

На правах рукописи

МЕЛЬНИКОВ ВИКТОР ЛЬВОВИЧ

**СОСТОЯНИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У
НОСИТЕЛЕЙ HBsAg И ЕГО КОРРЕКЦИЯ
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫМИ МЕТОДАМИ ЛЕЧЕНИЯ**

(Клинико-функционально-морфологическое исследование)

14.01.09 - инфекционные болезни

14.01.04 - внутренние болезни

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва 2013

Работа выполнена на базе госпитально-поликлинических объединений №1 и №2, лечебно-диагностических учреждений медицинской службы МНТО «ГРАНИТ» и ФГБОУ ВПО «Пензенский Государственный Университет».

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
академик РАМН, профессор

Покровский Валентин Иванович,

доктор медицинских наук,
профессор

Максимов Валерий Алексеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор,

Шабалина Светлана Васильевна.

ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и биотехнологии

доктор медицинских наук,
профессор

Минушкин Олег Николаевич;

учебно-научный медицинский центр Управления делами президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии

доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАМН,
профессор

Михайлов Михаил Иванович;

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П.Чумакова» РАМН, директор

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2012 г., в «___» часов,
на заседании диссертационного совета Д208.114.01 при ФБУН "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Роспотребнадзора по адресу: г. Москва, ул. Новогиреевская, д.3 «а».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Роспотребнадзора.

Автореферат разослан «___» _____ 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич.

Актуальность исследования

Носители HBsAg – основной резервуар вируса гепатита В в мире. По данным ВОЗ число вирусоносителей этой инфекции в мире достигает 400 млн. человек, что составляет 7 % от общей численности человечества.

Несмотря на то, что за период с 1999 по 2011 г., в связи с введением обязательной вакцинации, заболеваемость вирусным гепатитом В в России снизилась в десятки раз, проблема носительства HBsAg продолжает оставаться актуальной. (Покровский В.И., 1996, 1998, 1999, 2002; Амосов А. Д., 2003; , 2007–2011; Неронов В.А. 2010).

Доказано, что носительство вируса гепатита В является важным фактором риска развития цирроза и рака печени, от которых ежегодно умирает большое количество больных (Гендон Ю.З., 1990; Покровский В.И., 2000; Малеев В.В., 2004; Chen D.S., 1993).

Частота выявления HBsAg имеет различные значения в разных странах. В Европе она варьирует от 0,1 до 3 %, а в некоторых тропических странах достигает 20 % и более (Михайлов М. И., 1990). В России HBsAg процент выявления составляет от 0 до 30% у больных гастроэнтерологического профиля.

Многими авторами изучались клинические и функционально-морфологические изменения печени, желудка, ДПК и толстой кишки, возникающих у носителей HBsAg. Показано, что даже при так называемом «здоровом» носительстве HBsAg имеют место нарушения внешнесекреторной функции печени, вплоть до развития билиарной недостаточности (БН), а также частое развитие воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (СОЖ и ДПК) (Покровский В.И., Змызгова А.В. и др., 1986, 1990; Максимов В. А., Змызгова А. В., Пархоменко Н. А., Зеленцов С. Н., 1988, 1989; Максимов В. А. и др., 2006, 2007, 2008, 2009; Неронов В. А. и др., 2006–2010). Вместе с тем, комплексной оценки состояния пищеварительного тракта у носителей HBsAg в доступной нам литературе не встретилось.

Болезни органов пищеварения занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости. Они стоят на втором месте среди причин госпитализации и на первом месте по обращаемости к врачу и расходованию медикаментов (Логинов А. С., Аруин Л. И., Ильченко А. А., 1993). Вместе с тем исследования в области немедикаментозных методов лечения (НММЛ) заболеваний пищеварительного тракта (Максимов В.А.

Чернышев А.Л. Тарасов К.М. и др., 2006) показывают, что НММЛ по своей эффективности не уступают, а иногда и превосходят медикаментозные методы лечения.

Широко распространенными немедикаментозными методами являются разгрузочно-диетическая терапия (РДТ), озонотерапия (ОТ) и автономный электростимулятор желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек (АЭС ЖКТ и СО). Накоплен определенный опыт успешного применения РДТ при многих заболеваниях: психических, нервных (*Гурвич В. Б., 1976*), сердечнососудистых, кожных, аллергических, в том числе и при пищевой аллергии (*Кокосов А.Н., 2007*). Имеются научные работы, доказывающие эффективность использования РДТ в лечении заболеваний органов пищеварения: язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, холецистита, панкреатита, хронического гастрита, хронического энтероколита (*Панайкин В. И., 1990; Каратаев С. Д., 1992*).

Накоплен достаточно большой опыт применения ОТ при хирургических вмешательствах, внутренних болезнях и дерматовенерологии (*Змызгова А.В. 2003*). Вместе с тем влияние ОТ на состояние пищеварительного тракта изучалось узким кругом исследователей (*Каратаев С. Д., Куликов А. Г., 2006; Неронов В. А. и др., 2007; Чернышев А. Л. и др., 2008*).

Получил распространение метод эндогенной стимуляции желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек с помощью автономного электронного стимулятора желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек (АЭС ЖКТ и СО) (*Комаров Б. Д., 1994; Сазонов А. М., 1998; Минушкин О. Н. с соавт., 1997*). В своей работе С. Е. Бунтин (2005) показал, что АЭС ЖКТ и СО эффективен при нарушениях моторной и внешнесекреторной функции желчевыделительной системы, у больных с различными заболеваниями гепато-билиарного тракта.

Исходя из вышесказанного, было принято решение провести комплексную оценку состояния пищеварительного тракта у носителей HBsAg, провести коррекцию выявленных патологических изменений немедикаментозными методами лечения со сравнением их эффективности.

Цель работы: оценка состояния пищеварительного тракта у носителей HBsAg и научное обоснование практического применения НММЛ для коррекции патологических изменений.

Задачи исследования:

1. оценить состояние пищеварительного тракта у носителей HBsAg при проведении комплексного обследования
2. оценить влияние разгрузочно-диетической терапии (РДТ) на динамику клинико-функционально-морфологических показателей и состояние пищеварительного тракта у носителей HBsAg;
3. оценить влияние ОТ на динамику клинико-функционально-морфологических показателей и состояние пищеварительного тракта у носителей HBsAg;
4. оценить влияние АЭС ЖКТ и СО на динамику клинико-функционально-морфологических показателей и состояние пищеварительного тракта у носителей HBsAg;
5. разработать дифференцированные показания и дать рациональные рекомендации применения различных НММЛ при разных патологических состояниях пищеварительного тракта у носителей HBsAg.

Научная новизна

Впервые дана комплексная оценка состояния пищеварительного тракта у носителей HBsAg, а также оценка влияния НММЛ на патологические изменения пищеварительного тракта у данной группы больных.

Впервые на большом числе наблюдений с использованием современных методов проведен научный анализ применения немедикаментозных методов при различных патологических состояниях пищеварительного тракта у носителей HBsAg.

Впервые выполнено изучение влияния НММЛ на динамику клинических симптомов, биохимических показателей крови и желчи, изменение морфологической картины слизистых оболочек пищеварительного тракта, двигательной активности желчевыводящих путей, толстого кишечника, секреторную функцию желудка и

гепатобилиарного тракта и поджелудочной железы, микробный пейзаж толстого кишечника у носителей HBsAg.

Впервые разработаны дифференцированные подходы к показаниям и противопоказаниям применения НММЛ при различных патологических состояниях пищеварительного тракта у носителей HBsAg.

Практическая значимость работы

Результаты исследований позволили разработать методики применения и рекомендовать для внедрения в широкую лечебную практику НММЛ с целью восстановительного лечения наиболее часто встречающихся патологических состояний пищеварительного тракта у носителей HBsAg.

В результате проведенных исследований выработаны дифференцированные подходы к применению и назначению НММЛ при различных патологических состояниях пищеварительного тракта у носителей HBsAg. Дифференцированные подходы к назначению и применению НММЛ позволят использовать данные методы не только в стационарах, но и в поликлиниках, санаториях и санаториях-профилакториях.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы применяются в лечебных учреждениях медслужбы МНТО «Гранит», Центральный Госпиталь ФСБ РФ, в ведомственных санаториях, санаториях «Хопровские зори» и «Березовая роща».

Апробация работы

Результаты исследования представлены в докладах и сообщениях на научно-практических конференциях медицинского отдела МНТО «Гранит» 1994-2011гг; на 2 научно-практической конференции гастроэнтерологов «Актуальные вопросы гастроэнтерологии» (Томск 1994г.); на научно-практической конференции «Гепатит В, С, и D - проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» (Москва, 1995г.); на 1-й Российской гастроэнтерологической неделе. (Санкт-Петербург, 1995г.); на XXV ежегодной научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии. (Москва, 1997г.); на III конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине» (Греция, Лутраки, 2006 г.); на IV конференции «Проблемы качества жизни в здравоохранении», (Турция, 2006 г.); на XVI межрегиональной научно-практической конференции памяти академика Н.Н.

Бурденко. (Пенза, 2008 г.); на X конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке», (Томск, 2009 г.); на I Международной научно-практической конференции «Современные проблемы медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской области» (Пенза, 2011г.); на Всероссийской научной конференции «Отечественная эпидемиология в XXI веке: приоритетные направления развития и новые технологии в диагностике и профилактике болезней человека», посвященная 75-летию кафедры общей и военной эпидемиологии ВМедА и 90-летию со дня рождения академика В.Д. Белякова. (Санкт-Петербург, 2012г.)

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 52 научных работы, из них 4 монографии и 12 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 278 источников на русском языке и 46 источников на иностранных языках. Общий объем диссертации составляет 287 страниц машинописного текста, включающих 72 рисунка и 97 таблиц.

Основные положения, выносимые на защиту

- так называемое «здоровое» носительство HBsAg сопровождается патологическими состояниями пищеварительного тракта различной степени тяжести;
- выявленные патологические состояния пищеварительного тракта у носителей HBsAg не обладают всей полнотой клинической картины и обнаруживаются лишь при целенаправленном обследовании;
- НММЛ приводят к улучшению клинического состояния, лабораторных показателей и функционально-морфологического состояния у носителей HBsAg;
- НММЛ могут с успехом применяться при коррекции патологических изменений пищеварительного тракта у носителей HBsAg.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

С 1984 года по настоящее время в МНТО «Гранит», согласно ведомственным приказам, проводится обязательное ежегодное диспансерное обследование стабильного контингента населения, проживающего в средней полосе России. В программу обследования включено обязательное выявление и диспансерный учет носителей HBsAg.

У всех выявленных носителей HBsAg предусмотрено исследование сыворотки крови на наличие маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, анти-HBs, анти-HBcorIgM, анти-HBcorIgG, анти-HBe, HBeAg) методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Диагностика ДНК ВГВ и РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводится с обязательным ежегодным повтором.

В результате этого скрининга так называемое «здоровое» HBsAg-носительство выявлено в среднем в 2,7 % от всей обследованной группы (от 2,5% в 1987 году до 3,2% в 1996 году). Такая разница в обнаружении носительства связана с движением контингента (оргштатные мероприятия, перевод на новое место работы, уход на пенсию с переездом на новое место жительства и т.д.).

Критериями включения в данное исследование были: выявление HBsAg; отсутствие иных маркеров HBV-инфекции; отсутствие маркеров HCV и HDV инфекции; отсутствие в анамнезе указаний на желтуху любого генеза.

Критериями исключения из данного исследования были: наличие любого маркера HBV-, HCV-и HDV-инфекции (кроме HBsAg); отсутствие HBsAg; самопроизвольная элиминация HBsAg.

В результате применения критериев включения и исключения была отобрана группа из 217 носителей HBsAg, у которых НММЛ применены в 311 случаях. Распределение носителей по полу и возрасту показано на рисунке 1.

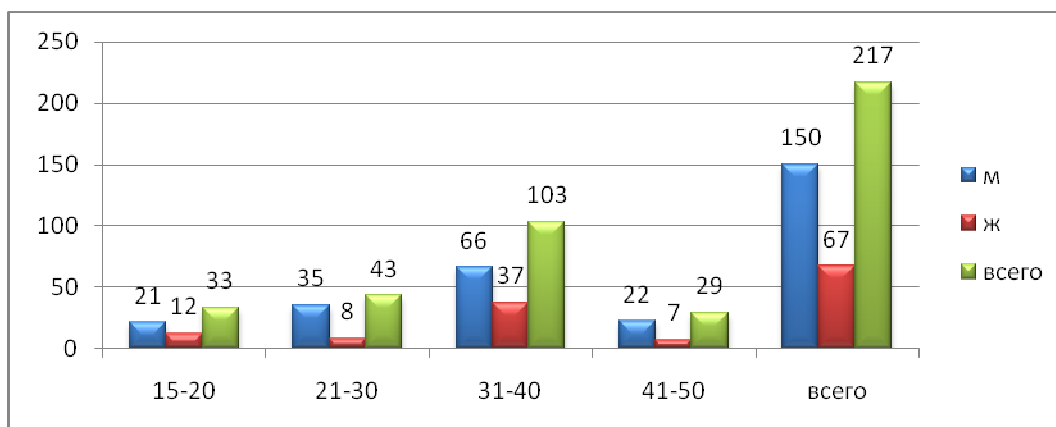


Рис.1 Распределение носителей HBsAg по полу и возрасту.

Как видно из данных рисунка 1 носителями HBsAg преимущественно являлись мужчины в возрасте 31 – 40 лет. У женщин всех возрастных групп носительство выявлялось примерно в 2 раза реже.

Нормативные показатели исследования крови – согласно Г.И.Назаренко, А.А. Кишкун (2000).

Нормативные показатели секреции желудка – согласно Ю.И. Фишзон-Рыссу (1972)

Контрольная группа для определения нормативных показателей морфологического и морфометрического исследование слизистой оболочки желудка и толстой кишки, исследования внешнесекреторной функции печени, а также для сопоставления частоты патологических изменений пищеварительного тракта состояла из 30 полностью здоровых мужчин от 18 до 35 лет.

Все носители HBsAg подвергались тщательному клиническому обследованию, включающему в себя изучение жалоб, анамнеза заболевания, жизни, режима и характера питания, объективного статуса, данных общеклинического исследования крови и мочи в динамике (стандартными методами).

Также в динамике проводилось биохимическое исследование крови на содержание белка (альбумина и глобулиновых фракций), билирубина, холестерина, трансаминаз (АлАТ, АсАТ), щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, протромбиновый индекс, фибриногена, глюкозы на анализаторе фирмы «Humalyzer».

У всех носителей HBsAg было проведено исследование сыворотки крови на наличие маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, анти-HBs, анти-HBcorIgM, анти-

HBcorIgG, анти-HBe, HBeAg) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определялся также маркер гепатита D (анти-HD) и гепатита C (анти-HC). Кроме того, проводилась диагностика маркеров: HBsAg, HBeAg, анти-HBsAg IgG, анти-HBcAgIgM, анти-HBcAgIgG, анти-HBeAgIgG, анти-HCV IgG тест-системами «Иммунокомб-П».

Диагностика ДНК ВГВ и РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилась тест-системами фирмы «ROCHE».

Для исследования внешнесекреторной функции печени использовали этапное хроматическое дуоденальное зондирование (ЭХДЗ) с графическим отображением желчеотделения, микроскопическим исследованием дуоденального содержимого и биохимическим исследованием желчи с определением как концентрации ее компонентов в пузырной и печеночной желчи, так и их дебитом. ЭХДЗ проводили по методике В.А. Максимова (1980). После проведения ЭХДЗ оценивалась степень билиарной недостаточности.

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате Medison 4800 HD, а также эндоскопическое исследование эзофагогастродуоденоскопом фирмы «Olympus».

Панкреатическую секрецию исследовали с помощью дуоденального зондирования по Л. В. Дударь (1983). Определяли объем дуоденального содержимого, концентрацию амилазы по Вельгемуту в модификации Л. С. Фоминой (1952), бикарбонатную щелочность по А. А. Шелагурову (1967) в четырех порциях, дебит амилазы и бикарбонатов на 1 кг массы в 1 мин по порциям и в среднем за 1 ч стимуляции (*Шелагуров А. А., 1967; Дударь Л. В., 1983; Чернышев А. Л., 1986*).

Всем обследуемым проведено эндоскопическое обследование желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки фиброэндоскопами «Olympus» с прицельной биопсией антрального отдела желудка, ДПК, селезеночного угла ободочной кишки, сигмовидной и прямой кишок. Полученные биоптаты подвергались морфологическому и морфометрическому анализу.

Полученный при эндоскопическом исследовании биопсийный материал подготавливался и окрашивался по Р. Лилли (1969).

Для гистологического изучения биоптаты слизистой оболочки селезеночного угла ободочной кишки, сигмовидной кишки, прямой кишки, желудка и ДПК отдельно фиксировались по Лилли (1969) и по общепринятой методике заливались в парафин с правильной ориентацией кусочков в парафиновом блоке. Серийные срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Для выявления микроорганизмов типа Нр применялась окраска по Гимза. Для количественной оценки морфологического состояния слизистой оболочки толстого кишечника мы применяли окулярную измерительную сетку Г. Г. Автандилова (Автандилов Г. Г., 1987) и окуляр-микрометр для измерения высоты поверхностного эпителия.

Количество Нр подсчитывалось на 1 мм длины поверхностно-ямочного эпителия.

Количество межэпителиальных лимфоцитов подсчитывалось на 1000 эпителиоцитов. Результаты наблюдений сравнивались с нормативными данными, полученными у контрольной группы.

Исследование микрофлоры толстой кишки проводили согласно методическим рекомендациям «Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями, диагностика и лечение дисбактериозов» (М, 1986).

Пункционная биопсия печени и морфологическое исследование биоптатов проводилось по А.А.Ильченко (2004).

Разгрузочно–диетическая терапия (РДТ) проводилась по Ю.С. Николаеву (1969).

Озонотерапия (ОТ) проводилась путем внутривенного капельного введения озонированного физраствора в количестве 400 мл (Акулов М. С. и соавт., 1992; Бобков Ю. И. и соавт., 1992; Васина Т. А. и соавт., 1992; Леонтьева Г. В. и соавт., 1992; Смирнов С. В. и соавт., 1992; Колесова О. Е. и соавт., 1992, 1995; Лазарева Е. Б. и соавт., 1995)..

Автономный электростимулятор желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек (АЭС ЖКТ и СО) применялся пероральным методом по Г.Ц. Дамбаеву (1999).

Для суждения о степени достоверности различий результатов разных серий исследований все они были обработаны с использованием компьютерных программ. Вычислялись среднеарифметическое выборочное значение M , среднеквадратичное отклонение ($\pm \delta$) и стандартная ошибка среднеарифметического значения ($\pm m$), по каждому из сравниваемых величин с определением достоверности различий (t) по методу

Стьюдента – Фишера. По таблице распределений Стьюдента определяли вероятность случайности различий (p). Различия оценивались как достоверные, когда вероятность его превышала 95 %, т.е. $p < 0,05$ (Каминский А. С., 1959; 1967; Бурдин К. С., 1973; Гублер Е. В., 1973; Поляков И. В., 1975; Плохинский Н. А., 1999; Маймулов В. Г. и соавт., 1996).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

При обследовании выявлены как достоверные так и не достоверные результаты. Недостоверные результаты в данные исследования не включены.

Состояние пищеварительного тракта у носителей HBsAg

Жалобы и клинические проявления у носителей HBsAg

Носители HBsAg, по данным медицинской документации, не предъявляли жалоб на состояние здоровья, однако, при углубленном расспросе в анамнестическом плане удалось выявить проявления болевого, астеновегетативного и диспептического синдрома. В целом подобные жалобы отмечались у 115 обследованных, при этом у 56 % человек отмечалось две и более, а у 16 % носителей HBsAg – три и более жалобы.

При детальном рассмотрении болевого синдрома выявлено, что наиболее часто встречается тяжесть в правом подреберье (19,8 %), реже встречались тупые боли в правом подреберье (12,4 %) и практически одинаково часто встречались боль в эпигастральной области (10,1 %) и чувство тяжести в эпигастрии (10,5 %).

Наиболее частыми проявлениями диспептического синдрома были: нарушения стула (53 %); нарушение аппетита (27,2 %); непереносимость жирной пищи (22,1 %); метеоризм (11,5%) и горечь во рту (10,6 %).

Астеновегетативный синдром наиболее часто проявлялся в виде слабости и быстрой утомляемости (28,6 %) и головной боли (20,3 %).

Таким образом, детальное изучение жалоб и клинических проявлений у носителей HBsAg выявило наличие жалоб у 53%, клинические проявления отмечались у 65,4%

Сопутствующие заболевания у носителей HBsAg

Среди болезней органов пищеварения наиболее часто встречались дискинезия желчевыводящих путей (34,1 %) и хронический гастрит (23,9 %). Реже встречался панкреатит (10,1 %).

Болезни сердечно-сосудистой системы отмечались в 92 случаях из них: в 9,2 % случаев выявлялась гипертоническая болезнь; в 7,4 % выявлялась ишемическая болезнь сердца; нейроциркуляторная дистония отмечалась в 25,8 % случаев от общего числа носителей.

В целом сопутствующие заболевания выявлены у 142 (65,43 % от общего количества) носителей HBsAg, причем более одного заболевания имели 31 человек, а более двух – 9 человек. Роды среди женщин – носителей HBsAg: 23 женщины родили по одному ребенку, 31 женщина родила по два ребенка.

Перенесенные заболевания и оперативные вмешательства у носителей HBsAg

Анамнестические данные показали, что два и более заболеваний перенесли 186 человек, а три и более – 68 человек.

Оперативным вмешательствам, в том числе экстракции зубов, подвергалось 120 человек (55,3%).

Оценка клинических и биохимических исследований сыворотки крови у носителей HBsAg

Клинические и биохимические исследования сыворотки крови были проведены всем носителям HBsAg. Общий клинический анализ крови у обследованных - без патологических изменений. Биохимические тесты не выявили признаков функционального нарушения в печени носителей HBsAg.

Состояние отдельных показателей иммунного статуса у носителей HBsAg

Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета обнаружило значительные сдвиги, обнаруживаемые у носителей HBsAg. Эти сдвиги выражались достоверным увеличением уровня всех классов иммуноглобулинов в крови носителей ($p < 0,001$), ростом содержания циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,001$) и тенденцией к повышению числа В-лимфоцитов ($p > 0,05$). Отличительной особенностью носительства HBsAg было достоверное повышение числа Т-лимфоцитов в

периферической крови ($p < 0,01$), сопровождающееся перераспределением субпопуляций хелперов ($p < 0,01$) и супрессоров ($p > 0,05$).

Функционально-морфологическое состояние желудка у носителей HBsAg

Состояние желудочной секреции у носителей HBsAg

Исследование желудочной секреции проведено у всех носителей HBsAg ($n=217$) и у 30 человек из группы сравнения (рис 2).

Нормальная секреторная функция выявлялась у носителей HBsAg и в контрольной группе в 22,1% и 75% случаев соответственно ($p < 0,01$). Повышение внешнесекреторной функции в контрольной группе наблюдалось в 18,75%, в отличие от носителей HBsAg (45,6%) ($p < 0,01$). Понижение секреторной функции у носителей HBsAg наблюдалось достоверно ($p < 0,01$) чаще, чем в контрольной группе (32,3% и 6,25%).

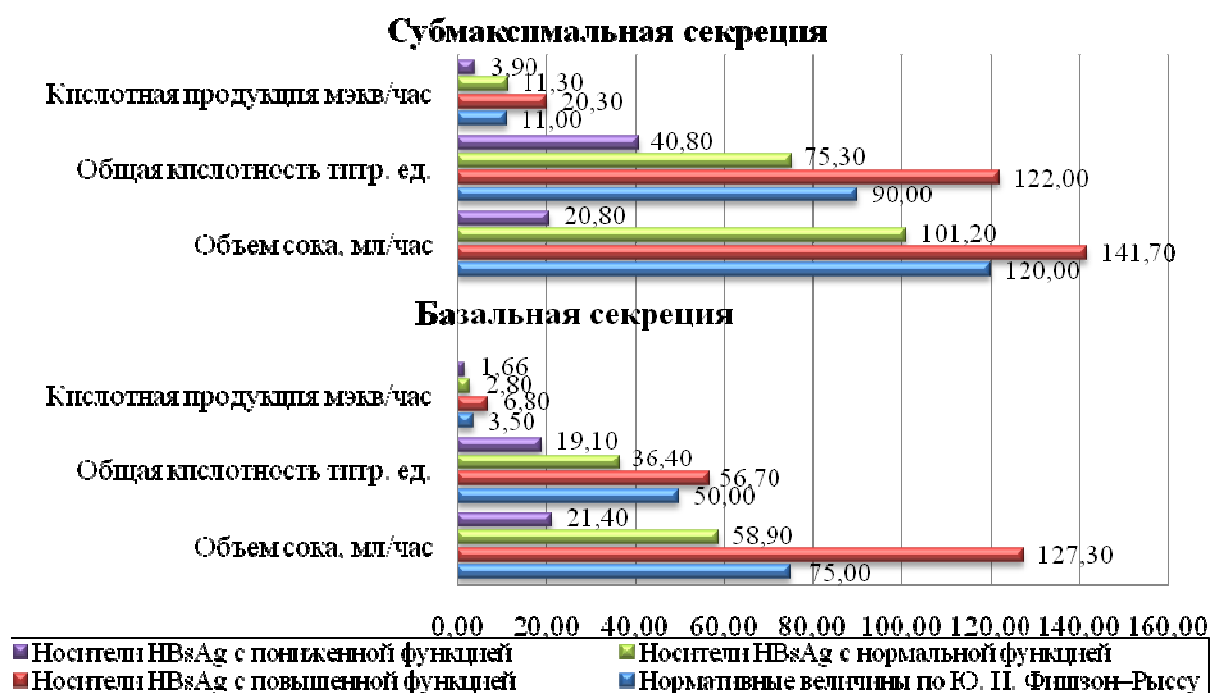


Рис. 2. Показатели секреции желудка у носителей HBsAg с различными видами секреторной функции

Эндоскопическая картина СОЖ и СО ДПК у носителей HBsAg

Эзофагогастроскопия, проведенная всем носителям HBsAg, выявила следующие изменения: картина нормальной слизистой у 54 (24,9 %) носителей HBsAg, поверхностный гастрит у 105 (48,4 %), атрофический гастрит у 58 (26,7 %).

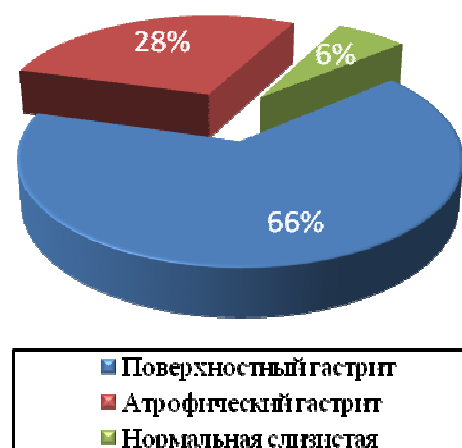
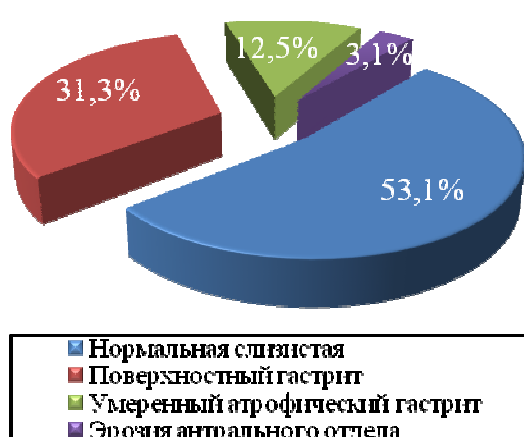
В контрольной группе патологические изменения наблюдались достоверно ($p < 0,01$) реже: нормальная слизистая – у 16 (50 %) , поверхностный гастрит – у 1 (31,3 %), атрофический гастрит – у 4 (12,5 %).

Дуоденоскопия у контрольной группы и у носителей HBsAg выявила достоверную разницу в следующих показателях: картина нормальной слизистой – у 21 (65,6 %) и у 79 (36,4 %), поверхностный дуоденит у 9 (28,1 %) и у 100 (46,1 %), атрофический дуоденит – у 2 (6,3 %) и у 38 (17,5 %) соответственно ($p < 0,01$).

Сочетанные поражения СОЖ и ДПК у носителей HBsAg встречались в 74 случаях (34,1 %), а патологически неизменная СОЖ и ДПК встречалась только в 33 случаях, что составило 15,2 % ($p < 0,01$).

Таким образом, у носителей HBsAg 75,1% выявлялись различные воспалительные и атрофические изменения слизистой оболочки желудка и ДПК, что достоверно ($p < 0,01$) чаще, чем в контрольной группе (50%).

Окончательный диагноз выставлялся после получения результатов морфологического исследования биоптатов (рис 3).



а)

б)

Рис. 3 Результаты морфологического исследования СОЖ у контрольной группы (а) и у носителей HBsAg (б)

Обсемененность СОЖ *Helicobacter pylori* у носителей HBsAg

Hr у носителей HBsAg обнаруживался во всех случаях значительно чаще, чем у лиц контрольной группы (54,4% и 30,69 % соответственно; $p < 0,01$). Эта закономерность была наиболее выражена у лиц с неизменной СОЖ и несколько менее - при уже развившемся гастрите ($p < 0,01$).

Более частому выявлению Hr у носителей HBsAg соответствовала и более массивная обсемененность слизистой оболочки.

Подсчет обсемененности Hr производился по методике, описанной Л. И. Аруин (1990). Отмечалась тенденция к более выраженной обсемененности у носителей. Так, наиболее выраженная степень обсеменения (Hr+++) у носителей HBsAg наблюдалась приблизительно в два раза чаще, чем у лиц контрольной группы. В то же время Hr+ и Hr++ у носителей HBsAg практически в два раза превышали показатели контрольной группы.

Функционально-морфологическая характеристика печени и билиарного тракта у носителей HBsAg по данным ультразвукового исследования и холецистографии

При проведении ультразвукового обследования у носителей HBsAg увеличение размеров желчного пузыря обнаружено у 10 (4,6 %) носителей HBsAg. Весьма редко отмечалось увеличение размера печени на 1,5–2 см, неоднородность и неравномерность эхогенности у 6 человек (2,8 %) и у 4 человек (1,8 %) соответственно.

Холецистохолангиография, проведенная у 201 носителя HBsAg, показала нарушение концентрационной функции желчного пузыря у 76 (37,8 %) обследованных. Кроме того, у 84 (41,8 %) носителей обнаружено нарушение двигательной функции желчного пузыря по гипокинетическому типу и у 44 (21,9 %) – по гиперкинетическому.

Таким образом, данные ультразвукового исследования и холецистохолангиографии у 81,1% носителей HBsAg выявили нарушения моторики желчного пузыря по

гиперкинетическому или гипокинетическому типам, а также нарушение концентрационной функции желчного пузыря. В контрольной группе процент выявленных нарушений был достоверно ($p < 0,01$) ниже (43,75%).

Внешнесекреторная функция печени у носителей HBsAg.

Оценка моторной функции билиарного тракта по данным ЭХДЗ

Методом ЭХДЗ у большинства носителей HBsAg определяются различные нарушения секреции и моторной деятельности билиарного тракта, которых у лиц контрольной группы не выявлено:

- гиперкинетическая дискинезия желчного пузыря и увеличение его объема;
- диссинергизм и гипертонус сфинктерного аппарата (пузырная желчь была получена после повторного введения раздражителя у 41 носителя HBsAg (18,9 %), прерывистое ее отделение отмечено у 11 (5,1 %) носителей HBsAg);
- нарушение типа желчеотделения (на первом этапе гиперсекреторный выявлен у 83 (38,2 %), гипосекреторный у 99 (45,6 %) и нормосекреторный у 35 (16,1 %) носителей HBsAg);
- нарушение тонуса сфинктера Одди (у 147 (67,7 %) носителей выявлен гипертонус, у 54 (24,9 %) отмечалась гипотония, и у 16 (7,4 %) его функция была не нарушена);
- нарушение тонуса сфинктера Люткенса (у 120 (55,3 %) носителей антигена наблюдался гипертонус, у 35 (16,1 %) выявлена гипотония и у 55 (25,3 %) тонус был без изменений);
- объем пузырной желчи (у 95 (43,8 %) носителей HBsAg имело место снижение объема, у 34 (15,7 %) объем был не изменен, и у 88 (40,6 %) был повышен);
- сократительная сила желчного пузыря (у 62 (28,6 %) – гипертонус, у 43 (19,8 %) сократительная сила в пределах нормы, у 112 (51,6 %) – была снижена);
- прерывистое выделение пузырной желчи (у 11 человек, 5,1 %), что указывает на имеющийся диссинергизм сфинктерного аппарата билиарного тракта;

– увеличение объема пузырной желчи и уменьшение времени сокращения желчного пузыря при сохраненной кинетической силе сокращения желчного пузыря.

Физико-химические свойства, микроскопия и биохимический состав пузырной и печеночной желчи у носителей HBsAg

У носителей HBsAg слизь в порциях «А», «В» и «С» обнаруживалась в 7,6 %, 3,96 % и 4,9 % соответственно.

Цилиндрический эпителий различного вида в порции «А» был выявлен у 15,3 % носителей HBsAg, в пузырной желчи – у 14,9 % и в печеночной желчи – у 12,7 % всех обследованных.

Лейкоцитойды в порции «А» обнаружены у 22,7 % антигеноносителей, в порции «В» – у 34 % и в печеночной желчи – у 22,5 % HBs-антигеноносителей.

В порции «А» кристаллы холестерина содержатся у 18 % носителей, в пузырной желчи – у 26,7 % и в печеночной желчи – у 29 %.

При анализе данных, полученных при биохимическом исследовании пузырной желчи антигеноносителей, выявляется статистически достоверное уменьшение концентрации холевой кислоты ($p < 0,001$), холато-холестеринового коэффициента (ХХК) ($p < 0,05$), а также тенденция к увеличению концентрации холестерина по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, у носителей HBsAg имеется нарушение соотношения компонентов желчи (холевой кислоты и холестерина), при усугублении которого желчь может приобретать литогенные свойства (Пархоменко Н. А., 1988; Зеленцов С. Н., 1989; Обухов Ю. В., 1995). Кроме того, данные нарушения (снижение концентрации холевой кислоты и увеличение концентрации холестерина) могут оказывать влияние на печеночно-кишечную циркуляцию и деконъюгацию желчных кислот под воздействием микрофлоры толстого кишечника.

При определении типа желчеотделения в пересчете на массу тела, гиперсекрецию выявили у 153 (72,8 %) носителей HBsAg, нормосекрецию – у 35 (16,7 %) и гипосекрецию – у 23 (10,9 %). Часовой дебит холевой кислоты достоверно ($p < 0,001$) снижен и равен 0,19–0,032 ммоль/час при норме 0,3–0,04 ммоль/час (рис 4).

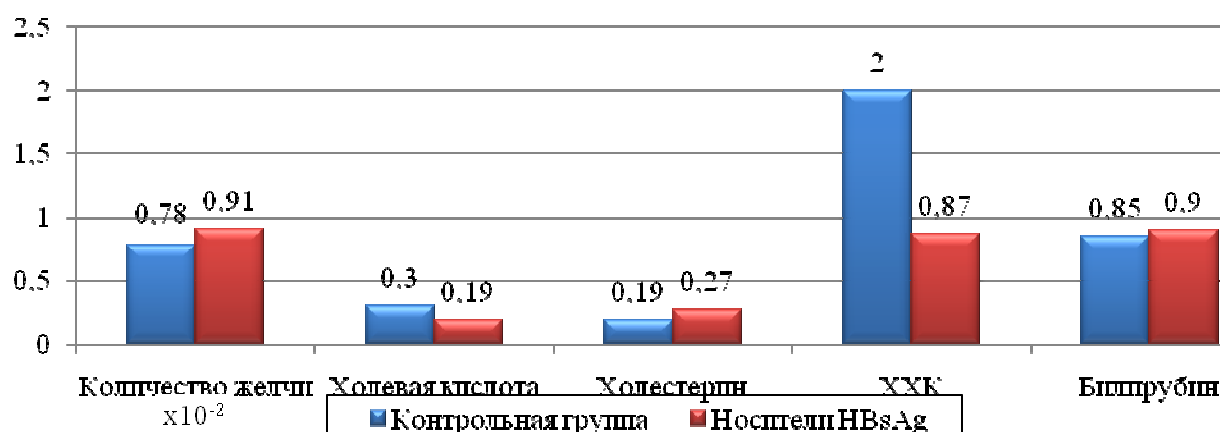


Рис. 4. Часовой дебит компонентов печеночной желчи

Часовой дебит холестерина в 1,4 раза превышает аналогичный показатель у лиц контрольной группы ($p < 0,001$).

Определялся суммарный дебит желчных кислот по В. А. Максимуму (1988) (рис 5).

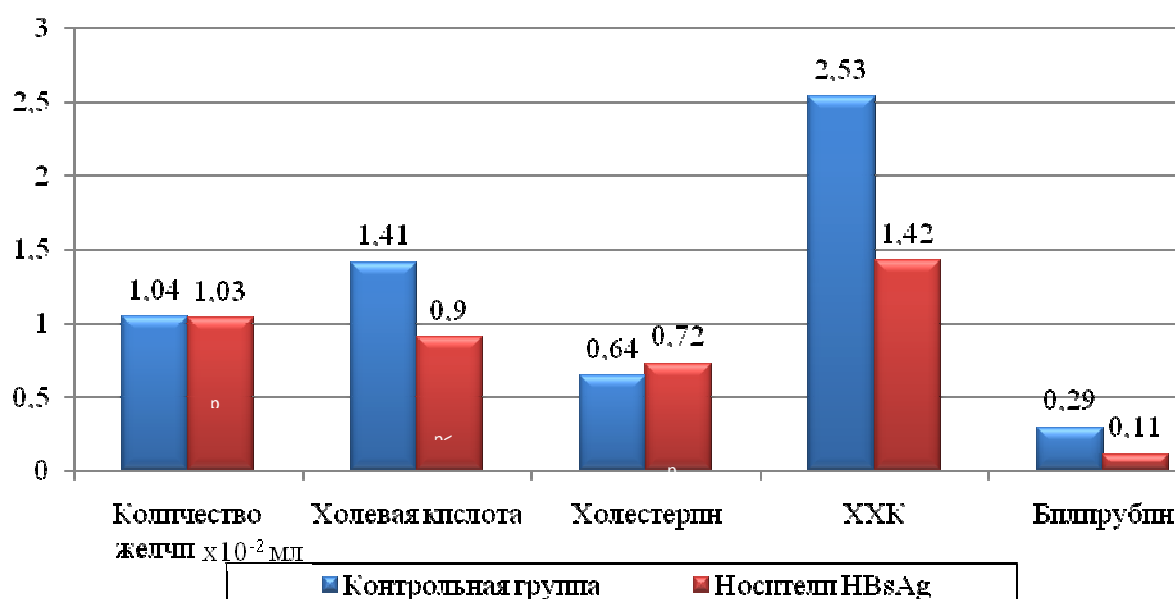


Рис. 5. Суммарный дебит желчи и ее компонентов, выделившихся в 12-перстную кишку в течение часа после введения раздражителя

Объем полученной желчи не отличался от такового у здоровых. Отмечается достоверное снижение дебита холевой кислоты при некотором повышении дебита холестерина и, как следствие, снижение холато-холестеринового коэффициента ($p < 0,001$).

Снижение дебита холевой кислоты выявлено у 155 носителей HBsAg (71,4 %), у 29 носителей (13,4 %) дебит был в пределах нормы, и у 33 носителей HBsAg (15,2 %) отмечено повышение дебита холевой кислоты. У всех обследованных отмечается также повышение дебита холестерина.

Таким образом, у носителей HBsAg наблюдается нарушение желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени и билиарного тракта, что проявляется дискинезиями желчевыводящих путей, изменением физико-коллоидного и биохимического состава желчи. Вышеперечисленные сдвиги составляют одну из причин формирования хронической билиарной недостаточности (БН).

БН у носителей HBsAg

У контрольной группы билиарной недостаточности любой степени тяжести не выявлено.

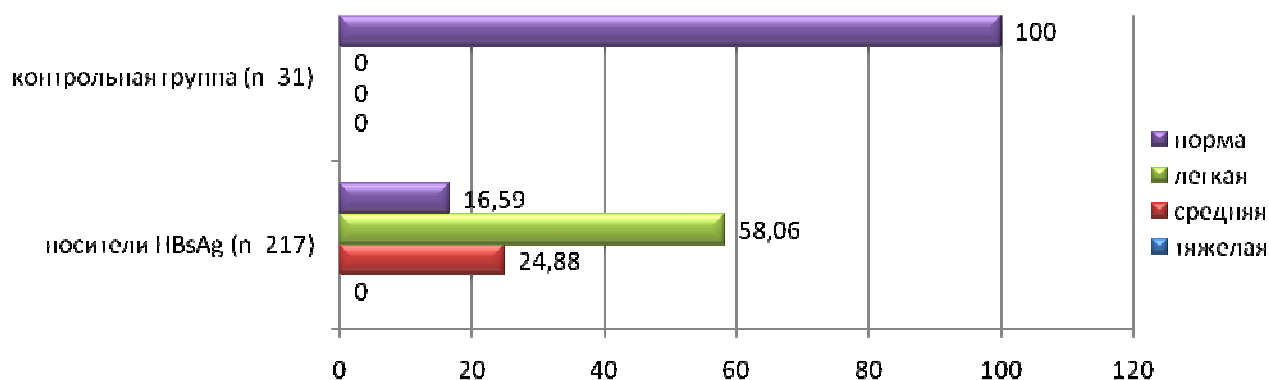


Рис. 6 Степени БН у носителей HBsAg

В то же время у носителей HBsAg выявлялись легкая и средние степени БН в 58,06 и 24,88 % случаев соответственно. Тяжелая степень БН у носителей не выявлялась. Нормальное состояние внешнесекреторной функции печени обнаруживалось у носителей HBsAg достоверно ($p < 0,01$) реже, чем у контрольной группы (16,59% и 100% соответственно).

Таким образом, можно отметить, что носительство HBsAg в 82,94 % случаев сопровождается билиарной недостаточностью легкой и средней степени.

Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у носителей HBsAg

У всех носителей HBsAg была исследована внешнесекреторная функция поджелудочной железы. При этом определялись объем, амилазная активность и бикарбонатная щелочность панкреатического сока.

При сравнении показателей контрольной группы и носителей HBsAg наблюдается существенное различие в сторону снижения объема секрета во всех порциях, но особенно во второй (через 20 мин после стимуляции) ($p < 0,001$), при неизменных амилазной активности и бикарбонатной щелочности. Такое нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы соответствует нижнему блоку обтурационного типа панкреатической секреции, что, видимо, связано с дискинетическими расстройствами сфинктера Одди у данных больных.

При сравнении дебита амилазы и бикарбонатов отмечается достоверное ($p < 0,05$) их снижение во всех порциях, что связано с уменьшением объема секрета.

Таким образом, у носителей HBsAg имеет место нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы, соответствующее нижнему блоку обтурационного типа панкреатической секреции.

Функционально-морфологическое состояние толстой кишки у носителей HBsAg

Эндоскопическая картина СОТК у носителей HBsAg

Для эндоскопического изучения состояния толстого кишечника была проведена колоноскопия у всех носителей HBsAg, причем у 38 из них – тотальная с биопсией и морфологическим исследованием биоптатов.

Поверхностный колит определялся у 55 носителей HBsAg (25,3 %), поверхностный проктит, или проктосигмоидит, определялся у 39 человек (18 %). В контрольной группе эти показатели были достоверно ($p < 0,05$) меньше и обнаруживались у 2 (6,3 %) и 7 (21,8 %) человек соответственно.

Атрофический колит и атрофический проктосигмоидит (проктит) обнаруживался в контрольной группе у 1 (3,1 %) и 2 (6,3 %) соответственно, тогда как в группе носителей HBsAg – у 39 (18 %) и 26 (12 %) человек соответственно. Разница в показателях достоверна ($p < 0,01$).

Синдром раздраженной толстой кишки обнаруживался в контрольной группе в пяти случаях (15,6 %) и у носителей HBsAg в 24 случаях (11,1 %) ($p < 0,05$).

Картина нормальной слизистой обнаруживалась у 31 (14,3 %) обследованного носителя HBsAg и у 15 (46,9 %) человек из контрольной группы, причем достоверность была высокой ($p < 0,01$).

Таким образом, становится ясным, что у носителей HBsAg картина нормальной слизистой толстой кишки встречается в три раза реже, чем в контрольной группе (14 % – у носителей; 46,9 % – в контрольной группе), в то же время воспалительные и атрофические изменения наблюдаются гораздо чаще (43,2 и 31,3 % – у носителей HBsAg и 28,1 и 9,4 % в контрольной группе соответственно).

Морфологическая и морфометрическая характеристика состояния СОТК у носителей HBsAg

Нормальная морфологическая картина у обследуемой группы отмечалась значительно реже, чем у лиц контрольной группы (15,7 и 65,6 % соответственно, $p < 0,01$) (рис 7).

Наиболее частыми патологическими изменениями у носителей были четко выраженные признаки воспалительной реакции (у 49,3 %, $p < 0,01$). Несколько реже патологические изменения в слизистой толстого кишечника у носителей проявлялись атрофическими процессами (у 35 %, $p < 0,01$).

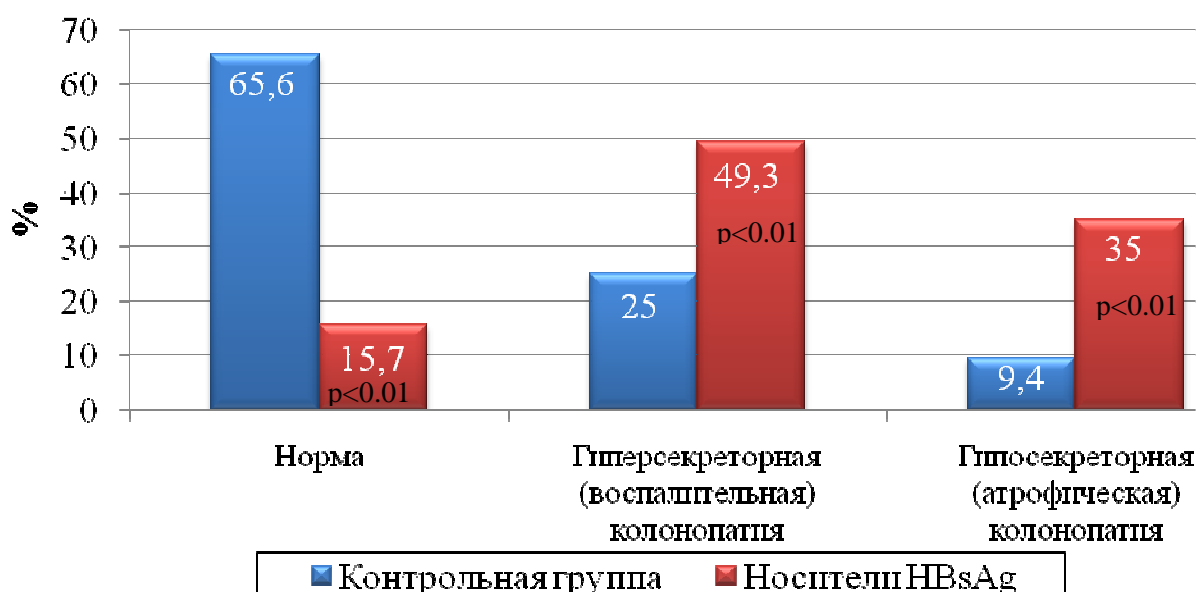


Рис. 7. Особенности морфологической характеристики СОТК

Таким образом, можно говорить о том, что как воспалительные, так и атрофические изменения слизистой оболочки толстого кишечника достоверно чаще встречались у «здоровых» носителей HBsAg, чем у лиц контрольной группы.

Морфометрическая характеристика слизистой оболочки толстого кишечника

Были исследованы колонобиоптаты всех носителей HBsAg, полученные в ходе проведения колоноскопий.

Картина нормальной слизистой у носителей HBsAg отмечалась достоверно ($p < 0,01$) реже, чем в контрольной группе (15,7 и 65,6% соответственно). Наиболее многочисленной среди носителей HBsAg была группа с гиперсекреторной колонопатией (49,3% против 25% в контрольной группе) ($p < 0,01$). Гипосекреторная колонопатия в контрольной группе встречалась в 9,4% случаев, а у носителей HBsAg в 35% случаев ($p < 0,01$).

Таким образом, при анализе разделов, посвященных морфологическому и морфометрическому исследованию, становится ясным, что морфометрия в данном случае играет основную роль в формировании морфологического диагноза

Состояние микробиоценоза толстой кишки у носителей HBsAg

У носителей HBsAg были выявлены следующие изменения микрофлоры толстой кишки

- общее количество кишечных палочек было снижено до $7,8 \pm 0,02$ lg КОЕ/г ($p < 0,05$) в 70,5 % случаев;
- увеличенное количество кишечных палочек со слабо выраженными ферментативными свойствами до $7,79 \pm 0,03$ lg КОЕ/г обнаружено в 68,6 % случаев ($p < 0,01$);
- увеличение лактозонегативных энтеробактерий до $6,84 \pm 0,04$ lg КОЕ/г ($p > 0,05$) обнаружено у 52,5 % носителей HBsAg;
- повышенное содержание гемолитических кишечных палочек до $4,1 \pm 0,2$ lg КОЕ/г ($p < 0,05$) отмечалось в 32,4 % случаев;
- повышенное содержание энтерококков до $7,9 \pm 0,5$ lg КОЕ/г ($p < 0,01$) обнаружено у 71,1 %;

– стафилококк, коагулирующий плазму, в количестве $4,1 \pm 0,09$ lg КОЕ/г ($p < 0,001$) обнаружен у 21,9 % носителей антигена;

– нарушение анаэробной флоры отмечено в 41,2 % случаев и составило $6,51 \pm 0,13$ lg КОЕ/г.

Условно-патогенная флора *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Enterobacter aerogenes* обнаружена у 15 человек (14,2 %) $p < 0,001$.

При анализе в целом изменений микробного пейзажа толстой кишки у носителей HBsAg установлено, что у 54,3 % антигеноносителей при нормальном количестве бифидобактерий имеет место снижение типичных кишечных палочек и появление условно-патогенных микроорганизмов. У 37,1 % обследуемых нарушение микрофлоры толстой кишки характеризовалось снижением количества типичных кишечных палочек, снижением количества бифидобактерий и увеличением количества условно-патогенной флоры.

Для более полного представления о глубине нарушений кишечного микробиоценоза было выделено две степени дисбактериоза:

– I степень дисбиотических сдвигов характеризовалась изменением аэробной флоры при сохранении количественного содержания бифидобактерий или при незначительном сокращении их количества. I степень дисбактериоза наблюдалась у 52 носителей HBs-антигена.

– II степень дисбиотических сдвигов характеризовалась изменениями в аэробной флоре, сопровождающимися выраженным дефицитом бифидофлоры. II степень дисбактериоза была определена у 36 антигеноносителей.

Таким образом, полученные результаты исследования состава микробиоценоза у носителей HBsAg показывают, что у абсолютного большинства антигеноносителей (72,3%) нарушен микробиологический баланс толстой кишки, т.е. имеет место дисбактериоз различной степени выраженности, тогда как в контрольной группе дисбактериоза не выявлено.

Влияние немедикаментозных методов лечения на состояние пищеварительного тракта у носителей HBsAg

Влияние НММЛ на состояние пищеварительного тракта было изучено у 217 носителей HBsAg. Количество случаев применения НММЛ составило 311. Перерывы между применениями НММЛ составляли не менее одного года

Для коррекции состояния пищеварительного тракта у носителей HBsAg были применены следующие немедикаментозные методы лечения (НММЛ):

- разгрузочно-диетическая терапия (РДТ) по Ю.С. Николаеву (n=107);
- озонотерапия (ОТ) (n=103);
- применение автономного электростимулятора желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек (АЭС ЖКТ и СО) peros (n=101).

Влияние НММЛ на состояние желудочной секреции у носителей HBsAg.

У всех носителей HBsAg после применения НММЛ отмечается достоверная ($p<0,01$) нормализация секреторной функции желудка (29,9% до НММЛ; 59,8% после РДТ; 59,2% после применения ОТ и 46,5% после применения АЭС ЖКТ и СО) (рис 8).

Повышенная секреторная функция до и после РДТ встречалась в 32,7% и 17,8% соответственно ($p<0,01$), до и после ОТ 43,7% и 24,3% ($p<0,01$) и 40,6% против 24,8% до и после АЭС ЖКТ и СО ($p<0,01$).

Пониженная секреторная функция у носителей HBsAg отмечалась в 36,4% случаев до применения НММЛ, с нормализацией до 22,4%, 16,5% и 28,7% после применения РДТ, ОТ и АЭС ЖКТ и СО соответственно ($p<0,01$ во всех случаях).

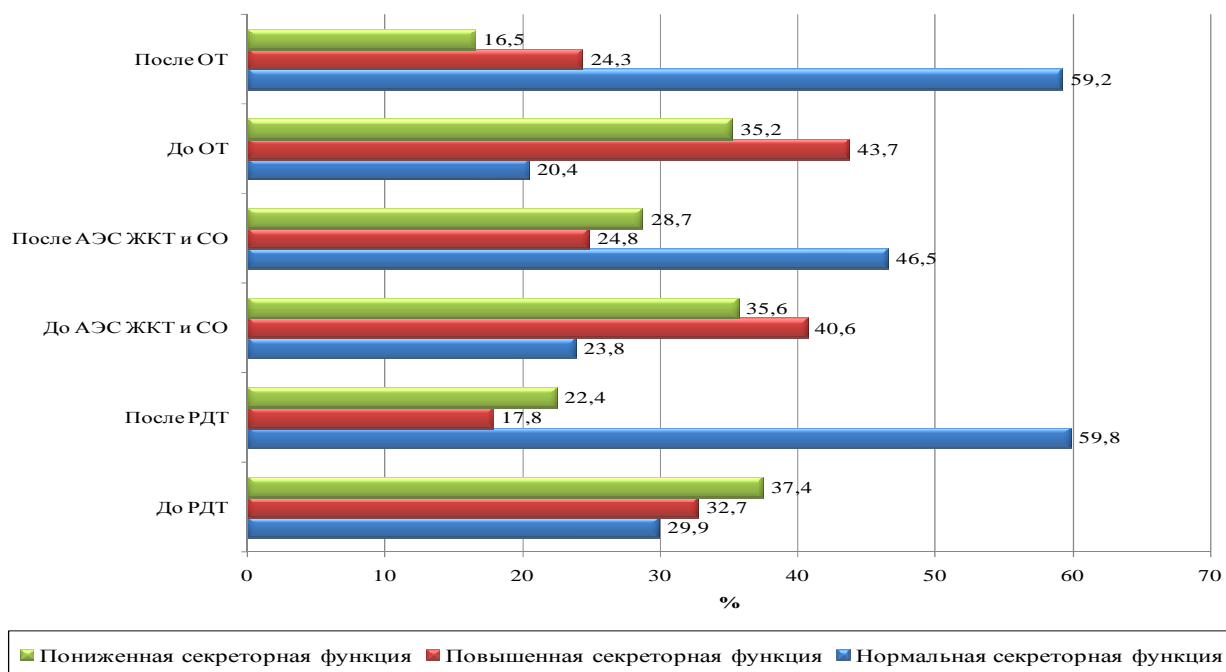


Рис. 8. Состояние секреторной функции желудка у носителей HBsAg до и после применения немедикаментозных методов.

Влияние НММЛ на состояние слизистой оболочки желудка и ДПК у носителей HBsAg (по данным эндоскопии)

При применении РДТ картина нормальной слизистой оболочки желудка наблюдалась в 30,9% случаев до и 61,6% случаев после ($p < 0,01$). Подобные изменения выявлены и после применения ОТ и АЭС ЖКТ и СО (33% и 51,5% ($p < 0,05$) и 24,8% и 41,6% ($p < 0,05$) соответственно).

Количество случаев атрофического гастрита уменьшалось: 25,2% и 12,2% ($p < 0,01$) до и после РДТ, 21,4% и 18,5% ($p < 0,05$) до и после ОТ и 24,8% и 41,6% ($p < 0,05$) до и после АЭС ЖКТ и СО соответственно.

Количество случаев обнаружения поверхностного гастрита, так же уменьшалось: при РДТ 43,9% до, 26,2% после ($p < 0,01$), при применении озонотерапии 45,6% до и 30% после ($p < 0,05$), при применении АЭС ЖКТ и СО количество случаев до и после составило 47,5% и 37,6% ($p < 0,05$).

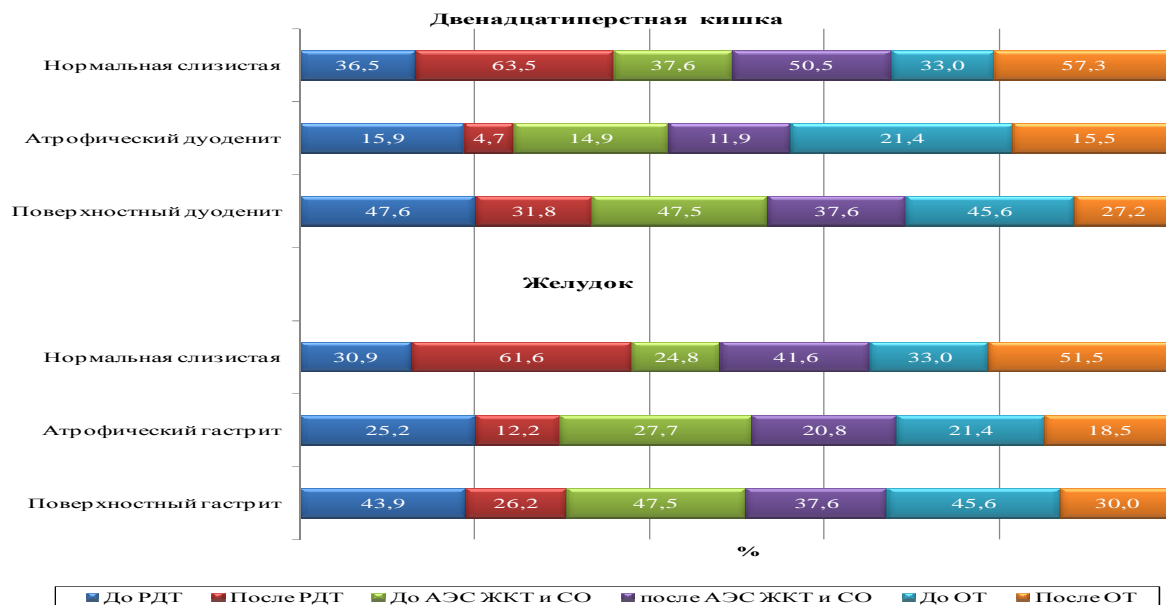
Подобные закономерности наблюдались и в слизистой оболочке ДПК:

при РДТ картина нормальной слизистой увеличивалась с 36,5% до 63,5%, картина поверхностного и атрофического дуоденита наблюдавшиеся в 47,6 и 15,9% случаев до обнаруживались в 31,8 и 4,7% после ($p < 0,01$).

При применении ОТ картина нормальной слизистой наблюдалась в 33% до и 51,5% случаев после ($p < 0,05$), картина поверхностного и атрофического дуоденита наблюдавшиеся в 45,6 и 21,4% случаев до обнаруживались в 30 и 18,5% после ($p < 0,05$)

При применении АЭС ЖКТ и СО картина нормальной слизистой наблюдалась в 37,6% до и 50,5% случаев после ($p < 0,05$), картина поверхностного и атрофического дуоденита наблюдавшиеся в 47,5 и 14,9% случаев до обнаруживались в 37,6 и 11,9% после ($p < 0,05$).

Сочетанные поражения СО желудка и ДПК, наблюдавшиеся до РДТ в 31,8%



лучаев наблюдались после РДТ в 15,9% случаев ($p < 0,01$). При применении ОТ и АЭС ЖКТ и СО эти цифры составили: 31,2% и 21,4%, 34,7% и 25,7% соответственно ($p < 0,05$).

Рис. 9. Результаты эндоскопического исследования СОЖ и ДПК у носителей HBsAg до и после применения немедикаментозной терапии.

Влияние НММЛ на состояние слизистой оболочки желудка и ДПК у носителей HBsAg (по данным морфологического и морфометрического исследования)

По данным морфологических исследований СО желудка до РДТ: нормальная слизистая 29,9%, поверхностный гастрит 44,9%, атрофический гастрит 25,2%. После РДТ эти показатели составили 61,6%, 26,2% и 12,2% соответственно ($p < 0,01$).

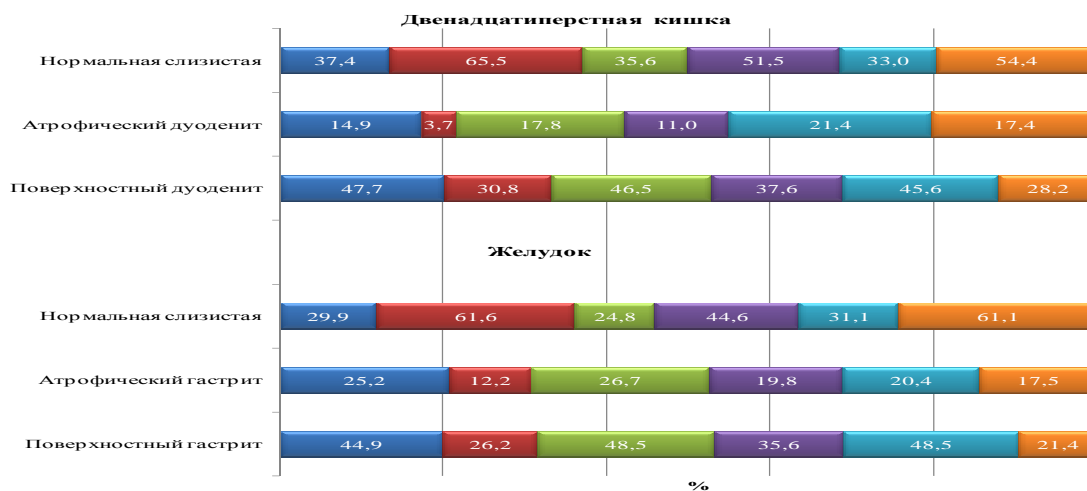


Рис. 10 Результаты морфологического исследования СОЖ и ДПК у носителей HBsAg до и после применения немедикаментозной терапии.

ВЫВОДЫ

1. В ходе проведения комплексного клинического обследования носителей HBsAg, выявлены различные патологические изменения пищеварительного тракта в 84,1 %, что достоверно чаще, чем у лиц группы сравнения и в популяции в целом (32,4%).

2. По результатам комплексного клинического обследования носителей HBsAg состояние пищеварительного тракта можно разделить на три группы:

Группа с нормальным состоянием пищеварительного тракта (15,9 %);

Группа с 1 степенью патологических изменений (49,5 %), выраженными, в основном, воспалительными изменениями слизистой оболочки пищеварительного тракта и билиарной недостаточности легкой степени;

Группа с 2 степенью патологических изменений (34,6 %), выраженными, в основном, атрофическими изменениями слизистой оболочки пищеварительного тракта и билиарной недостаточности средней степени;

3. У носителей HBsAg по результатам ЭХДЗ выявлялась БН различной степени, причем в группе с нормальным состоянием пищеварительного тракта БН не выявлялась, в других группах степень тяжести БН соответствовала степени патологических изменений.

4. После РДТ объем группы с нормальным состоянием пищеварительного тракта увеличился до 35 %, группа со 2 степенью патологических изменений уменьшилась до 17 %, группа с 1 степенью патологических изменений осталась практически неизменной (48 %); БН по степеням изменялась аналогично.
5. После ОТ объем группы с нормальным состоянием пищеварительного тракта увеличился до 29 %, группа со 2 степенью патологических изменений уменьшилась до 19 %, группа с 1 степенью патологических изменений увеличилась до 52 %; БН по степеням изменялась аналогично
6. После АЭС ЖКТ и СО объем группы с нормальным состоянием пищеварительного тракта увеличился до 22 %, группа со 2 степенью патологических изменений уменьшилась до 20 %, группа с 1 степенью патологических изменений увеличилась до 58 %; БН по степеням изменялась аналогично.
7. Наиболее эффективным из НММЛ оказалась РДТ (нормальное состояние пищеварительного тракта увеличилось до 35 % (увеличение – 19 %)), после ОТ увеличение составило 13 %, после АЭС ЖКТ и СО – 6 %.
8. Разработаны дифференцированные показания и даны рациональные рекомендации применения различных НММЛ при разных патологических состояниях пищеварительного тракта у носителей HBsAg.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Для диагностики состояния пищеварительного тракта у носителей HBsAg целесообразно внести в обязательные стандарты диагностики технически не сложные и не дорогие методики обследования – определение секреторной функции желудка, этапное хромотическое дуоденальное зондирование и эндоскопическое и бактериологическое обследование толстого кишечника.
2. Для лечения патологических состояний пищеварительного тракта у носителей HBsAg необходимо использовать немедикаментозные схемы лечения с учетом основного патогенетического звена и включить в федеральные стандарты лечения больных методы разгрузочно-диетической терапии, озонотерапии и автономный электростимулятор желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек.

3. Автономный электростимулятор желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек необходимо использовать у больных дискинетическими расстройствами желчевыводящих путей без нарушения биохимических свойств желчи как основной метод коррекции дискинетических расстройств.
4. Озонотерапию необходимо использовать у больных с биохимическими расстройствами функций печени без нарушения кинетики желчевыводящих путей как метод коррекции биохимических свойств желчи.
5. Разгрузочно-диетическую терапию необходимо использовать при нарушении как биохимических свойств желчи, так и при дискинетических расстройствах ЖВП с целью комплексного воздействия на печень и желчевыводящих путей.
6. Подбор немедикаментозной терапии состояния пищеварительного тракта следует производить не только исходя из состояния печени и желчевыводящих путей, но и исходя из состояния иных отделов пищеварительного тракта.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мельников В.Л. Микроэкология толстой кишки и состояние секреторной функции желудка у носителей HBsAg / Ю.В. Обухов, В.И. Покровский, В.А. Максимов, В.Л. Мельников // Сб. тез.докл. конф. межрегиональной Ассоциации гастроэнтерологов: «Перспективные проблемы в гастроэнтерологии». - М., 1994. – С. 121-122.
2. Мельников В.Л. Первый опыт лечения препаратами интерферона носителей HBsAg / Ю.В. Обухов, В.А. Максимов, А.В. Змызгова, В.Л. Мельников // Актуальные вопросы гастроэнтерологии: Материалы 2-ой научно-практической конференции.– Томск, 1994. – С. 49-51.
3. Мельников В.Л. Состояние слизистой оболочки толстой кишки у HBsAg-носителей / В.Л. Мельников, В.А. Максимов, В.И. Панайкин, С.Н. Зеленцов // Сб. тез.докл. конф. межрегиональной ассоциации гастроэнтерологов. - М., 1994. – С.118-120.
4. Мельников В.Л. Состояние слизистой толстой кишки и распространенность *Helicobacter pylori* у HBsAg-носителей / В.Л. Мельников, В.А. Максимов, В.И.

- Панайкин, С.Н. Зеленцов // Сб. тез. докл. конф. межрегиональной ассоциации гастроэнтерологов. -М., 1995. – С.22-24.
5. Мельников В.Л. Оценка внешнесекреторной функции печени и микробного пейзажа толстой кишки у носителей HBsAg / Ю.В. Обухов, В.И. Покровский, В.А. Максимов, В.Л. Мельников // Сб. тез. докл. научно-практической конференции «Гепатит В, С, и D - проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» -М: 1995. – С.108-110
 6. Мельников В.Л. Микробиоценоз толстой кишки у носителей HBsAg с различными изменениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю.В. Обухов, В.И. Покровский, В.Л. Мельников, С.Н. Зеленцов // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии - Приложение №1 Материалы 1-й Российской гастроэнтерологической недели. 27 ноября - 2 декабря 1995 г., Санкт-Петербург. - М.: 1995. – С. 142-143
 7. Мельников В.Л. Применение РДТ и озонотерапии в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. / А.Н. Лысов, В.А. Максимов, В.И. Панайкин, В.Л. Мельников // Сб. тез. докл. XXV ежегодной научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии. - М, 1997. – С.46-49.
 8. Мельников В.Л. Изменение показателей гуморального иммунитета у больных с гепато-билиарной патологией на фоне применения АЭС ЖКТ и СО / В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, К.М. Тарасов, Ю.В. Обухов, В.И. Панайкин, А.Н. Лысов, В.Л. Мельников. // Российский гастроэнтерологический журнал. -1997. -№ 4. - С. 97.
 9. Мельников В.Л. Влияние РДТ на слизистую оболочку и микрофлору толстого кишечника / В.Л. Мельников, В.А. Максимов, А.Н. Лысов, Ю.В. Обухов, А.Л. Чернышев, В.И. Панайкин, С.Д. Каратаев // «Форум-Гастро».-С-Петербург, 2004. - №2-3. - С.90-91.
 10. Мельников В.Л. Этапное хроматическое дуоденальное зондирование: метод. рекомендации для врачей / А.А. Ильченко, В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, К.М. Тарасов, В.Л. Мельников [и др.] / Центральный НИИ гастроэнтерологии. Типография «ИНЭК», - М., 2004. - 28 с.

11. Мельников В.Л. Состояние слизистой оболочки толстого кишечника у носителей HBsAg. / В.Л. Мельников, В.А. Максимов, А.Л. Чернышёв, К.М. Тарасов // «Форум-Гастро».-С-Петербург, 2004. - №2-3. - С.91.
12. Мельников В.Л. Влияние РДТ на слизистую оболочку желудка и *Helicobacter pylori* у носителей HBsAg / В.Л. Мельников, В.А. Максимов, С.Д. Каратаев, В.И. Панайкин, А.Л.Чернышёв // «Форум-Гастро».-С-Петербург, 2004. - № 2-3. - С.90.
13. Мельников В.Л. *Helicobacter pylori* и состояние слизистой оболочки желудка у носителей HBsAg / В.Л. Мельников, В.А. Максимов, А.Л.Чернышёв, С.Д. Каратаев, В.И. Панайкин // «Форум-Гастро»-С-Петербург.- 2004. - №2-3 . - С.90.
14. Мельников В.Л. Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения / В.А. Максимов, К.К. Далидович, А.Л. Чернышев, В.Л. Мельников // - Пенза: ИИЦ ПГУ, 2005. - 228 с.
15. Мельников В.Л. Озонотерапия в комплексном лечении хеликобактерзависимых заболеваний / С.Д. Каратаев, В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, С.Н. Зеленцов, К.М. Тарасов, А.Г. Куликов, В.Л. Мельников // Материалы Первой Всероссийской конференции «Озон и другие экологически чистые окислители. Наука и технологии.» - г. Москва, 2005. - С. 201-202
16. Мельников В.Л. Место озонотерапии в лечении хронического вирусного гепатита С с генотипом 1 в. / А.Л. Чернышев, В.А. Максимов, А.В. Карасев, Н.А. Пархоменко, В.А. Неронов, В.Л. Мельников, С.Д. Зеленцов, К.М. Тарасов, А.Г. Куликов // Материалы Первой Всероссийской конференции «Озон и другие экологически чистые окислители. Наука и технологии.» -г. Москва, 2005. – С. 202-203.
17. Мельников В.Л. Билиарная недостаточность: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, В.А. Неронов, Н.А. Пархоменко, С.Н. Зеленцов, В.Л. Мельников, К.М. Тарасов, С.Д. Каратаев, Е.Е. Шелемов, С.Е. Бунтин, А.Г. Куликов // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии и гепатологии. 2006. – № 1. – С. 6-11.
18. Мельников В.Л. Введение в системный синтез / В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, В.Л. Мельников. // Вестник новых медицинских технологий. –М., 2006. - №3. - С.11-14

19. Мельников В.Л. Электростимуляция в комплексной терапии дискинезии желчевыводящих путей / В.Л. Мельников, А.А. Хадарцев, Е.В. Юдин // Вестник новых медицинских технологий. - 2006. - №3 - С. 65-68.
20. Мельников В.Л. Электроимпульсное внутриволокнистое воздействие в восстановительных мероприятиях при заболеваниях гепатобиларной сферы /С.Е. Бунтин, М.Г. Горбунова, В.А. Максимов, В.Л. Мельников, В.И. Панайкин, К.М. Тарасов // Вестник новых медицинских технологий. / - 2006. - №4. - С.118-122
21. Мельников В.Л. Билиарная недостаточность. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: метод. рекомендации для врачей / Л.Б. Лазебник, В.А. Максимов, А.А. Ильченко, О.Н. Минушкин, А.Л. Чернышев, В.Л. Мельников [и др.] // Центральный НИИ гастроэнтерологии. – М., 2006. - 36 с.
22. Мельников В.Л. Билиарная недостаточность. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: метод. рекомендации для врачей / Л.Б. Лазебник, В.А. Максимов, А.А. Ильченко, О.Н. Минушкин, Н.Л. Чернышев, В.А. Галкин, С.Д. Каратаев, В.А. Неронов, К.М. Тарасов, М.Д. Ардатская, Е.Е. Шелемов, С.Е. Бунтин, С.Н. Зеленцов, В.Л. Мельников, Н.А. Пархоменко, И.Н. Воробьева, Н.А. Власова, О.В. Делюкина, // Правительство города Москвы департамент здравоохранения. - Москва 2006 – 40 с.
23. Мельников В.Л. Системный синтез - основа медицины будущего / В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, Е.В. Юдин, В.Л. Мельников // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 9 – С. 49-50.
24. Мельников В.Л. Подходы к определению влияния факторов внешней среды на организм человека с позиций синергетики / В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, А.А. Чмуневич, Е.В. Юдин, В.Л. Мельников // Тез.докл. IV конференции «Проблемы качества жизни в здравоохранении» -Турция, 2006. – С. 45-47
25. Мельников В.Л. Системные эффекты разгрузочно-диетической терапии, как фактора организменного воздействия при гепатобилиарной патологии / В.Л. Мельников, В.А. Максимов, А.А. Хадарцев, В.И. Панайкин, К.М. Тарасов, С.Е. Бунтин, М.Г. Горбунова, Н.А. Пархоменко // Вестник новых медицинских технологий. 2007. - №1 - С.73-80.

26. Максимов В.А., Мельников В.Л. и др. под ред. А.Н.Кокосова. Разгрузочно-диетическая терапия: руководство для врачей -СПб.:СпецЛит, 2007. - 320 с.
27. Мельников В.Л., Влияние электроимпульсной терапии на состояние желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени у носителей HBsAg / В.Л. Мельников, С.Е. Бунтин, М.Г. Горбунова // Сборник трудов XVI межрегиональной научно-практической конференции памяти академика Н.Н. Бурденко. - Пенза, 2008. - С. 178-180.
28. Мельников В.Л. Сравнительное состояние микробиоценоза толстой кишки и слизистой оболочки желудка и толстой кишки у носителей HBsAg / В.Л. Мельников, С.А. Мозеров, М.Г. Горбунова // Сборник трудов XVI межрегиональной научно-практической конференции памяти академика Н.Н. Бурденко. - Пенза, 2008. - С. 180-181.
29. Мельников В.Л. Состояние толстой кишки у больных с синдромом раздраженной толстой кишки в процессе проведения разгрузочно-диетической терапии / В.Л. Мельников, А.Н. Лысов, В.А. Максимов, М.Г. Горбунова // «Известия ВУЗов, Поволжский регион. Медицинские науки» №1, - Пенза, 2008. - С. 55-64.
30. Мельников В.Л. Функциональная и морфологическая характеристика состояния толстой кишки у носителей HBsAg / В.Л. Мельников, В.А. Максимов, Ю.В. Обухов, М.Г. Горбунова // «Известия ВУЗов, Поволжский регион. Медицинские науки» №1, - Пенза, 2008. – С. 65-73.
31. Мельников В.Л. Озонотерапия в гастроэнтерологии / В.А. Максимов, А.Г. Куликов, А.Л. Чернышев, В.Л. Мельников, В.А. Неронов и др. // Диагностика и лечение болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины. Главное управление Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ., М., 2008.– С. 30 – 44.
32. Мельников В.Л. Использование препарата «Виферон» в лечении больных хроническим вирусным гепатитом «С» / В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, В.А. Неронов, С.Н. Зеленцов, В.Л. Мельников, Н.А. Пархоменко // Интернет ресурс <http://www.viferon.ru/php/content.php?id=535&pr=print>

33. Мельников В.Л. Применение озонотерапии в лечении хеликобактерзависимых заболеваний / В.Л. Мельников, С.Д. Каратаев, М.Г. Горбунова // «Известия ВУЗов, Поволжский регион. Медицинские науки» №2, - Пенза, 2008. - С. 60-67.
34. Мельников В.Л. Диагностические и нагрузочные тесты при заболеваниях пищевода и желудка / В.А. Максимов, К.К. Далидович, А.Л. Чернышев, Н.А. Пархоменко, В.Л. Мельников // Справочник врача общей практики, - «Медиздат», Москва, 2009 - №3. - С. 16-24.
35. Мельников В.Л. Морфологические изменения в печени при сахарном диабете / М.Г. Федорова, С.А. Мозеров, В.Л. Мельников, А.А. Чекушкин // Материалы X конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке», - Томск, 2009. – С. 15-16.
36. Мельников В.Л. Качественная характеристика особенностей патологических изменений в печени при различных вариантах течения хронического (тип В, С, В+С) и острого (тип В, тип D) вирусного гепатита, вирусного цирроза печени / В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова, П.А. Бурко, М.Г. Федорова // Актуальные проблемы науки и образования. Материалы XX научно-практической конференции. - Пенза, 2009. - С. 475-480.
37. Мельников В.Л. Функциональные расстройства и острые неинфекционные заболевания органов пищеварения (глава 8 Функциональные кишечные расстройства) / В.А. Максимов, К.К. Далидович, К.М. Тарасов, А.Л. Чернышев, В.Л. Мельников // ООО Издательское товарищество «АдамантЪ», - М., 2009. - 384 с.
38. Мельников В.Л. Анализ гистологической картины печени при парентеральных гепатитах и циррозах различного генеза. / В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова, П.А. Бурко, М.Г. Федорова, Н.В. Юрина // «Известия ВУЗов, Поволжский регион. Медицинские науки» №1 Пенза, 2010. – С 28-36.
39. Мельников В.Л. Особенности внешнесекреторной функции печени при HBV-инфекции / В.Л. Мельников, В.А. Максимов, Н.А. Пархоменко, С.Н. Зеленцов, Л.В. Мельников // «Известия ВУЗов, Поволжский регион. Медицинские науки» №1, - Пенза, 2010. - С. 68-86.
40. Мельников В.Л. Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Пензенской области / Н.Н. Митрофанова. В.Л. Мельников // «Актуальные проблемы

предупреждения и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения государств – участников СНГ». Материалы X Межгосударственной научно-практической конференции государств – участников СНГ. - Ставрополь, 2010. - С. 86-87.

41. Мельников В.Л. Хронический гастрит (представления, диагностика, лечение): метод. рекомендации для врачей / О.Н. Минушкин, В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, С.Д. Каратаев, В.Л. Мельников [и др.] // ООО Издательское товарищество «АдамантЪ», - М., 2010. – 32 с.
42. Мельников В.Л. Современная терапия заболеваний органов пищеварения (главы 8, 10, 11) / В.А. Максимов, К.К. Далидович, А.Л. Чернышев, К.М. Тарасов, В.А. Неронов, В.Л. Мельников // Издательство «АдамантЪ», - М., 2011. – 712 с.
43. Мельников В.Л. Билиарная недостаточность у носителей HBsAg / В.Л. Мельников, Л.В. Мельников // Материалы I Международной научно-практической конференции «Современные проблемы медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской области» г. Пенза, 2011. – С. 608-612
44. Мельников В.Л. Коррекция билиарной недостаточности у носителей HBsAg с помощью разгрузочно-диетической терапии / В.Л. Мельников, Л.В. Мельников // Материалы I Международной научно-практической конференции «Современные проблемы медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской области» Пенза, 2011. – С. 613-618
45. Мельников В.Л. Билиарная недостаточность у больных псориазом. / З.А. Коган, С.Б. Рыбалкин, В.Л. Мельников // Материалы I Международной научно-практической конференции «Современные проблемы медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской области», г. Пенза, 2011. – С. 558-560
46. Мельников В.Л. Структура вирусных гепатитов в Пензенской области / И.О. Быкова, В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова // Материалы I Международной научно-практической конференции «Современные проблемы медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской области», г. Пенза, 2011. – С. 444-447.

47. Мельников В.Л. Инфекционные болезни: сборник тестовых заданий: метод. рекомендации для врачей / В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова // Информационно-издательский центр Пензенского государственного университета, - Пенза, 2011. – 176 с.
48. Мельников В.Л. Дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний: функциональные кишечные расстройства: метод. рекомендации для врачей // Информационно-издательский центр Пензенского государственного университета, - Пенза, 2011. – 40 с.
49. Мельников В.Л. Гемоконтактные вирусные гепатиты в Пензенской области / И.О. Быкова, В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова // Сборник статей VIII научно-практической конференции с международным участием "Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, в диагностике, лечении и реабилитации больных" Пенза, 2012. – С. 59-61
50. Мельников В.Л. Эпидемиологические аспекты ВИЧ-инфекции в Пензенской области. / Н.Н. Митрофанова, В.Л. Мельников // Сборник трудов Всероссийской научной конференции «Отечественная эпидемиология в XXI веке: приоритетные направления развития и новые технологии в диагностике и профилактике болезней человека», посвященная 75-летию кафедры общей и военной эпидемиологии ВМедА и 90-летию со дня рождения академика В.Д. Белякова. Санкт-Петербург, 2012. – С.105-106
51. Мельников В.Л. Состояние пищеварительного тракта у носителей HBsAg. / В.Л. Мельников, В.И. Покровский, В.А. Максимов, Л.В. Мельников.// «Известия ВУЗов, Поволжский регион. Медицинские науки» Пенза, 2012. – №4. - С. 154–163.
52. Мельников В.Л. Озонотерапия в коррекции изменений пищеварительного тракта у носителей HBsAg. / Л.В. Мельников, В.Л. Мельников, В.А. Максимов, А.Л. Чернышев// «Известия ВУЗов, Поволжский регион. Медицинские науки» Пенза, 2012. – № 4. - С. 142–153.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГК – альбумин/глобулиновый коэффициент	РДТ – разгрузочно-диетическая терапия
АлАТ – аланинаминотрансфераза	СО – слизистая оболочка
АсАТ – аспаратаминотрансфераза	СОЖ – слизистая оболочка желудка
АЭС ЖКТ и СО – автономный электростимуляторжелудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек	СОТК – слизистая оболочка толстой кишки
БН – билиарная недостаточность	ТЖО – тип желчеотделения
ДПК – двенадцатиперстная кишка	УЗИ – ультразвуковое исследование
МТК – микрофлора толстой кишки	ХК – холевая кислота
НММЛ – немедикаментозные методы лечения	ХХК – холато-холестериновый коэффициент
ОТ – озонотерапия	ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ПТ – пищеварительный тракт	ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ПЦР – полимеразная цепная реакция	ЭХДЗ – этапное хроматическое дуоденальное зондирование