 8, 114, 132]. Имеется несколько мнений об

исходах кишечной метаплазии. Одни авторы считают, что развитие кишечной метаплазии завершает дисплазия [3, 43], другие говорят об обратном развитии с восстановлением СОЖ [29, 72, 167].

1.5 Традиционная фармакотерапия гастрита с хроническими эрозиями и аспекты применения эндоскопических лечебных манипуляций

Одной из наиболее важных и сложных проблем является лечение эрозий, прежде всего хронических. Это объясняется многообразием этиологических факторов гастродуоденальных эрозий и неоднородностью их патогенеза. Большинство авторов рекомендует комплексное лечение эрозий с воздействием на различные звенья их патогенеза и устранением влияния неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов. На это направлена ликвидация Нр-инфекции, кислотно-пепсической агрессии, нарушения микроциркуляции в СОЖ, токсико-химических воздействий, стрессов, интоксикаций, процессов перекисного окисления липидов [67, 109, 116, 130, 150].

В лечении гастрита с хроническими эрозиями нужно учитывать то, что у большинства больных его обострение совпадает с декомпенсацией сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, других органов ЖКТ, что является причиной госпитализации и требует терапии совместно с основным заболеванием.

При хронических эрозиях желудка, наблюдающихся на фоне повышенной кислотности желудочного сока и с преобладанием язвенноподобного синдрома в клинике, рекомендуется прием ИПП, таких как, омепразол, эзомепразол, пантопразол, рабепразол и др., а также антацидов (фосфалюгель, маалокс, гевискон и др.) в дозах, адекватных кислотонейтрализующей активности препарата [27, 41, 68].

В последние годы, учитывая частое обнаружение в зоне эрозий *Нр* - инфекции, рекомендуют лечение эрозий антихеликобактерными средствами [36, 53, 140, 162, 173, 174, 194]. Согласно IV Маастрихтскому соглашению эрадикационная терапия делится на 2 линии. В качестве терапии 1й линии рекомендована схема лечения с включением ИПП, амоксициллина и кларитромицина либо метронидазола длительностью 14 дней. Пролонгирование терапии с 7 до 14 дней позволяет увеличить уровень эрадикации на 5%. Использование данной схемы оправдано в регионах, где резистентность штаммов *Нр* к кларитромицину не более 15-20%, метронидазолу – 40%. При высоком уровне резистентности к кларитромицину и неэффективности терапии 1й линии используется квадротерапия на основе препаратов висмута, включающая ИПП, метронидазол, тетрациклин, ВТД. Также в качестве терапии 2й линии назначается трехкомпонентная схема с левофлоксацином: ИПП, левофлоксацин, амоксициллин. После неудачи терапии второй линии назначение лечения должно определяться после тестирования чувствительности к антибактериальным препаратам [39, 57, 63, 68, 138, 144, 165, 166].

Большой интерес в терапии вызывает ВТД, который, помимо элиминации *Нр*, обладает противовоспалительным и цитопротективным действием, свойственным препаратам висмута. Бактерицидное действие ВТД связывают с выделяющимся из его молекулы свободным активным ионом висмута. Препарат способен на длительное время фиксироваться на СОЖ и благодаря тесному контакту с ней уничтожать *Нр* не только на наружной поверхности эпителиальных клеток, но и в глубине желудочных ямок. Вместе с тем ВТД, не обладая антисекреторным действием, способствует сохранению бактерицидной функции желудочного сока [2, 103, 64, 65]. ВТД действует в широких диапазонах рН (1,5—7,0), что позволяет использовать его в комбинации с многими антисекреторными средствами [23, 103, 191]. Одним из механизмов, определяющих гастропротективные свойства ВТД,

является уникальная способность стимулировать образование ПГ и их секрецию СОЖ [56, 64]. На фоне стимуляции синтеза эндогенных ПГ возрастает секреция бикарбонатов и слизи, что еще более усиливает защитный барьер СОЖ. Доказано, что ВТД способен связываться с эпидермальными факторами роста, защищая их от разрушения пепсином независимо от рН среды. Этот механизм потенцирует накопление эпидермального фактора роста в области язв и эрозий, что в конечном итоге ускоряет реэпителизацию и регенерацию СОЖ [64, 92]. Включение ВТД в схемы эрадикационной терапии повышает уровень эрадикации, обеспечивает более быстрое и полное наступление клинико-эндоскопической ремиссии гастрита с хроническими эрозиями [23, 64, 102].

К настоящему времени накоплен значительный клинический опыт по применению антибактериальных препаратов для лечения Нр – инфекции: полусинтетические пенициллины, макролиды, тетрациклины, фторхинолоны и др., однако элиминация Нр - инфекции в ряде случаев не приводит к полной и стойкой эпителизации эрозий [103, 128, 141].

Частое выявление моторно-эвакуаторных нарушений гастродуоденальной зоны у больных с хроническими эрозиями желудка, в том числе ДГР, предполагает назначение препаратов с прокинетическим действием (итоприда гидрохлорид, домперидон, метоклопромид) [29, 55, 72, 108].

Доказана клиническая эффективность синтетических простагландинов (энпростила и мизопростола) в лечении эрозий гастродуоденальной зоны, улучшающих кровоток и микроциркуляцию СОЖ, стимулирующих обновление слизисто-бикарбонатного барьера желудка и регенерацию поверхностного эпителия [50, 66, 81, 113, 117]. В некоторых исследованиях встречаются рекомендации о добавлении в программу терапии больных с эрозиями желудка иммунокорректоров — Т-активина, левамизола и нуклеината натрия, беталеикина (человеческого рекомбинантного интерлейкина), препарата «галавит» [67, 69].

Некоторые авторы рекомендуют включение в схему комплексного лечения больных с рецидивированием хронических эрозий β -каротиноиды (веторон), аевит, аскорбиновую кислоту для коррекции нарушений в системе антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов [69].

У больных с эрозиями желудка и ДПК с изменениями психологического статуса по уровню личностной и реактивной тревожности предложено включение в схему терапии препаратов с вегетокорректирующим эффектом. Применение грандаксина и просульпина в составе комплексной терапии является эффективным у больных с эрозивными гастритами и дуоденитами, имеющими высокий уровень тревоги, нарушение деятельности вегетативной нервной системы преобладанием парасимпатического тонуса, нарушением вегетативного обеспечения и вегетативной реактивности, а также функциональные нарушения органов гастродуоденальной зоны, сопровождающиеся ДГР [10, 104].

Учитывая, что в последние годы внедрены новые группы высокоэффективных фармакологических препаратов с различным механизмом действия, все чаще ряд авторов высказывают мнение о необходимости дифференцированного лечения с включением методов местного воздействия на эрозии [17, 31, 77, 90].

При неэффективности медикаментозной терапии хронического гастрита с эрозиями применяются эндоскопические методы местного лечения. Известен способ лечения хронических эрозий желудка путем обкалывания эрозий лейкомассой, вводимой по 5 - 10 мл через неделю, предварительно облученной ультрафиолетовыми лучами крови, с последующей реинфузией по 2-3 сеанса с интервалом 4 - 7 дней до наступления эпителизации эрозий [85, 86].

Муравьев В.Ю. и соавт. предлагают при обнаружении в биоптатах СОЖ одиночных эрозий желудка кишечной метаплазии, дисплазии I-III степени, хронического воспаления различной степени тяжести проводить

резекцию СОЖ с помощью петлевой диатермокоагуляции и лазерного воздействия с предварительным введением в подслизистый слой раствора новокаина [77].

При единичных хронических эрозиях слизистой желудка и ДПК при наличии Нр инфекции предложено использовать интрагастральное введение через эндоскоп масла «Озонид», а при множественных эрозиях - интрагастральное лимфотропное введение озонированного изотонического раствора натрия хлорида с концентрацией озона 5 мг/л. Озонотерапия способствует эпителизации хронических эрозий в сроки 10 ± 2 дней. Однако в дальнейшем наблюдалось рецидивирование заболевания [Галаева Е.В. 2002].

Предложен способ эндоскопической аспирационной мукоэктомии, позволяющий радикально удалить патологический очаг (хроническую эрозию желудка) с последующей медикаментозной терапией [31, 90].

На сегодняшний день изучены многочисленные звенья патогенеза эрозивных поражений желудка, однако еще не достаточно четко определены основополагающие факторы возникновения и персистирования хронических эрозий антрального отдела желудка и не обозначены группы риска по формированию данных патологических образований. Возникает необходимость пересмотра диагностической программы при хронических эрозиях желудка с обязательным эндоскопическим контролем и гистологическими исследованиями биоптатов.

Основная сложность медикаментозной терапии гастрита с хроническими эрозиями заключается в возникновении «замкнутого» круга. С одной стороны, повышение факторов агрессии (гиперацидность, Нр, ДГР, гипергастринемия) приводит к формированию воспаления и дефектов СОЖ, которые, в свою очередь, нарушают двигательную активность гастродуоденального комплекса (снижение клиренса, ослабление перистальтики, усиление ДГР). Задержка эвакуации желудочного содержимого и заброс желчи поддерживают воспалительные изменения в

желудке, возникают процессы дисрегенерации СОЖ, ухудшающие текущий воспалительный процесс.

Вместе с тем, в последние годы в связи с внедрением новых групп высокоэффективных фармакологических средств с различным механизмом действия, все чаще высказывается мнение о большей целесообразности дифференцированного лечения с включением методов местного воздействия на эрозии.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что, несмотря на определенные успехи в изучении гастродуоденальных эрозий, до сих пор остается немало нерешенных вопросов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных гастритом с наличием хронических эрозий в антральном отделе и клиническая оценка пациентов

Работа выполнена на базе БУЗ УР «ГКБ№2 МЗ УР» и ООО «Медсервис» в г. Ижевске в 2009 – 2014 гг.

Результаты получены в ходе проспективного клинического наблюдения за 146 пациентами, страдающих гастритом, не ассоциированным с Нр, с наличием хронических эрозий антрального отдела желудка. Объем выборки определен по формуле Л.Закса (1976г.):

$$n = \frac{N}{1 + \Delta^2 N}$$

где n – численность выборочной совокупности,

N – численность генеральной совокупности,

Δ – предельно допустимая ошибка.

Обследование пациентов осуществлено согласно международным этическим требованиям ВОЗ (правил GCP – Good Clinical Practice) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях. Исследования проведены на основе информированного согласия пациентов (п. 4.6.1 приказа №163- ОСТ 91500.140001-2002 МЗ РФ) с соблюдением принципов биомедицинской этики. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены на заседании этического комитета ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия».

Среди пациентов преобладали женщины — 102 человека (69,9%), средний возраст $58,7 \pm 4,1$ лет, мужчины составили 44 человек (30,1%), средний возраст $44,3 \pm 2,2$ года. Большинство пациентов (78,8%) являлись

лицами трудоспособного возраста. Средняя длительность заболевания составила $5,1 \pm 1,2$ года.

Среди обследованных пациентов курили 3,9% женщин и 25% мужчин, около 2/3 из них курили более 10 сигарет в день со стажем курения больше 10 лет. Злоупотребляли алкоголем 16 человек (11%).

Пациенты включались в исследование при наличии всех следующих критериев:

1. Хронический гастрит с хроническими эрозиями антрального отдела желудка, характеризующийся длительным (3 года и более) часто рецидивирующим (не менее 2 раз в год) течением, не ассоциированным с Нр, либо после успешной эрадикации, с ранее установленным диагнозом;
2. Возраст не старше 69 лет;
3. Отсутствие сопутствующих заболеваний: язвенной болезни желудка, острого гастрита с эрозиями, эрозивного бульбита и эрозивного рефлюкс-эзофагита;
4. Подписанная форма информированного согласия.

Пациенты исключались из исследования при обнаружении одного и более следующих критериев:

1. Наличие тяжелых соматических заболеваний: сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность II-III кл, патология свертывающей системы крови, хронические болезни печени с гепатоцеллюлярной недостаточностью 2кл и выше по Чайлд-Пью;

2. Выраженные обострения заболеваний ЖКТ: хронические панкреатит, колит, эзофагит, холецистит, гепатит и др.,
3. Злокачественные новообразования любой локализации,
4. Оперативные вмешательства на желудке,
5. Возраст пациента более 70 лет,
6. Отказ пациента от участия в исследовании.

Клиническая оценка пациентов

При клиническом обследовании больных большое внимание отводилось сбору анамнеза и предъявляемым жалобам. Всех пациентов целенаправленно расспрашивали о наличии диспепсических симптомов, таких как боли, тяжесть, дискомфорт в верхних отделах живота и их связи с приемом пищи; чувство раннего насыщения при приеме пищи, горечь во рту, тошнота, изжога. Обращалось внимание на давность появления жалоб, частоту рецидивирования, проводимое ранее обследование и лечение. При объективном исследовании пациентов оценивались болезненность при пальпации живота, наличие симптома Менделя.

Длительность заболевания по данным анамнеза варьировала от 3 до 17 лет. Число рецидивов гастрита с хроническими эрозиями у больных было различным – от 3 до 6 в год. Причины рецидивов заболевания большинство больных связывало с психоэмоциональным стрессом (43,8%), реже с погрешностями в диете (34,9%) и физическим напряжением (17,8%).

В процессе обследования обращали внимание на наличие сопутствующих заболеваний. У 81,5% пациентов наряду с гастритом с хроническими эрозиями были выявлены: хронический дуоденит (45,2%), ЖКБ (19,7%), хронический некалькулезный холецистит (14,4%), артериальная гипертония (21,2%), реже диагностировались неэрозивная ГЭРБ (13%), хронический панкреатит (11,6%), синдром раздраженного кишечника (10,3%).

2.2 Лабораторно-инструментальные методы исследования

2.2.1 Общеклинические анализы

Общеклинические анализы крови, мочи и кала выполнялись по стандартным методикам. Биохимическое исследование крови характеризовало функциональное состояние печени, почек, поджелудочной железы и включало определение АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, общего билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, амилазы. Исследование свертывающей системы крови включало в себя исследование времени свертывания и кровотечения, АЧТВ, МНО, ПТИ. Определяли содержание эластазы в кале.

2.2.2 Эзофагофиброгастродуоденоскопия

Для верификации диагноза и оценки патологического процесса всем пациентам производилось эндоскопическое исследование органов гастродуоденального комплекса гибким фиброгастродуоденоскопом "Olympus" GIF-XQ30 (Япония) либо Fujinon FG-1Z (Япония) с прицельной биопсией из выявленных эрозий (при их множественности из наиболее выступающих в просвет), а также фрагментов окружающей их слизистой биопсийными щипцами "Olympus" FD-1L-1.

Плановая ФГДС проводилась утром натощак, перед процедурой выполнялось орошение ротоглотки 10% раствором лидокаина. При непереносимости местных анестетиков премедикация не проводилась. Исследование выполняли в положении больного лежа на левом боку на кушетке. После введения гастроскопа и его прохождения через пищевод приступали к осмотру желудка, который проводили в определенной

последовательности. Сначала исследовали кардиальный и субкардиальный отделы. Перемещали гастроскоп в область тела желудка, осматривали малую кривизну с прилегающими к ней передней и задней стенками. Подавая через эндоскоп небольшие порции воздуха, оценивали состояние большой кривизны желудка и его дна. Проводя гастроскоп в каудальном направлении, осматривали угол желудка, имеющий вид нависающей поперечной складки, антральный отдел и, наконец, привратник, представленный в открытом состоянии отверстием овальной звездчатой или неправильной формы с утолщенными в виде валиков краями. Продвигая гастроскоп дальше и одновременно нагнетая воздух, попадали в луковицу ДПК, имеющую вид полости в форме ампулы или короткой трубки. Для осмотра постбульбарного отдела ДПК сгибали дистальный конец аппарата вниз и кзади, поворачивали вокруг оси на 90 градусов до появления просвета кишки. На медиальной стенке нисходящего отдела кишки осматривали большой дуоденальный сосочек. При выведении гастроскопа повторно осматривали различные отделы ДПК, желудка и пищевода.

При выполнении ФГДС оценивались количество содержимого в желудке и его характер (слизь, желчь, кровь и др.), характер и площадь участков отека и гиперемии в антральном отделе, теле и своде желудка, цвет слизистой оболочки в различных отделах; рельеф слизистой – сглаженность или гипертрофия складок; характер сосудистого рисунка – его выраженность либо нечёткость; наличие или отсутствие деформации желудка и ДПК, выраженность перистальтики, наличие двигательных нарушений (гастроэзофагеальный рефлюкс, ДГР, нарушение эвакуации); локализация, количество и диаметр хронических эрозий, другие характерные признаки (высота протрузии).

Нормой считалось состояние при наличии однородно розовой слизистой оболочки без структурных дефектов и отечности; отсутствии изменений просвета, характера рельефа, содержимого и перистальтики осматриваемых органов.

Термину поверхностный гастрит соответствовали следующие эндоскопические данные: гиперемия СОЖ, может быть очаговой, ограниченной или диффузной, в сочетании с её усиленной васкуляризацией; выраженный блеск СОЖ, нечёткий сосудистый рисунок, гиперпродукция слизи, наложения фибрина в бороздках между желудочными полями [30].

При атрофическом гастрите эндоскопически выявлялись сглаженность рельефа и истончение СОЖ, усиление сосудистого рисунка; СОЖ тусклая, бледная, серовато-белого или серого цвета; сглаженность складок тем выраженнее, чем больше атрофия [30].

Тип гастрита обязательно подтверждался гистологическим исследованием биопсийного материала, взятого при эндоскопическом исследовании желудка: проводили прицельную биопсию СОЖ из антрального (не менее 2-х биоптатов на 2-3 см от привратника по большой и малой кривизне) и фундального (не менее 2 биоптатов по большой, малой кривизне и области угла желудка) отделов желудка.

К хроническим эрозиям относили такие образования СОЖ, которые соответствуют общепринятым эндоскопическим и морфологическим критериям, и существуют, не подвергаясь обратному развитию, 30 дней и более при коротких интервалах между повторными ФГДС, либо исчезают и появляются вновь на протяжении длительного срока наблюдения за больными при ежегодных эндоскопических исследованиях. Хронические эрозии эндоскопически выглядят как возвышающиеся над уровнем слизистой образования с пупковидными вдавлениями на вершинах, заполненными фибрином или солянокислым гематином. Число их колеблется от 1 до 15, размеры — от 3 до 10 мм. Расположены образования, как правило, в виде цепочек в антральном отделе желудка (82% наблюдений) [5, 25]. В период ремиссии на вершинах эрозий вместо пупковидных вдавлений может иметься лишь венчик гиперемии. ФГДС позволяет различать зрелые и незрелые хронические эрозии. К незрелым эрозиям относят те, у которых на

вершине имеется лишь венчик гиперемии. Зрелыми считаются эрозии при наличии признаков десквамации и некроза.

2.2.3 Хромогастроскопия

У больных хроническим гастритом с хроническими эрозиями для контрастирования рельефа СОЖ и окрашивания очагов кишечной метаплазии и злокачественных образований в применялся способ прямой хромогастроскопии с метиленовым синим. Во время ФГДС после визуальной оценки на слизистую желудка в выбранной локализации через распылительный катетер наносили 0,25% раствор метиленового синего. Нанесение может быть прицельным и тотальным. Краситель, покрывающий поверхность СОЖ, делает ее рельефной или избирательно окрашивает отдельные ее участки.

Хромогастроскопия дает положительные результаты, если краситель контактирует с тканью опухоли. Синее окрашивание при использовании метиленового синего можно объяснить тем, что при раке происходит диффузия красителя через мембрану пораженной клетки, при кишечной метаплазии – абсорбция красителя эпителием.

Отрицательные результаты могут быть получены при подслизистом расположении опухоли и при cancer in situ.

2.2.4 Определение внутрижелудочной рН метрии

Исследование кислотообразующей функции желудка у больных хроническим гастритом с хроническими эрозиями проводилось методом интрагастральной топографической рН-метрии [79, 97]. Использовался ацидогастрометр АГМ-03 с измерительным сурьмяным электродом и

хлорсеребряным электродом сравнения производства ГНПП "Исток-система" (г. Фрязино, 2006г.). Топографическая рН-метрия производилась во время ФГДС после предварительной установки рН-метрического зонда в биопсийный канал эндоскопа до начала терапии, на 30й день терапии, также через 6 и 12 месяцев наблюдений. Измерения осуществлялись в своде, теле и антральном отделе желудка по большой и малой кривизне, в препилорическом отделе желудка.

У больных хроническим гастритом с хроническими эрозиями выделяли следующие уровни кислотообразования (по показаниям электрода, расположенного в теле желудка) [25]:

- рН 5,0-7,0 – анацидность
- рН 2,2-4,9 – гипоацидность
- рН 1,8-2,1 – нормаацидность
- рН 1,5-1,7 – гиперацидность умеренная
- рН 0,9-1,4 – гиперацидность выраженная

2.2.5 Определение инфицированности *Helicobacter pylori*

Для экспресс диагностики Нр - инфекции у больных хроническим гастритом с хроническим гастритом применялась тест система ХЕЛПИЛ® (планшеты фирмы АМА, г.Санкт-Петербург), представляющая собой диск диаметром 6 мм, зафиксированный на полимерной подложке и герметично защищенный пластиковым язычком. В основе действия тест-системы ХЕЛПИЛ® лежит биохимический метод определения бактерии Нр по активности фермента уреазы. Нативный биоптат помещается на индикаторный диск тест-системы. Появление пятна синего цвета в течение трех минут свидетельствует о высокой уреазной активности биоптата. Из всех возможных уреазопродукторов именно Нр обладает такой уреазной активностью, которая за несколько минут приводит к изменению цвета

индикаторного диска. Чувствительность тест-системы ХЕЛПИЛ® составляет 93-95%, специфичность 92-94%.

Для неинвазивной экспресс-диагностики Нр-инфекции использовали тест-систему ХЕЛИК® с цифровым аппаратом (фирма АМА, г.Санкт-Петербург). Диагностика Нр осуществляется по составу выдыхаемого воздуха, в качестве нагрузки пациент принимает раствор 0,5 г карбамида фармацевтической степени чистоты и нормального изотопного состава, далее автоматически производится отбор воздуха из ротовой полости в течение 9 минут. После окончания исследования результат появляется на дисплее в виде графика-гистограммы и цифровых значений.

Подтверждение результатов инфицированности Нр осуществлялось методом ИФА для выявления антител к Нр – иммуноглобулинов класса А, М, G (ЗАО "ЭКОлаб", г. Электрогорск).

2.2.6 Морфологическое исследование биоптатов слизистой желудка у больных гастритом с хроническими эрозиями

У больных гастритом с хроническими эрозиями при ФГДС прицельно брали 2-3 биоптата из участков СОЖ антрального отдела, визуально характеризующихся как хронические эрозии. Также биоптаты забирались из фундального и антрального отделов желудка, 2-3 фрагмента при предположении о наличии хронического гастрита и 2 – в случае визуально неизменной слизистой. Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина по Лилли в течение 12 часов, затем проводили в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Депарафинизированные серийные срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа (ШИК-реакция) для обзорной и морфометрической оценки препаратов. Волокнистые структуры,

включающие коллагеновые, эластические и ретикулярные волокна выявляли после окраски препаратов по Ван-Гизону.

Для оценки морфологических изменений СОЖ использовали визуально-аналоговую шкалу [132]. Учитывали топографию изменений, активность и степень воспаления и дистрофии, наличие кишечной метаплазии и атрофии, лимфоидных фолликулов, участков фиброза, степень обсемененности СОЖ Нр. Состояние стромы слизистой оболочки оценивали по объемному содержанию нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, лимфоцитов, плазматических клеток.

Морфологическое изучение СОЖ проводилось на диагностическом этапе, на 30 день терапии, через 6 и 12 месяцев наблюдений за больными (врач высшей категории, заместитель начальника по медицинским вопросам БУЗ УР «Республиканское патологоанатомическое бюро МЗ УР» Чернов А.Н.).

2.2.7 Ультразвуковое исследование брюшной полости

Всем пациентам до исследования выполнялось УЗИ органов брюшной полости для выявления сопутствующей патологии аппаратами Aloka SSD 2000 (Япония) и General Electric Vivid 7 (США).

2.3 Варианты терапии больных гастритом с хроническими эрозиями

Наблюдаемые больные были разделены на группы наблюдения и сравнения по 73 человека в каждой. Сравнимые группы были сопоставимы по полу и возрасту. В группе наблюдения было 68,5% женщин, средний возраст $45,8 \pm 2,5$ года (диапазон – от 21 до 68 лет); в группе

сравнения женщины составили 71,2%, средний возраст $42,8 \pm 1,9$ лет (диапазон – от 18 до 65 лет).

Больным гастритом с хроническими эрозиями в группе наблюдения амбулаторно было проведено комплексное лечение, включающее эндоскопическую электрокоагуляцию участка слизистой, пораженной хронической эрозией, с последующей медикаментозной терапией. Электрокоагуляция СОЖ в области хронических эрозий производилась монополярным коагулирующим электродом "Olympus" (Япония) однократно при единичных эрозиях, при множественных - осуществлялась в несколько этапов через 2-3 дня. Пациенты принимали висмута трикалия дицитрат 240мгх2р в день натощак до полного заживления ятрогенных дефектов слизистой, но не более 4 недель; прокинетики (итоприда гидрохлорид 50мгх3р в день за 30мин до еды) 4 недели; омепразол 20мг х2р в день натощак в течение 10 дней и далее по 20мг утром натощак при гиперацидности слизистой желудка в течение 3х недель; антациды (гевискон 10млх4р в день до еды) и ферменты (креон 10000 во время еды) по необходимости в течение 4х недель. Пациенты группы сравнения принимали только медикаментозную терапию: висмута трикалия дицитрат 240мгх2р до еды и итоприда гидрохлорид 50мгх3р в день за 30мин до еды 4 недели; омепразол 20мг х2р в день 7 дней, затем 20мг утром натощак при гиперацидности слизистой желудка в течение 3х недель; гевискон 10млх4р в день до еды - при изжоге, креон 10000 во время еды - при экзокринной недостаточности поджелудочной железы, в течение 4х недель.

Всем пациентам выполнялся эндоскопический мониторинг, включающий ФГДС с интрагастральной рН метрией, хромоскопией, биопсией слизистой желудка и хелик-тестом, методом кратного осмотра до начала терапии, на 10 и 30 дни лечения амбулаторно в эндоскопическом отделении БУЗ УР «ГКБ№2 МЗ УР» г. Ижевска (к.м.н., зав. отделением, врач высшей категории Кузнецов Е.П.), а также через 6 и 12 месяцев наблюдений.

2.4 Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ выполнялся согласно методикам, применяемым в медико-биологической статистике. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0, Microsoft Excel (2007). Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде $M \pm \sigma$. Для проверки значимости различий использовали t -критерий Стьюдента. Для показателей кислотообразующей функции желудка и интенсивности болевого синдрома, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана и межквартильный интервал (разница между 25-м и 75-м перцентилями). Достоверность различий количественных показателей оценивалась по непараметрическому критерию Манна-Уитни. За достоверные принимались различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Динамика клинической картины заболевания у больных гастритом с хроническими эрозиями

У больных гастритом с хроническими эрозиями в группах наблюдения и сравнения выраженных различий в клинической картине до начала терапии не было выявлено. Преобладали болевой синдром, чувство тяжести в эпигастрии, отрыжка, чувство раннего насыщения, тошнота, изжога, вздутие живота. Интенсивность болевого синдрома оценивалась в баллах: 0 баллов – отсутствие болевого синдрома; 1 балл – болевой синдром слабый, легко переносится, проходит без использования лекарственных препаратов; 2 балла – боль умеренная четко ощутимая, переносимая, купируется антацидами или спазмолитиками; 3 балла – боль сильная, труднопереносимая, купируется анальгетиками.

В группе наблюдения до начала проведения терапии (применение коагуляции хронических эрозий) болевой синдром отмечался у 68 (93,2%) пациентов: ноющие тупые боли в эпигастрии были у 49 пациентов (67,1%), острые у 11 (15,1%), ночные и тошачковые у 8 (11%). Показатель интенсивности болевого синдрома составил 2 [1-3] (медиана и межквартильный интервал) и достоверно не отличался от такового в группе сравнения (табл. 1). Чувство тяжести и переполнения желудка после приема пищи отмечалось у всех пациентов (n=73;100%), чувство раннего насыщения у 31 (42,5%), вздутие в эпигастральной области у 18 пациентов (24,7%). Отрыжка была у 29 (37%) пациентов, изжога у 15 (20,5%), горечь во рту у 9 (12,3%). Неустойчивый стул (склонность к запорам или поносам) отмечали 22 (30,1%) пациента. При объективном осмотре локальная болезненность в эпигастрии выявлялась у 21 (28,8%) пациента, положительный симптом Менделя определялся у 18 (24,7%).

В группе сравнения до начала проведения терапии (только

медикаментозная терапия) болевой синдром в эпигастральной области отмечался у 64 (87,6%) пациентов: ноющие тупые боли в эпигастрии были у 48 (65,6%) пациентов, острые боли у 9 (12,4%), ночные и тошачковые у 7 (9,6%). Показатель интенсивности болевого синдрома составил 2 [1-3] (медиана и межквартильный интервал) и достоверно не отличался от такового в группе наблюдения ($p=0,853$). Диспепсия выявлялась у 62 (84,9%) пациентов. Чувство тяжести и переполнения желудка после приема пищи отмечали 69 (94,5%) пациентов, чувство раннего насыщения 28 (38,3%), вздутие в эпигастральной области 20 (27,4%). Отрыжка была у 31 (42,5%) пациента, изжога у 19 (26%), горечь во рту у 7 (9,6%). Неустойчивый стул (склонность к запорам или поносам) отмечали 23 (31,5%) пациента. При объективном осмотре локальная болезненность в эпигастрии выявлялась у 19 (26%) пациентов, положительный симптом Менделя у 14 (19,2%).

На 10 день терапии при проведении контрольного осмотра у больных в группе наблюдения выявлена положительная динамика: достоверно снизилось количество больных с болевым синдромом, изжогой и горечью во рту. Болевой синдром отмечался у 59 (80,8%) пациентов ($p<0,05$): ноющие тупые боли в эпигастрии у 46 (63%) пациентов, острые у 8 (11%), ночные и тошачковые у 5 (6,8%). Показатель интенсивности болевого синдрома составил 1 [0-2] (медиана и межквартильный интервал). Диспепсия выявлена у 41 пациента (56,2%). Чувство тяжести и переполнения желудка после приема пищи отмечали 25 (34,2%) пациентов, чувство раннего насыщения 11 (15,1%), вздутие в эпигастральной области 8 (11%). Отрыжка была у 20 (27,4%) пациентов, изжога у 7 (9,6%) ($p<0,05$), горечь во рту у 6 (8,2%) ($p<0,05$). Неустойчивый стул (склонность к запорам или поносам) отмечали 10 (13,7%) пациентов. При объективном осмотре локальная болезненность в эпигастрии выявлялась у 18 (24,7%) пациентов, положительный симптом Менделя у 14 (19,2%).

В группе сравнения к 10 дню терапии болевой синдром в эпигастральной области отмечался у 51 (69,7%) пациента ($p<0,05$): ноющие

тупые боли в эпигастрии были у 42 (57,5%) пациентов, острые боли у 6 (8,2%), ночные и тошачковые у 3 (4,1%). Показатель интенсивности болевого синдрома составил 1 [0-1] (медиана и межквартильный интервал), как и в группе сравнения ($p=0,013$), но был достоверно меньше, чем до лечения ($p<0,05$). Диспепсия выявлялась у 33 (45,2%) пациентов. Чувство тяжести и переполнения желудка после приема пищи отмечался у 21 (28,8%) пациента, чувство раннего насыщения у 8 (11%), вздутие в эпигастральной области у 4 (5,5%). Отрыжка наблюдалась у 14 (19,2%) пациентов ($p<0,05$), изжога у 11 (15,1%) ($p<0,05$), горечь во рту у 4 (5,5%). Неустойчивый стул (склонность к запорам или поносам) отмечали 8 (11%) пациентов. При объективном осмотре локальная болезненность в эпигастрии выявлялась у 12 (16,4%) пациентов, положительный симптом Менделя у 9 (12,3%) ($p<0,05$).

Следующий контрольный осмотр проводился на 30 день терапии. В группе наблюдения (с применением коагуляции хронических эрозий) болевой синдром в эпигастрии отмечался лишь у 9 (12,3%) пациентов ($p<0,05$). Ноющие тупые боли в эпигастрии сохранялись у 8 (11%) пациентов, ночные и тошачковые у 1 (1,4%). Острых болей в эпигастрии не отмечалось. Показатель интенсивности болевого синдрома составлял 0,5 [0-1] (медиана и межквартильный интервал) и был достоверно меньше, чем до начала терапии внутри группы и на 30 день терапии в группе сравнения ($p=0,004$). Диспепсия выявлялась у 10 (13,7%) пациентов. Чувство тяжести и переполнения желудка после приема пищи отмечали 5 (6,8%) пациентов ($p<0,05$), чувство раннего насыщения 4 (5,5%), вздутие в эпигастральной области 1 (1,4%) ($p<0,05$). Отрыжка сохранялась у 6 (8,2%) пациентов ($p<0,05$), изжога у 4 (5,5%), горечь во рту у 2 (2,8%). Неустойчивый стул (склонность к запорам или поносам) отмечали 5 (6,8%) пациентов. При объективном осмотре локальная болезненность в эпигастрии выявлялась у 4 (5,5%) пациентов ($p<0,05$), положительный симптом Менделя определялся у 2 (2,8%) ($p<0,05$).

В группе сравнения клиническая картина к 30 дню терапии несколько отличалась. Болевой синдром в эпигастральной области сохранялся у 35

(48%) пациентов: ноющие тупые боли в эпигастрии у 31 (42,5%) пациента, острые боли у 2 (2,8%), ночные и тошачковые у 2 (2,8%). Показатель интенсивности болевого синдрома составил 1 [0-1] (медиана и межквартильный интервал). Диспепсия выявлялась у 14 (19,2%) пациентов. Чувство тяжести и переполнения желудка после приема пищи отмечали 5 (6,8%) пациентов ($p<0,05$), чувство раннего насыщения 6 (8,2%), вздутие в эпигастральной области 3 (4,1%). Отрыжка сохранялась у 10 (13,7%) пациентов, изжога у 9 (12,3%), горечь во рту у 2 (2,8%). Неустойчивый стул отмечали 5 (6,8%) пациентов. При объективном осмотре локальная болезненность в эпигастрии выявлялась у 6 (8,2%) пациентов ($p<0,05$), положительный симптом Менделя также у 6 (8,2%).

Таблица 1

Количественная характеристика болевого синдрома в эпигастрии в баллах у больных хроническим гастритом с хроническими эрозиями в процессе терапии (медиана, межквартильный интервал)

Сроки наблюдения	Группа наблюдения	Группа сравнения	P#
До лечения	2 [1-3]	2 [1-3]	0,853
На 10 день	1 [0-2]	1 [0-1]*	0,013
На 30 день	0,5[0-1]*	1 [0-2]	0,004

Примечание: * - $p<0,05$ по сравнению с исходным значением, # - достоверность критерия Манна-Уитни.

Таким образом, у больных гастритом с хроническими эрозиями после проведения эндоскопической коагуляции слизистой желудка наблюдался выраженный регресс клинических признаков к 30 дню терапии, а именно достоверно снижалось количество пациентов с болевым синдромом, болезненностью в эпигастрии и «+» симптомом Менделя. У больных хроническим гастритом с хроническими эрозиями в группе сравнения кратковременное улучшение клинической картины заболевания выявлялось к 10 дню терапии с последующим ухудшением по сравнению с группой наблюдения. Полученные данные объясняются тем, что у больных после

коагуляции хронических эрозий происходила травматизация СОЖ, купируемая к 30 дню терапии.

Таблица 2

Сравнительная характеристика клинических проявлений (количество случаев) у больных хроническим гастритом с хроническими эрозиями в процессе наблюдения

Клинические данные	До лечения, <u>n</u> %		На 10 день, <u>n</u> %		На 30 день, <u>n</u> %	
	Наблюдения	Сравнения	Наблюдения	Сравнения	Наблюдения	Сравнения
Боли в эпигастрии	<u>68</u> 93,2	<u>64</u> 87,7	<u>59</u> 80,8*	<u>51</u> 69,7#	<u>9</u> 12,3*#	<u>35</u> 48
Вздутие в эпигастрии	<u>18</u> 24,7	<u>20</u> 27,4	<u>8</u> 11	<u>4</u> 5,5	<u>1</u> 1,4*	<u>3</u> 4,1
Изжога	<u>15</u> 20,5	<u>19</u> 26,0	<u>7</u> 9,6*	<u>11</u> 15,1#	<u>4</u> 5,5	<u>9</u> 12,3
Горечь во рту	<u>9</u> 12,3	<u>7</u> 9,6	<u>6</u> 8,2*	<u>4</u> 5,5	<u>2</u> 2,8	<u>2</u> 2,8
Чувство тяжести в эпигастрии	<u>73</u> 100	<u>69</u> 94,5	<u>25</u> 34,2	<u>21</u> 28,8	<u>5</u> 6,8*	<u>5</u> 6,8#
Отрыжка	<u>29</u> 37,0	<u>31</u> 42,5	<u>20</u> 27,4	<u>14</u> 19,2#	<u>6</u> 8,2*	<u>10</u> 13,7
Болезненность в эпигастрии	<u>21</u> 28,8	<u>19</u> 26,0	<u>18</u> 24,7	<u>12</u> 16,4	<u>4</u> 5,5*#	<u>6</u> 8,2#
«+» симптом Менделя	<u>18</u> 24,7	<u>14</u> 19,2	<u>14</u> 19,2	<u>9</u> 12,3#	<u>2</u> 2,8*#	<u>6</u> 8,2

Примечание: числитель – абсолютное число больных, знаменатель – количество больных в %; * - $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

3.2 Динамика визуальных изменений СОЖ при эндоскопическом исследовании у больных гастритом с хроническими эрозиями

У больных гастритом с хроническими эрозиями в группах наблюдения и сравнения выраженных различий в эндоскопической картине СОЖ до начала терапии не было выявлено. При проведении ФГДС преобладали множественные эрозии (более 3) до 0,5 см в диаметре с ярко выраженными гиперемией и отеком слизистой на верхушке (рис. 1).



Рис. 1. Эндофото желудка больной М., 53 лет. Множественные хронические эрозии антрального отдела

Наблюдалась обильная кровоточивость при заборе исследуемого материала методом биопсии с области эрозии по сравнению с другими отделами желудка, что, по нашему мнению, может быть связано с большим количеством пролиферирующих сосудов в строме эрозии. У большинства пациентов (83,6%) был выявлен ДГР, что указывает на важную роль нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК в патогенезе хронических эрозий антрального отдела (рис. 2).

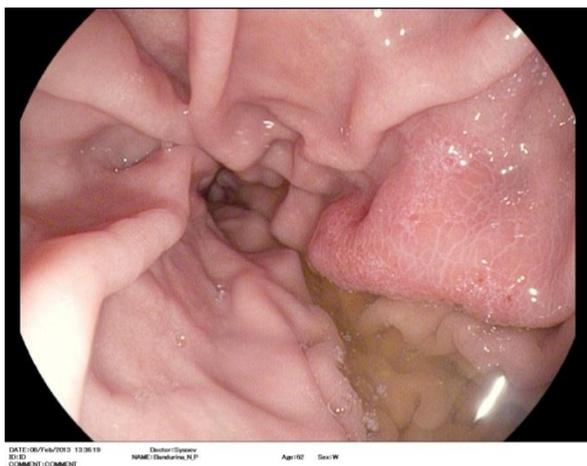


Рис. 2. Эндофото желудка больной Б., 62 года. Содержимое в антральном отделе желудка с примесью желчи

В группе наблюдения множественные хронические эрозии (3 и более) в антральном отделе желудка были выявлены у 60 (82,2%) пациентов, одиночные эрозии у 13 (17,8%). Выраженный отек и гиперемия слизистой в области вершечек эрозий наблюдались у 69 (94,5%) пациентов (рис. 3).



Рис. 3. Эндофото желудка больного Н., 48 лет. Хронические эрозии антрального отдела с отеком и гиперемией в области вершечек

В ходе исследования было выявлено преобладание хронических эрозий антрального отдела до 0,5 см в диаметре - были обнаружены у 38 (52,1%) больных, эрозии диаметром более 0,5 см наблюдались у 35 (47,9%). Обильная кровоточивость при заборе исследуемого материала методом

биопсии с области эрозии была выявлена у 37 (50,7%) больных. ДГР был диагностирован у большей части пациентов, а именно у 62 (84,9%) человек.

В группе сравнения множественные хронические эрозии (3 и более) в антральном отделе желудка были выявлены у 63 (86,3%) пациентов, одиночные эрозии у 10 (13,7%). Выраженный отек и гиперемия слизистой на верхушках эрозий наблюдались у 67 (91,8%) пациентов. В ходе наблюдения было выявлено преобладание хронических эрозий антрального отдела до 0,5 см в диаметре: были обнаружены у 42 (57,5%) больных, эрозии диаметром более 0,5 см наблюдались у 31 (42,5%). Обильная кровоточивость при заборе исследуемого материала методом биопсии с области эрозии была выявлена у 33 (45,2%) обследуемых. ДГР был диагностирован у 60 (82,2%) пациентов.

При контрольном эндоскопическом исследовании на 10 день терапии была выявлена положительная динамика в группе наблюдения: достоверно уменьшилось количество больных с множественными эрозиями с гиперемией и отеком на верхушках и ДГР. Одиночные хронические эрозии у больных не были выявлены, а множественные хронические эрозии антрального отдела были визуализированы лишь у 4 (5,5%) пациентов ($p < 0,05$). Данный факт объясняется тем, что при выполнении эндоскопической коагуляции хронических эрозий происходило удаление патологического очага. Все найденные эрозии у пациентов были до 0,5 см в диаметре с отеком и гиперемией слизистой на верхушках. ДГР был выявлен у 22 (30,1%) пациентов ($p < 0,05$). Биопсия на данном этапе исследования не проводилась.

В группе сравнения положительная динамика эндоскопической картины на 10 день терапии была менее выражена. Одиночные хронические эрозии определялись у 8 (11%) пациентов ($p < 0,05$), а множественные хронические эрозии антрального отдела были визуализированы у 52 (71,2%) пациентов. По-прежнему, как и до начала терапии преобладали эрозии диаметром до 0,5 см и были выявлены у 34 (46,6%) пациентов. Эрозии размером более 0,5 см были диагностированы у 26 (36,%) человек. Отек и

гиперемия слизистой на верхушках эрозий наблюдались у 42 (57,5%) пациентов. ДГР был выявлен у 18 (24,7%) пациентов. Биопсия на данном этапе исследования также не проводилась.

Следующее контрольное эндоскопическое исследование было проведено на 30 день терапии. У больных в группе наблюдения было выявлено более выраженное улучшение состояния СОЖ, чем в группе сравнения. Множественные хронические эрозии (3 и более) в антральном отделе желудка сохранялись лишь у 10 (13,7%) пациентов ($p < 0,05$), одиночные эрозии отсутствовали. Отек и гиперемия слизистой на верхушках эрозий сохранялись лишь у 4 (5,5%) пациентов ($p < 0,05$). В ходе наблюдения было выявлено преобладание хронических эрозий антрального отдела до 0,5 см в диаметре: обнаружены у 8 (11%) больных ($p < 0,05$), эрозии диаметром более 0,5 см у 2 (2,7%). Обильная кровоточивость при заборе исследуемого материала была выявлена у 4 (5,5%) больных ($p < 0,05$). ДГР был диагностирован лишь у 2 (2,7%) человек ($p < 0,05$).

В группе сравнения на 30 день терапии множественные хронические эрозии (3 и более) в антральном отделе желудка были выявлены у 29 (39,7%) пациентов, одиночные эрозии у 6 (8,2%) ($p < 0,05$). Выраженный отек и гиперемия слизистой на верхушках эрозий наблюдались у 17 (23,3%) пациентов (рис. 9). В ходе наблюдения было выявлено преобладание хронических эрозий антрального отдела более 0,5 см в диаметре: обнаружены у 21 (28,8%) больного, эрозии диаметром до 0,5 см наблюдались у 13 (17,8%) ($p < 0,05$). Обильная кровоточивость при заборе исследуемого материала была выявлена у 23 (31,5%) обследуемых. ДГР был диагностирован у 6 (8,2%) пациентов (табл. 3).

Регрессия эндоскопических признаков в группе наблюдения наступала к 10 дню заболевания, в группе сравнения - только к 30 дню терапии и была менее выражена (рис. 4). Таким образом, в результате применения комплексной терапии с эндоскопической коагуляцией хронических эрозий, по результатам ФГДС наблюдалось благоприятное влияние на слизистую

желудка и улучшение репаративных процессов в ней.

Таблица 3

Эндоскопические признаки (количество случаев) у больных хроническим гастритом с хроническими эрозиями в процессе наблюдения

Эндоскопические данные	До лечения, <u>n</u> %		На 10 день, <u>n</u> %		На 30 день, <u>n</u> %	
	Наблюдения	Сравнения	Наблюдения	Сравнения	Наблюдения	Сравнения
Одиночные эрозии (до 3)	<u>13</u> 17,8	<u>10</u> 13,7	0	<u>8</u> 11#	0	<u>6</u> # 8,2
Множественные эрозии (более 3)	<u>60</u> 82,2	<u>63</u> 86,3	<u>4</u> *# 5,5	<u>52</u> 71,2	<u>10</u> * 13,7	<u>29</u> 39,7
Кровоточивость при биопсии	<u>37</u> 50,7	<u>33</u> 45,2	Биопсия не выполнялась		<u>4</u> * 5,5	<u>23</u> 31,5
Эрозии до 0,5 см в диаметре	<u>38</u> 52,1	<u>42</u> 57,5	<u>4</u> 5,5	<u>34</u> 46,6	<u>8</u> # 11	<u>13</u> # 17,8
Эрозии более 0,5 см в диаметре	<u>35</u> 47,9	<u>31</u> 42,5	0	<u>26</u> 35,6	<u>2</u> # 2,7	<u>21</u> 28,8
Гиперемия и отек эрозий	<u>69</u> 94,5	<u>67</u> 91,8	<u>4</u> * 5,5	<u>42</u> 57,5	<u>4</u> # 5,5	<u>17</u> # 23,3
Наличие ДГР	<u>62</u> 84,9	<u>60</u> 82,2	<u>22</u> * 30,1	<u>18</u> 24,7	<u>2</u> *# 2,7	<u>6</u> 8,2

Примечание: числитель – абсолютное число больных, знаменатель – количество больных в %; * - $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

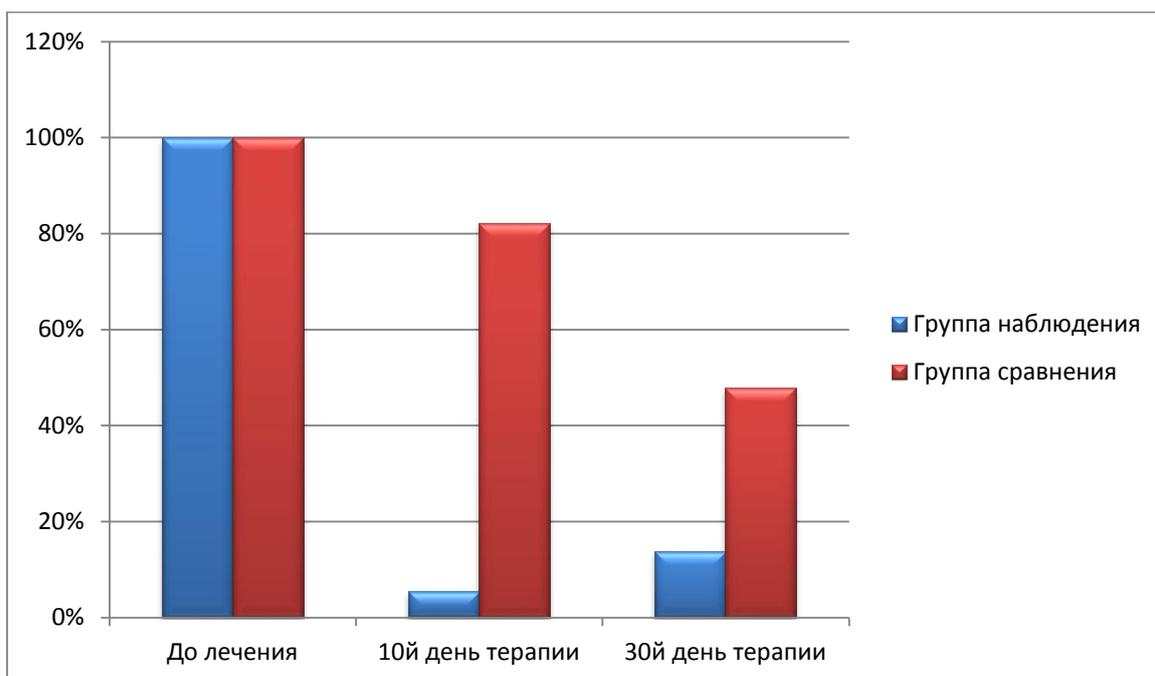


Рис. 4. Количество больных с хроническими эрозиями в группах в процессе терапии

3.3 Диагностика Hp – инфекции у больных гастритом с хроническими эрозиями

У всех больных хроническим гастритом с хроническими эрозиями в обеих группах тесты на Hp – инфекцию были отрицательными. Применялся метод исследования уровня антител А, М, G и уреазный экспресс-тест «Хелпил».

3.4 Динамика кислотообразующей функции желудка у больных гастритом с хроническими эрозиями

У больных гастритом с хроническими эрозиями в группах наблюдения и сравнения достоверных различий в показателях кислотообразующей функции желудка до начала терапии выявлено не было. Преобладали базальная нормаацидность и стимулированная гиперацидность желудка.

Количественные значения рН представлены медианой (варианта, расположенная в середине упорядоченного ряда данных) и межквартильным интервалом (разница между 25-м и 75-м перцентилями), т.к. распределение признаков было отличным от нормального.

У больных в группе наблюдения до начала проведения терапии преобладали базальная нормаацидность и стимулированная гиперацидность. Базальная гипоацидность (рН 3,5; 3,3-3,8) ($p=0,589$) наблюдалась у 26 (35,6%) пациентов, нормаацидность (рН 1,9; 1,8-2,0) у 27 (37%), гиперацидность (рН 1,5; 1,3-1,7) ($p=0,624$) у 20 (27,4%). У больных после проведения стимуляции гистамином гиперацидность (рН 1,3; 1,1-1,6) была выявлена у 37 (50,7%) пациентов, нормаацидность (рН 1,9; 1,8-2,1) ($p=0,095$) у 17 (23,3%), гипоацидность (рН 3,4; 2,8-3,7) ($p=0,384$) у 19 (26%).

У больных в группе сравнения до начала проведения терапии так же, как и в группе наблюдения, преобладали базальная нормаацидность ($p=0,764$) и стимулированная гиперацидность ($p=0,417$). Базальная гипоацидность (рН 3,6; 3,4-3,9) наблюдалась у 27 (37%) пациентов, нормаацидность (рН 1,9; 1,8-2,0) у 28 (38,3%), гиперацидность (рН 1,4; 1,2-1,7) у 18 (24,7%). После проведения стимуляции гистамином гиперацидность (рН 1,2; 1,1-1,5) была выявлена у 39 (53,4%) пациентов, нормаацидность (рН 1,9; 1,8-2,0) у 16 (21,9%), гипоацидность (рН 3,3; 2,9-3,7) у 18 (24,7%).

В группе наблюдения на 30 день терапии увеличилось число больных с базальной ($p=0,0002$) и стимулированной ($p=0,252$) нормаацидностью при сопоставлении с группой сравнения. Базальная гипоацидность (рН 2,6; 2,3-3,0) сохранялась у 16 (21,9%) пациентов, нормаацидность (рН 1,9; 1,8-2,1) у 43 (58,9%), гиперацидность (рН 1,6; 1,4-1,7) ($p=0,0005$) у 14 (19,2%). У больных после проведения стимуляции гистамином гиперацидность (рН 1,4; 1,2-1,7) сохранялась у 15 (20,5%) пациентов, нормаацидность (рН 1,9; 1,8-2,0) у 49 (67,2%), гипоацидность (рН 2,6; 2,2-2,9) ($p=0,0003$) у 9 (12,3%).

У больных в группе сравнения на 30 день терапии сохранялось преобладание базальной нормаацидности и стимулированной

гиперацидности. Базальная гипоацидность (рН 3,1; 2,6-3,4) ($p=0,0004$) сохранялась у 25 (34,2%) пациентов, нормаацидность (рН 2,0; 1,9-2,1) у 29 (39,8%), гиперацидность (рН 1,6; 1,3-1,7) ($p=0,675$) у 19 (26%) (табл. 4). У больных после проведения стимуляции гистамином гиперацидность (рН 1,1; 1,0-1,6) ($p=0,351$) была выявлена у 41 (56,2%) пациентов, нормаацидность (рН 2,0; 1,8-2,1) у 17 (23,3%), гипоацидность (рН 3,5; 3,0-3,7) ($p=0,0007$) у 15 (20,5%) (табл. 5).

Таким образом, на фоне предложенного метода лечения выявлено увеличение количества пациентов с нормальной кислотопродуцирующей функцией желудка в группе наблюдения ($p=0,0002$). В группе сравнения число больных с базальной и стимулированной гиперацидностью в ходе терапии имело лишь тенденцию к увеличению.

Таблица 4

Показатели базальной кислотопродуцирующей функции желудка у больных хроническим гастритом с хроническими эрозиями в процессе терапии

Группы	Гиперацидность		Нормаацидность		Гипоацидность	
	До терапии	30 день терапии	До терапии	30 день терапии	До терапии	30 день терапии
Наблюдения	1,5 [1,3-1,7]	1,6# [1,4-1,7]	1,9 [1,8-2,0]	1,9 [1,8-2,1]	3,5 [3,3-3,8]	2,6 [2,3-3,0]
Сравнения	1,4 [1,2-1,7]	1,6 [1,3-1,7]	1,9 [1,8-2,0]	2,0 [1,9-2,1]	3,6 [3,4-3,9]	3,1# [2,6-3,4]
P*	0,624	0,068	0,764	0,0002	0,589	0,087

Примечание: * - достоверность критерия Манна-Уитни между группами; # - $p<0,05$ по сравнению с исходным значением.

Показатели стимулированной кислотопродуцирующей функции желудка у больных хроническим гастритом с хроническими эрозиями в процессе терапии

Группы	Гиперацидность		Нормоацидность		Гипоацидность	
	До терапии	30 день терапии	До терапии	30 день терапии	До терапии	30 день терапии
Наблюдения	1,3 [1,1-1,6]	1,4 [1,2-1,7]	1,9 [1,8-2,1]	1,9 [1,8-2,0]	3,4 [2,8-3,7]	2,6# [2,2-2,9]
Сравнения	1,2 [1,1-1,5]	1,1 [1,0-1,6]	1,9 [1,8-2,0]	2,0 [1,8-2,1]	3,3 [2,9-3,7]	3,5# [3,0-3,7]
P*	0,417	0,0006	0,095	0,252	0,384	0,084

Примечание: * - достоверность критерия Манна-Уитни между группами; # - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

3.5 Результаты морфологического исследования биоптатов слизистой желудка у больных гастритом с хроническими эрозиями

У больных гастритом с хроническими эрозиями в группах наблюдения и сравнения достоверных различий в биоптатах СОЖ до начала терапии выявлено не было. Преобладали морфологические признаки поверхностного и атрофического гастрита, нарушения микроциркуляции в антральном отделе желудка, фовеолярная гиперплазия, а также метаплазия и пролиферация эпителия, фиброз стромы различной степени выраженности. Во всех биоптатах с области хронических эрозий наблюдались признаки хронического воспаления различной степени выраженности (слабо, умеренно или выражено) и атрофия желез (рис. 5).

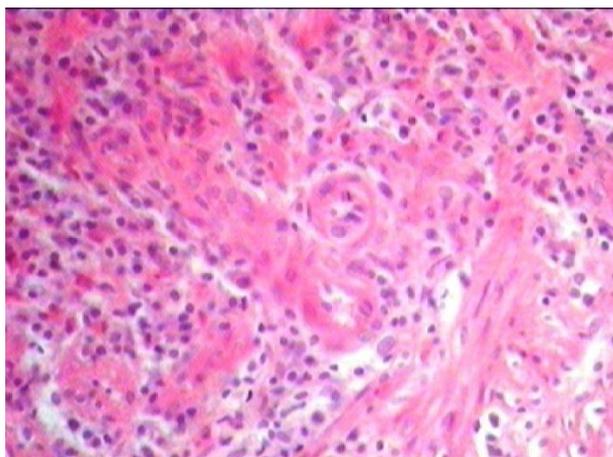


Рис. 5. Гистологический срез слизистой желудка. В краях хронической эрозии явления хронического воспаления выраженной степени нейтрофильной инфильтрации, умеренной мононуклеарной инфильтрации. Окраска гематоксилин и эозин. х 200

В группе наблюдения до начала проведения терапии атрофический гастрит отмечался у 30 (41,1%) пациентов, поверхностный у 28 (38,4%) пациентов, смешанный у 13 (17,8%). Метаплазия эпителия была выявлена у 14 (19,2%) пациентов, пролиферация эпителия у 28 (38,4%), дисплазия у 3 (4,1%). Фовеолярная гиперплазия была диагностирована у 14 (19,2%) пациентов. Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (капилляров и венул) было выявлено у 69 (94,5%) пациентов (рис. 6).

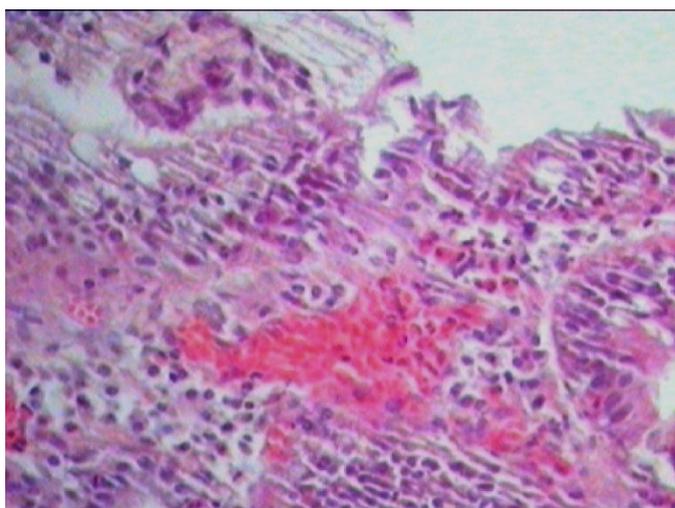


Рис. 6. Гистологический срез слизистой желудка. В краях хронической эрозии явления хронического воспаления умеренной степени нейтрофильной инфильтрации. Полнокровие капилляров собственной пластинки слизистой. Окраска гематоксилин и эозин. х 200

Периваскулярные геморрагии и периваскулярный отек были обнаружены у 67 (91,8%) пациентов. Также были диагностированы изменения в виде эритроцитарного стаза у 68 (93,2%) человек (рис. 7).

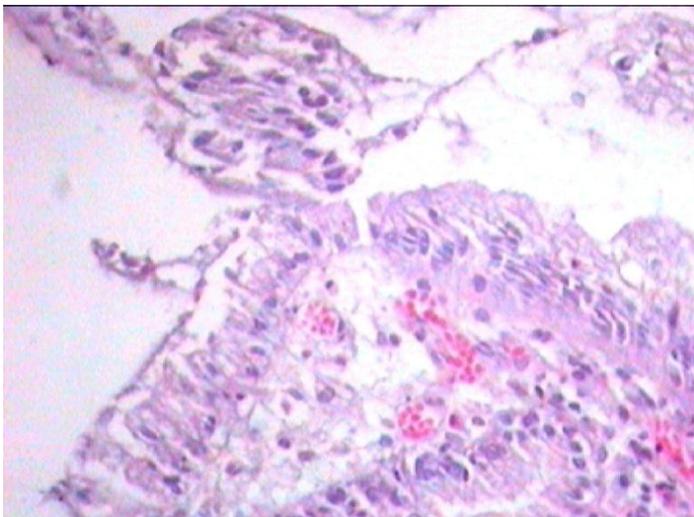


Рис. 7. Гистологический срез слизистой желудка. В краях хронической эрозии явления хронического воспаления со слабой степенью мононуклеарной инфильтрации. Слабо выраженная атрофия желез. Расширение капилляров с явлениями стаза эритроцитов и эритродиапедеза, отека. Окраска гематоксилин и эозин. х 200

В группе сравнения до начала проведения терапии в морфологической картине наблюдались признаки атрофического гастрита у 28 (38,4%) пациентов, поверхностного гастрита у 31 (42,5%), смешанного гастрита у 12 (16,4%). Метаплазия эпителия была выявлена у 15 (20,5%) пациентов, дисплазия у 2 (2,7%), пролиферация эпителия у 31 (42,5%). Фовеолярная гиперплазия была диагностирована у 13 (17,8%) пациентов. Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (капилляров и венул) было выявлено у 70 (95,9%) пациентов. Периваскулярные геморрагии и периваскулярный отек были обнаружены у 65 (89%) пациентов. Изменения в виде эритроцитарного стаза были определены у 69 (94,5%) человек, явления внутрисосудистого сгустка и тромбообразования у 9 (12,3%) (рис. 8).

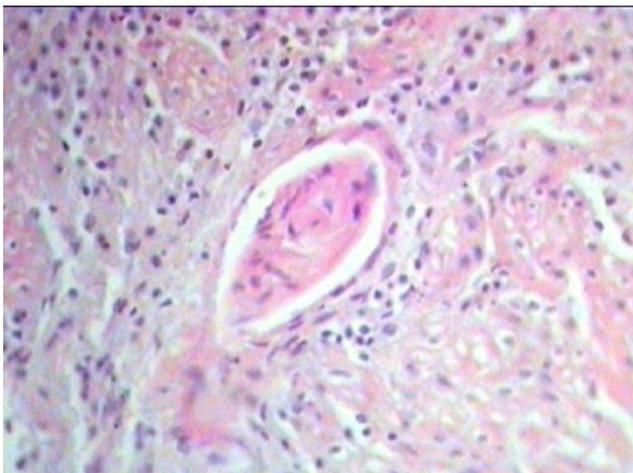


Рис. 8. Гистологический срез желудка. В краях хронической эрозии явления хронического воспаления со слабой степенью нейтрофильной инфильтрации. Умеренно выраженный фиброз стромы. Организованный тромб в просвете капилляра собственной пластинки слизистой. Окраска гематоксилин и эозин. х 200

В ходе исследования обнаружение у больных гастритом с хроническим эрозиями в биоптатах кишечной метаплазии, дисплазии с позиций канцерогенеза явилось абсолютным, ангиогенеза - относительным показанием к эндоскопической коагуляции слизистой желудка.

Следующее контрольное исследование было проведено на 30 день терапии. Биопсия слизистой желудка на 10 день терапии не выполнялась для исключения дополнительной травматизации СОЖ у больных после проведения коагуляции хронических эрозий.

В группе наблюдения на 30 день терапии атрофический гастрит отмечался у 9 (12,3%) пациентов ($p < 0,05$), поверхностный у 6 (12,2%), смешанный у 3 (4,1%) ($p < 0,05$). Пролиферация эпителия была выявлена у 3 (4,1%) пациентов ($p < 0,05$), метаплазия и дисплазия эпителия не определялись. Фовеолярная гиперплазия была диагностирована у 2 (2,7%) пациентов ($p < 0,05$). Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (капилляров и венул) сохранялись лишь у 10 (13,7%) пациентов ($p < 0,05$). Периваскулярные геморрагии и периваскулярный отек были обнаружены у 11 (15,1%) пациентов ($p < 0,05$). Признаки эритроцитарного стаза были определены у 8 (11%) человек ($p < 0,05$).

В группе сравнения на 30 день терапии в морфологической картине сохранялись признаки атрофического гастрита у 17 (23,3%) пациентов ($p < 0,05$), поверхностного гастрита у 13 (17,8%), смешанного гастрита у 8 (11%). Метаплазия эпителия сохранялась у 9 (12,3%) пациентов, дисплазия эпителия у 1 (1,4%) ($p < 0,05$), пролиферация эпителия у 18 (24,7%). Фовеолярная гиперплазия была диагностирована у 7 (9,6%) пациентов. Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (капилляров и венул) сохранялись у 37 (50,7%) пациентов, периваскулярные геморрагии и периваскулярный отек у 34 (46,6%) ($p < 0,05$). Признаки эритроцитарного стаза были определены у 29 (39,7%) человек.

У больных в группе наблюдения было выявлено значительное улучшение морфологической картины к 30 дню терапии, проявляющееся в уменьшении пролиферации, положительных сдвигах показателей микроциркуляции в биоптатах слизистой желудка, отсутствии метаплазии и дисплазии (табл. 6-7).

Таблица 6

Морфологические признаки нарушения микроциркуляции антрального отдела желудка (количество случаев) у больных хроническим гастритом с хроническими эрозиями

Морфологические данные	До лечения, <u>n</u> %		На 30 день, <u>n</u> %	
	Наблюдения	Сравнения	Наблюдения	Сравнения
Полнокровие сосудов	<u>69</u> 94,5	<u>70</u> 95,9	<u>10</u> 13,7*	<u>37</u> 50,7
Периваскулярные геморрагии и отек	<u>67</u> 91,8	<u>65</u> 89	<u>11</u> 15,1*#	<u>34</u> 46,6#
Эритроцитарный стаз	<u>68</u> 93,2	<u>69</u> 94,5	<u>8</u> 11*	<u>29</u> 39,7

Примечание: числитель – абсолютное число больных, знаменатель – количество больных в %; * - $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

**Морфологическая характеристика биоптатов слизистой желудка
(количество случаев) у больных хроническим гастритом с хроническими
эрозиями**

Морфологические данные	До лечения, <u>n</u> %		На 30 день, <u>n</u> %	
	Наблюдения	Сравнения	Наблюдения	Сравнения
Атрофический гастрит	<u>30</u> 41,1	<u>28</u> 38,4	<u>9</u> 12,3*	<u>17</u> 23,3#
Поверхностный гастрит	<u>28</u> 38,4	<u>31</u> 42,5	<u>6</u> 8,2	<u>13</u> 17,8
Смешанный гастрит	<u>13</u> 17,8	<u>12</u> 16,4	<u>3</u> 4,1#	<u>8</u> 11
Метаплазия эпителия	<u>14</u> 19,2	<u>15</u> 20,5	<u>0</u>	<u>9</u> 12,3
Пролиферация эпителия	<u>28</u> 38,4	<u>31</u> 42,5	<u>3</u> 4,1*	<u>18</u> 24,7
Дисплазия эпителия	<u>3</u> 4,1	<u>2</u> 2,7	<u>0</u>	<u>1</u> 1,4#
Фовеолярная гиперплазия	<u>14</u> 19,2	<u>13</u> 17,8	<u>2</u> 2,7*	<u>7</u> 9,6

Примечание: числитель – абсолютное число больных, знаменатель – количество больных в %; * - $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

Таким образом, включение эндоскопической коагуляции в комплексную терапию гастрита с хроническими эрозиями тактически оправдано, т.к. позволяет удалить весь объем измененной ткани.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ГАСТРИТОМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭРОЗИЯМИ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА

4.1 Клиническая характеристика больных через 6 и 12 месяцев после лечения

В течение одного года после лечения был обследован 131 (89,7%) пациент. В группе наблюдения – 67 (91,8%) пациентов, в группе сравнения – 64 (87,7%). Помимо клинической оценки состояния пациентов проводились ФГДС с биопсией, хелпил-тестом и рН-метрией в сроки 6 и 12 месяцев.

В обеих группах наиболее частыми жалобами у больных были боли и чувство тяжести в эпигастрии. В группе наблюдения через 6 месяцев после лечения боли в эпигастрии отмечали 11 (16,4%) пациентов, чувство тяжести в эпигастрии – 4 (6%), горечь во рту и отрыжку - 3 (4,5%). Объективные признаки заболевания, а именно болезненность в эпигастрии и «+» симптом Менделя отсутствовали.

В группе сравнения через 6 месяцев после лечения болевой синдром встречался значительно чаще и был диагностирован у 35 (54,7%) пациентов ($p < 0,05$); чувство тяжести в эпигастрии у 15 (23,4%). Болезненность в эпигастрии была выявлена у 12 (18,8%) пациентов, «+» симптом Менделя у 8 (12,5%).

Количество больных в группе наблюдения через 12 месяцев после лечения с жалобами на боли и диспепсию увеличилось недостоверно ($p > 0,05$). Болезненность в эпигастрии была выявлена лишь у 2 (3%) пациентов, «+» симптом Менделя у 1 (1,5%).

Клиническая картина у больных в группе сравнения через 12 месяцев после лечения значительно ухудшилась: достоверно уменьшилось количество больных с чувством тяжести в эпигастрии и «+» симптомом Менделя ($p < 0,05$). Увеличилось число больных с диспепсией в 2 раза, с болевым синдромом и объективными признаками заболевания в 1,5 раза (табл. 8).

Клинические симптомы у больных хроническим гастритом с хроническими эрозиями в процессе наблюдения

Клинические данные	Через 6 месяцев, <u>n</u> %		Через 12 месяцев, <u>n</u> %	
	Наблюдения	Сравнения	Наблюдения	Сравнения
Боли в эпигастрии	<u>11</u> 16,4*	<u>35</u> 54,7#	<u>13</u> 19,4*	<u>45</u> 70,3
Вздутие в эпигастрии	<u>2</u> 3#	<u>6</u> 9,4	<u>3</u> 4,5	<u>15</u> 23,4
Изжога	<u>0</u>	<u>3</u> 4,7	<u>2</u> 3	<u>9</u> 14,1
Горечь во рту	<u>3</u> 4,5	<u>9</u> 14,1	<u>4</u> 6 #	<u>21</u> 32,8
Чувство тяжести в эпигастрии	<u>4</u> 6	<u>15</u> 23,4#	<u>6</u> 9	<u>33</u> 51,6#
Отрыжка	<u>3</u> 4,5	<u>7</u> 10,9	<u>5</u> 7,5	<u>16</u> 25
Болезненность в эпигастрии	<u>0</u>	<u>12</u> 18,8#	<u>2</u> 3*	<u>20</u> 31,3
«+» симптом Менделя	<u>0</u>	<u>8</u> 12,5	<u>1</u> 1,5*	<u>11</u> 17,2#

Примечание: числитель – абсолютное число больных, знаменатель – количество больных в %; * - $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

Таким образом, по данным клинической картины наименьшее число (19,4%) рецидивов заболевания в течение года имели больные, которым была выполнена эндоскопическая электрокоагуляция слизистой в области хронических эрозий желудка. Напротив, большинство больных в группе сравнения (70,3%), получавших только медикаментозную терапию, в течение года после лечения предъявляли жалобы на болевой синдром и диспепсию

различной степени выраженности. Представленная клиническая характеристика свидетельствует в пользу высокой эффективности эндоскопической коагуляции слизистой желудка в области хронических эрозий с последующей медикаментозной терапией.

4.2 Результаты эндоскопического исследования и определения Нр-инфекции у больных через 6 и 12 месяцев после лечения

При проведении ФГДС эндоскопическая картина имела выраженные различия среди пациентов в группах наблюдения и сравнения.

В группе наблюдения на месте удаленных эрозий патологические изменения у большинства больных не были визуализированы. Одиночные эрозии были выявлены через 6 месяцев лишь у 2 (3%) пациентов, через 12 месяцев у 4 (6%). Множественные эрозии наблюдались через 6 месяцев у 4 (6%), через 12 месяцев у 5 (7,5%).

В группе сравнения при проведении ФГДС преобладали множественные эрозии (более 3) более 0,5 см в диаметре через 6 месяцев у 35 (54,7%) пациентов, через 12 месяцев у 49 (76,6%). Эрозии с ярко выраженными гиперемией и отеком слизистой на вершущке были визуализированы через 6 месяцев у 29 (45,3%) пациентов, через 12 месяцев у 47 (73,4). Сохранялась обильная кровоточивость при заборе исследуемого материала методом биопсии с области эрозии. У большинства пациентов был выявлен ДГР: через 6 месяцев у 36 (56,3%), через 12 месяцев у 51 (79,7%) (табл. 9).

Эндоскопические признаки у больных гастритом с хроническими эрозиями в процессе наблюдения через 6 и 12 месяцев после лечения

Эндоскопические данные	Через 6 месяцев, <u>n</u>		Через 12 месяцев, <u>n</u>	
	%		%	
Группы	Наблю- дения	Сравне- ния	Наблю- дения	Сравне- ния
Одиночные эрозии (до 3)	<u>2</u> 3#	<u>9</u> 14,1#	<u>4</u> 6	<u>11</u> 17,2
Множественные эрозии (более 3)	<u>4</u> 6	<u>35</u> 54,7#	<u>5</u> 7,5*	<u>49</u> 76,6
Кровоточивость при биопсии	<u>2</u> 3	<u>36</u> 56,3	<u>3</u> 4,5	<u>53</u> 82,8
Эрозии до 0,5 см в диаметре	<u>5</u> 7,5*	<u>17</u> 26,6	<u>6</u> 9#	<u>23</u> 35,9#
Эрозии более 0,5 см в диаметре	<u>1</u> 1,5	<u>27</u> 42,2#	<u>3</u> 4,5*	<u>37</u> 57,8
Гиперемия и отек эрозий	<u>2</u> 3	<u>29</u> 45,3	<u>3</u> 4,5#	<u>47</u> 73,4
Наличие ДГР	<u>5</u> 7,5#	<u>36</u> 56,3	<u>8</u> 11,9*	<u>51</u> 79,7

Примечание: числитель – число больных с болевым синдромом, знаменатель – количество больных в %; * - $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

Таким образом, эндоскопическое исследование в динамике позволило оценить состояние хронической эрозии и окружающей ее СОЖ после проведения эндоскопической коагуляции и медикаментозной терапии. Согласно полученным данным на месте удаленных эрозий через год после

эндоскопической коагуляции патологические изменения у большинства больных (86,6%) не были визуализированы. Напротив, у 93,7% больных, получавших только медикаментозную терапию, эндоскопические признаки заболевания вернулись к исходным.

При проведении «Хелпил» и «Хелик» тестов всем больным хроническим гастритом с хроническими эрозиями в обеих группах через 6 и 12 месяцев после лечения *Нр* – инфекция не выявлялась.

4.3 Кислотопродуцирующая функция желудка у больных через 12 месяцев после лечения

При анализе полученных изменений кислотопродуцирующей функции желудка у больных гастритом с хроническими эрозиями в обеих группах была выявлена сохраняющаяся тенденция к росту базальной (рН 2,0; 1,9-2,1; $p=0,147$) и стимулированной (рН 1,8; 1,8-2,0; $p=0,852$) нормоацидности. Достоверно значимые различия включали уменьшение количества больных в группе наблюдения с базальной гиперацидностью (рН 1,7; 1,3-1,6; $p=0,0003$) с 19,2% до 11,9% и стимулированной гипоацидностью (рН 2,5; 2,4-2,9; $p=0,0002$) с 12,3% до 6%. У больных в группе сравнения стимулированная гиперацидность (рН 1,2; 1,1-1,5; $p=0,0007$) была выявлена у 54,7% больных, против 20,9% в группе наблюдения (табл. 10).

Таким образом, у больных в группе наблюдения сохранялась тенденция роста базальной нормоацидности, а в группе сравнения - стимулированной гиперацидности.

Кислотопродуцирующая функция у больных гастритом с хроническими эрозиями через 12 месяцев после лечения

Группы	Базальная кислотность			Стимулированная Кислотность		
	Гиперацидность	Нормоацидность	Гипоацидность	Гиперацидность	Нормоацидность	Гипоацидность
Наблюдения	<u>8</u> 11,9	<u>52</u> # 77,6	<u>7</u> 10,5	<u>14</u> 20,9	<u>49</u> # 73,1	<u>4</u> 6
Сравнения	<u>12</u> 18,7	<u>30</u> # 46,9	<u>22</u> 34,4	<u>35</u> 54,7	<u>16</u> # 25	<u>13</u> 20,3
P*	0,0003	0,147	0,683	0,0007	0,852	0,0002

Примечание: числитель – абсолютное число больных, знаменатель – количество больных в %; # - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением, * - достоверность критерия Манна-Уитни.

4.4 Результаты морфологического исследования слизистой желудка у больных через 6 и 12 месяцев после лечения

Морфологическое исследование биоптатов было выполнено 131 пациенту в сроки 6 и 12 месяцев после лечения.

Через 6 месяцев после лечения в биоптатах у больных в группе наблюдения воспалительная инфильтрация была умеренной или минимальной у 10 (14,9%) пациентов ($p < 0,05$). Фиброз стромы был выявлен у 21 (31,3%) пациента ($p < 0,05$). Пролиферация эпителия, метаплазия и дисплазия отсутствовали. Микроциркуляторные изменения были выражены незначительно (табл. 11).

В группе сравнения через 6 месяцев после лечения во всех биоптатах с области хронических эрозий наблюдались признаки хронического воспаления различной степени выраженности (слабо, умеренно или

значительно) и умеренно выраженная атрофия желез (табл. 12). Метаплазия эпителия была выявлена у 13 (20,3%) пациентов, пролиферация у 31 (48,4%), дисплазия у 2 (3,1%).

В группе наблюдения через 12 месяцев после лечения воспалительная инфильтрация слабой степени выявлялась лишь у 6 (9%) пациентов ($p < 0,05$), фиброз стромы у 11 (16,4%). Пролиферация эпителия, метаплазия и дисплазия не выявлялись на месте удаленных эрозий.

В группе сравнения через 12 месяцев морфологическая картина была значительно хуже, чем в группе сравнения. Воспалительные изменения сохранялись у 57 (89,1%) пациентов ($p < 0,05$), пролиферация эпителия ($p < 0,05$) у 44 (68,8%), метаплазия у 19 (29,7%), дисплазия у 5 (7,8%).

Таблица 11

Морфологические признаки нарушения микроциркуляции антрального отдела желудка у больных гастритом с хроническими эрозиями через 6 и 12 месяцев после лечения

Морфологические данные	Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	Наблюдения	Сравнения	Наблюдения	Сравнения
Полнокровие сосудов	<u>8</u> # 11,9	<u>46</u> # 71,9	<u>6</u> 9	<u>57</u> 89,1
Периваскулярные геморрагии и отек	<u>9</u> * 13,4	<u>51</u> 79,7	<u>7</u> *# 10,4	<u>61</u> 95,3
Эритроцитарный стаз	<u>3</u> # 4,5	<u>37</u> 57,8	<u>4</u> * 6	<u>49</u> # 76,6

Примечание: числитель – абсолютное число больных, знаменатель – количество больных в %; * - $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

Морфологическая характеристика биоптатов слизистой желудка у больных гастритом с хроническими эрозиями через 6 и 12 месяцев после лечения

Морфологические данные	Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	Наблюдения	Сравнения	Наблюдения	Сравнения
Нейтрофильная инфильтрация	<u>10*</u> 14,9	<u>38</u> 59,4	<u>6*</u> 9	<u>57</u> 89,1#
Атрофия желез	<u>8</u> 11,9	<u>31</u> 48,4	<u>12</u> 17,9*	<u>43</u> 67,2
Фиброз стромы	<u>21*</u> 31,3	<u>12</u> 17,9	<u>11</u> 16,4	<u>14</u> 21,9
Метаплазия эпителия	<u>0</u>	<u>13</u> 20,3	<u>0</u>	<u>19</u> 29,7
Пролиферация эпителия	0	<u>31</u> 48,4	<u>0</u>	<u>44</u> 68,8#
Дисплазия эпителия	<u>0</u>	<u>2</u> 3,1	<u>0</u>	<u>5</u> 7,8
Фовеолярная гиперплазия	<u>3</u> 4,5*	<u>15#</u> 23,4	<u>5</u> 7,5	<u>27</u> 42,2

Примечание: числитель – абсолютное число больных, знаменатель – количество больных в %; * - $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

Таким образом, исследование в динамике морфологического материала показало отсутствие кишечной метаплазии и дисплазии слизистой желудка у больных после эндоскопической коагуляции хронических эрозий. Признаки воспаления с нейтрофильной инфильтрацией достоверно были меньше в группе наблюдения. Фиброз стромы с образованием рубцовой ткани в месте коагуляции выявлялся через месяц после лечения и уменьшался через год.

У пациентов, страдающих гастритом с хроническими эрозиями, при применении комплексной терапии наблюдалось значительное улучшение результатов лечения через год наблюдения. Применение эндоскопической коагуляции антрального отдела СОЖ в составе комплексной терапии приводило к стойкой и выраженной клинико-эндоскопической ремиссии. Напротив, у больных в группе сравнения субъективные жалобы, объективные данные, а также показатели эндоскопической, морфологической и кислотообразующей функций желудка через год после лечения возвращались к прежним результатам.

4.5 Клинические примеры

В качестве примеров применения больным хроническим гастритом с хроническими эрозиями комплексной медикаментозной терапии с эндоскопической коагуляцией слизистой желудка приведены следующие клинические наблюдения.

Наблюдение 1. Пациентка М. (52 года), работает.

Диагноз: Хронический гастрит, не ассоциированный с Нр, с множественными хроническими эрозиями антрального отдела в стадии умеренного обострения.

Считает себя больной с 2003 года, когда появились ноющие боли и тяжесть в эпигастрии после еды, горечь во рту, изжога и отрыжка после приема пищи. К врачу не обращалась, самостоятельно принимала антациды при изжоге, но-шпу при болях. Пациентка обратилась к врачу терапевту в 2005 году в связи с учащением болей и диспепсии. При проведении эндоскопического исследования был обнаружен гастрит с множественными хроническими эрозиями антрального отдела, серологически была определена инфицированность Нр. Пациентка принимала эрадикационную терапию первой линии в течение 7 дней в сочетании с антацидами с кратковременным

улучшением. В дальнейшем отмечала обострения до 3-4 раз в год, самостоятельно принимала омепразол с антацидами. В 2008 году при проведении ФГДС выявлено обострение гастрита с множественными хроническими эрозиями антрального отдела, «+» хелик-тест; при морфологическом исследовании биоптатов слизистой желудка были обнаружены явления пролиферации эпителия, фовеолярная гиперплазия. Больной была вновь назначена эрадикационная терапия, антациды, эубиотики в течение 10 дней. При контрольном эндоскопическом исследовании эрозии эпителизировались, хелик-тест «-». Впоследствии обострения наступали каждые 4-6 месяцев, пациентка самостоятельно принимала омепразол и антациды с кратковременным улучшением.

Объективные данные: удовлетворительного питания, правильного телосложения, рост 162 см, вес 67 кг. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. АД 120/80 мм рт.ст. ЧСС 70 в минуту. При аускультации сердца тоны ритмичные, шумов нет. Живот при пальпации обычной формы, мягкий, болезненный в собственно эпигастральной области. Определяется «+» с-м Менделя. Печень и селезенка не увеличены.

Лабораторно-инструментальные данные: в общем и биохимических анализах крови изменений не выявлено. Общий анализ мочи без патологии. Содержание эластазы в кале снижено до 170 мкг/г. На ЭКГ ритм синусовый с ЧСС 75 в минуту, вариант нормы. Заключение УЗИ органов брюшной полости: легкие диффузные изменения поджелудочной железы по типу стеатоза. Хелик-тест отрицательный. При выполнении ФГДС выявлено: желудок обычной формы, содержит желчь в небольшом количестве, слизистая истончена, атрофичная; в антральном отделе на фоне гиперемированной слизистой по передней и задней стенках визуализируются до 10 «полных» эрозий диаметром от 0,2 до 0,7 см; хелик-тест «-»; рН тела желудка 2,4 (рис. 9).



DATE: 07/May/2005 12:00:49
 END: 03
 COMMENT: COMMENT

Doctor: Gromov
 NAME: Shtrom, N.V.
 Age: 57W Sex: S

Рис. 9. Эндофото больной М. Множественные хронические эрозии антрального отдела желудка

Результаты морфологического исследования биоптатов, взятых с края эрозий, дна и антрального отдела желудка: хронический атрофический гастрит 2ст активности; пролиферация шейчного эпителия; очаговая дисплазия эпителия железистых крипт 1ст; фовеолярная гиперплазия; явления умеренно выраженного ангиогенеза; рассеянная мононуклеарная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов (рис. 10).

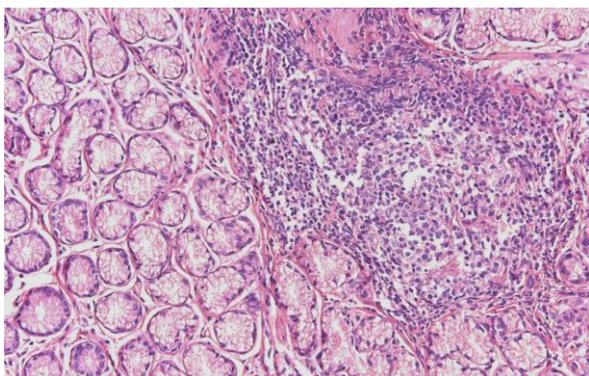


Рис. 10. Гистологический срез слизистой желудка. В краях хронической эрозии явления хронического воспаления умеренной степени нейтрофильной инфильтрации. Лимфоидный фолликул собственной пластинки слизистой. Окраска гематоксилин и эозин. x 200

Пациентке амбулаторно было проведено комплексное лечение, включающее эндоскопическую электрокоагуляцию хронических эрозий,

выполненную в 2 этапа через 3 дня, с последующим приемом омепразола 20мг х2р в день натощак и гевискона 10млх4р в день до еды в течение 10 дней, ВТД 240мгх2р в день натощак, итоприда гидрохлорид 50мгх3р в день за 30мин до еды и креона 10000 1к во время приема пищи в течение 4 недель.

Боли в эпигастрии и диспепсия купировались на 19 день терапии. При объективном осмотре на 30й день лечения болезненность в эпигастрии отсутствовала, с-м Менделя стал «-». По результатам ФГДС выявлено истончение слизистой антрального отдела без гиперемии, на месте 2 эрозий визуализированы рубцы без конвергенции складок; рН тела желудка 2,2. В биоптатах слизистой желудка при морфологическом исследовании были определены признаки атрофического гастрита 0ст активности; мононуклеарная инфильтрация слабой ст.

Через 6 месяцев после лечения пациентка чувствовала себя удовлетворительно, жалобы на болевой и диспепсический синдромы не предъявляла. Объективных признаков заболевания не было выявлено. При проведении ФГДС выявлялись признаки ДГР, истончение слизистой в антральном отделе; хелпил-тест был «-», рН тела желудка составлял 2,1. В биоптатах антрального отдела при морфологическом исследовании определялся фиброз стромы, хронический атрофический гастрит 0ст активности. Рекомендован прием итоприда гидрохлорида 50мгх3р в день за 30мин до еды в течение 4 недель и креона 10000 во время обильного приема пищи.

У пациентки по прошествии года после терапии рецидивы заболевания не диагностировались: жалобы и объективные данные отсутствовали. В результате эндоскопического исследования патологических изменений не выявлено: слизистая обычного рельефа и окраски, хелпил-тест «-», рН составил 2,0. При морфологическом исследовании биоптатов диагностировался хронический атрофический гастрит 0ст активности.

В данном примере видно, что достигнут выраженный и стойкий эффект после применения медикаментозной терапии в сочетании с эндоскопической

коагуляцией больной хроническим гастритом с хроническими эрозиями. Таким образом, одним из показаний к проведению эндоскопической коагуляции хронических эрозий является часто рецидивирующее (более двух раз в год) устойчивое к адекватной медикаментозной терапии течение заболевания (более трех курсов терапии).

Наблюдение 2. Пациент В. (43 года), работает.

Диагноз: Хронический гастрит, не ассоциированный с Нр, с повышенной секреторной функцией, с одиночными хроническими эрозиями антрального отдела в стадии умеренного обострения.

Считает себя больным с 2007 года, когда появились «голодные» боли в эпигастрии, изжога и отрыжка натошак. Обратился к врачу терапевту, при ФГДС выявлен рефлюкс-гастрит антрального отдела с единичными эрозиями до 0,8 см в диаметре, Нр негативный. Лечился амбулаторно (прием ИПП, антацидов, ферментов, миотропных спазмолитиков). В дальнейшем отмечал обострения 2-3 раза в год, самостоятельно принимал ИПП, антациды и миотропные спазмолитики.

Объективные данные: удовлетворительного питания, правильного телосложения, рост 176 см, вес 89 кг. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. АД 135/85 мм рт ст. ЧСС 68 в минуту. При аускультации сердца тоны ритмичные, шумов нет. Живот при пальпации обычной формы, мягкий, болезненный в собственно эпигастральной области. Определяется «+» с-м Менделя. Печень и селезенка не увеличены.

Лабораторно-инструментальные данные: в общем и биохимических анализах крови изменений не выявлено. Общий анализ мочи без патологии. На ЭКГ ритм синусовый с ЧСС 71 в минуту, вариант нормы. Заключение УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения печени по типу гепатоза. Хелик-тест отрицательный. При выполнении ФГДС выявлено: желудок обычной формы, содержит желчь в умеренном количестве, слизистая ярко гиперемирована; в антральном отделе на фоне гиперемированной слизистой

по передней стенке визуализируются 3 «полные» эрозии диаметром от 0,4 до 0,8 см; желпил-тест «-»; рН тела желудка 1,6 (рис. 11).



Рис. 11. Эндофото желудка больного В., 62 года. Одиночные эрозии антрального отдела. Содержимое в антральном отделе желудка с примесью желчи

Результаты морфологического исследования биоптатов, взятых с края эрозий, дна и антрального отдела желудка: хронический гастрит 2ст активности; очаговая кишечная метаплазия эпителия; полнокровие капилляров собственной пластинки слизистой; выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация антрального отдела с формированием лимфоидных фолликулов (рис. 12).

Пациенту амбулаторно было проведено комплексное лечение, включающее эндоскопическую электрокоагуляцию хронических эрозий с последующим приемом омепразола 20мг х2р в день натощак 10 дней, затем 20мг утром в течение 3 недель; гевискона 10млх4р в день до еды в течение 10 дней; ВТД 240мгх2р в день натощак и итоприда гидрохлорид 50мгх3р в день за 30мин до еды в течение 4 недель.

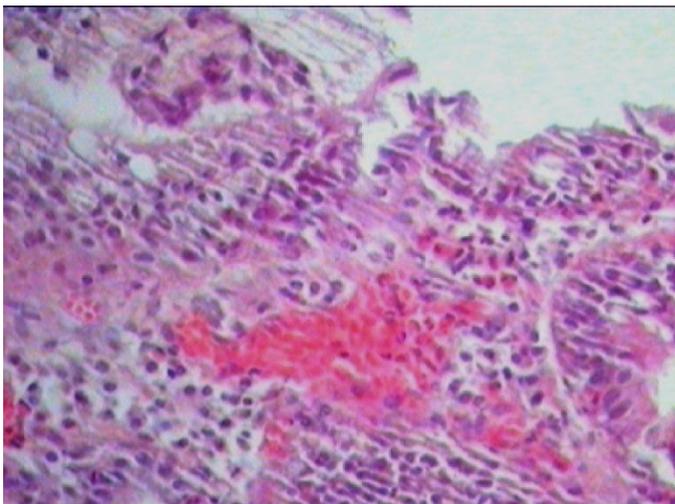


Рис. 12. Гистологический срез слизистой желудка больного В. В краях хронической эрозии явления хронического воспаления выраженной степени лимфоплазмочитарной инфильтрации. Полнокровные капилляры собственной пластинки слизистой. Окраска гематоксилин и эозин. х 200

Боли в эпигастрии и диспепсия купировались на 13 день терапии. При объективном осмотре на 30й день лечения болезненность в эпигастрии отсутствовала, с-м Менделя стал «-». По результатам ФГДС СОЖ без гиперемии, на месте 1 эрозии визуализирован рубец без конвергенции складок; рН тела желудка 2,0. В биоптатах слизистой желудка при морфологическом исследовании были определены признаки гастрита 0ст активности; лимфоплазмочитарная инфильтрация слабой ст.

Через 6 месяцев после лечения пациент чувствовал себя удовлетворительно, жалобы на болевой и диспепсический синдромы не предъявлял. Объективных признаков заболевания выявлено не было. При проведении ФГДС выявлялись признаки ДГР, эрозии и гиперемия СОЖ отсутствовали; хелик-тест был «-», рН тела желудка составлял 1,8. В биоптатах антрального отдела при морфологическом исследовании определялся хронический гастрит 0ст активности. Рекомендован прием итоприда гидрохлорида 50мгх3р в день за 30мин до еды в течение 4 недель.

У пациента через год после терапии рецидивы заболевания не диагностировались: жалобы и объективные данные отсутствовали. В результате эндоскопического исследования патологических изменений не

выявлено: слизистая обычного рельефа и окраски, хелпил-тест «-», рН составил 1,7. При морфологическом исследовании биоптатов диагностировался хронический гастрит 0ст активности.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По современным данным, эрозивные поражения СОЖ отмечаются в 10-25% случаев среди общего количества эндоскопических исследований [4, 63, 03, 106, 187]. По данным ряда авторов динамическое наблюдение и эндоскопические методы исследования за больными позволяют выявить хронические эрозии, не заживающие в течение нескольких месяцев и даже лет [4, 12, 19, 103].

Вопросы об этиологии, патогенезе и причинах хронизации эрозий желудка остаются до настоящего времени открытыми. Существует множество теорий, выработанных в ходе научных исследований, которые объясняют развитие хронических эрозий СОЖ: контаминация Нр, расстройства микроциркуляции, ацидопептическая агрессия, стрессовые факторы, прием НПВС, нарушение процессов регенерации и т.д. [3, 7, 10, 27, 33, 65, 104, 135, 197]. На сегодняшний день изучены многочисленные звенья патогенеза эрозивных поражений желудка, однако еще не достаточно четко определены основополагающие факторы возникновения и персистенции хронических эрозий антрального отдела желудка и не обозначены группы риска по формированию данных патологических образований.

Существует вероятность ошибки при дифференциальной диагностике эрозивных поражений с другой очаговой патологией желудка. При этом часто диагностические трудности отмечаются при дифференциальной диагностике с полипами, небольшими язвами [9, 172, 178, 189]. В литературе имеются сообщения о том, что хронические эрозии макроскопически не отличаются от эрозивной формы рака желудка, и только гистологическое исследование позволяет их дифференцировать [9,29,48, 51, 72, 82, 96, 154]. Доказана гипотеза о возможности трансформации длительно существующих хронических эрозий в полипы, в дальнейшем не исключается их малигнизация [1, 47, 71, 109, 125, 127, 147, 176].

Таким образом, возникает необходимость пересмотра диагностической программы при хронических эрозиях желудка с обязательным эндоскопическим контролем и гистологическими исследованиями биоптатов.

Вместе с тем, в последние годы в связи с внедрением новых групп высокоэффективных фармакологических средств с различным механизмом действия, все чаще высказывается мнение о большей целесообразности дифференцированного лечения с включением методов местного воздействия на эрозии [17, 31, 77, 90].

Целью данной работы явилось проведение сравнительной оценки клинической эффективности и обоснование преимуществ использования эндоскопического метода лечения в программе комплексной терапии хронического гастрита с хроническими эрозиями, не ассоциированного с Нр.

Результаты получены в ходе проспективного клинического наблюдения за 146 пациентами, страдающими гастритом с хроническими эрозиями. Работа выполнена на базе БУЗ УР «ГКБ №2 МЗ УР» и ООО «Медсервис» в г. Ижевске в 2009 – 2014 гг.

Среди пациентов преобладали женщины — 102 человека (69,9%), средний возраст $58,7 \pm 4,1$ лет, мужчины составили 44 человек (30,1%), средний возраст $44,3 \pm 2,2$ года. Длительность заболевания по данным анамнеза варьировала от 3 до 17 лет. Средняя длительность заболевания составила $5,1 \pm 1,2$ года. Число рецидивов гастрита с хроническими эрозиями у больных было различным – от 3 до 6 в год. Причины рецидивов заболевания большинство больных связывало с психоэмоциональным стрессом (43,8%), реже с погрешностями в диете (34,9%) и физическим напряжением (17,8%). Среди обследованных пациентов курили 3,9% женщин и 25% мужчин, около 2/3 из них курили более 10 сигарет в день со стажем курения больше 10 лет. Злоупотребляли алкоголем 16 человек (11%).

В процессе обследования обращали внимание на наличие сопутствующих заболеваний. У 81,5% пациентов наряду с гастритом с хроническими эрозиями были выявлены: хронический дуоденит (45,2%),

ЖКБ (19,7%), хронический некалькулезный холецистит (14,4%), артериальная гипертония (21,2%), реже диагностировались неэрозивная ГЭРБ (13%), хронический панкреатит (11,6%), синдром раздраженного кишечника (10,3%).

У больных гастритом с хроническими эрозиями в группах наблюдения и сравнения выраженных различий в клинической картине до начала терапии не было выявлено. В группе наблюдения до начала проведения терапии болевой синдром отмечался у 68 (93,2%) пациентов, ноющие тупые боли в эпигастрии были у 49 пациентов (67,1%). Показатель интенсивности болевого синдрома составил 2 [1-3] (медиана и межквартильный интервал) и достоверно не отличался от такового в группе сравнения ($p > 0,05$). Чувство тяжести и переполнения желудка после приема пищи отмечалось у всех 73 пациентов, чувство раннего насыщения у 31 (42,5%), отрыжка у 29 (37%), изжога у 15 (20,5%). При объективном осмотре локальная болезненность в эпигастрии выявлялась у 21 (28,8%) пациента, положительный симптом Менделя определялся у 18 (24,7%). В группе сравнения до начала проведения терапии болевой синдром в эпигастральной области отмечался у 64 (87,6%) пациентов, ноющие тупые боли в эпигастрии были у 48 (65,6%) пациентов. Показатель интенсивности болевого синдрома составил 2 [1-3] (медиана и межквартильный интервал) и достоверно не отличался от такового в группе наблюдения ($p > 0,05$). Чувство тяжести и переполнения желудка после приема пищи отмечали 69 (94,5%) пациентов, чувство раннего насыщения 28 (38,3%), отрыжку 31 (42,5%), изжогу у 19 (26%). При объективном осмотре локальная болезненность в эпигастрии выявлялась у 19 (26%) пациентов, положительный симптом Менделя у 14 (19,2%).

По результатам эндоскопического исследования в группе наблюдения преобладали множественные хронические эрозии (3 и более) в антральном отделе желудка до 0,5 см в диаметре у 60 (82,2%) пациентов, с ярко выраженным отеком и гиперемией слизистой на верхушках эрозий у 69 (94,5%) пациентов. Обильная кровоточивость при заборе исследуемого

материала методом биопсии с области эрозии была выявлена у 37 (50,7%) больных. Данное изменение, по нашему мнению и мнению ряда авторов [4, 106, 187], может быть связано с большим количеством пролиферирующих сосудов в строме эрозии. ДГР был диагностирован у большей части пациентов, а именно у 62 (84,9%) человек. В группе сравнения множественные хронические эрозии (3 и более) в антральном отделе желудка были выявлены у 63 (86,3%) пациентов, с выраженным отеком и гиперемией слизистой на верхушках эрозий у 67 (91,8%), с обильной кровоточивостью при биопсии с области эрозии у 33 (45,2%) обследуемых. ДГР был диагностирован у 60 (82,2%) пациентов. Наличие ДГР способствует нарушению барьерной функции слизи и нейтрализует желудочный сок. Полученные нами результаты указывают на важную роль ДГР в патогенезе хронических эрозий антрального отдела, что согласуется с данными Е.В. Беловой (2006), Ш.З. Галиева (2015) и Я.С. Циммермана (2012).

При изучении кислотопродуцирующей функции желудка с помощью эндоскопической топографической рН-метрии выявлено преобладание базальной нормоацидности в группе наблюдения (медиана рН 1,9; межквартильный интервал 1,8-2,0) у 27 (37%) пациентов и в группе сравнения (рН 1,9; 1,8-2,0) у 28 (38,3%). После стимуляции гистамином преобладало гиперацидное состояние в группе наблюдения (рН 1,3; 1,1-1,6) у 37 (50,7%) пациентов и в группе сравнения (рН 1,2; 1,1-1,5) у 39 (53,4%). Полученные в ходе исследования изменения соотносятся с данными ряда авторов о способствующей роли повышенной секреции соляной кислоты в персистенции воспаления в зоне повреждения слизистой желудка [65, 75].

При морфологическом исследовании биоптатов преобладали признаки поверхностного и атрофического гастрита, нарушения микроциркуляции в антральном отделе желудка. Во всех биоптатах с области хронических эрозий наблюдались признаки хронического воспаления различной степени выраженности (слабо, умеренно или значительно) и атрофия желез. Другим часто встречающимся изменением была пролиферация эпителия, выявленная

у 28 (38,4%) пациентов в группе наблюдения и 31 (42,5%) в группе сравнения. Реже встречалась фовеолярная гиперплазия: у 14 (19,2%) пациентов в группе наблюдения и 13 (17,8%) в группе сравнения. Кишечная метаплазия выявлялась у 14 (19,2) пациентов в группе наблюдения и 15 (20,5%) в группе сравнения. Значительно реже определялась дисплазия у 3 (4,1%) пациентов в группе наблюдения и 2 (2,7%) в группе сравнения.

Признаки нарушения микроциркуляции были выявлены практически во всех биоптатах антрального отдела желудка и характеризовались полнокровием сосудов микроциркуляторного русла (капилляров и венул), выявленным у 69 (94,5%) пациентов в группе наблюдения и 70 (95,9%) в группе сравнения. Эритроцитарный стаз определялся у 68 (93,2%) пациентов в группе наблюдения и 69 (94,5%) в группе сравнения; периваскулярные геморрагии с отеком были диагностированы у 67 (91,8%) пациентов в группе наблюдения и 65 (89%) в группе сравнения. Выявленные изменения по нашему мнению и мнению ряда авторов приводят к длительным микроциркуляторным расстройствам и формированию хронической гипоксии слизистой желудка [54, 63, 91].

По нашим данным условием формирования торпидного течения гастрита с хроническими эрозиями является длительно текущий воспалительно-дегенеративный процесс в СОЖ, приводящий к атрофическим изменениям. В ответ на атрофию активируются пролиферативные процессы, а затем дисрегенераторные и диспластические. Также можно предположить наличие взаимосвязи между процессами атрофии и ангиогенезом аномальных сосудов в СОЖ, что ведёт к гипоксии тканей, двигательным нарушениям антродуоденального комплекса. Забросы желчи и задержка содержимого в желудке поддерживают воспалительный процесс и нарушают регенерацию слизистой. Таким образом, формируется «порочный круг» в патогенезе хронических эрозий слизистой желудка (рис. 13).

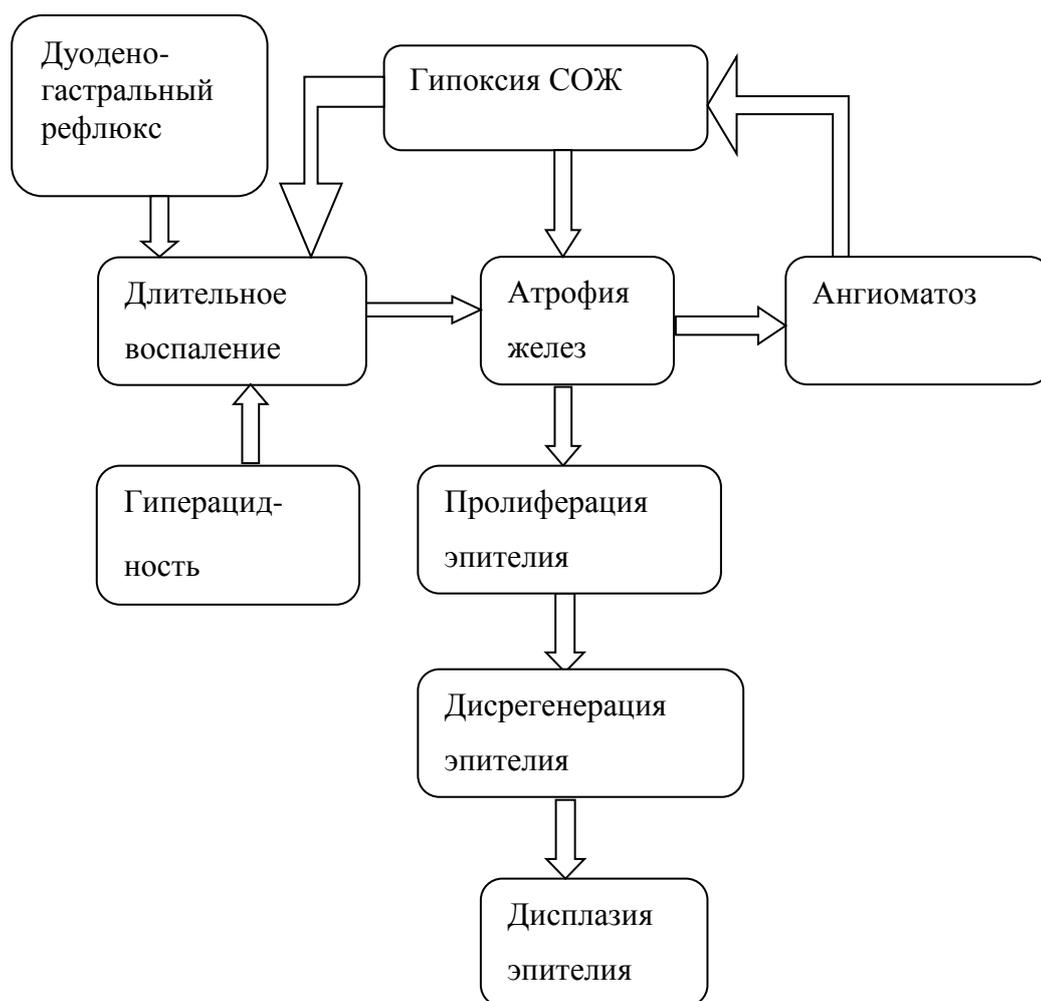


Рис. 13. «Порочный круг» патогенеза хронических эрозий СОЖ с частыми и длительными рецидивами

Проведенный комплекс диагностических мероприятий позволил выявить у обследованных больных основные патогенетические факторы хронического гастрита с хроническими эрозиями: наличие ДГР, базальной и стимулированной гиперацидности, нарушение микроциркуляции и возникновение дисрегуляторных изменений в зоне хронической эрозии желудка. В результате анализа полученных данных показаниями для эндоскопической коагуляции хронических эрозий у больных гастритом с наличием хронических эрозий в антральном отделе явились: часто рецидивирующее устойчивое к медикаментозной терапии течение

заболевания и обнаружение по данным морфологического исследования биоптатов СОЖ дисплазии, неполной кишечной метаплазии эпителия, ангиоматоза. На основании полученных данных были применены схемы комплексного медикаментозного и эндоскопического лечения и изучена их эффективность.

Больным гастритом с хроническими эрозиями в группе наблюдения амбулаторно было проведено комплексное лечение, включающее эндоскопическую электрокоагуляцию участка слизистой, пораженной хронической эрозией, с последующей медикаментозной терапией. Электрокоагуляция СОЖ в области хронических эрозий производилась однократно при единичных эрозиях, при множественных - осуществлялась в несколько этапов через 2-3 дня. Пациенты принимали ВТД 240мгх2р в день натощак до полного заживления ятрогенных дефектов слизистой, но не более 4 недель; прокинетики (итоприда гидрохлорид 50мгх3р в день за 30мин до еды) 4 недели; омепразол 20мг х2р в день натощак в течение 10 дней и далее по 20мг утром натощак при гиперацидности слизистой желудка в течение 3х недель; антациды (гевискон 10млх4р в день до еды) и ферменты (креон 10000 во время еды) по необходимости в течение 4х недель. Преимуществом данного метода над консервативной терапией является полное удаление измененной ткани, замыкающей «порочный круг» в патогенезе заболевания.

Пациенты в группе сравнения принимали только медикаментозную терапию: ВТД 240мгх2р до еды и итоприда гидрохлорид 50мгх3р в день за 30мин до еды 4 недели; омепразол 20мг х2р в день 7 дней, затем 20мг утром натощак при гиперацидности слизистой желудка в течение 3х недель; гевискон 10млх4р в день до еды - при изжоге, креон 10000 во время еды - при экзокринной недостаточности поджелудочной железы, в течение 4х недель.

Всем пациентам выполнялся эндоскопический мониторинг, включающий ФГДС с интрагастральной рН-метрией, хромоскопией,

биопсией слизистой желудка с морфологическим исследованием (заместитель начальника по медицинским вопросам БУЗ УР «Республиканское патологоанатомическое бюро МЗ УР», врач высшей категории Чернов А.Н.) и хелик-тестом, методом кратного осмотра до начала терапии, на 10 и 30 дни лечения амбулаторно в эндоскопическом отделении БУЗ УР «ГКБ№2 МЗ УР» г. Ижевска (к.м.н., зав. отделением, врач высшей категории Кузнецов Е.П.), а также через 6 и 12 месяцев наблюдений.

На основании клинических наблюдений за пациентами обеих групп в течение первого месяца выявлен более выраженный регресс признаков заболевания в группе сравнения к 10 дню терапии и к 30 дню – в группе наблюдения. Так, болевой синдром был купирован на 10 день лечения у 9 (12,3%) пациентов в группе наблюдения ($p < 0,05$) и 13 (17,8%) в группе сравнения ($p < 0,05$), на 30 день терапии у 59 (80,8%) в группе наблюдения ($p < 0,05$) и лишь у 29 (39,7%) в группе сравнения ($p > 0,05$). Диспепсия купировалась в группе наблюдения к 10 дню терапии у 32 (43,8%) пациентов, в группе сравнения у 40 (54,8%), к 30 дню у 63 (86,3%) в группе наблюдения и у 59 (80,8%) в группе сравнения. Отсутствие болезненности в эпигастрии было выявлено на 10й день терапии у 55 (75,3%) пациентов в группе наблюдения и у 61 (83,6%) в группе сравнения, на 30й день – у 69 (94,5%) в группе наблюдения и 67 (91,8%) в группе сравнения. Полученные результаты объясняются тем, что у больных после коагуляции хронических эрозий происходила травматизация слизистой, которая купировалась к 30 дню терапии.

В течение года после терапии было обследовано 67 (91,8%) пациентов в группе наблюдения и 64 (87,7%) в группе сравнения. Через год после коагуляции эрозий отсутствие болевого синдрома отмечали 54 (80,6%) пациентов ($p < 0,05$), в группе сравнения - только 19 (29,7%). Болезненность в эпигастрии через год была выявлена лишь у 2 (3%) пациентов в группе наблюдения ($p < 0,05$) и у 20 (31,3%) в группе сравнения. Клиническая

картина у больных в группе сравнения через год после лечения значительно ухудшилась, показатели вернулись к прежним значениям.

Проведение эндоскопического исследования в динамике у больных гастритом с хроническими эрозиями позволило определить хронологию заживления эрозий при разных вариантах терапии. У пациентов после проведения коагуляции эрозий желудка заживление слизистой происходило путем вторичного натяжения, скорость которого зависела напрямую от размера дефекта слизистой.

Заживление слизистой желудка к 10 дню терапии после выполнения эндоскопической коагуляции хронических эрозий наступало у 69 (94,5%) пациентов ($p < 0,05$), в группе сравнения только у 13 (17,8%). Эпителизация хронических эрозий к 30 дню терапии происходила у 63 (86,3%) больных в группе наблюдения ($p < 0,05$) и лишь у 38 (52,1%) в группе сравнения.

В течение года после терапии в группе наблюдения на месте удаленных эрозий патологические изменения у большинства больных не были визуализированы. Одиночные эрозии были выявлены через 6 месяцев лишь у 2 (3%) пациентов ($p < 0,05$), через 12 месяцев у 4 (6%). Множественные эрозии наблюдались через 6 месяцев у 4 (6%), через 12 месяцев ($p < 0,05$) у 5 (7,5%). В группе сравнения при проведении ФГДС преобладали множественные эрозии через 6 месяцев у 35 (54,7%) пациентов ($p < 0,05$), через 12 месяцев у 49 (76,6%).

По результатам эндоскопического исследования желудка у 61 (91%) пациента после коагуляции эрозий отсутствовали рецидивы в течение 6 месяцев и у 58 (86,6%) в течение года. После медикаментозной терапии только у 20 (31,3%) пациентов рецидивы не были выявлены в течение 6 месяцев ($p < 0,05$) и у 4 (6,3%) в течение года. У пациентов в группе сравнения эндоскопическая картина через год после лечения вернулась к прежним результатам.

Таким образом, динамическое эндоскопическое исследование желудка в течение года позволило объективно проконтролировать эффективность проводимой терапии хронического гастрита с хроническими эрозиями.

При исследовании кислотопродуцирующей функции желудка на 30 день терапии выявлено достоверное увеличение количества пациентов с нормоацидностью (рН 1,9; 1,8-2,1) в группе наблюдения с 37% до 58,9% при сопоставлении с группой сравнения ($p=0,0002$). В группе сравнения число больных с базальной (рН 1,6; 1,3-1,7) и стимулированной гиперацидностью (рН 1,1; 1,0-1,6) в ходе терапии увеличивалось недостоверно ($p=0,675$ и $p=0,351$ соответственно).

При анализе полученных изменений кислотопродуцирующей функции желудка у больных хроническим гастритом с хроническими эрозиями через год после лечения в обеих группах была выявлена сохраняющаяся тенденция к росту ($p=0,147$) базальной (рН 2,0; 1,9-2,1) и стимулированной (рН 1,8; 1,8-2,0) нормоацидности ($p=0,852$). Достоверно значимые различия включали уменьшение количества больных в группе наблюдения с базальной гиперацидностью (рН 1,7; 1,3-1,6) с 14 (19,2%) до 8 (11,9%) ($p=0,0003$) и стимулированной гипоацидностью (рН 2,5; 2,4-2,9) с 9 (12,3%) до 4 (6%) ($p=0,0002$). У больных в группе сравнения стимулированная гиперацидность (рН 1,2; 1,1-1,5) была выявлена достоверно чаще, у 35 (54,7%) человек ($p=0,0007$), чем в группе наблюдения – у 14 (20,9%).

Таким образом, у больных в группе наблюдения сохранялась тенденция роста базальной нормоацидности, а в группе сравнения - стимулированной гиперацидности.

По результатам гистологического исследования биоптатов слизистой желудка в динамике в группе наблюдения было выявлено значительное улучшение морфологической картины через месяц после лечения. Уменьшилось количество пациентов с признаками пролиферации эпителия в биоптатах слизистой желудка с 28 (38,4%) до 3 (4,1%) ($p<0,05$). В биоптатах слизистой желудка выявлялись положительные сдвиги показателей

микроциркуляции, признаки метаплазии и дисплазии эпителия отсутствовали. В группе сравнения через месяц после терапии количество пациентов с метаплазией эпителия снизилось с 15 (20,5%) до 9 (12,3%), дисплазией с 2 (2,7%) до 1 (1,4%) ($p < 0,05$), пролиферацией с 31 (42,5%) до 18 (24,7%).

У больных через 6 и 12 месяцев после коагуляции эрозий пролиферация эпителия, метаплазия и дисплазия отсутствовали на месте удаленных эрозий, микроциркуляторные изменения были выражены незначительно. В группе наблюдения через 12 месяцев после лечения воспалительная инфильтрация слабой степени выявлялась лишь у 6 (9%) пациентов ($p < 0,05$), фиброз стромы у 11 (16,4%). Физиологическая репарация слизистой желудка в месте коагуляции эрозий в полном объеме устраняла патологические изменения.

В группе сравнения через 6 месяцев после лечения во всех биоптатах с области хронических эрозий наблюдались признаки хронического воспаления различной степени выраженности (слабо, умеренно или значительно) и умеренно выраженная атрофия желез. Количество пациентов с признаками кишечной метаплазии эпителия увеличилось с 12,3% до 20,3%, пролиферации с 24,7% до 48,4%, дисплазии с 1,4% до 3,1%. В группе сравнения через 12 месяцев морфологическая картина была значительно хуже, чем в группе наблюдения, показатели практически вернулись к результатам до лечения: воспалительные изменения сохранялись у 57 (89,1%) пациентов ($p < 0,05$), пролиферация эпителия у 44 (68,8%) ($p < 0,05$), метаплазия у 19 (29,7%), дисплазия у 5 (7,8%).

В заключение важно отметить, что предложенный вариант лечения гастрита с хроническими эрозиями (медикаментозная терапия с эндоскопической коагуляцией хронических эрозий) позволяет радикально удалить патологический очаг, тем самым разрывая «замкнутый круг» патогенеза заболевания. У больных гастритом с хроническими эрозиями при проведении эндоскопического лечения происходит кратковременное

ухудшение клинических симптомов заболевания (усиление болевого и диспепсических симптомов) с последующим улучшением к 30 дню наблюдения. Применение эндоскопической коагуляции слизистой антрального отдела желудка у больных гастритом с хроническими эрозиями в составе комплексной терапии приводит к стойкой и выраженной клинико-эндоскопической ремиссии. Данный метод позволяет сократить продолжительность терапии с $46 \pm 2,6$ дней до $24 \pm 1,8$ ($p < 0,05$) и уменьшить число рецидивов заболевания по клинико-эндоскопическим данным наблюдения за больными в течение года.

ВЫВОДЫ

1. У больных гастритом с хроническими эрозиями с частыми рецидивами выявлено преобладание в клинической картине синдрома желудочной диспепсии, в эндоскопической множественных хронических эрозий в антральном отделе желудка до 0,5см в диаметре с ярко выраженным отеком и гиперемией, обильной кровоточивостью при биопсии и ДГР.
2. У больных гастритом с хроническими эрозиями в результате применения комплексной медикаментозной терапии в сочетании с эндоскопической коагуляцией получено значительное улучшение клинической (болевой синдром купирован у 87,7% пациентов, диспепсия у 86,3%) и эндоскопической (хронические эрозии эпителизированы у 86,3% пациентов против 52,1% без коагуляции) картины заболевания. Разработаны показания и способ лечения гастрита с хроническими эрозиями методом эндоскопической коагуляции с последующим приемом препаратов ВТД, прокинетики, ИПП. Продолжительность терапии уменьшается с $46 \pm 2,6$ до $24 \pm 1,8$ дней ($p < 0,001$).
3. У всех больных гастритом с хроническими эрозиями при морфологическом исследовании биоптатов с области хронических эрозий наблюдаются признаки хронического воспаления различной степени выраженности, атрофия желез и признаки нарушения микроциркуляции; у 40,4% пациентов выявляется пролиферация эпителия, фовеолярная гиперплазия у 18,5%, кишечная метаплазия у 19,9%, значительно реже определяется дисплазия - у 3,4% пациентов.
4. Комплексная медикаментозная терапия в сочетании с эндоскопической коагуляцией позволяет значительно улучшить морфологическую картину заболевания: пролиферация эпителия, метаплазия и дисплазия отсутствуют на месте удаленных эрозий, сохраняются незначительно выраженные микроциркуляторные изменения и слабая степень

воспалительной инфильтрации.

5. При изучении кислотопродуцирующей функции желудка у больных гастритом с хроническими эрозиями выявлено преобладание базальной нормоацидности (медиана рН 1,9) у 37,7% пациентов и стимулированной гиперацидности (медиана рН 1,3) у 52,1%. В результате применения медикаментозной терапии с эндоскопической коагуляцией хронических эрозий происходит уменьшение количества больных с базальной гиперацидностью с 27,4% до 11,9% и стимулированной гиперацидностью с 50,7% до 20,9%.
6. Наблюдения через год свидетельствуют в пользу высокой эффективности комплексной терапии с применением эндоскопической коагуляции. Количество пациентов с клиническими признаками заболевания уменьшается с 93,7% до 13,4%. На месте удаленных эрозий патологические изменения у большинства больных не визуализируются. Наблюдается стойкая и выраженная клинико-эндоскопическая ремиссия заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным гастритом с хроническими эрозиями с частыми и длительными обострениями рекомендуется проведение эндоскопического мониторинга со взятием биопсии из края эрозии и эндоскопическая рН-метрия не реже 1 раза в год в период ремиссии; при обострениях заболевания: до, во время и после терапии.
2. Выявление дисплазии, неполной кишечной метаплазии эпителия и ангиоматоза по данным морфологического исследования в работе врача терапевта и гастроэнтеролога указывает на безуспешность традиционной медикаментозной терапии и служит показанием к эндоскопической коагуляции хронических эрозий с последующим приемом ВТД, прокинетики, ИПП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулганиева, Д.И. Защити желудок от рака: частота атрофического гастрита у пациентом со сниженным пепсиногеном / Д. И. Абдулганиева, Р. А. Абдулхаков и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – №5, Приложение «Материалы Девятнадцатой Российской гастроэнтерологической недели». – С.12.
2. Абдулхаков, Р.А. От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии / Р.А. Абдулхаков, С.Р. Абдулхаков // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 7-10.
3. Аруин, Л.И. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни / Л.И. Аруин. // Эксп. и клин. гастроэнтерол. - 2004. - № 1. – С. 36-41.
4. Аруин, Л.И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения // Л.И. Аруин, А.В. Кононов, С.И. Мозговой // Архив патологии. – 2009. -№4. – С. 11-18.
5. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков // М.: Триада-Х, 1998. – С. 154 - 165.
6. Базарова, М.А. Степень распространенности *Helicobacter pylori*-инфекции у больных с полными эрозиями в динамике / М.А. Базарова, П.А. Никифоров, А.И. Данько // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – Т.13, № 5 (прил. 21). – С.19.
7. Базлов, С.Н. Особенности нарушений гомеостаза и микроциркуляции у больных с различными морфологическими типами хронического гастрита / С.Н. Базлов, Д.А. Миллер // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2010. - № 4 (прил. 1). – С. 14 - 15.
8. Бацков, С.С. Гастроэнтерология и гепатология / С.С. Бацков и [др.] - Санкт-Петербург: Политехника сервис, 2014. – 260 с.
9. Белова, Г.В. Каскад согтеа: эндоскопические и

иммуногистохимические параллели / Г. В. Белова, Д. С. Мельченко, Т. В. Коваленко, Е. С. Карпова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012.–№10. – С. 17-21.

10. Белова, Е.В. Эрозии желудка и ДПК: некоторые аспекты патогенеза и дифференцированной терапии: автореф. дис. ...докт. мед. наук / Е.В. Белова. – Москва, 2006. – С. 36.

11. Береснева, Л. Н. Информативность рН-метрии у больных ГЭРБ, ассоциированной с артериальной гипертензией / Л. Н. Береснева, А. В. Туев, О. В. Хлынова // Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса.– 3–5 октября. – 2012 . – С. 69.

12. Богова, В.С. Патология желудка и двенадцатиперстной кишки по результатам медицинских осмотров / В.С. Богова и [др] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2012. – Т.2, №11. – С. 955.

13. Богун, Л.В. Инфекция *Helicobacter pylori*: вопросы резистентности и современные подходы к эрадикационной терапии / Л.В. Богун // Новости фармации и медицины. - 2011. - № 8. – С. 362.

14. Васильев, Ю.В. Лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, сочетающейся с хроническими эрозиями желудка / Ю.В. Васильев // Клиническая медицина. - 1991. - № 7. - С. 52-53.

15. Вахрушев, Я.М. К вопросу о патогенезе и лечении эрозивных гастритов и дуоденитов / Я.М. Вахрушев, Е.В. Никишина // Клиническая медицина. – 1999. – № 2. – С. 28-31.

16. Водолагин, В.Д. Диагностика и лечение различных типов эрозий слизистой оболочки желудка / В.Д. Водолагин, Я.В. Гавриленко, Ю.В. Синев // Матер. конф. 11 Всесоюзного съезда гастроэнтерологов. – 1978. - Т.1. - С. 82 - 83.

17. Ведерников, В.Е. Клинико-патогенетическая характеристика хронических (полных) гастродуоденальных эрозий и их дифференцированное лечение: автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- Москва, 2000.- С. 35.

18. Водолагин, В.Д. Об эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Д. Водолагин // Клиническая медицина – 1997. - № 5. - С. 11-13.

19. Водолагин, В.Д. Эрозии и острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (патогенез, клиника, диагностика, лечение) : автореф. дисс. ...канд. мед. наук. - Москва, 2007. – С. 32.

20. Галиев, Ш.З. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс-гастрита / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины.- 2015. – Т.8, №2. – С. 50-61.

21. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Удмуртской Республики в 2013 г. – 2014.

22. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Удмуртской Республики в 2014 г. – 2015.

23. Гребенев, А.Л. Особенности влияния де-нола на течение эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с пилорическим хеликобактером / А.Л. Гребенев [и др.]. // Клиническая медицина. - 1995. - №2. - С.34-37.

24. Гриневич, В.Б. Helicobacter pylori в составе целостной симбионтной эндозоосистемы человека: проблемы и решения / В.Б. Гриневич, Ю.П. Успенский, М.М. Захарченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2004. - № 1. - С.31.

25. Гриневич, В.Б. Некоторые частные вопросы эндоскопической диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения / В.Б. Гриневич, Б.Х. Самедов // Санкт-Петербург, 2006. — С. 146.

26. Гриневич, В.Б. О классификации эрозивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Б. Гриневич, Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский // Клиническая медицина. - 1996. - №. 1 - С. 75-77.

27. Гриневич, В.Б. Эрозивные состояния гастродуоденальной области / В.Б. Гриневич, Ю.П. Успенский // Русский медицинский журнал. – 1998. - № 3. - С. 149 - 153.

28. Джукенов, Е.Т. Изучение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных рецидивирующим течением хронических эрозий желудка / Е.Т. Джукенов // Актуальные вопросы совершенствования специализированной медицинской помощи в многопрофильном авиационном госпитале. – 1994. – С. 66-67.

29. Ермолов, А.С. Диагностическая и лечебная эндоскопия при неотложных состояниях / А. С. Ермолов [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2011. – №1. – С. 26-31.

30. Жданова, Е.И. Особенности секреторно- и кислотообразующей функций желудка при эрозивных поражениях слизистой гастродуоденальной области у детей / Е.И. Жданова, Л.А. Решетник, О.И. Птичкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. – 1995. - № 4. (прил. 1). – С. 90-91.

31. Жерлов, Г.К. Хронические эрозии желудка: новые возможности патогенетического лечения / Г.К. Жерлов, Н.С. Рудая // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. - № 6. - С. 127-131.

32. Заводиленко, К.В. Параметры клеточного обновления в очагах кишечной метаплазии эпителия желудка при атрофии и эрозивно-язвенных дефектах / К.В. Заводиленко, С.И. Мозговой, А.В. Кононов // Омский научный вестник. – 2006. - № 3 (37), Ч II. – С. 42 - 47.

33. Звягинцева, Т.Д. Возникновение хронических эрозий желудка с позиций нарушения функциональной морфологии энтерохромаффинных клеток диффузной эндокринной системы / Т.Д. Звягинцева, Я.К. Гаманенко // Сучасна гастроэнтерология. – 2011. - №1 (57). – С. 53-56.

34. Звягинцева, Т. Д. Клетки APUD-системы слизистой оболочки желудка, их морфофункциональные особенности при хронических эрозиях / Т. Д. Звягинцева, Я. К. Гаманенко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – № 10. – С. 267-269.

35. Иванова, Л.М. Динамика хеликобактериоза после различных курсов эрадикации / Л.М. Иванова, Н.А. Кудинова, Г.Б. Набатчикова //

Гастроэнтерология Санкт-Петербурга: научно-практический журнал: материалы IV Российского научного форума с международным участием «Санкт-Петербург–Гастро-2002». – 2002. – № 2-3. – С.59

36. Ивашкин, В.Т., Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. - 2012. – Т. 22, № 1. - С. 87 - 89.

37. Ивашкин, В.Т. Хронический гастрит / Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. и др// Рекомендации по диагностике и лечению (проект) – Москва. – 2013. – 23с.

38. Ильченко, А.А. Хронические эрозии желудка: автореф.дисс. ...канд. мед. наук. - Москва, 1985. – С. 16.

39. Исаков, В.А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение / Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H.pylori* / В. А. Исаков //Маастрихт IV (Флоренция). Best Clinical Practice. Русское издание. – 2012. –Вып.2. – С.4-23.

40. Казюлин, А. Н. Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* / А.Н. Казюлин // Consilium Medicum. - 2015. – Т.17, №8. - С. 28 - 34.

41. Казюлин, А. Н. Роль современных антацидных средств в терапии кислотозависимых заболеваний / А.Н. Казюлин, Е.Б. Грищенко // Медицинский совет.- 2014. - №7. – С. 12-19.

42. Кайсинова, А.С. Медицинская реабилитация больных с эрозивно-язвенными поражениями эзофагогастродуоденальной системы на амбулаторном этапе / А.С. Кайсинова, Х.В. Хаджиев, Р.Д. Аддаев, А.Х. Эбзеев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. - №5. – С. 27.

43. Калинин, А. В. Хронический гастрит / А. В. Калинин // Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. – Москва:

Миклош, 2007. – С. 59-92.

44. Калинин, М.Н. Клинико-патогенетические особенности гастродуоденальных эрозий и язв у больных нестабильной стенокардией / М. Н. Калинин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – Т.27, № 5. – С. 34-40.

45. Калинин, М.Н. Особенности нарушений секреторной функции желудка у больных нестабильной стенокардией с гастродуоденальными эрозиями и язвами / М. Н. Калинин [и др.] // Материалы XVIII Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, 2012. – С. 27.

46. Караева, В. Ю. Частота кровотечений при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов пищеварительного тракта у детей / В. Ю. Караева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 1. – С. 15-19.

47. Кобиашвили, М. Г. Диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка методом узкоспектральной эндоскопии с функцией увеличения / М. Г. Кобиашвили, И. А. Михайлова, В. Н. Эллиниди, И. А. Самусенко //Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. –2012. –№1. – С. 62- 65.

48. Колесникова, Г.Д. Эрозии желудка при злокачественных опухолях толстой кишки / Г.Д. Колесникова, Л.Л. Капуллер, Г.Н. Ильичева // Клиническая медицина. – 1981. - № 2. – С. 44-47.

49. Кононов, А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней: от гастрита – до рака желудка / А.В. Кононов // Труды II съезда Российского общества патологоанатомов. – Москва. - 2006. – С. 229-231.

50. Кононов, А.В. Иммунная система слизистых оболочек и *Helicobacter pylori* – инфекция / А.В. Кононов // Пятая сессия Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. – Омск, 1997. – С. 5-10.

51. Курилович, С. А. Неинвазивная диагностика предраковых заболеваний желудка / С. А. Курилович, О. В. Решетников, С. А. Кротов, А.

В. Белковец // Новосибирск. – 2013. –С.65.

52. Кучерявый, Ю. А. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам / Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев, Е. В. Баркалова // Медицинский совет. –2013. –№10. –С. 11–15.

53. Кучерявый Ю. А. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России: с какими трудностями сталкивается практикующий врач? / Ю. А. Кучерявый, Е. В. Баркалова // ConsiliumMedicum. Гастроэнтерология (Приложение). - 2013. - № 1. - С. 5-9.

54. Кучерявый, Ю.А. Особенности микроциркуляторных нарушений в гастродуоденальной слизистой при хронических эрозиях желудка: автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- Москва, 2002. – С. 32.

55. Лазебник, Л.Б. Коррекция моторно-эвакуаторных расстройств органов пищеварения прокинетиками / Л.Б. Лазебник // Медицинский вестник. – 2014. - №7. – С.13.

56. Лазебник, Л. Б. Пути повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, Н. Л. Белоусова // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2011. – № 1. – С. 87-91.

57. Лазебник, Л.Б. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. Язвенная болезнь, ассоциированная с *Helicobacter pylori* / Л.Б.Лазебник [и др.] // Вестник практического врача. Спецвыпуск. – 2013. - № 3. –С. 9-11.

58. Лазебник, Л.Б. Хронический гастрит: метод. рекомендации / Л. Б. Лазебник [и др.] – Москва, - 2011. – 34 с.

59. Лазебник, Л.Б. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение / Л. Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 2. – С. 3-7.

60. Лапина, Т. Л. Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* при атрофическом гастрите. / Т. Л. Лапина [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 5. – С. 45-47.

61. Лебедева, Е.Г. Нарушение микроциркуляции у больных с эрозивным поражением слизистой и их коррекция с помощью терапии низкоэнергетическим лазером: автореф. дисс. ...канд. мед. наук. - Москва, 1991. – С. 32.

62. Ломатов, М.М. Внутрипросветные эндоскопические изменения желудочно-кишечного тракта при болезнях органов пищеварения у детей: автореф. дисс. ...докт. мед. наук. - Москва, 2008. – С. 44.

63. Маев, И.В. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев // Лечащий врач. – 2014. – № 4. – С. 73.

64. Маев, И.В. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Т.И. Коровина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 8. – С. 92-97.

65. Маев, И.В. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева // Фарматека. – 2016. - №2.- С. 49-54.

66. Маев, И.В. Использование иммунокорректоров в лечении хронических эрозий желудка / И.В. Маев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. – 1998. - № 4. – С. 33-38.

67. Маев, И.В. Микроциркуляторные нарушения при хронических эрозиях желудка / И.В. Маев [и др.]. // Клиническая медицина. – 2003. - № 6. – С. 37 - 42.

68. Маев, И.В. Сравнительная эффективность тройной антихеликобактерной терапии I линии при использовании препаратов пантопразола и омепразола / И.В. Маев, Т.С. Оганесян, Ю.А. Кучерявый // Лечащий врач. - 2010. - № 2. – С. 2 - 7.

69. Маев, И.В. Эрозивный гастрит: отдельная нозологическая форма или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение // Российский

журнал гастроэнтерологии, гепатологии – 2005, № 6. – С. 53 - 59.

70. Малков, А.Ю. Особенности клиники, течения и дифференцированной терапии хронических эрозий желудка у больных урогенитальным хламидиозом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- Ижевск, 2012.- С. 25.

71. Мельченко, Д.С. Предопухолевые изменения слизистой оболочки желудка: морфологические аспекты изучения биопсийного материала / Д.С. Мельченко, Г.В. Белова, А.А. Сазонов и др. // Клиническая эндоскопия. – 2008. - № 3 (16). – С. 38-46.

72. Михеев, А. Г. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии /А. Г. Михеев, Б.В. Ракитин, М.М.Трифонов // Москва: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014. – 28 с.

73. Мозговой, С.И. Атрофия слизистой оболочки желудка при хроническом воспалении как общепатологический процесс и прогностический критерий канцерогенеза: автореф. дисс. ... докт. мед. наук.- Омск, 2011.- С. 39.

74. Мозговой, С.И. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: от природы феномена к прогнозу / С.И. Мозговой // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. - 2009. - № 3. – С. 5 - 9.

75. Мосина, Л. М. Некоторые патогенетические механизмы эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны / Л. М. Мосина, Л. В. Матвеева, Е. А. Митина // Международный журнал экспериментального образования. – 2011. – № 7. – С. 40-42.

76. Москалев, А.В. Механизмы формирования хронических эрозий желудка: подходы к прогнозированию и лечению: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В.Москалев. – СПб, 1999. – С. 40.

77. Муравьев, В.Ю. Проблемы эндоскопического лечения очаговых предраковых поражений слизистой оболочки желудка / В.Ю. Муравьев, М.Ф.Самигуллин, Е.В. Муравьева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии: Материалы Седьмой Российской Гастроэнтерологической недели. – 2001. – С. 69.

78. Мухамадеев, Р.Х. Опыт применения препарата Юнидокс солютаб в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и урогенитального хламидиоза / Р.Х. Мухамадеев, И.М. Сайфуллин, Н.И. Зайцева // Современные направления диагностики, лечения и профилактики ИППП и дерматозов: тезисы научных работ всероссийской конференции дерматовенерологов. (27-28 мая 2004). – Нижний Новгород, 2004. – С.76.

79. Налапко, Ю. И. Диагностические возможности эндоскопической клинической рН-метрии / Ю. И. Налапко [и др.] // Медицина неотложных состояний. –2013. –№6(53). –С. 129-133.

80. Наумова, Л. А. Клинико-морфогенетические варианты атрофического поражения слизистой оболочки желудка / Л. А. Наумова, С. В. Пушкарев, Е. Е. Чичагова, О. Ф. Саблина // Сибирский медицинский журнал. –г.Томск. – 2011. –Т. 26. –№4-1. –С. 84-89.

81. Нефедова, Е.А. Клиническая эффективность комплексной терапии хронических эрозий желудка с использованием синтетического аналога простагландина E1 мизопростола (сайтотека) / Е.А. Нефедова // Клиническая фармакология и терапия. -1999. - Т.8, №4.- С. 45-48.

82. Никифоров, П.А. Диагностика и диспансерное наблюдение за хроническими эрозиями антрального отдела желудка / П.А. Никифоров, А.Ю. Ниценко, С.Г. Хомерики, И.В. Зверков // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2008. – № 4. – С. 61 - 64.

83. Пасечников, В.Д. Воспалительный и иммунный ответы слизистой оболочки желудка на инфекцию *Helicobacter pylori* / В.Д. Пасечников, С.З. Чуков // Клиническая медицина. - 2000. - № 11. - С. 9-12.

84. Пасечников, В.Д. Морфологические проявления слизистой оболочки желудка при *Helicobacter pylori* – ассоциированном гастрите желудка / В.Д. Пасечников, С.М. Котелевец, С.З. Чуков // Российский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2004. – Т.1. – С. 32-36.

85. Преображенский, В.Н. Оценка эффективности дифференцированной терапии у больных хроническими эрозиями слизистой желудка / В.Н.

Преображенский, В.И. Катков // Терапевтический архив. – 1987. - № 2. – С. 63 - 66.

86. Преображенский, В.Н. Патогенетические факторы рецидивирующего течения у больных хроническими эрозиями желудка / В.Н. Преображенский, В.В. Рычков, В.В. Василенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 1995. - № 4. (прил. 1). - С. 194-195.

87. Прохорова, Л.В. Дуоденогастральный рефлюкс как фактор малигнизации слизистой оболочки желудка / Л.В. Прохорова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2005. - № 3. (прил. 1). - С. 195.

88. Решетников, О. В. Риск развития рака желудка в зависимости от серологических маркеров атрофического гастрита: популяционное исследование / О. В. Решетников [и др.] // Вопросы онкологии. –2012. – Т. 58. –№5. –С. 644-648.

89. Решетников, О.В. Физиологическое и клиническое значение пепсиногенов желудка / О. В. Решетников [и др.] // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – №3. – С. 26-30.

90. Рудая, Н.С. Современные подходы к диагностике и выбору тактики лечения хронических эрозий желудка: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Н.С. Рудая. – Томск, 2012. – С. 35.

91. Рудая, Н.С. Хроническая эрозия желудка: новый взгляд на лечение/ Н.С. Рудая // Вопросы реконструктивной и пластической медицины. – 2012. – Т.15, № 4 (43) . – С. 37- 41.

92. Рыбкина, Л.Б. Клинико-морфологическое обоснование продолженной терапии препаратом висмута трикалия дицитратом при хроническом *Helicobacter pylori* – ассоциированном гастрите с синдромом диспепсии / Л.Б. Рыбкина, А.Н. Назаров, О.В. Владимирова // Молодой ученый. - 2015. - №22. - С. 284-295.

93. Рысс, Е.С. Эрозии желудка, эрозивный гастрит, их формы и подходы к лечению / Е.С. Рысс, Ю.И. Фишзон-Рысс // Клиническая медицина. –

1995. - № 4. – С. 31-34.

94. Свинцицкий, А.С. Эрозии желудка : вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения / А.С. Свинцицкий, Г.А. Соловьева // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86, № 9. – С. 18-24.

95. Сергеев, А. Н. Клинико-патогенетические особенности эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при нестабильной стенокардии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Н. Сергеев. – Тверь, 2012. – 30 с.

96. Соколов, Л.К. Динамика очаговых изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом по данным многолетнего эндоскопического наблюдения в поликлинике / Л.К. Соколов, П.А. Никифоров, О.А. Склянский // Терапевтический архив. – 1991. - № 4 - С. 124 - 126.

97. Сотников, В.Н. Значение эндоскопической рН-метрии в определении кислотопродуцирующей функции желудка: пособие для врачей / В. Н. Сотников [и др.]. – Москва: РМАПО, 2005. – 35 с.

98. Субботин, А. М. Эндоскопическое выявление атрофии слизистой, как предракового состояния слизистой желудка у больных с хеликобактерным гастритом / А. М. Субботин // Актуальные вопросы эндоскопии : материалы науч.-практ. конф., 28 марта 2008 г. – Казань, 2008. – С. 120-124.

99. Сущенко, М.А. Состояние эзофагогастродуоденальной зоны у лиц с алкогольной болезнью печени / М.А. Сущенко, И.В. Козлова // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т.8, №1. – С. 107-112.

100. Трифонов, В.Д. Роль инфекционных агентов в развитии хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Д. Трифонов, А.С. Эйберман // Педиатрия. – 1994. – № 2. – С. 106-108.

101. Успенский, Ю.П. Клинико-морфологическая характеристика эрозивных гастродуоденитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.П. Успенский. – СПб., 1994. – С. 22.

102. Успенский, Ю.П. Комбинированное лечение язв желудка, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Результаты 4-недельного открытого контролируемого исследования по оценке эффективности комбинации ингибитора протонного насоса и висмута трикалия дицитрата / Ю.П. Успенский, А.Е. Каратеев, И.Г. Пахомова, Е.Л. Насонов // Тер. арх. – 2009. – № 6. – С. 62–67.

103. Фирсова, Л. Д. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки / Л.Д. Фирсова, А.А. Машарова, Д.С. Бордин, О.Б. Янова // – М: Планида. – 2011. – С. 52.

104. Фирсова, Л.Д. Особенности эмоциональной сферы больных в период обострения хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Л.Д. Фирсова // Consilium Medicum. – Т.10, № 8. – 2008. – С. 13-15.

105. Хлынова, О. В. Проблема коморбидности артериальной гипертонии и кислотозависимых заболеваний / О. В. Хлынова, А. В. Туев, Л. Н. Береснева, А. В. Агафонов // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. – № 5. – С. 101-106.

106. Циммерман, Я.С. Гастродуоденальные эрозии: современное состояние проблемы / Я. С.Циммерман // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 1. – С. 17 - 24.

107. Циммерман, Я.С. Классификация хронических гастритов, разработанная в Хьюстоне, и ее соотношение с «Сиднейской системой» / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 1998. – № 5. – С. 64-67.

108. Циммерман, Я. С. Клиническая гастроэнтерология / Я. С. Циммерман. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 416 с.

109. Циммерман, Я.С. Хронические гастродуоденальные эрозии: клиничко-патогенетическая характеристика, классификация, дифференцированное лечение / Я.С. Циммерман, В.Е. Ведерников // Клиническая медицина. – 2001. – № 6. – С. 30-36.

110. Циммерман, Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – Москва: МЕДпресс-информ, 2013. –

224 с.

111. Цодиков, Г.В. Достижения и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции / Г.В. Цодиков, А.М. Зякун, Е.В. Климова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. - №2. – С. 46-49.

112. Цодиков, Г.В. Клинико-морфологические аспекты поражения желудка при лечении аспирином / Г.В. Цодиков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1994. - Т.3, №1. - С. 28 - 34.

113. Цуканов, В.В. Показатели клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка у *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В.В. Цуканов, А.В. Кононов, О.В. Штыгашева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2007. - № 17 (5).- С. 7-24.

114. Цуканов, В. В. Тактика ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке / В. В. Цуканов, О. С. Амельчугова, А. В. Васютин, Н. Н. Буторин// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т.23. №3. – С.4-8.

115. Черницкая, М.И. Вирусно-бактериально-грибковые ассоциации при хронической гастродуоденальной патологии: автореф. дис. ...докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2000. – С. 20.

116. Шептулин, А.А. Хронический гастрит: патогенез, диагностика и лечение / А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 6. – С. 47-51.

117. Яковенко, А.В. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата / А. В. Яковенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 2. –С. 1-4.

118. Ajaikumar, K.V. The inhibition of gastric mucosal injury by pomegranate methanolic extract / K.V. Ajaikumar, M. Asheef, V.H. Babu // J. Ethnopharmacol. – 2005.- Vol. 96, № 1-2. – P. 6-171.

119. Antibodies to vacuolizing and disease activity in childhood *Helicobacter*

pylori gastritis / G. Olega [et al.]. // *Ital. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol.23. – Suppl.2. – P.170-173.

120. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drug with continued exposure: cohort study / T.M. McDonald [et al.]. // *BMJ.* – 1997. – Vol. 315. – P. 1333-1337.

121. A study of the relationship between endoscopic and histological gastritis as classified by the Sydney system / P. Diane [et al.].// *Ital. J. Gastroenterol.* – 1991. –Vol. 23.– Suppl. 2. – P. 238-242.

122. Audibert, C. Implication of the structure of the *Helicobacter pylori* cag Pathogenecity Island in induction of Interleukin 8 secretion / C. Audibert, C. Burucoa, B. Janvier, J.L. Fauchere // *Infect. Immun.* - 2001. - Vol. 69. - P. 1625-1629.

123. Bearzi, I. Gastric dysplasia: a ten-year follow-up-study / I. Bearzi, D. Brancorsini // *Pathol. Res. Pract.* – 2012. – Vol. 190.- P. 61-66.

124. Blaser, M.J. Hypothesis: the changing relationship of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease / M.J. Blaser // *J. of Infect. Diseases.* - 1999. - № 179. - P. 1523-1530.

125. Cappell, M.S. Neoplasia in chronic erosive (varioliform) gastritis / M.S. Cappell, P.H.R. Green // *Dig. Dis. Sci.* -1988. -Vol. 33. - № 8. - P. 1035 -1039.

126. Chen, S. Oligonucleotide microarray: a new rapid method for screening the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* for single nucleotide polymorphisms associated with clarithromycin resistance / Chen, Y. Li, C. Yu // *J. Gastroent. Hepat.* - 2008. - Vol. 1.- P. 31-126.

127. Correa, P. The biological model of gastric carcinogenesis // *JARC Sci. Publ.* – 2004. – Vol. 157. – P. 301-310.

128. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia / B. Annibale [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol.14. – P. 625-634.

129. Dai, Y. C. How to assess the severity of atrophic gastritis / Y. C. Dai, Z.P.

Tang, Y. L. Zhang // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17 (13). – P. 1690–1693.

130. De Francesco, V. Helicobacter pylori therapy: Present and future / V. De Francesco, E. Ierardi, C. Hassan, A. Zullo // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* –2012. Vol. №3(4). – P. 68-73.

131. Dheer, S. Radiographically diagnosed antral gastritis: findings in patients with and without Helicobacter pylori infection / S. Dheer, M.S. Levine, R.O. Redfern, D.C. Metz, S.E. Rubesin // *Br. J. Radiol.*- 2002. - № 75 (898). - P. 805 - 811.

132. Dinis-Ribeiro, M. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS):guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSD), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) / M. Dinis-Ribeiro[et al.] // *Endoscopy.* – 2012.–Vol. 44. № 1 – P. 74-94.

133. Dixon, M.F. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited / M.F. Dixon // *Gut.*- 2002.- Vol. 72.- P. 130-131.

134. Eradication of Helicobacter pylori does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment / H.T.J.I. de Leest [et al.]. // *Gut.* – 2004. – Vol. 53 (suppl. VI). – P. 119.

135. Expression of epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha after exposure of rat gastric mucosa to stress / P.C. Konturek [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 209-216.

136. Expression of the Helicobacter pylori urel gene is required for acidic pH activation of cytoplasmic urease / D.R. Scott [et al.]. // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68. – P. 470-477.

137. Farthing, M.J. Treatment of chronic erosive gastritis with prednisolone / M.J. Farthing, P.D. Fairclough, J.E. Hegarty, E.T. Swarbrick and A.M. Dawson // *Gut.* – 1981. - Vol 22. – P. 759-762.

138. Francesco, V. D. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance:

An updated appraisal / V.D. Francesco, A. Zullo, C. Hassan, et al // World J.Gastrointest. Pathophysiol. –2011. – Vol. №2(3) –P. 35-41.

139. Gastrointestinal and esophageal pathology / ed. by R. Whitehead. – 2nd ed. – London: Churchill–Livingstone, 1995.

140. Georgopoulos, S. D. Helicobacter pylori eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy / S. D. Georgopoulos, V. Papastergiou, S. Karatapanis // Gastroenterol. Res. Pract. –2012. –P.757-926.

141. Gisbert, J. P. Rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 21. – P. 14.

142. Goñi, B. Validation of a modified version of SODA questionnaire (severity of dyspepsia assessment) adapted to Peru for evaluating evolution of symptoms severity in patients with dyspepsia / B. Goñi, C. Cabrejos, C. Bravo, P. Zarate, B. Ortiz, D. Senmache, P. Valdivia, H. Mercado, P. Rivera, B. Rivera, B. Paredes, Z. Chang // Rev Gastroenterol Peru. — 2013. — Vol. 33, № 1. — P. 9–27.

143. Graham D., Disease-specific Helicobacter pylori virulence factors: the unfulfilled promise / D.Y. Graham, Y. Yamaoka // Helicobacter. - 2000. — Vol. 5 (suppl. 1). — P. 53 — 59.

144. Graham, D.Y. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance / D.Y. Graham, L. Fischbach // Gut. – 2010. – Vol. 59. – P. 1143-1153.

145. Griffin, M.P. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury / M.P. Griffin // Amer. J. Med. – 1998. – Vol. 104, №3. – P.239-295.

146. Handa, O. Redox biology and gastric carcinogenesis: the role of Helicobacter pylori / O. Handa, Y. Naito, T. Yoshikawa // Redox Report. — 2011. — Vol. 16, № 1 — P. 1–7.

147. Honda, H. Pseudomalignant erosion in hyperplastic polyp at esophago-

gastric junction / H. Honda, K. Kume // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 20, № 5. – P. 800-801.

148. Hunt, H. *Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure 2000* / H. Hunt, G.N.J. Tytgat // *Kluwer academic publishers.* - 2000. - P. 143.

149. Imanzadeh, F. *Histopathology of the stomach mucosa after treatment for Helicobacter pylori: a multi-centre study* / F. Imanzadeh, A.A. Sayyari, M.B. Akbari // *Gut.* – 2004. – Vol. 53 (suppl. VI). – P. 292.

150. Iwaczak, F., Iwaczak B. *Treatment of Helicobacter pylori infection in the aspect of increasing antibiotic resistance* // *Adv Clin. Exp. Med.* – 2012. – Vol. № 21(5). – P. 671-680.

151. Kalach, N. *Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children: a prospective 1-month European multicenter study* / N. Kalach, P. Bontems, S. Koletzko // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2010.— Vol. 22 (10).— P. 1174–1181.

152. Kang, J.Y. *Erosive prepyloric changes in patients with end-stage renal failure undergoing maintenance dialysis treatment* / J.Y. Kang [et al.]. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 25, № 7. – P. 746 - 750.

153. Karvonen, A.L. *Outcome of Gastric mucosa erosions. A follow up study of effective gastroscopic patients* / A.L. Karvonen, J. Lehtova // *Scand. J. gastroenterol.* - 1984. -Vol. 19, № 2. - P. 228-235.

154. Kato, M. *Recent development of gastric cancer prevention* / M. Kato, M. Asaka // *Jpn J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 42, № 11. – P. 987–994.

155. Kawai, K. *Erosion of gastric mucosa (pathogenesis incidence and classification of erosive gastritis)* / K. Kawai, K. Shimamoto, F. Misaki // *Endoscopy.* - 1970. -Vol.2, № 3. - P. 377 - 378.

156. Kim, J.M. *Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori strains isolated from Korean patients* / J.M. Kim, J.S. Kim, N. Kim // *J. Microbiol. Biotechnol.* - 2008. – Vol. 9.-P. 9-1584.

157. Kimura, S. *Prevalence of Helicobacter pylori infection in hemorrhagic erosive gastroduodenitis causing upper gastrointestinal bleeding* / S. Kimura, M.

Tanaka // Gut. – 2004. – Vol.53. (suppl. VI). – P. 201.

158. Kirchner, T. Immunopathology of Helicobacter pylori gastritis / T. Kirchner, H. Steininger, G. Faller // Digestion. – 1997. - № 58 (Suppl 1). P. 6 - 14.

159. Kolkman, J.J. A review on treatment of bleeding peptic ulcer: a collaborative task of gastroenterologist and surgeon / J.J. Kolkman, S.G. Meuwissen // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Suppl. 1. – Vol. 218. – P. 16-25.

160. Lanza, F.L. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications / F.L. Lanza, F.K.L. Chan // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 10. – P. 38-72.

161. Lee, A. The rool of infections agents in peptic ulcer disease and gastritis // In: Working team report First Uniteal European Gastroenterology Week. Athens. - 1992. - P. 37.

162. Lee, S.-Y. Current progress toward eradicating Helicobacter pylori in East Asian countries: Differences in the 2013 revised guidelines between China, Japan, and South Korea/ S.-Y. Lee // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20(6). — P. 1493–1502.

163. Le syndrome de Fitz-Hught et Curetis / D. Garsia Compean [et al.]. // Service d Hepato-Gastroenterologie, Hospital Saint-Eloi, Montpellier. Press. Med. 1995, № 7. – Vol.24(29). – P.1348-1351.

164. Lingwood, C.A. Gastric glycerolipid as a receptor for Campilobacter pylori / C.A. Lingwood, A. Pellizzari, H. Law et al. // Lancet. -2009. -Vol. 2, № 8657. - P. 238-141.

165. Malfertheiner, P., Megivud F., O’Morain C. et al.; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection_the Maastricht TV/ Florence Consensus Report // Gut. – 2012.– № 61 (5).– P. 646-664.

166. Megraud, F. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud, S. Coenen, A. Versporten // Gut. -2012. – Vol. 10. – P. 254-262.

167. Myaoka, Y. Transgenic overexpression of Reg protein caused gastric cell

proliferation and differentiation along parietal cell and chief cell lineages / Y. Myaoka, Y. Kadowaki // *Oncogene* / - 2004. – Vol. 23, № 20. – P. 3572-3579.

168. Molecular and cellular basis of ulcer healing / S. Szabo [et al.]. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1995. – Suppl. 208. – P. 3-8.

169. Morgan, A.P. The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis / A.P. Morgan // *Alim. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 10. – Suppl. L. – P. 39-50.

170. Mucus gel layer adherent to gastric mucosa in children with and *Helicobacter pylori* gastritis / G. Olega [et al.]. // *Ital. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol.23. – Suppl.1. – P.58-60.

171. Miyake, K. Implications of corpus gastritis, atrophy and cyclooxygenase in the development of gastric erosions after curing *Helicobacter pylori* infection / K. Miyake, A. Tatsuguchi, K. Suzuki // *Dig. Liver dis.* – 2005. – Vol. 37, № 6. – P. 394 - 401.

172. Oehlert, W. Gastric mucosal dysplasia. What is its clinical significance? / W. Oehlert, P. Keller, M. Henke, M. Strauch // *Front Gastrointest Res.* - 1999. - № 4. – P. 173—182.

173. Omeprazole coupled with two antibiotics for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of ulcer recurrence / G.B. Porro [et al.]. // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91. – P. 695-700.

174. Proton pump inhibitor, claritromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a metaanalysis of eradication of *Helicobacter pylori* / J.P. Gisbert [et al.]. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 1319-1328.

175. Raschke, M. Microangiarchitecture of gastric mucosa in man: Antrum ventriculi / Raschke, M. // *Acta anat.* - 1990. - Vol. 137 (suppl. 2). - P. 175-179.

176. Regression of giperplastic polyps by eradication of the *Helicobacter pylori*: results of randomization control examination / T. Ohkusa [et al.]. // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 129. – P. 712-715.

177. Ricci, V. Molecular cross-talk between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa / V. Ricci, M. Romano, P. Boquet // *World J. Gastroenterol.* –

2011. – Vol. 17 (11). – P. 1383–1399.

178. Robert, M.E. *Helicobacter pylori* associated gastric pathology // Dooley C.P., Cohen H., eds. // *Gastroenterology Clinics of North America*. - 1993. - Vol. 22. - P. 59-72.

179. Role of central and peripheral ghrelin in gastroprotection against acute gastric lesions / T. Brzozowski [et al.]. // *Gut*. – 2003. – Vol.52 (suppl. VI). – P. 35-173.

180. Ruge, M. OLGA staging for gastritis: a tutorial / M. Ruge [et al.] // *Dig. Liver Dis*. – 2008. – Vol. 40(8). – P. 650-658.

181. Slomiany, B.L. Loss in IL-4 repression of TNF- α in gastric mucosal injury by indomethacin: effect of ebrotidine and ranitidine / B.L. Slomiany, J. Piotrowski, A. Slomiany // *Digestion*. – 1998. – Vol. 59 (suppl. 3). – P. 207.

182. Sobala, G.M. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa / G.M. Sobala, H.J. O'Connor, E.P. Dewar // *J. Clin. Pathol.*— 1993.— Vol. 46.— P. 235–240.

183. Stene-Larsen, G. Follow-up study of erosive prepyloric changes / G. Stene-Larsen, A. Hesland, A. Berstad // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24. – P. 430-433.

184. Stolte, M. Chronic erosions of the antral mucosa: a sequela of *Helicobacter pylori*-induced gastritis / M. Stolte, S. Eidit // *J. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 30. – P. 846-850.

185. Sung, J.J. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease / J.J. Sung, E.J. Kuipers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 46-938.

186. Sydney classification; the endoscopic diagnosis of chronic gastritis revisited / A. Stanescu [et al.]. // *Ital. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 23. – Suppl. 2. – P. 259-262.

187. Takao, T. Multifaceted assessment of chronic gastritis: a study of correlations between serological, endoscopic, histological diagnostics / T. Takao [et al.] // *Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research and Practice*

– 2011. – Vol. 5. – P. 1-7.

188. Tarnawski, A. Cellular mechanisms, interactions and dynamics of gastric ulcer healing / A. Tarnawski, F. Halter // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1995. – Suppl. 1, № 21. – P. 93-97.

189. Toljamo, K.T. Clinical significance and outcome of gastric mucosal erosions a long term follow-up study / K.T. Toljamo, S.E. Niemela, et al // *Dig. Dis. Sci.* - 2006. – Vol. 51. – № 3 - P. 7-543.

190. Tsai, C. J. Investigation of upper gastrointestinal hemorrhage in chronic renal failure / Tsai, C. J., Hwang J. C. // *J. clin. Gastroent.* - 2006. - Vol. 22, № 1. - P. 2 - 5.

191. Turkez, H. The efficiency of bismuth subnitrate against genotoxicity and oxidative stress induced by aluminum sulphate / H. Turkez, F. Geyikoglu // *Toxicology and Industrial Health.* — 2011. — Vol. 27, № 2 — P. 133–142.

192. Tytgat, G.N. Endoscopic transmission of *H. pylori* / G.N. Tytgat // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 1995. - Vol.9. - P. 105 - 110.

193. Walk, L. How long can a gastric erosion persist? / L. Walk // *Radiologe.* - 1991. - Bd. 31, №. 1. - P. 38-39.

194. Wu, W. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication / W. Wu, Y. Yang, G. Sun // *Gastroenterol. Res. Pract.* –2012. P. 72-83.

195. Yamaoka, Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors / Y. Yamaoka // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* — 2010. — Vol. 7, № 11. — P. 629–641.

196. Yeh, L.Y. Chronic atrophic antral gastritis and risk of metaplasia and dysplasia in an area with low prevalence of *Helicobacter pylori*. / L.Y. Yeh, M. Raj, S. Hassan et al. // *Indian J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 28, №2. — P. 49-52.

197. Yoshida, M.A. Protease inhibitor attenuates gastric erosion and microcirculatory disturbance in the early period after thermal injury in rats / M.

Yoshida, G. Wakabayashi, H. Ishikawa et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. - 1998. - Vol. 13, № 1. - P. 104 - 108.

198. Yuang, Y. A survey and evaluation of populating-based screening for gastric cancer / Y. Yuang // Biol. Med. – 2013. – Vol. 10. – P. 72-80.