

**ГРОМОВ
АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ**

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ
У ЛИЦ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С НЕОРГАНИЧЕСКИМИ
СОЕДИНЕНИЯМИ ФТОРА**

14.00.05 – внутренние болезни

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

Екатеринбург – 2008

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (г. Екатеринбург)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Федоров Андрей Алексеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Постникова Тамара Николаевна

кандидат медицинских наук

Хлынов Игорь Борисович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «9» апреля 2008 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.102.02 созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В различных отраслях промышленности – горнодобывающей, цветной металлургии, в производстве плавиковой кислоты и др. значительный контингент рабочих подвергается воздействию фтора и его соединений. В связи с реконструкцией заводов Свердловской области, в частности, по производству криолита, фтористая нагрузка на организм снизилась в 1,5-2,0 раза [Е.П. Жовтяк с соавт., 2003]. Многолетние наблюдения за состоянием здоровья рабочих Полевского криолитового завода (ПКЗ) свидетельствуют об изменении клинической картины флюороза – удлинении сроков развития заболевания и выраженности поражения внутренних органов [В.С. Щербаков, 1989]. В то же время одной из наиболее часто встречающихся патологий с временной утратой трудоспособности у рабочих, контактирующих с соединениями фтора, являются заболевания гастродуоденальной системы (ГДС) [О.Ф. Рослый с соавт., 2002; Е.И. Лихачева с соавт., 2004; Е.П. Жовтяк, 2004].

После открытия *Helicobacter pylori* (Hp) и установления ее роли в патогенезе ряда заболеваний ГДС (хронического гастрита, язвенной болезни и некоторых форм рака желудка) [Л.И. Арунин, 1998; П.Я. Григорьев и А.В. Яковенко, 2004; B.J. Marshall, 1991; D.Y. Graham, 1993; M.F. Dixon, 1994; П. МакНелли, 2001] возник определенный интерес в изучении возможного сочетанного вклада – инфекционного фактора и экзогенного токсического (соединений фтора) в развитие патологии желудочно-кишечного тракта. Кроме того, в этом процессе важную роль играют нарушения, возникающие в функциональной активности различных регуляторных систем организма – центральной и вегетативной нервной, иммунной, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и др., в том числе гормональной [А.М. Уголев, 1978; П.К. Клинов, 1983; Л.И. Геллер, 1988; Я.М. Вахрушев и Е.В. Никишина, 1999; L. Odum et al., 1994;

S.F. Moss, 2000]. Однако отсутствуют сведения о влиянии Hp-инфекции и фтора на инкремцию регуляторных гастроинтестинальных гормонов (ГИГ).

Известно, что антибактериальные и антисекреторные препараты, широко использующиеся в терапии заболеваний ГДС, ассоциированных с Hp [Maastricht II, III – 2000, 2005], вызывают различные побочные эффекты и осложнения [В.Е. Артамонов с соавт., 2001; И.В. Маев с соавт., 2002]. В то же время в арсенале врачей-гастроэнтерологов имеются достаточно мощные и безопасные медицинские технологии, обладающие широким спектром физиологического действия, – физиобальнеотерапевтические факторы, в частности озонотерапия (ОТ) [А.Г. Куликов, 2005].

Данные актуальные вопросы клинической гастроэнтерологии и послужили основанием для настоящей работы. Материалы по теме диссертации получены на основе исследований, в которых автор являлся ответственным исполнителем фрагмента договора по НИР № 006/097/007 с Минздравом России: «Совершенствование нормативно-методического обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в промышленно развитых регионах; разработка критериев оценки риска и высокоэффективных технологий профилактики, диагностики и лечения профессиональных заболеваний и заболеваний, вызванных воздействием на человека неблагоприятных факторов окружающей среды обитания» (№ госрегистрации 01.200.116233).

Цель исследования. Определить частоту выявления патологии ГДС у рабочих производства криолита, дать ее клиническую, морфологическую и морфометрическую характеристику, оценить уровень ГИГ, а также эффективность и некоторые механизмы саногенеза ОТ.

Основные задачи исследования:

1. По данным периодических медицинских осмотров определить частоту выявления патологии ГДС у рабочих производства криолита.

2. По результатам углубленного медицинского обследования в условиях клиники «Екатеринбургского медицинского научного центра» (ЕМНЦ) дать клиническую характеристику больных с заболеваниями ГДС с учетом их трудовой деятельности.

3. Оценить уровень гастрин, секретина и панкреозимина в зависимости от условий труда, стажа работы, морфологической картины слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

4. Оценить эффективность ОТ у данной категории больных по непосредственным и отдаленным результатам лечения, а также некоторые механизмы ее саногенеза.

Научная новизна. Установлено, что у пациентов с хроническим гастритом (ХГ) и хроническим гастродуоденитом (ХГД), контактирующих с соединениями фтора, статистически значимые различия с группой сравнения наблюдаются лишь в морфометрических показателях – в степени выраженности атрофического процесса СОЖ и ДПК, а также в активности ХГ в антруме. Выявлено наличие обратно пропорциональной зависимости уровня ГИГ в крови с продолжительностью стажа работы на производстве криолита и степенью атрофии СОЖ и ДПК. Впервые получены данные о механизмах саногенеза ОТ у рабочих с патологией ГДС, реализующихся в снижении активности воспалительного процесса, степени контаминации Нр, заживлении эрозий СОЖ и ДПК, нормализации уровня ГИГ и оптимизации реакций ПОЛ.

Практическое значение работы. Научно обоснована возможность применения ОТ у больных с патологией ГДС, контактирующих с соединениями фтора. Включение ОТ в лечебный комплекс хорошо переносится больными и не вызывает побочных эффектов. Применение данной медицинской технологии позволяет повысить эффективность лечения, что дает экономический эффект в виде уменьшения числа рецидивов патологии ГДС и их продолжительности. Доказана

возможность использования ОТ с целью вторичной профилактики рецидивов ХГ и ХГД. Разработанный терапевтический комплекс включен в перечень медицинских технологий лечебно-профилактических учреждений различного уровня (стационар, санаторий, оздоровительный центр и курорт).

На основании материалов, представленных в диссертации, на защиту вынесены следующие основные положения:

1. По данным периодических медицинских осмотров частота выявления патологии ГДС у персонала ПКЗ составляет 41,3%, и практически не отличается как у рабочих основных профессий (45,1%), так и вспомогательных (39,1%). Обнаружено, что у больных, контактирующих с соединениями фтора, в отличие группы сравнения наблюдаются статистически значимые сдвиги лишь в морфометрических показателях – в степени выраженности атрофического процесса СОЖ и ДПК, а также – активности хронического антрум-гастрита, при одинаковой частоте контаминации СОЖ Нр.

2. Зарегистрировано наличие обратно пропорциональной связи уровня гормонов в крови со стажем работы на производстве криолита и степенью атрофии СОЖ и ДПК.

3. Применение ОТ у больных с патологией ГДС, контактирующих с соединениями фтора, оказывает благоприятное влияние на клинические симптомы заболевания, заживление эрозий, активность воспалительного процесса, контаминацию СОЖ Нр, а также уровень ГИГ в крови и реакции ПОЛ.

Внедрение в практику. Результаты исследования и выводы работы внедрены в практику лечебно-профилактических учреждений Свердловской, Тюменской и Челябинской областей. Получено 3 акта внедрения на данную медицинскую технологию. Оформлены пособие для врачей и заявка на изобретение (регистрационный № 2006125946), а также

издано информационно-методическое письмо. Результаты исследования используются для преподавания на кафедрах ГОУ ВПО УГМА Росздрава: Гигиены и профессиональных болезней и Восстановительной медицины факультета повышения квалификации и постдипломной переподготовки специалистов.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на 2 клинических конференциях и 2 заседаниях Ученого совета ЕМНЦ (2004-2006 гг.), на областном обществе физиотерапевтов (г. Екатеринбург, 2005 г.), на X Международном симпозиуме (г. Антalia, 2005 г.) и на 3 научно-практических конференциях (санаторий «Самоцвет», 2006 г.; курорт «Ключи», 2006 г.; г. Екатеринбург, 2006 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 2 статьи в рекомендованных ВАК изданиях.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, содержит 40 рисунков, 38 таблиц и 42 гистограммы (122 страниц текста). Работа состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 201 источник (146 отечественных и 55 иностранных) и приложения.

Личный вклад диссертанта в исследование. Личное участие – в периодических медицинских осмотрах работников ПКЗ; обследовании и лечении больных в условиях ЕМНЦ; анализе полученных данных, включая их статистическую обработку.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования. Работа выполнена в два этапа. На первом этапе (2001-2005 гг.) были проведены согласно приказу № 90 периодические медицинские осмотры работников ПКЗ.

На втором этапе работы (2002-2006 гг.) 114 человек прошли углубленное обследование (исследование по типу «случай-контроль») в клинике ЕМНЦ, которые были представлены рабочими ПКЗ, имеющими продолжительный контакт с соединениями фтора (62 чел.), а также рабочими других производств, без такового (52 чел.). Оценка результатов комплексной физиобальнеотерапии проведена в ходе двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования.

Методы исследования. Всем больным помимо, общепринятого клинико-лабораторного и инструментального, проведено эндоскопическое обследование ГДС (аппарат «Olympus GIF XQ 40», Япония). Для определения присутствия Нр в биоптатах СОЖ и ДПК использовали уреазный экспресс-метод (С.К. Yeung et al, 1990). Дополнительно Нр выявляли методом парциальной оценки колонизации ткани (Л.И. Аруин и В.А. Исаков, 1995), при окраске серийных срезов 1% метиленовым синим на 0,25% растворе буры.

Морфологическую диагностику патологических изменений СОЖ и ДПК осуществляли с использованием визуально-аналоговой шкалы (M.F. Dixon et al., 1996). Состояние слизистой оболочки ГДС изучали путем окраски биоптатов гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Оценивали наличие, степень выраженности и активности воспалительного процесса (по клеточной инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами как поверхностного эпителия, так и собственной пластинки слизистой оболочки на фоне лимфоплазматической инфильтрации), а также степень ее атрофии и наличие очагов кишечной метаплазии (R. Genta, 1996). Кроме того, определяли выраженность дистрофии и гиперплазии желез, присутствие лимфоидных фолликулов, гранулем, желудочной метаплазии и микрокровоизлияний в собственной пластинке СОЖ и ДПК (R. Cotteea and J.H. Yardley, 1992).

Для суждения о процессах кислотообразования в теле желудка и нейтрализующей функции его антрального отдела использовали интрагастральную pH-метрию с помощью аппарата Ацидогастрометра АГМИ-01 ГНПП «Исток-Система» г. Фрязино Московской области.

Сонографические исследования органов брюшной полости и почек выполнены на аппарате «SIM – 5000 Plus» (Италия).

Рентгенологические изменения костной ткани (аппарат Медикс-Р) оценивали по ее плотности, наличию участков остеопороза, периостальных изменений, остеофитов и по размерам косно-мозгового канала, а также определяли стадию остеоартроза по A. Larsen.

Содержание ГИГ в крови изучали с помощью иммуноферментного метода (наборы фирмы Bachem Group) на аппарате мультискан EX со встроенным программным обеспечением. Суточную экскрецию фтора с мочой исследовали потенциометрическим методом (Т.К. Семенникова с соавт., 1990), оксипролина – по Bergman и Loxley. Белковые фракции определяли по А.Е. Гурвичу, аланинаминотрансферазу (АлТ) и аспартатаминотрансферазу (АсТ) – по Райтману-Френкелю, билирубин – по Йендрашику, уровень глюкозы крови – глюкозо-оксидантным тестом, щелочную фосфатазу (ЩФ) – кинетическим (А.А. Покровский, 1969; В.Н. Орехович, 1977; В.С. Камышников, 2003). О состоянии процессов ПОЛ судили по малоновому диальдегиду (МДА), пероксидазе (П) и каталазе (К) (В.Г. Колб, 1976; В.Е. Каган с соавт., 1986).

Лечебные методики. Все больные основной группы (62 чел.) были разделены на две подгруппы: первая (34 чел.) получала ОТ в виде внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора по 200,0 мл на фоне процедур электросна и искусственных хлоридно-натриевых йодобромных ванн, вторая (28 чел.) принимала парентерально физиологический раствор, по 200,0 мл в комплексе с

аналогичным электро- и бальнеолечением. Подробно параметры процедур представлены в разделе «Практические рекомендации».

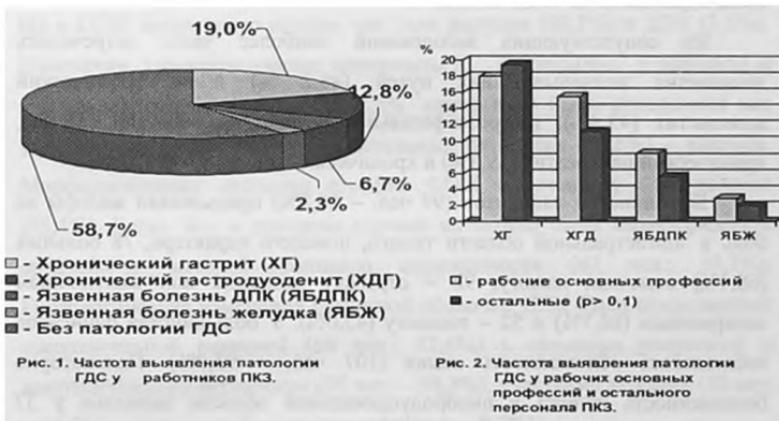
Оценка результатов лечения и математическая обработка материала. Эффективность лечения оценивали, исходя из полученных с помощью визуально-аналоговой шкалы баллов, при анализе динамики 11 клинико-морфологических признаков. Достоверность выявленных различий оценивали в случае нормального распределения членов вариационного ряда критерием Стьюдента (t). Существенными считали различия при $p < 0,05$. При неправильном распределении величин в сравниваемых рядах для суждения о значимости выявленных различий использовали метод непараметрической статистики – критерий Пирсона (χ^2). Материал обработан на РС с помощью стандартного пакета прикладных программ «SPSS 13.0 Mathematica 5.1».

Результаты первого этапа работы

Сотрудниками ЕМНЦ (руководитель отдела д.м.н. О.Ф. Рослый) проведены замеры концентраций фтористых соединений в производственных помещениях ПКЗ. В печном цехе среднесменное содержание гидрофторида (в 1999 и 2003 г.г.) превышало предельно допустимую концентрацию в 1,6-2,2 раза, в солевом отделении – в 1,2-2,2 и в кислотном – в 1,4 раза. Уровень фтористых солей в этих подразделениях ПКЗ в 1999 году был в 1,8-3,6 раза выше установленной нормы, а в 2003 году не превышал предельно допустимую концентрацию.

Периодические медицинские осмотры (руководитель к.м.н. Е.П. Жовтяк) в 2001 году прошли 1345 работника ПКЗ (96,4% от всего персонала). По предприятию патология ГДС составила 41,3% (556 чел.) и преимущественно была представлена ХГ – 19,0% (255 чел.), ХГД – 12,8% (172 чел.), язвенной болезнью ДПК (ЯБДПК) – 6,7% (90 чел.), язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) – 2,3% (31 чел.) и хроническим дуоденитом –

0,5% (8 чел.). Частота ее выявления была практически одинаковой ($\chi^2=1,9$; $p>0,1$), как у рабочих основных специальностей (у 229 из 508 чел. – 45,1%), так и остального персонала ПКЗ (у 327 из 837 чел. – 39,1%) в целом, и раздельно по основным нозологическим группам заболеваний ($\chi^2=0,02-3,5$; $p>0,1$). Данные представлены на рисунках 1 и 2.



Результаты второго этапа работы

Клиническая характеристика больных. Исследования в условиях клиники ЕМНЦ проведены на больных ХГ и ХГД (114 чел.). Все пациенты были мужского пола. Большинство из них (51,8%) находилось в возрасте от 50 до 59 лет. Больных со стажем 11-15 лет было 21,9%, 16-20 – 28,1% и более 20 лет – 50,0%.

Диагноз патологии ГДС верифицировали на основании общепринятых критериев: ХГ – Сиднейской классификации и рекомендаций П.Я. Григорьева и Э.П. Яковенко, хронического дуоденита и ХГД – с учетом принципов «Сиднейской системы» и М.П. Конорева с

соавт. У подавляющего большинства больных (77 чел.; 67,5%) был выявлен ХГ и у 37 (32,5%) – ХГД. В фазе выраженного обострения заболевания было 26 человек (22,8%), затухающего обострения – 40 (35,1%), неполной ремиссии – 32 (28,1%) и ремиссии – 16 (14,0%). Продолжительность патологии ГДС в основном – у 64 человек (56,1%) была в диапазоне от 11 до 20 лет.

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались дискинезия желчевыводящих путей (48,2 %) и/или хронический холецистит (43,8%), гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (35,1%), хронический панкреатит (19,3%) и хронический гепатит (4,4%).

Большинство пациентов (99 чел. – 86,8%) предъявляли жалобы на боль в эпигастральной области тупого, ноющего характера, 78 больных (68,4%) отмечали изжогу, 92 – отрыжку воздухом или желудочным содержимым (80,7%) и 52 – тошноту (45,6%). У большинства пациентов наблюдалась обложенность языка (107 чел. – 93,9%). Пальпаторно болезненность живота в пилородуоденальной области выявлена у 37 человек (32,5%), в подложечной – у 80 (70,2%) и в правом подреберье – у 29 пациентов (25,4%). Резистентность прямых мышц живота была зарегистрирована у 22 больных (19,3%), положительный симптом Менделя – у 16 (14,0%).

Визуальные признаки ХГ обнаружены у 77 пациентов (67,5%). Преимущественно он локализовался в антравальном отделе и проявлялся отечностью, гиперемией и наличием эрозий (23 чел. – 20,2%). Пангастрит отмечен у 53 больных (46,5%). Участки истонченной слизистой оболочки с просвечивающими сосудами зарегистрированы у 70 пациентов (61,4%), выраженная степень атрофии наблюдалось лишь у 15 из них (21,4%). Визуальные проявления дуоденита имели место у 34 обследованных (29,8%), у 26 диагностировано эрозивное поражение слизистой ДПК (22,8%) и у 16 – признаки атрофии (14,0%).

У 66 пациентов (57,9%) по данным уреазного экспресс-теста исходно выявлено присутствие в СОЖ Нр-инфекции. Наличие контаминации (гистологическое исследование биоптатов) антравального отдела СОЖ Нр было отмечено у 83 больных (72,8%). Степень обсеменения у большинства обследованных (64 чел. – 77,1%) была слабой или средней, у остальных – высокой (22,9%). Чаще (в 72,8% случаев) зарегистрировано присутствие Нр в СОЖ антравального отдела, чем тела желудка (56,1%) и ДПК (3,5%). Изменения, характеризующие активность ХГ, наблюдались в основном в антравальном отделе желудка (в 67,5% случаев), и были определены как умеренная и низкая степень, в остальных биоптатах (32,5%) – высокая. Морфологические признаки атрофии СОЖ отмечены у 86 человек (75,4%). Более чем в половине случаев их можно было характеризовать средней и высокой степенью выраженности (47 чел.; 54,7%). Гистологические изменения слизистой оболочки ДПК были представлены воспалительной реакцией (60 чел.; 52,6%) в основном умеренной и высокой степени активности (35 чел. – 58,3%), участками атрофии (53 чел. – 46,5%) и желудочной метаплазии (10 чел. – 8,7%).

Интрагастральная рН-метрия выполнена 94 больным. Повышенное базальное кислотообразование в области тела желудка отмечено у 16 человек (17,0%), нормальное – у 32 (34,0%) и сниженное – у 46 (49,0%). Изменения кислотной нейтрализации в антравальном отделе выявлены соответственно – у 15 (15,9%), у 45 (47,9%) и у 34 пациентов (36,2%).

Уровень ГИГ исследован у 90 человек. При этом повышенное содержание гастринина в крови зарегистрировано в 40,0% случаев (36 чел.), нормальное – в 36,7% (33 чел.) и сниженное – в 23,3% (21 чел.), панкреазимина соответственно – в 14,4% (13 чел.), в 41,1% (37 чел.) и в 44,5% (40 чел.), а также секретина – в 6,7% (6 чел.), в 52,2% (47 чел.) и в 41,1% (37 чел.). Процессы ПОЛ изучены у 94 человек. Повышенный уровень МДА наблюдался у 31 пациента (33,0%), сниженный К и П

соответственно – у 39 (41,5%) и у 26 (30,9%). Повышение в крови α -2-глобулинов выявлено у 5 из 63 больных (7,9%), γ -глобулинов – у 6 из 69 (8,7%). Увеличение экскреции оксипролина с мочой зарегистрировано у 13 из 69 человек (18,8%), фтора – у 6 из 114 (5,3%). Повышенное содержание АлТ наблюдалось у 7 из 65 пациентов (10,8%), АсТ – у 6 из 65 (9,2%) и ЩФ – у 5 из 57 (8,8%). Общий анализ крови, мочи, уровень сахара в крови и билирубина (общего и прямого) практически у всех обследованных лиц были в пределах нормы.

Сонографические изменения желчного пузыря, свидетельствующие о наличии хронического холецистита, были обнаружены у 43,8% больных, жирового гепатоза или хронического гепатита – у 26,3%, а также хронического панкреатита – у 19,3% пациентов.

При анализе рентгенограмм костей, изменения характерные для хронической профессиональной интоксикации фтором (ХПИФ) выявлены у 38 из 64 больных основной группы (59,4%). I рентгенологическая стадия остеоартроза имела место у 40 из 114 человек (35,1%) и II – у 19 (16,7%).

Сравнительный анализ состояния клинико-морфологической картины у обследованных больных. Данные исследования проведены между двумя группами пациентов: первой, которую составили рабочие ПКЗ, контактирующие с соединениями фтора (основная; 62 чел.), и второй – рабочие с других производств (сравнения; 52 чел.). Полученные результаты исследования показали отсутствие достоверных различий в частоте проявления клинических симптомов ХГ и ХГД, их визуальных признаков и выявленных гистологических изменений СОЖ и ДПК между больными выделенных когорт ($p > 0,1$). Статистически значимые различия отмечены лишь в морфометрических показателях. Так, степень выраженности атрофии (в баллах) была у рабочих производства криолита достоверно выше, чем у лиц группы сравнения, и соответственно составила в теле желудка – $1,48 \pm 0,08$ и $1,15 \pm 0,12$ балла ($p < 0,05$),

антральной части – $1,56 \pm 0,06$ и $1,24 \pm 0,08$ ($p < 0,001$), а также ДПК – $1,48 \pm 0,09$ и $1,13 \pm 0,12$ балла ($p < 0,02$). При сравнительной оценке активности патологического процесса достоверные различия выявлены лишь по антральному отделу желудка ($1,58 \pm 0,06$ балла – первая группа и $1,39 \pm 0,07$ балла – вторая; $p < 0,05$). При этом частота и степень контаминации СОЖ Нр в этих когортах больных практически не отличалась ($\chi^2 < 3,8$ и $p > 0,1$).

При сравнительном анализе данных морфологических исследований у пациентов, контактирующих с соединениями фтора, в зависимости от производственного стажа достоверные различия выявлены также лишь в степени активности и атрофии СОЖ и ДПК. Так, в первой подгруппе больных (стаж 10-15 лет) выраженность ХГ в антральном отделе желудка была $1,91 \pm 0,22$ балла, в третьей (стаж более 20 лет) – $1,34 \pm 0,11$ балла ($p < 0,02$), ХГД – соответственно $2,57 \pm 0,35$ и $1,71 \pm 0,14$ балла ($p < 0,05$). Степень же атрофии имела зеркально противоположную картину: в области антрума она составила – $1,11 \pm 0,26$ (стаж 10-15 лет) и $1,70 \pm 0,09$ балла (стаж более 20 лет; $p < 0,05$). Сходные данные в основной группе больных получены также в зависимости от наличия у них диагноза ХПИФ и отсутствия такового. Так, активность ХГ в антральном отделе соответственно была $1,34 \pm 0,09$ и $1,94 \pm 0,14$ балла ($p < 0,001$), ХГД – $1,65 \pm 0,13$ и $2,38 \pm 0,18$ балла ($p < 0,01$), атрофия – $1,70 \pm 0,08$ и $1,32 \pm 0,13$ балла ($p < 0,01$), а также $1,85 \pm 0,13$ и $1,18 \pm 0,22$ балла ($p < 0,02$).

Результаты исследования уровня ГИГ в крови показали, что средние значения показателей в обследованных когортах пациентов были практически равнозначными ($p > 0,1$). При анализе в зависимости от исходного состояния ГИГ выявлены существенные различия в сниженном содержании в крови секретина и панкреозимина, уровень которых был меньшим у больных первой группы (соответственно $0,272 \pm 0,033$ и

$1,08 \pm 0,10$ нг/мл), по сравнению со второй ($0,356 \pm 0,017$ и $1,39 \pm 0,09$ нг/мл; $p < 0,01$ и $0,02$).

При анализе уровней ГИГ в зависимости от производственного стажа в основной группе пациентов (в отличие от группы сравнения), зарегистрирована определенная их фазность (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ГИГ в крови у больных основной группы и группы сравнения в зависимости от производственного стажа

ГИГ	Подгруппы больных	Группы больных	
		основная (n= 45) $M \pm m$	сравнения (n= 45) $M \pm m$
Гастрин, пмоль/л	первая (10-15 лет)	$8,77 \pm 1,28$	$6,53 \pm 1,45$
	вторая (16-20 лет)	$7,41 \pm 1,20$	$5,48 \pm 0,76$
	третья (более 20 лет)	$5,52 \pm 0,49^*$	$5,70 \pm 1,01$
Секретин, нг/мл	первая (10-15 лет)	$0,631 \pm 0,069$	$0,579 \pm 0,077$
	вторая (16-20 лет)	$0,554 \pm 0,044$	$0,427 \pm 0,081$
	третья (более 20 лет)	$0,468 \pm 0,034^*$	$0,433 \pm 0,042$
Панкреозимин, нг/мл	первая (10-15 лет)	$4,24 \pm 0,38$	$3,17 \pm 0,48$
	вторая (16-20 лет)	$3,37 \pm 0,56$	$3,01 \pm 0,53$
	третья (более 20 лет)	$2,12 \pm 0,33^*$	$2,13 \pm 0,30$

Примечание: n – количество больных в подгруппах; * – достоверные различия между сравниваемыми величинами первой (стаж 10-15 лет) и третьей (стаж более 20 лет) подгрупп ($p < 0,05$).

У лиц, проработавших 10-15 лет, содержание гормонов было самым высоким, оно постепенно снижалось к 20 годам, достигая своего минимума у наиболее стажированных рабочих – более 20 лет ($p < 0,05$ - $0,001$).

Аналогичные данные получены при анализе уровня ГИГ у пациентов основной группы (табл. 2), в зависимости от наличия у них диагноза ХПИФ и отсутствия такового ($p < 0,05-0,01$).

Таблица 2

Показатели ГИГ в крови у больных основной группы в зависимости от наличия установленного диагноза ХПИФ

ГИГ	Уровень ГИГ в подгруппах больных	
	I n=18	II n=27
Гастрин, пмоль/л	$9,64 \pm 1,84^*$	$4,96 \pm 1,13$
Секретин, нг/мл	$0,734 \pm 0,052^*$	$0,396 \pm 0,046$
Панкреозимин, нг/мл	$4,02 \pm 0,47^*$	$2,29 \pm 0,30$

Примечание: n – количество больных в подгруппах; I – больные без диагноза ХПИФ, II – с установленным диагнозом ХПИФ; * – достоверные различия между сравниваемыми величинами ($p < 0,05$).

Углубленный анализ уровня ГИГ относительно лиц с контаминацией СОЖ Hp и различной активностью патологического процесса показал, что достоверные различия наблюдаются лишь у Hp-позитивных больных группы сравнения. Так, при активности ХГ 0-1 степени (СОЖ антравального отдела) уровень гастролина был $2,79 \pm 0,57$ пмоль/л, а при 2-3 – $12,28 \pm 2,49$ пмоль/л ($p < 0,01$). Несколько другая картина отмечена у Hp-негативных пациентов. В первой группе достоверно более высокое содержание гастролина в крови зарегистрировано, как у лиц с 0-1 степенью активности ($4,52 \pm 0,51$ пмоль/л), так и 2-3 ($9,45 \pm 0,58$ пмоль/л), по сравнению со второй ($2,71 \pm 0,62$ и $6,85 \pm 0,43$ пмоль/л; $p < 0,05$ и $0,01$).

При анализе уровня секрецина и панкреозимина в крови у обследованных когорт больных было установлено, что у Hp-позитивных лиц первой группы они были достоверно выше при ХГД 2-3 степени активности (соответственно – $0,731 \pm 0,090$ и $3,79 \pm 0,36$ нг/мл), по сравнению с таковыми во второй ($0,485 \pm 0,034$ и $1,74 \pm 0,37$ нг/мл; $p < 0,02$ и

0,01). В то же время у Hp-негативных пациентов каких-либо существенных различий не наблюдалось.

Оценка содержания ГИГ в крови в зависимости от степени атрофического процесса показала, что в обеих когортах пациентов наблюдаются практически однотипные сдвиги – при выраженной атрофии слизистой оболочки антального отдела желудка и ДПК (2-3 степень) отмечены достоверно низкие концентрации гормонов ($p < 0,05-0,01$), как у Hp-позитивных, так и Hp-негативных лиц (табл. 3).

Таблица 3

Показатели ГИГ в крови у больных основной группы и группы сравнения в зависимости от степени атрофии антального отдела желудка (для гастринина) и ДПК (для секретина и панкреозимина)

ГИГ	Степень атрофии	Группы больных	
		основная (n= 45) $M \pm m$	сравнения (n= 45) $M \pm m$
Гастрин, пмоль/л	0-1	<u>12,37±2,18</u> <u>7,17±1,43</u>	<u>10,69±2,21</u> <u>6,27±1,57</u>
	2-3	<u>2,13±0,33*</u> <u>3,03±0,64*</u>	<u>2,23±0,64*</u> <u>1,41±0,58*</u>
Секретин, нг/мл	0-1	<u>0,669±0,040</u> <u>0,550±0,034</u>	<u>0,562±0,043</u> <u>0,451±0,028</u>
	2-3	<u>0,437±0,078*</u> <u>0,323±0,055*</u>	<u>0,393±0,015*</u> <u>0,368±0,026*</u>
Панкреозимин, нг/мл	0-1	<u>3,88±0,31</u> <u>3,94±0,36</u>	<u>2,86±0,46</u> <u>2,89±0,25</u>
	2-3	<u>1,84±0,27*</u> <u>1,78±0,33*</u>	<u>1,27±0,17*</u> <u>1,75±0,42*</u>

Примечание: n – количество больных в подгруппах; в числителе уровень ГИГ у Hp-позитивных больных, в знаменателе – у Hp-негативных; * – достоверные различия ($p < 0,05$).

Результаты комплексной физиобальнеотерапии. Большинство больных основной группы (62 чел.) хорошо переносили лечение. Исключение составили три человека (4,8%), отмечавших неприятные ощущения в области электродов при проведении процедур электросна.

В первой подгруппе пациентов (34 чел.) после курса процедур, с использованием ОТ, достоверную динамику обратного развития имели боль в эпигастральной области ($\chi^2 > 4,8$; $p < 0,02$), изжога ($\chi^2 > 5,0$; $p < 0,01$), тошнота ($\chi^2 > 5,0$; $p < 0,02$), болезненность при пальпации подложечной ($\chi^2 > 4,1$; $p < 0,05$) и пилородуоденальной областей ($\chi^2 > 6,0$; $p < 0,01$), а также мышечное напряжение в эпигастрии ($\chi^2 > 5,2$; $p < 0,05$). Во второй подгруппе (28 чел.) после применения электро- и бальнеотерапии достоверную динамику регресса имели лишь боль в эпигастральной области ($\chi^2 > 4,6$; $p < 0,02$) и болезненность при пальпации подложечной области ($\chi^2 > 4,1$; $p < 0,05$).

Эндоскопическое исследование органов ГДС в динамике показало, что физиобальнеотерапия с использованием ОТ оказывает благоприятное влияние на визуальные признаки активность воспалительного процесса СОЖ (тело желудка и антрум) и ДПК ($\chi^2 > 4,1-5,6$; $p < 0,05-0,01$), а также заживление эрозий ($\chi^2 = 4,5$; $p < 0,02$). У пациентов второй подгруппы подобные сдвиги отмечены лишь в области тела желудка ($\chi^2 > 4,4$; $p < 0,05$).

Приведенные результаты комплексной физиобальнеотерапии с использованием ОТ подтверждаются также балльной оценкой динамики морфометрических показателей: снизилась степень активности воспалительного процесса с $1,43 \pm 0,12$ до $0,62 \pm 0,06$ балла в области тела желудка ($p < 0,001$), с $1,58 \pm 0,10$ до $0,61 \pm 0,10$ балла – антрума ($p < 0,001$) и с $1,94 \pm 0,14$ до $0,88 \pm 0,14$ балла – ДПК ($p < 0,01$). При этом наблюдалось уменьшение степени обсеменения СОЖ Нр: в области тела – с $1,50 \pm 0,12$ до $0,95 \pm 0,12$ балла ($p < 0,02$) и антрума – с $1,72 \pm 0,09$ до $0,79 \pm 0,05$ балла ($p < 0,001$). Во второй подгруппе пациентов зарегистрированы позитивные сдвиги лишь в степени активности ХГ в антравальной части желудка ($1,59 \pm 0,11$ балла – до лечения и $1,14 \pm 0,13$ – после; $p < 0,01$).

При анализе полученных результатов исследования выявлено, что физиобальнеотерапия с использованием ОТ оказывает благоприятное влияние на уровень ГИГ в крови, которое выражалось в достоверном снижение содержания гастрин в целом по группе с $6,95 \pm 0,96$ до $4,39 \pm 0,59$ пмоль/л ($p < 0,05$) и нормализации их исходно измененных показателей (снижение повышенных показателей гастрин – с $12,80 \pm 1,32$ до $5,63 \pm 1,09$ пмоль/л, $p < 0,01$; секретина – с $1,209 \pm 0,055$ до $0,651 \pm 0,192$ нг/мл, $p < 0,05$; панкреозимина – с $7,87 \pm 0,28$ до $4,75 \pm 0,62$ нг/мл, $p < 0,02$). Во второй подгруппе положительные сдвиги выявлены лишь у лиц с исходной гипергастринемией ($12,71 \pm 1,54$ пмоль/л – до лечения и $7,91 \pm 1,69$ – после пмоль/л; $p < 0,05$).

После курса процедур ОТ на фоне электро- и бальнеопроцедур выявлены также достоверное снижение в крови в целом по подгруппе уровня МДА с $3,35 \pm 0,28$ до $2,12 \pm 0,47$ мкмоль/л ($p < 0,05$) и повышение сниженной активности К и П соответственно с $0,26 \pm 0,02$ до $0,47 \pm 0,04$ ед. опт. пл. ($p < 0,01$) и с $2,67 \pm 0,18$ до $3,69 \pm 0,39$ мкмоль/мин/л ($p < 0,05$). Во второй когорте больных наблюдалось лишь снижение исходно высоких показателей МДА с $5,87 \pm 0,48$ до $4,22 \pm 0,50$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Исследование оксипролина показало статистически значимое уменьшение его экскреции с мочой после проведенного лечения с использованием ОТ, как в целом по всей подгруппе с $219,4 \pm 15,9$ до $165,7 \pm 19,5$ мкм/сут ($p < 0,05$), так и у лиц с гипероксипролинурии с $328,7 \pm 5,2$ до $235,4 \pm 24,8$ мкм/сут ($p < 0,01$). Во второй когорте пациентов зарегистрированы положительные сдвиги лишь при его исходно высоких показателях – с $336,3 \pm 4,4$ до $298,1 \pm 15,2$ мкм/сут ($p < 0,02$).

Бальная оценка эффективности лечения показала, что ОТ на фоне физиобальнеопроцедур оказывает отчетливый непосредственный благоприятный эффект: при поступлении суммарно (по 11 клинико-

морфологическим показателям) был зарегистрирован 531 балл, после – 190 баллов (положительные результаты составили 64,2%). Во второй подгруппе данные показатели соответственно были – 431 и 265 баллов, эффективность лечения – 38,5% ($\chi^2 = 4,2$; $p < 0,01$).

Данные катамнеза свидетельствуют о благоприятном течении патологии ГДС на протяжении первого полугодия после курса процедур у пациентов основной подгруппы. Так, число рецидивов за 6 месяцев снизилось с $0,90 \pm 0,16$ до $0,47 \pm 0,12$ сл. ($p < 0,05$) и их продолжительность – с $10,4 \pm 2,1$ до $4,0 \pm 1,5$ дн. ($p < 0,02$). Количество пациентов с обострениями уменьшилось с 35,3% до 8,8% ($\chi^2 = 4,5$; $p < 0,01$). Продолжительность ремиссии заболевания увеличилась с $1,7 \pm 0,3$ до $3,2 \pm 0,2$ мес. ($p < 0,01$). Во второй подгруппе пациентов каких-либо позитивных сдвигов изученных показателей не выявлено ($\chi^2 = 0,15-0,2$; $p > 0,1$).

Следует отметить, что через год результаты катамнестического исследования в обеих подгруппах больных практически сравнялись и не имели статистически значимых различий ($p > 0,1$), как между собой, так и с исходными показателями (при госпитализации в ЕМНЦ).

Данные морфологических исследований, проведенных через 6 и 12 месяцев, свидетельствуют о постепенном нарастании активности ХГ и ХГД за 1 полугодие: с $0,62 \pm 0,06$ до $0,86 \pm 0,12$ балла (тело желудка) с $0,61 \pm 0,10$ до $0,88 \pm 0,13$ балла (центральный отдел) и с $0,88 \pm 0,14$ до $1,29 \pm 0,15$ балла (ДПК), которое к году достигало достоверных различий соответственно – $1,25 \pm 0,12$, $1,27 \pm 0,11$ и $1,59 \pm 0,14$ балла ($p < 0,05-0,01$). Аналогичные результаты получены и относительно степени контаминации СОЖ Нр: через 6 месяцев ее уровень повысился с $0,95 \pm 0,12$ до $1,00 \pm 0,07$ балла, через 12 месяцев – до $1,35 \pm 0,13$ балла (тело желудка; $p < 0,05$), а также с $0,79 \pm 0,05$ до $0,93 \pm 0,12$ балла и до $1,27 \pm 0,11$ балла (центральный отдел; $p < 0,02$). Во второй подгруппе больных данные показатели на протяжении года находились практически без сдвигов ($p > 0,1$).

ВЫВОДЫ

1. По данным периодических медицинских осмотров персонала ПКЗ патология ГДС регистрируется в 41,3% случаев и преимущественно представлена ХГ – 19,0%, ХГД – 12,8% и ЯБДПК – 6,7%. Частота ее выявления практически одинаковая ($\chi^2 = 1,9$; $p > 0,1$), как у рабочих основных специальностей (45,1%), так и остального персонала (39,1%); как в целом по всей группе заболеваний, так и отдельным ее нозологиям ($\chi^2 = 0,02-3,5$; $p > 0,1$).

2. Углубленное медицинское обследование, проведенное в условиях ЕМНЦ, показало отсутствие достоверных различий в частоте проявления клинических симптомов ХГ и ХГД, их визуальных признаков и выявленных гистологических изменений СОЖ и ДПК, в том числе контаминации СОЖ Нр, между больными основной группы и группы сравнения. Статистически значимые различия у данных контингентов пациентов зарегистрированы лишь в морфометрических показателях – степени выраженности атрофического процесса СОЖ (тело желудка и антальный отдел) и ДПК, а также активности ХГ в антруме ($p < 0,05-0,001$).

3. У больных основной группы со стажем работы более 20 лет, а также у лиц, имеющих диагноз профессионального заболевания (ХПИФ), преобладают атрофические процессы СОЖ и ДПК, в то время как у пациентов с производственным стажем 10-15 лет – признаки активности антального ХГ и ХГД ($p < 0,05-0,02$).

4. Доказано наличие обратно пропорциональной связи инкреции ГИГ в кровь со стажем работы на производстве криолита и степенью атрофического процесса СОЖ и ДПК – чем больше стаж (или установлен диагноз профессионального заболевания – ХПИФ), тем выраженнее атрофический процесс (2-3 степень), и тем ниже уровень ГИГ.

5. Доказано благоприятное влияние комплексной физиобальнеотерапии с использованием ОТ на клинические, визуальные проявления патологии ГДС, процессы репарации, активность воспаления СОЖ и ДПК, а также эрадикации Нр ($p < 0,05-0,001$). При этом выявлен нормализующий эффект лечения на содержание ГИГ (особенно гастрин), реакции ПОЛ (снижение уровня пероксидации липидов и повышение – антиоксидантной защиты) в крови, а также экскрецию оксипролина с мочой ($p < 0,05-0,01$). Эффективность физиобальнеотерапии с использованием ОТ (в балльной оценке), составила 64,2%, в подгруппе сравнения – 38,5% ($\chi^2 = 4,2$; $p < 0,01$).

6. Выявлен отчетливый эффект вторичной профилактики проводимого лечения в течение первого полугодия, который проявлялся в достоверном ($p < 0,05-0,01$) снижении числа рецидивов ХГ и ХГД, их продолжительности, обращаемости больных за медицинской помощью и

увеличении сроков ремиссии заболевания в 1,8 раза. По истечению года происходит нивелирование достигнутых результатов до состояния, практически не отличающегося от исходного.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ОТ используют в виде внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора (2,5 мг/л O_3) еж tempere, по 200 мл, ежедневно. Продолжительность лечения – 2 недели.

Процедуры электросна назначают с частотой импульсного прямоугольного тока 10 Гц, силой тока – до ощущения приятной вибрации (4-8 мА), продолжительностью 30-60 минут, ежедневно, 10 на курс.

Хлоридно-натриевые йодобромные ванны применяют по общепринятой методике – температуры 36-37⁰ С, продолжительностью 15 минут, на курс 10-12 процедур, через день.

Показания: ХГ и ХДГ, в том числе ассоциированный с Нр, в стадии обострения, затухающего обострения и неполной ремиссии; в том числе у пациентов, контактирующих с соединениями фтора, и диагнозом ХПИФ.

Противопоказания: Общие для физиобальнеотерапии. Частные для ОТ (ранний период после различных кровотечений; геморрагический инсульт; гипертриеоз; склонность к судорогам; тромбоцитопения; снижение свертываемости крови; аллергия на озон).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Технологии восстановительного лечения при экологически отягощенной патологии / А.П. Гребенщиков, А.А. Федоров, А.С. Громов, А.С. Скорик // Новые технологии восстановительной медицины и курортологии (физиотерапия, реабилитация, спортивная медицина): Материалы X Международного симпозиума, 1-8 октября 2005 г. – Турция, Анталья-Москва, 2005. – С. 60-62.

2. Состояние гастродуоденальной системы у рабочих производства криолита / А.С. Громов // Гигиеническая безопасность и здоровье населения в промышленных регионах России: Материалы Всероссийской научно-практической конференции / Под редакцией ак. РАМН, профессора Г.Г. Онищенко, ак. РАМН, профессора А.И. Потапова. – Екатеринбург, 2006. – С. 92-94.

3. Обмен гастроинтестинальных гормонов у рабочих, контактирующих с соединениями фтора / А.А. Федоров, Т.В. Бушуева, А.С. Громов // Гигиеническая безопасность и здоровье населения в промышленных регионах России: Материалы Всероссийской научно-практической конференции / Под редакцией ак. РАМН, профессора Г.Г. Онищенко, ак. РАМН, профессора А.И. Потапова. – Екатеринбург, 2006. – С. 170-171.

4. Озонотерапия при гастродуodenальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / А.А. Федоров, А.С. Громов, С.В. Сапроненок, В.Ю. Курочкин, З.М. Жернакова // Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2006. – № 6. – С. 34-37.

5. Озонотерапия гастродуodenальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, у рабочих, контактирующих с соединениями фтора / А.С. Громов // Бальнеогрязевые и физические факторы в курортной медицине: Материалы Межрегиональной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты бальнео-физиотерапии», посвященной 180-летию ЗАО «Курорт Ключи», 7-8 декабря 2006 г., Ключи. – Ключи-Пермь, 2006. – С. 35-39.

6. Состояние гастродуodenальной системы и уровень гастроинтестинальных гормонов у рабочих, контактирующих с соединениями фтора / А.А. Федоров, А.С. Громов // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 3. – С. 31-34.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АлТ – аланинаминотрансфераза
 АсТ – аспартатаминотрансфераза
 ВАШ – визуально-аналоговая шкала
 ГИГ – гастроинтестинальные гормоны
 ГДС – гастродуodenальная система
 ГОУ ВПО – Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
 ДПК – двенадцатиперстная кишка
 дн. – дни
 ЕМНЦ – «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора
 К – катализ
 МДА – малоновый днальдегид
 ОТ – озонотерапия
 П – пероксидаза
 ПКЗ – Полевской крнолитовый завод
 ПОЛ – перекисное окисление липидов
 СОЖ – слизистая оболочка желудка
 УГМА – Уральская государственная медицинская академия
 ФГДС – фиброгастродуodenоскопия
 ФГУН – Федеральное государственное учреждение науки
 ХГ – хронический гастрит
 ХГД – хронический гастродуodenит
 ХПИФ – хроническая профессиональная интоксикация фтором
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
 Нр – *Helicobacter pylori*
 п – количество больных
 рН – отрицательный lg концентрации Н⁺ в исследуемой среде
 χ^2 – критерий Пирсона

ГРОМОВ
АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ
У ЛИЦ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С НЕОРГАНИЧЕСКИМИ
СОЕДИНЕНИЯМИ ФТОРА

14.00.05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии ГОУ ВПО
УГМА Росздрава от 18.01.2008 г.

Подписано в печать 29.02.2008. Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ 97.

Размножено в готового оригинал-макета в типографии
«Уральский центр академического обслуживания».
620219, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 91