

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК:616.33/34-002.44:616-005.1-08:616.5

ХУСЕНОВА ДИЛНОЗА ШУХРАТОВНА

**НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОГО БАЛАНСА И СИСТЕМЫ
ГЕМОСТАЗА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ
БОЛЕЗНИ 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ**

5А 510103 – «Терапия»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
к.м.н., доцент Рузметова И .А.

Ташкент – 2018

АННОТАЦИЯ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки относится к числу наиболее распространенных заболеваний и является важной медико-социальной проблемой. Нередко данное заболевание сопровождается осложнениями, требующими экстренного хирургического лечения. Наиболее часто болезнь встречается среди работающего населения, в возрасте от 18 до 55 лет, поэтому актуальны вопросы временной нетрудоспособности, связанные с рецидивами заболевания и его осложнениями.

В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении различных аспектов этиологии и патогенеза язвенной болезни, разработаны новые направления в лечении данной патологии, заболевание не имеет тенденции к снижению. Это может свидетельствовать о том, что еще ряд вопросов этиологии, патогенеза, профилактики и лечения язвенной болезни остается еще не ясным или не всегда учитывается в практической деятельности.

Для изучения минерального баланса и системы гемостаза отобрано 60 больных с диагнозом язвенная болезнь 12-перстной кишки в фазе рецидива, разделенные на 3 подгруппы: с острой, подострой и с фазой рубцевания и 20 практически здоровых. Всем больным будет назначен общеклинические, биохимические исследования, а также специальные методы ЭГДФС, определение кальция и фосфора крови, экскреция кальция и фосфора с мочой, изучение системы гемостаза (фибриноген, АЧТВ, ПТИ, время свертывания крови, время рекальцификации плазмы).

В данном исследовании представлены что рецидив язвенной болезни протекает на фоне гиперкальциемии, которая наиболее выражена в острую

фазу рецидива заболевания, при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке.

Обнаружена взаимосвязь нарушений системного гемостаза и микроциркуляции в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны с изменением уровня кальция крови у больных в период рецидива язвенной болезни. Использование в диагностике кальция крови может использоваться в качестве важного лабораторного критерия, позволяющего выявить клинико-патогенетические особенности течения язвенной болезни и выраженность ее рецидива. При рецидивирующем течении ЯБ ДПК необходимо определять АЧТВ для исключения признаков гипокоагуляции и возможности прогнозирования повторного кровотечения в ближайшее и отдаленное время.

ANNOTATION

Stomach ulcer and duodenal ulcer is one of the most common diseases and is an important medical and social problem. Often, this disease is accompanied by complications that require urgent surgical treatment. The most common disease occurs among the working population, aged 18 to 55 years, so the actual issues of temporary disability associated with the recurrence of the disease and its complications.

Recently, certain progress has been made in studying various aspects of the etiology and pathogenesis of peptic ulcer, new directions in the treatment of this pathology have been developed, the disease has no tendency to decrease. This may indicate that a number of questions of the etiology, pathogenesis, prevention and treatment of peptic ulcer disease are still not clear or are not always taken into account in practical activities.

To study the mineral balance and hemostasis system, 60 patients with a diagnosis of duodenal ulcer in the phase of relapse were selected, divided into 3 subgroups: with acute, subacute and with a scarring phase and 20 practically healthy. All patients will be assigned general clinical, biochemical studies, as well as special methods of EGDFS, determination of calcium and phosphorus, excretion of calcium and phosphorus in the urine, study of the hemostasis system (fibrinogen, APTT, PTI, clotting time, plasma recalcification time).

In this study, it is shown that the relapse of peptic ulcer occurs against the background of hypercalcemia, which is most pronounced in the acute phase of recurrence of the disease, with the localization of ulcers in the duodenum.

A correlation of systemic hemostasis and microcirculation disturbances in the mucosa of the gastroduodenal zone was found with changes in blood calcium level in patients during peptic ulcer relapse.

The use of blood in the diagnosis of calcium can be used as an important laboratory criterion that allows to reveal the clinical and pathogenetic features of the course of peptic ulcer and the severity of its relapse. In recurrent YaD PD, it is necessary to determine APTT to exclude signs of hypocoagulation and the possibility of predicting rebleeding in the near and distant time.

ANNOTATSIYA

Oshqozon va 12-barmoqli ichak yara kasalligi jamiyatda ko`p tarqalgan kasallik hisoblanadi. Ko`p hollarda bu kasallik asoratlar bilan kuzatiladi. Aholi orasida bu kasallikning tarqalishi 18 yoshdan 55 yoshgacha bo`lganlarni tashkil qiladi. Oxirgi vaqtlar davomida bu kasallikni etologiyasi, patogenezi, davolashi yaxshi o`rganilgan bo`lsada, uning etilogiyasi, profilaktikasi, yara kasalligini davolanishini amaliyotda qo`llanilishi hali yetarlicha o`rganilmagan.

12-barmoqli ichak yara kasalligi bo`lgan bemorlarda mineral muvozanatni va gemostaz sistemasini buzulishini o`rganish uchun 60 bemor tekshiriladi. Ular 2 guruhga bo`linadi. va yara kasalligini qaytalanish fazasiga binoan :o`tkir, o`tkir osti hamda chandiqlanish bo`linadi 20 amaliy sog`lom guruhi -tekshirish guruhi. Barcha bemorlarga umumkilinik, biokimyoviy hamda maxsus tekshuruv usullari EFGDS, qonda va siydikda kalsiy va fosforni aniqlash, gemostaz sistemasini o`rganish (fibrinogen, AQTV, PTL, Qon ivuvchanlik vaqti, plazmani rekalsifikatsiya vaqti).

Ushbu tekshiruvda ko`rsatilgan: yara kasalligining qaytalanishi kalsiy miqdorining oshishi ta`sirida kechadi. bu ko`rsatgich kasallikning o`tkir davrida kuzatiladi. Yara kasalligining qaytalanish jarayonida gastro duodenal zonaning shilliq qavatning qon aylanishi va gemostaz sistemasining buzulishi orasida o`zaro bog`liqlik aniqlaniladi.

Yara kasalligini diagnostikasida qon zardobida kalsiyni aniqlanilishi muhim laborator kriteriyasi bo`lib xizmat qilinishi mumkin. bunda yara kasalligining kliniko-patogenetik xususiyatlari aniqlanishi mumkin.

12-barmoqli yara kasalligining qaytalanish kechuvida faollashgan Tromboplastin vaqtini aniqlanilishi gipokoagulyatsiya belgilarini aniqlab berilishi, va yaqin orada qon ketish asoratlarini belgilarini oldindan aniqlashda muhim ahamiyatga ega.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА I	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	11
1.1. Произведения Президента Республики Узбекистана Ш.М.Мирзиёева О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан	
1.2.Современные представления об этиологии и патогенезе язвенной болезни, значении кальцийрегулирующей системы и ионов кальция в ульцерогенез	20
1.3. Кальцийрегулирующая система и ее роль в ульцерогенезе	28
1.4. Кальций и его значение в деятельности желудочно-кишечного тракта.	30
1.5. Гемостаз в норме и патологии	34
Выводы к I главе	34
ГЛАВА II	40
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	
2.1.Клиническая характеристика обследуемых больных	40
2.2. Методы исследования.	44
2.2.1.Изучение кальция и фосфора в крови	44
2.2.2.Изучение суточной экскреции кальция с мочой	44
2.2.3.Изучение кислотообразующей функции желудка	44
2.2.4. Эзофагогастродуоденофиброскопия	45
2.2.5. Изучение системного гемостаза	47
2.2.6. Методы статистической обработки материала	48
Выводы к II главе	50

ГЛАВА III	51
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	
3.1. Определение кальция сыворотки крови.	51
3.2. Мочевая экскреция кальция при рецидиве язвенной болезни	55
3.3. Определение фосфора в сыворотке крови	58
3.4. Секреторная функция желудка в сопоставлении с кальцием крови при рецидиве язвенной болезни	61
3.5. Состояние гемостаза у больных с язвенным дефектом двенадцатиперстной кишки	61
3.5.1. Тромбоцитарный гемостаз у больных язвенной болезнью ДПК	65
3.5.2. Характеристика свертывающей системы и фибринолитической активности крови при язвенной болезни ДПК	67
Выводы к III главе	69
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
ВЫВОДЫ	79
НАУЧНАЯ НОВИЗНА	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	81

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

АЧТВ - активированное частичное тромбопластинчатое

время ВРП - время рекальцификации плазмы

ВСК - время свертывания крови

ДПК - двенадцатиперстная кишка

ИФА - иммуноферментный анализ

ПОЛ- перекисное окисление липидов

ПТИ - протромбиновый индекс

СОЖ - слизистая оболочка желудка

ЭГДС-эзофагогастродуоденофиброскопия

ЯБ - язвенная болезнь

ЯБ ДПК - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

ЯБЖ - язвенная болезнь желудка

НР – *Helicobacter pylori*

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность работы.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки относится к числу наиболее распространенных заболеваний и является важной медикосоциальной проблемой [15,48,95]. Исходя из мировой статистики, язвенной болезнью страдают до 6-10 % взрослого населения [6,37,66], при этом распространенность заболевания за последние годы не уменьшается, а в некоторых регионах возрастает. Нередко данное заболевание сопровождается осложнениями, требующими экстренного хирургического лечения [71,28]. Наиболее часто болезнь встречается среди работающего населения, в возрасте от 18 до 55 лет, поэтому актуальны вопросы временной нетрудоспособности, связанные с рецидивами заболевания и его осложнениями [3,11,93].

И хотя, в последнее время достигнуты определенные успехи в изучении различных аспектов этиологии и патогенеза язвенной болезни, разработаны новые направления в лечении данной патологии, заболевание не имеет тенденции к снижению. Это может свидетельствовать о том, что еще ряд вопросов этиологии, патогенеза, профилактики и лечения язвенной болезни остается еще не ясным или не всегда учитывается в практической деятельности. В частности, недостаточно внимания уделяется нейроэндокринным механизмам регуляции пищеварительных функций и их роли в ульцерогенезе [4,9,73]. Необходимость дальнейших исследований в этом направлении несомненна. Как показали клинические и экспериментальные исследования, гормоны желез внутренней секреции, наряду с центральной нервной системой и гастроинтестинальными пептидами, оказывают влияние, как на механизмы агрессии, так и защиты слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [65,77].

Широкое использование новейших лабораторных и инструментальных методов диагностики позволило с большой достоверностью выявить изменения эндокринного профиля у больных язвенной болезнью [2,21], что дает основание рассматривать эти нарушения в качестве важного звена патогенеза заболевания. В частности установлено, что рецидив язвенной болезни протекает на фоне функциональных сдвигов в системе кальцийрегулирующих гормонов [5,19,26,38].

Гормональный дисбаланс кальцийрегулирующей системы при рецидиве язвенной болезни, в свою очередь, приводит к нарушению кальциевого обмена, а именно, гиперкальциемии[30,24]. Роль последней в патогенезе язвенной болезни, взаимосвязь ее с функциями желудка, гемостазом, микроциркуляцией, процессами репарации изучены не достаточно.

На протяжении многих лет изучалось состояние свертывающей системы крови у больных с кровоточащей язвой [53, 43, 15, 71, 78, 86]. Авторами показано, что изменения в системе гемокоагуляции служат критериями оценки тяжести состояния больных, и выбора диагностической и лечебной тактики.

Однако, значение системы гемостаза при язвенном поражении желудка и 12-перстной кишки, как одного из факторов гомеостаза организма, представляется нам гораздо шире. Известно, что в период обострения язвенной болезни происходит развитие гипокоагуляции и повышение общей фибринолитической активности, а так же наблюдается удлинение времени свертывания крови, уменьшение протромбинового индекса, снижение толерантности плазмы к гепарину и некоторое повышение фибринолитической активности [88, 95]. Кроме того, отмечено, уменьшение количества тромбоцитов, снижение их функциональной активности, в частности, агрегационной, особенно у больных с анамнестическими кровотечениями [88]. Однако, данные об

агрегационной способности форменных элементов и реологических свойствах крови при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки немногочисленны и крайне противоречивы [83, 88, 77, 11].

Актуальность вопроса приобретает особую значимость в связи с поиском наиболее эффективных методов лечения данного заболевания. Все это послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования

Изучить состояние метаболизма кальция и фосфора, изменения микроциркуляции и гемостаза у больных при рецидивирующем течении язвенной болезни 12-перстной кишки, определить влияние выявленных сдвигов на активность ульцерозного процесса.

Задачи исследования

1. Изучить показатели обмена кальция и фосфора у больных в период рецидива язвенной болезни в зависимости от фазы рецидива.
2. Сопоставить нарушения кальциево-фосфорного обмена с выраженностью ульцерозного процесса, тяжестью и длительностью заболевания, возрастом и полом больных.
3. Провести корреляционный анализ содержания кальция в сыворотке крови с размером язв при рецидивирующем течении язвенной болезни ДПК.
4. Изучить состояние гемостаза у больных язвенной болезнью ДПК в разные фазы рецидива.
5. Выяснить основные механизмы патологии гемостаза у больных с язвенной болезнью ДПК в случаях рецидива.

Научная новизна

Установлено, что рецидив язвенной болезни протекает на фоне гиперкальциемии, которая наиболее выражена в острую фазу рецидива заболевания, при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке, у мужчин молодого возраста.

Обнаружена взаимосвязь нарушений системного гемостаза и микроциркуляции в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны с изменением уровня кальция крови у больных в период рецидива язвенной болезни.

Выявлены основные механизмы патологии гемостаза у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки при его рецидивирующем течении.

Впервые изменения гемостаза были сопоставлены с клиническими особенностями течения заболевания: возрастом, полом больных, локализацией язвы, её размерами.

Практическая значимость

Определение уровня кальция крови может служить критерием активности ulcerозного процесса, выбором адекватного патогенетического лечения.

Предложен диагностический алгоритм по наиболее информативным показателям нарушения гемостаза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Внедрение результатов исследования

Практические аспекты диссертации внедрены в работу терапевтических отделений _____ и учебный процесс кафедры _____.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из оглавления, введения, 4 глав, в которых представлен обзор литературы, материал и методы исследования, результаты проведенных исследований, обсуждение материала, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа содержит 78 страницы. Текст иллюстрирован 12 таблицами и 10 рисунками. Список литературы включает 96 источников, из них 2 отечественные, 49 стран СНГ и 45 зарубежных авторов.

Глава I Обзор литературы.

1.1 . О СТРАТЕГИИ ДЕЙСТВИЙ ПО ДАЛЬНЕЙШЕМУ РАЗВИТИЮ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

УКАЗ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Проведенные за годы независимости широкомасштабные реформы заложили прочный фундамент национальной государственности и суверенитета, обеспечения безопасности и правопорядка, неприкосновенности государственных границ, верховенства закона, прав и свобод человека, межнационального согласия и религиозной толерантности в обществе, создали достойные условия жизни для населения и реализации созидательного потенциала граждан. Отказ от административно-командного управления экономикой, поэтапная реализация рыночных реформ и взвешенная денежно-кредитная политика способствовали обеспечению макроэкономической стабильности, высоких темпов роста экономики, удержанию инфляции в прогнозных пределах, созданию широких возможностей и благоприятных условий для развития малого бизнеса и частного предпринимательства, фермерского движения. Вместе с тем, всесторонний анализ пройденного этапа развития страны, изменяющаяся конъюнктура мировой экономики в условиях глобализации и усиливающаяся конкуренция требуют выработки и реализации кардинально новых идей и принципов дальнейшего устойчивого и опережающего развития страны. В целях коренного повышения эффективности проводимых реформ, создания условий для обеспечения всестороннего и ускоренного развития государства и общества, реализации приоритетных направлений по модернизации страны и либерализации всех сфер жизни:

1. Утвердить разработанную по итогам комплексного изучения актуальных и волнующих население и предпринимателей вопросов, анализа действующего законодательства, правоприменительной практики и передового зарубежного опыта, а также широкого общественного обсуждения **Стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах** (далее – Стратегия действий) согласно приложению № 1, предусматривающую: совершенствование государственного и общественного троеительства, направленное на дальнейшее усиление роли парламента и политических партий в углублении демократических реформ и модернизации страны, реформирование системы государственного управления, развитие организационно-правовых основ государственной службы, совершенствование системы «Электронное правительство», повышение качества и эффективности государственных услуг, практическую реализацию механизмов общественного контроля, усиление роли институтов гражданского общества и средств массовой информации; обеспечение верховенства закона и дальнейшее реформирование судебно-правовой системы, направленное на укрепление подлинной независимости судебной власти и гарантий надежной защиты прав и свобод граждан, совершенствование административного, уголовного, гражданского и хозяйственного законодательства, повышение эффективности системы противодействия преступности и профилактики правонарушений, полную реализацию принципа состязательности в судебном процессе, совершенствование системы оказания юридической помощи и правовых услуг; развитие и либерализацию экономики, направленные на дальнейшее укрепление макроэкономической стабильности и сохранение высоких темпов роста экономики, повышение ее конкурентоспособности, модернизацию и интенсивное развитие сельского хозяйства, продолжение институциональных и структурных реформ по сокращению присутствия государства в экономике, дальнейшее усиление защиты прав и

приоритетной роли частной собственности, стимулирование развития малого бизнеса и частного предпринимательства, комплексное и сбалансированное социально-экономическое развитие регионов, районов и городов, активное привлечение иностранных инвестиций в отрасли экономики и регионы страны путем улучшения инвестиционного климата; развитие социальной сферы, направленное на последовательное повышение занятости и реальных доходов населения, совершенствование системы социальной защиты и охраны здоровья граждан, повышение социально-политической активности женщин, реализацию целевых программ по строительству доступного жилья, развитию и модернизации дорожно-транспортной, инженерно-коммуникационной и социальной инфраструктур, развитие сферы образования, культуры, науки, литературы, искусства и спорта, совершенствование государственной молодежной политики; обеспечение безопасности, межнационального согласия и религиозной толерантности, осуществление взвешенной, взаимовыгодной и конструктивной внешней политики, направленные на укрепление независимости и суверенитета государства, создание вокруг Узбекистана пояса безопасности, стабильности и добрососедства, укрепление международного имиджа страны.

2.Образовать: Национальную комиссию по реализации Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах согласно приложению № 2;комиссии по реализации приоритетных направлений развития Республики Узбекистан, предусмотренных Стратегией действий, согласно приложениям №№ 3–7.

3.Установить,что: своевременная и эффективная реализация Стратегии действий является первоочередной задачей и главным приоритетным направлением деятельности всех органов государственной власти и управления и их должностных лиц; Стратегия действий реализуется в пять этапов, каждый из которых предусматривает

утверждение отдельной ежегодной Государственной программы по ее реализации в соответствии с объявляемым наименованием года.

4. Принять к сведению, что 2017 год в Республике Узбекистан объявлен «Годом диалога с народом и интересов человека». Утвердить Государственную программу по реализации Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах в «Год диалога с народом и интересов человека» (далее – Государственная программа) согласно приложению № 85. Возложить на комиссии по реализации приоритетных направлений развития Республики Узбекистан, предусмотренных Стратегией действий, организацию мероприятий, включенных в Государственную программу, и контроль за их полным, своевременным и качественным выполнением, а также подготовку проектов соответствующих ежегодных государственных программ по реализации Стратегии действий в 2018-2021 годах.

Кабинету Министров Республики Узбекистан совместно с комиссиями по реализации приоритетных направлений развития Республики Узбекистан, предусмотренных Стратегией действий, обеспечить координацию деятельности органов государственного и хозяйственного управления, органов государственной власти на местах, негосударственных некоммерческих организаций по реализации мероприятий, предусмотренных Государственной программой, а также осуществление системного контроля за ходом ее выполнения на местах.

Установить, что обобщенная информация о ходе реализации Государственной программы представляется комиссиями по реализации приоритетных направлений развития Республики Узбекистан, предусмотренных Стратегией действий, в аппарат Президента Республики Узбекистан ежеквартально.

6. Государственным органам и организациям, ответственным за реализацию мероприятий, предусмотренных Государственной программой, обратить особое внимание на:

коренное совершенствование системы работы с обращениями физических и юридических лиц, внедрение новых эффективных механизмов и методов налаживания открытого диалога с населением, введение в практику системы отчетности должностных лиц перед населением, укрепление на этой основе доверия народа к государственной власти; недопустимость создания бюрократических преград и препон при рассмотрении обращений физических и юридических лиц, превращения процесса диалога с населением в кампанейщину; открытость мероприятий, проводимых в рамках Государственной программы, широкое участие в них граждан, депутатов представительных органов государственной власти всех уровней, представителей негосударственных некоммерческих организаций, органов самоуправления граждан, старшего поколения, женщин, молодежи, творческих и научных учреждений.

7. Министерству юстиции Республики Узбекистан обеспечить мониторинг качественной и своевременной подготовки, согласования и внесения проектов нормативно-правовых актов, предусмотренных в Государственной программе, а также ежеквартальное информирование аппарата Президента Республики Узбекистан и Кабинета Министров о результатах мониторинга.

8. Национальному информационному агентству Узбекистана, Национальной телерадиокомпании Узбекистана, Узбекскому агентству по печати и информации с привлечением средств массовой информации, а также во взаимодействии с Общественным фондом поддержки и развития независимых печатных средств массовой информации и информационных агентств Узбекистана, Национальной ассоциацией электронных средств массовой информации, Национальной ассоциацией негосударственных некоммерческих организаций Узбекистана обеспечить:

широкое разъяснение целей и задач настоящего Указа в средствах массовой информации, включая сеть Интернет, его направленности на углубление демократических реформ, формирование сильного

гражданского общества, а также развитие открытого прямого диалога государственных органов с населением с целью обеспечения защиты прав и свобод человека, благополучия людей, удовлетворения насущных потребностей и интересов граждан, утверждения верховенства закона, Законности и справедливости в обществе, мира, межнационального и гражданского согласия в стране; оперативное доведение до населения объективной, полной информации о ходе и результатах мероприятий, осуществляемых в рамках Государственной программы.

9. Министерству иностранных дел Республики Узбекистан оказать комиссиям по реализации приоритетных направлений развития Республики Узбекистан, предусмотренных Стратегией действий, содействие в организации изучения опыта передовых зарубежных стран в сфере общественно-политического и социально-экономического развития, при необходимости с привлечением представителей международных, иностранных правительственных и неправительственных организаций.

10. Контроль за исполнением настоящего Указа возложить на Премьер-министра Республики Узбекистан Арипова А.Н. и государственных советников Президента Республики Узбекистан.

Президент Республики Узбекистан Ш. Мирзиёев Город Ташкент, 7 февраля 2017 года.к Указу Президента Республики Узбекистан

«О Стратегии действий по дальнейшему развитию

Республики Узбекистан»За годы независимости в стране были реализованы комплексные меры, направленные на построение правового демократического государства, сильного гражданского общества, развитие основанной на свободных рыночных отношениях и приоритете частной собственности экономики, создание условий для мирной и благополучной жизни народа, обретение Узбекистаном достойного места на международной арене. С учетом объективной оценки пройденного пути и накопленного опыта, анализа достигнутых успехов за годы независимости и исходя из требований современности, перед нами стояла задача –

определить важнейшие приоритеты и четкие ориентиры дальнейшего углубления демократических реформ и ускоренного развития страны. Для реализации данной задачи были проведены конструктивные беседы и обсуждения с широкими слоями населения, представителями общественности и предпринимательских кругов, руководителями и специалистами государственных органов, а также изучены действующее законодательство, информационно-аналитические материалы, доклады, рекомендации и обзоры национальных и международных организаций, проведен анализ опыта развитых зарубежных стран.

На основе сбора, глубокого изучения и обобщения поступивших предложений был разработан проект Указа Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», предусматривающий утверждение: Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах (далее – Стратегия действий);

Государственной программы по реализации Стратегии действий в Год диалога с народом и интересов человека (далее – Государственная программа). В ходе подготовки проектов была развернута широкая дискуссия среди широких слоев населения. Проекты были размещены на различных информационных площадках для обсуждения, по результатам которых поступили многочисленные предложения и отзывы. Граждане проявили особую заинтересованность и сопричастность к проводимым реформам, продемонстрировав высокую политико-правовую активность. В частности, по итогам общественного обсуждения проектов на портале «Система оценки воздействия актов законодательства» поступило 1 310 предложений и отзывов, на основе которых пересмотрен 41 пункт Государственной программы. Также в период 23-27 января 2017 года в г. Ташкенте были организованы медиа-неделя и международный «круглый стол», в которых приняло участие свыше 1 300 специалистов и экспертов, представителей общественности, СМИ, дипломатического корпуса и

международных организаций, а также крупных зарубежных инвесторов, осуществляющих свою деятельность в Узбекистане. В основу Стратегии действий легли концептуальные вопросы общественно-политического, социально-экономического, культурно-гуманитарного развития страны, озвученные Президентом Республики Узбекистан Шавкатом Мирзиёевым в ходе предвыборной избирательной кампании, многочисленных встреч с общественностью, представителями деловых кругов, а также государственных органов. Целью Стратегии действий являются коренное повышение эффективности проводимых реформ, создание условий для обеспечения всестороннего и ускоренного развития государства и общества, модернизация страны и либерализация всех сфер жизни. В частности, определены 5 приоритетных направлений развития страны:

1. Совершенствование государственного и общественного строительства;
2. Обеспечение верховенства закона и дальнейшее реформирование судебно-правовой системы;
3. Развитие и либерализация экономики;
4. Развитие социальной сферы;
5. Обеспечение безопасности, межнационального согласия и религиозной толерантности, осуществление взвешенной, взаимовыгодной и конструктивной внешней политики. Каждое из этих направлений содержит конкретные разделы по дальнейшему углублению реформ и преобразований в стране. Стратегию действий предусматривается реализовать в пять этапов, в рамках каждого из которых будет утверждаться отдельная ежегодная Государственная программа по ее реализации в соответствии с объявляемым наименованием года.

В рамках реализации первого направления Государственной программы – «Совершенствование государственного и общественного строительства» предусматривается усиление роли Олий Мажлиса в системе государственной власти, коренное улучшение качества

законотворческой деятельности, повышение роли политических партий в жизни государства.

Планируется реализовать меры по совершенствованию государственного управления, прежде всего, реформированию государственной службы, сокращению государственного регулирования экономики, развитию современных форм взаимовыгодного сотрудничества государственного и частного сектора, системы «Электронное правительство».

Обеспечение эффективного диалога с народом явилось одной из важнейших и актуальных задач Государственной программы, в связи с чем предусматривается совершенствование общественного контроля, дальнейшее развитие негосударственных некоммерческих организаций, средств массовой информации, а также усиление роли махалли в жизни общества.

Второе направление Государственной программы предусматривает меры по обеспечению верховенства закона и подлинной независимости суда. Так, планируются создание Высшего судейского совета, призванного обеспечить самостоятельность судей при принятии решений, формирование профессионального судейского корпуса, реализация мер по защите прав и законных интересов судей. Намечается дальнейшая специализация судов и укрепление их аппарата путем создания административных судов, региональных апелляционных судов в системе хозяйственных судов, учреждения должности помощника судьи.

Планируются совершенствование процессуального законодательства с целью недопущения волокиты и необоснованного затягивания рассмотрения судами дел, расширение полномочий вышестоящих судебных инстанций по самостоятельному устранению недостатков судов нижестоящей инстанции и вынесению окончательного решения. В рамках этого направления предусмотрена реализация мер по налаживанию прямого диалога с народом руководителей всех правоохранительных и

контролирующих органов, органов государственного и хозяйственного управления, государственной власти на местах, обеспечению их доступности для населения, своевременного получения обращений, сообщений о нарушениях прав и свобод физических и юридических лиц.

Отдельное внимание будет уделено системе профилактики правонарушений, коренному совершенствованию деятельности органов внутренних дел по борьбе с преступностью и охране общественного порядка.

Данное направление также включает в себя разработку Концепции дальнейшего совершенствования уголовного и уголовно-процессуального законодательства на 2018-2021 годы, совершенствование системы обучения, подбора и расстановки работников судебных, правоохранительных контролирующих органов, постоянный анализ обращений и периодическое обнародование его результатов, развитие адвокатуры, реформирование системы нотариата и органов ЗАГС.

Для реализации мер, указанных в третьем направлении – «Развитие и либерализация экономики», предусматриваются обеспечение стабильности национальной валюты и цен, поэтапное внедрение современных рыночных механизмов валютного регулирования, расширение доходной базы местных бюджетов, расширение внешнеэкономических связей, внедрение современных технологий для производства экспортоориентированной продукции и материалов, развитие транспортно-логистической инфраструктуры, повышение инвестиционной привлекательности для развития предпринимательства и иностранных инвесторов, улучшение налогового администрирования, внедрение современных принципов и механизмов регулирования банковской деятельности, развитие многопрофильных фермерских хозяйств, а также ускоренное развитие индустрии туризма.

Данное направление включает также меры по защите частной собственности, финансового рынка, модернизации сельского хозяйства,

развитию ювелирной отрасли, подготовке к первичному размещению акций (IPO) отдельных национальных предприятий на зарубежных авторитетных фондовых биржах.

В 2017-2021 годах планируется реализовать отраслевые программы, предусматривающие в общей сложности 649 инвестиционных проектов на сумму 40 миллиардов долларов США. В результате в последующие 5 лет производство промышленных товаров увеличится в 1,5 раза, его доля в ВВП – с 33,6 процента до 36 процентов, доля перерабатывающей отрасли – с 80 процентов до 85 процентов.

Четвертое направление – «Развитие социальной сферы» предусматривает реализацию мер по повышению занятости населения, совершенствованию системы социальной защиты и охраны здоровья граждан, развитию и модернизации дорожно-транспортной, инженерно-коммуникационной и социальной инфраструктур, улучшению обеспечения населения электроэнергией, газом, качества социальной помощи уязвимым слоям населения, повышению статуса женщин в общественно-политической жизни, реформированию сферы здравоохранения, обеспечению доступности дошкольных образовательных учреждений, повышению качества и развитию общего среднего образования, среднего специального и высшего образования. В частности, предусмотрено безусловное исполнение программ занятости населения путем создания 256,4 тысячи рабочих мест за счет реализации около 25 тысяч инвестиционных проектов по комплексному развитию территорий. В регионах с наиболее высоким уровнем безработицы намечается создать 46,8 тысячи новых рабочих мест, выделить кредиты 10 тысячам выпускников образовательных учреждений для начала предпринимательской деятельности. Включены меры по поддержке старшего поколения, совершенствованию порядка выдачи социальных пособий, реформированию сферы здравоохранения. Так, планируются реконструкция 78 районных медицинских объединений, 7 городских и 2

областных многопрофильных медицинских центров, обеспечение службы скорой медицинской помощи 1200 единицами специального автотранспорта. В сельской местности запланировано строительство 15 тысяч доступных жилых домов, 415 км путей водоснабжения, 316 км – газоснабжения и 291 км – внутренних дорог. В целях улучшения качества оказания транспортных услуг населению намечается ввести 86 новых автобусных направлений и приобрести 537 современных автобусов. В рамках пятого направления – «Обеспечение безопасности, межнационального согласия и религиозной толерантности, а также осуществление взвешенной, взаимовыгодной и конструктивной внешней политики» предусматриваются реализация мер по защите конституционного строя, суверенитета, территориальной целостности республики, совершенствование системы информационной, нормативно-правовой базы в сфере кибербезопасности, организация и развитие системы оповещения населения о чрезвычайных ситуациях, смягчение последствий Аральской катастрофы, а также разработка Концепции приоритетных направлений политики в сфере межнациональных отношений и Концепции государственной политики в религиозной сфере. Также планируется разработать «Дорожные карты» по развитию сотрудничества с зарубежными партнерами в политико-дипломатической сфере, коренному развитию и расширению торгово-экономического, инвестиционного, технологического и финансово-технического сотрудничества Узбекистана с зарубежными партнерами на 2017 год.

На реализацию всех вышеуказанных мероприятий Государственной программы будет направлено 37,7 триллиона сумов и 8,3 миллиарда долларов США. Для определения стратегических и приоритетных направлений развития страны в предстоящие пять лет Указом создается Национальная комиссия по реализации Стратегии действий во главе с Президентом Республики Узбекистан. Контроль за полным, своевременным и качественным выполнением мероприятий, включенных в

Государственную программу, возложен на комиссии, образованные по каждому из пяти направлений Стратегии действий. На указанные комиссии возлагается не только осуществление исполнения вышеизложенных задач, но и непосредственная подготовка проектов соответствующих ежегодных государственных программ по реализации Стратегии действий в 2018-2021 годах. Реализация Стратегии действий станет мощным импульсом для поступательного движения Республики Узбекистан по пути реформирования и модернизации страны, построения правового и демократического государства с развитой рыночной экономикой, сильного гражданского общества, обеспечения верховенства закона, безопасности и правопорядка, неприкосновенности государственных границ, межнационального согласия и религиозной толерантности в обществе.

1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе язвенной болезни, значении кальций-регулирующей системы и ионов кальция в ульцерогенезе.

Этиология

Несмотря на многочисленные исследования, язвенная болезнь остается одной из важных проблем внутренней патологии. Со времени Федора Удена (1816), который впервые остановился на причине, клинике и лечении язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, был предложен ряд теорий этиологии и патогенеза данного страдания, многие из которых подмечали отдельные явления и недоучитывали сложных взаимосвязей в целостном организме.

В настоящее время большинство гастроэнтерологов считают язвенную болезнь *полиэтиологическим заболеванием*. При этом определенную роль имеет наследственность [4,8,14,23]. Генетики

рассматривают язвенную болезнь как мультифакторное заболевание с полигенным типом наследования. Полигенный комплекс формирует предрасположенность к данной патологии, которая реализуется лишь при воздействии на организм неблагоприятных внешнесредовых факторов [27,33,41].

Среди этиологических факторов, приводящих к развитию болезни и ее рецидивов, выделяют следующие.

Алиментарный фактор: грубая, раздражающая, обильная пища, нарушение ее качественного состава, нерегулярное питание могут создать хроническую травматизацию слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, что приводит к срыву физиологических связей, возникновению функциональных расстройств в работе пищеварительных желез, усилению пептической активности желудочного сока, ослаблению слизистого барьера, развитию эрозий и язв [17,46,87].

Немаловажное значение в развитии и течении язвенной болезни принадлежит алкоголю и курению. По данным А.С. Логинова [23-25] от 30 до 70% больных язвенной болезнью относятся к лицам, употребляющим алкоголь. Клинический опыт показывает, что его злоупотребление приводит к более тяжелому течению язвенной болезни, с частыми рецидивами и осложнениями [29,32,49]. При этом роль алкоголя в ульцерогенезе объясняется не только непосредственным его действием на слизистую оболочку (СО) гастродуоденальной зоны, но и токсическим влиянием на организм, приводящим к нарушению многих видов обмена веществ и процессов репарации [14,22,79].

Курение является одним из факторов, провоцирующим обострение язвенной болезни, и способствует медленному рубцеванию язв [7].

Прием некоторых лекарственных веществ также может приводить к рецидивам заболевания и его осложнениям [1,9,13].

Способствуют обострению болезни и производственные вредности [26,37].

Неоспорима роль нервно-психических воздействий в развитии язвенной болезни и последующих обострениях [56,88]. Психоэмоциональные влияния приводят к возникновению дезинтеграции между процессами возбуждения и торможения в коре головного мозга и подкорковых центрах с последующим нарушением кортико-висцеральных регуляторных связей, развитием трофических и морфо-функциональных расстройств в гастродуоденальной зоне и являются одним из наиболее важных пусковых механизмов развития заболевания. В литературе имеется большое количество сообщений, указывающих на связь данного страдания с травмой различных отделов нервной системы [76,91]. Установлено, что в большинстве случаев рецидив язвенной болезни сопровождается различными нарушениями нервной регуляции [66,82], усугубляя клинические проявления заболевания и увеличивая процент осложнений.

После открытия Schirmer B.D. и Scott-Jones R. [87] *Helicobacter Pylori* (HP) и до настоящего времени широко обсуждается вопрос об этиологической роли этих микроорганизмов. Имеются сведения, что у больных с дуоденальной язвой HP выделяют из биоптата антрального отдела слизистой оболочки желудка в 82-100% случаев, а с желудочной язвой — в 50-70%. Кроме того, включение больным с рецидивом заболевания в традиционную терапию эрадикационных средств, ликвидирующих инфицирование слизистой оболочки HP, приводит к увеличению процента рубцевания язв, ускорению сроков заживления, сокращению повторных рецидивов [7,15,24].

Однако по данным P. Vosuerflind с соавт. [55] полная эрадикация HP не увеличивает длительность ремиссии. В свою очередь, выявление у здоровых лиц [6,39,73] в слизистой оболочки гастродуоденальной зоны наряду с другими микроорганизмами HP от 5% [2,18,20] до 64% случаев [79,35,86], а также увеличение качественного и количественного состава патогенной микрофлоры при рецидиве язвенной болезни [55,32].

Таким образом, этиология язвенной болезни в настоящее время

представляется не простой и до конца невыясненной проблемой.

Патогенез язвенной болезни

Касаясь патогенеза заболевания можно с уверенностью сказать, что он сложен и неоднороден, и рассматривать его необходимо с учетом единства организма, тесной связи и взаимообусловленности нервной, эндокринной и гуморальной регуляции. Что позволяет выявить не только конкретные патогенетические механизмы, но и реакции защиты, направленные на ликвидацию болезненного процесса.

Современная концепция патогенеза основана на том, что развитие язвенной болезни обусловлено нарушениями равновесия между факторами «агрессии» и «защиты» слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [8,13,27]. При этом поражение различных отделов нервной системы является пусковым механизмом язвообразования [43,59,60], приводящим к различным местным и общим патологическим реакциям.

Среди факторов «агрессии» выделяют кислотно-пептический, активация которого происходит в период язвообразования и выражается в повышении выработки пепсиногена и соляной кислоты [72,80]. Это обусловлено увеличением массы обкладочных клеток, желудочных желез, избыточной их стимуляцией блуждающими нервами и гастрином, повышением уровня гистамина [93,94].

Однако роль пептического фактора в некоторых случаях преувеличена. Наблюдения показывают, что даже у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки имеются различные, в том числе и нормальные, показатели кислотовыделения [52,60]. У практически здоровых людей также нередко выявляется высокий уровень кислотообразования [35,70]. Кроме того, было обнаружено, что у практически здоровых людей 61,5% времени суток кислотообразование идет непрерывно и имеется высокая гиперсекреция [18,37,57], а у значительной части больных язвенной болезнью рН часто даже на

протяжении всей ночи остается близкой к нейтральному значению [29,71].

По данным многих исследователей [78,83,46] следует, что заболевание может развиваться при любом типе и степени кислотообразующей функции, в том числе и при гипоахлоргидрии. Данное обстоятельство может свидетельствовать о том, что ульцерогенное действие кислотно-пептического фактора проявляется только в определенной сумме с другими патогенетическими факторами, приводящими к очаговому изменению слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [44,58,76].

Практически постоянно рецидив язвенной болезни сопровождается нарушениями моторно-эвакуаторной функции желудка. Ускоренная, избыточная и нерегулярная эвакуация из желудка кислого желудочного содержимого приводит к длительной ацидофикации дуоденальной среды и «агрессии» кислотно-пептического фактора по отношению к слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки [90,17].

Напротив, при замедленной эвакуации наблюдается стаз желудочного содержимого в антруме с избыточной стимуляцией продукции гастрина, а также возможен дуодено-гастральный рефлюкс с регургитацией желчных кислот и изолецитинов, ослабляющих защитный слизисто-бикарбонатный барьер желудка [1,78,96].

Имеются также данные показывающие, что многолетнее нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка, наличие регургитации дуоденального содержимого в желудок и рефлюкс-гастрита, не приводило к язвенному поражению слизистой гастродуоденальной зоны [51,76]. Это свидетельствует о том, что роль нарушений функций желудка в ульцерогенезе не так уж и проста.

К факторам язвообразования относят также нарушение перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной активности в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, которые сопровождаются гипоксией тканей вследствие снижения регионарного кровотока и нарушения

микроциркуляции [4,19,22].

Продукты ПОЛ, обладающие цитотоксическим и антимиотическим действием, повреждают мембраны эпителиальных клеток слизистой оболочки, вызывая изменения их проницаемости и структурнофункциональной целостности. Это приводит к высвобождению лизосомальных ферментов, обладающих мощным деструктивным действием. Конечным итогом активации процессов ПОЛ является угнетение процессов регенерации и ослабление всех факторов защиты слизистой оболочки [6,1,19].

В период обострения язвенной болезни отмечается существенное повышение активности процессов ПОЛ, а также их корреляция с тяжестью течения заболевания [9,39,47].

Генетически слизистая оболочка гастродуоденальной зоны защищена от агрессивного действия желудочного сока. Одним из факторов цитопротекции является слизисто-бикарбонатный барьер желудка и двенадцатиперстной кишки. Слой нерастворимой слизи, имеющей гельную структуру и состоящей из белково-углеводных комплексов, прочно связан с клетками поверхностного эпителия тяжами, проникающими в протоплазму. Благодаря присутствию фруктозы слизь в кислой среде желудка образует вязкие пленки, а N-ацетилнейраминовая кислота частично инактивирует пепсин [56,28,90]. При язвенной болезни существенно меняется состав слизи: у трети больных выделяется гиповязкий секрет [82], снижается продукция кислых мукополисахаридов [92,81] и слизь легче разрушается под влиянием протеолитических ферментов.

Под слоем слизи располагается слой бикарбонатов, который обеспечивает на поверхности клеток поверхностно-ямочного эпителия рН 6,0-8,0 [29,47]. В период рецидива язвенной болезни наблюдается выраженное снижение выработки щелочного бикарбонатного секрета [56].

Цитопротективную функцию выполняет также поверхностный

эпителий, благодаря своей регенераторной способности, целостности и непрерывной возобновляемости его клеточных мембран. По данным некоторых исследователей при язвенной болезни снижается митотическая активность эпителия слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, за счет нарушения нервной трофики, местного кровообращения и энергитическо- пластического обмена [49,72].

Однако Л.И. Аруин с соавт. [5], В.Х. Василенко ссоавт. [7], Г.Н. Соколова [34] указывают на активацию пролиферативных процессов в области язв, при этом дифференцировка и созревание клеток, в том числе и эпителиоцитов, замедленны. Преобладание пролиферации над дифференцировкой и созреванием клеточных структур может стать одной из главных причин снижения продукции слизи и бикарбонатов, а, следовательно, и резистентности участка слизистой оболочки.

Существенная роль в поддержании физиологических процессов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны и регуляции ее адаптивных механизмов принадлежит циклическим нуклеотидам, которые оказывают широкое действие на обмен веществ и активность ряда ферментов внутри клетки [79]. Ряд исследований свидетельствует, что при рецидиве язвенной болезни изменяется соотношение циклических нуклеотидов в слизистой оболочке, что способствует повреждению ее тканей и нарушению процессов репарации [86].

Образование, активность и характер действия циклических нуклеотидов тесно связаны с простагландинами, которые синтезируются в микро- сомах клеток [75,88]. Участвуя в механизмах цитопротекции, простагландины повышают секрецию муцина и бикарбонатов, стимулируют процессы физиологической и репаративной регенерации, нормализуют микроциркуляцию, тормозят ретродиффузию H^+ -ионов [23,39]. Установлено, что у больных язвенной болезнью уровень простагландина E_2 в слизистой оболочке желудка ниже, чем у здоровых [20], при этом его дефицит сочетается с гиперсекрецией соляной кислоты

[44].

Кроме того, на уровень резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны к внешним и внутренним факторам ulcerогенеза оказывают влияние адаптивные изменения регионарного кровообращения и микроциркуляции [57,63]. У больных язвенной болезнью, по данным реогастрографических исследований [83,76], выявляются затруднения артериального притока крови и веностаз.

Указанные изменения сочетаются с нарушениями микроциркуляции. В области язв: наблюдается уменьшение количества микрососудов, извитость и сужение артериол, расширение и полнокровие венул, нарушение артериовенулярного соотношения [48]. В стенках сосудов выявляются дистрофические, некробиотические и некротические изменения, в виде набухания эндотелия, его некроза, слущивания и разрыхления базальной мембраны, повышения проницаемости, плазматического пропитывания [28]. Это сопровождается замедлением скорости кровотока, внутрисосудистой агрегацией форменных элементов крови, микротромбозами, периваскулярным отеком и кровоизлияниями [33,54].

Патология терминального кровотока соответствует тяжести течения, длительности язвенной болезни и частоте ее осложнений [14]. В настоящее время установлено, что нарушения в микроциркуляторном русле гастродуоденальной зоны при язвенной болезни является, как правило, проявлением общей патологии сосудистой системы, имеющей вначале явно функциональный характер [15].

Микроциркуляторные расстройства возникают на фоне повышения сосудистой и тканевой проницаемости, нарушений системного гемостаза [16,29], что повышает риск желудочно-кишечных кровотечений. В литературе приводятся различные данные об изменении показателей гемостаза при рецидиве язвенной болезни. В.Д. Павловский [30] и Б.Н. Левитан с соавт. [23] отмечают повышение фибринолитической

активности при нормальных показателях коагуляционного потенциала, В.А. Орлов и Г.А. Якунин [29] выявляют снижение коагуляционного потенциала, повышение антикоагулянтной и незначительное усиление фибринолитической активности. Н.Г. Киселев [22], М.М. Махкамова с соавт. [1] сообщают о выраженной гипокоагуляции. В противоположность этому С.П. Голыщенко с соавт. [9] отмечает гиперкоагуляцию в результате угнетения противосвертывающих механизмов.

Эта разноречивость дает основание для дальнейшего исследования состояния системного гемостаза при данном заболевании. Все изложенное свидетельствует о том, что активность ulcerозного процесса, его особенности и клинические проявления болезни зависят от соотношения и выраженности этиологических факторов, патогенетических и саногенных реакций организма.

1.3. Кальцийрегулирующая система и ее роль в ульцерогенезе.

Выделение D.H. Сорр с соавт. из С-клеток щитовидной железы кальцитонина позволило ввести понятие кальцийрегулирующей системы, которая включает паращитовидные железы и С-клетки щитовидной железы и регулирует обмен кальция и фосфора в организме [75]. Кроме того, обнаружено влияние паратиринина и кальцитонина на морфофункциональные изменения гастродуоденальной зоны. При гиперпаратиреозе у больных нередко обнаруживаются гастродуоденальные язвы [67,90], а паратиреоидэктомия приводит к устранению желудочного синдрома [17,64].

Установлено, что паратиринин повышает желудочную секрецию [24,75], оказывает разрушающее действие на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны [88], усиливает моторную активность желудка [71]. В противоположность этому, кальцитонин снижает желудочную

секрецию, оказывая прямое влияние на обкладочные клетки и подавляя выработку гастрина [53,68], обладает антиульцерозным действием [46,77], а также тормозит моторику желудка у больных язвенной болезнью в случаях исходного гиперкинеза [67,80,91].

Рецидив язвенной болезни сопровождается дисбалансом в системе кальцийрегулирующих гормонов. А.В. Ягода [51] установил, что при обострении заболевания имеется существенное повышение паратиринина и кальцитонина в крови. По мнению В.И. Мосина [28] язвенной болезни сопутствует гиперфункция паращитовидных желез, а изменения активности С-клеток щитовидной железы носит вторичный характер.

Проведенными клиническими и экспериментальными исследованиями [34,56] установлено, что в острую фазу рецидива заболевания преобладает активность паращитовидных желез, а в фазу рубцевания и эпителизации — С-клеток щитовидной железы. Полученные данные свидетельствуют, что рецидив язвенной болезни протекает на фоне функциональных сдвигов в кальцийрегулирующей системе. По мнению авторов, существенное повышение активности паращитовидных желез следует рассматривать как патогенетическую реакцию, способствующую агрессивности ряда ульцерогенных факторов, а усиление деятельности С-клеток щитовидной железы — как саногенную, защитную, направленную на ослабление выраженности связанных с этим ульцерогенных механизмов.

Учитывая вышеизложенное, М.А. Горожанкина, В.В. Чернин [10] использовали кальцитрин (лекарственная форма гормона С-клеток щитовидной железы) в комплексном лечении рецидива язвенной болезни. Установлено, что его применение существенно сокращает сроки и повышает частоту рубцевания язв, способствует более полной нормализации кислото-, пепсиногено- и гастромукопротеидообразования в желудке. Аналогичные результаты получены Е.М. Стародубом [36].

Следует подчеркнуть, что дисбаланс кальцийрегулирующих

гормонов приводит к нарушению кальциевого обмена. А.А. Фомина (2006), Г.И. Бурцинский с соавт. [38] отметили только повышение уровня кальция крови. В период обострения заболевания у 76% пациентов обнаружила гипокальциемию, гиперкальциурию, снижение кальция в желудочном содержимом и слизистой оболочке желудка. А.В. Ягода и соавт.[51] не выявили изменений кальциевого обмена при рецидиве язвенной болезни. Эта противоречивость дает основание для дальнейших исследований кальциевого обмена при данной патологии.

1.4. Кальций и его значение в деятельности желудочно-кишечного тракта.

Кальций участвует во многих физиологических и биологических процессах. Известна его роль в поддержании целостности и проницаемости цитоплазматических мембран, регуляции синаптической передачи, процессах нервно-мышечной проводимости, мышечного возбуждения и сопряжения, поддержании тонуса симпатической, парасимпатической и центральной нервной систем, регуляции ряда гормональных механизмов, контроле и активации ферментных процессов и др. [6,27,33].

В свете современных представлений уровень кальция крови является величиной, занимающей ключевое положение в сложной системе кальциевого метаболизма. [59,70]. Циркулирующий в крови кальций существует в 3-х формах: 45-50% находится в ионизированном состоянии; 40-45% связан с белками, остальное количество образует комплексы с различными моно- и бивалентными низкомолекулярными анионами. Две последние фракции кальция состоят в динамическом равновесии с ионизированным кальцием, который и является физиологически активным. Две трети общего количества ионизированной фракции находится в электростатически связанном состоянии с молекулами воды, и лишь одна

треть является истинно свободной [12,41,58].

Белки, взаимодействующие с кальцием, можно разделить на две большие группы: мембранные белки, управляющие перемещением Ca^{2+} через мембраны, и растворимые белки — посредники в действии кальциевого сигнала. Кальций крови на 80% связан с альбуминами, а около 20% — с глобулинами. Кроме белков ионы кальция образуют комплексные соединения с низкомолекулярными анионами, такими как бикарбонат, лактат, ацетат, фосфат сульфат, которые участвуют в различных клеточных и внеклеточных транспортных процессах. Ассоциированный с белками и низкомолекулярными анионами кальций физиологически инертен и играет роль своеобразного депо — его белковые и небелковые комплексы способны дополнительно связывать Ca^{2+} при их избыточном поступлении и наоборот высвобождать Ca^{2+} при их недостатке [8,17,55].

Физиологическая активность присуща не только Ca^{2+} , но и некоторым белкам, которые в комплексе с ионами кальция обладают специфической активностью, иногда не свойственной самому белку [39]. Внутри клетки Ca^{2+} накапливаются в 3-х основных депо: саркоплазматическом ретикулуме, митохондриях и внутриклеточных плазматических мембранах [73]. Существуют также особые внутриклеточные органеллы, специализирующиеся на депонировании Ca^{2+} — кальциосомы, которые содержат кальцийсвязывающий белок [86].

Роль Ca^{2+} в регуляции основных функций желудка всеобъемлюща. Они участвуют в процессе **кислотообразования** на внутриклеточном и надклеточном уровне. Ионы кальция способствуют высвобождению таких стимуляторов желудочной секреции, как гастрин, гистамин, ацетилхолин [96,88]. На париетальной клетке имеются отдельные рецепторы для ацетилхолина, гастрина и гистамина. Связывание стимуляторов желудочной секреции с их рецепторами на париетальных клетках зависит от концентрации внеклеточного кальция [15,22,40].

Ацетилхолин и гастрин действуют на кислотообразование путем повышения уровня Ca^{2+} в цитоплазме париетальной клетки[55,71,87]. При этом, ацетилхолин изменяет проницаемость плазматической мембраны париетальной клетки для Ca^{2+} , активизируя их вход в клетку через потенциально-зависимые каналы. Гастрин действует опосредованно через мембранную фосфолипазу, которая катализирует распад мембранного фосфолипида инозитола на инозитолтрифосфат и дисцилглицерал. Инозитолтрифосфат стимулирует выход Ca из внутриклеточного депо в цитоплазму. [84,92]. Следовательно, гастрин действует путем мобилизации Ca^{2+} из внутриклеточных запасов париетальных клеток или через кальций опосредованные рецепторы клеток других типов, способствующих стимуляции выработки соляной кислоты, например тучных клеток[75,78]. Внутри клетки Ca^{2+} взаимодействуют со своим рецептором кальмодулином, запуская ответную клеточную реакцию[66].

Помимо непосредственного влияния медиаторов на париетальные клетки имеются и не прямые пути их воздействия на кислотообразование. Так ацетилхолин способствует высвобождению гастрина благодаря усиленному поступлению в гастрин-продуцирующие клетки Ca^{2+} , вследствие чего активизируется выход молекул гормона[53,49]. Гастрин, в свою очередь, способствует синтезу гистамина и его высвобождению из гистаминоцитов, а гистамин модифицирует кальциевые каналы притока, повышая их пропускную способность [68].

Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} вызывает необходимость его аккумуляции митохондриями, что сопровождается выбросом из них в цитоплазму эквивалентного количества H^+ . Протоны захватываются H^+/K^+ -АТФазой и переносятся из клетки в просвет желудка, причём перенос осуществляется при активном участии Ca^{2+} [74,85]. Таким образом, трансмембранный приток Ca предшествует секреции соляной кислоты париетальной клеткой. При этом Ca^{2+} включаются в промежуточное звено секреции [17], и стимуляция последней гастрином

также происходит при участии Ca[26,37] свидетельствуют о непосредственном действии ионов Ca^{2+} на обкладочные клетки слизистой оболочки желудка.

Эти данные подтверждены экспериментально. Многие исследователи указывают на возможность стимуляции секреции соляной кислоты при внутривенном или интрагастральном введении солей кальция [56]. При внутривенном введении кальция увеличивается объем желудочного сока и концентрация в нем соляной кислоты, как у здоровых лиц, так и у лиц с исходной гиперсекрецией любой природы, причем у последних изменения более выражены[80,47].

Установлена также закономерность, согласно которой степень и характер влияния внутриклеточного тока кальция на процесс высвобождения Ca^{2+} из саркоплазменного депо зависит не столько от суммарного количества Ca^{2+} , поступающих внутрь клетки, сколько от скорости его вхождения в клетку. Быстрое поступление Ca^{2+} внутрь мышечной клетки приводит к высвобождению связанного кальция из депо, тогда как медленное повышение цитоплазматической концентрации кальция индуцирует механизм, осуществляющий энергозависимое возвращение Ca^{2+} из цитозола в цистерны саркоплазматического ретикулума. Согласно этому быстрая компонента сарколемального тока выполняет роль триггерного механизма, осуществляющего активацию системы электромеханического сопряжения, тогда как медленная компонента открытия кальциевых каналов, осуществляет дополнительную подзарядку саркоплазменного ретикулума кальцием, тем самым, определяя мощность последующих сокращений.

Адекватный транскапиллярный обмен различных органов и тканей тесно связан с состоянием системы гемостаза [15]. Главные свойства которого — сохранение целостности стенок и замкнутости системы кровообращения, текучести крови по ее сосудам. Функционально-структурными и биохимическими компонентами гемостаза являются

сосудистая стенка, клетки крови, в большей части тромбоциты, и система свертывания крови, состоящая из свертывающей и противосвертывающей функций.

В зависимости от калибра сосуда выделяют два основных механизма гемостаза: тромбоцитарно-сосудистый, действие которого происходит в сосудах микроциркуляторного типа, и коагуляционный, который следует за первым механизмом и обеспечивает гемостаз в крупных сосудах. В первом случае ведущее значение отводится сосудистой стенке и тромбоцитам, во втором — системе свертывания крови. Важная роль в процессе образования тромбоцитарного тромба принадлежит аденозиндифосфату (АДФ), под влиянием которого тромбоциты приклеиваются друг к другу, образуя агрегат. Для проявления действия АДФ на тромбоциты необходимо присутствие в среде ионов кальция [43,56]. При этом актиновые нити одного тромбоцита при участии АДФ и Ca^{2+} соединяются с миозиновыми нитями другого, а сократительный белок — тромбостенин, локализующийся в микротрубочках и микрофибриллах тромбоцитов, сокращается также при участии Ca^{2+} , что способствует сближению кровяных пластинок в тромбе. В процессе коагуляционного гемостаза как по внутреннему так и по внешнему пути Ca^{2+} участвуют в активации ряда факторов свертывания крови, включаясь в состав их комплексов [67].

1.5. Гемостаз в норме и патологии.

Ключевым фактором при инициации гемостатической пробки является, как известно, взаимодействие между тромбоцитами и поврежденной сосудистой стенкой [15, 46, 12]. Согласно современным воззрениям, нарушение гомеостатического равновесия между эндотелием сосудов, в котором синтезируется простациклин, и кровяными

пластинками, продуцирующими сильный агрегирующий фактор - тромбоксан А2, а также изменения агрегационных свойств тромбоцитов - важнейшие условия возникновения геморрагических и тромботических состояний [46, 87].

Показано, что у больных язвенной болезнью существенно нарушенными оказываются все функции кровяных пластинок, в том числе и тромбоцитарные факторы необходимые для активации всех фаз процесса свертывания крови. Образование тромбоцитарного тромба и свертывание крови являются тесно связанными, неразрывными процессами [61, 12].

- Однако в литературе имеются разноречивые сведения о состоянии агрегации тромбоцитов у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Так в некоторых работах приводятся данные о том, что при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки не выявлено нарушений адгезивных свойств тромбоцитов и их агрегационной функции [83, 64, 22]. А.С. Белоусов с соавт. (1979) в своей работе также отметили, что у больных язвенной болезнью без кровотечения агрегационная активность тромбоцитов существенно не нарушена. В то же время у больных с геморрагическими осложнениями язвенной болезни в анамнезе параметры агрегатограммы изменены: увеличено время агрегации тромбоцитов и уменьшена величина образовавшихся агрегатов. У больных, обследованных в период кровотечения, ускорено время агрегации кровяных пластинок в среднем в 1,2 раза наряду со снижением степени агрегации и уменьшением величины образующихся агрегатов, неполноценных в гемостатическом отношении.

Адгезивные свойства тромбоцитов у больных с геморрагическими осложнениями язвенной болезни понижены по сравнению с группой больных без кровотечения. Особенно заметно снижается адгезивная способность тромбоцитов в период активного кровотечения [25]. Снижение адгезивно- агрегационных свойств кровяных пластинок у

больных язвенной болезнью с геморрагическими осложнениями в анамнезе показано и в других работах.

Обнаружено также уменьшение количества тромбоцитов, более выраженное при часто рецидивирующем течении болезни, тромбоцитопения у больных с кровотечениями в анамнезе, сопровождающееся снижением адгезивной активности тромбоцитов, увеличением времени их агрегации, уменьшением степени агрегации и величины образующихся агрегатов [30, 5, 85, 57], угнетение антиагрегационной способности сосудистой стенки. Предполагают, снижение адгезивной способности тромбоцитов в периферической крови больных обусловлено тем, что наиболее активные пластинки скапливаются в микрососудистом русле желудка, участвуя в образовании микротромбов [65, 74].

Аналогичные данные получены в отношении агрегационной функции тромбоцитов. Выявлена тенденция к уменьшению количества кровяных пластинок, достаточно выраженное снижение степени и амплитуды, увеличение времени агрегации тромбоцитов у больных язвенной болезнью при стимуляции АДФ, тромбином и адреналином. Причем, более выраженными все перечисленные изменения были при геморрагических осложнениях заболевания, т.к. обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки протекает на фоне выраженных деструктивных процессов в тромбоцитах, снижения их энергетических ресурсов [25, 54, 85]. Тем не менее, А.Н. Тулупов и соавт [37] выявили, повышение агрегационной способности кровяных пластинок с тенденцией этих клеток к необратимой агрегации. Сходные данные приводит и Г.Е. Махова [27].

Определенную роль, по мнению ряда авторов, играет возрастание продукции фактора активации тромбоцитов (ФАТ) при гастродуоденальных заболеваниях [37, 92]. ФАТ повышает проницаемость сосудистой стенки, вызывает агрегацию тромбоцитов, усиливает

активность процессов перекисного окисления липидов и высвобождение лизосомальных ферментов при индуцируемой им агрегации нейтрофилов, что является одним из механизмов, реализующим повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Выраженные нарушения тромбоцитарного звена системы гемостаза совпадали с наличием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. Частоту кровотечений обуславливала не стадия ДВС крови, выявленная при обследовании, а само наличие этого синдрома, который может вызвать кровотечение в любой стадии, тем более при открытой язве [71].

Нарушения в системе гемостаза, в частности, нарушения адгезивно-агрегационных свойств кровяных пластинок - важный патогенетический компонент развития гастродуоденальных кровотечений [25, 21, 83].

Таким образом, очевидно, что обострение заболевания протекает на фоне достаточно значимых нарушений в тромбоцитарно-сосудистом звене системы гемостаза, однако результаты исследования функциональных свойств кровяных пластинок при язвенной болезни противоречивы. Необходимо сказать, что данных о состоянии тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в период ремиссии в доступной нам литературе не обнаружено.

Гипокоагуляционные сдвиги у больных язвенной болезнью выражались повышенной активностью естественных антикоагулянтов плазмы, пониженной активностью VII фактора, повышением потребления протромбина и удлинением тромбинового времени.

Другие исследователи наоборот полагают, что у больных язвенной болезнью в период обострения имеются гиперкоагуляционные сдвиги [64, 51, 24, 31, 91, 10, 24], выражающиеся повышенной толерантностью плазмы к гепарину, сниженным уровнем гепарина в крови и увеличением, содержания в ней фибриногена, повышение максимальной свертываемости крови, увеличение протромбинового индекса и ретракции кровяного

сгустка, усиление активности фибриназы, снижение активности антитромбина III [89, 96,24].

У больных с кровоточащей гастродуоденальной язвой одновременно угнетена антикоагулянтная активность крови за счет снижения активности антитромбина III и увеличена фибринолитическая активность крови. Приведенные данные являются лабораторным подтверждением развития второй фазы ДВС-синдрома [88].

Признаки ДВС-синдрома с компенсацией за счет высокого содержания антикоагулянтов выявлены не только у взрослых, но и у детей при острой язве двенадцатиперстной кишки [27].

Столь же противоречивы литературные данные и о состоянии фибринолитической активности крови у больных с язвенным поражением гастродуоденальной области. В частности, исследования В.В. Чернина с соавт. [45,47] показали повышение активности ингибиторов фибринолиза в периферической крови больных язвенной болезнью и угнетение фибринолитического потенциала крови у больных эрозивным гастритом.

Таким образом, все вышеизложенное позволяет считать тесно взаимосвязанными процесс формирования язвенных поражений гастродуоденальной зоны и нарушения в различных звеньях системы гемостаза. Очевидна патогенетическая роль тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного механизмов гемостаза в возникновении и продолжительности желудочно-кишечных кровотечений, а также нарушении регенераторных возможностей слизистой оболочки.

Однако, данные о состоянии гемокоагуляции при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки противоречивы, отсутствует комплексный подход к оценке изменений свертывающей и противосвертывающей активности крови в различные периоды заболевания. В литературе также не описаны критерии оценки нарушений гемостаза, приводящие к гастродуоденальным кровотечениям у больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки.

Вывод к I главе

Язвенная болезнь является полиэтиологическим заболеванием, в патогенезе которого имеет значение нарушения кислото-, пепсиногено- и гастромукообразующей и моторной функций желудка, микроциркуляции в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны и гемостаза.

Рецидив язвенной болезни протекает на фоне изменений нейроэндокринной регуляции, в частности, дисфункции кальцийрегулирующей системы с развитием кальциевого дисбаланса.

Кальций стимулирует продукцию соляной кислоты, пепсиногена, нарушает выработку слизи, вызывает изменения моторной и эвакуаторной функций желудка, микроциркуляции, гемостаза.

Глава II Материал и методы исследования.

2.1. Клиническая характеристика обследуемых больных

Под наблюдением находилось 40 больных язвенной болезнью. Среди них было 29 (72,5%) мужчин и 11 (27,5%) женщины. Возраст их колебался от 17 до 60 лет (табл.2.1, рис.2.1.) и в среднем составлял $34,48 \pm 11,28$ лет. Эти данные соответствуют имеющимся в литературе сведениям о более частом поражении язвенной болезнью людей трудоспособного возраста (Циммерман Я.С).[42]

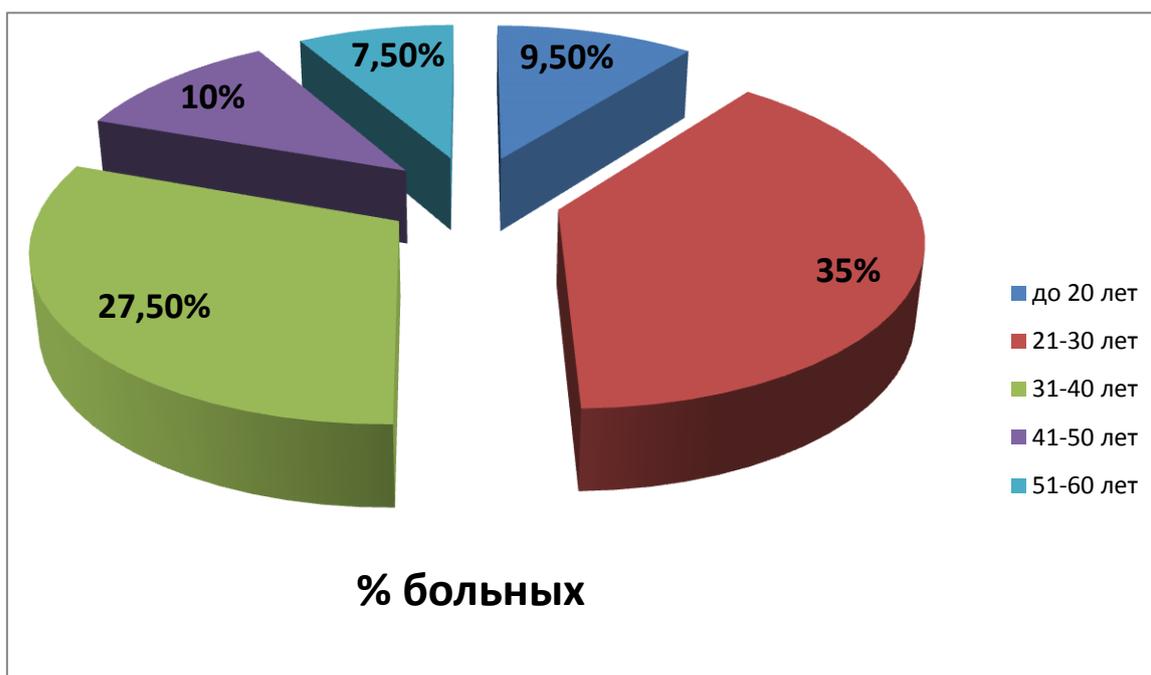
Таблица 2.1.

Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Мужчины		Женщины	
	Общее число	%,к общему числу	Общее Число	%,к общему числу
Возраст				
До 20 лет	7	17,5	1	2,5
21-30 лет	11	27,5	3	7,5
31-40 лет	6	15	5	12,5
41-50 лет	3	7,5	1	2,5
51-60 лет	2	5	1	2,5
Всего	29	72,5	11	27,5

Как видно из таблицы, большинство пациентов (62,5%) были в возрасте от 21 до 40 лет.

Длительность заболевания колебалась от одного года до 24 лет и в среднем составила $7,52 \pm 3,39$ лет (табл.2.2., рис 2.2.). Большинство



пациентов были с продолжительностью заболевания до 5 лет. На рисунке 2.3. представлен дизайн исследования.

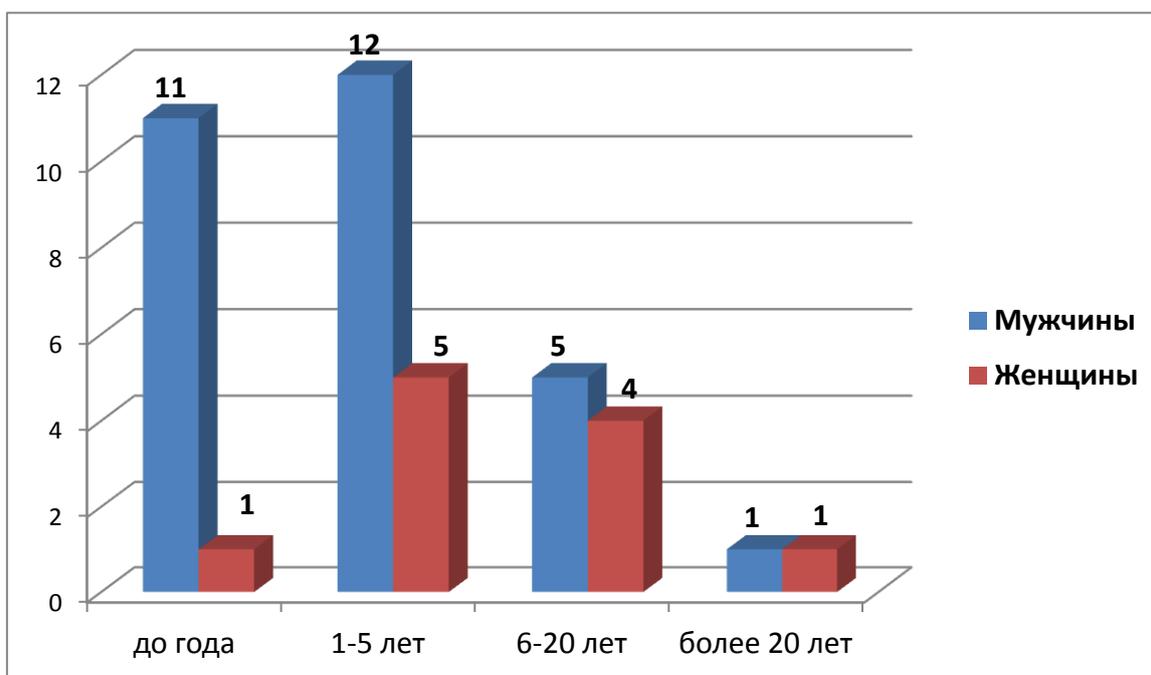
Рис 2.1. Распределение больных в зависимости от возраста

Таблица 2.2.

Распределение больных по длительности заболевания

Пол	Длительность заболевания, лет								Все Го
	До 1 года	% от всех больн	1-5	% от всех больн	6-20	% от всех больн	Бо лее 20	% от всех больн	
Мужчины	11	27,5	12	30	5	12,5	1	2,5	29
Женщины	1	2,5	5	12,5	4	10	1	2,5	11
Всего	12	30	17	42,5	9	22,5	2	5	40

Все больные обследовались в стационаре во время лечения по поводу рецидива заболевания. Диагноз устанавливался на основании клинической картины, данных эзофагогастродуоденоскопического,



рентгенологического исследований. Размер язвенного дефекта при поступлении в стационар варьировал от 0,3 до 2,4 см.

Рис. 2.2. Распределение больных по длительности заболевания

При поступлении в стационар большинство пациентов 26 (65%) имели средний размер язв, в то время как язва больших размеров выявлена у 5 больных (12,5%).

У 16 больных (40%) обнаружена сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта: хронический холецистит — у 5 (12,5%), дискинезия желчевыводящих путей — у 2 (5%), хронический панкреатит — у 3 (7,5%), синдром раздраженной кишки — у 3 (7,5%) пациентов. У 6 (15%) обследованных имелась ишемическая болезнь сердца, а у 9 (22,5%) — гипертоническая болезнь.

Для более точного выяснения связи изучаемых нами показателей с выраженностью ulcerозного процесса мы выделяли три фазы рецидива язвенной болезни: острую, подострую, эпителизации и рубцевания. Целесообразность деления обусловлена различной активностью патогенетических факторов в каждую из фаз, а также особенностями

клинических проявлений, функциональных и структурных нарушений в гастродуоденальной зоне.

В острую фазу рецидива (первые его одна-две недели) поступило 31 больных (77,5%). Основной жалобой всех пациентов были сильные боли в эпигастральной области, реже в правом и левом подреберьях, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами. Пальпаторно определялась болезненность в области эпигастрия. Нередко отмечался симптом Менделя. Эзофагогастродуоденоскопическим исследованием обнаруживалась язва размером в среднем 0,87x0,69x0,21см с периульцерозным воспалением, диффузным или ограниченным гастритом, дуоденитом. При проведении эндоскопии и инструментальной пальпации выявлялось уплотнение краев язвы, повышенная контактная кровоточивость слизистой оболочки.



Исследования:

- **Сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр;**
- **Эзофагогастродуоденофиброскопия (ЭГДФС);**
- **Определение кальция и фосфора крови;**
- **Экскреция кальция и фосфора с мочой;**
- **Изучение системы гемостаза.**

В подострую фазу (2-3 неделя рецидива) госпитализировано 6 (15%) пациентов. Болевой синдром, наблюдавшийся у 4 из них, был менее интенсивным. Диспепсические расстройства отмечались у 3 больных. В большинстве случаев при пальпации выявлялась умеренная болезненность в эпигастральной области. Эндоскопически хотя и определялась язва, но, как правило, меньших размеров (в среднем 0,33x0,24x0,12 см) без выраженного периульцерозного воспаления. Контактной кровоточивости слизистой оболочки у края язв при инструментальном исследовании не наблюдалось.

В фазу рубцевания и эпителизации (3-4 неделя рецидива) поступило 3 пациента, у которых болевого и диспепсического синдромов не отмечалось. Фиброгастроуденоскопией выявлялась поверхностная рубцующая язва с признаками эпителизации.

Помимо общеклинического, эндоскопического и рентгенологического исследований у больных в динамике определяли общий кальций крови, фосфор крови, мочевую его экскрецию, кислотообразующую функции желудка, показатели гемостаза.

Для отработки собственных нормативов нами обследовано 20 здоровых лиц-добровольцев в возрасте от 17 до 49 лет (13 мужчин и 7 женщин).

2.2.МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.2.1.Изучение кальция и фосфора в крови.

Для изучения общей фракции кальция и фосфора в сыворотке крови нами был использован метод Монзина и Закса (1969). Принцип анализа основан на способности кальция в сильно щелочной среде образовывать комплексные соединения с раствором двунадревой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б). И индикатором

мурексидом. При этом трилон Б, являясь более сильным комплексоном, разрушает кальциево-мурексидный комплекс, что приводит к высвобождению индикатора и изменению окраски раствора от розовой к фиолетовой.

Для отработки собственных нормативов исследовали кальций крови у 30 здоровых лиц. Величина кальция в крови у них колебалась от 2,01 до 2,11 ммоль/л и в среднем составила ($M \pm T$) $2,03 \pm 0,05$ ммоль/л, что соответствует имеющимся в литературе данным (Лифшиц В.М., Сидельникова В.И., 2000). Содержание фосфора в крови определяли по методу А. Боданского (2000).

2.2.2. Изучение суточной экскреции кальция с мочой

Величину суточной экскреции кальция с мочой у больных исследовали методом Пинкуссена (Травина О.В., 1955). Он заключается в осаждении кальция щавелекислым аммонием, растворением образовавшегося в ходе реакции щавелевокислого кальция серной кислотой и последующим титрованием перманганатом калия.

Суточная экскреция кальция с мочой у 20 здоровых лиц колебалась от 2,87 до 4,49 ммоль/сут и в среднем составила ($M \pm T$) $4,30 \pm 0,54$ ммоль/сут, что соответствует имеющимся в литературе данным (Инькова А.Н., 2001).

2.2.3. Изучение кислотообразующей функции желудка

При изучении кислотообразующей функции желудка мы использовали фракционный способ зондирования по Н. И. Лепорскому в модификации Веретянова-Новикова-Мясоедова. После введения тонкого зонда получали порцию желудочного содержимого натошак. Затем откачивали две порции по 15 минут. Далее вводили жидкий пробный

завтрак и через 10 минут аспирировали 10 мл, а спустя еще 15 минут — все содержимое (остаток пробного завтрака). После этого в течение часа извлекали сок за каждые 15 минут.

В качестве стимулятора желудочной секреции применяли раздражитель средней силы — кофеиновый завтрак по Katsch, Kalk (0,2 чистого кофеина на 300 мл воды). Он удобен в приготовлении, постоянен по физикохимическому составу, не требует стандартизации (Джулай Г.С., 2003). Гистаминовый тест не использовали в связи с широким спектром действия данного биогенного амина, его влиянием на функцию не только экзокринных, но и эндокринных желез.

О состоянии кислотообразующей функции желудка судили по дебиту свободной соляной кислоты, а также рассчитывали базальную и стимулированную кислотную продукцию.

Средние ($M \pm m$) значения нормы были рассчитаны нами при обследовании 11 практически здоровых лиц. Базальная кислотная продукция составила $2,11 \pm 0,37$ ммоль/ч, стимулированная — $4,25 \pm 0,48$ ммоль/ч, свободная HCl — $0,67 \pm 0,21$ ммоль/ч, стимулированная — $1,60 \pm 0,33$ ммоль/ч. Это соответствует имеющимся в литературе данным (Шевченко И.А., 1986; Гамерова Г.С., 1987; Меньшиков В.В. с соавт., 1987; Пиманов С.И., 2000).

2.2.4. Эзофагогастродуоденофиброскопия — это метод эндоскопического обследования желудка и ДПК с его визуальным осмотром при помощи особого инструмента — гастроскопа с подсветкой и камерой. Гастроскоп вводится через рот и пищевод в полость желудка и ДПК.

Гастроскопия обычно назначается как один из компонентов эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) или отдельно, в зависимости от цели исследования и возможностей аппаратуры.

Показания к ЭГДФС:

Список показаний к гастроскопии очень велик, она показана при любых заболеваниях верхних отделов пищеварительной системы, желудка и ДПК, кроме того, гастроскопию применяют и с целью лечения некоторых желудочных заболеваний.

Процедуру назначают при наличии болей в желудке, частых изжогах, при тошноте и рвоте, при постоянной тяжести и распирании в желудке.

Также гастроскопия применима в следующих случаях:

- подозрение на болезни пищевода, эзофагиты, стенозы пищевода, ГЭРБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь),
- болезни желудка (гастриты, язвенная болезнь, полипы и рак желудка),
- проведение биопсии пищевода, желудка или ДПК.
- остановка кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода,
- бужирование пищевода,
- удаление полипов,
- остановка кровотечения из язвы желудка, ДПК
- нанесение медикаментозных препаратов непосредственно на эрозии и язвы.

ЭГДФС может применяться и в других случаях, когда необходимо обеспечить доступ к слизистым пищевода, желудка и ДПК, а также провести диагностику.

Методика проведения

ЭГДФС проводят в кабинете эндоскопии. Диагноз устанавливается на основании увиденной картины. При необходимости проводится

биопсия и неотложные методы лечения (остановка кровотечения из сосудов, удаление полипов).

Аппарат для эндоскопии (эндоскоп) – это тонкая оптоволоконная гибкая трубка, которая перед каждым исследованием подвергается стерилизации. На ее конце имеется камера и подсветка.

Врач при исследовании под зрительным контролем аккуратно вводит инструмент через ротовую полость в пищевод, желудок и ДПК.

Изображение транслируется на монитор и при необходимости может быть записано на диск, приближено и детально исследовано.

Во время ЭГДФС можно подтвердить или опровергнуть диагноз эзофагита, пептической язвы пищевода, желудка и ДПК, а также поставить диагноз полипов и других заболеваний.

При экстренных ситуациях ЭГДФС – это простой и легкий способ остановки кровотечения из сосудов желудка и ДПК при язвенной болезни и дальнейшего контроля за излечением.

По сравнению с другими методами (рентген) метод имеет преимущество в большей информативности, в малой инвазивности, в отсутствии лучевой нагрузки.

Метод широко применим уже не одно десятилетие и помогает в эффективной диагностике и лечении проблем пищевода, желудка и ДПК.

2.2.5. Изучение системного гемостаза

При изучении гемостаза использовали ряд методик, позволяющих оценить направленность коагуляционного потенциала, антикоагулянтной и фибринолитической функций крови, состояние ее внутрисосудистого свертывания.

Исследование системы гемостаза проводили утром натощак; женщин обследовали в межменструальный период. Кровь забирали из локтевой вены иглой без наложения жгута в стеклянную пробирку,

содержащую стабилизатор - 3,8% раствор трехзамещенного натрия цитрата. Соотношение объемов крови и стабилизатора составляло 9:1. Кровь центрифугировали при 1000 об./мин в течение 7 минут для получения богатой тромбоцитами плазмы, которую и использовали для исследования. Время с момента забора крови до окончания проведения исследования не превышало 2-х часов (кроме времени определения фибринолитической активности крови).

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз изучали по следующим показателям: количество тромбоцитов, их функциональная (агрегационная) активность.

Количество тромбоцитов определяли в единице объема крови с использованием фазово-контрастной приставки в счетной камере Горяева при помощи обычного биологического микроскопа с осветителем типа ОИ-9 и устройством для наблюдения методом фазового контраста КФ-1 по И.И. Данилину и В.Л. Крыжановскому.

Для исследования функциональных свойств тромбоцитов, кровь брали в отдельную пробирку и доставляли в лабораторию без охлаждения. Время между взятием крови и ее исследованием составляло не более 15 минут. Функциональную (агрегационную) активность тромбоцитов изучали с помощью агрегационного теста (АГ-тест) с 0.2 мМ раствором АДФ. (Содержимое флакона АДФ растворяли в 1.0 мл дистиллированной, воды. Готовый раствор хранили не более 1 мес. в холодильнике при $t=2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Использовался АДФ со сроком годности 1 месяц.

Обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) получали методом центрифугирования цитратной крови в течение 7 мин. при 1000 об./мин. Количество тромбоцитов в ОТП, согласно инструкции, не превышало $200-300 \times 10^9$ л.

Анализ агрегационной активности тромбоцитов проводился экспресс методом визуальной оценки на предметном стекле по Шитиковой А.С.:

- Венозную кровь смешивали с 3.8% раствором 5-ти водного тринатрия цитрата- в соотношении 4:1 (2.4 мл крови + 0.6 мл цитрата).

0. На предметном стекле смешивали покачиванием 0.05 мл исследуемой ОТП и 0,05 мл раствора АДФ.

- Включали секундомер. Отмечали время появления агрегатов (для точности пользовались увеличительной лупой). Каждое определение повторяли 3-хратно; рассчитывали среднюю арифметическую величину.

В нормальной плазме здоровых лиц появление агрегатов наступает до 15 с. Удлинение времени агрегации более 15 с. относительно нормы указывает на нарушение функций тромбоцитов (по А.С. Шитиковой).

Изучение основных параметров коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза проводилось с помощью коагулограммам, выполненным в условиях клинко-диагностической лаборатории.

- 1 Исследовали показатели коагуляционного гемостаза:
- 2 количество фибриногена А (Фг А)- в г\л (по Р.А. Рутберг);
- 3 содержание фибриногена В (Фг В)- с помощью р-нафтолового теста;
- 4 время свертывания крови (ВСК) - в минутах, по методике Ли- Уайта; Данный показатель отражает общую коагуляционную способность крови.
- 5 время рекальцификации плазмы (ВРП) - определяли по Рока и Bergerhof в секундах, анализируя время свертывания плазмы при добавлении к ней оптимального количества хлористого кальция;
- 6 протромбиновый индекс (ПТИ)- определяли на коагулометре .КГ-1 (фирма CORMAY, Чехия);

Внутренний путь образования протромбиназы оценивали по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ). Принцип метода состоит в регистрации времени рекальцификации плазмы в условиях стандартной активации внутреннего пути свертывания крови фосфолипидами (кефалином) и контактом с чужеродной поверхностью (каолином) [Caen к, Larrien M.J., Samama M., 1968]. Увеличение АЧТВ по

сравнению с физиологической нормой указывает на дефицит VIII, IX, XI и XII плазменных факторов свертывания крови или избыток антикоагулянтов. **ВЫВОДЫ К II ГЛАВЕ** Для решения поставленных задач было обследовано 40 больных, лечившихся в стационаре по поводу рецидива язвенной болезни и 20 здоровых лиц-добровольцев. У пациентов в динамике исследовались болевой и диспепсический синдромы, функции желудка, проводилась фиброгастр-родуоденоскопия, изучали кальций и фосфор крови и его мочевую экскрецию, состояние гемостаза. Полученные данные анализировались с учетом выраженности рецидива, тяжести течения заболевания, локализации ulcerозного процесса, пола и возраста больных. Кроме того, проводилось сопоставление показателей, отражающих состояние кальциевого обмена с кислотообразующей функцией желудка, состоянием системного гемостаза и структурными изменениями в гастродуоденальной зоне.

2.2.6. Методы статистической обработки материала

Полученный в процессе исследований материал представлен в международных единицах системы «СИ» (Липперт Т., 1980). Для создания электронной базы данных использованы возможности пакета электронной таблицы Microsoft Excel for Windows 6.0. Для конкретной статистической обработки результатов исследований пакет статистических программ Statistika '99' for Windows RU фирмы StatSoft Russia с использованием дескриптивной статистики и методик проверки нулевой гипотезы (Лакин Г.Ф., 1990; Гланц С., 1998). Для этого употреблены критерии параметрической и непараметрической статистики: однофакторный дисперсионный анализ, критерий Стьюдента, методики множественных сравнений, критерии %, Манна-Уитни. Критерием достоверности (P) нулевой гипотезы служила величина $<0,05$ (95%).

Глава III РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Под наблюдением находилось 40 больных язвенной болезнью. Помимо общеклинического, фиброгастродуоденоскопического и рентгенологического исследований у них изучались показатели обмена кальция, фосфора, микроциркуляция и гемостаз. Полученные результаты сопоставлялись со структурными изменениями в гастродуоденальной зоне и клиническими проявлениями болезни. Исследования проводились в динамике и оценивались с учетом фаз рецидива заболевания. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

3.1. Определение кальция сыворотки крови.

Кальций крови при рецидиве язвенной болезни определялся у 40 больных язвенной болезнью и 20 здоровых лиц. При анализе результатов проводилось выяснение частоты индивидуальных уровней кальция (нормальных, повышенных или низких) по отношению к норме ($M \pm m$) и расчет значимости различий процентов (p_{ϕ} для одностороннего критерия по методу углового преобразования Фишера), а также вычисление средних величин (по t критерию Стьюдента).

Исследованиями установлено, что у здоровых лиц кальций в крови колебался от 2,01 до 2,11 ммоль/л и в среднем составил ($M \pm m$) $2,03 \pm 0,05$ ммоль/л. При изучении его индивидуальных значений установлено (табл.3.1., рис.3.1.), что у 17(85 %) человек кальций находился в пределах $M \pm m$, принятых за норму (2,02-2,09 ммоль/л), в 2 (10 %) случаях был выше этих цифр (2,10-2,11 ммоль/л) и в одном (5 %) — ниже (1,99 ммоль/л).

При *обострении язвенной болезни* содержание кальция крови существенно изменялось в зависимости от выраженности ulcerозного

процесса, т.е. фаз рецидива. В первые дни рецидива (*острая фаза*), когда у 31 пациента имелся выраженный болевой симптом, диспепсические расстройства, выявлялась активная язва в гастродуоденальной зоне с периульцерозным воспалением и нередко желудочно-кишечные микрорвотечения, у 27 (87,1%) из 31 обследуемых кальций крови превышал норму и колебался от 2,10 до 2,38 ммоль/л. У 4 (12,9 %) из них он соответствовал норме (2,05-2,09 ммоль/л). Низкие цифры кальция крови не зарегистрированы. Преобладание числа пациентов с повышенным уровнем кальция (более 2,10 ммоль/л) в эту фазу рецидива по сравнению со здоровыми лицами, было статистически значимым ($p \leq 0,05$). В среднем уровень кальция крови у больных в этот период составил $2,23 \pm 0,01$ ммоль/л, что достоверно выше, чем в норме ($p \leq 0,05$).

Таблица 3.1

Кальций крови у больных язвенной болезнью в зависимости от фаз рецидива ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые n=20	Фазы рецидива		
		Острая	подострая	Рубцевания
Кальций крови, ммоль/л	$2,03 \pm 0,05$	$2,23 \pm 0,01$	$2,18 \pm 0,08$	$2,09 \pm 0,03$
P	—	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\geq 0,1$
P1	—	—	$\geq 0,1$	$\leq 0,05$
P2	—	—	—	$\geq 0,1$

Примечание: p — достоверность различий со здоровыми p1 — с острой фазой; p₁ — с подострой фазой; n — количество обследованных

В *подострую фазу рецидива* (вторая-третья его неделя), когда уменьшались боли и диспепсические расстройства, ликвидировались выраженное периульцерозное воспаление и желудочно-кишечные микрорвотечения, но еще сохранялась язва, кальций крови у 19 (47,5 %) пациентов

из 40 обследованных пациентов превышал нормальные величины и колебался от 2,12 до 2,34 ммоль/л. У 21 (52,5 %) больных он соответствовал норме (2,01-2,09 ммоль/л), при этом у 9 (22,5 %) из них уровень кальция находился на верхней границе нормы (2,09 ммоль/л). Низкий уровень кальция крови у пациентов не выявлен. По сравнению с предыдущей фазой рецидива наблюдалось отчетливое ($p < 0,05$) уменьшение процента больных с высоким кальцием и увеличение доли лиц с нормальным его уровнем ($p < 0,05$). В среднем кальций крови несколько снижался ($2,18 \pm 0,08$ ммоль/л), оставаясь, однако, достоверно выше, чем у здоровых.

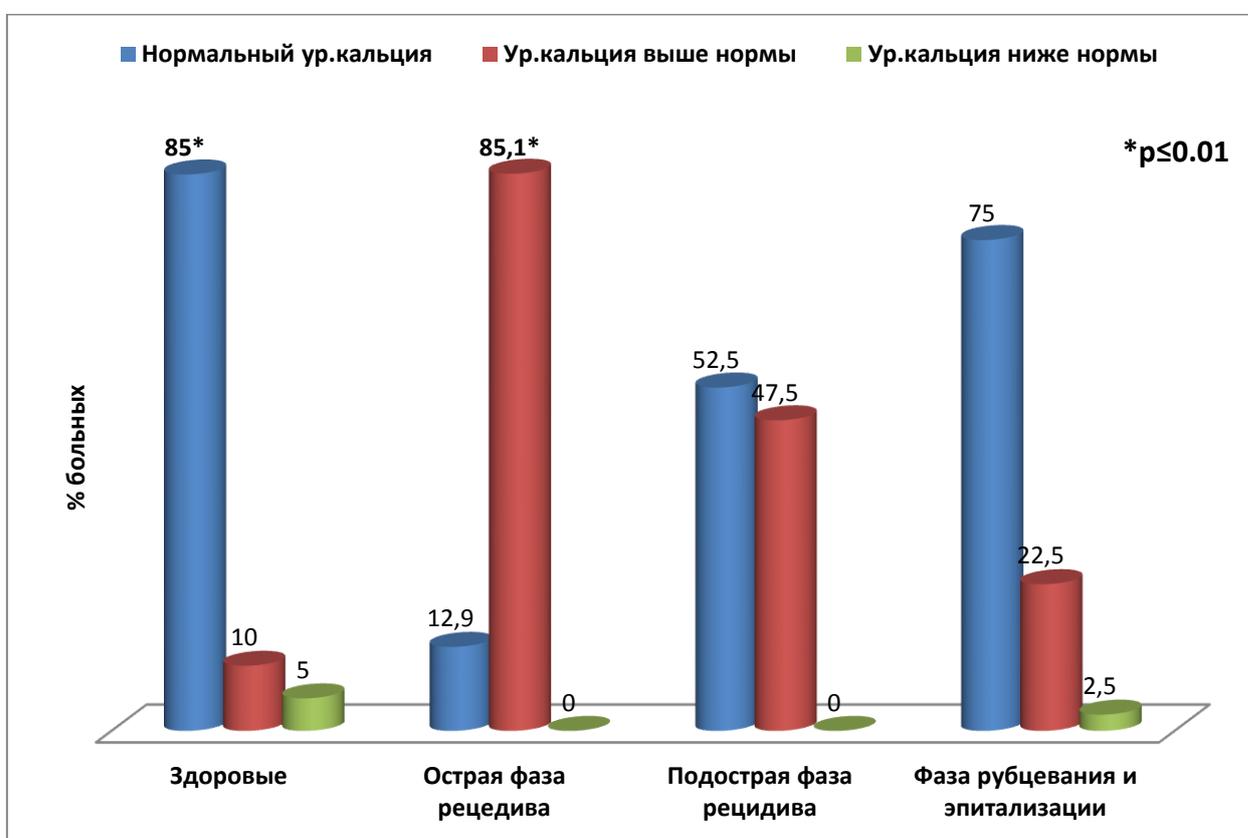


Рис. 3.1. Распределение больных в % к общему числу в различные фазы рецидива язвенной болезни в зависимости от уровня кальция крови

На третьей-четвертой недели рецидива в *фазу рубцевания и эпителизации* при полной ликвидации боли, диспепсических явлений и

заживлении язвенного дефекта кальций крови превышал норму у 9 (22,5 %) пациентов (от 2,22 до 2,11 ммоль/л). У 30 (75 %) больных он соответствовал ей (2,01-2,09 ммоль/л) и у одного (2,5%) был сниженным (1,99 ммоль/л). Полученные данные указывают на то, что в эту фазу рецидива, по сравнению с предыдущими, наблюдалось дальнейшее увеличение процента больных с нормальным уровнем кальция крови. Одновременно с этим, отмечалось уменьшение доли пациентов с гиперкальциемией. В среднем кальций крови составил $2,09 \pm 0,03$ ммоль/л и существенно не отличался от его уровня у здоровых людей.

При сопоставлении концентрации кальция крови в зависимости от **размера язвенного процесса, тяжести течения заболевания, пола и возраста** больных выявлен ряд особенностей. При локализации язвы в дуоденальной зоне у мужчин кальций крови был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у женщин и составил $2,32 \pm 0,012$ ммоль/л, против $2,25 \pm 0,013$ ммоль/л. У молодых пациентов концентрация кальция крови незначительно превышала его содержание у лиц старше 40 лет ($2,26 \pm 0,013$ ммоль/л и $2,21 \pm 0,015$ ммоль/л). Четкой зависимости уровня кальция от тяжести язвенной болезни и размера язвенного дефекта не выявлено. При легком течении заболевания кальциемия составила $2,24 \pm 0,009$ ммоль/л, а при тяжелом — $2,21 \pm 0,013$ ммоль/л ($p > 0,1$).

Таблица 3.2.

Кальций крови в зависимости от пола больных ($M \pm m$)

Пол больных	Здоровые	Больные ЯБ
	n=20	ДПК n=40
Мужчины (кальций крови, ммоль/л)	$2,19 \pm 0,015$	$2,32 \pm 0,012$
Женщины (кальций крови, ммоль/л)	$2,16 \pm 0,013$	$2,25 \pm 0,013$
Среднее значение кальция крови,	$2,17 \pm 0,011$	$2,29 \pm 0,014$
P	$\geq 0,1$	$\leq 0,05$

Примечание: p — достоверность различий у мужчин и женщин;
 n — количество обследованных

При анализе размера язвы и уровня кальция в сыворотке крови, была выявлена прямая корреляционная связь между показателями $R^2=0,6267$ ($p \leq 0,01$) (рис. 3.2.).

Таким образом, выявлено, чем больше размер язвы у больных с язвенной болезнью ДПК, тем больше в сыворотке крови содержания кальция. Судя по размеру язвенного дефекта, мы можем судить о наличии гиперкальцемии.

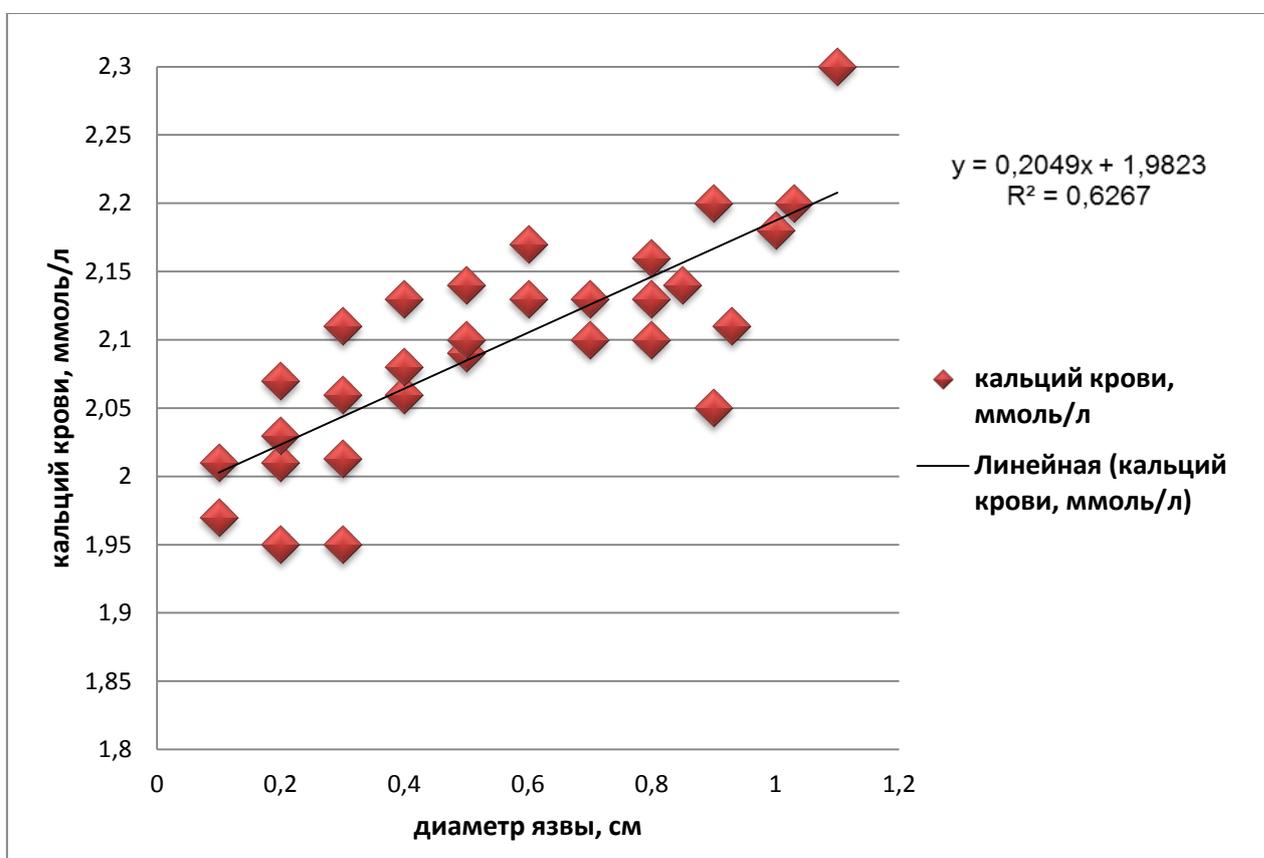


Рис. 3.2. Степень корреляции кальция сыворотки крови с размером язвы.

3.2. Мочевая экскреция кальция при рецидиве язвенной болезни

У *здоровых* людей мочевая экскреция кальция составила в среднем ($M \pm m$) $4,30 \pm 0,54$ ммоль/сут. У 10 (66,7 %) из 15 обследованных лиц она находилась в пределах колебаний $M \pm m$, принятых за норму (2,87-4,49 ммоль/сут), у 4-х (26,7 %) — превышала эти значения (6,28-6,63

ммоль/сут) и у одного (6,6 %)— была сниженной и равнялась 2,47 ммоль/сут (табл.3.3., рис. 3.3.).

В *острую фазу рецидива* язвенной болезни у 10 (32 %) из 31 пациентов наблюдалась гиперкальциурия (от 5,94 до 6,63 ммоль/сут), у 19 (61,6 %)— нормокальциурия (2,91-5,03 ммоль/сут) и у 2-х (6,4 %)— гипокальциурия (2,62 ммоль/сут и 2,67 ммоль/сут).

Сопоставление процента лиц с высокими, нормальными и низкими цифрами кальция в суточной моче у больных в данную фазу рецидива и здоровых лиц статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,1$). В среднем мочевая экскреция кальция составила $4,77 \pm 0,20$ ммоль/сут и только несколько ($p > 0,1$) превышала нормальные величины.

Таблица 3.3

**Экскреция кальция с мочой у больных язвенной болезнью
в зависимости от фаз рецидива (M±m)**

Показатели	Здоровые	Фазы рецидива		
		острая	подострая	рубцевания
Кальций мочи, ммоль/сут	$4,30 \pm 0,41$	$4,77 \pm 0,20$	$4,71 \pm 0,15$	$4,49 \pm 0,13$
P	—	$\geq 0,1$	$\geq 0,1$	$\geq 0,1$
P1	—	—	$\geq 0,5$	$\geq 0,1$
P2	—	—	—	$\geq 0,1$

Примечание: p — достоверность различий со здоровыми; p1 — достоверность различий с острой фазой рецидива; p2 — достоверность различий с подострой фазой рецидива; n — количество обследованных

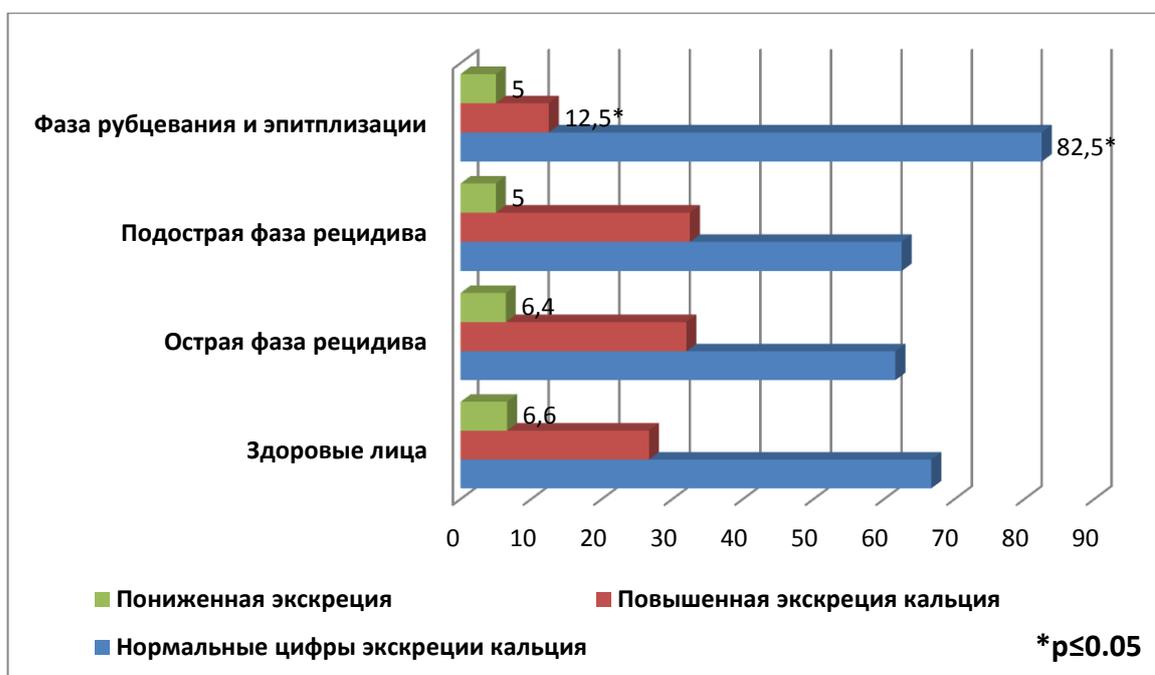


Рис. 3.3. Распределение больных (в % к общему числу) в различные фазы рецидива язвенной болезни в зависимости от величины экскреции кальция с мочой

В *подострую фазу рецидива* 13 (32,5%) из 40 больных выделение кальция с мочой было повышенным и колебалось от 5,99 до 6,50 ммоль/сут. Нормокальциурия (3,00-4,85 ммоль/сут) выявлена у 25 (62,5 %) человек, а гипокальциурия (2,50-2,65 ммоль/сут) — у 2-х (5 %). По сравнению с предыдущей фазой рецидива достоверных различий в процентных соотношениях лиц с высокой, низкой или нормальной экскрецией кальция с мочой не получено ($p > 0,1$). Это подтверждают и средние значения изучаемого показателя, составляющие в эту фазу $4,71 \pm 0,15$ ммоль/сут.

В *фазу рубцевания и эпителизации* у 33 (82,5 %) из 40 обследованных больных зарегистрированы нормальные цифры экскреции кальция с мочой (от 2,92 до 5,59 ммоль/сут), у 5 (12,5 %) — повышенные (5,99-7,65 ммоль/сут) и у 2-х (5%) — сниженные (2,60 и 2,64 ммоль/сут). По сравнению с предыдущей фазой рецидива имело место достоверное уменьшение процента больных с гиперкальциурией ($p \leq 0,05$) и увеличение

доли пациентов с нормокальциурией ($p \leq 0,05$). В среднем величина мочевой экскреции кальция в эту фазу рецидива язвенной болезни составила $4,49 \pm 0,13$ ммоль/сут и практически не отличалась от таковой у здоровых лиц.

Различий кальциурии в зависимости от локализации язвы, тяжести заболевания, пола и возраста больных не выявлено.

Сопоставляя полученные данные можно заключить, что при рецидиве язвенной болезни наблюдается повышение уровня кальция крови и некоторое увеличение экскреции его с мочой.

Наиболее выраженная гиперкальциемия отмечается в острую фазу рецидива болезни, при локализации язв в двенадцатиперстной кишке у мужчин молодого возраста. Тяжесть течения заболевания не оказывает существенного влияния на концентрацию кальция в крови. На этом фоне выявляется существенное повышение кислотообразующей функций желудка. Кроме того, рецидив язвенной болезни сопровождается снижением активности коагуляционного потенциала, повышением антикоагулянтной и фибринолитической функций крови, усиления ее внутрисосудистого свертывания, нарушениями микроциркуляции в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

Отчетливая связь между гиперкальциемией и изменениями изучаемых показателей может указывать на значение выявляемых сдвигов кальциевого обмена в патогенезе язвенной болезни.

3.3. Определение фосфора в сыворотке крови.

Исследуя метаболизм фосфора, установлено, что в острую фазу рецидива язвенной болезни фосфор крови был достоверно ниже среднего уровня у здоровых лиц (таблица 3.4.). При этом в зависимости от уровня фосфатемии выявлено следующее распределение больных: у 77,4% пациентов уровень фосфора находился в пределах нормы, 3,2%

обследованных имели повышенное содержание и 19,4% — сниженное (рис. 3.4).

Таблица 3.4.

**Фосфор крови у больных язвенной болезнью
в зависимости от фаз рецидива (M±ш)**

Показатели	Здоровые	Фазы рецидива		
		острая	подострая	рубцевания
Фосфор крови, ммоль/л	1,08 ± 0,02	1,02 ± 0,01	1,04 ± 0,01	1,06 ± 0,01
P	—	≥0,1	≥0,1	—
P1	—	—	≥0,5	≥0,1

Примечание: p — достоверность различий со здоровыми; p1 — достоверность различий с острой фазой рецидива; n — количество обследованных

В подострую фазу рецидива язвенной болезни средние цифры фосфатемии несколько возросли, но достоверно отличались от таковых у здоровых лиц. Следует отметить, что у 80% больных обнаружены нормальные цифры фосфора крови, у 5% — повышенные и у 15% — сниженные. Сопоставление полученных результатов с данными предыдущей фазы рецидива показало некоторое ($p > 0,1$) увеличение доли пациентов с нормальными значениями фосфора. Процент лиц с низким его содержанием уменьшился, а с высоким остался на прежнем уровне.

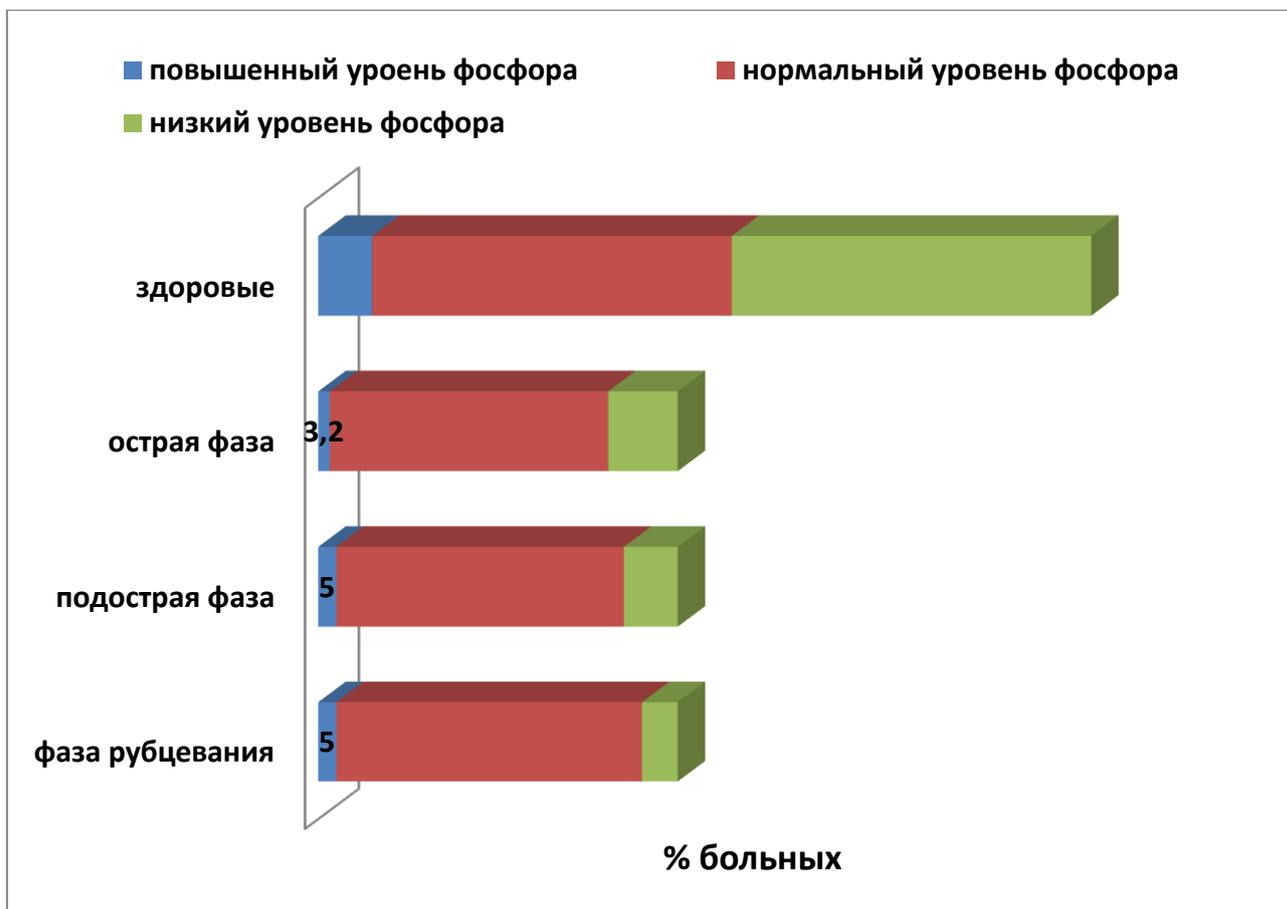


Рис. 3.4. Распределение больных в различные фазы рецидива язвенной болезни в зависимости от уровня фосфора крови (%)

В фазу рубцевания и эпителизации при отсутствии клинических и эндоскопических проявлений рецидива заболевания фосфор крови по сравнению с подострой фазой еще больше повышался до уровня здоровых лиц. Выявлялось следующее распределение больных в зависимости от уровня фосфотемии: у 85% пациентов зарегистрированы нормальные показатели, у 5% — повышенные и у 10% — сниженные. Следовательно, в эту фазу рецидива по сравнению с предыдущими отмечалось дальнейшее увеличение числа лиц с нормальным фосфором крови и некоторое уменьшение — со сниженным.

Таким образом, в острую фазу рецидива язвенной болезни у пациентов выявлено достоверное снижение фосфора крови, в подострую фазу он повышался, а в фазу рубцевания и эпителизации нормализовался.

Фосфор крови составил $1,02 \pm 0,02$ ммоль/л ($p > 0,05$). Женщины имели несколько более высокие показатели фосфора крови ($1,07 \pm 0,02$ ммоль/л), чем мужчины ($1,03 \pm 0,01$ ммоль/л, $p > 0,05$). При этом у молодых пациентов эти показатели были значительно ниже, чем у лиц старше 40 лет ($1,02 \pm 0,01$ и $1,05 \pm 0,01$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Полученные данные могут свидетельствовать, что острая фаза рецидива язвенной болезни протекает на фоне нарушений кальциево-фосфорного баланса, проявляющихся повышением уровня кальция и снижении фосфора крови. Более выраженные гиперкальциемия и гипофосфатемия выявлялись в острую фазу рецидива болезни, при локализации язв в двенадцатиперстной кишке у мужчин молодого возраста.

Отчетливая связь между нарушениями метаболизма кальция и фосфора, активностью ulcerозного процесса и изменениями функций желудка может указывать на значение выявленных сдвигов в патогенезе язвенной болезни и патогенетическую оправданность коррекции этих нарушений в период рецидива заболевания путем воздействия на фосфорно-кальциевый баланс и функцию кальцийрегулирующей системы.

3.4. Секреторная функция желудка в сопоставлении с кальцием крови при рецидиве язвенной болезни.

В период рецидива язвенной болезни у пациентов изучались кислотообразующая функция желудка.

Установлено, (табл.3.5.) что в острую фазу рецидива у больных, по сравнению со здоровыми лицами, имеется существенное увеличение как общей кислотной продукции (в период базальной секреции $4,83 \pm 0,08$ ммоль/ч, $p < 0,05$, стимулированной — $6,47 \pm 0,26$ ммоль/ч, у здоровых соответственно $2,11 \pm 0,39$ и $4,25 \pm 0,51$ ммоль/ч, $p < 0,05$), так и свободной соляной кислоты ($3,05 \pm 0,21$ и $4,11 \pm 0,22$ ммоль/ч соответственно фазам секреции, при норме $0,67 \pm 0,21$ и $1,60 \pm 0,33$ ммоль/ч, $p < 0,05$).

Таблица 3.5.**Показатели кислотообразующей функций желудка у больных язвенной болезнью в острую фазу рецидива (M±m)**

Показатели	Здоровые n=20	Больные n=40	p
Общая кислотная продукция			
базальная секреция, ммоль/ч	2,11±0,39	4,83±0,08	≤0,05
стимулированная секреция, ммоль/ч	4,25±0,51	6,47±0,26	≤0,05
Свободная соляная кислота			
базальная секреция, ммоль/ч	0,67±0,21	3,05±0,21	≤0,05
стимулированная секреция, ммоль/ч	1,60±0,33	4,11±0,22	≤0,05

Примечание: p — достоверность различий со здоровыми; n — количество обследованных

Вышеперечисленные нарушения секреторной и моторной функций желудка в острой фазе рецидива язвенной болезни сочетались с гиперкальциемией ($2,23 \pm 0,01$ ммоль/л), что указывает на определенную их связь с уровнем кальция крови. Это подтверждают и данные корреляционного анализа (табл. 3.6.).

Таблица 3.6.**Корреляционная зависимость показателей секреторной функции желудка и уровня кальция крови у больных в период рецидива язвенной болезни**

Показатели	r _s	p
Общая КП, базальная секреция, ммоль/ч	0,34	≤0,05
Общая КП, стимулированная секреция, ммоль/ч	0,47	≤0,05
Свободная Hc1, базальная секреция, ммоль/ч	0,41	≤0,05
Свободная Hc1, стимулированная секреция, ммоль/ч	0,43	≤0,05

Примечание: r_s коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Из данных таблицы 3.6. следует, что имеется прямая корреляция кальциемии с кислотообразованием (в фазу базальной секреции общая кислотная продукция $r=+0,34$, свободная соляная кислота $r=+0,41$, в фазу стимулированной секреции соответственно $r=+0,47$ и $r=+0,43$).

3.5. Состояние гемостаза у больных с язвенным дефектом двенадцатиперстной кишки.

Показатели гемостаза при рецидиве язвенной болезни

Исследованиями, проведенными у 40 больных с рецидивом язвенной болезни и 20 здоровых лиц установлено, что в *острую фазу рецидива*, в системном кровотоке выявляются существенные нарушения гемостаза, которые характеризовались существенным снижением коагуляционного потенциала крови, что выражалось в уменьшении активности свертывания крови на 2-й минуте аутокоагуляционного теста (А, %), максимальной активности свертывания крови (МА, %), протромбинового индекса (ПТИ, %), повышении активности фибринстабилизирующего фактора (ФСФ, сек).

3.5.1. Тромбоцитарный гемостаз у больных язвенной болезнью ДПК.

Важное значение системы гемокоагуляции в процессах развития язвенного дефекта в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, а также ее регенерации признается рядом авторов. Однако, многие звенья системы гемостаза при этой патологии все еще изучены недостаточно, что

диктует необходимость их дальнейшего исследования. Проведено исследование показателей тромбоцитарного гемостаза у 40 пациентов основных групп и 20 доноров контрольной группы.

1. Количество тромбоцитов в единице объема крови, взятой из локтевой вены, в основных группах практически не отличалось от уровня тромбоцитов в контрольной группе ($247,3 \pm 14,8 \times 10^9/\text{л}$) (таб. 3.7.).

Таблица 3.7.

Показатели количества тромбоцитов у больных язвенной болезнью ДПК

Диагноз	M+m	p
Подострая фаза	$253,4 \pm 9,5$	$\geq 0,05$
Острая фаза	$269,0 \pm 11,5$	$\geq 0,05$
Фаза рубцевания	$239,2 \pm 15,0$	$\geq 0,05$
Здоровые	$247,3 \pm 14,8$	$\geq 0,05$

Примечание: p- достоверность отличий между группами.

Количество тромбоцитов оставалось без изменений во все фазы рецидива язвенной болезни ДПК и статистически не отличалась от контрольной группы ($p \geq 0,05$).

3.5.2. Характеристика свертывающей системы и фибринолитической активности крови при язвенной болезни ДПК.

Рассмотрим теперь коагуляционный механизм системы гемостаза у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В таблице 3.8 приведены данные, отражающие состояние всех этапов коагуляции у обследованных больных.

таблица 3.8.

**Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у
больных с
неосложненной язвенной болезнью ДПК.**

Показатели	фаза			Здоровые
	Острая	подострая	рубцевания	
Фибриноген А (г/л)	3,81±0,13	3,92±0,14	3,61±0,17	3,66±0,18
Время свертывания по Дт-Уайту (мин.)	5,03±0,15*#	4,79±0,18*	4,62±0,21*	3,74±0,12
ПТИ%	84,84±0,76	84,77±0,87	83,80±1,34	84,60±0,85
Время рекальцификации	110,68±2,18	107,47±1,85	107,15±3,12	113,44±2,37
АЧТВ (сек.)	43,98±1,03*	42,15±0,70*	41,75±0,78*	38,68±0,67

Примечание: * - достоверные межгрупповые различия по сравнению с контрольной группой $p \leq 0,05$

#- достоверные межгрупповые различия по сравнению с основными группами $p \leq 0,05$

Во всех трех обследуемых группах количество фибриногена А находилось на уровне верхней его границы, составляя $3,9 \pm 0,1$ г/л. Хотя этот показатель был выше по сравнению с контрольной группой ($3,66 \pm 0,2$ г/л), но различия были статистически не достоверны.

Показатели протромбинового индекса в основных и контрольной группе ($84,60 \pm 0,9\%$) не отличались и находились в пределах физиологической нормы.

Максимальное время свертываемости было зафиксировано у пациентов в острую фазу и составляло $5,03 \pm 0,2$ мин., и достоверно отличалось от показателей контрольной группы $3,74 \pm 0,12$ мин (Рис. 3.5.).

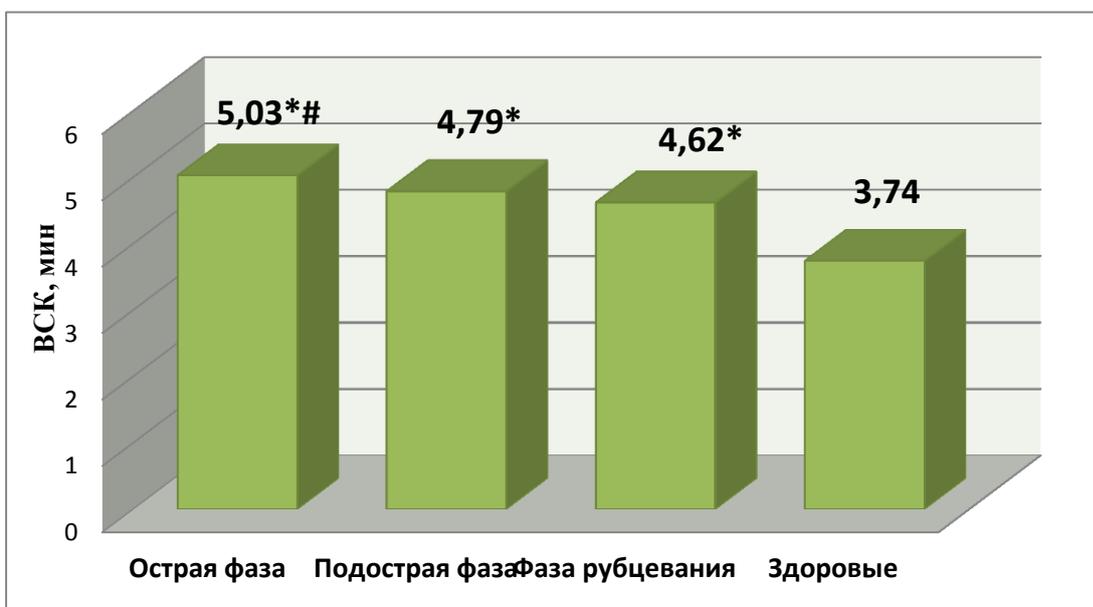


Рис. 3.5. Время свертываемости крови по Ли-Уайту (мин.) у больных ЯБ ДПК.

Примечание: * - достоверные межгрупповые различия по сравнению с контрольной группой $p \leq 0,05$

#- достоверные межгрупповые различия по сравнению с основными группами $p \leq 0,05$

У пациентов в подострую фазу и в фазу рубцевания были зафиксированы схожие показатели времени свертываемости по Ли-Уайту $4,79 \pm 0,2$ и $4,80 \pm 0,2$ мин. соответственно. Данные цифры так же статистически достоверно были выше показателей контрольной группы.

Время рекальцификации плазмы во всех основных группах было снижено по сравнению с группой контроля $113,44 \pm 2,4$ мин., но снижение показателей было статистически не достоверно ($p \geq 0,05$).

Во всех основных группах наблюдалось повышение активированного частичного тромбопластинового времени по сравнению с контрольной группой $38,68 \pm 0,7$ мин. Наибольшие показатели АЧТВ были зафиксированы у пациентов с язвенной болезнью с острой фазу $43,98 \pm 1,03$ мин. (Рис. 3.6)

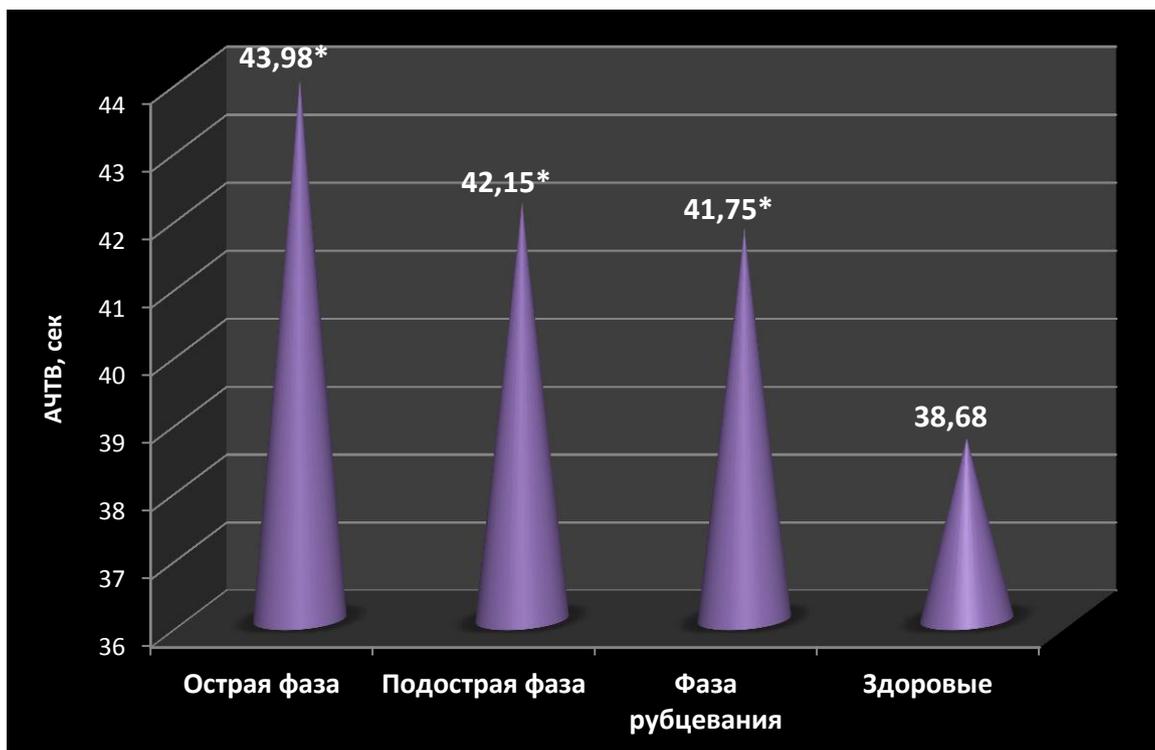


Рис. 3.6. Показатели активированного частичного тромбопластинового времени (сек.) у больных ЯБДПК.

Примечание: * - достоверные межгрупповые различия по сравнению с контрольной группой $p \leq 0,05$

В ходе исследования была проанализирована корреляционная зависимость между показателями гемостаза у пациентов внутри исследуемых групп (табл.3.9, 3.10.)

Таблица 3.9.

Корреляционная зависимость показателей системы гемостаза у больных в подострую фазу рецидива ЯБ ДПК

	Время свертывания по Ли-Уайту (мин.)	Время рекальцификации
ПТИ %	0,126	-0,405

АЧТВ (сек.)	-0,014	0,320
Время	0,178	-
Фибриноген А (г/л)	-0,041	-0,190
Тромбоциты	-0,141	0,034
размер язвы	0,122	0,030
Возраст	0,135	0,168

Таблица 3.10. Корреляционная зависимость показателей системы гемостаза у больных язвенной болезнью ДПК в острую фазу рецидива.

	Время свертывания по Ли-Уайту (мин.)	Время рекальцификации
ПТИ %	0,207*	0,131
АЧТВ (сек.)	-0,134	0,208
Время	0,022	--
Фибриноген А (г/л)	0,253	0,131
Тромбоциты	0,033	0,351
размер язвы	0,187	0,238
Возраст	-0,172	-0,082

Данные корреляционные показатели подтверждают наличие признаков ДВС-синдрома у больных язвенной болезнью.

ВЫВОДЫ К III ГЛАВЕ

Установлено, что в *острую фазу рецидива язвенной болезни*, когда у больных имеются выраженные болевой и диспепсический синдромы, а

при фиброгастродуоденоскопическом исследовании определяется активная язва в гастродуоденальной зоне с периульцерозным воспалением и желудочно-кишечные микрокровотечения, отмечается статистически достоверное повышение уровня кальция крови ($2,23 \pm 0,01$ ммоль/л, при норме $2,03 \pm 0,05$ ммоль/л). Мочевая экскреция кальция также имеет тенденцию к увеличению ($4,77 \pm 0,20$ ммоль/сут, при норме $4,30 \pm 0,54$ ммоль/сут, $p > 0,1$).

При анализе *содержания кальция крови в зависимости от локализации ulcerозного процесса, тяжести течения заболевания, пола и возраста* больных выявлено, что у пациентов с тяжелым течением заболевания, по сравнению с легким, кальций крови был несколько ниже ($2,21 \pm 0,01$ ммоль/л и $2,24 \pm 0,01$ ммоль/л, $p \geq 0,1$). У пациентов мужчин в целом уровень кальция крови был выше, чем у женщин, однако, при желудочной локализации язвы различия были не достоверны ($2,19 \pm 0,015$ и $2,16 \pm 0,013$ ммоль/л), а при расположении язвы в двенадцатиперстной кишки - статистически значимы ($2,32 \pm 0,012$ и $2,25 \pm 0,013$ ммоль/л). У молодых пациентов концентрация кальция крови несколько превышала его содержание у лиц старше 40 лет ($2,26 \pm 0,01$ ммоль/л и $2,21 \pm 0,01$ ммоль/л, $p > 0,1$).

Различий мочевой экскреции кальция в зависимости от локализации язвы, тяжести течения заболевания, пола и возраста больных не выявлено.

В *подострую фазу рецидива язвенной болезни*, когда у пациентов менее выражены болевые ощущения и диспепсические расстройства, периульцерозные явления, ликвидируются желудочно-кишечные микрокровотечения, уменьшаются размеры язвы, уровень кальция крови, по сравнению с предыдущей фазой, несколько снижался ($2,18 \pm 0,08$ ммоль/л), оставаясь, однако, достоверно выше, чем у здоровых лиц. Экскреция кальция с мочой практически не меняется ($4,77 \pm 0,15$ ммоль/сут, $p \geq 0,1$).

В *фазу рубцевания и эпителизации*, когда наступает ликвидация

клинических проявлений рецидива и заживление язв, обнаруживаются более низкие, по сравнению с подострой фазой рецидива, уровень кальция крови ($2,09 \pm 0,03$ ммоль/л) и его мочевого экскреция ($4,49 \pm 0,13$ ммоль/сут). Эти показатели статистически не отличались от их величин у здоровых лиц.

Полученные данные свидетельствуют, что рецидив язвенной болезни протекает на фоне гиперкальциемии, которая наиболее выражена в острую фазу рецидива заболевания, при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке, у мужчин и в возрасте до 40 лет. Это сочетается с некоторым повышением мочевого его экскреции. В фазу рубцевания и эпителизации уровень кальция крови снижается до показателей у здоровых лиц, мочевого его экскреция также уменьшается.

Учитывая это, важно выяснить значение гиперкальциемии в ulcerogenesis. Так как, кальциемия была более значительна в острую фазу рецидива заболевания, когда в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны имелись наиболее выраженные макро- и микроскопические изменения можно думать о патогенном ее характере. Для уточнения этого предположения мы провели *сопоставление показателей кальциевого обмена с состоянием секреторной функции желудка, гемостаза и микроциркуляции*, изменения которых имеют значение в патогенезе язвенной болезни.

У больных в острую фазу рецидива по сравнению со здоровыми лицами определяется существенное увеличение общей кислотной продукции (в период базальной секреции $4,83 \pm 0,08$ ммоль/ч, $p \leq 0,05$, стимулированной - $6,47 \pm 0,26$ ммоль/ч, $p \leq 0,05$, у здоровых соответственно $2,11 \pm 0,39$ и $4,25 \pm 0,51$ ммоль/ч), свободной соляной кислоты ($3,05 \pm 0,21$ и $4,11 \pm 0,22$ ммоль/ч, $p < 0,05$, при норме соответственно $0,67 \pm 0,21$ и $1,60 \pm 0,33$ ммоль/ч).

Сопоставление уровня кальция крови с изменениями гемостаза выявило, что в острую фазу рецидива язвенной болезни наряду с гипер-

кальциемией имеется снижение коагуляционного потенциала, усиление антикоагулянтной и фибринолитической функций крови и наличие патологического внутрисосудистого ее свертывания. Проведенный корреляционный анализ установил достоверную связь между многими показателями гемостаза и уровнем кальция крови.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки относится к числу наиболее распространенных заболеваний и является важной медикосоциальной проблемой [3,16,29].

Несмотря на многочисленные исследования в изучении различных аспектов патогенеза, диагностики и лечения данной патологии, многое в этих вопросах остается спорным и неясным [45,90].

Одним из таких проблемных положений в патогенезе язвенной болезни является вопрос о состоянии и значении кальциевого обмена, связи его с активностью ulcerозного процесса, нарушениями функций желудка, микроциркуляцией в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны и показателями системного гемостаза при данном заболевании [19,22,36].

В связи с этим целью работы было Изучение состояния метаболизма кальция, изменения микроциркуляции и гемостаза у больных при рецидивирующем течении язвенной болезни 12-перстной кишки, определить влияние выявленных сдвигов на активность ulcerозного процесса.

Для решения поставленных задач было обследовано 40 больных, лечившихся в стационаре по поводу рецидива язвенной болезни и 20 здоровых лиц-добровольцев. У пациентов в динамике исследовались болевой и диспепсический синдромы, функции желудка, проводилась фиброгастр-родуоденоскопия, изучали кальций и фосфор крови и его мочевую экскрецию, состояние гемостаза. Полученные данные анализировались с учетом выраженности рецидива, тяжести течения заболевания, локализации ulcerозного процесса, пола и возраста больных. Кроме того, проводилось сопоставление показателей, отражающих состояние кальциевого обмена с кислотообразующей

функцией желудка, состоянием системного гемостаза и структурными изменениями в гастродуоденальной зоне.

Установлено, что в **острую фазу рецидива язвенной болезни**, когда у больных имеются выраженные болевой и диспепсический синдромы, а при фиброгастродуоденоскопическом исследовании определяется активная язва в гастродуоденальной зоне с периульцерозным воспалением и желудочно-кишечные микрокровотечения, отмечается статистически достоверное повышение уровня кальция крови ($2,23 \pm 0,01$ ммоль/л, при норме $2,03 \pm 0,05$ ммоль/л). Мочевая экскреция кальция также имеет тенденцию к увеличению ($4,77 \pm 0,20$ ммоль/сут, при норме $4,30 \pm 0,54$ ммоль/сут, $p > 0,1$).

При анализе **содержания кальция крови в зависимости от локализации ulcerозного процесса, тяжести течения заболевания, пола и возраста** больных выявлено, что у пациентов с тяжелым течением заболевания, по сравнению с легким, кальций крови был несколько ниже ($2,21 \pm 0,01$ ммоль/л и $2,24 \pm 0,01$ ммоль/л, $p \geq 0,1$). У пациентов мужчин в целом уровень кальция крови был выше, чем у женщин, однако, при желудочной локализации язвы различия были не достоверны ($2,19 \pm 0,015$ и $2,16 \pm 0,013$ ммоль/л), а при расположении язвы в двенадцатиперстной кишки - статистически значимы ($2,32 \pm 0,012$ и $2,25 \pm 0,013$ ммоль/л). У молодых пациентов концентрация кальция крови несколько превышала его содержание у лиц старше 40 лет ($2,26 \pm 0,01$ ммоль/л и $2,21 \pm 0,01$ ммоль/л, $p > 0,1$).

Различий мочевой экскреции кальция в зависимости от локализации язвы, тяжести течения заболевания, пола и возраста больных не выявлено.

В **подострую фазу рецидива язвенной болезни**, когда у пациентов менее выражены болевые ощущения и диспепсические расстройства, периульцерозные явления, ликвидируются желудочно-кишечные микрокровотечения, уменьшаются размеры язвы, уровень кальция крови, по сравнению с предыдущей фазой, несколько снижался ($2,18 \pm 0,08$

ммоль/л), оставаясь, однако, достоверно выше, чем у здоровых лиц. Экскреция кальция с мочой практически не меняется ($4,77 \pm 0,15$ ммоль/сут, $p \geq 0,1$).

В *фазу рубцевания и эпителизации*, когда наступает ликвидация клинических проявлений рецидива и заживление язв, обнаруживаются более низкие, по сравнению с подострой фазой рецидива, уровень кальция крови ($2,09 \pm 0,03$ ммоль/л) и его мочевого экскреция ($4,49 \pm 0,13$ ммоль/сут). Эти показатели статистически не отличались от их величин у здоровых лиц.

Полученные данные свидетельствуют, что рецидив язвенной болезни протекает на фоне гиперкальциемии, которая наиболее выражена в острую фазу рецидива заболевания, при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке, у мужчин и в возрасте до 40 лет. Это сочетается с некоторым повышением мочевого его экскреции. В фазу рубцевания и эпителизации уровень кальция крови снижается до показателей у здоровых лиц, мочевого его экскреция также уменьшается.

Учитывая это, важно выяснить значение гиперкальциемии в ulcerogenezе. Так как, кальциемия была более значительна в острую фазу рецидива заболевания, когда в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны имелись наиболее выраженные макро- и микроскопические изменения можно думать о патогенном ее характере. Для уточнения этого предположения мы провели *сопоставление показателей кальциевого обмена с состоянием секреторной функции желудка, гемостаза и микроциркуляции*, изменения которых имеют значение в патогенезе язвенной болезни.

У больных в острую фазу рецидива по сравнению со здоровыми лицами определяется существенное увеличение общей кислотной продукции (в период базальной секреции $4,83 \pm 0,08$ ммоль/ч, $p \leq 0,05$, стимулированной - $6,47 \pm 0,26$ ммоль/ч, $p \leq 0,05$, у здоровых соответственно $2,11 \pm 0,39$ и $4,25 \pm 0,51$ ммоль/ч), свободной соляной кислоты ($3,05 \pm 0,21$ и

4,11г 0,22 ммоль/ч, $p < 0,05$, при норме соответственно $0,67 \pm 0,21$ и $1,60 \pm 0,33$ ммоль/ч).

Сопоставление уровня кальция крови с изменениями гемостаза выявило, что в острую фазу рецидива язвенной болезни наряду с гиперкальциемией имеется снижение коагуляционного потенциала, усиление антикоагулянтной и фибринолитической функций крови и наличие патологического внутрисосудистого ее свертывания. Проведенный корреляционный анализ установил достоверную связь между многими показателями гемостаза и уровнем кальция крови.

Суммируя изложенное, можно с большой вероятностью высказать точку зрения, что нарушения кальциевого баланса в период рецидива язвенной болезни и, в частности, гиперкальциемия имеют патогенетическое значение, так как способствуют нарушению функций желудка, гемостаза и микроциркуляции, наблюдаемых при рецидиве заболевания. В связи с этим важно знать механизмы развития нарушений кальциевого баланса при язвенной болезни, так как это может помочь в поисках рациональных путей ликвидации этих сдвигов. Учитывая полученные данные, мы присоединяемся к мнению, что основной причиной нарушения кальциевого обмена при рецидиве язвенной болезни является дисбаланс в кальцийрегулирующей системе - паращитовидные железы, С-клетки щитовидной железы, как часть общей ответной реакции эндокринного аппарата организма на патологический процесс [17,36].

Такой взгляд на механизм нарушения кальциевого обмена и роль гиперкальциемии в ульцерогенезе находят подтверждение в проведенной Фоминой А.А. [38] работе. Было показано, что экспериментальные язвы, воспроизводимые у кроликов частичным механическим разрушением солнечного сплетения, развиваются также как рецидив язвенной болезни на фоне гиперкальциемии. Введение животным за три дня до травмы солнечного сплетения паратиреоидина в дозе 2 БД на кг массы тела и течении 14 дней после нее усиливало развитие экспериментальных язв, а

назначение кальцитонина по 5 ЕД в те же сроки предотвращало их возникновение [28,33]. Включение в комплекс терапии рецидива язвенной болезни кальцитрина, препарата гормона С-клеток щитовидной железы в дозе 1-2 ЕД в течение 2-3 недель способствовало устранению нарушений функций желудка, достоверному ускорению сроков и повышению процента рубцевания язв [44]. Это значит, что введение гормона С-клеток щитовидной железы уменьшает дисбаланс кальцийрегулирующей системы, способствует устранению гиперкальциемии и ликвидации рецидива болезни.

Резюмируя полученные данные можно заключить, что гиперкальциемия, наблюдаемая у больных при рецидиве язвенной болезни, является патогенетической реакцией, способствующей активации ulcerозного процесса путем нарушения функций желудка, микроциркуляции и гемостаза. Включение в комплекс заболевания антагонистов кальция является патогенетически оправданным и клинически эффективным. Учитывая особенности кальциемии от локализации язвы, пола и возраста больных, возможную связь нарушений кальциевого баланса с дисфункцией кальцийрегулирующей системы, можно предположить, что этот механизм имеет определенное значение в формировании язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, чаще у мужчин молодого возраста.

Выявлена взаимосвязь между состоянием микроциркуляторного русла и локальным гемостазом у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. У больных с язвенной болезнью происходят нарушения адгезивно-агрегационных свойств кровяных пластинок, что является неотъемлемым патогенетическим компонентом развития гастродуоденальных кровотечений. Ключевым фактором при инициации гемостатической пробки является взаимодействие между тромбоцитами и поврежденной сосудистой стенкой [47,88]. Нарушение гемостатического равновесия между эндотелием сосудов, где синтезируются простоциклины, и кровяными

пластинками, продуцирующими тромбоксан А2 и изменения агрегационных свойств тромбоцитов являются важнейшими факторами геморрагических и тромботических состояний.

Нами было установлено, что у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, происходит увеличение количества тромбоцитов по сравнению с контрольной группой (Рис. 4.1.), но данное повышение статистически не достоверно ($p \geq 0,05$).

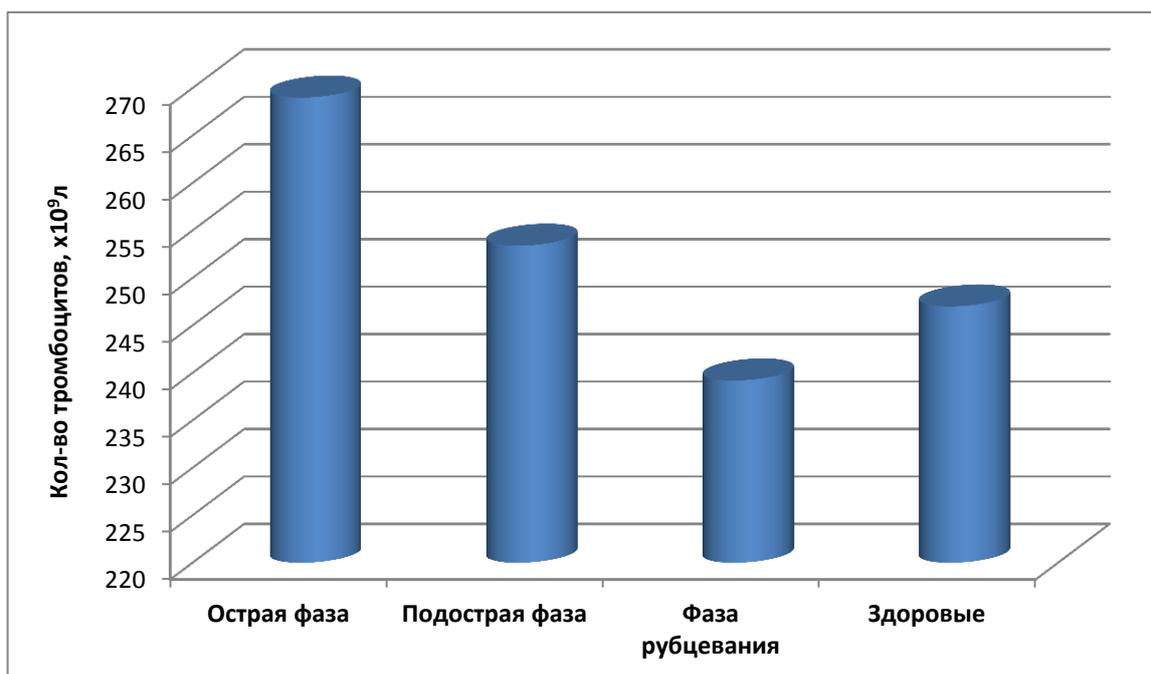


Рис. 4.1. Количество тромбоцитов у больных неосложненной и осложненной кровотечением язвенной болезнью.

Тромбоцитарное звено гемостаза тесно взаимосвязано со всеми фазами гемокоагуляции. Для определения состояния гемокоагуляции были использованы так называемые «базисные методы», которые характеризуют процесс свертывания в целом, и дающие возможность оценить внешний и внутренний механизмы свертывания крови у больных язвенной болезнью. Наши исследования коагуляционного гемостаза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки выявили сдвиги практически во всех его звеньях.

В частности при исследовании времени свертывания по Ли-Уайту,

мы наблюдали его удлинение у всех лиц с язвенной болезнью во все фазы рецидива. Время свертывания было достоверно удлинено как в острую фазу, так и в фазу рубцевания ($p \leq 0,05$).

Именно этот показатель дает возможность предположить длительность и массивность кровотечения из язвы, так как он обусловлен дефицитом антигемофильного глобулина (АГГ) - XIII фактора или с недостатком плазменного тромбопластинового компонента (ПТК) - фактора Кристмаса-IX фактора. В этих случаях весьма эффективны прямые переливания крови, так как период полувыведения XIII фактора составляет 6-8 часов, вводить его необходимо не менее 3 раз в сутки (в/в, струйно). Наиболее надежным является введение концентрированного XIII фактора (криопреципитата). При больших операциях нередко требуется лечение в течении 2-х недель, что дает повышение уровня XIII фактора до 50% от нормы и даже очень близко к норме. Данный признак гипокоагуляции свидетельствует о повышенной концентрации в крови ингибиторов свертывания. Гипокоагуляция подтверждается и удлинением АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), у всех обследуемых пациентов по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$).

Удлинение АЧТВ характеризует изменение во внутреннем механизме свертывания крови, что обуславливает гипокоагуляцию. В связи с этим считаем необходимым, определять АЧТВ у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки для решения вопроса о тактике лечения и прогнозирования повторного кровотечения в ближайшее и отдаленное время. В пользу того, что у больных с язвенной болезнью имеются нарушения именно во внутреннем механизме свертывания, свидетельствуют неизменные показатели ПТИ, который интегрально отражает недостаточность плазменных факторов, участвующих во внешнем механизме свертывания. Данный факт гипокоагуляции может объясняться обильной васкуляризацией слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, содержанием в ней большого количества

активатора плазминогена. Отмеченные нами коагуляционные расстройства, являются значимыми в возникновении гастродуоденальных кровотечений, на что может указывать повышение частоты кровотечений при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и антикоагулянтов [92, 96]. Однако, если сами по себе нарушения в системе гемостаза, как правило, не являются иницирующими в развитии внутренних кровотечений, то их наличие может обуславливать массивный и упорный характер уже возникшего кровотечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование показало, что количество тромбоцитов у больных язвенной болезнью в период обострения, при кровотечении и в период ремиссии больше чем в контроле, но различия статистически не достоверны. Длительность кровотечения у больных язвенной болезнью в период обострения выше, чем в контроле ($p \leq 0,05$), особенно высокие показатели при острой фазе рецидива. В фазу рубцевания показатели выше, чем в контроле ($p \leq 0,05$), хотя приближаются к здоровым. В связи с тем, что данные показатели являются базовыми для определения состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, считаем необходимым их исследования всем пациентам с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии рецидива. Для контроля показателей коагуляционного гемостаза целесообразно проводить пациентам с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки исследования времени свертываемости и активированного частичного тромбопластинчатого времени (АЧТВ). Время свертываемости крови в период обострения язвенной болезнью более продолжительное, чем в контроле ($p \leq 0,05$), в острой фазе имеет место значительное удлинение по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). В период ремиссии у больных язвенной болезнью время свертывания крови больше чем у здоровых, однако, повышение незначительное, но различие достоверное. АЧТВ у больных язвенной болезнью повышено у всех пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, особенно в острой фазе, различия достоверны ($p \leq 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Рецидив язвенной болезни протекает на фоне повышения уровня кальция крови, некоторого увеличения мочевого его экскреции. Степень выраженности гиперкальциемии связана с активностью ulcerозного процесса, локализацией язвы, полом и возрастом больных.
2. Наиболее высокий уровень кальция и низкий уровень фосфора крови наблюдается в острую фазу рецидива заболевания, при локализации язвы в двенадцатиперстной кишки, у мужчин молодого возраста.
3. При анализе размера язвы и уровня кальция в сыворотке крови, была выявлена прямая корреляционная связь между показателями $R^2=0,6267$ ($p \leq 0,01$)
4. Состояние гемостаза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в период рецидива нарушается. В фазу рубцевания практически все его показатели приближаются к норме.
5. У больных при рецидивирующем течении язвенной болезнидвенадцатиперстной кишки острая фаза проявляетсяудлинениемсвертываемости по Ли-Уайту, повышением активированного частичного тромбопластинового времени.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Установлено, что рецидив язвенной болезни протекает на фоне гиперкальциемии, которая наиболее выражена в острую фазу рецидива заболевания, при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке. Обнаружена взаимосвязь нарушений системного гемостаза и микроциркуляции в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны с изменением уровня кальция крови у больных в период рецидива язвенной болезни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение кальция крови может использоваться в качестве важного лабораторного критерия, позволяющего выявить клинко-патогенетические особенности течения язвенной болезни и выраженность ее рецидива.

2. При рецидивирующем течении ЯБ ДПК необходимо определять АЧТВ для исключения признаков гипокоагуляции и возможности прогнозирования повторного кровотечения в ближайшее и отдаленное время.

3. При ЯБ ДПК необходимо определять ПТИ, который интегрально отражает недостаточность плазменных факторов, участвующих во внешнем механизме свертывания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

I. Произведения Президента Республики Узбекистана Ш.М.Мирзиёева О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан

II. ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Махкамова М.М., Шакирова Р.М., Шакиров Н. Показатели гемостаза при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки // Лабораторное дело. — 1991. — №2. — с. 76-77.
2. Сатаров, Р.Р. Состояние свертывающей и противосвертывающей системы крови при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения с признаками кровотечения / Р.Р. Сатаров // Медицинский журнал Узбекистана. - 1981. - №2. - С. 29-31.
3. Акопов С.Э., Мартиросян Г.Р., Тунян Ю.С., Габриелян Э.С. Клетки крови и их чувствительность к антагонистам кальция у больных с цереброваскулярными заболеваниями // Клиническая медицина.— 2009. —№1. —с. 59-62.
4. Алексеенко С.А. Лечение ДОКСа больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. // Клиническая медицина.— 2001—№10. —с. 73-75.
5. Аруин Л.И., Зверьков И.В., Виноградов В.А. Эндорфин-, гастрин- и соматостатинсодержащие клетки в слизистой оболочке желудка при язвенной болезни и хроническом гастрите // Клиническая медицина. — 2006. — №9. — с. 84-88.
6. Бурчинский Г.И., Галецкая Т.М., Дегтярева И.И. Об общих

- изменениях в организме больных язвенной болезнью // Клиническая медицина. — 2007. — №2. — с. 69-73.
7. Василенко В.Х., Гребенев А.Л. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Медицина. 2011. — с. 77-140.
 8. Валенкевич, Л.Н. Неспецифическая резистентность организма у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом / Л.Н. Валенкевич, Т.П. Владимирова // Врачебное дело. - 2009. - № 7. - С. 26-29.
 9. Голыщенко С.П., Скипетров В.П. Гемокоагуляция и фибринолиз у больных язвенной болезнью // Клиническая медицина.— 2013.— №7. —с. 53-57.
 10. Горожанкина М.А., Хомулло Г.В., Чернин В.В. Применение кальцитонина для купирования ulcerозного процесса в гастродуоденальной зоне в эксперименте // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 2006. — №2. — с. 71-73.
 11. Далидович К.К. Клиническое значение перекисного окисления липидов слизистой оболочки желудка при гастродуоденальной патологии // Автореф. дисс. ...канд. мед.наук. М., — 2010. 28 с.
 12. Дегтярева И.И., Старостенко И.Н. Значение нарушений белкового спектра и коэффициента агрессивности пепсина желудочного сока в патогенезе язвенной болезни // Гастроэнтерология.— Киев: Здоров'я. — 2007. —№9. —с. 19-21.
 13. Елисеев О.М. Антагонисты кальция— лекарственные препараты широкого спектра действия // Тер. архив.— 1990.— № 10.— с. 128-132.
 14. Еремина Е.Ю. Особенности синтеза простагландинов и циклических нуклеотидов у больных язвенной болезнью и хроническим атрофическим гастритом в процессе пищеварения // Врачебное дело.—2011. —№9. —с. 24-26.
 15. Жаров Е.И., Верткин А.Л., Прохорович Е.А., Ба-МухамедАдиб.

- Антагонисты кальция в лечении застойной сердечной недостаточности // Клиническая медицина. — 2005. — №2. — с. 20-27.
16. Затолокин, В.Д. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением / В.Д. Затолокин, В.К. Гостищев, Ю.П. Новомлинец. - Воронеж, 2010. - 196 с.
 17. Зербино, Д.Д. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: Факты и концепции / Д.Д. Зербино, Л.Л. Лукасевич. - М.: Медицина, 2009. - 256 с.
 18. Зимон, И.Н. К патогенезу осложнений при острых гастродуоденальных кровотечениях / И.Н. Зимон, И.З. Далимов // Мед.журн. Узбекистана. - 2007. -№3.- С. 7-10.
 19. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Язвенная болезнь желудка у лиц пожилого и старческого возраста // Рос.мед. журнал. —2009. — № 1. —с. 21-27.
 20. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И. Состояние и перспективы развития гастроэнтерологии // Тер.архив. — 2002. — №2. — с.5-8.
 21. Кириленко Т.Б. Особенности течения язвенной болезни у работающих на промышленных предприятиях, критерии выбора и эффективность индивидуальной противорецидивной терапии // Автореф. дисс. ...канд. мед.наук. Саратов. —2007.27 с.
 22. Киселев Н.П., Кондратьева Б.А. Электролиты крови // Лабораторное дело—2010. —№3. —с. 15-18.
 23. Левитан Б.Н., Панов А.А., Чижов Ю.Ф. Синдром внутрисосудистого свертывания при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Советская медицина. 2008. — №7. — с. 6-9.
 24. Логинов А.С. Основные итоги научных исследований по гастроэнтерологии и их перспективы // Тер.архив. — 2006. — № 6. — с. 20-24.
 25. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Иммунная система

- и болезни органов пищеварения. М.: Медицина. 1986. — 255 с.
26. Логинов А.С., Лорие Н.Ю., Ильченко А.А., Радбиль О.С. Роль *Campylobacterpyloridis* в этиологии и патогенезе язвенной болезни // Тер.архив. — 2008. MLX.—№ 11. — с. 141-144.
 27. Махова, Г.Е. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и эффективность ЭМИ ММД в его коррекции в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Дис... канд. мед.наук / Г.Е. Махова. - Саратов, 2011. - 253 с.
 28. Мосин В.И., Дадченко А.П., Павленко В.В. Уровень циклических нуклеотидов при язвенной болезни // Тер.архив. — 2014. — № 2. — с. 12-18.
 29. Орлов В.А., Якунин Г.А. Состояние гемостаза при язвенной болезни // Врачебное дело. — 2014. — №11. — с. 80-83.
 30. Павловский В.Д. Нарушение гемостаза при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Тер.архив. — 2006. — № 2. — с. 20-23.
 31. Панов, А.А. Секреторная функция желудка и ее коррекция при язвенной болезни / А.А. Панов, Н.В. Камнева, А.А. Воробьева, В.Д. Смирнов — Астрахань. 2013. с. 70.
 32. Панфилов, Ю.А. Язвенная болезнь в практике участкового врача / Ю.А. Панфилов, М.А. Осадчук. - Самара, Изд-во СГМУ Самарск. филиал, 2012.-С. 3-189.
 33. Панфилов, Ю.А. Количественная характеристика некоторых эндокринных клеток луковицы двенадцатиперстной кишки при предязвенном состоянии и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Ю.А. Панфилов, М.А. Осадчук, И.М. Кветной // Тер.архив. - 2009. - № 2. - С. 30-32.
 34. Соколова Г.Н. Механизмы биологического действия лазера на парах меди на длительно незаживающие язвы желудка. Автореф. дисс.

- ...канд. мед.наук. М. —2011-. 32 с.
35. Состояние микроциркуляции и ее связь с функциями желудка и структурными изменениями в гастродуоденальной зоне при рецидиве язвенной болезни /В.В. Чернин, В.И. Мишин, Н.И. Павлова, Л.А. Зотов // Терапевтический архив. -2006. - № 7. - С. 6-9.
 36. Стародуб Е.М. Лечение больных язвенной болезнью кальцитрином // Врачебное дело. — 1990. — №5. — с. 9-11.
 37. Тулупов, А.Н. Особенности тромбоцитарного гемостаза у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Н. Тулупов, Л.Н. Бельских, Л.В. Филев - М., 2007. - 10 с. - Деп. во ВНИИМИ МЗ СССР №13521-87.
 38. Фомина А.А. Обмен кальция и магния у больных язвенной болезнью // Врачебное дело. —2013. — №10. — с. 58-61.
 39. Фроля В.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердце и периферия при недостаточности кровообращения. Связь с толерантностью к нагрузке // Кардиология. — 2015. — № 5. — с. 37-42.
 40. Хугаева В.К., Ардасенов А.В. Лимфостимуляция и опиоидные пептиды при ишемии // Кардиология. — 2015. — № 8. — с. 63-70.
 41. Циммерман Я.С., Оносова Р.А., Циммерман И.Я. Изучение генетических маркеров язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. — 1999. — № 5. — с. 73-77.
 42. Циммерман Я.С., Телянер И.И. Концепция патогенеза язвенной болезни и перспективы ее излечения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии - 2003.— Т.8.— №3. —с. 35-41.
 43. ШиффманФ.Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. — М. — СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Невский диалект». — 2012. — 448 с.
 44. Щеглов А.Ю. Особенности течения язвенной болезни и ее рецидивов в зависимости от характера выявленных у больных нарушений нервной регуляции // Язвенная болезнь: Сб. науч. тр. Моек.мед.

- стомат. ин-т им. Семашко; Калинин, гос. мед. ин-т. М., 2007. — с. 69-72.
45. Чернин В.В., Мишин В.И., Павлова Н.И., Зотов Л.А. Состояние микроциркуляции и ее связь с функциями желудка и структурными изменениями в гастродуоденальной зоне при рецидиве язвенной болезни // Тер. архив.: депониров. В НИИМИ МЗ СССР. — 1987. — № 12848. —с. 6. Чернин В.В., Горожанкина М.А., Хомулло Г.В.. Лечение язвенной болезни кальцитрином // Советская медицина. — 2002. — № 12. — с. 38-40.
46. Чернин В.В., Горожанкина М.А. Экспериментальные аспекты роли паращитовидных и С-клеток щитовидной железы в ульцерогенезе // Проблемы регенерации в эксперименте и клинике. Тверь. — 2004. — с. 80-82.
47. Юмашкина, А.Г. Нарушение гемостатической функции тромбоцитов при язвенной болезни, осложненной кровотечением / А.Г. Юмашкина, В.Я. Лейтин, Ф.В. Миссельвитц // Терапевтический архив. - 2014. - № 2. - С. 32-44.
48. Юмашкина, А.Г. Тромбоцитарный гемостаз у больных язвенной болезнью, осложненной кровотечением / А.Г. Юмашкина, Ю.А. Шарова, Е.М. Шаршукова // Клиническая медицина. - 2010. - № 11. - С. 41-45.
49. Яковлев, А.М. Роль железо - и медьсвязывающих белков в резистентности к инфекциям / А.М. Яковлев, В.В. Туркин, Т.В. Толмазова // ЖМЭИ. - 2008. - №10. - С.75-78.
50. Ягода А.В. Кальцийрегулирующие гормоны при осложненных формах язвенной болезни // Матер. 3 Всесоюз. съезд гастроэнтерологов. М, *Л*, 1989. — Т. 2. — с. 397-398.
51. Abate S., Frasini A., Forulano G. Mechanisms of gastric mucosal protection // Clin. Trials. — 2013. — Vol. 20. — P. 1203-1210.
52. Agabiti-Rosei E., Muesan M., Romanelli G. Reversal of cardiac

- hypertrophy by long -term treatment with calcium antagonist in hypertensive patients // *J. cardiovasc. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 12. — Suppl. 6. — P. S75-S78.
53. Ahn H., Ivarson L.E., Johan K. The role of gastric mucosal blood flow // *Ibid.* — 2008. — Vol. 23. — № 10. — P. 255-258.
 54. Bocuerflind P., Armstrong D., Blum A. Mechanism of peptic ulcer healing // *Kliver Acad. Publ.* — 2011. — p. 265-273.
 55. Brodie M.J., Ganguli P.C., Fine A., Thomson T.J. Effects of oral calcium gluconate on gastric acid secretion and serum gastrin concentration in man//*Gut.* —2007. — Vol. 18. —P. 111-114.
 56. Collins, J.E. Role of *Helicobacter pylori* in gastritis and duodenitis in man / J.E. Collins // *Agents and Actions.* - 2012. - Spec. No. - P. 47-49.
 57. Cosunen, T.I. Antibody titres in *Helicobacter pylori* infection: Implications in the follow-up of antimicrobial therapy / T.I. Cosunen // *Ann. of Med.* - 2015. - Vol. 27.-№5.-P. 605-607.
 58. Crabtree, J.E. Mucosal humoral immune response to *Helicobacter pylori* in patients with duodenitis / J.E. Crabtree, T.M. Shallcross, J.I. Wyatt // *Dig. Dis. Sci.* - 2011. - Vol. 36. - № 9. - P. 1266-1273.
 59. Forssell H. The mucosal blood flow in gastrointestinal tract // *Scand. J. Gastroent.* — 2008. — Vol. 23. — № 155. — P. 23-28.
 60. Geibel J.P., Wagner C.A., Caroppo R., Qureshi I., Gloeckner J., Manuelidis L. The stomach divalent ion-sensing receptor scar is a modulator of gastric acid secretion // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 276. — P. 39549-39552.
 61. Ghanayem B.I., Boor J.P., Ahmed A.E. Acrylonitrile-induced gastric mucosal necrosis: Role gastric gluconate // *J. Pharmacol, exp. Ther.*— 2015. — Vol.232. — P. 570-577.
 62. Goodwinetal, G. *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*) and duodenal ulcer. / G. Goodwinetal // *Med. T. Austr.*- 2010.- Vol. 153, № 2. - P. 66-67

63. Graham, D.Y. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease / D.Y. Graham // *Gastroenterol.* -2009. - Vol. 96. - P. 615-625.
64. Jiang H.X., Pu H., Huh N.H., Yokota K., Oguma K., Namba M. *Helicobacter pylori* induces pepsinogen secretion by rat gastric cells in culture // *Int. J. Mol. Med.* — 2011. — Vol. 7. — P. 625-629.
65. Harty R.F., Maico D.G., McGuegan J.E. Role calcium in antral gastric release // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 80. — P. 491-497.
66. Herlihg A.W., Ljuenstrom M. Effect of verapamil on gastric acid secretion in vivo and vitro // *Europ. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 156. — P. 341-350.
67. Herlihg A.W. Peptic ulcer disease and finoptin // *Gastroenterol.*—2015. — Vol. 139. — P. 128-134.
68. Hinojosa I., Primo I. Efecto del verapamil, unantagonista del calcio, sobre la secrecion gastricaestimulada per histaminao comida ficticia // *Rev. esp. Enferm. Apar. digest.* — 2010. — Vol.78. — P. 9-13.
69. Kang, J.Y. Erosive prepyloric changes in patients with end-stage renal failure undergoing maintenance dialysis treatment / J.Y. Kang, A. Wee, H.L. Choong // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2014. - Vol. 25. - № 7. - P. 746-750.
70. Karvonen, A.L. Outcome of gastric mucosal erosions. A follow-up study of effectivegastroscopic patients / A.L. Karvonen, J. Lehtola // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2014. - Vol. 19. - № 2. - P. 228-235.
71. Kishi, Y. Inhibition of platelet aggregation by prostacyclin is attenuated after exercise in patients with angina pectoris / Y. Kishi, T. Ashikaga, F. Numano // *Am. Heart. J.* -2012. - Vol. 123, № 2. - P. 291-297.
72. Kurata J.H., Haile B.M., Ellashoff J.D. Sex differences in peptic ulcer disease // *Gastroenterology.* —2015. — Vol. 88. — №1. — P. 96-100.
73. Jensen D.M. Health and economic aspects of peptic ulcer disease // *Amer. J. Med.* — 2014. — Vol. 77. — N 5B. — p. 8-14.

74. Marcus, A J. Thromboregulation: multicellular modulation of platelet reactivity in hemostasis and thrombosis / AJ. Marcus, L.B. Safier // FASEB - J. - 2013. - Vol. 17.-№3.-P. 201-203.
75. Marotta, F. Relationship between gastrin cell number, serum, antral mucosa and luminal gastrin concentration and gastric acidity in antral atrophic gastritis / F. Marotta, K. Hayakawa, Y. Micami // Gut. - 2010. - Vol. 31. - № 3. - P. 279-281.
76. Matsuno, H. Correlation between initial thrombus size and neointima formation in the damaged hamster carotid artery / H. Matsuno, J.M. Stassen, M. Hoylaerts // Thromb. and Haemost. - 2015. - Vol. 73, №6. - 911 p.
77. Mizuno M., Okayama N., Kasugai K., Yoshida T., Miyata M., Nitta M., Kataoka H. Acid stimulates E-cadherin surface expression on gastric epithelial cells to stabilize barrier functions via influx of calcium // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 13. — P. 127-136.
78. Mollencopf, C. Gastritis: Immunhistochemischer Nachweis der spezifischen und unspezifischen Immunabwehr gegen *Helicobacter pylori* / C. Mollencopf, H. Steiniger, G. Weineck // Z. Gastroenterol- 2010. - Bd. 28.- H. 7. - S. 327-334.
79. Nomura, A.M. Gastric cancer among the Japanese in Hawaii / A.M. Nomura, G.N. Stemmermann, P.H. Chyou // Jpn.J. Cancer Res.-2015. - 86(10). - P. 916-923.

Дополнительная литература

1. Nordin B.E.C. Calcium phosphate and magnesium metabolism: Clinical Physiology and diagnostic procedures. — Edinburgh. — 2016. — 245 P.
2. Opie L. Clinic use of calcium channel antagonists drugs. Boston:

Kluwer. Acad. Publ. — 1990. — 178 P.

3.Packham, M.A. Role of platelets in thrombosis and hemostasis / M.A. Packham // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* - 2014. - Vol. 72, №3. - P. 278-284.

4.Redfemj.S., Feldman M. Distribution of prostaglandinsensitiveadenilatecyclase // *Hepatogastroenterology.* — 2016. — Vol. 91. — № 1. — P. 7174.

5.Robinson M., Rodriguez-Stanley S., Ciociola A.A., Filinto J., Zubaidi S., Miner P.B. Jr., Gardner J.D. Synergy between low-dose ranitidine and antacid in decreasing gastric and oesophageal acidity and relieving meal-induced heartburn // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 9. — N 7. —P.1365-1374.

6.Ruth P., Rohrkasten A., Bosse E. Primary structure of subunit of the D.H.P. sensitive calcium channel // *Science.* — 2009. — Vol. 245. — P. 1115-1118.

8.Schirmer B.D., Scott-Jones R. Peptic ulcer disease // *Invest. Radiol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 437-446.

9.Schubert M.1., Shamburek R.D. Control of acid secretion // *Gastroent. Clin. North. Amer.* — 2010. — Vol. 19. — P. 1-25.

10.Schwartz J.B., Upton R.A., Lin E.T. Effect of cimetidine or ranitidine administration on nifedipinepharmacokinetics and pharmacodynamics // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 43. — P. 673-680.

Tertov, V.V. Lipoprotein aggregation as an essential condition of intracellular lipid accumulation caused by modified low density lipoproteins /V.V.Tertov, I.A. Sobenin, Z.A. Gabbasov // *BBRC.* - 2009. - Vol. 163(1). - P. 489-494.

11.Traube M., McCallun R.W. Calcium-channel blockers and the gastrointestinal tract // *Amer. J. Gastroent.* — 2014. — Vol. 79. — P. 892-896.

12.Vantrappen G. Gastrointestinal motility disorders // *Triangle.* — 2008.

— Vol. 27. —P. 123-136.

13.Zmonarski S.C., Klinger M., Puziewicz-Zmonarska A., Krajewska M.
Therapeutic use of potassium citrate // *Przegl. Lek.*— 2011.— Vol. 58. —
P. 82-86.

14.Walters, G.O. Serum ferritin concentration and iron stores in normal