

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НИКИФОРОВА Надежда Александровна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ
НЕОСЛОЖНЕННОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С
HELICOBACTER PYLORI, В УСЛОВИЯХ ЕСТЕСТВЕННОГО
ФОТОПЕРИОДИЗМА РЕГИОНА ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА**

14.01.04 - внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Т. А. КАРАПЕТЯН

Санкт-Петербург, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Язвенная болезнь как медико-социальная проблема.....	15
1.2 Особенности этиопатогенеза, клинической картины и течения заболеваний ЖКТ у человека в условиях Севера	18
1.2.1 Язвенная болезнь на Севере	22
1.3 Мелатонин и его функции в организме человека.....	24
1.3.1 Мелатонин и фотопериодизм в условиях Севера	28
1.3.2 Мелатонин в этиопатогенезе язвенной болезни	30
1.3.3 Применение мелатонина в клинической практике	31
1.4 Оценка качества жизни в медицинской практике	33
ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	38
2.1. Эпидемиологическое исследование заболеваемости ЯБ населения в Республике Карелия и регионах Европейского Севера России.....	38
2.2. Клиническая группа исследования.....	39
2.3. Статистическая обработка результатов.....	44
ГЛАВА III ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ КАК В РЕГИОНЕ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ	45
ГЛАВА IV РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЯБ ДПК У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ПРОТИВОЯЗВЕННУЮ ТЕРАПИЮ, ДОПОЛНЕННУЮ ЭКЗОГЕННЫМ МЕЛАТОНИНОМ	52
ГЛАВА V РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЯБ ДПК, ПОЛУЧАВШИХ ПРОТИВОЯЗВЕННУЮ ТЕРАПИЮ, ДОПОЛНЕННУЮ ЭКЗОГЕННЫМ МЕЛАТОНИНОМ С ПОМОЩЬЮ ОПРОСНИКА GSRS.....	61
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	69
ВЫВОДЫ.....	80

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84
ПРИЛОЖЕНИЯ	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Болезни органов пищеварения (БОП) занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения Российской Федерации (РФ) и общая тенденция к их росту продолжает сохраняться. Медико-социальная роль БОП определяется не только их значительным распространением, но и хроническим рецидивирующим течением, снижающим качество жизни, формированием осложненных форм, в ряде случаев приводящих к инвалидизации и смерти пациентов. Большинство исследователей относят БОП к индикаторным заболеваниям человека [78, 92]. К настоящему времени получены новые данные, совершенствующие диагностику и лечение большинства БОП, и все большее внимание уделяется региональным особенностям их этиопатогенеза [26, 98, 123].

Геополитическая стратегия государства направлена на освоение и развитие северных регионов, в этой связи одной из важнейших задач современной медицины является сохранение здоровья и трудоспособности населения в экстремальных условиях среды [12]. Негативными климато-геофизическими факторами для организма человека на Севере являются превалирующая отрицательная температура воздуха, резкие перепады барометрического давления, нестабильность состояния магнитосферы, естественный фотопериодизм и пр., адаптация к которым достигается ценой значительного морфофункционального напряжения с последующим срывом компенсаторных механизмов и развитием заболевания [2, 121]. Объективные показатели здоровья северян как демографические, так и заболеваемости (болезнями органов дыхания, кровообращения, мочеполовой, костно-мышечной системы и пр.) хуже, чем у жителей более южных регионов. Однако имеются лишь единичные сведения о состоянии заболеваемости болезнями органов пищеварения, и необходимость таких исследований представляется очевидной.

Территория Республики Карелия (РК) находится в высоких широтах Европейской части России: своей северной частью она располагается в районе Крайнего Севера, южная ее часть приравнивается к данным районам. Республика относится к регионам Европейского Севера России, для которых характерна дискомфортность среды жизнедеятельности [33, 34]. В Карелии на протяжении многих лет регистрируется высокий уровень заболеваемости населения БОП: первичная заболеваемость среди всех классов болезней у взрослых лиц занимает 8-9-е ранговое место, а среди подростков и детей – 3-5-е и 3-4-е места соответственно. Уровень впервые выявленной заболеваемости БОП стабильно превышает средний по РФ (так, в 2016 г. – на 32,1 %), в связи с чем эту патологию можно считать краевой для региона. В структуре причин смертности населения республики доля БОП составляет 5,4 %, что соответствует 4-му ранговому месту. В динамике, по официальным статистическим данным, отмечается увеличение уровня смертности: с 65,5 на 100 тыс. населения в 2011 г. до 83,0 на 100 тыс. населения в 2015 г.

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) по-прежнему является актуальной проблемой в клинике внутренних болезней, несмотря на большое количество проведенных в нашей стране и за рубежом исследований [22, 39, 48, 60, 64, 74, 146, 160]. Это связано с сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости, дебютом патологии в молодом трудоспособном возрасте, необходимостью контроля на протяжении последующей жизни пациента, значительной частотой случаев утраты трудоспособности из-за частых обострений заболевания, тенденцией осложненных форм завершаться инвалидизацией и нередко – летальным исходом, несмотря на очевидный прогресс в лечении [136]. Перечисленные причины обосновывают необходимость подхода к проблемам, связанным с оказанием медицинской помощи пациентам с ЯБ ДПК как к социально значимыми [62, 114].

В современных исследованиях среди причинных факторов ЯБ существенное место отводится неблагоприятным для человеческого организма

климатогеографическим условиям [80, 130, 143]. Однако региональные особенности влияния окружающей среды на формирование и течение ЯБ анализируются в ограниченном перечне исследований, а хронобиологические механизмы остаются недостаточно изученными. Вместе с тем для взаимодействия организма с окружающей средой и для гармонической деятельности функциональных систем нужна упорядоченность как в пространстве, так и во времени. Выраженная сезонная асимметрия фотопериодизма северных регионов может способствовать десинхронизации биологических ритмов [1]. Рассогласование эндогенных ритмов между собой или с внешними датчиками времени приводит к нарушению физиологических и усугублению патофизиологических процессов, поэтому роль хроноритмологического фактора в развитии заболеваний у северян представляется крайне важной. Вышеизложенное определяет актуальность и научную значимость данного направления исследований.

На территории Республики Карелия, в дополнение к неблагоприятным климатическим особенностям, существует своеобразный световой режим: длинный световой день в весенне-летний период (а с середины мая до середины июля – т. н. «белые ночи») и короткий (всего 4,5 часа) – в осенне-зимнее время. Это особенно важно для этиопатогенеза ЯБ: с учетом данных о генетической природе биоритмов человека, а также сущности феномена дезадаптации, представляющего рассогласование эндогенных и экзогенных ритмов организма, разработана принципиально новая концепция развития этой патологии [39].

Суточные ритмы многих физиологических процессов, протекающих в организме человека, в настоящее время достаточно изучены. Для объяснения механизмов эндогенной регуляции биоритмов разработаны различные гипотезы, в числе которых – кибернетическая (мультиосцилляторная) модель. Проводится поиск «претендентов» на роль ведущего пейсмекера (эпифиз, гипоталамус) и второстепенных осцилляторов. Известно, что мелатонин обеспечивает адаптацию эндогенных биоритмов к изменяющимся условиям

внешней среды. В свою очередь, освещение в ночное время суток («световое загрязнение») приводит к подавлению выработки этого гормона [3]. В серии обзорных публикаций подробно освещен вопрос о широком диапазоне биологических свойств мелатонина [3, 4, 7, 194]. Учитывая, что на уровне желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) он влияет на моторно-секреторную функцию, микроциркуляцию, пролиферацию клеток слизистой оболочки и обеспечивает цитопротекцию, нарушения продукции мелатонина играют существенную роль в этиопатогенезе ЯБ ДПК.

Изучение качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), имеет важное значение для широкого круга заинтересованных лиц: специалистов в области здравоохранения, пациентов и членов их семей. КЖСЗ необходимо для интегральной оценки состояния больного. Клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования используются для интерпретации тяжести патологического процесса, тогда как КЖСЗ позволяет оценить переносимость заболевания пациентом. Наряду с традиционным медицинским заключением врача, КЖСЗ позволяет объективно оценить состояние здоровья пациента, выбрать наиболее рациональный подход к лечению, отвечающий его потребностям, контролировать эффективность терапии в соответствии с параметрами, которые находятся на стыке научного подхода врача и субъективной точки зрения пациента [13]. В РФ регулярно проводится оценка КЖСЗ у больных различной патологией органов пищеварения, результаты которой востребованы в клинической практике, однако в РК подобных исследований до настоящего времени вообще не проводилось.

С учетом вышеизложенного необходимым представляется комплексный подход к изучению ЯБ ДПК, имеющей характер маркера адаптации. Проведение исследований в целях выявления и должной интерпретации особенностей клинического течения неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, при дополнении мелатонина к стандартной трехкомпонентной эрадикационной терапии первой линии, оценке КЖСЗ в условиях особого фотопериодизма РК как региона Европейского Севера имеет

важное теоретическое и прикладное значение, так как позволит разработать эффективную стратегию сохранения здоровья проживающего населения.

Цель исследования

Оценить клиническое течение и качество жизни больных неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, при дополнении экзогенного мелатонина к стандартной трехкомпонентной эрадикационной схеме первой линии лечения заболевания в зависимости от продолжительности светового дня в регионе Европейского Севера

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели исследование было направлено на решение следующих конкретных задач:

1. Изучить эпидемиологию язвенной болезни в Республике Карелия и регионах Европейского Севера России в период с 2009 по 2015 г.
2. Изучить клиническое течение неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, при дополнении экзогенного мелатонина к стандартной трехкомпонентной эрадикационной терапии первой линии лечения с учетом продолжительности светового дня в Республике Карелия.
3. Оценить качество жизни больных неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, с помощью опросника GSRS при дополнении экзогенного мелатонина к стандартной трехкомпонентной эрадикационной схеме первой линии лечения заболевания с учетом продолжительности светового дня в Республике Карелия.

Научная новизна работы

Впервые в динамике изучена и проанализирована общая и первичная заболеваемость ЯБ населения Республики Карелия и регионов Европейского Севера России в период с 2009 по 2015 г. в целом и по разным возрастным группам (взрослые, подростки и дети).

Впервые изучена клиническая картина и течение неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, у жителей Карелии, постоянно или длительно проживающих в регионе, в возрастной группе 18-45 лет.

Впервые изучена эффективность стандартной тройной антихеликобактерной терапии первой линии, дополненной мелатонином, по сравнению с терапией, не включающей мелатонин, в лечении обострения неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, у жителей Республики Карелия с учетом продолжительности светового дня.

Впервые с использованием опросника GSRS изучено качество жизни больных неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, жителей Карелии, получавших стандартную трехкомпонентную эрадикационную схему первой линии в лечении обострения заболевания и терапию, дополненную мелатонином с учетом продолжительности светового дня в регионе.

Практическая значимость работы

Показана лучшая терапевтическая эффективность стандартной тройной антихеликобактерной терапии первой линии, дополненной мелатонином, в период нарастания и максимальной продолжительности светового дня у больных неосложненной ЯБ ДПК жителей РК на основании сокращения сроков сохранения жалоб, нормализации физикального статуса и эндоскопического рубцевания язвенного дефекта.

Показано улучшение качества жизни больных неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, при дополнении мелатонина к стандартной трехкомпонентной эрадикационной терапии первой линии по шкалам абдоминального и рефлюкс-синдрома опросника GSRS в период нарастания и максимальной продолжительности светового дня.

По клинико-эндоскопическим данным (длительность жалоб на изжогу, болевой синдром и нарушение сна; сроки нормализации физикального статуса и эндоскопического рубцевания язвенного дефекта) были достоверно меньше у

пациентов, получающих терапию, дополненную мелатонином, по сравнению с пациентами, находившимися только на стандартной тройной эрадикационной терапии первой линии) обоснована возможность применения экзогенного мелатонина в составе комбинированной терапии для повышения эффективности лечения обострения неосложненной ЯБ ДПК у жителей РК.

Методология и методы исследования

Для изучения эпидемиологии ЯБ в Республике Карелия и регионах Европейского Севера было проведено наблюдательное описательное эпидемиологическое исследование на основе анализа официальных статистических данных (ФГБУ «ЦНИИ ОИЗ» Министерства здравоохранения России) по заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в динамике за период с 2009 по 2015 год. В то же время общая и первичная заболеваемость изучалась у всего населения и в трех возрастных группах (дети 0-14 лет, подростки 15-17 лет и взрослые 18 лет и старше).

Выполнено одноцентровое открытое контролируемое адаптивное рандомизированное проспективное параллельное исследование, проведение и дизайн которого одобрены Этическим комитетом при Министерстве здравоохранения Республики Карелия. Обследовано 80 больных неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, в стадии обострения заболевания, без тяжелой сопутствующей патологии. В исследовании участвовали пациенты, давшие письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство (приказ Министерства здравоохранения РФ № 1177н от 20.12.2012 г.). Критериями включения в исследование были: длительность проживания на территории РК 15 и более лет; возраст от 18 до 45 лет; диагноз заболевания подтвержден эндоскопически; возможность назначения стандартной тройной схемы эрадикационной терапии первой линии для лечения заболевания [51] (омепразол в суточной дозе 40 мг – по 20 мг утром и вечером; кларитромицин в суточной дозе 1000 мг – по 500 мг утром и вечером; амоксициллин в

суточной дозе 2000 мг – по 1000 мг утром и вечером); наличие *H. pylori* инфекции, верифицированной уреазным тестом («Уреазный тест 13С», Россия); свободное владение устным и письменным русским языком. Критериями исключения из исследования были: пришлое население; пациенты, не понимающие целей исследования; больные, перенесшие хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте; больные, имеющие тяжелую сопутствующую соматическую патологию (в том числе онкологическую, сердечно-сосудистую, гастроэнтерологическую и пр.); пациенты, тяжесть состояния которых не позволяет провести исследование; злоупотребление алкоголем, лекарственными препаратами, наркотиками в настоящее время или в анамнезе; беременность и кормление грудью.

Для изучения клинического течения обострения неосложненной ЯБ ДПК у пациентов, включенных в исследование, разработан протокол исследования (приложение А). Качество жизни больных неосложненной ЯБ ДПК, вошедших в исследование, изучено с помощью русскоязычной версии опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale; приложение Б).

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ PSPP, Microsoft Office Excel 2007. Анализ данных проводился с помощью стандартных методов вариационной статистики: расчет средних значений (M), ошибки средних значений (m), среднеквадратичного отклонения (σ). Описание и статистическая обработка полученных результатов проводились с учетом характера распределения и типа данных. Определение типа распределения изучаемых выборок проводилось по статистическому критерию Шапиро – Уилка. Для сравнения показателей использовались t -критерий Стьюдента, непараметрические методы описательной статистики U -критерий Манна – Уитни. Для описания качественных признаков применяли относительную частоту (%). Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Для оценки влияния присоединения мелатонина к трёхкомпонентной схеме первой линии антихеликобактерной терапии на рубцевание язвенного дефекта составлены

четырёхпольные таблицы сопряженности и проанализированы критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора (критерий Хи-квадрат, критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса, критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие, точный критерий Фишера двусторонний, минимальное значение ожидаемого явления) и силы связи между фактором и исходом (критерий ϕ , критерий V Крамера, критерий К Чупрова, коэффициент сопряженности Пирсона C , нормированное значение коэффициента Пирсона C').

Положения, выносимые на защиту

1. РК относится к регионам Европейского Севера России с высокой первичной и общей заболеваемостью проживающего населения ЯБ желудка и ДПК.
2. На территории РК в период нарастания и максимальной продолжительности светового дня в лечении обострения неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, более эффективна дополненная экзогенным мелатонином стандартная трехкомпонентная эрадикационная схема первой линии по сравнению с не включающей мелатонин терапией.
3. У больных неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, улучшение качества жизни происходит в более короткие сроки при применении экзогенного мелатонина в дополнение к противоязвенной терапии в период нарастания и максимальной продолжительности светового дня по сравнению с пациентами, получающими только стандартную трехкомпонентную эрадикационную терапию первой линии.

Степень достоверности

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций определяются тщательным отбором пациентов для включения в исследование, достаточным количеством обследованных лиц (80 больных ЯБ ДПК), разработкой подробного протокола обследования больных, наличием группы сравнения пациентов, использованием информативных методов

исследования и адекватной статистической обработкой материала с применением современных пакетов аналитических программ.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы представлены на заседаниях Общества терапевтов Республики Карелия (г. Петрозаводск, 2015; 2016 гг.), XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (г. Санкт-Петербург, 2016 г.), XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (г. Санкт-Петербург, 2017 г.),

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность врачей-терапевтов и гастроэнтеролога ГБУЗ «Пряжинская ЦРБ» Республики Карелия. Материалы диссертации используются в учебном процессе для студентов VI курса специальности «лечебное дело» на кафедре семейной медицины, общественного здоровья, организации здравоохранения, безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф Медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ (из них 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, определенных ВАК).

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в разработке протокола исследования; отборе, обследовании и лечении пациентов; обработке, анализе и интерпретации полученных при проведении исследования результатов; написании рукописей статей и тезисов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), результатов исследования и их обсуждения (главы 3-5), заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 143 отечественных и 71 зарубежный источник, 2 приложения. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами и 2 рисунками.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Язвенная болезнь как медико-социальная проблема

Язвенная болезнь широко распространена во всех странах мира и составляет 10-15 % от общего числа заболеваний органов пищеварения [10, 46, 47, 67, 68, 159, 170, 214]. На сегодняшний день около 7-10 % взрослого населения страдает этой патологией [80], а распространенность ЯБ в развитых странах колеблется от 700 до 1500 на 10 тыс. населения [27]. Наиболее часто ЯБ встречается в Северной Америке и Европе. Так, в США от 7 до 10 % населения в течение жизни болеет язвенной болезнью [188]. Ежегодно регистрируется до 500 000 новых случаев патологии, а у 4 млн человек возникает рецидив заболевания [188]. В Швеции распространенность ЯБ составляет 10,2 % от взрослого населения, а при патологоанатомическом исследовании она обнаруживается у 16,2 % всех умерших [204]. Достаточно высока распространенность ЯБ и в других европейских государствах: в Эстонии – 8,3 % [142], Дании – 5,6 % [187]. Смертность от язвенной болезни составляет в разных странах от 6,0 до 7,1 на 100 тыс. населения при язве желудка, а при язвенной болезни ДПК – от 0,2 до 9,7 на 100 тыс. населения [118]. Интересно отметить, что в странах Северной Европы по сравнению со странами Южной Европы смертность от ЯБ выше: так, в период с 2000 по 2014 г. смертность на 100 тыс. населения в Швеции, Финляндии и Норвегии находилась в пределах от 2,21 до 1,44; от 3,39 до 1,68 и от 2,82 до 1,62 соответственно, а в Испании, Италии и Мальте – от 0,87 до 0,47; от 0,83 до 0,53 и от 2,12 до 1,01 соответственно, при наличии тенденции к снижению [11].

В России ежегодно около 3 миллионов человек находится под диспансерным наблюдением по поводу ЯБ [96, 110]. Уровень смертности от этой патологии в РФ выше, чем в странах Европейского союза в целом (в период с 2007 по 2011 г. он колебался в пределах 5,28-5,09 против 2,07-1,68 на 100 тыс. населения соответственно) и не имеет выраженной тенденции к

снижению [11]. Среди причин смерти взрослых жителей РФ доля ЯБ составляет 1% [177], в том числе и потому, что язвы обуславливают 46-56 % гастродуоденальных кровотечений [64].

У женщин ЯБ встречается реже, чем у мужчин [135], что указывает на важную роль в генезе болезни гормонального звена репродуктивной системы [213]. Следует отметить, что гендерное соотношение пациентов зависит от их возраста [40]. Согласно данным Л. П. Ворониной (2008), хотя мужчины обычно страдают ЯБ в 2-7 раз чаще, чем женщины, среди пожилых лиц соотношение больных женщин и мужчин составляет 1,5:1,0 [25]. О еще более существенном половом диморфизме, связанном с возрастом, сообщают Л. Лабезник и др. (2007): соотношение мужчин и женщин с ЯБ колеблется от 14,0:1,0 в возрасте 18-25 лет до 3,1:1,0 в зрелом возрасте, а среди пациентов пожилого и старческого возраста оно уменьшается до 1,6:1,0 и 1,0:1,0 соответственно [63].

Самый высокий уровень заболеваемости ЯБ приходится на 35-40 лет [40, 120], однако в последние десятилетия наблюдается омоложение болезни, когда патология развивается у подростков в возрасте 15 лет [106]. До сих пор у детей остается довольно высоким процент поздней диагностики язвенной болезни, что приводит к раннему возникновению осложнений и значительному ухудшению качества жизни пациентов [124]. Ряд авторов отмечает, что ювенильные формы заболевания одинаково распространены у детей и подростков обоего пола, но в возрасте 15 лет у юношей ЯБ встречается в 1,7-2,0 раза чаще, чем у девушек [23]. В целом в России молодые люди составляют 10-16 %, а по некоторым данным – 23,3 % всех пациентов, страдающих ЯБ [23, 61].

Известно, что язвы двенадцатиперстной кишки (ДПК) обнаруживаются в 4–13 раз чаще, чем язвы желудка [69].

Одним из этиологических факторов в развитии язвенного процесса в желудке и ДПК является хеликобактериоз, а некоторые авторы рассматривают *H. pylori*-инфекцию не как этиологическую причину ЯБ, а как фоновый и

патогенетический фактор, ухудшающий ее течение [127, 177]. Микроорганизм обнаруживается в 80–95 % случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и в 50–70 % случаев язвенной болезни желудка [46].

H. pylori встречается у 80-90 % жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40-70 % – Восточной Европы, Южной Америки и у 25-30 % населения развитых стран Европы и Северной Америки [53]. Инфицированность *H. pylori* населения Российской Федерации превышает 80 %. С возрастом доля инфицированных увеличивается, что важно в связи со старением населения [19, 104].

ЯБ имеет хронический рецидивирующий характер течения, развивается в молодом возрасте, достаточно часто являясь основной причиной временной и стойкой нетрудоспособности, поэтому требует контроля в течение последующей жизни пациента [94, 113, 137]. Лечение больных с применением современных средств фармакотерапии ЯБ позволяет добиться рубцевания дуоденальных язв в 95–97 % наблюдений [147, 182, 196]. Вместе с тем, по мнению В. М. Лобанкова [65], у значительного числа пациентов с ЯБ ДПК даже после лечения, проводимого в условиях гастроэнтерологического центра, рецидивы развиваются в течение ближайших месяцев после выписки из медицинского учреждения. Ряд авторов указывает, что у 80 % больных, пролеченных в стационаре по поводу ЯБ, наступает обострение, у 50 % из них – уже в течение первого года [45, 50]. По данным Р. Е. Arkkila et al., среди пациентов, которым было проведено противорецидивное лечение ЯБ ДПК, не менее чем в 18,5 % случаев обострение патологии развивается в последующие два года наблюдения после рубцевания язвы [146]. Необходимо отметить, что регулярный прием больными поддерживающих противоязвенных медикаментозных препаратов также не гарантирует безрецидивного течения ЯБ ДПК [146]: в России обострения заболевания в течение 1-5 лет после проведения консервативной терапии развиваются более чем у 90 % больных, что значительно снижает качество их жизни [83].

До настоящего времени серьезной проблемой остаются осложнения язвенной болезни, которые могут приводить к смерти больного. По данным некоторых авторов, частота гастродуоденальных кровотечений составляет 10-15 %, перфораций – 6-20 %, пенетраций – 15 %, пилоростеноза – 6-15 % [30], [199]. До сих пор существует необходимость в хирургическом лечении по неотложным показаниям как вынужденный метод терапии осложненных форм патологии. Ежегодно почти у 100 тыс. больных ЯБ ДПК применяется оперативное вмешательство по поводу осложнений заболевания, и 6 тыс. из них умирают [91, 136].

Таким образом, несмотря на достигнутые в последнее десятилетие успехи в терапии пациентов с ЯБ ДПК и её осложнениями, необходимость поиска путей повышения эффективности лечения заболевания представляется крайне актуальной.

1.2 Особенности этиопатогенеза, клинической картины и течения заболеваний ЖКТ у человека в условиях Севера

В настоящее время исследователи уделяют большое внимание изучению воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды и производства на организм человека и их роли в возникновении различных заболеваний [130]. Это особенно важно для территорий Севера, где существующие условия жизни предъявляют высокие требования к организму человека [109]. Не случайно заболеваемость среди северян превышает средние для России уровни в 3-5 раз [33]. Многочисленные исследования подтвердили зависимость состояния здоровья от климатогеографических и экологических характеристик места проживания. Дискомфортные климатические условия создают своего рода региональный уровень жизнеобеспечения, подходящий к сугубо конкретным условиям [32].

Длительное проживание человека на Севере является причиной увеличения функциональных нагрузок на его организм, что приводит к риску нарушения и потери здоровья [41]. Очевидно, что в сложных климатических

условиях чаще развиваются и больше распространены нарушения функционального состояния организма, а развитие многих заболеваний характеризуется ранним началом и неспецифичными симптомами. Происходит быстрая хронизация воспалительных заболеваний инфекционной этиологии [36], в том числе и по причине формирующейся микробной антигенемии на фоне дисбаланса клеточного и гуморального иммунитета. По сравнению с другими климатическими зонами быстрее происходит развитие осложнений [35].

Изучение особенностей течения ряда хронических заболеваний (респираторной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и проч. систем) у человека на Севере позволило предположить, что основным патогенетическим механизмом возникновения и развития патологии в этих условиях является так называемый «синдром полярного напряжения» [52]. Комплекс дискомфортных геофизических и климатических факторов по сути представляет экологически обусловленный хронический стресс, который оказывает негативное воздействие на людей в высоких широтах, что приводит организм к особому физиологическому состоянию специфического напряжения [35]. В синдромокомплексе «полярного напряжения» можно выделить следующие основные составные части, делающие общую «картину» более ясной и, что важно, дающие возможность предполагать развитие тех или иных заболеваний с большей точностью: синдром гиперфункции внешнего дыхания, иммунной недостаточности, липидной пероксидации, полиэндокринопатии, полярный метаболический синдром, синдромы десинхроноза, метеозависимости, психоэмоционального напряжения, эндемичных макро- и микроэлементозов и др. Большинство патологических процессов в приполярных регионах развивается в результате прогрессирующей регенераторно-пластической недостаточности, при формировании которой организм становится открытым для проникновения микроорганизмов, ксенобиотиков и других патогенных факторов, что в

условиях существующих регуляторных механизмов может быть непреодолимым [35].

По данным ряда авторов, метаболизм у коренных жителей Севера в сравнении с жителями умеренных широт повышен на 30 % [2]. Считается, что такие изменения являются физиологической адаптацией к «северному стрессу» [28]. Разработанная Л. Е. Паниным (1978) концепция о формировании «полярного метаболического типа» у северян в настоящее время нашла своё подтверждение и является во многом основополагающей [89].

Структура питания коренного населения Севера носит выраженный углеводно-липидный характер со сниженным содержанием витаминов, минералов, пищевых волокон и других важных нутриентов. По мнению отдельных авторов, это нашло отражение в распространенности факторов риска как сердечно-сосудистых заболеваний, так и алиментарно-зависимой патологии [38, 75]. Белково-липидный рацион обладает антистрессорным эффектом, отказ от традиционной для северян белково-липидной диеты может способствовать повышению влечения к алкоголю. Уменьшение количества жиров в рационе приводит к увеличению концентрации кортикостероидов и, соответственно, к повышению уровня тревожности, снизить которую человек зачастую пытается употреблением спиртных напитков [55]. Поступающий извне этанол обеспечивает получение энергии в цикле трикарбоновых кислот по короткому (шунтовому) пути, поэтому снятие напряжения происходит не только вследствие опосредованного действия этанола на опиоидные рецепторы, но и за счет пополнения энергетического запаса.

Пищеварительная система играет ключевую роль в процессе адаптации, так как на Севере увеличивается потребность организма в энергетических и пластических веществах, необходимых для поддержания его гомеостатических параметров. Это происходит путем перестройки функциональной деятельности всего желудочно-кишечного тракта и, прежде всего, желудка [122]. Низкие температуры способствуют снижению

секреторной функция желудка, уменьшается количество выделяемого секрета, свободной соляной кислоты и пепсина, замедляется эвакуация желудочного содержимого, развивается комплекс диспептических нарушений [126]. В. И. Хаснулиным [121] было отмечено, что особенности функционирования организма человека на Севере определяют более медленные, чем в средних широтах, процессы переваривания пищи, угнетение внешнесекреторной функции печени, снижение двигательной функции желчевыводящих путей и желчного пузыря, заторможенные восстановительные процессы в пищеварительной системе.

В северных регионах отмечается высокая инфицированность населения *H. pylori*. В РФ это подтверждают исследования В. В. Цуканова, в которых инфекция *H. pylori* диагностировалась с большой частотой в районах Восточной Сибири: у 83,7 % монголоидов и 69,2 % европеоидов на юге и у 92,2 % монголоидов и 100 % европеоидов на севере изучаемого региона. Безусловно, клинические исходы инфекции определяются генетической предрасположенностью, вирулентностью бактериальных агентов и др. условиями [128].

Исследования, проведенные на Севере, выявили особенности течения различных заболеваний органов пищеварения. Отмечено увеличение продолжительности обострений и рецидивирующее течение патологии без каких-либо особых симптомов и синдромов [129].

Динамическое обследование пришлого населения Севера с заболеваниями органов пищеварения демонстрирует наличие явных нарушений вегетативной и нейроэндокринной регуляции, микроциркуляторных расстройств, изменение метаболизма липидов, снижение функциональной активности нейтрофилов (по их кислороднезависимой функции), лизосомальную гиперферментемию и повышение содержания малонового диальдегида [111]. Эти изменения имеют фазовый характер и зависят от длительности проживания на Севере.

Клинические проявления у больных с патологией органов пищеварения характеризуются высоким уровнем полиморбидности, которая увеличивается и изменяется по структуре в зависимости от длительности проживания на Севере. Рецидивирующее и осложненное течение патологии пищеварительной системы отмечается при проживании на Севере в течение 30 и более лет [80]; [129].

1.2.1 Язвенная болезнь на Севере

Исследования, посвященные изучению особенностей этиопатогенеза и клинического течения язвенной болезни в условиях Севера, немногочисленны.

Работы Ю. А. Цыганковой [130] продемонстрировали, что у жителей севера Тюменской области ЯБ преобладает среди лиц трудоспособного возраста с длительностью проживания в условиях Севера от 21 года до 30 лет, а в структуре патологии превалирует ЯБ ДПК – 68 % случаев (ЯБ желудка составила 23 %, сочетание ЯБ желудка и ЯБ ДПК – 9% случаев). В клинической картине у обследованных мужчин и женщин ведущими были болевой и диспепсический синдромы, отмечались частые обострения заболевания. У 49,4% обследованных лиц ЯБ протекала с осложнениями: желудочно-кишечное кровотечение развилось у 9,2 % больных; перфорация язвы ДПК произошла у 4,9 % пациентов (при этом дебют заболевания с гастродуоденального кровотечения имел место у 4,6, а с перфорации – у 4,0 % больных).

Изучение особенностей развития ЯБ в азиатской и европейской этнических группах населения Крайнего Севера продемонстрировало, что у европеоидов патология чаще выявлялась в молодом (до 20 лет) и среднем (до 50 лет) возрасте с преобладанием локализации в ДПК [132]. Наиболее частым клиническим синдромом в обеих группах был болевой, который отмечался у всех пациентов. Диспептический синдром занимал второе место, но у монголоидов был представлен разнообразнее: отмечались тошнота (в 26,2 % случаев), рвота (в 15,3 % случаев), отрыжка кислым и горечью (в 23,1 %

случаев), отрыжка «запахом тухлых яиц» (в 11,9 % случаев), чувство распирания и быстрой насыщаемости после приема пищи (в 20,0 % случаев), обильная саливация (в 12,3 % случаев). У европеоидов чаще наблюдалась изжога (у 69,4 % больных); другие симптомы диспепсии были единичными. В европейской этнической группе частота рецидивов 2 раза в год составляла 49,5 %, а в течении ЯБ преобладала среднетяжелая форма (у 62,4 % больных). Из осложнений заболевания отмечены стеноз привратника (26,9 %) и кровотечения (18,3 %).

О более частом развитии гастродуоденальных кровотечений у пришлого населения Крайнего Севера при ЯБ сообщают П. Н. Бушков и соавт. [21]: из 431 больного с желудочно-кишечным кровотечением мигрантов было 90,2 %, тогда как коренных жителей всего 9,8 %. Высокие показатели осложненных форм язвенной болезни у пришлого населения Севера в значительной степени обусловлены выраженными микроциркуляторными изменениями слизистой оболочки желудка, что связано с нарушениями процессов регенерации [17]. Наибольшее число язвенных гастродуоденальных кровотечений приходится на зимние и весенние месяцы года – 63 % [21].

Изучению особенностей течения ЯБ в условиях Европейского Севера посвящены лишь единичные работы. При сравнении клиническо-анамнестических данных и характера течения ЯБ у жителей Архангельской области и г. Санкт-Петербурга показано, что у северян был достоверно ниже средний возраст дебюта заболевания, патология в 4,8 раз чаще манифестировала деструктивным осложнением, а клиническая картина была представлена выраженными болевым абдоминальным и диспепсическим синдромами, четко очерченной связью болей с приемом пищи. Развитие клинической ремиссии и динамика заживления язвенных дефектов у северян имели в целом более торпидный характер [82]. Наиболее часто обострения ЯБ у жителей г. Архангельска наблюдались в периоды входа в полярную ночь (октябрь-ноябрь, 26 %) и выхода из нее (февраль-март, 22 %).

Изучение клинической картины и течения ЯБ ДПК у военнослужащих Северного флота в г. Архангельске показало [15], что болезнь дебютирует в молодом возрасте (у военных моряков в 25,06 лет, у военнослужащих береговых частей в 23,60 года), имеется относительно небольшой профессиональный (6,32 и 5,22 лет соответственно) и «северный» стаж (9,51 и 11,08 года соответственно) к моменту манифестации дуоденальной язвы. Рецидив заболевания сопровождается выраженным абдоминальным болевым и диспепсическим синдромами, эрозивными поражениями слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, относительно невысокой частотой обсемененности слизистой оболочки желудка *H. Pylori* (68,75-75,01 % случаев). О том, что в клинической картине ЯБ у военнослужащих Европейского Севера преобладает классическое сочетание болевого и диспепсического синдромов (с превалированием желудочной диспепсии), а также жалоб астеноневротического характера сообщают и другие авторы. Отмечается сезонный характер рецидивирования ЯБ, имеющий определенное своеобразие: большинство обострений возникает в период полярной ночи и биологических сумерек [143].

Таким образом, заболевания ЖКТ в целом и ЯБ в частности – индикаторная патология жителей северных территорий. Однако исследований, учитывающих особенности возникновения и течения этих заболеваний у северян достаточно немного, и лишь единичные работы посвящены ЯБ ДПК, а изучение этой патологии в Республике Карелия вообще не проводилось.

1.3 Мелатонин и его функции в организме человека

М был открыт в 1958 г. Л. Лернером и Дж. Кейзом [178]. Это небольшая молекула, синтезируемая последовательно из незаменимой аминокислоты триптофана и серотонина в эпифизе [191]. Пинеальная железа, согласно мультиосцилляторной модели, является одним из основных пейсмекеров в организме и посредством гормона мелатонина передает информацию о наступившей темноте всем органам и системам [191, 207], обеспечивая таким

образом ночной сон и отдых. Световая информация, воспринимаемая глазами, передается в эпифиз по нейронам супрахиазматического ядра (СХЯ) гипоталамуса через ствол верхней грудной части спинного мозга и симпатические нейроны верхнего шейного ганглия. В темное время суток сигналы от СХЯ вызывают увеличение синтеза и высвобождения норадреналина из симпатических окончаний. Этот нейромедиатор возбуждает рецепторы, расположенные на мембране пинеалоцитов, стимулируя, таким образом, синтез мелатонина, который происходит в несколько этапов. Начальным звеном служит триптофан, который через серотонин и N-ацетилсеротонин превращается в конечный гормон. Ключевыми ферментами синтеза служат N-ацетилтрансфераза и гидроксииндол-О-метилтрансфераза. Образовавшийся М секретируется преимущественно в цереброспинальную жидкость, откуда поступает в сосудистое русло, а затем током крови разносится по всему организму [6]. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, поэтому его максимальный уровень в эпифизе и крови человека наблюдается в ночные часы, а минимальный – в утренние и дневные [3].

В 70-е годы прошлого века иммуногистохимическая техника позволила установить, наряду с эпифизарным, существование собственного М в различных периферических тканях. Н. Т. Райхлин и И. М. Кветной определили, что способностью синтезировать М обладают клетки червеобразного отростка кишечника [102]. Далее обнаружено, что мелатонин образуется и в других отделах ЖКТ, а также во многих других органах и клетках – в печени, почках, надпочечниках, желчном пузыре, яичниках эндометрии, плаценте, тимусе, лейкоцитах, тромбоцитах и в эндотелии. М обнаруживается во всех тканях и органах человека с наибольшей концентрацией в костном мозге [202], а в наибольшем количестве – в кишечнике (в хроматофинных клетках, где он оказывает пара- и аутокринное действие) [151, 152]. Мелатонин содержится и во многих пищевых продуктах, в основном растительного происхождения: зерновых, винограде, помидорах

[171, 172]; наибольшее его содержание выявлено в определенных сортах вишни [153].

В различных органах содержатся специфические рецепторы к мелатонину (в основном типа MT_1 и MT_2) [6, 73, 107], с помощью которых реализуются его эффекты. Ядерные рецепторы мелатонина присутствуют как в головном мозге, так и в тканях, не принадлежащих к нервной системе. Мембранные рецепторы находятся в нервной ткани и имеют высокое сродство к гормону [54, 71].

Значение М в организме человека объясняется широким спектром его эффектов и их важностью в процессе жизнеобеспечения [58] – это регуляция циркадных и сезонных ритмов организма, антиоксидантная и противоопухолевая защита, антистрессорный эффект, контроль репродуктивной функции. Ритмичность функционирования – фундаментальное свойство всех живых систем, играющее важную роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности организма [117]. Биологические ритмы существуют в организме с момента рождения до смерти и представляют собой физиологические процессы, повторяющиеся через равные промежутки времени, отличающиеся интенсивностью и сложностью вовлекаемых структур. В зависимости от индуцирующего агента выделяют экзогенные и эндогенные ритмы. М является естественным организатором биологических ритмов – хронобиотиком и универсальным адаптогенным гормоном [105]. Такие выводы сделаны на основе многолетних исследований физиологии эпифиза и секретируемых им биологически активных соединений [6].

Терапевтическим фактором одновременно системного и регионального значения является иммуностропная активность М. Слабость иммунной защиты, согласно современным представлениям, является патогенетическим фактором не только инфекционных, но и ряда соматических заболеваний. Иммуностропные свойства М отличает модуляторный характер в виде усиления иммунной реактивности на фоне ее предшествующего снижения и, напротив, ограничения в условиях исходной гиперактивности иммунной системы. При этом гормональный контроль может осуществляться над

деятельностью и центральных аппаратов управления ее функцией, и периферических клеточных элементов гуморального и тканевого звеньев иммунитета [9, 155, 156, 157, 169, 193, 200]. М также обеспечивает антиоксидантную защиту, как путем нейтрализации свободных радикалов кислорода и азота, так и увеличивая антиоксидантный статус организма в целом, превосходя по этому критерию многие антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и токоферол. Его антиоксидантная роль включает в себя повышение активности пирувооксидазы, каталазы, супероксиддисмутазы, усиление синтеза глутатиона и ослабление роли прооксидантных энзимов [144, 150, 175, 180, 195, 203]. Подтверждением антиоксидантного действия М является значительное уменьшение ПОЛ при содержании крыс в постоянной темноте. В качестве дополнительного терапевтически полезного следствия ограничения мелатонином оксидативного стресса, следует рассматривать его способность ликвидировать митохондриальную дисфункцию, возникающую при кардиоваскулярной и нейродегенеративной патологии, в процессе старения. Селективно воздействуя на мембраны митохондрий, он играет роль регулятора их биоэнергетической функции [95].

Мелатонин влияет как на регуляцию стрессорных реакций, так и на адаптацию организма в экстремальных условиях. Известно, что антистрессорное действие мелатонина наряду с хронобиологическими механизмами может обеспечиваться воздействием на стресс-лимитирующие и стресс-реализующие механизмы головного мозга. Привлечение ГАМК-эргических и дофаминергических механизмов является только одним из нейрохимических составляющих антистрессового эффекта мелатонина [149, 192].

Поскольку М оказывается мощным эндогенным «поглотителем» свободных радикалов, успешным иммуномодулятором и антиоксидантом, он, по всей видимости, может обеспечивать интегральную защиту клеток центральной нервной системы и периферических органов, вмешиваясь в патологические процессы любого происхождения [6].

1.3.1 Мелатонин и фотопериодизм в условиях Севера

Исследования, проведенные в рамках хрономедицины, отмечают сезонность и цикличность в развитии обострений и декомпенсации некоторых заболеваний человека. Так, при ЦВБ обострения происходят в весеннее и осеннее время. Подобная же закономерность в более яркой форме наблюдается и при психических заболеваниях: циклотимии, маниакально-депрессивном психозе, сезонных аффективных расстройствах [183, 184]. Подтверждена взаимосвязь внезапной сердечной смерти с внешними ритмическими факторами, в частности с солнечной активностью [84, 97, 168]. У лиц, работа которых связана с нарушением циркадианных ритмов, чаще наблюдаются сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и сахарный диабет [87, 119].

Жизнедеятельность в условиях Севера связана с особыми циклическими изменениями ряда экологических факторов, одним из которых является необычная светопериодика – полярный день и полярная ночь, между которыми действует более естественная смена дня и ночи. Хорошо известно, что свет регулирует биологические ритмы в организме человека: суточную ритмичность (цикл «свет – темнота» является важнейшим «время-задателем», подстраивая ход биологических часов под астрономические сутки), а также годовые и месячные циклические процессы [29]. Измененный фотопериодизм нарушает внутрисистемные и многочисленные межсистемные связи в организме, развиваются десинхронозы, лежащие в основе формирования хронопатологии у северян [90].

Во время полярной ночи у людей появляются признаки сенсорной депривации, депрессии. В полярный день преобладают повышенная возбудимость центральной нервной системы, раздражительность, нарушение сна, различные вегетативные расстройства. Измененный фотопериодизм способствует не только психопатологическим нарушениям, но влияет на

возникновение и течение репродуктивной дисфункции, соматических заболеваний, онкопатологии [18, 29]. Доказано, что фактор фотопериодичности оказывает значительное влияние на организм человека, но изменение фотопериодизма практически не блокируется социальными и другими мерами защиты [31, 105]. Воздействие света ночью, как искусственного, так и естественного, приводит к подавлению функции pineальной железы и продукции мелатонина, вызывает нарушение циркадианных ритмов, гомеостаза организма человека в целом [4].

Принимая во внимание результаты исследований успешного использования М в условиях, связанных с рассогласованием биологических ритмов организма, можно рационально подойти к решению проблемы дезадаптации и патологических состояний, возникающих на ее фоне [90]. Доказано, что мелатонин является мессенджером не только основного эндогенного ритма, но и его корректором относительно ритмов окружающей среды [56, 76]. Поэтому любые изменения в продукции М, выходящие за пределы физиологических колебаний, вызывают развитие как внутреннего, так и внешнего десинхроноза [103, 105]. Это может приводить к сезонным обострениям разных патологических состояний как само по себе, так и сопровождать различные заболевания. Кроме того, существует четкая сезонная корреляция обострений патологического процесса и существующих нарушений циркадных хроноритмов продукции М у жителей Севера вследствие особого светового режима этих территорий.

Республика Карелия расположена на Европейском Севере России и характеризуется своеобразным естественным фотопериодизмом: световой день в регионе короткий в осенне-зимний период и длинный (с наличием «белых ночей») в весенне-летний. В этой связи изучение региональных особенностей клинического течения ЯБ с учетом продолжительности светового дня представляет особый интерес, так как до настоящего времени подобный аспект проживания на Севере недостаточно принимался во внимание.

1.3.2 Мелатонин в этиопатогенезе ЯБ

Возникновение язвы луковицы ДПК является результатом дисбаланса между защитными механизмами слизистой оболочки гастродуоденальной области и факторами агрессии с перевесом в пользу последних [48], с основном на фоне имеющейся генетической предрасположенности. Очевидно, что язвенный процесс в ДПК – конечный этап сложного многопланового заболевания, в патогенез которого вовлечены микробная экспансия *H. pylori*, ЦНС и вегетативная нервная система, биогенные амины и пептидные гормоны пищеварительного тракта [48] и ряд гормонов организма в целом.

Мелатонину принадлежит важнейшее значение среди гуморальных регуляторных факторов органов ЖКТ, влияющих на моторику, микроциркуляцию и пролиферацию клеток слизистой гастродуоденальной области. Степень его ингибирующего эффекта на моторную функцию прямо пропорциональна предшествующему тону и интенсивности сокращения органов [73, 201]. Влияние на микроциркуляцию обусловлено расслабляющим действием на гладкую мускулатуру сосудов (путем регуляции активности Ca^{++} и K^{+} -каналов клеточных мембран), что восстанавливает и увеличивает кровоток в слизистой оболочке гастродуоденальной области [154]. Различные концентрации мелатонина оказывают разнонаправленное действие на пролиферативную активность клеток слизистой ЖКТ: низкий уровень (дневной) угнетает, а высокий (ночной) – усиливает. Другим механизмом влияния на клеточную пролиферацию является стимуляция продукции простагландинов группы E [73].

Кроме того, мелатонин тормозит действие ряда биологически активных веществ, вырабатываемых апудоцитами (серотонин, гастрин) [189, 201]. Основываясь на близости химической структуры М и антагониста гастриновых рецепторов – бензотрипта, а также принимая во внимания разнонаправленные влияния М и гастрина на моторику ЖКТ, клеточную пролиферацию и содержание цАМФ в клетках слизистой, полагают, что М

может опосредовать свои эффекты на ЖКТ, как активируя собственные рецепторы, так и блокируя рецепторы гастрина [3].

Демонстративным примером значимости изменений продукции М при обострении язвенной болезни, в том числе сезонном, являются данные Л. А. Вознесенской (1998 г.). Нарушения продукции М у больных ЯБ ДПК сохраняются во все сезоны года как по ритму, так и по количеству. Наиболее существенные изменения приходятся на осенний период [24]. Установлено, что у пациентов с ЯБ ДПК в стадии обострения имеют место временные нарушения в суточном ритме и уровне секреции М по сравнению со здоровыми людьми, различие между его дневным и ночным синтезом сглаживается, а в стадии ремиссии заболевания, по сравнению с обострением, суточный ритм продукции М сохраняется, но амплитуда секреции ниже за счет повышения дневной секреции по сравнению с контрольной группой [105]. Это демонстрирует сохранение нарушения продукции мелатонина даже при ремиссии болезни, то есть состояние «равновесия» неустойчиво. С клинической точки зрения это очень важно: отсутствие нормализации продукции М во время ремиссии является прогностически неблагоприятным и создает предпосылки для последующего развития обострения [49].

1.3.3 Применение мелатонина в клинической практике

Детальное исследование участия М в этиопатогенезе заболеваний человека позволило перейти к его использованию в лечебной практике.

Совокупность вазодилатирующей, антиоксидантной, дезагрегантной, антиаритмической, противотревожной и гипногенной активности, а также безопасность М сделали его привлекательным для практического использования в кардиологии [42, 77]. Большое количество исследований посвящено изучению применения препаратов М в терапии артериальной гипертензии. Так, использование экзогенного мелатонина у больных ГБ II стадии пожилого возраста продемонстрировало его гипотензивный и отрицательный хронотропный эффект, способность нормализовать циркадную

гемодинамику [44]. Отмечено усиление эффективности терапии АГ у пожилых пациентов при дополнении мелатонином (3–6 мг/сут) по сравнению с монотерапией стандартными гипотензивными средствами [43]. При изучении связи между артериальной гипертензией, нарушениями сна и изменениями в психоэмоциональной сфере показано, что назначаемый М, помимо положительного влияния на структуру сна, оказывал благоприятное воздействие на течение основного заболевания [66]. При сочетании у пациентов ГБ II-III стадии, 2-3-й степени с ИБС на фоне лечения с включением мелатонина происходило потенцирование гипотензивного действия традиционной терапии и нормализация суточного профиля АД, улучшение функции левого желудочка, нормализация скоростных показателей церебрального кровотока по обеим средним мозговым артериям [141]. Ряд исследований демонстрирует успешное применение мелатонина в дерматологической практике, например, в лечении псориаза [165, 186], атопического дерматита [138], экземы [8], андрогенетической алопеции [163]; [164]. Представлены убедительные доказательства эффективности М при органических поражениях головного мозга. Назначение мелатонина пациентам с болезнью Паркинсона восстанавливает нарушенный циркадный ритм, улучшает ночной сон и, возможно, замедляет быстроту прогрессирования симптоматики заболевания. При болезни Альцгеймера окислительный стресс, реализующийся через систему β -амилоида и других патологических форм различных пептидов, в условиях сниженного нейротрофического обеспечения способствует прогрессированию заболевания [181, 190], тогда как М уменьшает содержание веществ с активностью тиобарбитуровой кислоты, повышает уровень глутатиона, супероксиддисмутазы, препятствует избыточной экспрессии генов Вах, каспаз-3, что в целом приводит к ограничению оксидативного стресса и нейронального апоптоза. Эффективно применение мелатонина при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения [5]. Сообщается об успешном опыте использования М и при функциональных нарушениях:

инсомнии [198], неврозах [133], психогенной депрессии [101]. Отдельные работы посвящены применению М при комплексном лечении некоторых онкологических заболеваний [112].

В гастроэнтерологии М применяют в терапии различных поражений ЖКТ, что обосновано его комплексным влиянием на процессы моторики, секреции, микроциркуляции, пролиферации и цитопротекции. Использование М повышает эффективность обычной лечебной тактики при ГЭРБ у детей [115], при язвенной болезни [59, 72]. Исследованиями Н. К. Малиновской и соавторов подтверждены антихеликобактерные эффекты мелатонина [74]. Об успешном опыте применения М при ЯБ ДПК сообщается в работах А. М. Осадчука и соавторов: введение в схему эрадикационной терапии препарата «Мелаксен» достоверно увеличивало процент элиминации *H. pylori*, уменьшало сроки рубцевания язв ДПК; при дополнении в схеме противорецидивного лечения ЯБ омепразола препаратом мелатонина показатели клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка восстанавливались в значительно большей степени, чем при изолированном применении омепразола [86]. Есть сообщения об успешном применении М в составе комбинированной терапии лекарственного и алкогольного гепатита [99, 100].

Таким образом, экзогенный мелатонин сегодня достаточно широко и успешно применяется в дополнение к основной лечебной схеме в клинической практике в различных областях медицины как в зарубежных странах, так и в России.

1.4 Оценка качества жизни в медицинской практике

Качество жизни – это широкое понятие, охватывающее многие аспекты человеческой деятельности, которое включает в себя условия жизни и общее состояние человека, уровень его материального и социального обеспечения, интеллектуальную деятельность и т. д. [85]. По определению ВОЗ, качество жизни – это восприятие людьми своего положения в жизни в контексте

культуры и в системе ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. Качество жизни определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами человеческой жизни, имеющими для него важное значение и влияющими на него [212].

Методология исследования качества жизни предложила простой, информативный и надежный способ определения ключевых параметров, составляющих квинтэссенцию благополучия человека [44]. Основная проблема при определении КЖ заключается в том, что для его оценки используются как объективные, так и субъективные критерии. К объективным относятся уровень образования, трудовую занятость, доход, условия проживания, питания и т. д. Субъективные критерии характеризуют удовлетворенность степенью своего физического, психологического, социального и духовного благополучия, а также оценивают общее восприятие состояния своего здоровья.

Для врача наиболее значимыми в оценке заболевания являются объективные симптомы, к которым относятся, наряду с клиническими признаками, результаты лабораторных и инструментальных исследований, тогда как для пациента основным показателем являются его субъективные ощущения [134, 167]. В связи с этим существует необходимость, наряду с лабораторным и инструментальным мониторингом состояния пациента, оценить качество его жизни [13].

В 1982 г. R. Kaplan и J. Bush [173] для определения аспектов качества жизни, непосредственно связанных с состоянием здоровья и качеством медицинской помощи, ввели термин «качество жизни, связанное со здоровьем» (КЖСЗ). S. Shumaker и M. Naughton в 1995 г. [197] определили КЖСЗ как «субъективную оценку индивидуумом влияния его состояния здоровья, медицинской помощи и действий, направленных на поддержание здоровья, на его способность поддерживать уровень функционирования, позволяющий ему достигать значимых жизненных целей».

Основным способом оценки КЖСЗ являются опросы с применением опросников: общих, используемых для оценки качества жизни, связанного со здоровьем населения в целом, независимо от патологии (SIP – Sickness Impact Profile; MOS SF-36 – Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form; MHIQ – McMaster Health Index Questionnaire) или специальных, используемых в различных областях медицины (WISP – Well-Being Index for Surgical Patients; FLIC – Functional Living Index Cancer) и при определенных заболеваниях (AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; QLMI – Quality of life after Myocardial Infarction Questionnaire) [14, 79, 88].

Специальные опросники используются для определения эффективности конкретного метода лечения этого заболевания, и они используются в клинических испытаниях фармакологических препаратов [13].

Исследование КЖСЗ существенным образом дополняет традиционную методологию обследования больного. Оно позволяет глубже изучить проблему отношения пациента к своему здоровью и подразумевает интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального состояния больного, строящуюся на субъективном восприятии [13].

Критерий КЖСЗ используют для определения эффективности лечения, при поиске оптимальных вариантов терапии, для определения предпочтительного метода лечения при равноценных эффектах как медикаментозных терапевтических воздействий, так и хирургических пособий. Повышение качества жизни после терапии является оптимальным критерием при выборе конкретной тактики лечения. КЖСЗ служит индикатором, на основе которого можно следить за состоянием здоровья пациента после лечения в ранней и долгосрочной перспективе. Оценка показателей КЖСЗ полезна при изучении эффективности мероприятий по профилактике заболеваний, при определении степени удовлетворенности пациента различными аспектами жизни вследствие изменений, обусловленных

болезнью и её последствиями, а также процессом медицинского наблюдения и лечения [81, 205].

Для оценки КЖСЗ больных в гастроэнтерологии созданы различные специализированные опросники. Gastroesophageal Reflux Questionnaire [179], Gastroesophageal Reflux Disease Health Related Quality of Life Scale [206], Heartburn Quality of life [208] и Quality of Life in Reflux and Dyspepsia [211] позволяют оценить КЖ у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью; Quality of life in peptic disease questionnaire [148] и Functional digestive disorders quality of life questionnaire [158] – у пациентов с функциональной, или неязвенной, диспепсией. Chronic liver disease questionnaire [209], Hepatitis Quality of life questionnaire [210] применяют при оценке КЖ больных с патологией печени. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника КЖ изучают по апробированным опросникам Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [167], Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns и Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Health Status Scales [161, 162]. Для изучения КЖ больных ЯБ ДПК С. Martin и соавт. на базе SF-36 был создан специальный опросник Quality of life in duodenal ulcer patients с введением 13 вопросов по специфическим для данного заболевания симптомам [185]. Но большая часть опросников не имеет русскоязычной версии и не адаптированы.

В течение многих лет в гастроэнтерологической практике используется специальный опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale – Шкала оценки гастроэнтерологических симптомов), разработанный отделом изучения качества жизни в ASTRA Hassle. Он предназначен для сравнительной оценки КЖСЗ пациентов с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и позволяет количественно определить тяжесть гастроинтестинальных синдромов, таких как болевой, абдоминальный и рефлюксный синдромы, а также диспепсии, диареи и запора. Российская версия опросника была апробирована на 2000 жителей г. Санкт-Петербурга. Она является надежной, валидной и чувствительной, в связи с чем наиболее часто применяется в

отечественной гастроэнтерологии [14]. С использованием опросника GSRS в РФ изучалось КЖСЗ у пациентов с функциональным запором, синдромом раздраженного кишечника, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ЯБ ДПК [70, 93, 139, 140].

Таким образом, исследование КЖСЗ в гастроэнтерологии является чувствительным инструментом, который выявляет субъективное восприятие состояния своего здоровья больным [57, 166]. Оно обеспечивает преимущество ведения пациента, повышает эффективность диспансерного наблюдения, уменьшает межцентровые различия в работе с больными, позволяет изучать с новых позиций влияние различных хронических заболеваний на человека, упрощает экспертизу новых подходов к лечению хронических заболеваний [37, 88].

ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Эпидемиологическое исследование заболеваемости ЯБ населения в Республике Карелия и регионах Европейского Севера России

Для Республики Карелия и пяти других регионов Европейского Севера России (Республика Коми, Ненецкий автономный округ, Мурманская, Архангельская и Вологодская области) выполнено обсервационное описательное эпидемиологическое исследование на основе анализа официальных статистических данных (ФГБУ «ЦНИИ ОИЗ» Минздрава России) по заболеваемости язвенной болезнью желудка и ДПК в динамике за период с 2009 по 2015 г. Как общая, так и первичная заболеваемость изучена на 1000 человек всего населения в целом и по трем возрастным группам (дети 0-14 лет, подростки 15-17 лет и взрослые 18 лет и старше).

Для описания заболеваемости применялись минимальные и максимальные значения за соответствующий временной период, кроме того, данные значения заболеваемости по регионам Европейского Севера сравнивались со среднероссийскими показателями и средними по Северо-Западному федеральному округу (СЗФО). При изучении заболеваемости в возрастной структуре за контрольный уровень принималась среднемноголетняя частота заболеваемости детей (0-14 лет), подростков (15-17 лет) и взрослого (18 лет и старше) населения для каждого региона отдельно. Сравнение показателей заболеваемости ЯБ по территориям и в возрастных группах с контрольными уровнями проводилось с помощью отношения показателей. Различия считались эпидемиологически выраженными, если отношение показателей превышало значение, равное 1,25.

В связи с тем что данные по заболеваемости являются популяционными, проверка статистических гипотез об отсутствии различий между средней частотой заболеваемости в регионах и возрастных группах и соответствующими контрольными уровнями заболеваемости не проводилась.

2.2 Клиническая группа исследования

Обследовано 80 больных ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, в стадии обострения заболевания. В исследовании участвовали пациенты, страдающие неосложненной формой заболевания, без тяжелой сопутствующей патологии, давшие письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство (приказ Министерства здравоохранения РФ №1177н от 20.12.12).

Критериями включения в исследование были:

- постоянное (или длительное – более 15 лет) проживание на территории региона;
- возраст от 18 до 45 лет;
- диагноз заболевания подтвержден эндоскопически;
- возможность назначения стандартной тройной схемы эрадикационной терапии первой линии для лечения заболевания (омепразол в суточной дозе 40 мг – по 20 мг утром и вечером; кларитромицин в суточной дозе 1000 мг – по 500 мг утром и вечером; амоксициллин в суточной дозе 2000 мг – по 1000 мг утром и вечером);
- наличие *H. pylori* инфекции, верифицированной уреазным тестом («Уреазный тест 13С», Россия)
- свободное владение устным и письменным русским языком.

Критериями исключения из исследования были:

- пришлое население;
- пациенты, не понимающие целей исследования;
- больные, перенесшие хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте;
- больные, имеющие тяжелую сопутствующую соматическую патологию (в том числе сердечно-сосудистую, гастроэнтерологическую, онкологическую и пр.);

- пациенты, тяжесть состояния которых не позволяет провести исследование;
- злоупотребление алкоголем, лекарственными препаратами, наркотиками в настоящее время или в анамнезе;
- беременность и кормление грудью.

В процессе проведения исследования все пациенты методом случайной выборки были разделены на 2 группы. I группа (исследуемая группа): 40 больных (мужчин – 20, женщин – 20), средний возраст $34,52 \pm 5,5$ лет, получали в течение 10 дней комбинированную терапию омепразолом в суточной дозе 40 мг (по 20 мг утром и вечером), кларитромицином в суточной дозе 1000 мг (по 500 мг утром и вечером), амоксициллином в суточной дозе 2000 мг (по 1000 мг утром и вечером) с добавлением мелатонина («Мелаксен», фармацевтическая компания «Юнифарм», США) в суточной дозе 3 мг на ночь. II группа (группа сравнения): 40 больных (мужчин – 20, женщин – 20), средний возраст $33,08 \pm 5,38$ лет, находились в течение 10 дней на терапии омепразолом в суточной дозе 40 мг (по 20 мг утром и вечером), кларитромицином в суточной дозе 1000 мг (по 500 мг утром и вечером), амоксициллином в суточной дозе 2000 мг (по 1000 мг утром и вечером). В исследовании использовались дженерические антибактериальные препараты и блокаторы протонной помпы российского производства.

Общая характеристика обеих групп пациентов приведена в табл. 1.

С учетом того, что на территории Республики Карелия световые периоды убывания и минимальной продолжительности светового дня (DLD) и нарастания и максимальной DLD продолжаются с сентября по февраль и с марта по август соответственно [116], группа сравнения и исследуемая группы были разделены в зависимости от того, в какой из этих периодов пациенты получали лечение.

Таблица 1 – Общая характеристика исследуемой группы и группы сравнения пациентов

Показатель	Исследуемая группа (I), n = 40	Группа сравнения (II), n = 40
Количество лиц мужского пола, n (%)	20 (50.0)	20 (50.0)
Количество лиц женского пола, n (%)	20 (50.0)	20 (50.0)
Средний возраст пациентов в годах, (M ± σ)	34.52 ± 5.50 m = 0.83	33.08 ± 5.38 m = 0.82
Средний возраст лиц мужского пола в годах, (M ± σ)	33.98 ± 6.02 m = 0.84	33.78 ± 6.12 m = 0.84
Средний возраст лиц женского пола в годах, (M ± σ)	34.54 ± 5.34 m = 0.83	33.87 ± 5.76 m = 0.84
Количество лиц с впервые установленным диагнозом заболевания, n (%)	12 (30.0)	13 (32.5)
Количество лиц с диагнозом заболевания в анамнезе, n (%)	28 (70.0)	27 (67.5)
Количество лиц с частыми (2 и более раз) обострениями заболевания, n (%)	13 (32.5)	13 (32.5)
Средняя продолжительность обострения до обращения в сутки, (M ± σ)	10.27 ± 5.01 m = 0.67	10.5 ± 4.79 m = 0.63
Количество язвенных дефектов, n	1	1
Средний диаметр язвы в см, (M ± σ)	0.65 ± 0.22 m = 0.03	0.61 ± 0.21 m = 0.03
Локализация язвы	Луковица ДПК	Луковица ДПК

В I группе были выделены подгруппы А и В, во II группе – С и D, где подгруппа А – пациенты исследуемой группы и подгруппа С – пациенты группы сравнения, получавшие лечение с марта по август; подгруппа В – пациенты исследуемой группы и подгруппа D – пациенты группы сравнения, получавшие лечение с сентября по февраль. Общая характеристика всех подгрупп пациентов, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня, представлена в табл. 2.

Обследование и лечение больных проводилось в амбулаторно-поликлинических условиях. Всем пациентам перед включением их в ту или иную группу проводилось стандартное общеклиническое обследование по разработанному протоколу (приложение А): сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, оценка объективного статуса по общепринятой методике с использованием физикальных методов исследования, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, анализ кала на скрытую кровь, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ; лицам женского пола проводился тест на беременность (EVITEST ONE, Германия). Так как исследование на *H. pylori* входит в стандарт обследования пациентов с ЯБ ДПК, в дизайн исследования был включен уреазный тест («Уреазный тест 13С», Россия), который проводился до начала терапии и через 1 месяц после ее окончания. Верификация диагноза и стадии заболевания осуществлялась с помощью эзофагофиброгастродуоденоскопии. Повторную ЭФГДС осуществляли на 14 и 21-й день терапии, далее – по мере необходимости, каждые 7 дней.

Изменение характера клинического течения ЯБ ДПК при использовании в терапии заболевания лечебной схемы, дополненной мелатонином, оценивали путем сравнения сроков исчезновения связанных с заболеванием жалоб, нормализации объективного статуса (отсутствие болей при пальпации в эпигастрии и околопупочной области и мышечного дефанса) пациента и эндоскопического рубцевания язвенного дефекта у респондентов.

Таблица 2 — Общая характеристика подгрупп пациентов, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня

Показатель	подгруппа пациентов А, n = 20	подгруппа пациентов В, n = 20	подгруппа пациентов С, n = 20	подгруппа пациентов D, n = 20
Количество лиц мужского пола, n (%)	8 (40.0)	12 (60.0)	11 (55.0)	9 (45.0)
Количество лиц женского пола, n (%)	12 (60.0)	8 (40.0)	9 (45.0)	11 (55.0)
Средний возраст пациентов в годах, ($M \pm \sigma$)	34.92 ± 5.15 m = 1.04	34.08 ± 6.15 m = 1.29	32.4 ± 5.8 m = 1.24	33.46 ± 5.06 m = 1.07
Средний возраст лиц мужского пола в годах, ($M \pm \sigma$)	34.45 ± 5.58 m=1.09	34.03 ± 6.08 m=1.19	33.09 ± 5.99 m=1.07	33.62 ± 5.59 m = 1.11
Средний возраст лиц женского пола в годах, ($M \pm \sigma$)	34.73 ± 5.24 m = 1.03	34.31 ± 5.74 m = 1.17	33.1 ± 5.78 m = 1.26	33.66 ± 5.41 m = 1.08
Средняя продолжительность обострения до обращения в сутках, ($M \pm \sigma$)	9.75 ± 2.77 m = 0.63	9.27 ± 2.72 m = 0.61	9.67 ± 2.36 m = 0.53	9.96 ± 2.44 m = 0.56
Количество лиц с впервые установленным диагнозом заболевания, n (%)	6 (30.0)	6 (30.0)	7 (35.0)	6 (30.0)
Количество лиц с диагнозом заболевания в анамнезе, n (%)	14 (70.0)	14 (70.0)	13 (65.0)	14 (70.0)
Количество лиц с частыми (2 и более раз) обострениями заболевания, n (%)	7 (35.0)	6 (30.0)	6 (30.0)	7 (35.0)
Количество язвенных дефектов	1	1	1	1
Средний диаметр язвы в см, ($M \pm \sigma$)	0.62 ± 0.17 m = 0.05	0.61 ± 0.2 m = 0.05	0.60 ± 0.22 m = 0.05	0.60 ± 0.19 m = 0.04
Локализация язвы	Луковица ДПК	Луковица ДПК	Луковица ДПК	Луковица ДПК

2.3 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов выполнялась на персональном компьютере с использованием пакета программ PSPP, Microsoft Office Excel 2007, SPSS. Анализ данных проводился с помощью стандартных методов вариационной статистики: расчет средних значений (M), ошибки средних

значений (m), среднеквадратичного отклонения (σ). Описание и статистическую обработку полученных результатов осуществляли с учетом характера распределения и типа данных. Определение типа распределения изучаемых выборок проводилось по статистическому критерию Шапиро – Уилка. Для описания качественных признаков, таких как жалобы больных, применяли относительную частоту (%). При изучении сроков нормализации объективного статуса в исследуемой группе и группе сравнения, подгруппах пациентов, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня, использовался t -критерий Стьюдента. Сроки исчезновения жалоб в исследуемой группе и группе сравнения, подгруппах пациентов, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня, сравнивались с помощью U -критерия Манна – Уитни ($U_{Эмп}$). Достоверными считались различия при $p < 0,05$. При оценке результатов ЭФГДС использовали относительные значения, вычисляя процент пациентов из группы (подгруппы), у которых сформировался рубец. Для оценки влияния присоединения мелатонина к трёхкомпонентной схеме эрадикационной терапии первой линии на рубцевание язвенного дефекта были составлены четырехпольные таблицы сопряженности и проанализированы критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора (критерий Хи-квадрат, точный критерий Фишера двусторонний) и силы связи между фактором и исходом (критерий ϕ , критерий V Крамера, критерий K Чупрова, коэффициент сопряженности Пирсона C , нормированное значение коэффициента Пирсона C').

ГЛАВА III ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ КАК В РЕГИОНЕ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ

Изучена заболеваемость ЯБ желудка и ДПК взрослых, подростков и детей в Республике Карелия в сравнении с другими регионами, территории которых также входят в состав Европейского Севера России (Республика Коми, Ненецкий автономный округ (НАО), Мурманская, Архангельская и Вологодская области) в динамике за период с 2009 по 2015 г.

Уровень общей заболеваемости ЯБ желудка и ДПК всего населения на 1000 чел. в регионах Европейского Севера (за исключением НАО) в 2009–2015 гг. превышал таковой по Российской Федерации и Северо-Западному федеральному округу (табл. 3). Самые высокие показатели общей заболеваемости всего населения были в Республике Карелия: от 15,8 до 19,2 ‰, что больше, чем в РФ и СЗФО в 1,7-2,3 раза. Самый низкий уровень общей заболеваемости ЯБ среди регионов Европейского Севера отмечался в Ненецком автономном округе, при этом он был меньше, чем в среднем по РФ и СЗФО. Следует отметить тенденцию к снижению общей заболеваемости ЯБ на всех территориях Европейского Севера с 2009 по 2015 г. (так же, как в РФ и СЗФО), за исключением РК, где улучшение ситуации началось только с 2012 г.

Общая заболеваемость ЯБ взрослого населения (18 лет и старше) на 1000 чел. за период с 2009 по 2015 г. в Мурманской, Архангельской, Вологодской областях, республиках Коми и Карелия превышала таковую по РФ и СЗФО. Наибольший ее уровень, превышающий среднероссийский и средний по округу в 1,7-2,3 раза, отмечался в РК с максимумом в 2011 г. В РФ и СЗФО общая заболеваемости ЯБ взрослого населения в 2009–2015 гг. была существенно меньше, кроме того, в динамике происходило ее снижение. Самый низкий уровень общей заболеваемости ЯБ желудка и ДПК за семилетний период среди взрослого населения был в НАО.

Показатели общей заболеваемости ЯБ у подростков (15-17 лет) на 1000 чел. в течение изучаемого временного периода в четырех из шести субъектов Европейского Севера были стабильно выше средних по России и СЗФО (а в Вологодской области превышали таковые в течение четырех лет из семи лет наблюдения) с тенденцией к снижению с 2012 г. Самый высокий уровень заболеваемости подростков с 2009 по 2015 г. регистрировался в Архангельской области, а самый низкий – в НАО. Общая заболеваемость ЯБ у подростков на 1000 чел. в среднем по РФ была в пределах 3,7-4,5 ‰, а по СЗФО – 4,7-5,5 ‰.

Уровень общей заболеваемости ЯБ желудка и ДПК детского населения (0-14 лет) на 1000 чел. за изучаемый период превышал среднероссийский и таковой по СЗФО в Республике Карелия, Мурманской и Вологодской областях в течение многих лет. Наибольшие показатели заболеваемости среди этих регионов были отмечены в Республике Карелия, где они превосходили средние по РФ и СЗФО в 1,4-2,8 раза. В Республике Коми заболеваемость практически соответствовала таковой по стране и округу. В НАО при исходно низкой заболеваемости ее уровень резко вырос в 2013 г. до 1,1 ‰ и затем опять снизился. В Архангельской области в динамике за изучаемый период произошло снижение заболеваемости до средних значений по стране и округу. Уровень общей заболеваемости ЯБ детского населения в среднем по РФ и по СЗФО на 1000 чел. в период с 2009 по 2015 г. у детей был 0,4-0,6 и 0,4-1,0 ‰ соответственно.

За последние 15 лет произошли существенные изменения в клинической и эндоскопической картине ЯБ, а также в характере ее течения в детском возрасте: уменьшились сроки репарации язвенных дефектов, снизилась частота рецидивирования и формирования осложнений [124]. Этому, в том числе, способствовали разработанные стандарты диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* инфекцией, а также расширение диагностических возможностей амбулаторной педиатрической службы, позволяющих своевременно проводить эндоскопическое обследование и

определение носительства хеликобактериоза [136]. Безусловно, проводимые мероприятия влияют на состояние заболеваемости детей и на Европейском Севере, что отражается в наметившейся тенденции по ее снижению.

Если уровень общей заболеваемости ЯБ демонстрирует характер течения патологии (случаи возникновения рецидивов или формирование осложнений заставляет пациента обращаться за медицинской помощью), то первичная заболеваемость отражает возникновение новых случаев патологии, что представляет особый интерес для первичной профилактики ulcerogenez.

Уровень первичной заболеваемости ЯБ желудка и ДПК на 1000 чел. всего населения в 2009–2015 гг. не опускался ниже среднероссийского в 6 регионах Европейского Севера, а меньше среднего по СЗФО был однократно: в НАО в 2011 г. (табл. 4). Наиболее высокая заболеваемость за изучаемый период отмечалась для Карелии – от 1,6 до 2,3 ‰, что в 1,8-2,6 раза выше, чем в РФ и СЗФО; обращает на себя внимание отсутствие устойчивой тенденции к снижению первичной заболеваемости ЯБ в республике. В Республике Коми, Мурманской и Архангельской областях только в 2015 г. показатель первичной заболеваемости стал соответствовать средним значениям по РФ и округу.

Первичная заболеваемость ЯБ взрослого населения (18 лет и старше) с 2009 по 2015 г. из всех регионов Европейского Севера была самой высокой и превышала среднюю по РФ и СЗФО в Карелии, затем следовали Архангельская область и Республика Коми. Так, если в РФ и СЗФО максимальные уровни заболеваемости составляли 1,2 и 1,1 ‰ соответственно, то для Республики Карелия – 2,7 ‰, для Архангельской области – 1,9 ‰, для Республики Коми – 1,6 ‰. Самые низкие показатели первичной заболеваемости ЯБ из всех регионов Европейского Севера в анализируемый семилетний период были в Мурманской области (в пределах 1,0-1,4 ‰), но только однократно в 2009 г. уровень заболеваемости здесь был ниже среднего по РФ, а меньше среднего по округу не опускался ни разу.

Пик заболеваемости ЯБ среди населения приходится на 35-40 лет [120], однако в последние десятилетия отмечается омоложение заболевания, когда

патология развивается уже в подростковом возрасте [135]. Большое значение это приобретает для территорий Европейского севера: уровень первичной заболеваемости у подростков (15-17 лет) в 2009–2015 гг. во всех его регионах, за исключением НАО, был выше, чем в среднем по РФ. При этом очень высокая заболеваемость была зафиксирована в Архангельской области, когда в отдельные годы она достигала 3,1 и 3,4 ‰, в то время как максимальные значения заболеваемости по РФ и СЗФО были лишь 1,1 и 1,5‰ соответственно. Необходимо отметить, что и в других регионах Европейского Севера, таких как Мурманская и Вологодская области, республики Карелия и Коми, заболеваемость могла достигать 2,1, 2,3, 2,8 и 2,2 ‰ соответственно. Отдельного анализа заслуживает ситуация в НАО в 2013 г.: здесь первичная заболеваемость у подростков неожиданно возросла до 6,3 ‰, но в 2014–2015 гг. ситуация улучшилась, и первичная заболеваемость значительно снизилась.

В детском возрасте, несмотря на достигнутые успехи, отмечается достаточно высокий процент поздней диагностики язвенной болезни, что приводит к раннему формированию осложнений заболевания и значительному ухудшению качества жизни этой категории больных [125]. Наиболее высокие показатели первичной заболеваемости ЯБ желудка и ДПК из всех регионов Европейского Севера на 1000 чел. детского населения (0-14 лет) в период с 2009 по 2015 г. были в Вологодской и Архангельской областях: 0,2-0,4 и 0,2-0,5 ‰ соответственно при среднероссийских значениях и средних по СЗФО 0,1-0,2 и 0,1-0,4 ‰. Самая благоприятная ситуация с детской заболеваемостью за исследуемый период была в Республике Коми и в НАО.

Таким образом, в Карелии за изученный пятилетний период уровень общей заболеваемости ЯБ желудка и ДПК всего населения в целом и по всем возрастным группам, а первичной – у всего населения в целом, взрослых и подростков был выше, чем в РФ и СЗФО, а также выявлена самая высокая среди других регионов Европейского Севера общая заболеваемость (всего

населения в целом, взрослых и детей) и первичная заболеваемость (всего населения в целом и взрослых лиц).

Высокие показатели заболеваемости населения ЯБ желудка и ДПК в регионах Европейского Севера позволяют считать эту патологию маркерной и диктуют необходимость поиска путей решения существующей проблемы на основе разработки системных мер профилактики с учетом особенностей северных территорий.

Таблица 3 – Общая заболеваемость ЯБ желудка и ДПК на 1000 чел. населения регионов Европейского Севера в 2009–2015 гг. (‰)

Регион	Общая заболеваемость ЯБ желудка и ДПК всего населения							Общая заболеваемость ЯБ желудка и ДПК взрослого населения (18 лет и старше)							Общая заболеваемость ЯБ желудка и ДПК подросткового населения (15-17 лет)							Общая заболеваемость ЯБ желудка и ДПК детского населения (0-14 лет)						
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Республика Карелия	18.8	18.1	19.2	17.9	17.4	17.8	15.8	22.2	21.5	23.0	21.5	21.0	21.6	19.1	7.0	7.3	6.9	7.4	6.7	7.2	8.9	1.5	1.4	1.1	1.1	1.0	1.1	1.1
Республика Коми	14.9	13.9	14.0	12.9	12.7	12.5	12.3	18.2	16.9	17.0	15.8	15.7	15.6	15.3	7.5	7.3	8.1	7.5	7.1	6.9	6.0	0.7	0.6	0.6	0.6	0.4	0.4	0.4
Архангельская область	16.1	15.5	14.2	13.9	12.4	11.7	11.6	19.2	18.5	16.9	16.6	14.9	14.2	14.1	9.5	9.6	9.9	10.4	9.4	8.4	7.1	1.0	1.0	1.3	1.1	0.6	0.4	0.4
НАО	9.6	8.8	7.8	7.1	6.3	6.1	6.7	12.6	11.5	10.2	9.4	8.1	8.1	9.0	3.5	2.6	5.7	1.9	2.5	1.9	2.5	0.1	0.2	-	0.2	1.1	0.2	-
Вологодская область	14.5	13.6	12.7	11.6	11.3	11.0	10.8	17.3	16.2	15.1	14.0	13.6	13.4	13.2	4.1	5.0	6.4	5.8	4.9	6.3	5.4	1.1	0.8	0.8	0.8	0.7	0.6	0.7
Мурманская область	12.3	12.7	11.1	10.7	10.3	10.4	9.0	14.5	15.0	13.1	12.7	12.3	12.5	10.8	7.4	8.6	8.9	8.7	7.8	7.7	6.2	1.1	1.0	1.0	1.0	0.8	0.7	0.7
РФ	11.0	10.5	10.1	9.6	9.2	8.9	8.7	13.1	12.6	12.1	11.5	11.1	10.9	10.6	4.4	4.3	4.5	4.3	4.1	3.7	3.7	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4
СЗФО	11.2	10.3	9.3	8.6	8.1	7.9	7.7	13.1	11.9	10.9	10.0	9.5	9.4	9.1	5.4	5.0	5.5	5.3	4.9	4.7	5.0	0.7	1.0	0.6	0.6	0.5	0.4	0.4

Таблица 4 – Первичная заболеваемость ЯБ желудка и ДПК на 1000 чел. населения регионов Европейского сСевера в 2009–2015 гг. (‰)

Регион	Первичная заболеваемость ЯБ желудка и ДПК всего населения							Первичная заболеваемость ЯБ желудка и ДПК взрослого населения (18 лет и старше)							Первичная заболеваемость ЯБ желудка и ДПК подросткового населения (15-17 лет)							Первичная заболеваемость ЯБ желудка и ДПК детского населения (0-14 лет)						
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Республика Карелия	1.8	1.9	2.3	2.0	1.6	2.0	1.8	2.0	2.1	2.7	2.3	1.9	1.9	2.3	1.7	1.9	1.6	2.8	1.9	2.3	1.2	0.3	0.3	0.2	0.4	0.3	0.4	0.1
Республика Коми	1.3	1.2	1.4	1.2	0.9	0.9	0.9	1.4	1.4	1.6	1.4	1.1	1.1	1.1	1.5	1.8	2.1	1.7	1.3	2.2	1.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.07	0.1
Архангельская область	1.5	1.6	1.7	1.3	1.1	1.0	0.9	1.7	1.8	1.9	1.4	1.3	1.3	1.1	3.1	2.7	3.4	3.1	2.1	1.9	2.1	0.3	0.3	0.5	0.4	0.2	0.2	0.2
НАО	1.3	1.0	0.9	1.0	1.0	1.0	1.2	1.7	1.2	1.1	1.3	1.0	1.0	1.3	1.4	2.2	0.6	1.2	6,3	0.6	0.6	0.1	0.2	-	0.2	1.0	0.1	-
Вологодская область	1.2	1.1	1.0	1.0	0.9	0.9	1.0	1.3	1.2	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0	1.1	1.8	2.3	1.6	1.1	1.8	1.3	0.4	0.3	0.4	0.4	0.2	0.2	0.3
Мурманская область	1.0	1.2	1.1	1.1	0.9	0.9	0.9	1.1	1.4	1.2	1.2	1.0	1.0	1.0	2.1	1.8	2.1	1.7	2.1	2.0	1.0	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2
РФ	1.0	1.0	0.9	0.9	0.8	0.8	0.9	1.2	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	0.9	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0	0.9	0.9	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
СЗФО	1.0	1.0	1.0	0.9	0.8	0.8	0.9	1.1	1.1	1.1	1.0	0.9	0.9	0.9	1.3	1.1	1.5	1.3	1.1	1.2	1.3	0.2	0.4	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1

ГЛАВА IV РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЯБ ДПК У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ПРОТИВОЯЗВЕННУЮ ТЕРАПИЮ, ДОПОЛНЕННУЮ ЭКЗОГЕННЫМ МЕЛАТОНИНОМ

Изучено клиническое течение неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, в стадии обострения заболевания у 80 пациентов, которые в процессе исследования случайной выборкой были разделены на 2 группы. I группа (исследуемая группа): 40 больных (мужчин – 20, женщин – 20), получали комбинированную терапию омепразолом, кларитромицином и амоксициллином в суточной дозе 40 мг, 1000 мг и 2000 мг соответственно с добавлением мелатонина («Мелаксен», фармацевтическая компания «Юнифарм», США) в суточной дозе 3 мг. II группа (группа сравнения): 40 больных (мужчин – 20, женщин – 20) находились только на трехкомпонентной терапии заболевания без применения мелатонина. Следует отметить, что проводимая терапия не сопровождалась развитием побочных эффектов ни у одного из пациентов. С учетом особенностей фотопериодизма в регионе в I группе выделены подгруппы А и В, во II группе – подгруппы С и D, где А и С – пациенты, получавшие лечение с марта по август, а В и D – с сентября по февраль. Общая характеристика пациентов, а также критериев включения/невключения больных в исследование приведены в главе «Материалы и методы исследования».

При анализе жалоб пациентов в исследуемой группе и группе сравнения, предъявляемых при первичном обращении, было выявлено, что ведущими в клинике заболевания являются следующие симптомы: изжога, «язвенные» боли (под которыми подразумевались боли типичной для ЯБ ДПК локализации и ритмики) и нарушение сна, которые отмечались у 34 (85,0 %), 32 (80,0 %), 32 (80,0 %) респондентов в исследуемой группе и у 35

(87,5 %), 34 (85,0 %), 33 (82,5 %) больных в группе сравнения соответственно (рис. 1). Изменение стула было у 14 (35,0%) пациентов I группы и 16 (40,0%) пациентов II группы, наличие отрыжки – у 7 (17,5%) и 9 (22,5%) больных I и II группы соответственно; практически отсутствовали рвота, тошнота и другие симптомы.

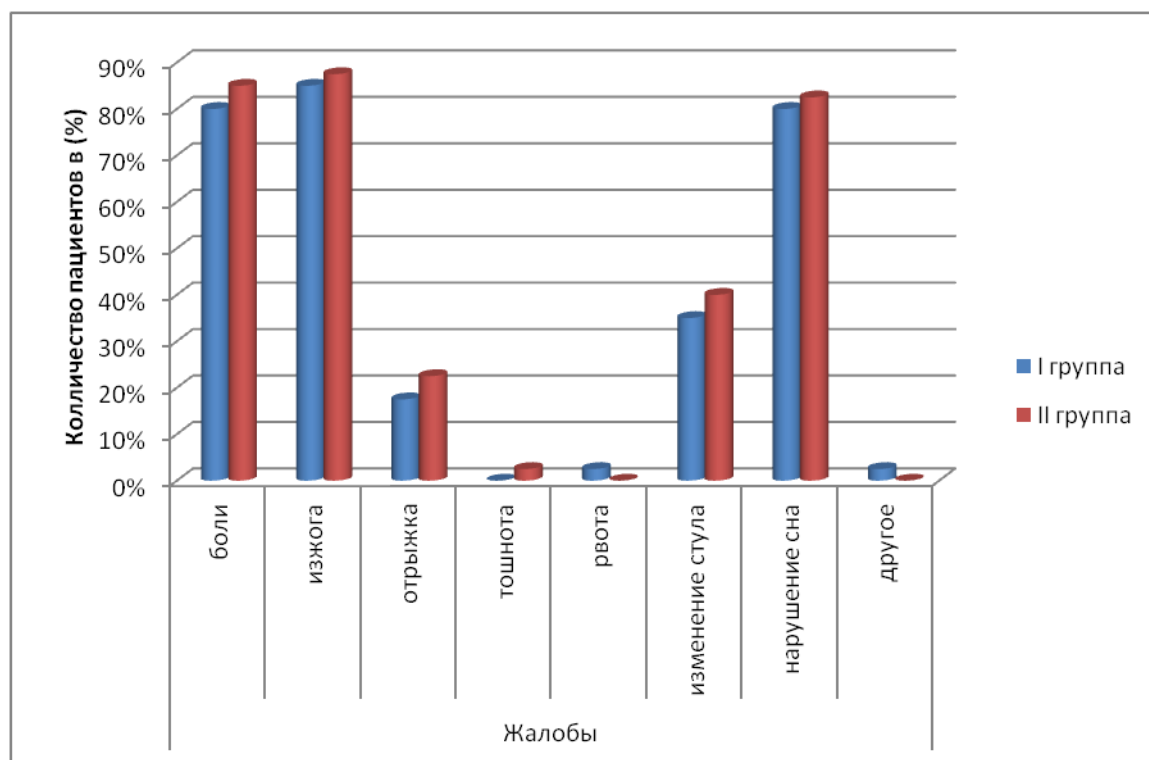


Рис. 1. Жалобы пациентов I и II групп до начала лечения заболевания (%)

Проведённый анализ жалоб пациентов подгрупп А, В, С, D до начала лечения продемонстрировал, что у всех обследованных также преобладали изжога, «язвенные» боли и нарушение сна, на что жаловались в подгруппе А – по 17 (85,0 %), 16 (80,0 %) и 15 (75,0 %); в подгруппе В – по 17 (85,0 %), 16 (80,0 %) и 17 (85,0 %); в подгруппе С – по 17 (85,0 %), 17 (85,0 %) и 16 (80,0 %); в подгруппе D – по 18 (90,0 %), 17 (85,0 %) и 17 (85,0 %) больных соответственно (рис. 2). Значительно меньше были выражены жалобы на изменение стула: в подгруппах А, В, С и D их отмечали 7 (35,0 %), 7 (35,0 %), 8 (40,0 %), 8 (40,0 %) больных и отрыжку, которая в подгруппах А, В, С и D была у 1 (5,0 %), 6 (30,0 %), 4 (20,0 %), 5 (25,0 %) пациентов

соответственно; практически не встречались рвота, тошнота и другие СИМПТОМЫ.

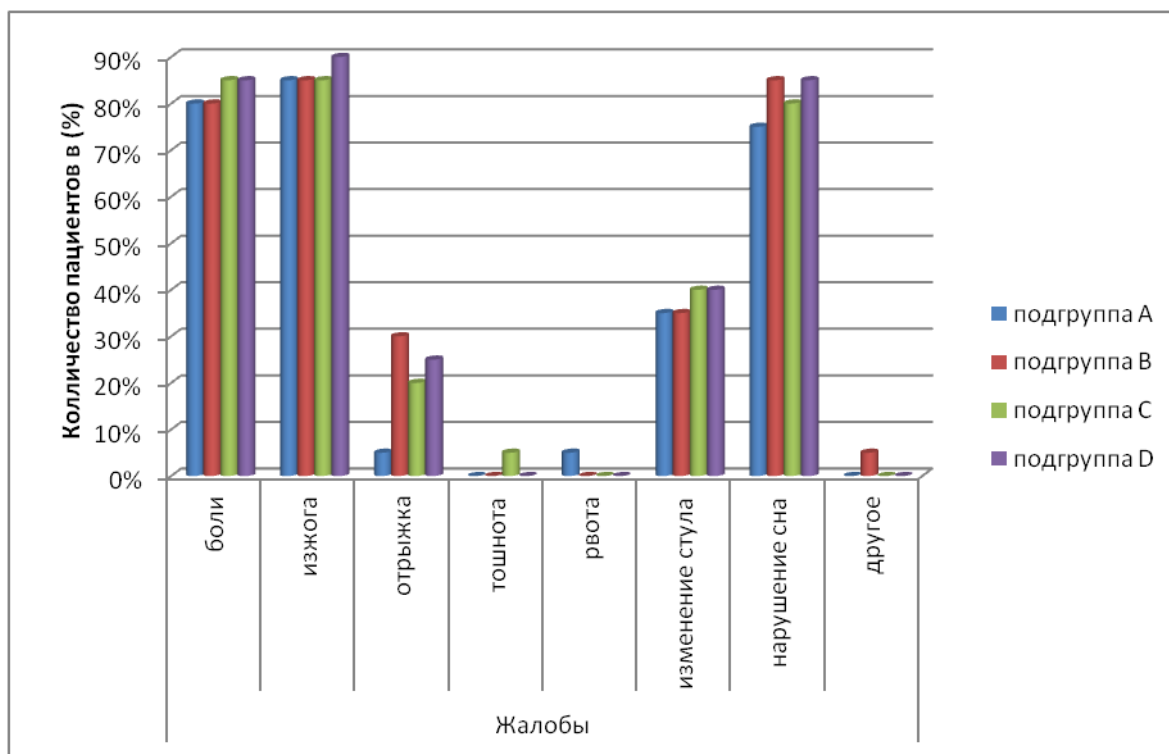


Рис. 2. Жалобы пациентов в подгруппах, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня, до начала лечения заболевания (%)

Далее была проанализирована длительность сохранения предъявленных при первичном обращении жалоб в исследуемой группе и группе сравнения (табл. 5). Оказалось, что улучшение самочувствия и исчезновение жалоб происходило раньше у пациентов исследуемой группы по отношению к группе сравнения, при этом достоверно быстрее купировались боли ($4,65 \pm 2,69$ против $7,77 \pm 4,07$ суток; $U_{\text{эмп}} = 295,5$; $p < 0,001$), изжога ($5,11 \pm 2,72$ против $7,66 \pm 3,69$ суток; $U_{\text{эмп}} = 340$; $p < 0,001$) и нарушение сна ($3,59 \pm 2,42$ против $7,55 \pm 3,97$ суток; $U_{\text{эмп}} = 292$; $p < 0,001$).

Анализ сроков купирования жалоб в подгруппах пациентов продемонстрировал статистически значимое более длительное сохранение болевого синдрома, изжоги и нарушений сна у респондентов подгруппы С по сравнению с таковыми из подгруппы А (соответственно, $8,54 \pm 4,36$ против $4,54 \pm 3,27$ суток, $U_{\text{эмп}} = 73$, $p = 0,002$; $7,68 \pm 3,87$ против $5,41 \pm 3,07$

суток, $U_{\text{эмп}} = 103$, $p = 0,048$; $8,36 \pm 4,37$ против $3,66 \pm 2,49$ суток, $U_{\text{эмп}} = 65,5$, $p < 0,001$), тогда как по другим жалобам таких различий не выявлено (табл. 5). Аналогичная ситуация наблюдалась и при сравнении больных из подгрупп D и B: у пациентов, получавших только стандартную трёхкомпонентную эрадикационную терапию 1-й линии в период с сентября по февраль, указанные жалобы также сохранялись дольше. При изучении динамики жалоб у респондентов подгрупп A и B, C и D статистически значимых различий выявить не удалось (табл. 5).

Кроме жалоб пациентов, оценивались динамика данных объективного обследования и результатов ЭФГДС – как в группах исследования (I) и сравнения (II), так и в подгруппах A, B, C и D.

При оценке сроков нормализации объективного статуса при физикальном исследовании статистические значимые различия выявлены только при сравнении подгрупп A и C: $8,08 \pm 2,92$ против $13,67 \pm 2,42$ суток ($t = 3.2$; $p = 0,005$) соответственно (таблица 6).

Рубцевание язвенного дефекта по данным ЭФГДС на 14-й день лечения в группе I произошло у всех больных, тогда как во II группе – только у 60 % (24 пациента); при сравнении результатов эндоскопии в подгруппах A, B, C, D оказалось, что образование рубца на 14-е сутки терапии в подгруппах A и B произошло в 100 % случаев, в подгруппе D – в 80 % (16 пациентов), а в подгруппе C – всего в 40 % (8 пациентов). Выполненная на 21-е сутки терапии ЭФГДС выявила рубцевание язвенного дефекта у всех оставшихся пациентов.

Уреазный тест для верификации H. pylori через 1 месяц лечения в силу объективных трудностей проведения амбулаторно-поликлинического исследования был выполнен 36 (90 %) пациентам из I группы и 38 (95 %) – из II группы. В подгруппе A обследовано 18 (90 %), в подгруппе B – 18 (90 %), в подгруппе C – 18 (90 %) и в подгруппе D – 20 (100 %) больных. Среди обследованных у 94,6 % (70 пациентов) пациентов тест оказался

отрицательным, однако интерпретировать полученные результаты не представляется возможным.

Для оценки влияния присоединения мелатонина к трёхкомпонентной схеме лечения заболевания на рубцевание язвенного дефекта, были составлены четырехпольные таблицы сопряженности и проанализированы критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора и силы связи между фактором и исходом (табл. 7).

Так, в исследуемой группе и группе сравнения, где факторным признаком является противоязвенная терапия, дополненная мелатонином, а результативным – рубцевание язвенного дефекта на 14-й день терапии, выявлена статистически значимая сильная связь (при уровне значимости $p < 0.01$). Наиболее сильная статистически значимая связь (при уровне значимости $p < 0.01$) между воздействующим фактором и исходом отмечена при сравнении подгрупп А и С, при этом воздействующим фактором является дополнение мелатонина к терапии ЯБ ДПК в период с марта по август, а результатом – рубцевание язвенного дефекта на 14-й день терапии. Менее сильная связь (при уровне значимости $p < 0.05$) обнаружена при сравнении подгрупп В и D, где воздействующим фактором является дополнение мелатонина к терапии ЯБ ДПК в период с сентября по февраль.

При сравнении подгрупп А и В (где факторным признаком является нарастание и максимальная DLD, а наличие рубцевания язвенного дефекта на 14-й день терапии является результатом, при этом пациенты обеих подгрупп получали терапию, дополненную мелатонином), С и D (где факторным признаком является убывание и минимальная DLD, а наличие рубцевания язвенного дефекта на 14-й день терапии является результатом, при этом пациенты обеих подгрупп получали стандартную трёхкомпонентную эрадикационную терапию 1-й линии) связь между факторным и результативным признаком отсутствует (уровень значимости $p < 0.05$).

Таким образом, у пациентов, в терапии которых лечебная схема, дополненная мелатонином, применялась в период с марта по август, сокращались сроки предъявления жалоб на «язвенные» боли, изжогу и нарушение сна; уменьшалось время нормализации объективного статуса (отсутствие болей при пальпации в эпигастрии и околопупочной области и мышечного дефанса); быстрее происходило рубцевание язвенного дефекта по данным ЭФГДС, что свидетельствует об улучшении характера клинического течения заболевания. Это дает основания полагать, что примененная лечебная схема, дополненная мелатонином, более эффективна на территории Карелии именно в период нарастания и максимальной продолжительности светового дня, когда происходит нарушение естественных циркадных хроноритмов продукции гормона вследствие избыточного освещения [3].

Таблица 5 – Длительность сохранения жалоб в исследуемой группе и группе сравнения пациентов и в подгруппах, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня (сутки)

Жалобы пациентов	Группы I и II			Подгруппы А и В			Подгруппы С и D			Подгруппы А и С			Подгруппы В и D		
	сутки купирования жалоб ($M \pm \sigma$)		$U_{Эмп}$	сутки купирования жалоб ($M \pm \sigma$)		$U_{Эмп}$	сутки купирования жалоб ($M \pm \sigma$)		$U_{Эмп}$	сутки купирования жалоб ($M \pm \sigma$)		$U_{Эмп}$	сутки купирования жалоб ($M \pm \sigma$)		$U_{Эмп}$
	I	II		A	B		C	D		A	C		B	D	
Боли	4.65 ± 2.69 m = 0.39	7.77 ± 4.07* m = 0.63	295.5 p<0.001	4.54 ± 3.27 m = 0.68	4.7 ± 1.93 m = 0.4	177.5 p<0.001	8.54 ± 4.36 m = 0.96	7.13 ± 3.87 m = 0.82	144 p=0.225	4.54 ± 3.27 m = 0.68	8.54 ± 4.36** m = 0.96	73 p=0.002	4.7 ± 1.93 m = 0.4	7.13 ± 3.87** m = 0.82	73.5 p=0.016
Изжога	5.11 ± 2.72 m = 0.4	7.66 ± 3.69* m = 0.56	340 p<0.001	5.41 ± 3.07 m = 0.63	4.67 ± 2.25 m = 0.49	163.5 p=0.435	7.68 ± 3.87 m = 0.85	7.63 ± 3.66 m = 0.76	191 p=0.969	5.41 ± 3.07 m = 0.63	7.68 ± 3.87** m = 0.85	103 p=0.048	4.67 ± 2.25 m = 0.49	7.63 ± 3.66** m = 0.76	64.5 p=0.005
Отрыжка	0.91 ± 1.92 m = 0.30	1.73 ± 3.54 m = 0.53	750 p=0.013	0.41 ± 1.38 m = 0.25	1.4 ± 2.27 m = 0.52	150 p<0.001	1.58 ± 3.68 m = 0.74	2 ± 3.54 m = 0.77	181.5 p=0.581	0.41 ± 1.38 m = 0.25	1.58 ± 3.68 m = 0.74	168.5 p=0.27	1.4 ± 2.27 m = 0.52	2 ± 3.54 m = 0.77	195 p=0.691
Тошнота	0	0.32 ± 1.46 m = 0.18	780 p=0.323	-	-	-	0.58 ± 1.93 m = 0.35	0	190 p=0.33	0	0.58 ± 1.93 m = 0.35	190 p=0.33	-	-	-
Рвота	0.05 ± 0.2 m = 0.03	0	780 p=0.323	0.08 ± 0.27 m = 0.05	0	190 p=0.33	-	-	-	0.08 ± 0.27 m = 0.05	0	190 p=0.33	-	-	-
Изменение стула	0.55 ± 1.16 m = 0.18	0.92 ± 1.86 m = 0.29	755.5 p=0.005	0.25 ± 0.83 m = 0.15	0.88 ± 1.36 m = 0.32	150 p=0.33	0.92 ± 1.82 m = 0.39	1 ± 1.96 m = 0.44	197.5 p=0.881	0.25 ± 0.83 m = 0.15	0.92 ± 1.82 m = 0.39	168.5 p=0.13	0.88 ± 1.36 m = 0.32	1 ± 1.96 m = 0.44	192 p=0.929
Нарушение сна	3.59 ± 2.42 m = 0.38	7.55 ± 3.97* m = 0.61	292 p<0.001	3.66 ± 2.49 m = 0.56	3.46 ± 2.4 m = 0.54	195.5 p<0.001	8.36 ± 4.37 m = 0.96	6.79 ± 3.5 m = 0.76	142 p=0.185	3.66 ± 2.49 m = 0.56	8.36 ± 4.37** m = 0.96	65.5 p<0.001	3.46 ± 2.4 m = 0.54	6.79 ± 3.5** m = 0.76	82.5 p=0.04
Другое	0.32 ± 1.46 m = 0.18	0	780 p=0.323	0	0.58 ± 1.93 m = 0.35	190 p=0.33	-	-	-	-	-	-	0.58 ± 1.93 m = 0.35	0	190 p=0.33

* - статистически значимое различие в группах, $U_{Эмп} \leq 628$ ($p < 0,05$). Критическое значение U-критерия Манна – Уитни при заданной численности (равной 40) сравниваемых групп составляет 628.

** - статистически значимое различие между подгруппами, $U_{Эмп} \leq 138$ ($p < 0,05$). Критическое значение U-критерия Манна – Уитни при заданной численности (равной 20) сравниваемых групп составляет 138.

Таблица 6 – Сравнительная оценка сроков нормализации объективного статуса в исследуемой группе и группе сравнения пациентов и в подгруппах, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня (сутки)

Показатель	Сравнение групп I и II		Сравнение подгрупп A и B		Сравнение подгрупп C и D		Сравнение подгрупп A и C		Сравнение подгрупп B и D	
	I	II	A	B	C	D	A	C	B	D
Сроки нормализация объективного статуса, в сутках ($M \pm \sigma$)	8.07±2.44 m = 0.63	9.42±2.7 m = 0.42	8.08±2.92 m = 0.51	7.83±1.97 m = 0.8	13.67±2.42 m = 0.63	8.4±4.37 m = 0.63	8.08±2.92 m = 0.51	13.67±2.42* m = 0.63	7.83±1.97 m = 0.8	8.4±4.37 m = 0.63
95% ДИ разности средних, нижняя граница	-0,95534		1,05964		0,29375		0,83372		0,00722	
95% ДИ разности средних, верхняя граница	0,00534		2,05964		3,50625		3,96628		2,00722	
Значение t- критерия Стьюдента	1.9 p = 0.06		0.6 p = 0.51		2.01 p = 0.02		3.2 p = 0.005		1.2 p = 0.052	

* - статистически значимое различие между группами, больше или равное критическому значению. Критическое значение t-критерия Стьюдента при n = 80 составляет 1.991 ($p < 0,05$); критическое значение t-критерия Стьюдента при n = 40 составляет 2.024 ($p < 0,05$).

Таблица 7 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора и силы связи между фактором и исходом

Наименование критерия	Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора и силы связи между фактором и исходом									
	сравнение групп I и II		сравнение подгрупп А и В		сравнение подгрупп С и D		сравнение подгрупп А и С		сравнение подгрупп В и D	
	значение критерия	уровень значимости	значение критерия	уровень значимости	значение критерия	уровень значимости	значение критерия	уровень значимости	значение критерия	уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	20.000	p < 0,01	0	p > 0,05	6.632	p < 0,01	17.143	p < 0,01	4.444	p < 0,05
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	17.578	p < 0,01	0	p < 0,01	5.104	p < 0,05	14.405	p < 0,01	2.500	p > 0,05
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	0	p > 0,05	0	p > 0,05	6.904	p < 0,01	0	p > 0,05	0	p > 0,05
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.00000	p < 0,05	1.00000	p > 0,05	0.01277	p < 0,05	0.00002	p < 0,05	0.05301	p > 0,05
Минимальное значение ожидаемого явления	8.00		0		8.00		6.00		2.00	
Критерий ф Критерий V Крамера Критерий К Чупрова**	0.500	Относительно сильная	0	Связь отсутствует	0.408	Относительно сильная	0.655	Сильная	0.333	Средняя
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.447	Относительно сильная	0	Связь отсутствует	0.378	Средняя	0.548	Относительно сильная	0.316	Средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.632	Сильная	0	Связь отсутствует	0.535	Относительно сильная	0.775	Сильная	0.447	Относительно сильная

- число степеней свободы равно 1. Критическое значение χ^2 при уровне значимости p < 0.05 составляет 3.841;

- критическое значение χ^2 при уровне значимости p < 0.01 составляет 6.635.

ГЛАВА V РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЯБ ДПК, ПОЛУЧАВШИХ ПРОТИВОЯЗВЕННУЮ ТЕРАПИЮ, ДОПОЛНЕННУЮ ЭКЗОГЕННЫМ МЕЛАТОНИНОМ, С ПОМОЩЬЮ ОПРОСНИКА GSRS

Изучено КЖСЗ 80 больных неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с Н. pylori, с применением русскоязычной версии опросника GSRS (разработана исследователями Межнационального центра исследования качества жизни, г. Санкт-Петербург, 1998 г.). Общая характеристика пациентов, критериев включения/не включения больных в исследование, разделение пациентов на исследуемую группу и группу сравнения и подгруппы в зависимости от продолжительности светового дня, а также подходов к проведению анкетирования и его анализа приведены в главе «Материалы и методы исследования».

В исследуемой группе и группе сравнения пациентов до начала лечения преобладающим оказался абдоминальный синдром, сумма баллов которого в 1,5-3 раза превышала остальные синдромы и составляла 1/3 от общего количества баллов (табл. 8). Рефлюкс-синдром в обеих группах был выражен одинаково, количество баллов не превышало 1/5 от общего их числа, что согласуется с данными М. Ю. Рожковой и соавт. [108]. Диарейный, диспептический синдром и синдром запоров были не выражены и имели примерно по одинаковому количеству баллов. На 14-й день терапии при повторном анкетировании в обеих группах отмечено уменьшение количества баллов как общего, так и в каждой из шкал опросника, что свидетельствует об улучшении КЖСЗ у всех пациентов. При этом у респондентов группы сравнения определено статистически значимое преобладание абдоминального и рефлюкс-синдрома по отношению к исследуемой группе, тогда как по другим синдромам таких различий не выявлено. Также у пациентов группы сравнения было выше значение общего количества баллов опросника GSRS.

Полученные результаты свидетельствуют о большем положительном влиянии лечебной схемы с включением в нее мелатонина на КЖСЗ.

Таблица 8 – Результаты оценки качества жизни в исследуемой группы (I) и группы сравнения (II) пациентов по опроснику GSRS

Шкалы GSRS	Показатели шкал от 1 до 7				U-критерий Манна-Уитни (U _{Эмп})
	группа пациентов I		группа пациентов II		
	до начала терапии	через 14 дней терапии	до начала терапии	через 14 дней терапии	
Абдоминальный синдром	5,74	1,98*	5,33	3,2*	301,5
Рефлюкс- синдром	3,0	1,56*	3,13	1,9*	536,5
Диарейный синдром	2,12	1,21	1,83	1,35	784
Диспепсический синдром	1,92	1,25	1,89	1,39	799
Синдром запоров	1,31	1,04	1,05	1,03	799
Общее количество баллов	14,09	7,05*	13,21	8,87*	447

* - статистически значимое различие в группах, $U_{Эмп} \leq 628$ ($p < 0,05$). Критическое значение U-критерия Манна – Уитни при заданной численности сравниваемых групп составляет 628.

Далее, для сравнительной оценки терапии, назначаемой в зависимости от продолжительности светового дня в регионе, было изучено КЖСЗ у пациентов в подгруппах А, В, С, D, где А и С – пациенты исследуемой группы и группы сравнения, получавшие лечение с марта по август; В и D – пациенты исследуемой группы и группы сравнения, получавшие лечение с сентября по февраль (табл. 9). У всех обследованных до начала лечения преобладающим также оказался абдоминальный синдром, сумма баллов которого была самой высокой. На втором по значимости месте во всех подгруппах находился рефлюкс-синдром.

Таблица 9 – Результаты оценки КЖСЗ по опроснику GSRS в подгруппах пациентов, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня

Шкалы GSRS	Сравнение подгрупп А и В					Сравнение подгрупп С и D					Сравнение подгрупп А и С					Сравнение подгрупп В и D				
	показатели шкал от 1 до 7				U _{Эмп}	показатели шкал от 1 до 7				U _{Эмп}	показатели шкал от 1 до 7				U _{Эмп}	показатели шкал от 1 до 7				U _{Эмп}
	А		В			С		D			А		С			В		D		
	до лечения	через 14 дней	до лечения	через 14 дней		до лечения	через 14 дней	до лечения	через 14 дней		до лечения	через 14 дней	до лечения	через 14 дней		до лечения	через 14 дней	до лечения	через 14 дней	
АС	5,33	1,95	6,15	2,0	191	5,25	3,1	5,4	3,3	164	5,33	1,95*	5,25	3,1*	79,5	6,15	2,0*	5,4	3,3*	71
РС	2,75	1,5	3,25	1,65	167	3,08	1,85	3,17	1,97	172,5	2,75	1,5*	3,08	1,85*	129	3,25	1,65	3,17	1,97	138,5
ДС	1,37	1,12	2,87	1,3	164	1,8	1,37	1,85	1,33	178	1,37	1,12	1,8	1,37	184	2,87	1,3	1,85	1,33	192
ДисС	1,25	1,1	2,43	1,4	160,5	1,76	1,34	2,01	1,44	198	1,25	1,1	1,76	1,34	192,5	2,43	1,4	2,01	1,44	191
СЗ	1,4	1,08	1,22	1,0	180	1,05	1,0	1,05	1,05	188	1,4	1,08	1,05	1,0	180	1,22	1,0	1,05	1,05	190
ОКБ	12,09	6,75	15,91	7,35	171,5	12,94	8,65	13,48	9,09	190	12,09	6,75*	12,94	8,65*	97,5	15,91	7,35*	13,48	9,09*	129

АС – абдоминальный синдром, РС – рефлюкс-синдром, ДС – диарейный синдром, ДисС – диспептический синдром, СЗ – синдром запоров, ОКБ – общее количество баллов.

* - статистически значимое различие в подгруппах, $U_{Эмп} \leq 138$ ($p < 0,05$). Критическое значение U-критерия Манна – Уитни при заданной численности сравниваемых подгрупп составляет 138.

Диарейный, диспептический синдром и синдром запоров не были выражены и имели примерно по одинаковому количеству баллов. На 14-й день терапии при повторном анкетировании во всех подгруппах отмечено уменьшение количества баллов как общего, так и в каждой из шкал опросника, что демонстрирует улучшение качества жизни всех пациентов. Анализ результатов анкетирования показал статистически значимое преобладание абдоминального и рефлюкс-синдрома у респондентов подгруппы С по сравнению с таковыми из подгруппы А на 14-й день лечения; по другим синдромам таких различий не выявлено. У пациентов подгруппы С установлено достоверно большее общее количество баллов опросника GSRS по сравнению с подгруппой А. При сравнении подгрупп В и D выявлено статистически значимое преобладание абдоминального синдрома у больных в подгруппе D на 14-й день лечения; по другим синдромам таких различий найти не удалось. У пациентов подгруппы D более высокое значение общего количества баллов опросника GSRS по сравнению с больными подгруппы В было статистически достоверным. При сравнении КЖСЗ по опроснику GSRS на 14-й день терапии в подгруппах А и В, С и D статистически значимых различий не было выявлено.

Таким образом, присоединение мелатонина к терапии ЯБ ДПК в период увеличения и максимальной продолжительности светового дня в регионе оказывает большее положительное влияние на КЖСЗ. Возможным объяснением данного факта служит то, что в этот период времени вследствие особенностей естественного фотопериодизма РК происходит нарушение циркадных хроноритмов продукции мелатонина в организме. Применение экзогенного мелатонина, учитывая его важную роль в процессах репарации при ЯБ [86, 175], способствует ускорению рубцевания и, как следствие, улучшению субъективного состояния больных, что отражается на их КЖСЗ. Кроме того, изменение продукции мелатонина, выходящее за физиологические пределы, приводит к развитию внутреннего и внешнего

десинхроноза [16, 20, 76], играющего важную роль в развитии ЯБ [24, 58], в связи с чем применение в лечебной схеме мелатонина патогенетически обосновано и может улучшать КЖСЗ пациентов.

В настоящее время для оценки состояния здоровья человека традиционно используется совокупность объективных и субъективных данных. Это связано с тем, что объективные биомедицинские показатели, регистрируемые инструментальными методами, согласно многочисленным исследованиям оказались более вариабельными, чем субъективные [131]. Кроме того, в последние годы продемонстрировано, что получаемая при медицинском обследовании информация, исторически классифицируемая как объективная (данные, полученные при лабораторных и инструментальных исследованиях; статистические биомедицинские показатели), в полной мере не отвечает комплексной оценке состояния обследуемых лиц [145].

Для оценки совпадения объективной и субъективной информации в нашем исследовании мы провели сравнительный анализ характера жалоб и их динамики, изучив, соответственно жалобы, собранные врачом у пациентов по протоколу исследования и жалобы пациентов по самостоятельно заполненному ими опроснику GSRS при обращении и через 14 суток лечения. Анализ проводился в подгруппах, разделенных в зависимости от длины светового дня.

В подгруппах А, В, С, D у всех пациентов при обращении до начала лечения врачом отмечены преобладание «язвенных» болей, изжоги и нарушение сна (рис. 2). Согласно данным опросника, заполненного больными самостоятельно, доминирующими также были абдоминальный и рефлюкс-синдромы (табл. 9). Так как нарушение сна у пациентов оценивалось только по протоколу исследования, а в опроснике GSRS подобный вопрос отсутствовал, то совпадение объективной и субъективной информации по нарушению сна оценить не представлялось возможным. Согласно оценке врача по протоколу исследования значительно реже были выражены жалобы

на изменение стула и отрыжку; практически отсутствовали рвота и тошнота. Изучение опросника также продемонстрировало низкую распространенность диарейного, диспептического синдрома и синдрома запоров.

Сравнение длительности сохранения жалоб в подгруппах пациентов, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня по оценке врача согласно разработанному протоколу исследования и оценке пациента по результатам опросника GSRS проводилось с помощью U-критерия Манна – Уитни, при этом учитывались статистически значимые различия (табл. 10). Анализ сроков купирования жалоб в подгруппах пациентов согласно протоколу исследования, продемонстрировал статистически значимое более длительное сохранение болевого синдрома, изжоги и нарушения сна у респондентов подгруппы С по сравнению с таковыми из подгруппы А ($U_{\text{эмп}} = 73,0$; $U_{\text{эмп}} = 103,0$ и $U_{\text{эмп}} = 65,5$ соответственно), тогда как по другим жалобам таких различий не выявлено. Анализ результатов анкетирования пациентов по опроснику продемонстрировал статистически значимое преобладание абдоминального и рефлюкс-синдрома у респондентов подгруппы С по сравнению с таковыми из подгруппы А на 14-й день лечения ($U_{\text{эмп}} = 79,5$ и $U_{\text{эмп}} = 129,0$ соответственно), тогда как по другим синдромам таких различий не выявлено; кроме того, статистически значимой оказалось разница ОКБ ($U_{\text{эмп}} = 97,5$).

При сравнении больных из подгрупп В и D анализ сроков купирования жалоб в подгруппах пациентов, оцененных врачом по протоколу исследования, продемонстрировал статистически значимое более длительное сохранение болевого синдрома, изжоги и нарушения сна у респондентов подгруппы D по сравнению с таковыми из подгруппы В ($U_{\text{эмп}} = 73,5$; $U_{\text{эмп}} = 64,5$ и $U_{\text{эмп}} = 82,5$ соответственно). Изучение опросника, заполненного самими пациентами, обнаружило статистически значимое преобладание только абдоминального синдрома в подгруппе D на 14 день лечения ($U_{\text{эмп}} = 71,0$). Следует отметить, что U-критерий Манна – Уитни при сравнении подгрупп В

и D по рефлюкс-синдрому составил 138,5, а статистически значимое различие $U_{\text{эмп}} \leq 138$ ($p < 0,05$) при заданной численности сравниваемых подгрупп.

Таким образом, на основе проведенного анализа можно утверждать, что результаты анкетирования пациентов совпадают с объективными данными, собранными врачом. Это имеет важное значение, так как делает проведенное исследование максимально информативным: одновременное использование объективных показателей здоровья и субъективных оценок, привлекающихся сравнительно редко, позволяет повысить обоснованность сделанных выводов.

Таблица 10 – Сравнение динамики жалоб пациентов в результате оценки врачом по протоколу исследования и больным по опроснику качества жизни GSRS

Подгруппы пациентов	Величины $U_{\text{эмп}}$, полученные при сравнении сроков сохранения жалоб в подгруппах пациентов по результатам протокола исследования								Величины $U_{\text{эмп}}$, полученные при сравнении сроков сохранения жалоб в подгруппах пациентов по результатам опросника GSRS на 14-й день терапии					
	боль	изжога	отрыжка	тошнота	рвота	изменени е стула	нарушен ие сна	другое	АС	РС	ДС	ДисС	СЗ	ОКБ
А и В	177.5	163.5	150	200	190	150	195.5	190	191	167	164	160.5	180	171.5
С и D	144	191	181.5	190	200	197.5	142	200	164	172.5	178	198	188	190
А и С	73*	103*	168.5	190	190	168.5	65.5*	200	79.5*	129*	184	192.5	180	97.5*
В и D	73.5*	64.5*	195	190	200	192	82.5*	190	71*	138.5	192	191	190	129*

АС – абдоминальный синдром, РС – рефлюкс-синдром, ДС – диарейный синдром, ДисС – диспептический синдром, СЗ – синдром запоров, ОКБ – общее количество баллов;

* - статистически значимое различие, $U_{\text{эмп}} \leq 138$ ($p < 0,05$). Критическое значение U-критерия Манна – Уитни при заданной численности сравниваемых подгрупп составляет 138.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проживание человека на Севере предъявляет повышенные требования к его организму, и, как следствие, показатели заболеваемости бронхолегочной, сердечно-сосудистой, онкологической и др. патологией северян традиционно выше по сравнению с таковыми у жителей более южных территорий. Так как ЯБ имеет большое медико-социальное значение (ею болеют люди молодого и наиболее трудоспособного возраста, а рецидивирующее течение и осложнения заболевания приводят к длительной утрате трудоспособности и инвалидизации больных) [92, 94, 113, 137], была проанализирована заболеваемость этой патологией жителей регионов Европейского Севера России в динамике за период с 2009 по 2015 г.

Уровень общей заболеваемости ЯБ всего населения и взрослого населения (18 лет и старше) на 1000 чел. в период с 2009 по 2015 г. был самым высоким в Республике Карелия (от 15,8 до 19,2 ‰ и от 19,1 до 23,0 ‰ соответственно), затем следовали Архангельская область (от 11,6 до 16,1 ‰ и от 14,1 до 19,2 ‰ соответственно) и Республика Коми (от 12,3 до 14,9 ‰ и от 15,3 до 18,2 ‰ соответственно). В РФ за изучаемый период уровень общей заболеваемости всего населения находился в пределах 8,7-11,0 ‰, взрослого населения – 10,6-13,1 ‰, а в СЗФО – 7,7-11,2 ‰ и 9,1-13,1 ‰ соответственно. Из всех регионов Европейского Севера только в НАО общая заболеваемость всего населения и взрослых лиц была ниже таковой по стране и округу, тогда как в Карелии она превышала среднероссийский уровень и средний по СЗФО в 1,7-2,3 раза. С 2009 по 2015 г. происходило постепенное снижение уровня общей заболеваемости ЯБ всего населения и взрослых лиц во всех регионах Европейского Севера, за исключением РК, где такая тенденция наметилась лишь с 2012 г. Максимальный уровень общей заболеваемости ЯБ желудка и ДПК у подростков (15-17 лет) на 1000 чел. с 2009 по 2015 г. отмечен в

Архангельской области – от 7,1 до 10,4 ‰ (что превысило среднероссийские показатели в 1,9-2,4 раза и средние по округу в 1,4-2,0 раза), а также в Республике Коми (от 6,0 до 8,1 ‰) и Мурманской области (от 6,2 до 8,9 ‰). Из всех регионов Европейского Севера России только в НАО общая заболеваемость подростков за исследуемый период была стабильно ниже средней по РФ и СЗФО, где она регистрировалась в пределах 3,7-4,5 и 4,7-5,5 ‰ соответственно. Общая заболеваемость ЯБ желудка и ДПК детского населения (0-14 лет) на 1000 чел. в период с 2009 по 2015 г. в Республике Карелия, Мурманской и Вологодской областях превышала среднюю по РФ (0,4-0,6 ‰) и СЗФО (0,4-1,0 ‰), составляя, соответственно, 1,0-1,5 0,7-1,1 и 0,6-1,1 ‰. Максимальный уровень заболеваемости отмечен в Карелии, где она была выше среднероссийской и средней по округу в 1,8-2,8 и 1,4-2,1 раза соответственно. В Республике Коми заболеваемость практически соответствовала таковой по РФ и СЗФО, а в НАО при исходно низких значениях ее уровень резко вырос в 2013 г. до 1,1 ‰ и затем опять снизился. В Архангельской области в динамике за исследуемый период отмечено снижение заболеваемости до средних значений по стране и округу.

Уровень первичной заболеваемости ЯБ всего населения в целом и взрослого населения (18 лет и старше) на 1000 чел. за изучаемый период из регионов Европейского Севера был ниже среднероссийского для взрослых лиц в Мурманской области в 2009 г. и ниже среднего по СЗФО для всего населения в НАО в 2011 г. Самый высокий уровень заболеваемости всего населения в целом и взрослых лиц был в Республике Карелия (от 1,6 до 2,3 ‰ и от 1,9 до 2,7 ‰ соответственно), далее следовали Архангельская область (от 0,9 до 1,7 ‰ и от 1,1 до 1,9 ‰ соответственно) и Республика Коми (от 0,9 до 1,4 ‰ и от 1,1 до 1,6 ‰ соответственно). В РФ за изучаемый период уровень первичной заболеваемости всего населения находился в пределах 0,8-1,0 ‰, взрослого населения – 0,9-1,2 ‰, а в СЗФО – 0,8-1,0 и 0,9-1,1 ‰ соответственно. Максимальный уровень первичной

заболеваемости ЯБ желудка и ДПК у подростков (15-17 лет) на 1000 чел. с 2009 по 2015 гг. отмечен в Архангельской области – от 1,9 до 3,4 ‰ (что превышало среднероссийские показатели в 2,1-3,1 раза и средние по округу в 1,6-2,5 раза), высоким он был в Республике Карелия (от 1,2 до 2,8 ‰), Мурманской области (от 1,0 до 2,1 ‰) и в Республике Коми (от 1,2 до 2,1 ‰). Из шести регионов Европейского Севера России только в НАО общая заболеваемость подростков за изученный период неоднократно была ниже средней по РФ и СЗФО, где она находилась в пределах 0,9-1,0 и 1,1-1,5 ‰ соответственно. Максимальные показатели первичной заболеваемости ЯБ на 1000 чел. Детей (0-14 лет) в изученный период были в Вологодской и Архангельской областях: их уровень находился в пределах 0,2-0,4 и 0,2-0,5 ‰ соответственно, при среднероссийских значениях и средних по СЗФО 0,1-0,2 и 0,1-0,4 ‰. В Республике Коми и в НАО ситуация с детской заболеваемостью была наиболее благоприятной.

Таким образом, изучение эпидемиологических данных продемонстрировало, что в большинстве регионов Европейского Севера общая и первичная заболеваемость населения ЯБ желудка и ДПК в изученный период была высокой и превышала таковую по РФ и СЗФО при зачастую отсутствующей тенденции к снижению, при этом в Республике Карелия уровень заболеваемости всего населения, взрослых и детей был одним из самых высоких. Это диктует необходимость глубокого изучения региональных аспектов этиопатогенеза ЯБ на Европейском Севере и свидетельствует о необходимости совершенствования существующих методик лечения и профилактики заболевания для северян.

На организм человека на Севере оказывают воздействие неуправляемые природно-климатических условия, свойственных этому региону, ряд из которых является уникальным. Так, для Севера характерна особенная светопериодика, заключающаяся в чередовании полярного дня и полярной ночи, а на части территорий – в так называемых «белых ночах» –

удлинение светового дня в весенне-летний период (особенно с середины мая до середины июля) и короткая продолжительность дня в осенне-зимний период.

Световой режим и фаза суток определяют секреторную активность эпифиза и количество образующегося в нем нейрогормона мелатонина [3]. В норме его синтез подчинен четкому циркадному ритму: максимум образования приходится на темную, а минимум – на светлую фазу суток, так как его продукция угнетается импульсами, поступающими из сетчатки глаза, реагирующей на свет. Существует сезонность в изменении синтеза мелатонина: его уровень в крови человека минимален в период с мая по июль включительно, то есть при максимальной продолжительности светового дня и освещенности. В эти месяцы наибольшего значения достигает суточная амплитуда между минимальным (дневным) и максимальным (ночным) уровнями гормона. Учитывая, что мелатонин участвует в регуляции нервной, иммунной, эндокринной систем (а по сути – реализуя свои эффекты через эти системы – и всех остальных систем организма человека) [3], нарушение его образования будет способствовать формированию разнообразной патологии человека, и ЯБ не является исключением.

Обследовано 80 больных неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с Н. рylogi, в стадии обострения заболевания, которые были разделены на 2 группы: I группа (исследуемая, 40 больных), получала в течение 14 дней стандартную трёхкомпонентную эрадикационную схему лечения первой линии (омепразол, кларитромицин, амоксициллин) с добавлением мелатонина; II группа (группа сравнения, 40 больных) получала только трехкомпонентную схему. С учетом фотопериодизма в регионе в I группе выделены подгруппы А и В, во II группе – подгруппы С и D (А и С – получавшие лечение с марта по август; В и D – с сентября по февраль).

Полученные результаты демонстрируют преобладание изжоги, болевого синдрома и нарушения сна у пациентов как в исследуемой, так и в группе сравнения до начала терапии, что характерно для типичной клинической картины заболевания.

Анализ времени исчезновения жалоб у пациентов продемонстрировал статистически значимое более длительное преобладание болевого синдрома, изжоги и нарушений сна у респондентов в группе сравнения по отношению к исследуемой, что указывает на улучшение клинического течения заболевания у пациентов, получавших лечебную схему, дополненную мелатонином. Возможным объяснением является то, что М обладает антиульцерозным эффектом, который связан с его антиоксидантным действием, стимуляцией синтеза простагландина E2 слизистой желудка и улучшением микроциркуляции [176] и др. При сравнении сроков исчезновения жалоб у больных подгрупп А и В, С и D, А и С, В и D отмечено статистически значимое более длительное сохранение изжоги, болевого синдрома и нарушения сна у респондентов подгрупп С и D по сравнению с пациентами подгрупп А и В соответственно, что свидетельствует об улучшении клинического течения заболевания при дополнении к терапии мелатонина как в сезонный период с марта по август – во время увеличения и максимальной продолжительности светового дня, так и в период с сентября по февраль – убывания и минимальной продолжительности светового дня. Следует отметить, что все жалобы в целом также регрессировали быстрее у пациентов с подгруппами А и В по сравнению с подгруппами С и D соответственно, хотя без достоверных различий.

При анализе сроков нормализации физикального статуса (исчезновение определяемых пальпаторно болей в эпигастрии и околопупочной области, а также мышечного дефанса) пациентов статистически значимые различия выявлены только при сравнении

подгрупп А и С. Это позволяет сделать вывод, что назначение терапии, дополненной мелатонином, более эффективно в период с марта по август.

«Золотым стандартом» в диагностике язвенной болезни, ее обострения и ремиссии является ЭФГДС. Процесс рубцевания происходил быстрее у пациентов исследуемой группы по отношению к группе сравнения, что также может служить подтверждением эффективности лечебной схемы с применением мелатонина. То обстоятельство, что в подгруппе С на 14-й день лечения рубцевание язвы произошло в наименьшем числе случаев, дает основание считать целесообразным дополнение терапии заболевания мелатонином в период увеличения и максимальной продолжительности светового дня в регионе.

Мелатонин уже используется в гастроэнтерологии при лечении различных заболеваний желудка и кишечника, что оправдано его участием в регуляции нормальной и патологически измененной деятельности пищеварительного тракта [76, 174]. Известно, что синтез эндогенного мелатонина в организме происходит в темное время суток, в то время как воздействие света на человека в ночное время вызывает подавление функции пинеальной железы и продуцируемого ею гормона [16].

Данные проведенного исследования показывают улучшение клинического течения ЯБ ДПК при использовании противоязвенной терапии, дополненной препаратом мелатонина, в период с марта по август (нарастания и максимальной продолжительности светового дня), что позволяет считать, что на территории республики такая терапия в данный период более эффективна по сравнению со стандартной трехкомпонентной антихеликобактерной схемой лечения заболевания 1-й линии. Возможным объяснением служит то, что неотъемлемым условием проживания на территориях Севера в период с марта по август является нарушение естественных циркадных хроноритмов продукции мелатонина с развитием десинхроноза вследствие имеющихся особенностей фотопериодизма.

Полученные результаты открывают перспективу дальнейших исследований ЯБ ДПК с точки зрения хронопатологии и хрономедицины, так как Российская Федерация имеет большую площадь территорий, относящихся к районам Крайнего Севера с еще более выраженным естественным фотопериодизмом. Сокращение времени предъявления жалоб, сроков нормализации физикального статуса и рубцевания язвенного эффекта по ЭФГДС может служить оптимальным критерием выбора терапевтической тактики при ЯБ ДПК.

КЖСЗ является необходимым компонентом комплексной оценки состояния пациента и включает информацию обо всех основных сферах человеческой жизнедеятельности. Если клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования позволяют судить о тяжести патологического процесса, то КЖСЗ оценивает переносимость пациентом своей болезни. Его изучение, наряду с традиционным медицинским заключением, сделанным врачом, позволяет полно и объективно оценить состояние здоровья пациента, чётко представить суть клинической проблемы, выбрать наиболее рациональный подход к лечению, удовлетворяющий нуждам больного, чтобы контролировать эффективность терапии в соответствии с параметрами, находящимися на стыке научного подхода врача и субъективной точки зрения пациента [13].

Изучено КЖСЗ у пациентов с ЯБ ДПК, включенных в исследование, с использованием вопросника GSRS в русскоязычной версии; анкетирование проводили до лечения и на 14-й день терапии. Результаты демонстрируют преобладание абдоминального синдрома и рефлюкс-синдрома у пациентов как исследуемой, так и в группе сравнения до проведения терапии, что характерно для клинической картины ЯБ ДПК. При этом на 14-й день лечения качество жизни пациентов в обеих группах улучшалось (снижение баллов по всем шкалам опросника), что означает, что проводимая терапия имела положительный эффект. Однако

статистически значимое преобладание абдоминального синдрома и рефлюкс-синдрома в группе сравнения по отношению к исследуемой группе на 14-й день лечения демонстрирует более высокую эффективность противоязвенной терапии с включением мелатонина. Установленное высокое значение общего количества баллов GSRS на 14-й день исследования у пациентов группы сравнения, получающих только трехкомпонентную схему лечения ЯБ ДПК, указывает на низкий уровень КЖСЗ у них.

При сравнении подгрупп А и В, С и D, А и С, В и D на 14-й день терапии при повторном анкетировании отмечено уменьшение количества баллов как общего, так и в каждой из шкал опросника во всех подгруппах, что демонстрирует улучшение КЖСЗ обследованных пациентов, независимо от длины светового дня, когда проводилось лечение. Статистически значимое преобладание абдоминального и рефлюкс-синдрома у респондентов подгруппы С по сравнению с пациентами группы А свидетельствует о том, что проводимая терапия, дополненная мелатонином, более эффективна по сравнению со стандартной схемой лечения в сезонный период с марта по август – увеличения и максимальной продолжительности светового дня. Это подтверждается и тем, что у больных из подгруппы А, получавших дополнительно препарат мелатонина, по сравнению с пациентами из подгруппы С, лечившимися с использованием стандартной терапии, установлены более низкие значения общего количества баллов опросника GSRS, что свидетельствует о высоком КЖСЗ у них. Интересно отметить, что показатели всех шкал у больных подгруппы А по сравнению с подгруппой С (за исключением синдрома запоров) также были ниже, но без достоверных различий. Сравнение подгрупп пациентов В и D показало статистически значимое преобладание абдоминального синдрома во второй подгруппе на 14-й день терапии, в то время как по другим шкалам не было достоверных различий. У пациентов

подгруппы D установлены статистически значимые более высокие значения общего количества баллов опросника GSRS по сравнению с подгруппой B, что указывает на более низкое качество жизни на 14-й день лечения по сравнению с пациентами, получавшими схему, включающую мелатонин, в период с сентября по февраль.

Таким образом, дополнение мелатонином стандартной трехкомпонентной эрадикационной схемы первой линии лечения обострения неосложненной ЯБ ДПК сопровождается улучшением КЖСЗ у пациентов, что дает основания считать такую терапию более эффективной. Наиболее выраженный результат по влиянию на качество жизни отмечается в период нарастания и максимальной длительности светового дня (с марта по август), что можно объяснить развивающимися нарушениями процессов синтеза мелатонина в этот период вследствие особенностей естественного фотопериодизма в регионе.

Проведённое исследование КЖСЗ, отражающее субъективную оценку больным своего заболевания, дополняет результаты объективного клинического исследования. Выполнено сравнение жалоб пациентов, зафиксированных врачом при заполнении протокола исследования, и жалоб, которые считал нужным отметить у себя пациент при самостоятельном заполнении опросника GSRS. У пациентов подгрупп А, В, С, D согласно протоколу исследования, до начала лечения преобладали изжога, «язвенные» боли и нарушение сна; из данных опросника GSRS ведущим также оказался абдоминальный синдром, а следующим по значимости – рефлюкс-синдром. Важно отметить, что нарушение сна у пациентов оценивались только по протоколу исследования, так как в опроснике GSRS данный вопрос отсутствует. Согласно протоколу исследования, значительно реже предъявлялись жалобы на изменение стула и отрыжку; практически отсутствовали рвота и тошнота, при этом по опроснику также не были выражены диарейный, диспептический синдромы и синдром запоров.

Анализ сроков купирования жалоб в подгруппах пациентов, согласно протоколу исследования, показал статистически значимое более длительное сохранение болевого синдрома, изжоги и нарушения сна у респондентов из подгруппы С по сравнению с подгруппой А, в то время как по остальным жалобам таких различий не было. Изучения КЖСЗ продемонстрировало достоверное преобладание абдоминального и рефлюкс-синдрома у респондентов подгруппы С по сравнению с таковыми из подгруппы А на 14-й день лечения; по другим синдромам таких различий не было.

Аналогичная ситуация наблюдалась и при сравнении больных из подгрупп В и D: согласно протоколу исследования, у респондентов подгруппы D, по сравнению с таковыми из подгруппы В, достоверно дольше сохранялись болевой синдром, изжога и нарушение сна. Согласно опроснику, выявлено статистически значимое преобладание абдоминального синдрома в подгруппе D на 14-й день лечения; по другим синдромам таких различий найти не удалось. Также хотелось бы отметить, что $U_{\text{эмп}}$ при сравнении подгрупп В и D по диспептическому синдрому составило 138,5, а статистически значимое различие $U_{\text{эмп}} \leq 138$ ($p < 0,05$) при заданной численности сравниваемых подгрупп. При изучении динамики жалоб у респондентов подгрупп А и В, С и D статистически значимых различий выявить не удалось ни по протоколу исследования, ни по опроснику GSRS.

Таким образом, при сравнительной оценке данных разработанного протокола, заполненного врачом, и опросника GSRS, заполненного пациентом, выявлено незначительное расхождение результатов при сравнении подгрупп В и D. Это позволяет полагать, что результаты проведенного по опроснику GSRS анкетирования пациента и объективная оценка характера жалоб и их динамики, проведенная врачом, совпадают. Следовательно, оценка КЖСЗ у пациентов с помощью опросника GSRS позволяет выполнить более информативное и достоверное обследование

больных, получающих противоязвенную терапию, дополненную мелатонином, и увеличивает степень доказательности сформулированных выводов.

В заключение следует отметить, что современный уровень развития медицины предполагает индивидуальный подход к лечению ЯБ ДПК, а также к проведению возможных профилактических мероприятий. Однако при всех существующих достижениях медицинской науки эта проблема еще далека от своего разрешения. Очевидно, что такое положение связано с необходимостью разработки новых подходов, основанных на анализе клинической картины и течения заболевания в региональном аспекте, глубоком изучении этиологических факторов ульцерогенеза и назначении схем терапии с максимальной степенью эффективности, что, как хотелось бы надеяться, и было предложено в этой работе.

ВЫВОДЫ

1. Уровень общей и первичной заболеваемости ЯБ желудка и ДПК всего населения в целом (15,8-19,2 и 1,6-2,3‰) и взрослых лиц (19,1-23,0 и 1,9-2,7 ‰) и общей заболеваемости детей (1,0-1,5 ‰) в Республике Карелия в течение 2009–2015 гг. был выше, чем в среднем по России и СЗФО и наиболее высоким среди регионов Европейского Севера.
2. У обследованных пациентов с неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, преобладающими жалобами были болевой синдром, изжога и нарушение сна (соответственно, у 80,0; 85,0 и 80,0 % в исследуемой группе и у 85,0; 87,5 и 82,5 % в группе сравнения), что соответствует типичной клинической картине заболевания без региональных особенностей.
3. Длительность сохранения жалоб на боли, изжогу и нарушение сна была меньше у пациентов, получавших стандартную трёхкомпонентную эрадикационную терапию первой линии, дополненную мелатонином, по сравнению с пациентами, не получавшими дополнительно мелатонин, как в период нарастания и максимальной продолжительности светового дня (соответственно, $U_{\text{эмп}} = 73,0$, $p = 0,002$; $U_{\text{эмп}} = 103,0$, $p = 0,048$; $U_{\text{эмп}} = 65,5$, $p < 0,001$), так и в период убывания и минимальной продолжительности светового дня (соответственно, $U_{\text{эмп}} = 73,5$, $p = 0,016$; $U_{\text{эмп}} = 64,5$, $p = 0,005$; $U_{\text{эмп}} = 82,5$, $p = 0,04$).
4. У пациентов, получавших стандартную трёхкомпонентную эрадикационную терапию первой линии, дополненную мелатонином, в период нарастания и максимальной продолжительности светового дня, по сравнению с больными, не получавшими дополнительно мелатонин, достоверно сокращались сроки нормализации объективного статуса

($8,08 \pm 2,92$ против $13,67 \pm 2,42$ суток; $t = 3.2$; $p = 0.005$), и примененная схема ускоряла рубцевание язвенного дефекта (критерий Хи-квадрат 17,143; $p < 0,01$), что обосновывает эффективность присоединения мелатонина к терапии заболевания в условиях региона в период с марта по август.

5. У пациентов, получавших стандартную трёхкомпонентную эрадикационную терапию первой линии, дополненную мелатонином, в период нарастания и максимальной продолжительности светового дня по сравнению с больными, не получавшими дополнительно мелатонин, по результатам исследования качества жизни с применением опросника GSRS достоверно быстрее купировались абдоминальный ($U_{\text{эмп}} = 79,5$; $p < 0,05$) и рефлюкс-синдромы ($U_{\text{эмп}} = 129,0$; $p < 0,05$) и было выше качество жизни ($U_{\text{эмп}} = 97,5$, $p < 0,05$). Присоединение мелатонина к лечебной схеме в период убывания и минимальной продолжительности светового дня приводило к достоверному ускорению купирования только абдоминального синдрома ($U_{\text{эмп}} = 71,0$; $p < 0,05$), хотя также сопровождалось более высоким качеством жизни ($U_{\text{эмп}} = 129,0$; $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для сокращения сроков достижения ремиссии и улучшения качества жизни пациентов с неосложненной ЯБ ДПК, ассоциированной с Н. pylori, в РК как регионе Европейского Севера, в период нарастания и максимальной продолжительности светового дня (с марта по август) лечение заболевания, наряду со стандартной трехкомпонентной эрадикационной терапией первой линии, должно быть дополнено назначением экзогенного мелатонина в дозе 3 мг на ночь длительностью 14 суток.
2. При обследовании пациентов с неосложненной ЯБ ДПК, наряду со стандартными клинико-инструментальными методами диагностики заболевания, необходимо изучать параметры их КЖСЗ, которые позволяют получить дополнительную информацию о состоянии больного и оценить его динамику на фоне проводимой терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АС – абдоминальный синдром

БОП – болезни органов пищеварения

ДС – диарейный синдром

ДисС –диспептический синдром

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ–желудочно-кишечный тракт

КЖСЗ –качество жизни, связанное со здоровьем

М– мелатонин

ОКБ – общее количество баллов

НАО –Ненецкий автономный округ

РК – Республики Карелия

РС – рефлюкс-синдром

РФ – Российская Федерация

СЗ – сидром запоров

СЗФО – Северо-Западный федеральный округ

СХЯ – супрахиазматическое ядро

ЯБ – язвенная болезнь

DLD – продолжительности светового дня

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абубакарова, О. Ю. Хронобиологический подход при изучении адаптации организма к условиям Крайнего Севера / О. Ю. Абубакарова, Н. М. Фатеева // Здоровье и образование в XXI веке. Инновационные технологии в биологии и медицине : научные труды X международного конгресса. — Москва : РУДН, 2009. — С. 80—81.
2. Агаджанян, Н. А. Экологический портрет человека на Севере / Н. А. Агаджанян, Н. Е. Ермакова. — Москва : КРУК, 1997. — 205 с.
3. Анисимов, В. Н. Мелатонин : роль в организме, применение в клинике / В. Н. Анисимов. — Санкт-Петербург : Система, 2007. — 40 с.
4. Анисимов, В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения : учебное пособие : в 2 т. / В. Н. Анисимов. — 2-е изд., перераб. и доп. — Санкт-Петербург : Наука, 2008. — Т. 1. — 481 с.
5. Арушанян, Э. Б. Защитная роль мелатонина при нарушениях мозгового кровообращения / Э. Б. Арушанян // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 18 — С. 57—61.
6. Арушанян, Э. Б. Универсальные терапевтические возможности мелатонина / Э. Б. Арушанян // Клиническая медицина. — 2013. — № 2 — С. 4—8.
7. Арушанян, Э. Б. Уникальный мелатонин / Э. Б. Арушанян. — Ставрополь, 2006. — 400 с.
8. Арушанян, Э. Б. Лечебные возможности мелатонина и его влияние на иммунологические показатели у больных экземой / Э. Б. Арушанян, Дж. Аль-Абси, В. В. Чебаторев // Экспериментальная клиническая фармакология. — 2003. — № 3. — С. 59—61.

9. Арушанян, Э. Б. Иммуностропные свойства эпифизарного мелатонина / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Экспериментальная клиническая фармакология. — 2002. — № 65. — С. 73 — 80.
10. Багненко, С. Ф. Антифибринолитическая терапия в комплексном лечении массивных язвенных желудочно-кишечных кровотечений / С. Ф. Багненко, В. Г. Вербицкий // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2011. — Т. 6, № 1. — С. 41—44.
11. База данных Европейского бюро ВОЗ : офиц. текст [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://data.euro.who.int/hfamdb>.
12. Банникова, Р. В. Современные демографические тенденции воспроизводства поколений и здоровье популяций на Севере / Р. В. Банникова, А. Л. Санников. — Архангельск : Изд-во АГМА, 1999. — 65 с.
13. Баранов, А. А. Оценка качества жизни — новый инструмент комплексного обследования гастроэнтерологического больного / А. А. Баранов, А. С. Потапов, Е. С. Дублина, Е. В. Комарова. // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 38—43.
14. Барышникова, Н. В. Оценка качества жизни гастроэнтерологических больных / Н. В. Барышникова, Л. Белоусова, В. Петренко, Е. Павлова // Врач. — 2013. — № 7. — С. 62—65.
15. Белобородова, С. В. Медико-социальные и клиничко-психологические особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у военнослужащих северного флота : автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.05. / Белобородова Светлана Владимировна. — Архангельск, 2008. — 13 с.
16. Борисенков, М. Ф. Хронотип человека на севере / М. Ф. Борисенков // Физиология человека. — 2010. — Т. 36, № 3. — С. 117—122.
17. Бородин, Н. А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у жителей северных регионов Сибири / Н. А. Бородин, Б. К. Гиберт, Е. В. Сосновская. — Тюмень [и др.] : Издатель Е. В. Погорелова, 2009. — 350 с.

18. Бочкарев, М. В. Адаптивные реакции биологических ритмов у пациентов с артериальной гипертонией в условиях Севера : автореф.дис. ...канд. мед. наук : 10.01.01 / Бочкарев Михаил Владимирович. — Тюмень, 2008. — 65 с.
19. Бунова, С. С. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: современное состояние вопроса / С. С. Бунова, Л. Б. Рыбкина, И. А. Бакалов // Молодой ученый. — 2012. — Т. 3, № 12. — С. 539—543.
20. Бурдин, В. Н. Десинхроноз у больных эссенциальной гипертензией / В. Н. Бурдин, И. В. Мотов, В. В. Гребенникова // Международный журнал экспериментального образования. — 2009. — № 3. — С. 45—47.
21. Бушков, П. Н. Язвенные гастродуоденальные кровотечения в условиях Крайнего Севера (Якутия) / П. Н. Бушков, М. М. Винокуров, Н. М. Гоголев и др. // Дальневосточный медицинский журнал. — 2002. — № 2. — С. 64—67.
22. Васильев, Ю. В. Патогенетические аспекты терапии язвенной болезни / Ю. В. Васильев // Русский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19, № 28. — С. 1761—1765.
23. Вахрушев, Я. М. Сравнительная характеристика течения язвенной болезни в различные возрастные периоды / Я. М. Вахрушев, Л. И. Ефремова, Е. В. Белова // Терапевтический архив. — 2004. — № 4. — С. 15—18.
24. Вознесенская, Л. А. Продукция мелатонина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки : автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.00. / Вознесенская Лариса Анатольевна. — Москва, 1998. — 42 с.
25. Воронина, Л. П. Язвенная болезнь в практике гериатра / Л. П. Воронина // Медицинские новости. — 2008. — № 15. — С. 28—32.
26. Горбачев, А. Л. Биогеохимическая характеристика северных регионов. Микроэлементный статус населения Архангельской области и прогноз развития эндемических заболеваний / А. Л. Горбачев, Л. К. Добродеева, Ю. Р. Теддер // Экология человека — 2007. — № 1. — С. 4—11.

27. Григорьев, П. Я. Клиническая гастроэнтерология / П. Я. Григорьев, А. В. Яковенко. — 3-е изд., перераб. и доп — Москва : Медицинское информационное агентство, 2004. — 768 с.
28. Гудков, А. Б. Изменение легочных объемов у жителей Крайнего Севера в периоды полярного дня и полярной ночи / А. Б. Гудков, Ю. Ф. Щербина, О. Н. Попова // Экология человека. — 2013. — № 4. — С. 3—7.
29. Даниленко, К. В. Роль световых воздействий в регуляции суточной, месячной и годовой цикличности у человека : дис. ... докт. мед. наук: 12.00.05 / Даниленко Кирилл Валерьевич. — Новосибирск, 2009. — 176 с.
30. Дехнич, Н. Н. Антисекреторная терапия в гастроэнтерологии. / Н. Н. Дехнич, С. Н. Козлов. — М., 2009. — 128 с.
31. Джос, Ю. С. Влияние фотопериодизма на спектральные характеристики электроэнцефалограммы школьников — северян 13-14 лет / Ю. С. Джос // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия : Медико-биологические науки. — 2015. — № 4. — С. 41—53.
32. Добродеева, Л. К. Иммунологическое районирование / Л. К. Добродеева. — Сыктывкар, 2001. — 110 с.
33. Доршакова, Н. В. Особенности патологии жителей Севера / Н. В. Доршакова, Т. А. Карапетян // Экология человека. — 2004. — № 6. — С. 48—52.
34. Доршакова, Н. В. Некоторые особенности микроэлементного статуса у проживающих в Карелии больных нейроциркуляторной дистонией / Н. В. Доршакова, Т. А. Карапетян, А. Л. Жестяников // Экологический вестник научных центров Черноморского экономического сотрудничества. — 2004. — № 3. — С. 38.
35. Доршакова, Н. В. Реализация роли экологических факторов в процессе развития патологии и старения человека, живущего на севере / Н. В. Доршакова, Т. А. Карапетян, А. Л. Жестяников // Световой режим, старение и рак : сборник научных трудов II Российского симпозиума. — Петрозаводск, 17-19.10.2013. — Петрозаводск, 2013. — С. 95—101.

36. Дуданова, О. П. Генотипическая характеристика HBV-инфекции в Карелии / О. П. Дуданова // Медицинский академический журнал. — 2005. — № 2, № 6. — С. 26—31.
37. Евсина, О. В. Качество жизни в медицине — важный показатель состояния здоровья пациента (обзор литературы) [Электронный ресурс] / О. В. Евсина // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие, 2013. — Режим доступа: <http://humjournal.rzgmu.ru>. — (20.04.2019).
38. Еганян, Р. А. Особенности питания жителей Крайнего Севера России / Р. А. Еганян, Н. С. Карамнова, М. Г. Гамбарян // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2005. — № 4. — С. 33—37.
39. Жернакова, Н. И. Клиническая нейроиммуноэндокринология язвенной болезни у людей пожилого возраста : автореф. дис. ... д-ра.мед. наук: 14.00.00 / Жернакова Нина Ивановна. — Санкт-Петербург, 2010. — 187 с.
40. Жернакова, Н. И. Клинико-эпидемиологические особенности течения язвенной болезни в различных возрастных группах / Н. И. Жернакова, Д. С. Медведев // Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. — 2010. — Т. 10, № 81. — С. 12—16.
41. Живогляд, Р. Н. Биоинформационный анализ саногенеза и патогенеза при гирудорефлексотерапии на севере РФ / Р. Н. Живогляд, Н. В. Живаева, О. А. Бондаренко // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — Т. 20, № 2. — С. 464—467.
42. Заславская, Р. М. Мелатонин (мелаксен) в комплексном лечении ишемической болезни сердца / Р. М. Заславская, Г. В. Лилица, Э. А. Щербань // Практикующий врач. — 2006. — № 2. — С. 14—19.
43. Заславская, Р. М. Мелатонин (Мелаксен) в лечении артериальной гипертензии / Р. М. Заславская, А. Н. Шакирова // Практикующий врач. — 2006. — № 1. — С. 10—16.

44. Звягина, Н. М. Качество жизни как критерий оценки эффективности лечебных и реабилитационных программ / Н. М. Звягина, С. С. Кудренко, О. В. Антонов // Journal of Siberian medical sciences. — 2015. — № 6. — С. 30.
45. Зиангиров, Р. А. Диагностика и военно-врачебная экспертиза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста / Р. А. Зиангиров, О. В. Галимов, М. А. Нуртдинов. — Уфа, 1999. — 18 с.
46. Ивашкин, В. Т. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин // Медицинская кафедра. — 2005. — № 1. — С. 4—17.
47. Ивашкин, В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина, А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2012. — № 1. — С. 87—89.
48. Ивашкин, В. Т. Лечение язвенной болезни: новый век — новые достижения — новые вопросы / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 20—24.
49. Ивашкин, В. Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения : руководство для практикующих врачей / под общ. ред. В. Т. Ивашкина. — Москва : Литера, 2003. — 704 с.
50. Ивашкин, В. Т. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни : пособие для врачей / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, Е. К. Барановский. — Москва, 2006. — 36 с.
51. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — Т. 26, № 6 — С. 40—54.
52. Казначеев, В. П. Современные проблемы синтетической экологии: «Синдром полярного напряжения» / В. П. Казначеев // Бюллетень СО РАМН. Сибирское отделение. — 1997. — № 1. — С. 6—10.

53. Калинин, А. В. Хронический гастрит. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / А. В. Калинин. — 2007. — С. 59—92.
54. Кветная, Т. В. Мелатонин — роль и значение в возрастной патологии / Т. В. Кветная, И. В. Князькин. — Санкт-Петербург, 2003. — 93 с.
55. Козлов, А. И. Потребление алкоголя и связанные с алкоголем проблемы у коренного населения Севера России / А. И. Козлов // Наркология. — 2006. — Т. 10, № 58. — С. 22—29.
56. Колесников, Д. Б. Роль мелатонина в развитии психосоматических заболеваний / Д. Б. Колесников, Л. А. Вознесенская, С. И. Рапопорт // Клиническая медицина. — 2010. — № 1. — С. 5—9.
57. Колесников, Д. Б. Особенности психического состояния и качества жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с позиции хрономедицины / Д. Б. Колесников, Л. А. Вознесенская, С. И. Рапопорт, М. И. Расулов // Клиническая медицина. — 2016. — Т. 9, № 6. — С. 450—454.
58. Комаров, Ф. И. Мелатонин: язвенная болезнь и сезоны / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт и др. // Клиническая медицина. — 2003. — № 9. — С. 17—19.
59. Комаров, Ф. И. Продукция мелатонина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в различные стадии течения заболевания / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт, Н. К. Малиновская и др. // Клиническая медицина. — 1998. — Т. 76, № 3. — С. 15—18.
60. Комаров, Ф. И. Язвотективный эффект мелатонина при искусственно смоделированном десинхронозе у крыс / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт, Н. К. Малиновская и др. // Вестник РАМН. — 2000. — № 8. — С. 21—25.
61. Крючкова О. Н. Особенности этиологии и патогенеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у подростков / О. Н. Крючкова // Врачебное дело. — 1997. — № 3. — С. 64—66.

62. Лазебник, Л. Б. Эпидемиология язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Л. Б. Лазебник // Терапевтический архив. — 2007. — Т. 79, № 2. — С. 12—15.
63. Лазебник, Л. Б. Эпидемиология язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (анализ статистических материалов) / Л. Б. Лазебник, М. Г. Гусейнзаде, Л. И. Ефремов // Терапевтический архив. — 2007. — № 2. — С. 12—16.
64. Лапина, Т. Л. Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / Т. Л. Лапина // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 13. — С. 602—607.
65. Лобанков, В. М. Язвенная болезнь: концепция популяционной хирургической активности / В. М. Лобанков // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2010. — № 3. — С. 29—37.
66. Любшина, О. В. Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией и способы их медикаментозной коррекции / О. В. Любшина // Терапевт. — 2006. — № 6. — С. 53—60.
67. Маев, И. В. Терапевтические аспекты лечения язвенных кровотечений / И. В. Маев, В. В. Цуканов, О. В. Третьякова и др. // Фарматека. — 2012. — № 2. — С. 56—59.
68. Маев, И. В. Хеликобактер-ассоциированная форма язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: проблемы терапии / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Н. Н. Голубев и др. // Фарматека. — 2011. — № 2. — С. 10—17.
69. Маев, И. В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии / И. В. Маев, А. А. Самсонов // ConsiliumMedicum. — 2004. — № 1. — С. 6—11.
70. Маев, И. В. Динамика показателей качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне сочетанной терапии [Электронный ресурс] / И. В. Маев, А. А. Самсонов, А. Н. Одинцова // Русский медицинский журнал — Режим доступа: [http:// www.rmj.ru/articles_7016.htm](http://www.rmj.ru/articles_7016.htm).

71. Малиновская, Н. К. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра / Н. К. Малиновская // Клиническая медицина — 2002. — № 6. — С. 71—73.
72. Малиновская, Н. К. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н. К. Малиновская, Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт // Клиническая медицина — 2006 — № 1. — С. 5—11.
73. Малиновская, Н. К. Роль мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта / Н. К. Малиновская, С. И. Рапопорт // Клиническая медицина. — 1999. — № 8. — С. 4—9.
74. Малиновская, Н. К. Антихеликобактерные эффекты мелатонина / Н. К. Малиновская С. И. Рапопорт, П. И. Жернакова и др. // Клиническая медицина. — 2007. — Т. 85, № 3. — С. 40—43.
75. Мартынов, А. С. Питание и образ жизни [Электронный ресурс] / А. С. Мартынов, В. Г. Виноградов // Web-Атлас Окружающая среда и здоровье населения России. — Режим доступа: <http://www.sci.aha.ru/ATL/ra25a.htm>.
76. Мерденова, Л. А. Мелатонин — межклеточный нейроэндокринный регулятор жизнедеятельности организма / Л. А. Мерденова, З. Ю. Созаева, Л. Г. Хетагурова // Владикавказский медико-биологический вестник. — 2008. — Т. 8, №14. — С. 34—40.
77. Михайлова, З. Д. Возможности и перспективы применения мелатонина при ишемической болезни сердца (обзор литературы) / З. Д. Михайлова, М. А. Шаленкова // Архивъ внутренней медицины. — 2014. — Т. 1, № 15. — С. 55—58.
78. Нагорный, С. В. Гигиеническая диагностика экологически обусловленных неинфекционных болезней / С. В. Нагорный, В. Г. Маймулов, Е. В. Олейников // Гигиена и санитария. — 2002. — № 6. — С. 53—57.
79. Ненарокомов, А. Ю. Современная концепция исследования качества жизни в онкологии / А. Ю. Ненарокомов, Д. Л. Сперанский, Э. В. Аревшатов, А. Ю. Мудрый // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 2. — С. 421—425.

80. Николаев, Ю. А. Особенности клинического течения заболеваний органов пищеварения у пришлого населения на севере / Ю. А. Николаев, А. И. Пальцев, Т. В. Кузнецова // Бюллетень СО РАМН. — 2006. — Т. 3, № 121. — С. 122—125.
81. Новик, А. А. Исследование качества жизни в медицине : учебное пособие / А. А. Новик, Т. И. Ионова. — Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 304 с.
82. Оганезова, И. А. Клинические и психофизиологические аспекты течения язвенной болезни в экстремальных условиях среды : автореф. ... дис. д. м. н.: 14.00.00 / Оганезова Инна Александровна. — Архангельск, 2005. — 39 с.
83. Оноприев, В. И. Критерии качества жизни в хирургическом лечении и медикаментозной реабилитации больных осложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. / В. И. Оноприев, Н. В. Корочанская, Л. В. Бендер, Л. И. Клименко. — Краснодар. — 2001. — 412 с.
84. Оранский, И. Е. Биологические ритмы и хромотерапия: хронобальнео- и хронофизиотерапия : учебное пособие / И. Е. Оранский, А. Н. Разумов. — Чебоксары : Изд-во Чуваш.ун-та, 2002. — 228 с.
85. Орлов, С. В. Сравнительный анализ качества жизни у больных калькулезным холециститом, оперированных традиционным и лапароскопическим методами : автореф. ... дис. д. м. н.: 14.00.27 / Орлов Сергей Валерьевич. — Саратов, 2008. — 97 с.
86. Осадчук, А. М. Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка под влиянием различных схем противорецидивного лечения язвенной болезни / А. М. Осадчук, Ф. И. Комаров, М. А. Осадчук // Клиническая медицина. — 2010. — Т. 88, № 2. — С. 50—53.
87. Павлов, Д. Г. Клинико-психофизиологические характеристики профессиональных стрессогенных нагрузок у врачей скорой помощи : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.00 / Павлов Денис Григорьевич. — Санкт-Петербург, 2010 — 142 с.
88. Панибратец, Л. С. Оценка качества жизни в хирургии / Л. С. Панибратец // Вестн. КРСУ. — 2009. — Т. 9, № 10. — С. 163—166.

89. Панин, Л. Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации) / Л. Е. Панин // Бюллетень СО РАМН. — 2010. — Т. 30, №3. — С. 6—11.
90. Панин, Л. Е. Психосоматические взаимоотношения при хроническом эмоциональном напряжении / Л. Е. Панин, В. П. Соколов. — Новосибирск : Наука, 1981. — 177 с.
91. Панцырев, Ю. М. Хирургическое лечение прободных и кровоточащих гастродуоденальных язв / Ю. М. Панцырев, А. И. Михалев, Е. Л. Федоров // Хирургия. — 2003. — № 3. — С. 43—49.
92. Пацевич, Ю. Л. Нейро-физиологические аспекты адаптации системы пищеварения в условиях Европейского Севера : автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Пацевич Юрий Леонидович. — Архангельск, 1996. — 41 с.
93. Петренко, В. В. Клинико-патогенетические особенности и пути коррекции дисбиоза кишечника и дислипидемии у больных с функциональным запором : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.00. / Петренко Виталий Владимирович. Санкт-Петербург, 2009. — 23 с.
94. Пиманов, С. И. Возможность осуществления эмпирической эрадикационной терапии больным с дуоденальной язвой в Витебском регионе / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Ю. В. Королева // Внутренние болезни. — 2005. — С. 43—46.
95. Пишак, В. П. Влияние мелатонина на хроноритмы транспорта ионов натрия в почках при действии ксенобиотиков / В. П. Пишак, В. Г. Высоцкая, В. Н. Магальяс, Р. Е. Булык // Эколого-физиологические проблемы адаптации : материалы XII Междунар. Симпозиума 30-31 января 2007. — Москва, РУДН, 2007. — С. 340 —342.
96. Платонов, С. С. Алгоритм предоперационной подготовки больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом и пенетрацией / С. С. Платонов, Н. И. Белоногов // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 4. — С. 101—104.

97. Поддубная, Т. С. Особенности организации циркадианных ритмов уровня катехоламинов в миокарде, показателей сердечного ритма и поведения при дисфункции околощитовидных желез: экспериментальное исследование: автореф. дис. ...канд. биол. наук / Поддубная Тамара Сергеевна — Ставрополь, 2006. — 164 с.
98. Поливанова, Т. В. Вопросы формирования и клинического течения заболеваний гастродуоденальной зоны у населения Крайнего Севера / Т. В. Поливанова // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — Т. 108, № 1. — С. 10—13.
99. Попов, С. С. Применение мелатонина в комбинированной терапии при лечении лекарственного гепатита / С. С. Попов, А. Н. Пашков, В. И. Залоедов, Г. И. Шведов // Клиническая медицина. — 2013. — № 3. — С. 50—53.
100. Попов, С. С. Влияние препаратов, корригирующих уровень мелатонина, на степень пероксидации липидов, активность аминотрансфераз и каталазы в крови больных хроническим алкогольным гепатитом / С. С. Попов, А. Н. Пашков, К. Е. Шульгин, А. О. Столяров // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2014. — № 4 (175). — Вып. 25. — С. 69—73.
101. Прохорова, С. В. Опыт применения пролонгированного мелатонина для терапии нарушений сна при депрессии / С. В. Прохорова, Т. М. Максимова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2015. — № 3. — С. 46—50.
102. Райхлин, Н. Т. APUD-система (общебиологические и онкологические аспекты). / Н. Т. Райхлин, И. М. Кветной, М. А. Осадчук. — Обнинск : 1993. — Т. 1-2. — 315 с.
103. Рапопорт, С. И. Биологические ритмы, мелатонин и его биологическая роль в клинике внутренних болезней / С. И. Рапопорт В. А. Фролова, Л. Г. Хетагурова ; под ред. С. И. Рапопорта. // Хронобиология и хрономедицина: руководство. — Москва : ООО «Медицинское информационное агентство». — 2012. — 480 с.
104. Рапопорт, С. И. Гастриты : пособие для врачей / С. И. Рапопорт. — Москва, 2010. — 20 с.

105. Рапопорт, С. И. Хрономедицина, циркадиадные ритмы. Кому это нужно / С. И. Рапопорт // Клиническая медицина. — 2012. — № 8, Т. 90. — С. 73—75.
106. Рапопорт, С. И. Практическая гастроэнтерология: клиника, диагностика, лечение : медпрактика / С. И. Рапопорт, К. В. Лядов, Н. К. Малиновская. — Москва — 2005. — 254 с.
107. Рапопорт, С. И. Эпифиз — орган-мишень биотропного действия естественных магнитных волн / С. И. Рапопорт, Н. К. Малиновская // Бук.мед. вісник. — 2006. — Т. 10, № 4. — С. 14—16.
108. Рожкова, М. Ю. Особенности кислотообразующей функции желудка у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / М. Ю. Рожкова, Е. А. Лялюкова, Г. И. Нечаева // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2012. — № 4. — С. 14—16.
109. Савченко, А. А. Метаболический механизм развития иммунной недостаточности при адаптации в условиях Крайнего Севера / А. А. Савченко, В. Т. Манчук // Бюллетень СО РАМН. — 2003. — № 2 (108). — С. 98—101.
110. Садыков, Ф. А. Эффективность восстановительных технологий у призывников с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Ф. А. Садыков, Р. Н. Кильдебекова Л. Р. Мингазова, О. А. Курамшина // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 9. — С. 121 — 123.
111. Саламатина, Л. В. Нестандартные подходы к лечению эрозивноязвенных поражений гастродуоденальной зоны на Крайнем Севере / под ред. А. А. Буганова. — Тюмень : Сити-пресс, 2007. — 96 с.
112. Семиглазова, Т. Ю. Перспективы использования мелатонина в клинической онкологии / Т. Ю. Семиглазова, М. А. Осипова, А. В. Новик и др. // Злокачественные опухоли. — 2016. — № 4. — С. 21—29.
113. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Н. рylogі заболеваний (4-е Московское соглашение) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. № 5. — С. 113—118.

- 114.** Сугоняко, Е. А. Частота осложнений язвенной болезни в России / Е. А. Сугоняко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — Т. 15, № 50. — С. 37.
- 115.** Сыресина, О. В. Мелатонин в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / О. В. Сыресина, Е. А. Жукова, Т. А. Видманова и др. // Педиатрическая фармакология. — 2012. — № 1, Т. 9. — С. 77—80.
- 116.** Трешников, А. В. Атлас Арктики / А. В. Трешников. — М. : ГУ Геодезии и картографии при Совете Министров СССР, 1985. — 203 с.
- 117.** Труфакин, В. А. Лимфоидная система — циркадианная временная организация и десинхроноз / В. А. Труфанкин, А. В. Шурлыгина, С. В. Мичурина // Бюллетень СО РАМН. — 2012. — Т. 32, № 1. — С. 5—12.
- 118.** Фадеев, П. А. Язвенная болезнь / П. А. Фадеев. — Москва : ОНИКС, 2009. — 129 с.
- 119.** Филиппова, Г. Е. Ранняя диагностика психологических нарушений и их коррекция с помощью программ медицинской реабилитации у лиц молодого возраста с лабильной артериальной гипертензией : дис. ...канд. мед.наук: 14.00.00 / Филиппова Галина Евгеньевна. — Москва, 2010. — 139 с.
- 120.** Фирсова, Л. Д. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки / Л. Д. Фирсова, А. А. Машарова, Д. С. Бородин, О. Б. Янова. — Москва : Планида. — 2011. — 52 с.
- 121.** Хаснулин, В. И. Введение в полярную медицину / В. И. Хаснулин. — Новосибирск : СО РАМН, 1998. — 412 с.
- 122.** Хаснулин, В. И. Патология органов пищеварения и экологически обусловленный северный стресс. Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения : материалы VI Восточно-сибирской гастроэнтерологической конференции / В. И. Хаснулин, Л. А. Надточий, П. В. Хаснулин. — Красноярск, 2006. — С. 39 —40.

123. Цанг, Н. В. Изучение распространенности профессиональных заболеваний у жителей севера / Н. В. Цанг, Г. О. Пенина // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — 2012. — Т. 14, № 5 (3). — С. 681—683.
124. Цветкова, Л. Н. О качестве медицинской помощи детям, страдающим язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Л. Н. Цветкова, Н. В. Полунина, О. А. Горячева и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — Т. 55, № 1. — С. 55—58.
125. Цветкова, Л. Н. Язвенная болезнь у детей: особенности лечения и выбора медикаментозной терапии на современном этапе / Л. Н. Цветкова, В. А. Филин, Л. В. Нечаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — № 5. — С. 36—42.
126. Цель, В. Ф. Влияние профессионального охлаждения и влажности на функцию желудка. Адаптация человека : тезисы доклада VI симпозиума / В. Ф. Цель. — Якутск, 1974. — 251 с.
127. Циммерман, Я. С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2012. — № 8. — С. 11—18.
128. Цуканов, В. В. *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь у монголоидов высоких широт: северная загадка? / В. В. Цуканов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2001. — Т. 11, № 13. — С. 109.
129. Цуканов, В. В. Эпидемиология язвенной болезни. / В. В. Цуканов, О. В. Штыгашева, С. В. Баркалов. — Красноярск, 2004. — 152 с.
130. Цыганкова, Ю. В. Язвенная болезнь у жителей Тюменской области: распространенность, принципы лечения и профилактики : автореф. ...дис. канд. мед. наук. / Цыганкова Юлия Викторовна. — Тюмень, 2012. — 155 с.
131. Черносвитов, Е. В. Социальная медицина. / Е. В. Черносвитов. — Москва : ЮНИТИ, 2002. — 84 с.

132. Чибыева, Л. Г. Язвенная болезнь, ассоциированная с *HELICOBACTER PYLORI*, в различных этнических группах больных, постоянно проживающих в условиях Крайнего Севера / Л. Г. Чибыева, Н. Н. Васильев, К. М. Николаева и др. // Дальневосточный медицинский журнал. — 2007. — № 2. — С. 113—116.
133. Чистякова, О. О. Мелатонин в терапии климактерических и психических расстройств / О. О. Чистякова // Казанский медицинский журнал. — 2005. — Т. 86, № 1. — С. 31—34.
134. Шевченко, Ю. Л. Концепция исследования качества жизни в здравоохранении России / Ю. Л. Шевченко // Исследование качества жизни в медицине : материалы Всероссийской конференции с международным участием. — Санкт-Петербург, 2000. — С. 3—22.
135. Шепетихина, Н. Н. К вопросу об оценке трудоспособности больных язвенной болезнью / Н. Н. Шепетихина, Э. М. Османов, А. Ю. Деникин // Вестник Тамбовского университета. — 2012. — Т. 17, № 1. — С. 273 —276.
136. Шептулин, А. А. Современный алгоритм лечения язвенной болезни / А. А. Шептулин // Клиническая медицина. — 2004. — Т. 82, № 1. — С. 57—60.
137. Шептулин, А. А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» / А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — № 2. — С. 88—92.
138. Ширинский, В. С. Эффективность и безопасность применения мелатонина у больных атопическим дерматитом / В. С. Ширинский, В. М. Непомнящих, М. Н. Леонова и др. // Медицинская иммунология. — 2006. — № 5. — С. 707—714.
139. Шкляев, А. Е. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника / А. Е. Шкляев, Ю. В. Горбунов // Архивъ внутренней медицины. — 2016. — № 4. — С. 53—57.

140. Шуваев, В. А. Характеристика качества жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.00/ Шуваева Владимир Александрович. — Санкт-Петербург, 2004. — 22 с.
141. Щербань, Э. А. Состояние гемодинамики пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца на фоне традиционной терапии в сочетании с мелатонином / Э. А. Щербань, Р. М. Заславская, С. И. Лигвиненко и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2015. — № 22. — С. 33—38.
142. Элынтейн, Н. В. Выявляемость и некоторые факторы риска язвенной болезни у сельского населения (опыт эпидемиологического обследования) / Н. В. Элынтейн, Т. В. Литвиненко, У. И. Иосия // Терапевтический архив. — 1996. — № 2. — С. 14—18.
143. Яценко, Е. Ю. Клинические особенности язвенной болезни у военнослужащих Европейского Севера России / Е. Ю. Яценко, В. В. Попов, Ю. Д. Яценко, И. А. Сеньюков // Экология человека. — 2005. — Т. 2. — С. 3—6.
144. Allegra, M. Thechemistryofmelatonin'sinteractionwithreactivespecies / M. Allegra, R. J. Reiter, D. X. Tan // J. Pineal Res. — 2003. — № 34. — P. 1—10.
145. Andriulli, A. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis / A. Andriulli, G. Leandro, G. Niro // GastrointestEndosc. — 2004. — № 51. — P. 1—7.
146. Arkkila, P. E. Helicobacter pylori eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers / P. E. Arkkila, K. Seppala, T. U. Kosunen // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol 17, № 1. — P. 93 —101.
147. Avgerinos, A. Duodenogastric reflux before and surgical or medical therapy for duodenal ulcer / A. Avgerinos // Amcr. J. Gasixoent. — 1990. — Vol. 82, № 2. — P. 150—153.
148. Bamfi, F. Measuring quality of life in dyspeptic patients: development and validation of a new specific health status questionnaire — Final report from the Italian QPD

- project involving 4000 patients / F. Bamfi, A. Olivieri, F. Arpinelli // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — V. 94. — P. 730—738.
- 149.** Bordet, R. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease / R. Bordet, D. Devos, S. Brique // *Clin. Neuropharmacol.* — 2003. — Vol. 26, № 2. — P. 65—72.
- 150.** Bonnefont-Rousselot, D. Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging / D. Bonnefont-Rousselot, F. Collin // *Toxicology.* — 2010. — Vol. 278, № 1. — P. 55—67.
- 151.** Bubenik, G. A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin / G.A. Bubenik // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2008. — № 59. — P. 33—51.
- 152.** Bubenik, G. A. Immunohistological localization of testosterone in the growing antler of the white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) / G. A. Bubenik, G. M. Brown, A. B. Bubenik, L. J. Grotta // *Calcif. Tissue Res.* — 1974. — Vol. 14. — P. 121—130.
- 153.** Burkhardt, S. Detection and quantification of the antioxidant melatonin in Montmorency and Balaton tart cherries (*Prunus cerasus*) / Burkhardt, D. X. Tan, L. C. Manchester // *J. Agric. Food Chem.* — 2001. — Vol. 49. — P. 4898—4902.
- 154.** Cabeza, J. Mechanisms involved in gastric protection of melatonin against oxidant stress by ischemia-reperfusion in rats / J. Cabeza, V. Motilva, M. J. Martin, C. A. de la Lastra // *Life Sci.* — 2001. — № 968. — P. 1405—1415.
- 155.** Carriello-Vico, A. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system / A. Carriello-Vico, J. M. Guerrero, P. J. Lardone // *Endocrine.* — 2005. — № 27. — P. 189—200.
- 156.** Carrascal, L. M. Role of Melatonin in the Inflammatory Process and its Therapeutic Potential // *Curr Pharm Des.* — 2018. — Vol. 24, № 14. — P. 1563—1588.
- 157.** Cardinali, D. P., Hardeland R. Inflammaging, Metabolic Syndrome and Melatonin: A Call for Treatment Studies // *Neuroendocrinology.* — 2017. — Vol. 104 (4). — P. 382—397.

158. Chassany, O. Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders / O. Chassany, P. Marquis, B. Scherrer // *Gut*. — 1999. — Vol. 44. — P. 527—33.
159. Czymek, R. Surgical management of acute upper gastrointestinal bleeding: still a major challenge / R. Czymek, A. Grobmann, U. Roblick et al. // *Hepatogastroenterology*. — 2012. — Vol. 59, № 115. — P. 768—773.
160. De Vries, A. Review article *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer / A. De Vries, E. J. Kuipers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26, № 2. — P. 25—35.
161. Drossman, D. A. The rating form of Inflammatory Bowel Disease Patient concerns: a new measure of health status // *Psychosom. Med.* — 1991. — Vol. 53. — P. 701—712.
162. Drossman, D. A. Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practice // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1992 Sep. — Vol. 15, № 2. — P. 104—12.
163. Fischer, T. W. Melatonin in low doses enhances in vitro human hair follicle proliferation and inhibits hair growth in high doses / T. W. Fischer, A. Fischer, B. Knull et al // *Arch. Derm. Res.* — 2000. — № 292. — P. 147.
164. Fischer, T. W., Topical Melatonin for Treatment of Androgenetic Alopecia / T. W. Fischer, R. M. Trueb, G. Haggis et al. // *Int. J. Trichol.* — 2012. — Vol. 4, № 4. — P. 236—245.
165. Fisher, T. Melatonin in dermatology. Experimental and clinical aspects / T. Fisher, W. Wigger-Alberti, P. Elsner // *Hautarzt*. — 1999. — Vol. 50, № 1. — P. 5—11.
166. Glise, H. Health arelated quality of life and gastrointestinal disease / H. Glise, I. Wiklund // *J. of Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Suppl. 17. — P. 72—84.
167. Guyatt, G. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease // *Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 96. — P. 804—810.

168. Halberg, F. Cosmic inheritance rules: implications for health care and science / F. Halberg, G. Cornelissen, G. S. Katinas et al. // *Scr Med (Brno)*. — 2010. — Vol. 83, № 1. — P. 5—15.
169. Hardeland, R. Melatonin and brain inflammaging / R. Hardeland // *ProgNeurobiol.* — 2015. — Apr. 127-128. — P. 46—63.
170. Holster, I. L. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives / I. L. Holster, E. J. Kuipers // *World. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, № 11. — P. 1202—1207.
171. Iriti, M. Melatonin in traditional Mediterranean diets. / M. Iriti // *J. Pineal Res.* — 2010. — № 49. — P. 101 —105.
172. Joe Barber Jr. Premenstrual Dysmorphic Disorder May Be Affected by Melatonin / Joe Barber Jr. // *Medscape*. — 2012. — Dec 26.
173. Kaplan, R. Health arelated quality of life for evaluation research and policy analyses / R. Kaplan, J. Bush // *Health Psychol.* — 1982. — № 1. — P. 61—80.
174. Kato, K. Circadian rhythm of melatonin and prostaglandin in modulation of stress-induced gastric mucosal lesions in rats // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16, Suppl. 2. — P. 29 —34.
175. Konturek, P. C. Melatonin and its precursor l-tryptophan prevent acute gastric mucosal damage induced by aspirin in humans / P. C. Konturek // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2008. — 59. — P. 67—75.
176. Kumar, A. Possible involvement of GABAergic mechanism in protective effect of melatonin against sleep deprivation-induced behavior modification and oxidative damage in mice / A. Kumar // *Fund. Clin. Pharmacol.* — 2009. — № 23. — P. 439—448.
177. Kusters, J. G. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / J. G. Kusters // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2006. — Vol. 19, № 3. — P. 449—490.
178. Lerner, A. B. Isolation of melatonin the pineal factor that lightens melanocytes. / A. B. Lerner, J. D. Case, Y. Takahashi // *J. Amer. chem. Soc.* — 1958. — № 80. — P. 2587.

- 179.** Locke, G. R. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease / G. R. Locke // Mayo Clin. Proc. — 1994. — Vol. 69. — P. 539 —547.
- 180.** Luo, C. The multiple protective roles and molecular mechanisms of melatonin and its precursor N-acetylserotonin, in targeting brain injury and liver damage and in maintaining bone health / C. Luo // Free Radic. Biol. Med. — 2018. — Oct 10. — P. 48—51.
- 181.** Mahlberg R. Melatonin treatment of daynight rhythm disturbances and sundowning in Alzheimer disease: an open-label pilot study using actigraphy / R. Mahlberg, D. Kunz, I. Sutej // J Clin Psychopharmacol. — 2004. — № 24. — P. 456—459.
- 182.** Malfertheiner, P. Current concept in the management of Helicobacter pylori infection: the Maasticht III Consensus Report / P. Malfertheiner // Gut. — 2007. — № 56. — P. 772—781.
- 183.** Marcelo, R. Urinary 6-Sulphatoxymelatonin Levels are Depressed in Chronic Migraine and Several Comorbidities / R. Marcelo. Masruha, L. Jaime, S. Domingos // Headache. — 2010. — Vol. 50, № 3. — P.13—419.
- 184.** Mariangela R. The Effect of Melatonin, Magnesium, and Zinc on Primary Insomnia in Long-term Care Facility Residents in Italy: A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial / R. Mariangela. — 2011. — Vol. 59, № 1. — P. 82—90.
- 185.** Martin, C. A. Guality of life questionnaire' adapted to duodenal ulcer therapeutic trials / C. A. Martin // Gastroenterol. — 1994. — Vol. 206. — P. 40 —43.
- 186.** Mee, J. B. The psoriatic transcriptome closely resembles that induced by interleukin-1 in cultured keratinocytes: dominance of innate immune responses in psoriasis / J. B. Mee, C. M. Johnson, N. Morar et al. // Am. J. Pathol. — 2007. — Vol. 171, № 1. — P. 32—42.
- 187.** Mertz, H. R. Peptic ulcer pathophysiology / H. R. Mertz, J. H. Walsh // Med. Clin. North Amer. 1991. — Vol. 75, № 4. — P. 799—814.
- 188.** Modlin, I. From prount to the proton pump / I. Modlin // Schnetztor-Verlag : Konstanz, 1995 — 100 p.

189. Motilva, V. New issues about melatonin and its effects on the digestive system / V. Motilva, J. Cabeza, C. Alarcon de la Lastra // *Curr Pharm Des.* — 2001. — Vol. 7, № 10. — P. 909—931.
190. Pappolla, M. A. An assessment of the antioxidant and the antiamyloidogenic properties of melatonin: Implications for Alzheimer's disease / M. A. Pappolla // *J. Neural Transm.* — 2000. — № 107. — P. 203—231.
191. Radogna, F. Melatonin: a pleiotropic molecule regulating inflammation / F. Radogna // *Biochem. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 80, № 12. — P. 1844—1852.
192. Rauchenzauner, M. Arrhythmias and increased neuro-endocrine stress response during physicians' night shifts: a randomized cross-over trial / M. Rauchenzauner, F. Ernst, F. Hintringer // *European Heart Journal.* — 2009. — № 30. — P. 2606—2613.
193. Reiter, R. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation / R. Reiter // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 917. — P. 376—386.
194. Reiter, R. J. Melatonin: that ubiquitously acting pineal hormone / R. J. Reiter // *News Physiol. Sci.* — 1991. — Vol. 6. — P. 223—227.
195. Reiter, R. J. Biogenic amines in the reduction of oxidative stress: melatonin and its metabolites. / R. J. Reiter // *Neuro Endocrinol. Lett.* — 2008. — Vol. 29. — P. 391—398.
196. Savarino, V. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. / V. Savarino // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* — 2018 — Oct 8. — P. 1—12.
197. Shumaker, S. A. The International Assessment of Health Related Quality of Life: A theoretical perspective. In: Shumaker S. A. and Berzon R. (eds.). *The International Assessment of Health Related Quality of Life: Theory, Translation, Measurement and Analysis* / S. A. Shumaker. — Oxford, England : Rapid Communications, 1995. — 256 p.
198. Siegrist, C. Lack of changes in serum prolactin, FSH, TSH, and estradiol after melatonin treatment in doses that improve sleep and reduce benzodiazepine consumption in sleep-disturbed, middle-aged, and elderly patients / C. Siegrist, C. Benedetti, A. Orlando, J. M. Beltran // *Pineal Res.* — 2001. — № 30. — P. 34—42.

199. Soll, A. H. Peptic ulcer and its complications / A. H. Soll // Sleisenger&Fordtran`s Gastrointestinal and Liver Disease. — Philadelphia — London — Toronto — Montreal — Sydney — Tokyo. — 1998. — Vol. 1. — P. 620 —678.
200. Srinivasan, V. Melatonin, immune function and aging / V. Srinivasan, G. J. Maestroni, D. P. Cardinali // Immune Aging. — 2005. — № 2. — P. 17—27.
201. Storr, M. Inhibition of small conductance K⁺- channels attenuated melatonin-induced relaxation of serotonin-contracted rat gastric fundus / M. Storr, V. Schusdziarra, H. D. Allescher // Can. J. Physiol and Pharmacol. — 2000. — V. 78, № 10. — P. 799 —806.
202. Tan, D. X. Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance / D. X. Tan, L. C. Manchester, R. J. Reiter // Biochim. Biophys. Acta. — 1999. — Vol. 1472. — P. 206 —214.
203. Tan, D. X. Cyclic-3-hydroxymelatonin (C3HOM), a potent antioxidant, scavenges free radicals and suppresses oxidative reactions / D. X. Tan // Curr Med. Chem. — 2014. — Vol. 21, № 13. — P. 1557—1565.
204. Toskes, P. P Medical management of chronic pancreatitis / P. P. Toskes // Scand. J. Gastroent. — 1995. — Vol. 208. — P. 74—80.
205. Tzepakova, A. A. Quality of life of the healthy population of St. Petersburg / A. A. Tzepakova, T. I. Ionova, A. A. Novik // Qual. Life Res. — 2000. — Vol. 9, № 3. — P. 308.
206. Velanovich, V. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease / V. Velanovich, S. R. Vallance, J. R. Gusz // J. Am. Coll. Surg. — 1996. — Sep. — Vol. 183, № 3. — P. 217—224.
207. Vivien-Roels, B. The pineal gland and the integration of environmental information: Possible role of hydroxyl and methoxyindoles / B. Vivien-Roels // Molec. Physiol. — 1983. — № 4. — P. 331—345.
208. Young, T. L. A development and validation process for a disease-specific quality of life instrument / T. L. Young, L. J. Kirchdoerfer, J. T. Osterhaus // Drug. Inf. J. — 1996. — Vol. 30. — P. 185 —193.

209. Younossi, Z. M. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease / Z. M. Younossi, G. Guyatt, M. Kiwi // *Gut*. — 1999. — Vol. 45. — P. 295—300.
210. Younossi, Z. M. Cholestatic liver diseases and health related quality of life / Z. M. Younossi, M. L. Kiwi, N. Boparai // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 95, № 2. — P. 497—502.
211. Wiklund, I. K. Quality of life in reflux and dyspepsia patients: Psychometric documentation of a new disease-specific questionnaire (QOLRAD) / I. K. Wiklund, O. Junghard, E. Grace // *Eur. J. Surg. Suppl.* — 1998. — Vol. 583. — P. 41—49.
212. World Health Organization. Quality of life group. What is it Quality of life? *Wid // Hth. Forum*. — 1996. — Vol.1. — P. 29.
213. Wu, H. C. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and *Helicobacter pylori* infection / H. C. Wu, B. G. Tuo // *Dig Dis Sci*. — 2008. — Vol. 53, № 10. — P. 2650—2656.
214. Zeitoun, J. D. Epidemiology and adherence to guidelines on the management of bleeding peptic ulcer: A prospective multicenter observational study in 1140 patients / J. D. Zeitoun, A. Chrysostalis, B. Nalet et al. // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 36, № 3. — P. 227—234.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ № _____

Паспортная часть

1. ФИО _____
2. Возраст _____
3. Адрес проживания _____

Анамнез заболевания

1. С какого года диагностирована ЯБ _____
2. Как часто бывают обострения _____
3. Был ли ранее выявлен *H. pylori* _____
4. Проводилась ли ранее эрадикационная терапия _____
5. В течение какого времени клиника последнего обострения _____

Анамнез жизни:

1. Сколько лет проживаете в Карелии _____
2. Аллергические реакции _____

Жалобы

Боли

- ☐ Да (локализация: эпигастрий, другая где _____)
- ☐ Нет

Боли натощак

- ☐ Да (через какое время после еды _____)
- ☐ Нет

Голодные боли

- ☐ Да
- ☐ Нет

Ночные боли

- ☐ Да
- ☐ Нет

Что «снимало» боли

- ☐ Пища
- ☐ Другое (что _____)

Изжога

- ☐ Да
- ☐ Нет

Отрыжка

- ☐ Да (привкус _____, воздух _____)
- ☐ Нет

Тошнота

- ☐ Да

☐ Нет

Рвота

☐ Да

☐ Нет

Запоры

☐ Да

☐ Нет

Изменение цвета стула

☐ Да (цвет _____)

☐ Нет

Нарушение сна

☐ Да

(какое _____)

☐ Нет

Другие симптомы

Физикальное

обследование _____

Первичное

ФГДС _____

Исследование на *H. pylori*

в уреазном тесте _____

Общеклиническое обследование

ОАК				ОАМ	Кал на скрытую кровь	ЭКГ
Нб	эр	лей	СОЭ			

Терапия

☐ омепразол в суточной дозе 40 мг (20 мг утром и 20 мг вечером)

☐ кларитромицин в суточной дозе 1000 мг (500 мг утром и 500 мг вечером)

☐ амоксициллин в суточной дозе 2000 мг (1000 мг утром и 1000 мг вечером)

☐ мелатонин 3 мг (вечером)

Оценка эффективности терапии - _____ сутки

Динамика клиники

Исчезновение жалоб - день лечения	Нормализация физикального статуса - день	Динамика ФГДС (образование)
-----------------------------------	--	-----------------------------------

								лечения	рубца) - день лечения
боли	изжога	отрыжка	тошнота	рвота	изменение стула	нарушение сна	другое		

Динамика

ФГДС _____

Терапия

- ☐ омепразол в суточной дозе 40 мг (20 мг утром и 20 мг вечером)
- ☐ кларитромицин в суточной дозе 1000 мг (500 мг утром и 500 мг вечером)
- ☐ амоксициллин в суточной дозе 2000 мг (1000 мг утром и 1000 мг вечером)
- ☐ мелатонин 3 мг (вечером)

Оценка эффективности терапии - _____ сутки

Динамика клиники

Исчезновение жалоб - день лечения								Нормализация физикального статуса - день лечения	Динамика ФГДС (образование рубца) - день лечения
боли	изжога	отрыжка	тошнота	рвота	изменение стула	нарушение сна	другое		

Динамика ФГДС

Исследование на *H. pylori*

в уреазном тесте через 1 месяц после окончания терапии

ПРИЛОЖЕНИЕ Б**ОПРОСНИК GSRS**

(русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ)

ФИО _____

Дата заполнения _____

Прочтите перед заполнением.

Предложенные вопросы касаются Вашего самочувствия в течение прошлой недели. На каждый вопрос предлагается несколько вариантов ответов. Выберите тот ответ, который кажется Вам наиболее подходящим, и отметьте его крестиком в соответствующем квадрате.

1. Беспокоила ли Вас боль в верхней части живота или под ложечкой в течение прошедшей недели? (подразумеваются все виды болей).

- ☐ не беспокоили
- ☐ почти не беспокоили
- ☐ немного беспокоили
- ☐ беспокоили умеренно
- ☐ беспокоили значительно
- ☐ беспокоили сильно
- ☐ беспокоили очень сильно

2. Беспокоила ли Вас изжога в течение прошедшей недели? (Под изжогой подразумевается ощущение жжения в груди.)

- ☐ не беспокоила
- ☐ почти не беспокоила
- ☐ немного беспокоила
- ☐ беспокоила умеренно
- ☐ беспокоила значительно
- ☐ беспокоила сильно
- ☐ беспокоила очень сильно

3. Беспокоила ли Вас отрыжка с кислым или горьким привкусом в течение прошедшей недели?

- ☐ не беспокоила
- ☐ почти не беспокоила
- ☐ немного беспокоила
- ☐ беспокоила умеренно
- ☐ беспокоила значительно

- ☐ беспокоила сильно
- ☐ беспокоила очень сильно

4. Беспокоили ли Вас за прошедшую неделю боли в животе натошак, сопровождающиеся желанием поест?

- ☐ не беспокоили
- ☐ почти не беспокоили
- ☐ немного беспокоили
- ☐ беспокоили умеренно
- ☐ беспокоили значительно
- ☐ беспокоили сильно
- ☐ беспокоили очень сильно

5. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю тошнота? (Под тошнотой понимается неприятное ощущение, которое может привести к рвоте.)

- ☐ не беспокоила
- ☐ почти не беспокоила
- ☐ немного беспокоила
- ☐ беспокоила умеренно
- ☐ беспокоила значительно
- ☐ беспокоила сильно
- ☐ беспокоила очень сильно

6. Беспокоило ли Вас в течение последней недели урчание в животе?

- ☐ не беспокоило
- ☐ почти не беспокоило
- ☐ немного беспокоило
- ☐ беспокоило умеренно
- ☐ беспокоило значительно
- ☐ беспокоило сильно
- ☐ беспокоило очень сильно

7. Беспокоило ли Вас чувство распираания, переполнения, вздутие живота за прошедшую неделю?

- ☐ не беспокоило
- ☐ почти не беспокоило
- ☐ немного беспокоило
- ☐ беспокоило умеренно
- ☐ беспокоило значительно
- ☐ беспокоило сильно
- ☐ беспокоило очень сильно

8. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю отрыжка воздухом? (Эта отрыжка часто сочетается с уменьшением чувства вздутия, переполнения в животе.)

- ☐ не беспокоила
- ☐ почти не беспокоила
- ☐ немного беспокоила
- ☐ беспокоила умеренно
- ☐ беспокоила значительно
- ☐ беспокоила сильно
- ☐ беспокоила очень сильно

9. Беспокоило ли Вас в течение прошедшей недели отхождение газов через кишечник, которое сопровождается уменьшением чувства вздутия живота?

- ☐ не беспокоило
- ☐ почти не беспокоило
- ☐ немного беспокоило
- ☐ беспокоило умеренно
- ☐ беспокоило значительно
- ☐ беспокоило сильно
- ☐ беспокоило очень сильно

10. Беспокоили ли Вас запоры в течение прошедшей недели (затруднение при попытках опорожнить кишечник)?

- ☐ не беспокоили
- ☐ почти не беспокоили
- ☐ немного беспокоили
- ☐ беспокоили умеренно
- ☐ беспокоили значительно
- ☐ беспокоили сильно
- ☐ беспокоили очень сильно

11. Беспокоило ли Вас учащение стула за прошедшую неделю?

- ☐ не беспокоило
- ☐ почти не беспокоило
- ☐ немного беспокоило
- ☐ беспокоило умеренно
- ☐ беспокоило значительно
- ☐ беспокоило сильно
- ☐ беспокоило очень сильно

12. Беспокоил ли Вас в течение прошедшей недели неоформленный (кашицеобразный, размягченный, разжиженный) стул? Если у Вас бывает чередование неоформленного и жесткого стула, то при ответе на этот вопрос оцените только то, насколько Вас беспокоил неоформленный стул.

- ☐ не беспокоил
- ☐ почти не беспокоил
- ☐ немного беспокоил
- ☐ беспокоил умеренно

- ☐ беспокоил значительно
- ☐ беспокоил сильно
- ☐ беспокоил очень сильно

13. Беспокоил ли Вас в течение прошедшей недели жесткий (крепкий, твердый) стул? Если у Вас бывает чередование неоформленного и жесткого стула, то при ответе на этот вопрос оцените только то, насколько Вас беспокоил жесткий стул.

- ☐ не беспокоил
- ☐ почти не беспокоил
- ☐ немного беспокоил
- ☐ беспокоил умеренно
- ☐ беспокоил значительно
- ☐ беспокоил сильно
- ☐ беспокоил очень сильно

14. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю потребность безотлагательно опорожнить кишечник (желание немедленно сходить в туалет, которым Вам трудно управлять)?

- ☐ не беспокоила
- ☐ почти не беспокоила
- ☐ немного беспокоила
- ☐ беспокоила умеренно
- ☐ беспокоила значительно
- ☐ беспокоила сильно
- ☐ беспокоила очень сильно

15. Беспокоило ли Вас в течение прошедшей недели ощущение того, что Вы не можете полностью опорожнить кишечник? (Ощущение того, что после окончания дефекации кишечник не полностью пустой, несмотря на все усилия.)

- ☐ не беспокоило
- ☐ почти не беспокоило
- ☐ немного беспокоило
- ☐ беспокоило умеренно
- ☐ беспокоило значительно
- ☐ беспокоило сильно
- ☐ беспокоило очень сильно