



(51) МПК
A61B 1/055 (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)
A61K 31/29 (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 1/055 (2020.02); A61K 31/29 (2020.02); A61K 31/43 (2020.02); A61K 31/4439 (2020.02); A61K 31/7048 (2020.02); A61P 1/04 (2020.02); A61P 31/04 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2019134620, 29.10.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.10.2019Дата регистрации:
09.06.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.10.2019

(45) Опубликовано: 09.06.2020 Бюл. № 16

Адрес для переписки:

430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул.
 Большевикская, 68, ФГБОУ ВО
 "Национальный исследовательский
 Мордовский государственный университет им.
 Н.П. Огарёва", Начальнику отдела управления
 интеллектуальной собственностью
 Сальниковой А.И.

(72) Автор(ы):

Полозова Элла Ивановна (RU),
 Трохина Ирина Евгеньевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования «Национальный
 исследовательский Мордовский
 государственный университет им. Н.П.
 Огарёва» (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: ПОЛОЗОВА Э.И. и др. Роль
 комбинированной терапии в коррекции
 липидного обмена при язвенной болезни
 двенадцатиперстной кишки. Медицинский
 альманах. 2018, 1(52), стр.55-59.
 АФНАСЬЕВА Т.С. и др. Клиническая
 эффективность ДеНола у больных язвенной
 болезнью. Экспериментальная и клиническая
 гастроэнтерология. 2008, 4, стр.31-34.
 ПИМАНОВ С.И. и др. (см. прод.)

(54) Способ комбинированного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в условиях коморбидной патологии

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к гастроэнтерологии, и может быть использовано для комбинированного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) в условиях коморбидной патологии. Осуществляют введение лекарственных препаратов по схеме, согласно рекомендациям Маастрихт IV и V, - оптимизированная тройная терапия, в составе омепразола по 20 мг 2 раза в день, амоксициллина по 1000 мг 2 раза в день, кларитромицина по 500 мг 2 раза в день при сочетании ее с де-нолом по 120 мг 4 раза в день в течение 14 дней, с дополнительным включением 10 процедур лазерного излучения, частотой 80 Гц, мощностью

40 Вт, временем экспозиции 1,5 мин на поле. Причем воздействие лазерным излучением осуществляют на эпигастральную область под мечевидным отростком грудины, область проекции язвенного дефекта на переднюю брюшную стенку, на спине в области Th_X-Th_{XII} паравертебрально симметрично. Метаболическая терапия включает применение эмоксибела 1 % в количестве 2 мл внутримышечно в течение 10 дней. Способ обеспечивает возможность комбинированного лечения ЯБ ДПК, ассоциированной с хронической ишемией мозга (ХИМ), за счет применения комбинированной со стандартной терапией лазеро- и метаболической

терапии, что проявляется более быстрой редуцией клинических симптомов, эффективным восстановлением изученных показателей липидного состава плазмы крови, фосфолипидной

активности, липопероксидации и гипоксии, повышением репаративного ответа и улучшением качества жизни пациентов. 3 табл., 2 ил.

(56) (продолжение):

Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции. *Consilium Medicum*. 2017, 19 (8.1. Гастроэнтерология), стр.8-27. RU 2254889 C1, 27.06.2005. RU 2014124801 A, 27.12.2015. RU 2414938 C1, 27.03.2011. SAFAVI M. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World J Clin Cases*. 2016, 4(1), p.5-19.

R U
2 7 2 3 2 1 2
C 1

R U
2 7 2 3 2 1 2
C 1



(51) Int. Cl.
A61B 1/055 (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)
A61K 31/29 (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61B 1/055 (2020.02); *A61K 31/29* (2020.02); *A61K 31/43* (2020.02); *A61K 31/4439* (2020.02); *A61K 31/7048* (2020.02); *A61P 1/04* (2020.02); *A61P 31/04* (2020.02)

(21)(22) Application: 2019134620, 29.10.2019

(24) Effective date for property rights:
29.10.2019Registration date:
09.06.2020

Priority:

(22) Date of filing: 29.10.2019

(45) Date of publication: 09.06.2020 Bull. № 16

Mail address:

430005, Respublika Mordoviya, g. Saransk, ul.
 Bolshevistskaya, 68, FGBOU VO "Natsionalnyj
 issledovatel'skij Mordovskij gosudarstvennyj
 universitet im. N.P. Ogareva", Nachalniku otdela
 upravleniya intellektualnoj sobstvennostyu
 Salnikovoj A.I.

(72) Inventor(s):

Polozova Ella Ivanovna (RU),
 Trokhina Irina Evgenevna (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
 obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
 obrazovaniia «Natsionalnyi issledovatel'skii
 Mordovskii gosudarstvennyi universitet im. N.P.
 Ogareva» (RU)

(54) METHOD OF COMBINED TREATMENT OF DUODENAL ULCER IN COMORBID PATHOLOGY

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to gastroenterology, and can be used for combined treatment of duodenal ulcer (DU) in comorbid pathology. Drugs are administered according to the scheme, according to recommendations of Maastricht IV and V, - optimized triple therapy, in omeprazole 20 mg twice a day, amoxicillin 1000 mg 2 times a day, clarithromycin 500 mg 2 times a day with combination thereof with de-nol by 120 mg 4 times day for 14 days, with additional inclusion of 10 procedures of laser radiation, frequency 80 Hz, power 40 W, exposure time 1.5 min on field. Exposure to laser radiation is performed on the epigastric area under the xiphoid bone, the area of the projection of the ulcerous defect on the

anterior abdominal wall, on the back within Th_X-Th_{XII} is paravertebrally symmetrical. Metabolic therapy involves administering 1 % Emoxibel in amount of 2 ml intramuscularly for 10 days.

EFFECT: method allows the combined treatment of duodenal ulcer associated with chronic cerebral ischemia (CCI), due application combination with standard therapy laser and metabolic therapy, that is manifested by more rapid reduction of clinical symptoms, effective recovery of studied blood plasma lipid profile, phospholipase activity, lipoperoxidation and hypoxia, improved repair response and improved quality of life of patients.

1 cl, 3 tbl, 2 dwg

Изобретение относится к медицине, а именно к разделу «гастроэнтерология», и может быть использовано для комплексного лечения больных язвенной болезнью (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) в условиях коморбидной патологии.

5 ЯБ желудка и ДПК выступает одной из наиболее часто выявляемых патологий гастродуоденальной зоны. Современные тенденции заболеваемости населения всего мира, особенно среди пациентов старших возрастных групп, характеризуются увеличением числа больных с разнообразной сочетанной патологией и ростом случаев
10 наличия у одного пациента трех и более хронических заболеваний. Наиболее часто у лиц, находящихся в старшей возрастной категории, ЯБ ДПК развивается на фоне сахарного диабета, патологии сердечно-сосудистой системы, в частности, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, а также хронической ишемии мозга (ХИМ).

На современном этапе этиопатогенез ЯБ желудка и ДПК рассматривается с позиций мультифакториальности. В настоящее время, как известно, ведущей теорией, объясняющей патогенез эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК, является
15 несоответствие факторов кислотно-пептической агрессии желудочного сока защитным возможностям слизистой оболочки желудка (СОЖ) и ДПК. При этом в старших возрастных группах возрастает роль других факторов, в частности, гипоксии, липопероксидации, нарушений липидного состава крови.

Одна из актуальных проблем современной медицины – это повышение эффективности
20 терапии эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК и профилактика рецидивирования данной патологии (Пиманов С.И., Макаренко Е.В., 2017; Malferteiner P., Megraud F., 2017). Часто после успешного проведения эрадикационной терапии сохраняется воспалительный инфильтрат СОЖ и ДПК, в результате чего возможны рецидивы клинической симптоматики заболевания, что требует постоянного наблюдения
25 в динамике и более длительной терапии (Минушкин О.Н., Зверков И.В., Баркалова Ю.Б., 2016).

В последние годы одной из основных проблем патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ассоциированных с *H. Pylori*, при проведении исследований и в практической деятельности, выступает постепенное снижение эффективности
30 эрадикационной терапии, особенно у лиц старшей возрастной группы и в условиях коморбидности.

В патогенезе язвообразования у лиц старшей возрастной группы на фоне коморбидной патологии наряду с хеликобактерной инфекцией важную роль играют нарушения кровообращения в слизистой оболочке (СО) гастродуоденальной области
35 и как следствие развитие гипоксии из-за нарушения реологических свойств крови. В дальнейшем происходит повреждение стенок микрососудов, что приводит к образованию микротромбозов и даже микроинфарктов в СОЖ и ДПК.

В настоящее время стратегия лечения ЯБ желудка и ДПК предусматривает комбинированную терапию с использованием одного антисекреторного и двух
40 антибактериальных препаратов в соответствии с рекомендациями Маастрихт V (Пиманов С.И., Макаренко Е.В., 2017). Однако высокая частота побочных эффектов антибиотиков, используемых при лечении язвенной болезни, особенно у пожилых пациентов и больных с сопутствующей хронической патологией обуславливает необходимость оптимизировать комбинированную противоязвенную терапию.

45 Поэтому в последние годы ведется поиск новых возможностей, позволяющих повысить эффективность лечения таких больных. С этой целью предлагается использовать методы физиотерапевтического воздействия, метаболическую и лазеротерапию. Однако в литературе отсутствуют данные об исследовании их эффектов

при комбинированном использовании. Многофакторность патогенетических механизмов повреждения ЖКТ позволяет рассматривать комплексную терапию, как основу их эффективного лечения.

Из уровня техники известно несколько способов лечения ЯБ и ДПК.

5 Известен способ лечения больных ЯБ с помощью инфракрасного лазерного излучения по контактно-стабильной методике над областью язвенного дефекта (RU 2393894, МПК А61N 5/067, А61N 1/36, опубл. 10.07.2010), в котором транскутанное воздействие осуществляют с помощью лазерного аппарата «АДЕПТ-Евро», воздействуют частотой 30000 Гц, мощностью 17 Вт в импульсе, с дозой излучения за процедуру 20 Дж, при 10 этом первые 3-5 дней лазерное облучение проводят 2 раза в день в период с 8 до 12 и с 16 до 18 ч с интервалом между процедурами 4-6 ч, в последующие дни – один раз в день в период с 8 до 12 ч, при продолжительности курса 8-10 дней.

Недостатком данного способа является то, что не применялась антиоксидантная терапия.

15 Известен способ лечения больных ЯБ с помощью комбинированного метода лазеротерапии (ЛТ) – внутривенного лазерного облучения крови и кожного воздействия (Илларионов В.Е. Техника и методики процедур лазерной терапии. Справочник. М., 1994. – С. 49-54).

20 Недостатком известного способа лечения является то, что применяется инвазивный метод, травматичный для больного.

Известен способ лечения больных ЯБ желудка и ДПК, включающий применение различных методов ЛТ (Мыслович Л.В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: сравнение эффективности трех методик лазеротерапии // Лазерная медицина. – 2001. – № 5. – Вып.1. – С. 38-39).

25 Недостатком данного способа лечения является применение инвазивного метода ЛТ, а также отсутствие мониторинга маркеров воспаления.

Наиболее близким по совокупности существенных признаков к заявленному изобретению является способ лечения больных ЯБ желудка и ДПК, включающий применение лекарственных препаратов и ЛТ (RU 2254889, МПК А61N 5/067, опубл. 30 11.11.2003), которая осуществляется с помощью кожного воздействия с длиной волны 0,89 мкм, импульсной мощностью 5-7 Вт, частотой импульсов 80-150 Гц по контактно-стабильной методике на стандартные поля воздействия, временем воздействия на одно поле 64-128 с, с курсом 10-12 процедур.

35 Недостатком данного способа лечения является то, что в данном способе не применялись антиоксиданты.

Технический результат заявленного изобретения заключается в разработке способа комбинированного лечения ЯБ ДПК, ассоциированной с ХИМ, предполагающего оптимизацию тактики лечения ЯБ ДПК при сопутствующей ХИМ на основании оценки эффективности комбинации традиционной, лазеро-, метаболической терапии.

40 Применение комбинированной с традиционной терапией лазеро- и метаболической терапии существенно повышает эффективность традиционной схемы лечения ЯБ ДПК в условиях коморбидной патологии, что проявляется более быстрой редукцией клинических симптомов, эффективным восстановлением изученных показателей липидного состава плазмы крови, фосфолипидной активности, липопероксидации и гипоксии, повышением репаративного ответа и улучшением качества жизни (КЖ) 45 пациентов.

Сущность изобретения заключается в том, что в способе комбинированного лечения ЯБ ДПК в условиях коморбидной патологии осуществляют введение лекарственных

препаратов по схеме согласно рекомендациям Маастрихт IV и V (оптимизированная тройная терапия) в составе омепразола по 20 мг 2 раза в день, амоксицилина по 1000 мг 2 раза в день, кларитромицина по 500 мг 2 раза в день при сочетании ее с де-нолом по 120 мг 4 раза в день (Афанасьева Т.С. и др., 2008) в течение 14 дней. Способ
 5 дополнительно включает 10 процедур лазерного излучения (частота 80 Гц, мощность 40 Вт, время экспозиции 1,5 мин на поле). Воздействие лазерным излучением осуществляют на эпигастральную область под мечевидным отростком грудины, область проекции язвенного дефекта на переднюю брюшную стенку, на спине в области Th_X-Th_{XII} паравертебрально симметрично. Также применяют метаболическую терапию
 10 (эмоксибел 1 % в количестве 2 мл внутримышечно в течение 10 дней).

В табл. 1 представлены показатели перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A₂ плазмы крови больных ЯБ ДПК, ассоциированной с ХИМ в анализируемых группах (M±m), в табл. 2 – показатели липидного состава плазмы крови
 15 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с ХИМ в анализируемых группах (M±m), на фиг. 1 показан состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) в плазме крови больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с ХИМ, в анализируемых группах (M±m), на фиг. 2 представлены лабораторно-диагностические показатели гипоксии в плазме крови больных ЯБ двенадцатиперстной
 20 кишки, ассоциированной с ХИМ, в анализируемых группах (M±m), в табл. 3 показана оценка эффективности репаративного процесса у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с ХИМ, в анализируемых группах (% и количество от общего числа пациентов в группе).

Апробация способа.

25 Проведено комплексное обследование 80 пациентов с ЯБ ДПК при сопутствующей ХИМ, отвечающих критериям включения в группу сравнения, основную группу и 27 здоровых добровольцев, вошедших в контрольную группу. Клинические исследования проведены на базе поликлинического и терапевтического отделений ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 5» г. Саранска в период с 2016 по 2019 гг.

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

Методом случайной выборки были выделены 2 клинические группы. В 1 группу (сравнения) вошли 37 пациентов (24 мужчины и 13 женщин, средний возраст – 59,1±4,9 лет), получающих согласно рекомендациям Маастрихт IV и V оптимизированную
 35 тройную терапию в составе омепразола 20 мг × 2 раза в день, амоксицилина 1000 мг × 2 раза в день, кларитромицина 500 мг × 2 раза в день в сочетании с де-нолом 120 мг × 4 раза в день в течение 14 дней.

40 Во 2 группу (основную) включены 43 пациента (27 мужчин и 16 женщин, средний возраст 60,1±4,7 лет), получающих кроме схемы лечения, применяемой в группе сравнения в течение 14 дней также лазеротерапию и метаболическую терапию с включением эмоксибела 1 % – 2 мл в/м в течение 10 дней.

Пациенты всех клинических групп были сопоставимы по возрасту, полу, наличию сопутствующей патологии, в числе которой наряду с ХИМ регистрировалась артериальная гипертензия преимущественно II ст. и ишемическая болезнь сердца I-II
 45 функционального класса (ФК) с хронической сердечной недостаточностью I-II ФК.

Критериями включения в контрольную группу явились:

- возраст старше 44 лет,
- информированное согласие на участие в исследовании;
- отсутствие при обследовании анамнестических, клинических, лабораторных и

инструментальных признаков каких-либо заболеваний.

Критериями включения в группу сравнения и основную группу явились:

- возраст старше 44 лет,
- достоверный диагноз ЯБ ДПК,
- наличие сопутствующей патологии – хронической ишемии головного мозга,
- информированное согласие пациента на исследование.

Критерии исключения в проводимом исследовании:

- дебют заболевания в возрасте до 44 лет;
- осложнения ЯБ (кровотечение, пенетрация, перфорация);
- диспластические изменения СО ДПК по данным гистологического исследования;
- онкологическая патология любой локализации;
- предшествующее хирургическое лечение с выполнением резекции желудка, гастрэктомии, ваготомии;

- острые инфекционные заболевания;

- ассоциированные клинические состояния в стадии субкомпенсации или декомпенсации (сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани);

- сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения (бронхит, гепатит, пиелонефрит, цистит);

- тяжелая сердечная, дыхательная, печеночная, почечная недостаточность;

- психические заболевания;

- отсутствие информированного согласия пациента на исследование.

Все больные получали фармакотерапию: антибиотикотерапию, омепразол, де-нол. К лечению 43 больных с ЯБ ДПК, ассоциированной с ХИМ, было добавлено одновременное применение лазеротерапии и антиоксидантной терапии с использованием эмоксибела 1 % – 2 мл в/м в течение 10 дней.

В основной группе был использован лазеротерапевтический аппарат «Матрикс». Методика контактно-стабильная. Воздействие проводилось в положении лежа. Излучатель располагали на эпигастральную область под мечевидным отростком грудины, область проекции язвенного дефекта на переднюю брюшную стенку, на спине в области Th_Х-Th_{ХII} паравертебрально симметрично. Проводили 10 процедур лазерного излучения (частота 80 Гц, мощность 40 Вт, время экспозиции 1,5 мин на поле) а также применялась метаболическая терапия эмоксибелом 1 % – 2 мл в/м в течение 10 дней.

Лабораторные исследования включали: клинический анализ крови и мочи, определение биохимических показателей крови (аланиновая трансаминаза, аспарагиновая трансаминаза, билирубин, тимоловая проба, проба Вельтмана, С-реактивный белок, серомукоид, щелочная фосфатаза), анализ кала на скрытую кровь.

Исследование липидов плазмы крови проводилось с помощью экстрагирования хлороформметаноловой смесью (Хиггинс Дж.А., 1990). Липиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии. Полярные фосфолипиды разделяли на пластинах фирмы «Merk» на стеклянной основе, нейтральные липиды – на силикагелевых пластинах для обращенно-фазной тонкослойной хроматографии (Хиггинс Дж. А., 1990; Vaskovsky V.E. et al., 1975). Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (PhosphorAnalyst/PS Software).

Также проводилась оценка показателей, определяющих состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в плазме крови. Уровень диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов оценивали спектрофотометрическим методом при длине волны 232–233 нм (Ганстон Ф. Д., 1986); уровень спонтанного

малонового диальдегида (МДА) – спектрофотометрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой (Егоров Д. Ю., Козлов А. В., 1988); активность супероксидисмутазы (СОД) – в реакции с нитросиним тетразолием (Гуревич В.С. и др., 1990); активность ФлА₂ – титрометрическим методом (Трофимов В.А., 1999).

5 Для оценки степени выраженности гипоксии в плазме крови определяли содержание пировиноградной кислоты (ПВК) при проведении реакции с 2,4-динитрофенилгидразином (Кушманова О. Д., Ивченко Г. М., 1983) и молочной кислоты (МК) по реакции с параоксидифенилом (Меньшиков В. В., 1987).

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

Эндоскопическое исследование желудка и ДПК осуществлялось на основе общепринятой методики эндоскопами «Olimpus» Exera (CIF160).

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

20 В динамике оценивали клиническую эффективность проводимой терапии и регресс дефектов СО ДПК по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) на 14-е, 20-е и 30-е сутки.

25 В качестве контроля эффективности лечения больным с ЯБ ДПК кроме общеклинических проводили специальные лабораторные исследования, в частности в динамике лечения определяли: показатели липидного спектра, ПОЛ, гипоксии, а также оценивали динамику репаративного процесса и КЖ.

30 КЖ пациентов определяли с помощью опросников SF-36 и GSRS. Оценку клинического статуса пациентов, данных общего и биохимического анализа крови, показателей гипоксии, ПОЛ, липидного спектра плазмы крови проводили при поступлении, на 7-е, 14-е и 30-е сутки. За показатели нормы приняты данные 27 здоровых добровольцев.

35 Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе «STATISTICA 10». Вычисляли статистическое значение и ошибку среднего значения ($M \pm m$). Для выявления различий между группами использовался t-критерий Стьюдента. В качестве границы статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования.

40 До лечения у пациентов группы сравнения и основной группы по данным эндоскопической диагностики определялись язвенные поражения ДПК. Все обследуемые пациенты, согласно проводимому исследованию – хелпил-тесту, были инфицированы *H. Pylori* во 2-й (59 %) и 3-й (41 %) степени уреазной активности. Размер язвенных дефектов (ЯД) варьировал от 7 до 12 мм. Средние размеры ЯД составили $9,17 \pm 0,95$ мм.

Были выявлены различия в динамике показателей ПОЛ и активности фосфолипазы А₂ в зависимости от проведенной терапии (табл. 1).

45 На фоне проведенного традиционного лечения у пациентов группы сравнения наблюдалась незначительная положительная тенденция, что говорит о недостаточной эффективности традиционной терапии в коррекции процессов ПОЛ.

В дальнейшем мы провели анализ параметров ПОЛ у пациентов с ЯБ ДПК на фоне комбинированной терапии, включающей классическую противоязвенную терапию, ЛТ и метаболическую терапию. При сравнении уровня ДК и ТК основной группы больных

с данными I группы отмечалась достоверная положительная динамика. Так показатели в среднем были ниже на 26,7 и 28,4 % в отличие от первой группы ($p < 0,05$). МДА по отношению к первой группе был достоверно ниже и разница составила 38,7 % ($p < 0,05$). Показатель Fe-МДА достоверно отличался только от уровня первой группы и к 30-м суткам показатель был ниже данных первой группы на 31 % ($p < 0,05$).

Особое внимание в прогрессировании мембранодеструктивных явлений при различных видах патологии, в том числе и ЯБ ДПК, следует уделять активизации ФЛА₂. Образующиеся под ее влиянием свободные жирные кислоты (СЖК) и ЛФЛ, накапливающиеся в мембране, могут усиливать мембранодеструктивное действие эндотоксинов (Малкова О.Г. и др., 2009; Титов В.Н. и др., 2010). При сравнении уровня ФЛА₂ в основной группе с данными первой группы отмечено, что он был достоверно ниже на протяжении всего периода наблюдения и разница составила с 7-х по 30-е сутки 36,8-55,2 % ($p < 0,05$).

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

При сравнении показателей ПОЛ с нормой отмечено, что к 30-м суткам наблюдения данные параметры не были достоверными, так как были с ней сопоставимы. Следует отметить, что при использовании комбинированного лечения у больных основной клинической группы наблюдалось наиболее значительное снижение интенсивности процессов ПОЛ и фосфолипидной активности плазмы крови.

Высокой информативностью и наглядностью по отношению к протекающим в организме процессам обладает липидный компонент крови, в связи с чем динамика молекулярных изменений в составе липидов плазмы крови может служить критерием глубины патологического процесса в организме в целом (Власов А.П. и др., 2009) (табл. 2).

Исследования показали, что при формировании ЯБ ДПК наблюдалось незначительное снижение содержания СФЛ, увеличение СЖК в плазме крови. Известно, что высокое содержание СЖК потенцирует превращение фосфолипидов в лизофосфатидилхолин (ЛФХ), количество которого по данным исследования увеличилось на 51,3 и 229,4 % ($p < 0,05$). Накопление ЛФЛ в желудочном содержимом приводит к разрушению мембран клеток, повреждая, таким образом, СОЖ, вызывая или усиливая эрозивно-язвенные изменения. Выделяющиеся из триглицеридов СЖК способны повреждать стенки капилляров ЖКТ (Сторонова О.А., Трухманов А.С. и др., 2012). После проведенной традиционной терапии уровень ЛФХ и СЖК к 30-м суткам наблюдения достоверно отличался от нормы, превышая ее на 100 и 19,9 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2, фиг. 1).

В ходе исследования отмечено, что при ЯБ ДПК после проведенной терапии на 30-е сутки уровень ФС и ФИ был ниже исходных показателей на 43,0 и 27,5 %, а к 30-м суткам на 58,1 и 37,9 % ($p < 0,05$) соответственно. Количество ФЭА, формирующего внутренний слой мембран (Лескова Г.Ф., Луценко В.К., 2002), превосходило норму при поступлении на 29,2 % ($p < 0,05$), что, вероятно, обусловлено обнажением внутреннего монослоя мембран за счет снижения уровня фосфолипидов в наружном слое. При ЯБ ДПК отмечалось снижение уровня ТАГ, моно- и диацилглицеролов. Обнаружено также нарушение обмена холестерина. Концентрация неэстерифицированного холестерина была увеличена по отношению к норме. Одновременно выявлялось снижение концентрации эфиров холестерина, что, вероятно, было обусловлено усиленной эстерификацией холестерина СЖК.

Таким образом, при ЯБ ДПК в плазме крови отмечаются значительные модификации липидного спектра, характеризующиеся накоплением детергентных лизоформ фосфолипидов, СЖК, что, безусловно, приводит к повреждению СО ЖКТ. На фоне традиционной противоязвенной терапии прослеживалась незначительная положительная динамика изменения качественного и количественного состава липидов плазмы крови.

Анализируя качественный и количественный состав липидов в плазме крови у пациентов основной группы на фоне применения классической противоязвенной терапии в сочетании с метаболической и ЛТ отмечено, что МАГ и ДАГ четвертой группы были ниже данных первой группы в среднем на 40,0 – 30,4 %, ($p < 0,05$) соответственно.

Сравнивая показатель неэстерифицированного холестерина с данными первой группы, мы выяснили, что он был достоверно ниже в среднем на 16,8 % ($p < 0,05$) на всех этапах наблюдения.

При сравнении показателей липидов плазмы крови основной группы с нормой, отмечено, что к 30-м суткам наблюдения они были тождественны с нормой.

Восстановление качественных и количественных характеристик фосфолипидной матрицы мембран клеток ДПК сопряжено со способностью исследованных лечебных агентов уменьшать уровень эндогенных пероксидов и детергентных форм липидов, а также угнетать активность фосфолипазных систем.

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

Увеличение содержания лактата и ПВК в плазме крови на 85,3 % и 62,1 % ($p < 0,05$) соответственно, свидетельствовало о развивающейся гипоксии, которую следует рассматривать в качестве одного из важнейших механизмов в прогрессировании мембранодеструктивных процессов, усугубляющих расстройства гомеостаза, способствующих разобщению энергетических процессов и интенсификации процессов свободно-радикального окисления липидов (фиг. 2).

При глубокой гипоксии последующее восстановление снабжения тканей кислородом может приводить к дальнейшему повреждению клеточных структур в результате активизации ПОЛ (Шпектор В. А., 2007). Важно отметить, что при проведении классической противоязвенной терапии показатели, отражающие степень выраженности гипоксии в плазме крови, не достигали нормы даже к 30-м суткам наблюдения.

Интересен ряд исследований, показавших роль оксидантов, повышение образования которых также выявлено в нашем исследовании, вызывающих разрушение белков и липидов мембран (Каменева Е.А., 2010).

Исследования также показали, что уровень лактата и пирувата в основной группе достоверно отличался от первой группы в среднем на 25,5 – 20,8 % ($p < 0,05$). При сравнении показателей гипоксии плазмы крови с нормой отмечено, что к 30-м суткам наблюдения МК и ПВК в основной группе были максимально приближены к норме.

Таким образом, установлено, что одним из ключевых механизмов ЯБ ДПК выступает хроническая гипоксия, являющаяся предиктором хронического воспаления. При сочетании традиционной терапии с ЛТ и метаболической терапией имело место значительное снижение выраженности гипоксии и приближение уровня МК и ПВК к норме.

Оценена эффективность лечения больных анализируемых групп по степени редукции клинических симптомов и изменений со стороны СО ДПК по данным ЭФГДС. Было

отмечено, что до лечения у пациентов анализируемых групп симптомы обострения ЯБ ДПК, такие как боль в эпигастрии, тошнота и изжога носили умеренно выраженный характер. При использовании традиционной терапии в комбинации с лазеротерапией и метаболической терапией исчезновение клинических симптомов через 3-5 дней от начала терапии было отмечено у 97,7 % пациентов и через 6-10 дней – у 2,3 % больных.

При поступлении эндоскопическая картина была представлена наличием дефекта СО с отечными краями, наложениями грязно-серого цвета, воспалительной реакцией в окружающих ЯД тканях, а также единичными или множественными эрозиями. В процессе проводимого лечения отмечена четкая положительная динамика в виде регресса ЯД СО ДПК и ее эрозивных изменений.

Стадия начинающегося заживления по данным ЭФГДС через 14 суток отмечена у 76,1 % больных, через 20 суток – у 20,9 % пациентов. Стадия рубцевания по данным ЭФГДС через 14 суток наблюдалась у 76,8 % больных, через 20 суток – у 20,9 % пациентов, через 30 суток – у 2,3 % больных. Стадия красного рубца по данным ЭФГДС через 20 суток отмечена у 79,1 % больных, через 30 суток – у 20,9 % пациентов.

Эффективность эрадикационной терапии в сочетании с лазеротерапией и метаболической терапией оценена через 4 недели от начала проводимой терапии. Исследования показали отсутствие признаков инфекции НР у 95,3 % больных.

Таким образом, при использовании комбинированной терапии, отмечается наиболее быстрое купирование клинических симптомов преимущественно в сроки 3-5 дней от начала терапии (97,7 % пациентов), а полное заживление язвенных дефектов (79,1 % больных) наблюдается через 4 недели от начала проводимой терапии (табл. 3).

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

С помощью опросника GSRS у пациентов анализируемых групп нами выявлены такие клинические синдромы как рефлюкс-синдром, синдром абдоминальной боли, а также диспепсический, диарейный и констипационный. После проведенной классической противоязвенной терапии отмечена положительная динамика, но данные были достоверными только к 30-м суткам наблюдения. Наиболее значимые изменения регистрировались в динамике по синдрому абдоминальной боли и рефлюкс-синдрому.

Исследования показали, что на фоне применения комбинированной терапии, которая включала в себя традиционную, метаболическую и ЛТ параметры КЖ по опроснику GSRS значительно отличались от I группы. При изучении синдрома абдоминальной боли, мы выявили, что данный показатель был достоверно ниже соответствующего уровня в среднем на 32,3 % ($p < 0,05$). Показатель рефлюкс-синдрома основной группы на 30-е сутки наблюдения был ниже на 44,4 %, в отличие от показателей I группы ($p < 0,05$). Достоверные отличия диспепсического синдрома наблюдались только на 30-е сутки, когда показатели были ниже на 29,4 % ($p < 0,05$). Показатели диарейного синдрома имели достоверные отличия от I группы на протяжении всего этапа исследования, и ниже в среднем на 37,7 % ($p < 0,05$). При сравнении констипационного синдрома с показателями первой группы отмечалась положительная динамика на протяжении всех этапов наблюдения, и значения данного синдрома были ниже в среднем на 49,3% ($p < 0,05$). Динамика общего балла была однонаправленно положительной и имела достоверный характер уже с 7-х суток наблюдения. Показатели I группы достоверно были ниже на 14-е – 30-е сутки на 40,6 – 38,3% ($p < 0,05$) соответственно.

Сравнивая анализируемые показатели качества жизни с данными при поступлении, отмечено их достоверное снижение, что свидетельствует о практически полном купировании клинических синдромов у пациентов с ЯБ ДПК на фоне проводимой терапии.

5 Таким образом, сочетание традиционной, метаболической и ЛТ свидетельствует о значительном улучшении лечебного воздействия на пациентов обследованных групп и подтверждает специфичность опросника GSRS для патологии ЖКТ.

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

Оценка показателей КЖ проводилась также после традиционного противоязвенного
 20 лечения, которая выявила статистически значимое улучшение в сравнении с данными при поступлении до лечения по всем шкалам КЖ. Самые высокие значения к 30-м суткам были в отношении интенсивности боли (BP), психологического и физического компонентов здоровья, но они оставались ниже нормы на 15,8 %, 16,2 % и 17,8 % соответственно ($p < 0,05$). Показатели физического (PF) и эмоционального (RE)
 25 функционирования на 30-е сутки оставались выше нормы на 28,5 % и 23,8 % ($p < 0,05$). Как показали исследования, проведенное в соответствии со стандартами лечение, незначительно влияет на качество жизни пациентов с ЯБ ДПК и несущественно повышает их социальную адаптацию.

При оценке КЖ у пациентов основной группы отмечено, что параметр физического
 30 функционирования (PF) достоверно отличался на протяжении всех этапов наблюдения от данных I группы и был выше на 36,2 % ($p < 0,05$). Ролевое функционирование (RP), достоверно отличалось от первой группы на всех этапах наблюдения и увеличилось на 57,9 – 30,3% ($p < 0,05$). При оценке параметров интенсивности боли (BP) и общего состояния здоровья (GH) отмечалось достоверное различие с данными I группы с 7-х
 35 по 30-е сутки, и они были выше на 32 % – 22,5% и 18,4% - 24,2% соответственно ($p < 0,05$). Параметр психологического здоровья (MH) имел достоверное различие от данных первой группы пациентов и был выше на 19,7 % – 20,6 % ($p < 0,05$). Физический и психологический компоненты здоровья достоверно отличались от данных первой группы на протяжении всего этапа наблюдения и увеличились на 18,4 – 23 % и 14,3 –
 40 18 % ($p < 0,05$) соответственно.

При сравнении показателей опросника SF-36 с данными контрольной группы пациентов отмечено, что к 30-м суткам наблюдения они были с ними сопоставимы. Таким образом, при сочетании традиционной терапии с метаболической и
 лазеротерапией у пациентов с ЯБ ДПК, ассоциированной с ХИМ, возрастают жизненный
 45 тонус и активность, восстанавливается работоспособность, облегчается выполнение трудовых и прочих повседневных нагрузок. Кроме того значительно снижается уровень тревожности и исчезают болевые ощущения в эпигастральной области, обусловленные данной патологией. Исследование показателей КЖ у больных с ЯБ ДПК среднего и

пожилого возраста может послужить дополнительным критерием для оценки качества лечения и эффективности диспансеризации данной категории больных.

Изобретение позволяет лечить ЯБ ДПК, ассоциированную с ХИМ, путем комбинирования традиционной терапии с лазеро- и метаболической терапией, существенно повышая эффективность традиционной схемы лечения ЯБ ДПК, что проявляется более быстрой редукцией клинических симптомов, эффективным восстановлением изученных показателей липидного состава плазмы крови, фосфолипазной активности, липопероксидации и гипоксии, повышением репаративного ответа и улучшением КЖ пациентов.

Таблица 1

Показатель	Норма	Группа	При поступлении	Этапы наблюдения		
				7-е сутки	14-е сутки	30 суток
Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	0,29± 0,01	I	0,53±0,02	0,49±0,02	0,46±0,01	0,44±0,02
		II	0,50±0,02	0,37±0,01 ¹	0,35±0,01 ¹	0,30±0,01 ¹
Триеновые конъюгаты (усл.ед./мг липидов)	0,24± 0,01	I	0,49±0,01	0,48±0,01	0,45±0,02	0,39±0,01
		II	0,47±0,01	0,38±0,01 ¹	0,31±0,01 ¹	0,26±0,01 ¹
МДА, нМоль/г белка	2,39± 0,15	I	5,49±0,19	5,27±0,32	5,43±0,35	4,79±0,27
		II	5,52±0,24	3,71±0,20 ¹	3,12±0,19 ¹	2,68±0,14 ¹
Fe-МДА, нМоль/г белка	2,95± 0,27	I	4,48±0,26	4,54±0,32	4,70±0,36	4,32±0,27
		II	4,53±0,27	3,34±0,21 ¹	3,12±0,19 ¹	2,98±0,17 ¹
Фосфолипаза А ₂ , мкмоль/с/г белка	0,43± 0,01	I	1,69±0,06	1,52±0,05	1,37±0,06	1,25±0,04
		II	1,67±0,05	0,96±0,02 ¹	0,62±0,03 ¹	0,56±0,02 ¹
СОД, усл. ед.	5,13± 0,17	I	2,71±0,15	2,89±0,20	2,81±0,25	2,97±0,19
		II	2,75±0,12	4,21±0,17 ¹	4,59±0,19 ¹	4,86±0,13 ¹

Примечание: I - группа сравнения, II - основная группа. Полужирный шрифт - достоверность отличия от нормы при $p < 0,05$; ¹ - достоверность отличия от данных первой группы.

Таблица 2

Показатель	Норма	Группа	При поступлении	Этапы наблюдения		
				7-е сутки	14-е сутки	30 суток
Суммарные фосфолипиды	32,14±1,37	I	31,33±1,28	31,45±1,38	31,27±1,45	31,52±1,49
		II	31,36±1,24	31,78±1,46	31,92±1,35	32,18±1,30
Моноацил-глицеролы	0,47±0,03	I	1,27±0,11	1,15±0,09	1,02±0,10	0,95±0,09
		II	1,19±0,09	0,75±0,06 ¹	0,69±0,05 ¹	0,45±0,06 ¹
Холестерол	18,69±1,23	I	24,78±1,02	23,85±1,07	23,29±0,98	22,57±0,85
		II	24,75±1,09	20,71±0,89 ¹	18,96±0,81 ¹	18,39±0,74 ¹
Диацилглицеролы	0,79±0,05	I	1,39±0,10	1,27±0,09	1,20±0,08	1,13±0,09
		II	1,40±0,10	0,92±0,07 ¹	0,85±0,06 ¹	0,74±0,05 ¹
Свободные жирные кислоты	6,57±0,35	I	9,94±0,41	9,05±0,43	8,64±0,40	7,85±0,42
		II	9,73±0,40	7,02±0,38 ¹	6,81±0,30 ¹	6,64±0,32 ¹
Триацилглицеролы	16,08±0,72	I	19,57±0,79	19,05±0,62	18,52±0,64	18,31±0,68
		II	19,53±0,73	18,07±0,60	17,37±0,63	16,54±0,57
Эфиры холестерина	23,17±1,04	I	20,07±0,93	20,35±0,85	21,03±0,91	21,37±0,83
		II	20,05±0,81	21,39±0,72	22,58±0,70	23,05±0,63

Примечание: I - группа сравнения, II - основная группа. Полужирный шрифт - достоверность отличия от нормы при $p < 0,05$; ¹ - достоверность отличия от данных первой группы.

Таблица 3

	I группа	II группа
Исчезновение симптомов через 3-5 дней	12 %	98 %
Исчезновение симптомов через 6-10 дней	65 %	2 %
Исчезновение симптомов через 11-14 дней	23 %	-
Отсутствие признаков инфекции НР через 4 недели	87 %	100 %
Стадия начинающегося заживления по данным ЭФГДС через 14 суток	37 %	78 %
Стадия начинающегося заживления по данным ЭФГДС через 20 суток	63 %	22 %
Стадия рубцевания по данным ЭФГДС через 14 суток	23 %	78 %
Стадия рубцевания по данным ЭФГДС через 20 суток	37 %	20 %
Стадия рубцевания по данным ЭФГДС через 30 суток	40 %	2 %
Стадия «красного» рубца по данным ЭФГДС через 20 суток	19 %	78 %
Стадия «красного» рубца по данным ЭФГДС через 30 суток	81 %	22 %

(57) Формула изобретения

15 Способ комбинированного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в
условиях коморбидной патологии, включающий введение лекарственных препаратов
по схеме согласно рекомендациям Маастрихт IV и V, - оптимизированной тройной
терапии, в составе омепразола по 20 мг 2 раза в день, амоксициллина по 1000 мг 2 раза
20 4 раза в день в течение 14 дней с дополнительным включением 10 процедур лазерного
излучения, частотой 80 Гц, мощностью 40 Вт, временем экспозиции 1,5 мин на поле,
причем воздействие лазерным излучением осуществляют на эпигастральную область
под мечевидным отростком грудины, область проекции язвенного дефекта на переднюю
брюшную стенку, на спине в области Th_X-Th_{XII} паравертебрально симметрично, а
25 метаболическая терапия включает применение эмоксибела 1 % в количестве 2 мл
внутримышечно в течение 10 дней.

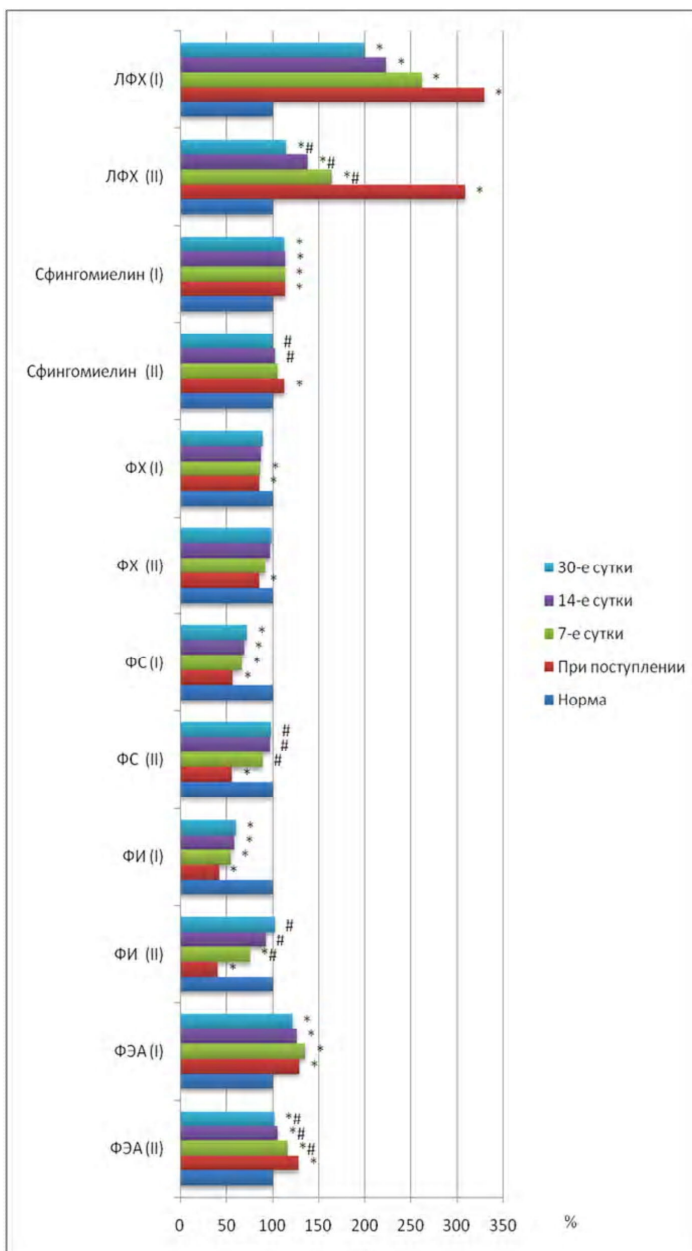
30

35

40

45

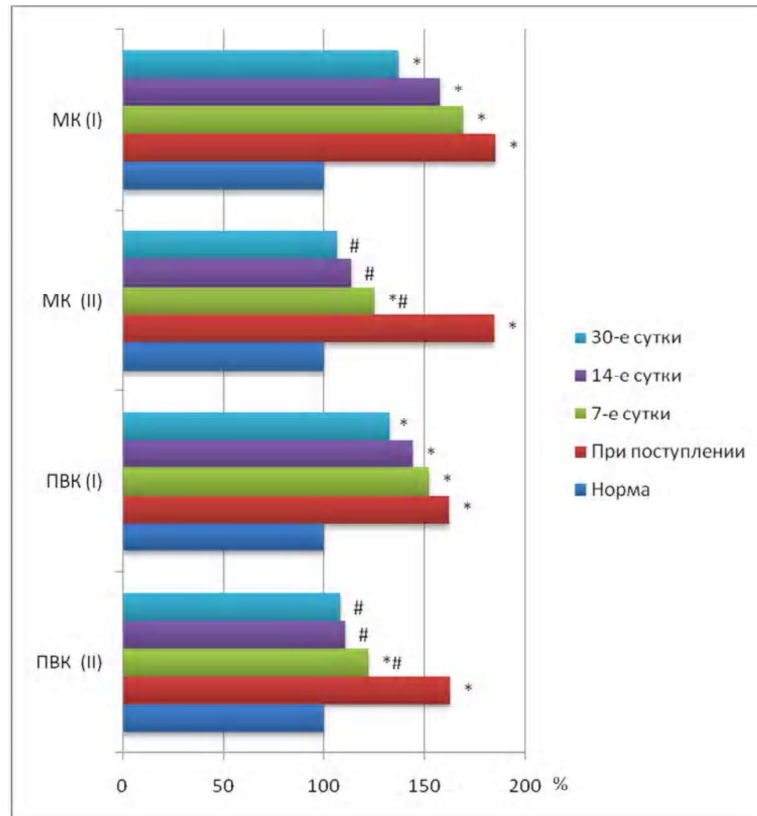
1



Примечание: I – группа сравнения, II – основная группа. * – достоверность отличия от нормы при $p < 0,05$; # – достоверность отличия от данных первой группы.

Фиг. 1

2



Примечание: I – группа сравнения, II – основная группа. * – достоверность отличия от нормы при $p < 0,05$; # – достоверность отличия от данных первой группы.

Фиг. 2