

На правах рукописи

Л А П Т Е В

Алексей Андриянович

**ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ:
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДИСБАЛАНСА ПОЛОВЫХ
ГОРМОНОВ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
ИГЛОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ**

14.00.05 - внутренние болезни

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2007

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Шардина Любовь Андреевна

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Гойденко Василий Сергеевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Шапошник Игорь Иосифович

доктор медицинских наук, профессор
Гуляев Виктор Юрьевич

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 31 мая 2007 г. в 10 час. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.102.02 при государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 3, с авторефератом – на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан 27 апреля 2007 г.
Ученый секретарь Совета,
доктор медицинских наук, профессор

Е.Д.Рожественская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Революция в понимании вопросов этиологии и патогенеза пептической язвы, совершенная более 20 лет назад открытием Warren J.R. и Marshall B.J. роли микроба *Helicobacter pylori*, не стала веским основанием для отказа от положения о том, что язвенная болезнь (ЯБ) желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), будучи одной из распространенных «болезней цивилизации», является мультифакториальной патологией. Если говорить об общих негативных явлениях, наблюдаемых в настоящее время в контингентах больных ЯБ, то, по данным ряда авторов, у пациентов за последние полтора-два десятилетия возросло число рецидивов заболевания (до двух-трех раз в году), а также осложнений – рефлюксного синдрома, желудочно-кишечных кровотечений и др. [Аскерханов Р.Г., Загиров У.З., 1998; Клемашев Е.С., 2000].

Соотношение мужчин и женщин при ЯБДПК колеблется от 2:1 до 4:1 [Лазебник Л.Б. и соавт., 2003]. Выраженный половой диморфизм ЯБДПК с высокой частотой встречаемости у мужчин в возрасте после 20 лет и заметным снижением к 40 годам при параллельном нарастании в этом же возрастном периоде уровня заболеваемости у женщин может указывать на несомненное участие в ее генезе гормонального звена репродуктивной системы [Праздников Э.Н., 1992; Шардин С.А. и соавт., 1998; L'Hermite, 1991; Singer A.J., Brand U., 1991]. Однако гендерному аспекту развития ЯБ и связям дисбаланса половых гормонов (или так называемых *сексогонов*) с реакциями со стороны гастродуоденального комплекса исследователями внимания уделяется недостаточно.

Несмотря на успехи современной медицинской науки, вооружившей врачей новейшими антиульцерогенными средствами, вопросы полного исцеления больных ЯБДПК или хотя бы укорочения у них сроков заживления язвы и удлинения ремиссий остаются открытыми, а хирургическая активность врачей в связи с появляющимися осложнениями болезни продолжает нарастать [Наумов В.Ф., 1999; Клемашев Е.С., 2000;]. Казалось бы, уместное в данной

ситуации воплощение в жизнь идеи использования половых стероидов для лечения пациентов с ЯБ, высказанной ровно полвека назад [Шевлягина М.И., 1957], до сих пор не находит сторонников из-за риска побочных эффектов и осложнений гормонотерапии.

Между тем постулировано, что в лечении пациентов с любой патологией наилучших результатов можно добиться при условии проведения комплексной терапии, воздействующей на многие звенья цепи развития заболевания [Маев И.В. и соавт., 2001; Яковенко Э.П. и соавт., 2006]. Комбинированное лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, помимо лекарственных средств, из числа преформированных физических факторов нередко включает иглорефлексотерапию (ИРТ). Однако эффективность акупунктуры у пациентов с ЯБДПК клиницистами тоже оценивается неоднозначно, что можно связать с отсутствием в настоящее время методики дифференцированного применения ИРТ при ЯБДПК у мужчин и женщин с учетом особенностей состояния гормонального звена их репродуктивной системы.

Несмотря на это, вопросы укорочения сроков заживления язвы и удлинения ремиссий остается открытым. В сложившейся ситуации как усовершенствование существующего традиционного комплекса противоязвенных лечебных средств и альтернатива гормональному корригирующему лечению может рассматриваться *сексоген-дифференцированная* иглорефлексотерапия (СДИРТ), то есть применение акупунктуры у мужчин и женщин с учетом наличия нарушений баланса половых стероидов.

В контексте изложенного, выявление сопряженности показателей функционального состояния системы «гипоталамус-гипофиз-гонады» и клинико-параклинических расстройств гастро-дуоденального отдела пищеварительного тракта у мужчин и женщин молодого и среднего возраста, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, и разработка на этой основе дифференцированного применения иглорефлексотерапии в комплексе стандартных противоязвенных лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий можно считать актуальными.

Цель и задачи исследования

Цель – оценить патогенетическую роль дисбаланса половых гормонов в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у мужчин и женщин молодого и среднего возраста и на основе полученных данных разработать метод дифференцированного применения иглорефлексотерапии в комплексе стандартных лечебных и реабилитационных мероприятий.

В контексте сформулированной цели решались следующие **задачи**:

1. В группах мужчин и женщин молодого и среднего возраста, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, изучить:

а) состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью лабораторных (оценка степени ее обсемененности микробом *Helicobacter pylori* и определение титра антител к нему) и инструментальных (фиброэзофагогастродуоденоскопия) методов диагностики;

б) функциональное состояние репродуктивной системы, прежде всего её гормонального звена (половые и гонадотропные гормоны);

в) состояние вегетативного гомеостаза;

2. Установить наличие и степень тесноты ассоциативных и корреляционных связей гормональных параметров с результатами клинического и параклинических методов обследования мужчин и женщин с ЯБДПК;

3. Усовершенствовать существующие методы иглорефлексотерапии при язвенной болезни путем разработки методики ее дифференцированного применения с учетом разных клинико-патогенетических вариантов нарушения баланса половых стероидов (сексогонов);

4. Оценить эффективность применения методики сексогонодифференцированной иглорефлексотерапии у пациентов с ЯБДПК.

Научная новизна

На основании результатов комплексного исследования функционального состояния гастро-дуоденального отдела пищеварительного тракта и гормонального звена репродуктивной системы, впервые проведенного у мужчин и женщин молодого и среднего возраста с дуоденальной пептической язвой на фоне

различных клинико-патогенетических вариантов андрологической и гинекологической патологии, оценено значение изменений концентрации половых гормонов плазмы крови в патогенезе и клинике язвенной болезни.

Разработана концепция механизма реализации ульцерогенного эффекта дисбаланса половых гормонов, на основании которой выделены функциональная гонадо-гастроуденальная система и гонадопривная форма ЯБДПК. Научно обоснована целесообразность сексоген-дифференцированного применения иглорефлексотерапии в комплексе со стандартным эрадикационным лечением больных ЯБДПК, имеющих нарушения баланса половых гормонов.

Результаты проведенного исследования можно рассматривать как вклад в развитие иглорефлексотерапии и *эндокринологического* направления в учении о язвенной болезни.

Практическая значимость

Разработанная методика дифференцированного применения ИРТ у мужчин и женщин с ЯБДПК в зависимости от характера нарушений функционального состояния репродуктивной системы по своей эффективности существенно выше, чем у больных, получавших сеансы традиционной иглорефлексотерапии или только стандартное эрадикационное лечение. Для специалистов она легка в выполнении и не имеет осложнений.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Репродуктивная система у мужчин и женщин, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, характеризуется сдвигами баланса половых гормонов в сторону гиперандрогении и гипоестрогении.
2. Степень тяжести язвенного процесса клинически и морфологически коррелирует с выраженностью нарушений баланса половых гормонов.
3. Дифференцированное воздействие с помощью ИРТ на биологически активные точки, ответственные за специфические функции мужского и женского организма, способствует сокращению продолжительности болевого периода, сроков заживления язвенного дефекта, пролонгированию ремиссий и оптимизации результатов реабилитационных мероприятий у мужчин и женщин с ЯБДПК.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на проблемных комиссиях Московской академии последипломного обучения (1999) и Уральской государственной медицинской академии (2000, 2003 г.г.), итоговых сессиях Научного общества молодых ученых и студентов УГМА (2001, 2002, 2003 г.г.), научно-практических конференциях врачей МСЧ Уральского электрохимического комбината (1999, 2000, 2003, 2004 г.г.), заседаниях Свердловских областных научных обществ физиотерапевтов (2007 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу физиотерапевтического, гастроэнтерологического и гинекологического отделений МСЧ УЭХК. Получены два патента на изобретения и одна приоритетная справка:

1. Способ лечения болевых синдромов позвоночника в остром периоде язвенной болезни методом фармакопунктуры в течение одного дня (Патент на изобретение № 2273468; зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10.04.2006).

2. Способ лечения табачной зависимости (Патент на изобретение № 2273469; зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10.04.2006).

3. Справка о приоритете на способ лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у женщин; регистрационный номер 2004122731 от 23.07.2004.

Публикации по теме диссертации

Опубликовано 13 работ, из них 2 – в центральной печати.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, построена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Указатель литературы содержит 248 наименований работ, в том числе 172 отечественных авторов и 76 - иностранных. Диссертация включает 34 таблицы и 4 схемы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных и методы исследования

Объектом исследования в работе стали 170 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 55 лет. *Основная группа* сформирована методом случайной выборки из 110 больных - 61 мужчины (средний возраст $38,35 \pm 4,12$ года) и 49 женщин (средний возраст $42,27 \pm 5,33$ года). Длительность заболевания у мужчин составила $11,35 \pm 1,86$ года (колебания от одного года до 30 лет), у женщин – $6,84 \pm 1,47$ года (колебания от двух до 16 лет). В *контрольную группу* вошли клинически здоровые 30 мужчин и 30 женщин, находящихся в возрасте, сопоставимом с таковым у лиц основной группы.

Диагностика язвенной болезни, помимо учета характера абдоминального болевого и диспептического синдромов, основывалась на данных эндоскопического исследования желудка и двенадцатиперстной кишки и морфологического исследования гастро-дуоденобиоптата, а также результатах выявления микроба *Helicobacter pylori* с помощью гистологического и цитологического исследования и метода иммуноферментного анализа.

В результате проведения фиброэзофагогастродуоденоскопии на слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки в группе мужчин по одной язве обнаружено у 46 человек, по 2 язвы – у 14 чел., три язвы - у 1 чел.; в группе женщин по одной язве найдено у 36 чел., по две – у 12 чел., три – у одного человека. ЯБДПК у всех пациентов была ассоциирована с микробом *Helicobacter pylori*.

Дизайн исследования

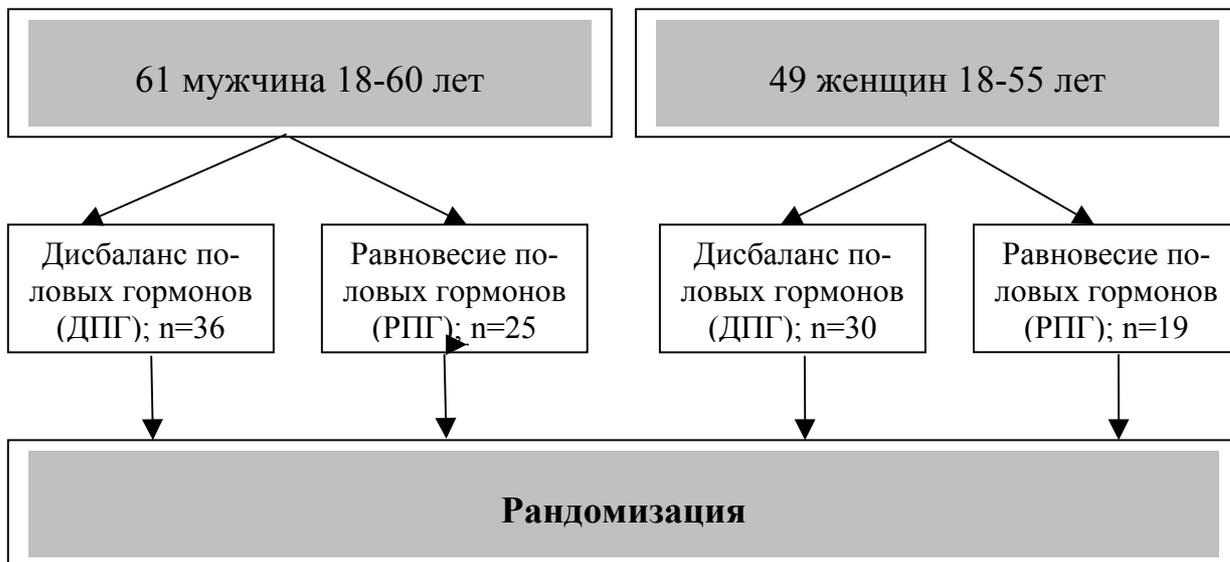
В ходе выполнения работы условно выделены два этапа (см. схему).

Первый этап работы заключался в клинической и лабораторной оценке состояния баланса половых гормонов у 110 больных (61 мужчина и 49 женщин) молодого и среднего возраста, страдающих верифицированной ЯБДПК и установлении у них статистических связей между показателями гормонального звена репродуктивной системы, с одной стороны, и морфо-функционального состояния гастродуоденального комплекса – с другой.

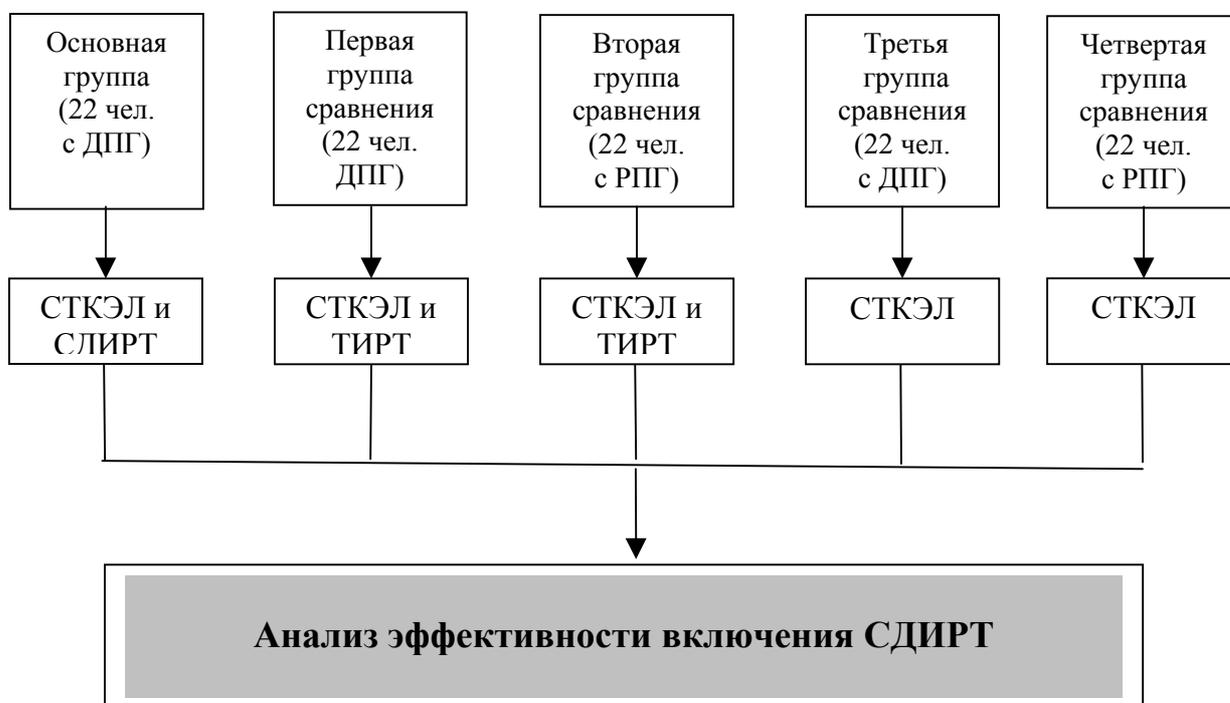
Второй этап охватывает обоснование разработанной нами сексоген-диффе-

Схема. Этапы выполнения диссертационного исследования

Первый этап. Исследование у 110 больных ЯБДПК состояния баланса половых гормонов и сопряженности показателей сексогонов с клинико-инструментальными параметрами болезни



Второй этап. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности включения СДИРТ в СТКЭЛ



ренцированной иглорефлексотерапии (СДИРТ) и результаты открытого рандомизированного исследования эффективности включения в стандартное трехкомпо-

нентное эрадикационное лечение (СТКЭЛ) пациентов с верифицированной ЯБДПК.

По принципу «случай–контроль» с учетом пола, возраста и количества дуоденальных язв больные были распределены на 5 групп – основную и 4 группы сравнения. В *основную группу* вошли 12 мужчин и 10 женщин, имеющих дисбаланс половых гормонов (ДПГ), заключающийся в избытке андрогенов и недостатке эстрогенов. Больные *первой группы сравнения* (12 мужчин и 10 женщин) также характеризовались ДПГ, *второй группы* (12 мужчин и 10 женщин) – равновесием половых гормонов (РПГ), *третьей группы* (12 мужчин и 10 женщин) – наличием ДПГ, а *четвертой группы* (13 мужчин и 9 женщин) – РПГ.

Больные всех пяти групп получали СТКЭЛ, включавшее метронидазол по 500 мг два раза в день, амоксициллин по 500 мг четыре раза в день и препарат оцид (или омепразол) по 1 капсуле (20 мг) 2 раза в день после еды в течение 7 дней. Затем больные получали только оцид (или омепразол) в дозе 40 мг/сут., а после полного рубцевания язвы – в поддерживающей дозе (20 мг/сут.) на протяжении еще 7 дней. Продолжительность СТКЭЛ колебалась от 4 до 6 недель.

В основной группе больных, имеющих признаки ДПГ, в комплексе со СТКЭЛ применялась СДИРТ. В первой (с ДПГ) и второй (с РПГ) группах сравнения использовалась традиционная ИРТ (ТИРТ), а в третьей (с ДПГ) и четвертой (с РПГ) группах сравнения ИРТ вообще не применялась. Акупунктура осуществлялась с первого дня СТКЭЛ. Продолжительность одного курса ИРТ составляла 10 дней. Курсы повторялись до 2-3 раз с интервалом в один месяц.

В ходе исследования во всех группах оценивались динамика клинических проявлений, сроки рубцевания язв по результатам ФЭГДС через 2 и 3 недели от начала лечения, эффективность эрадикации *Helicobacter pylori*, частота развития осложнений, а также сроки наступления ремиссии и ее продолжительность.

Методы исследования и системного анализа

Клинические методы

1. Стандартизованная карта, в которой фиксировались результаты расспроса, клинического осмотра и лабораторно-инструментальных исследований;

2. Клиническая оценка баланса половых гормонов у мужчин и женщин проводилась с помощью квантификационных шкал (Шардин С.А., 1994);

3. Оценка состояния вегетативного гомеостаза с помощью показателей индекса Кердо и минутного объема крови (Вейн А.М. и соавт., 1981).

4. Все пациенты и пациентки осматривались и обследовались соответственно урологом и гинекологом, по показаниям назначались консультации эндокринолога, невролога, психотерапевта и других специалистов.

Лабораторные методы

1. *Клинические* исследования (общие анализы крови и мочи)

2. *Биохимические* исследования: билирубин, общий белок сыворотки и данные электрофореграмм, аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, сахар (проведены у всех больных) и другие осуществлялись на биохимическом анализаторе “Express” (Англия) с применением реактивов фирмы “Bayer” (Англия).

3. Для обнаружения микробов *Helicobacter pylori* в биопсийных препаратах использовались гистологический метод с окрашиванием по Гимзе и Граму.

4. Определение уровня антител к микроорганизму *Helicobacter pylori* с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием реактива “H.Pylori” фирмы “Rosh”(Швейцария).

5. Исследование уровня фоллитропина, лютропина и половых (тестостерон, эстрадиол, прогестерон) гормонов в плазме крови методом иммуноферментного анализа на анализаторе “Cobos-cog” (Швейцария) с использованием реактивов фирмы “Rosh” (Швейцария).

Инструментальные методы

1. Эзофагогастродуоденоскопия осуществлялась посредством фиброэзофагогастродуоденоскопа XR-20 японской фирмы “Olympus”.

2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости осуществлялось на аппарате «Karis plus» фирмы ESAOTE (Италия).

Методы статистической обработки полученных результатов

Математическое обеспечение исследования осуществлялось в соответствии со стандартными методиками [Гланц С, 1999] с использованием параметри-

ческих (однофакторный дисперсионный анализ и его производное - t-критерий Стьюдента) и непараметрических (для сравнения нескольких групп - критерий Крускала-Уоллиса) методов. Вероятность ошибки цифровых данных закладывалась в пределах 5%, что отвечает стандартам, принятым для медико-биологических исследований. Для поиска корреляционной зависимости применялись математические методы с вычислением коэффициентов ранговой корреляции Спирмана (r – коэффициент корреляции), а также метод множественной регрессии, определяющий интенсивность, с которой каждая независимая переменная линейно взаимосвязана с зависимой при учете влияния других переменных (p – достигнутый уровень значимости, β – оценка коэффициента регрессии). Уровень значимости различий был принят равным $p < 0,05$. Статистическая обработка материалов проводилась на базе пакета компьютерных программ «Statistica», версия 6.0 в среде Microsoft Excel - 97.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап исследования

Как свидетельствуют материалы таблицы 1, в контингенте больных ЯБДПК чаще встречаются лица мужского пола, причем это преобладание, наиболее выраженное в молодом возрасте, с годами нивелируется и после 40 лет лидерство прочно захватывают женщины. Распределение больных с учетом первой и второй фаз онтогенетического периода зрелости показывает, что подавляющее большинство обследованных пациентов – 76 (69,09 %) из 110 - находится во второй половине данного онтогенетического периода, то есть в возрасте 36-60 (мужчины) и 36-55 (женщины) лет, в котором у индивидуумов, как правило, обнаруживаются нарушения баланса половых гормонов.

Заметим, что если в первой фазе периода зрелости (18-35 лет) соотношение мужчин и женщин составляет 4,66, то во второй фазе (36-60 лет) женщины догоняют мужчин и даже берут «реванш», доводя это соотношение до 0,58.

Распределение пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от фаз периода зрелости, возраста и пола

Фазы периода зрелости и возраст больных		Больные ЯБДПК				Соотношение мужчин и женщин (в %)	P ₂₋₄
		Мужчины (n=61)		Женщины (n=49)			
		абс.	%	абс.	%		
		1	2	3	4		
Первая фаза	до 20 лет	5	8,20	0	0,00	8,20	0,05
	21-25 лет	3	4,92	2	4,08	1,21	снз
	26-30 лет	9	14,75	3	6,12	2,41	снз
	31-35 лет	13	21,31	3	6,12	3,48	0,05
	Всего:	30	49,18	8	16,32	3,01	0,01
Вторая фаза	36-40 лет	11	18,03	8	16,33	1,10	снз
	41-45 лет	7	11,47	14	28,57	0,40	0,05
	46-50 лет	7	11,47	12	24,49	0,47	0,05
	51-55 лет	6	9,84	7	14,29	0,69	снз
	Всего:	31	50,82	41	83,68	0,58	0,001
Итого:		61	100,0	49 (42)	100,0	1,21	снз

* **Примечание:** здесь и далее «снз» - статистически незначимо

Известно, что ЯБДПК – мультифакториальное заболевание, в генезе которой важную роль играет наследственный фактор. Результаты нашего исследования показали, что наследственность, отягощенная ЯБ, в большей степени свойственна лицам мужского (в 86,88 %), а не женского (в 63,27 %) пола. При этом максимум дебютов ЯБДПК в группе мужчин приходится на $23,47 \pm 5,84$ лет, а в группе женщин - на $37,54 \pm 4,97$ лет. Как видим, возрастной пик реализации наследственно детерминированного «ульцерогенного риска» у мужчин опережает таковой у женщин в среднем на 14 лет ($p < 0,05$).

В ходе исследования установлено, что у 44 (72,13 %) мужчин и 49 (100 %) женщин имеется фоновая патологии репродуктивной системы (ПРС). При этом в структуре ПРС на лидирующих позициях у мужчин находятся хронический простатит (34,43 %) и эректильная дисфункция (26,23 %), а у женщин – хронический аднексит (34,69 %) и поликистоз яичников (24,49 %). Из таблицы 2 видно, что из 44 мужчин, имевших фоновую ПРС, у 33 (75,0 %) ЯБДПК чаще всего дебютировала до развития заболеваний половой сферы, но у 32 (65,31 %) женщин обнаруживалась на фоне уже клинически проявившей себя ПРС или совпала с её началом (в 16,32 % случаев). Иными словами, если у мужчин сопутствующая ПРС может рассматриваться в первую очередь как фактор, *усугубляющий* течение ЯБДПК, то у женщин – прежде всего как фактор, *вызывающий* болезнь.

Таблица 2

Хронология возникновения ЯБДПК по отношению к патологии репродуктивной системы у мужчин и женщин

Динамика возникновения ЯБДПК по отношению к патологии репродуктивной системы		Группы больных ЯБДПК	
		Мужчины (n=44)	Женщины (n=49)
1	ЯБДПК возникла до развития патологии репродуктивной системы	33 (75,00%)	9 (18,37%)
2	ЯБДПК возникла одновременно с патологией репродуктивной системы	5 (11,36%)	8 (16,32%)
3	ЯБДПК возникла после развития патологии репродуктивной системы	6 (13,64%)	32 (65,31%)
p ₁₋₂		0,001	снз
p ₁₋₃		0,001	0,001
p ₂₋₃		снз	0,001

Данные анамнеза и результаты общего осмотра пациентов с ЯБДПК позволили установить наличие разнообразных признаков нарушения баланса половых гормонов (БПГ). В соответствии с критериями, лежащими в основе клинической (фенотипической) оценки БПГ, у 57 (93,44 %) мужчин с ЯБДПК был диагностирован паритетный (гормональное равновесие) вариант и у четырех (6,56 %) –

гипоандрогенный вариант БПГ. В группе женщин в ходе фенотипирования вариантов БПГ у 18 (36,74 %) пациенток клинически определен паритетный, у 17 (34,69 %) – гиперандрогенный и у 14 (28,57 %) – гипоестрогенный варианты.

Картина результатов лабораторной оценки гормонального профиля больных ЯБДПК представлена на таблице 3.

Таблица 3

**Показатели половых и гонадотропных гормонов (M± m)
у больных с обострением ЯБДПК и здоровых лиц**

Группы обследованных лиц	Показатели гормонов					
	Т, ng/ml	Э, pg/ml	П, ng/ml	Э/Т, о. е.	ЛТ, мМЕ/мл	ФТ, мМЕ/мл
1. Мужчины с ЯБДПК (n=61)	8,33 ±0,31	8,65 ±0,46	0,38 ±0,01	1,01 ±0,08	6,00 ±0,24	8,46 ±0,28
2. Здоровые мужчины (n=30)	5,70 ±0,52	12,55 ±0,83	0,35 ±0,03	2,18 ±0,12	5,20 ±0,43	6,87 ±0,46
3. Женщины с ЯБДПК (n=49)	0,39 ±0,05	38,27 ±3,41	4,45 ±0,21	97,9 ±13,6	12,93 ±1,94	43,71 ±8,19
4. Здоровые женщины (n=30)	0,23 ±0,04	49,25 ±2,83	11,18 ±0,76	208,5 ± 32,6	9,67 ±1,85	10,80 ±2,82
p 1-2	0,001	0,001	снз	0,01	снз	0,01
p 3-4	0,05	0,05	0,001	0,001	снз	0,01

Группа **пациентов** характеризуется статистически значимо повышенным уровнем тестостерона и фоллитропина и сниженным уровнем эстрадиола по сравнению со здоровыми мужчинами. Гормональному профилю **пациенток** свойственны дефицит выработки яичниками женских половых стероидов (эстрадиола и прогестерона) и профицит тестостерона на фоне измененной секреции гипофизом гонадотропинов (ЛТ и ФТ).

В целом результаты клинко-лабораторного тестирования уровня половых гормонов у мужчин и женщин, страдающих ЯБДПК, позволили выделить 2 варианта эстроген-андрогенового баланса: **первый** - без нарушений стероидного равновесия, наблюдающийся у 25 (40,98 %) мужчин и 19 (38,78 %) женщин, и

второй - с отклонением баланса сексогонов в сторону гиперандрогении и гипострогении, имеющий место у 36 (59,02 %) мужчин и 30 (61,22 %) женщин.

Исходя из изложенного, у мужчин и женщин с ЯБДПК нами проведен анализ полученных данных с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмана, результаты которого помещены в таблице 4.

Таблица 4

Парные корреляционные связи (r) между гормональными и некоторыми клинико-параклиническими показателями у мужчин и женщин с ЯБДПК (по методу Спирмана)

Переменные	Гормональные показатели					
	мужчины (n=61)			женщины (n=49)		
	Т, ng/ml	Э, pg/ml	Э /Т, отн. ед.	Э, pg/ml	Т, ng/ml	Э /Т, отн. ед.
Продолжительность болевого периода (дни)	r=0,48; p <0,001	r=-0,61; p <0,001	r=-0,73; p <0,001	r= -0,47; p< 0,001	r= 0,59 p< 0,001	r= -0,66 p< 0,001
Количество дуоденальных язв	r=0,43; p <0,05		r=-0,38; p <0,05		r= 0,39 p< 0,05	
Диаметр дуоденальных язв (мм)		r=-0,51; p <0,01		r= -0,43 p< 0,005	r= 0,48 p< 0,001	
Продолжительность обострения (дни)	r=0,56; p<0,002					r= -0,32 p< 0,005
Продолжительность ремиссии (месяцы)	r=-0,42; p <0,04	r=0,30; p <0,05	r=0,51; p <0,01	r= 0,48 p<0,01	r=- 0,59 p<0,001	r= 0,63 p<0,001
Обсемененность ДПК <i>Helicobacter pylori</i> (к-во м.т.)*	r=0,36; p <0,04	r=-0,40; p <0,05		r= -0,34 p< 0,02		r= -0,35 p< 0,02
Титр антител к <i>Helicobacter pylori</i>		r=0,49; p <0,01		r= 0,42 p< 0,05	r= -0,38 p< 0,05	r= 0,29 p< 0,05
Возраст пациентов (годы)	r=-0,41; p <0,01			r= -0,35 p< 0,02		

* **Примечание:** здесь и далее «м.т.» - микробные тела

Как свидетельствуют данные таблицы, у **мужчин** с ЯБДПК от уровня тестостерона в прямой зависимости находится продолжительность болевого периода, количество дуоденальных язв, продолжительность обострения заболевания, обсемененность слизистой ДПК микробом *Helicobacter pylori* (НР), но в обратной зависимости – продолжительность ремиссии и возраст пациентов.

Связь эстрадиола с рассматриваемыми клинико-лабораторными параметрами в большинстве случаев (продолжительность болевого периода, диаметр дуоденальных язв, обсемененность слизистой НР, носит отрицательной характер, и лишь с продолжительностью ремиссии и титром антител к НР она положительна. Величина соотношения Э/Т (эстрадиол/тестостерон) отрицательно сопряжена с продолжительностью болевого периода, количеством дуоденальных язв, но положительно – с продолжительностью ремиссии.

В группе **женщин** уровень эстрадиола отрицательно взаимодействует с продолжительностью болевого периода, диаметром дуоденальных язв и обсемененностью слизистой ДПК микробом НР и возрастом пациенток, но положительно с продолжительностью ремиссии и титром антител к НР. С уровнем андрогена положительно коррелируют продолжительность болевого периода, количество и диаметр дуоденальных язв, но отрицательно с титром антител к микробам НР и продолжительностью ремиссии. Показатель соотношения Э/Т сопряжен отрицательно с продолжительностью болевого периода и обострения заболевания и обсемененностью слизистой ДПК микробом НР, но положительно – с продолжительностью ремиссии и титром антител к *Helicobacter pylori*.

В соответствии с данными таблицы 5, в которой представлены материалы, полученные с помощью метода множественной регрессии, в группе **мужчин** от содержания в крови основного мужского сексогена тестостерона в сильной прямой зависимости находятся прежде всего обсемененность ДПК микробом *Helicobacter pylori*, а в обратной - титр антител к НР. С эстрадиолом в обратной сильной связи находится длительность абдоминально-болевого синдрома и в

менее плотной связи – диаметр дуоденальных язв и обсемененность слизистой ДПК *Helicobacter pylori*, но в прямой – с продолжительностью ремиссии.

В группе **женщин** сильной обратной зависимостью от основного женского сексогена эстрадиола отличается длительность болевого синдрома и диаметр дуоденальных язв; положительную плотную связь с эстрогеном имеют титр антител к микробам *Helicobacter pylori* и продолжительность ремиссий. Тестостерон прямо коррелирует прежде всего с продолжительностью болевого периода, диаметром дуоденальных язв и обсемененностью ДПК микробом *Helicobacter*

Таблица 5

Результаты исследования взаимосвязей между уровнями половых стероидов и клинико-лабораторными признаками с помощью метода множественной регрессии (при $R^2 > 0,95$) у мужчин и женщин с ЯБДПК

Переменные	Гормоны							
	мужчины (n=61)				женщины (n=49)			
	Т, ng/ml		Э, pg/ml		Э, pg/ml		Т, ng/ml	
	β	p	β	p	β	p	β	p
1. Длительность болевого периода (дни)	0,92	0,0001	-0,95	0,000	-0,85	0,000	0,73	0,000
2. Количество дуоденальных язв	0,12	0,37	-0,44	0,09	-0,36	0,1	0,33	0,25
3. Диаметр дуоденальных язв (мм)	0,22	0,61	-0,58	0,05	-0,46	0,05	0,57	0,01
4. Частота рецидивов	-0,09	0,72	-0,02	0,95	-0,08	0,77	0,001	0,99
5. Продолжительность ремиссий (месяцы)	-0,29	0,25	0,65	0,006	0,52	0,03	-0,61	0,04
6. Обсемененность ДПК <i>Helicobacter pylori</i> (к-во м.т.)	0,99	0,001	-0,55	0,02	0,10	0,70	0,49	0,009
7. Титр антител к <i>Helicobacter pylori</i>	-0,52	0,04	0,37	0,19	0,65	0,03	0,18	0,35

pylori. Продолжительность ремиссий с андрогеном имеет обратную связь.

Исследование взаимной контингенции между состоянием вегетативного гомеостаза, оцененного у больных ЯБДПК с помощью таких тестов, как индекс Кердо (ИК) и минутный объем крови (МОК), и уровнями гормонов также позволило выявить ряд закономерностей. Так, в группе больных установлено, что *симпатикотония* напрямую зависит от уровня Э и величины соотношения Э/Т, тогда как *ваготония* находится в прямой связи с содержанием в крови Т и в обратной связи с уровнем прогестерона. *Эйтония* сопряжена прежде всего с показателем соотношения эстрадиол/тестостерон. В группе здоровых лиц симпатикотония зависит от Э, а парасимпатикотония – от величины прогестерона и соотношения Э/Т. *Эйтония* положительно связана с тестостероном.

Исследование взаимосвязи между уровнями гормонов и показателями вегетативного статуса у женщин установило, что *симпатикотония* положительно коррелирует прежде всего с эстрадиолом, а *ваготония* – наоборот, положительно взаимодействует с П и Т, в то время как с соотношением Э/Т – отрицательно. *Эйтония* связана положительно лишь с соотношением Э/Т. Для вегетативного баланса у здоровых женщин в целом характерно сходство гормонально-вегетативных корреляционных связей с таковыми у пациенток с ЯБДПК, за исключением отсутствия сопряженности парасимпатикотонии с тестостероном.

Результаты, полученные в ходе корреляционного анализа непараметрических и параметрических показателей у пациентов с ЯБДПК, а также данные мировой литературы позволили нам разработать концепцию механизма реализации ulcerogenic effect нарушений баланса половых гормонов.

В соответствии с этой концепцией, избыток андрогенов и недостаток эстрогенов, возникший первично или вторично у мужчин и женщин молодого и среднего возраста с отягощенной по язвенной болезни наследственностью (или без таковой), обуславливает развитие вегетативных нарушений со сдвигом в сторону избытка парасимпатического и недостатка симпатического обеспечения организма, в том числе желудочно-дуоденального комплекса. Дисбаланс половых гормонов в сочетании с ваготонией оказывает подавляющее влияние на состояние гуморального иммунитета, что облегчает инфекции *Helicobacter pylori*

иницирование в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки процесс ульцерогенеза. Возникающие под влиянием парасимпатикотонии гастроинтестинальная дисмоторика и гиперпродукция хлористо-водородной кислоты потенцируют патогенное воздействие микроба НР на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки и оптимизируют условия для решения задачи образования язвы.

Второй этап исследования

Согласно дизайну (см. схему), вторая часть исследования посвящена открытому рандомизированному сравнительному изучению эффективности применения разработанной нами методики сексоген-дифференцированной иглорефлексотерапии (СДИРТ) у 110 больных ЯБДПК. В таблице 6 помещены результаты включения СДИРТ и традиционной иглорефлексотерапии (ТИРТ) в стандартное трехкомпонентное эрадикационное лечение (СТКЭЛ) у 66 больных ЯБДПК (36 мужчин и 30 женщин) с ранее установленным у них дисбалансом половых гормонов (ДПГ).

В основной группе, в которую входили больные, помимо СТКЭЛ получавшие СДИРТ, продолжительность болевого периода в сравнении с аналогичным параметром у пациентов, получавших только СТКЭЛ (вторая группа сравнения), была достоверно короче ($p < 0,01$). Наступление ремиссии происходило быстрее также у больных, которым проводилась СДИРТ ($p < 0,01$). Средняя продолжительность ремиссии значимо большей была в группах больных, получавших СДИРТ или ТИРТ, причем наибольшей она обнаружена в группе лиц, у которых применялась СДИРТ (в 2 раза продолжительней, чем у лиц, у которых акупунктура как таковая не использовалась $p < 0,01$). Наименьшее количество рецидивов наблюдалось также в основной группе больных - они отмечались в 1,78 раза реже по сравнению с группой пациентов, помимо СТКЭЛ получавших ТИРТ ($p < 0,05$), и в 2,6 раза реже, чем у больных, у которых акупунктура вообще не применялась ($p < 0,01$). Осложнений СДИРТ ни у одного из больных не наблюдалось.

Необходимо отметить, что у 66 больных, имевших до лечения ДПГ, при повторном исследовании (по достижении ремиссии) отмечены различной степени выраженности (в зависимости от варианта лечения) позитивные сдвиги со стороны показателей тестостерона и эстрадиола. Так, при использовании СТКЭЛ в комплексе со СДИРТ уровень андрогена понизился с $9,15 \pm 0,41$ до $6,26 \pm 0,39$ ng/ml ($p < 0,05$) у мужчин и с $0,41 \pm 0,02$ до $0,26 \pm 0,03$ ng/ml ($p < 0,05$) - у женщин, а показатель эстрогена увеличился с $6,42 \pm 0,29$ до $10,78 \pm 0,55$ pg/ml

Таблица 6

Результаты включения сексоген-дифференцированной и традиционной иглорефлексотерапии в стандартное эрадикационное лечение у больных ЯБДПК с выявленным дисбалансом половых гормонов (ДПГ)

Переменные	Группы больных ЯБДПК			Значимость различий		
	больные с ДПГ, получавшие СТКЭЛ и СДИРТ (основная группа; n=22 чел)	больные с ДПГ, получавшие СТКЭЛ и ТИРТ (первая группа сравнения; n=22 чел.)	больные с ДПГ, получавшие только СТКЭЛ (вторая группа сравнения; n=22 чел.)			
	1	2	3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
1. Продолжительность болевого периода (дни)	3,8±0,08	4,3±0,4	5,2±0,29	снз	0,01	снз
2. Сроки наступления ремиссии (дни)	16,4±2,1	19,2±1,1	24,6±1,8	снз	0,01	0,05
3. Продолжительность ремиссии (мес.)	13,5±0,9	10,4±1,2	6,6±0,31	снз	0,01	0,01
4. Кол-во больных (в %) с рецидивами в течение года	13,2	23,5	34,4	0,05	0,01	снз
5. Частота развития осложнений	5,1	4,5	8,6	снз	0,05	0,05

ЯБДПК (в %)						
-------------	--	--	--	--	--	--

($p < 0,05$) у мужчин и с $18,01 \pm 1,55$ до $39,64 \pm 3,16$ pg/ml ($p < 0,05$) – у женщин.

Сочетание СТКЭЛ с ТИРТ также привело к положительной динамике гормональных параметров, но они оказались менее значимыми, чем при использовании СДИРТ. Почти по всем показателям эффективность СДИРТ более высока у женщин, нежели у мужчин.

Положительные сдвиги отмечены и со стороны специфических функций (нормализация потенции, восстановление ритма менструальных кровотечений и др.).

Итак, сексоген-дифференцированная иглорефлексотерапия, включенная в СТКЭЛ у больных ЯБДПК, помимо положительного влияния на баланс половых стероидов и специфические функции, способствует более быстрому достижению анальгезирующего и репаративного эффектов, удлинению ремиссии и уменьшению частоты рецидивов и осложнений заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Частота возникновения и наследственная отягощенность ЯБДПК у обследованных больных характеризуются отчетливыми гендерными различиями. При этом возраст реализации генетически детерминированного ulcerогенного риска (дебюта болезни) у мужчин ($23,47 \pm 5,84$ лет) опережает таковой у женщин ($37,54 \pm 4,97$ лет) в среднем на 14 лет ($p < 0,01$).

2. Клиническим своеобразием ЯБДПК является наличие у больных признаков фоновой генитальной патологии, которая хронологически в 69,73% случаев у мужчин и в 74,25% случаев у женщин предшествует болезни или совпадает с ее возникновением. Фенотипические признаки гипоэстрогении и гиперандрогении у женщин с ЯБДПК встречаются в 9,66 раза чаще, чем у мужчин.

3. Лабораторные показатели уровня половых стероидов у мужчин и женщин с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, в значительной части

случаев характеризующиеся избытком андрогенов и недостатком эстрогенов, ассоциируются с фенотипическими признаками дисбаланса сексогонов.

4. Сдвиги эстроген-андрогенового баланса у мужчин и женщин молодого и среднего возраста являются значимым патогенетическим фактором ЯБДПК.

5. Сексогоен-дифференцированная иглорефлексотерапия, включенная в комплекс стандартного трехкомпонентного эрадикационного лечения ЯБДПК у мужчин и женщин, помимо корректирующего влияния на эстроген-андрогеновый дисбаланс и специфические функции, способствует сокращению болевого периода, значимо ускоряет наступление ремиссий и увеличивает их продолжительность, уменьшая частоту рецидивов и осложнений заболевания.

6. Высокая частота фоновой генитальной патологии и нарушений баланса половых гормонов у мужчин и женщин с дуоденальной пептической язвой, а также наличие положительных и отрицательных корреляционных связей между гормональными и клинико-параклиническими показателями у больных является основанием для выделения патологической гонадо-гастродуоденальной функциональной системы и «гонадопривной» формы ЯБДПК.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сдвиги баланса половых гормонов в сторону избытка андрогенов и недостатка эстрогенов являются фактором риска язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, особенно у женщин молодого и среднего возраста. В связи с этим **рекомендуется:**

1. В ходе клинического обследования лиц репродуктивного возраста с подозрением на ЯБДПК, интернисту обращать повышенное внимание на наличие у них фенотипических (клинических) признаков дисбаланса половых гормонов. При обнаружении последних необходимо

а) более решительно назначать фиброэзофагогастродуоденоскопию;

б) направлять пациентов к соответствующим специалистам - андрологу, урологу, гинекологу и эндокринологу - для уточнения генеза выявленной фоновой экзодигестивной симптоматики и коррекции таковой (при необходимости).

2. В случае обнаружения у больных ЯБДПК лабораторных и клинических симптомов профицита андрогенов и дефицита эстрогенов в комплекс проводимого стандартного эрадикационного лечения включать сексоген-дифференцированную иглорефлексотерапию (СДИРТ), учитывающую пол и особенности нарушений баланса половых гормонов больных.

3. Поскольку причиной упорного абдоминалгического синдрома может быть суммирование ulcerогенных и вертеброгенных (или так называемых «отраженных») болей, а курение табака – фактором, способствующим язвообразованию, то для устранения потока болевых импульсов со стороны позвоночника (при их наличии) и лечения табачной зависимости (при ее наличии) в остром периоде язвенной болезни использовать в первом случае фармакопунктуру (один день), а во втором - аурикулярную мезотерапию (три дня).

4. Для повышения эффективности СДИРТ у больных обоего пола применять противоязвенные лекарственные средства с антиандрогенными свойствами (блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов).

6. В программе проводимых реабилитационных и профилактических мероприятий, ставящих целью восстановление соматических функций, психического статуса и трудоспособности у больного ЯБДПК, предусматривать дополнительные курсы СДИРТ, проводимые через 3 и 6 месяцев.

7. Учитывать, что СДИРТ, используемая в комплексе со стандартным анти-ulcerогенным (антихеликобактерным) лечением у больных ЯБДПК, оказывает позитивное воздействие не только на язвенный процесс, но и на состояние специфических функций организма и баланс половых гормонов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лаптев А.А. Опыт дифференцированного применения рефлексотерапии в лечении язвенной болезни [Текст] /А.А. Лаптев, В.С. Гойденко // Сб. тру-

- дов Свердловского Областного общества терапевтов, посвящ. 70-летию создания. – Екатеринбург, 2001. – С. 39-40.
2. Шардин С.А. К обоснованию системно-функционального подхода к дифференцированному лечению язвенной болезни методами рефлексотерапии [Текст] / С.А.Шардин, А.А. Лаптев // Там же. – С. 75-77.
 3. Лаптев А.А. Язвенная болезнь у женщин с вирилизмом: возможности рефлексотерапии [Текст] / А.А.Лаптев, В.Н.Салмина, О.А.Рябинина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. – Екатеринбург: изд-е УГМА, 2001. – С. 127-127.
 4. Рябинина О.А. Использование L-массажа в лечении и реабилитации больных язвенной болезнью и геморрагическим гастритом [Текст] / О.А. Рябинина, А.А. Лаптев, В.Н. Салмина // Там же. – С. 94-95.
 5. Салмина В.Н. К проблеме полового диморфизма язвенной болезни [Текст] / В.Н.Салмина, А.А.Лаптев, О.А. Рябинина // Там же. – С. 278-279.
 6. Спиридонова К.М. Поляризованный свет лампы БИОПТРОН в лечении язвенной болезни [Текст] / К.М. Спиридонова, А.А.Лаптев // Там же. – С. 286-287.
 7. Лаптев А.А. Особенности эстроген-андрогенового баланса у пациентов с язвенной болезнью / А.А. Лаптев, О.А. Рябинина [Текст] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. – Екатеринбург: изд-е УГМА, 2002. – С. 54-55.
 8. Лаптев А.А. Особенности применения поляризованного света лампы БИОПТРОН у женщин, страдающих язвенной болезнью и имеющих признаки дисбаланса половых гормонов [Текст] / А.А. Лаптев // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. – Екатеринбург: изд-е УГМА, 2003. – С. 50-52.
 9. Лаптев А.А. Роль дифференцированного применения иглорефлексотерапии в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в амбулаторных условиях [Текст] / А.А. Лаптев, Л.А. Шардина, Г.А. Лактионова // Вестн. Первой обл. клин. больницы. – Екатеринбург, 2005. - № 2. - С. 33-35.
 10. Шардина Л.А. Вегетативно-гормональные взаимоотношения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [Текст] / Л.А. Шардина, А.А. Лаптев, Г.А. Лактионова // Совершенствование медицинской помощи населению Свердловской области: сб. научн. трудов. – Екатеринбург, 2006. – С. 150-152.
 11. Лаптев А.А. Сравнительная оценка эффективности Оцида при проведении эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [Текст] / А.А.Лаптев, Л.А.Шардина, А.В.Митрошина, З.А.Байшева и др. // Там же. – С. 269-272.
 12. Способ лечения болевых синдромов позвоночника в остром периоде язвенной болезни методом фармакопунктуры в течение одного дня (Патент на изобретение № 2273468; зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10.04.2006).

13. Способ лечения табачной зависимости (Патент на изобретение № 2273469; зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10.04.2006).

Список сокращений

БПГ – баланс половых гормонов
ДПГ – дисбаланс половых гормонов
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИРТ – иглорефлексотерапия
ЛТ – лютропин (лютеинизирующий гормон)
П – прогестерон
ПРС – патология репродуктивной системы
РПГ – равновесие половых гормонов
СДИРТ – сексоген-дифференцированная иглорефлексотерапия
снз – статистически незначимо
СТКЭЛ – стандартное трехкомпонентное эрадикационное лечение
Т – тестостерон
ТИРТ – традиционная иглорефлексотерапия
ФЭГДС - фиброэзофагогастроуденоскопия
ФТ - фоллитропин (фолликулостимулирующий гормон)
Э – эстрадиол
ЯБ – язвенная болезнь
ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
НР - *Helicobacter pylori*

Лаптев Алексей Андриянович

**ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ:
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДИСБАЛАНСА ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИГЛОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ**

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 29.03.07.

