

На правах рукописи

Курамшина Ольга Анатольевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Максимов Валерий Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки России

Официальные оппоненты:

Минушкин Олег Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Чернин Вячеслав Васильевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России, заслуженный врач РФ

Иванников Игорь Олегович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий гастроэнтерологическим отделением ФГБУ «Центральная клиническая больница» Управления делами Президента РФ, главный гастроэнтеролог главного медицинского Управления делами Президента РФ.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Защита состоится «19» марта 2018 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.002.01 при ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» (109240 г. Москва, Устьинский проезд, 2/14)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» по адресу: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, дом 2/14 и на сайте <http://www.ion.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
доктор биологических наук

Шилина Н.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Проблема язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), несмотря на многочисленные исследования последних десятилетий, остается актуальной проблемой современной гастроэнтерологии из-за высокой распространенности, прогрессирующего и рецидивирующего течения с склонностью к осложнениям. По данным ВОЗ ЯБ страдает 10-15% населения развитых стран. (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008, Маев И.В., 2009, Лазебник Л.Б., 2012).

Официальная статистика МЗ РФ свидетельствует о стабильных цифрах заболеваемости ЯБ в РФ, которая в 2003 году составила 1 268,8 на 100 тыс. населения, в 2006 г. – 1198,9 на 100 тыс. населения (<http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/letteus/60>).

По литературным данным в последние годы отмечается рост осложненных форм заболевания (Дехнич Н.Н., 2009, Осадчук М.А., 2010; Любская Л.А., Колесникова И.Ю., 2013). Одни авторы указывают, что частота осложненных форм ЯБ выше среди лиц молодого возраста, чем в более старших возрастных группах, и по различным данным колеблется от 10-15% до 45-50% (Шептулин А.А., Панцирев Ю.М., 2003). Другие свидетельствуют о том, что язвенные кровотечения преобладают в пожилом возрасте, часто обусловлены приемом НПВС, и составляют 32,1% (Лебедев Н.В., Климов А.Е., 2010).

Формирование патологии гастродуоденальной системы у подавляющего большинства взрослого населения начинается в молодом возрасте (Маев И.В., 2009; Лазебник Л.Б., 2010). В России молодые люди составляют 10-16%, а по некоторым данным - 23,3% всех пациентов, страдающих ЯБ (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., 2008; Маев И.В., 2009). Часто заболевание начинается именно в период полового созревания. Второй пик заболеваемости приходится на 17-20 лет, когда резко возрастают физические и нервно-психические нагрузки на молодой организм, обусловленные началом трудовой деятельности, обучением в ВУЗе или службой в

вооруженных силах (Вахрушев Я.М., 2004, Ефремова Л.И., 2006; Денисова Т.П., 2008).

В настоящее время большинство гастроэнтерологов рассматривают ЯБ как мультифакторное, полиэтиологическое заболевание, имеющее наследственную предрасположенность (Маев И.В., 2009; Циммерман Я.С., 2011; Ивашкин В.Т., 2011).

ЯБ – это типичное психосоматическое заболевание, в патогенезе которого огромную роль играет участие личностного фактора. В структуре личности больных ЯБ отмечено превалирование циклоидных и эпилептоидных черт, встречаются эмотивный и демонстративный (эмоционально-неуравновешенный) типы (Симаненков В.И., 2008; Фирсова Л.Д., 2009). Выбор органа-мишени (желудок, двенадцатиперстная кишка) обусловлен наличием наследственной предрасположенности по ЯБ и готовности в биологических детерминациях (Альтшуллер Б.А., 1980, Хуснутдинова Э.К., 2006, Циммерман Я.С., 2011).

Большое значение в патогенезе ЯБ отводится инфицированности СОЖ *Helicobacter pylori*, которая инициирует процессы воспаления и апоптоза, запуская межклеточные цитокиновые взаимодействия (Исаков В.А., 2003, Циммерман Я.С., 2011). В настоящее время проводится активное изучение провоспалительных цитокинов *IL1 β* , *IL6*, *IL8* и *TNFA* и их роли в патогенезе ЯБ (Сенников С.В., 2005; Царегородцева Т.М., Серова М.В., 2005). Продукция цитокинов детерминирована генетически. Известно, что наличие *T*-аллеля в промоторной зоне гена *IL-1 β* обуславливает повышенную продукцию интерлейкина-1 и свидетельствуют о том, что полиморфизм -511С/Т гена *IL-1 β* может рассматриваться как потенциальный генетический маркер желудочных кровотечений у больных ЯБЖ (Иванов В.П., 2006; Полоников А.В., 2007). Исследование генов цитокинов *IL10* (-592, -819, -1082), полиморфного локуса гена *IL8* (-251) у больных ЯБЖ и ДПК активно изучалось в корейской популяции (Kang J.M.et al. ,2009г.), в Азии (Sugimoto M. et al., 2010, Yin Y.W. et al., 2013) в Хакасии (Штыгашева О.В. и др., 2010),

в Китае (MeiQ. et al., 2010, Zhang B.B., 2013). Полоников А.В. с соавторами (2009) исследовали однонуклеотидные замены -238 G/A, -308 G/A и -863 C/A в промоторной области гена *TNFA* у жителей Нечерноземья. Исследование полиморфных локусов генов интерлейкинов *IL8*, *IL-10* *TNFA* в РБ у больных ЯБ ДПК молодого возраста не проводилось. Литературные данные в отношении генетических маркеров интерлейкинов при ЯБ ДПК на сегодняшний день неоднозначны, зачастую противоречивы. В связи с этим видится необходимость их дальнейшего изучения.

В то же время, имеющиеся результаты свидетельствуют о том, что генетический механизм должен рассматриваться как обусловленность, которая может реализоваться лишь при участии других неблагоприятных факторов (инфекционного, социального, профессионального и др.), в результате которого формируется воспаление и дефект в слизистой оболочке (Aranjo M.B., 2014; Kate V., 2013).

Т.о. представляется актуальным комплексное исследование распространенности ЯБ ДПК у лиц молодого возраста РБ, клинико-патогенетической характеристике по особенностям иммунологического, генетического и психосоматического статуса.

Цель исследования: комплексно на основе клинико-инструментальных, иммунологических, молекулярно-генетических исследований выявить и оценить особенности этиологии, патогенеза, клинического течения язвенной болезни ДПК у лиц молодого возраста, усовершенствовать методические подходы к диагностике, лечению, профилактике.

Задачи исследования: 1. Провести анализ заболеваемости язвенной болезни в Республике Башкортостан (РБ) за 2001-2010 гг. и дать медико-социальную оценку данной патологии в условиях крупного промышленного региона.

2. В рамках исследования особенностей формирования язвенной болезни у лиц молодого возраста установить частоту, значимость модифицируемых и немодифицируемых риск факторов;

3. Провести анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных

вариантов генов цитокинов: *IL-8* (-251T>A, rs4073), *IL-10* (-627C>A, rs1800872), *TNF-A* (-308G>A, rs1800629), антагониста рецептора *IL-1RN* (VNTR, rs71941886) между выборками больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки молодого возраста и индивидов контрольной группы;

4. Выявить особенности клинического течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста, морфологических изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, обсеменённость *H.pylori*.

5. Изучить нейрогуморальный фактор с оценкой вегетативного, гормонального статуса (АКТГ, пролактин, ТТГ, кортизол, Т4), цитокинового профиля (*IL-1 β* , *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *TNF- α*) больных ЯБ ДПК молодого возраста;

6. Провести исследование психосоматического состояния у лиц молодого возраста, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки;

7. Разработать алгоритм основных механизмов этиопатогенеза, оценить качество жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста с использованием MOS SF-36 (Y.E/Ware,1988). Разработать методические подходы по ведению больных данного профиля, меры первичной и вторичной профилактики.

Научная новизна. Впервые на основе комплексного исследования, включающего клинико-инструментальные, иммунологические, молекулярно-генетические и психологические методы, предложена и обоснована современная концепция этиологии, патогенеза и клинического течения ЯБ ДПК у лиц молодого возраста. Получены новые научные факты, обосновывающие оптимизацию профилактики ЯБ ДПК и диспансерного наблюдения больных молодого возраста.

Впервые проведен мониторинг заболеваемости ЯБ в РБ за десятилетний период (2001-2010 гг). Установлено, что ЯБ в РБ является распространенным заболеванием. Выявлен рост предъязвенных заболеваний

(гастритов, дуоденитов) на фоне уменьшения числа больных, состоящих на диспансерном наблюдении. Стабильно высокие показатели осложненных форм ЯБ, таких как «прободная язва» и желудочно-кишечные кровотечения.

Впервые проведен анализ и показаны значимые факторы риска возникновения ЯБ ДПК у лиц молодого возраста РБ. Установлено, что наибольшее влияние в данной возрастной группе принадлежит инфекционному (*H.pylori*), генетическому и социальному факторам. Разработан алгоритм основных механизмов формирования ЯБ ДПК у лиц молодого возраста.

Впервые показана взаимосвязь между отдельными звеньями патогенеза ЯБ ДПК у лиц молодого возраста: инфицированностью *H. pylori*, повышением цитокиновой активности, нейтрофильной инфильтрацией и гиперкортизолемией.

Впервые в РБ проведено исследование частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов интерлейкинов (*IL8, IL10, TNFA*) и антагониста рецептора к *IL1 IL1RN (VNTR)* у лиц молодого возраста с ЯБ ДПК различной этнической принадлежности на территории РБ. Установлено, что одним из генетических маркеров пониженного риска развития ЯБ ДПК у лиц молодого возраста у татар является генотип *rs 1800872* AA* гена *IL10 (-627 C>A; rs 1800872)*. Носители генотипа *rs 1800872* AA* имеют вероятность развития ЯБ ДПК $p=0,022$, $OR=0,093$, $CI\ 95\% (0,011-0,777)$.

Установлено, что наличие наследственной отягощённости оказывает значительное влияние не только на формирование язвенной болезни, но и на клиническое течение и на прогноз заболевания. Установлено, что язвенная болезнь у молодых лиц формируется в детском, подростковом возрасте. Формирование заболевания связано с наличием значимых факторов риска (инфекционного, социального, профессионального, наследственной предрасположенности).

Выявлены клинико-патогенетические варианты течения ЯБ ДПК у лиц молодого возраста, которые проявляются в различных клинических

вариантах болезни: типичный язвенный вариант отмечен у 57,6% больных, гастродуоденальный вариант у 23,0% пациентов и диспепсический вариант ЯБДПК наблюдался у 19,4% больных молодого возраста.

Установлено, что язвенный вариант протекает на фоне высокой секреторной активности: выраженная гиперацидность отмечена (рН 0,9 - 1,2) в 16,1% случаев, рН 1,3 – 1,5 обнаружена у 48,6% пациентов, нормаацидность (рН 1,6 – 2,2) установлена у 41,7% пациентов ($p < 0,001$). Средний размер язвенного дефекта составил $0,59 \pm 0,05$ см. Обострение ЯБ ДПК сопровождалось вегетативной дезадаптацией, протекало на фоне психосоматических расстройств.

Впервые показана роль психоэмоциональных расстройств в патогенезе данного заболевания у больных молодого возраста. Представлен психосоматический статус больных данной возрастной группы, для которых характерно повышение уровней реактивной и личностной тревожности, депрессия и низкая стрессоустойчивость.

Разработана и предложена научно-обоснованная тактика ранней диагностики ЯБ ДПК и последующего наблюдения больных в поликлинических условиях с целью повышения эффективности профилактики и лечения ЯБ ДПК лиц молодого возраста.

Практическая значимость. Проведенный анализ заболеваемости ЯБ в Республике Башкортостан за 2001-2010 гг. послужил базой для создания комплексной целевой Республиканской программы по снижению заболеваемости ЯБ, совершенствованию диспансеризации, лечебно-диагностической помощи, повышению комплаентности в лечении и улучшения качества жизни пациентов.

Предложены новые методические подходы к ранней диагностике, определена тактика ведения больных ЯБ ДПК молодого возраста;
- выявлены наиболее значимые критерии в диагностике, клинические варианты течения язвенной болезни у лиц молодого возраста;

- установлена роль генетического фактора в развитии особенностей течения язвенной болезни у лиц молодого возраста; доказана необходимость проведения генеалогического анализа и установления наследственной предрасположенности язвенной болезни;
- доказана необходимость исследования гуморального статуса (цитокинового и гормонального профиля), ввиду их информативности и высокой чувствительности при оценке стадии и тяжести течения заболевания;
- выявлена необходимость оценки психосоматических расстройств и их индивидуальная терапевтическая коррекция на этапе лечения больных ЯБ ДПК молодого возраста;
- предложен персонализированный подход диспансерного наблюдения больных ЯБ ДПК молодого возраста в зависимости от наличия генетической предрасположенности, факторов риска ЯБ, стадии, характера и тяжести течения заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Анализ заболеваемости ЯБ в РБ за 2001-2010 гг., проведенный в начале исследования, показал, что проблема ЯБ в настоящее время нуждается в дальнейшем исследовании в связи с высокими показателями заболеваемости и необходимости создания целевой комплексной республиканской программы по совершенствованию диспансеризации и улучшению специализированной лечебно-профилактической помощи больным ЯБ ДПК.
2. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – хроническое рецидивирующее многофакторное заболевание, в формировании которого участвует совокупность взаимозависимых эндогенных и экзогенных факторов риска в разные возрастные периоды пациента.
3. Формирование клиничко-функционального варианта ЯБ ДПК зависит от возраста, наличия и сочетания риск факторов, уровня функционально-морфологических расстройств, изменений нейрогуморального, вегетативного, а также психосоматического статуса.

Внедрение в практику. Методы скрининг-оценки факторов риска больных ЯБ ДПК, выявления наследственной предрасположенности, оценки качества жизни у лиц молодого возраста, страдающих ЯБ ДПК внедрены в работу ГБУЗ РБ Поликлиник №1, 43, 46, 50 г. Уфы, в учебный процесс кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО БГМУ. Разработаны и внедрены методические рекомендации для врачей – терапевтов.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 110 работ, из них 15 - в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 2 статьи в других рецензируемых журналах, 87 публикаций в материалах научных конференций, выпущены 4 методических рекомендации для врачей–терапевтов, 2 монографии.

Апробация работы. Основные положения диссертации были доложены: на XXXVII, XXXVIII сессиях ЦНИИ Гастроэнтерологии, XI и XII съездах Научного общества гастроэнтерологов России (2010, 2011); на съезде терапевтов Приволжского федерального округа России (2011); на XIII съезде НОГР с международным участием, 17-й Сев.-Зап. научной конференции «Санкт-Петербург-Фармакотерапия-2013» и 7-м Санкт-Петербургском гепатологическом конгрессе (Санкт-Петербург, 2013); на V, VI, VIII, IX, XI X Международных конгрессах «Психосоматическая медицина» (Санкт-Петербург, 2010, 2011, 2013, 2014, 2015, 2016); European Human Conference (Paris, 2013); на научной конференции «Молекулярная диагностика-2014» (Москва, 2014), на XXXX юбилейной сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии (2014); на ежегодной Казанской школе терапевтов (2014, 2015, 2016), European Human Genetics conference (Milan, 2014, Glasgow, 2015).

Личный вклад автора. Лично автором был определён выбор направления, проанализирована литература по изучаемой проблеме, намечены цели и задачи исследования, предложен дизайн и планирование всех этапов исследования. Автор лично проводил скрининг больных и здоровых лиц, осмотр и комплексное обследование пациентов и группы контроля в качестве

врача-гастроэнтеролога. Лично автором проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов. Полученные в результате исследования теоретические и практические данные отражены автором в написанных и опубликованных работах. Лично автором предложены и внедрены в практику рекомендации для врачей-терапевтов.

Структура и объем диссертации. Объем диссертации составляет 241 страницу. Состоит из введения, обзора литературы, содержит дизайн исследования, описание материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 34 рисунками, содержит 24 таблицы. Список литературы включает 324 отечественных и 152 иностранных источника.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Этапы исследования. I этап включал мониторинг заболеваемости язвенной болезни в РБ за 2001-2010 гг. Проведен анализ статистической медицинской документации: отчеты ФГУ и ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ; годовые отчеты МИАЦ РБ; данные управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по РБ. II этап исследования состоял в наборе материала и формировании групп исследования. Набор материала для исследования проводился в амбулаторно-поликлинических условиях, условиях дневных стационаров поликлиник г. Уфы №№1, 5, 43, 46, 50. Основную группу составили больные, находящиеся на диспансерном наблюдении по поводу ЯБ ДПК и лица с впервые выявленной ЯБ ДПК.

Для скрининг исследования применяли специально разработанную анкету для выявления факторов риска, где уделяли внимание анамнезу заболевания, предполагаемым причинам, способствовавшим его развитию: характеру и режиму питания, социально-бытовым условиям (профессия и интенсивность труда (учебы), наличие психотравмирующих ситуаций на работе (учебе) и в семье, длительности течения заболевания,

предшествовавшему лечению, сезонным обострениям и др. Оценивалось наличие у пациентов сопутствующих заболеваний, аллергии на пищевые продукты, бытовые аллергены, лекарственные средства.

Группа 1: больные молодого возраста (18-44года), страдающие ЯБ ДПК в стадии обострения (n=139); они составили основную группу исследования. Средний возраст пациентов $31,9 \pm 0,75$ лет. Из них выделена группа лиц, имеющих наследственную предрасположенность (более +9 баллов по анкете Б.А. Альтшулера - С.В Коновалова) (n=72). Группу сравнения составили больные ЯБ ДПК без наследственной предрасположенности (менее +9 баллов по анкете Б.А. Альтшулера- С.В. Коновалова) –67 человек. **Группа 2:** больные ЯБ ДПК молодого возраста в стадии ремиссии (n=105). **Группа 3:** здоровые лица, сопоставимые по возрасту и полу (n=105). Средний возраст в контрольной группе - $33,3 \pm 0,96$ лет.

III этап исследования состоял в проведении детального обследования пациентов всех групп, верификации диагноза. Лицам, включенным в исследование было проведено комплексное клинико-инструментальное, лабораторное обследование в соответствии со стандартами медицинской помощи больным язвенной болезнью желудка и ДПК (Приказ МЗ и СР РФ, 2004г.) и рекомендациями Маастрихт 3, 4, 5 (2005, 2010, 2015 гг.) по диагностике и лечению *H.pylori* ассоциированных заболеваний, принятыми четвертым Московским соглашением (2010г.). Обследование проводилось в период обострения ЯБ ДПК и период ремиссии.

IV этап исследования включал статистическую обработку полученных результатов, их оформление, формулирование выводов и практических рекомендаций.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Лабораторные методы. Лабораторные исследования проводились в клинико-диагностических лабораториях ГБУЗ РБ Поликлиниках №1, 43, 46, 50 (г.Уфа) и включали: клинический анализ крови и мочи, сахар крови глюкозооксидазным методом, биохимический анализ крови с определением билирубина в сыворотке крови, общего белка в

сыворотке крови, тимоловой пробы путем проведения коллоидно-осадочной реакции (проба Маклагана), определение аланин-, аспартат-аминотрансфераз методом Райтмана-Френкеля, анализ кала на скрытую кровь путем проведения бензидиновой пробы (проба Грегерсена). **Инструментальные методы:** эндоскопическое обследование больных проводилось в эндоскопических кабинетах ГБУЗ РБ Поликлиниках №1, 43, 46, 50 (г.Уфа). Обследование проводилось эндоскопическим аппаратом OLYMPUS V-70 (Япония) с применением местной анестезии по общепринятой методике с прицельной биопсией антрального отдела СОЖ с последующим цитологическим, гистологическим исследованием биоптатов на определение *H. pylori*. Размеры язв определяли согласно классификации Ф.И. Комарова (1992), малые до 0,5 см., средние до 1,0 см., крупные более 1,0 см., гигантские более 3,0 см.

Экспресс-диагностику *H. pylori* проводили быстрым уреазным тестом с использованием тест-системы ХЕЛПИЛ (г.Санкт-Петербург) в биоптате СО антрального отдела желудка. Исследование секреторной функции желудка проводилось с применением внутрижелудочной рН-метрии с помощью ацидогастрометра «АГМ-03» (Исток-система, г. Фрязино). Ультразвуковое обследование органов брюшной полости (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы) проводили в режиме реального времени по стандартной методике в кабинетах УЗИ диагностики ГБУЗ РБ Поликлиник №1, 43, 46, 50 (г.Уфа) на аппаратах «MEDISON» (SAMSUNG, Корея). **Серологические методы.** Методом твердофазного иммуноферментного анализа ИФА проведено исследование способности клеток к спонтанной индукции цитокинов: IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α в супернатате клеток крови с применением стандартных коммерческих тест-наборов (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, 2010) на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГОУ ВО БГМУ МЗ РФ. Результаты получены совместно с Л.В. Габбасовой. **Исследование уровня гормонов:** тиреотропного гормона (ТТГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ),

пролактина, кортизола, тироксина (Т4) в периферической крови проводили радио-иммунологическим методом, стандартными наборами отечественных и зарубежных фирм на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГОУ ВО БГМУ МЗ РФ. **Морфологические методы.** Морфологическое исследование биоптатов проводилось централизованно в Центральной патологоанатомическом отделении ГБУЗ РБ Городская клиническая больница №13 (г.Уфа). Использовали цитологический метод: проводили окрашивание биоптатов СОЖ по Романовскому-Гимзе с последующим микроскопическим исследованием и оценкой мазков-отпечатков. Для гистологического изучения готовили депарафинированные серийные срезы биоптатов СОЖ с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином. Оценка морфологических изменений СОЖ проводилась в соответствии с полуколичественной визуально-аналоговой шкалой (Л.И. Аруин, 1998): отсутствие или наличие воспаления, его активность, степень атрофии, кишечной метаплазии, обсемененность слизистой оболочки *H. pylori*. **Молекулярно-генетическое исследование** проводили в лаборатории молекулярной генетики человека отдела геномики (зав. отд. д.б.н., проф. Хуснутдинова Э.К.) ФБГУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН РБ (директор д.б.н. проф. Вахитов В.А.) совместно с Л.В. Габбасовой, Э.Х. Шаймордановой, А.Х. Нургалиевой. Объектом исследования служили образцы ДНК, полученные из лимфоцитов периферической венозной крови больных ЯБ ДПК и практически здоровых лиц, разделенных по этнической принадлежности (татары, башкиры, русские). ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции с небольшими модификациями (Mathew S., 1984; Johns M. et al., 1989; Sambrook I., 1989). Анализ полиморфных вариантов генов осуществляли методом ПЦР-ПДРФ с использованием локуспецифичных олигонуклеотидных праймеров (Kato S. et al., 2001; Keso T. et al., 2000). **Психологический статус** оценивали по шкале самооценки личностной и реактивной тревожности Ч.Д. Спилберга,

адаптированной Ю.Л. Ханиным (1976), стрессоустойчивость - по тесту Холмса и Рея, многофакторное обследование личности, применяя опросник Мини-мульти, личностные свойства пациента - 16-факторный опросник Кеттела. Болевой синдром анализировали по шкале Ликерта, оценку депрессии - по шкале Бека (Beck A.T., 1961) и Гамильтона (Hamilton M., 1960). Оценка КЖ проводилась с использованием русской версии опросника MOS SF-36 (Y.E/Ware, 1988; Новик А.А., 2002). **Статистическая обработка полученных результатов** проводилась с использованием пакета статистических программ PASW Statistics 18 и Excel 2010. При нормальном распределении данных вычисляли средние арифметические величины (M) и ошибку средней величины (m), медианы (M) и ее ошибку - при ненормальном распределении. Достоверность различий показателей оценивали по критерию Стьюдента – Фишера (t) и Манна-Уитни соответственно (Гублер Е.В., 1978). С целью определения силы влияния признака на развитие ЯБ ДПК использовали вероятностный метод Байеса с расчетом нормированного интенсивного показателя (НИП) (Шиган Е.Н., 1973, Галиуллин А.Н., 1980). Коэффициент корреляции между признаками рассчитывали по Пирсону (r) и Спирмену (χ^2). Соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесию Хайди-Вайнберга проверяли, применяя критерий χ^2 с поправкой на непрерывность Йейтса. Относительный риск рассчитывали по показателю отношения шансов - OR (Odds Ratio) с расчетом его 95% доверительного интервала (95%CI). Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение.

На 1 этапе мониторинг заболеваемости язвенной болезни в РБ за 2001-2010 гг. по анализу статистической медицинской документации, выявил ряд тенденций, характерных и для РФ.

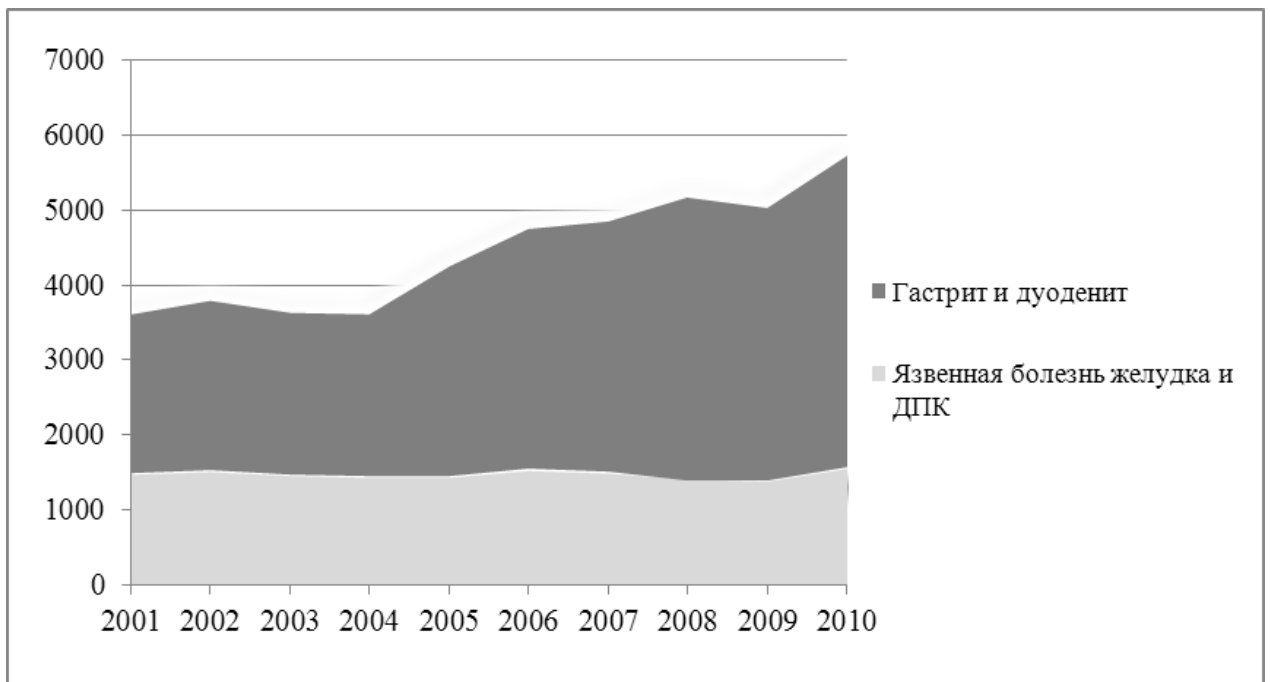


Рис. 1. Динамика заболеваемости ЯБ и гастритом в РБ за период 2001-2010гг (на 100 тыс. населения).

Заболеваемость ЯБ в течение последнего десятилетия имеет стабильные показатели без тенденции к снижению, составляя в 2001 году 1468,8, а в 2010г. - 1592,9 случаев на 100 тыс. взрослого населения РБ ($r=0,05$; $p=0,9$). Отмечается рост впервые выявленных случаев заболевания с 162,8 до 196,9 случаев на 100 тыс. населения ($r=0,6$; $p=0,088$). В то же время уменьшается количество больных ЯБ, находящихся на диспансерном учете в поликлиниках Республики ($r=-0,98$, $p=0,0001$).

Отмечен рост заболеваемости гастритом и дуоденитом, т.е. «предязвенной патологии» с 2 118,6 в 2001 году до 4 174,0 на 100 тыс. населения Республики в 2010г ($r=0,96$; $p=0,0001$). Регистрация впервые выявленных форм этих заболеваний выросла за анализируемый период более чем в 2 раза с 347,8 до 860,3 на 100 тыс. взрослого населения соответственно ($r=0,94$; $p=0,01$).

Имеют место стабильно высокие показатели осложненных форм ЯБ. Так, в 2000 г. госпитализировано с «прободной язвой» 1066 пациентов (летальность 3,6%), а в 2010 г. - 645 (летальность 3,1%); с желудочно-кишечными кровотечениями - 383(летальность 9,4%) и 283(летальность

8,1%) соответственно. Отчеты хирургической службы РБ свидетельствуют об увеличении числа поздней госпитализации (свыше 24 часов) осложненных форм ЯБ со стабильно высокой летальностью: «прободная язва» - 13,3% (летальность 21,8%) в 2000 г. и 20,4% (летальность 18,9%) в 2010 г. ($r=0,8$; $p=0,0001$).

Число лиц, впервые признанных инвалидами по поводу болезней органов пищеварения увеличилось за 2001-2010 годы в 1,7 раза. Смертность по причинам болезней органов пищеварения имеет тенденцию к росту при стабильных показателях общей смертности.

При анализе проведенного скрининг-анкетирования были выявлены наиболее значимые факторы риска. На первый план по частоте встречаемости у лиц молодого возраста, страдающих ЯБ ДПК, выступили факторы, объединенные в группу 1 - «Социальная среда и условия жизни». Сюда были включены: несбалансированное питание, курение, употребление алкоголя, вредные условия труда, стрессовые ситуации, гиподинамия, плохие материально-бытовые условия, непрочность семей, одиночество.

Нарушение режима питания, проявившееся в виде отсутствия завтрака (ЯБ ДПК – 45,71%, контроль – 5,56%) (НИП=8,2) и обильного ужина (соответственно – 29,52% и 11,11%) (НИП=2,7), в исследуемой группе встречалось достоверно чаще, чем в группе контроля ($p<0,05$). У большинства молодых людей основной прием пищи приходится на вечернее время. Исследование вредных привычек, влияющих на пищеварение, выявило, что курящие среди лиц молодого возраста составили 20,5%: 39,9% мужчин и 12,7% женщин. В группе здоровых курят 21,69%, в группе ЯБ ДПК - 23,81% ($p>0,05$). Большинство обследованных имели стаж курения более 2 лет – 40,2%. Употребление алкоголя отмечало подавляющее большинство молодых людей в обеих группах. Не употребляют спиртные напитки 21,5 % опрошенных, употребляют алкоголь 1 раз в неделю и реже 20% лиц молодого возраста, 1-2 раза в неделю – 73,78 % ($p>0,05$).

По социальному статусу в исследуемых группах преобладали рабочие: 55,4% и 53,3% ($p < 0,05$). Большинство респондентов имели постоянный характер труда: 62,6% больных ЯБ ДПК молодого возраста и 61,0% контрольной группы. Большинство наших пациентов работали в сфере «человек – техника» (45,3%), что больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Работа в ночную смену преобладала в группе больных ЯБ ДПК 34,5% ($p < 0,05$). На нервно-психические перегрузки ссылались 41,15% работающих пациентов и 59,64% учащихся больных ЯБ ДПК.

Стресс, сопряженный с работой или учебой отмечали 43,3%. Переутомление отмечали 52,1% молодых людей, страдающих ЯБ ДПК, причем этот показатель достоверно выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. Согласно нашим исследованиям, возможной причиной формирования заболевания могут быть условия труда, требующие длительного напряжения психической активности человека. Основное значение при этом может быть в несоответствии психических возможностей, внутреннего ритма психической активности человека ритму, задаваемому условиями профессиональной деятельности. Возможная ситуация складывается у лиц молодого возраста при развитии ЯБ ДПК.

Основным этиологическим фактором развития ЯБ ДПК в настоящее время признана инфекция *H. pylori*. Распространенность хеликобактериоза среди взрослого населения России варьирует в пределах 70-92% (Исаков В.А., 2003). В нашем исследовании хеликобактериоз встречался в группе больных ЯБ ДПК молодого возраста в 85,3%, случаях и напрямую коррелировал с язвенным анамнезом. Обсемененность СОЖ *H. pylori* составила в группе контроля ($n=30$) 33,3% ($p < 0,05$). Степень обсемененности СОЖ *H. pylori* у больных ЯБДПК молодого возраста прямо пропорциональна длительности заболевания ($r=0,70$). Реинфекция *H.pylori* в группе с более длительным язвенным анамнезом (более 5 лет) реинфекция обнаружена у 54,7% пациентов, в то время как при небольшой длительности

заболевания (до 3 лет) повторное инфицирование определилось лишь в 35,8% случаях.

Исследование уровня тревожности показало, что у молодых пациентов, страдающих ЯБ ДПК в стадии обострения, преобладали показатели высокой (более 45 баллов) ситуативной тревожности - 80% и лишь у 5 больных этой группы (5,88%) определялся низкий уровень личностной тревожности (менее 31 балла). Причем несколько больных имели очень высокий уровень тревожности – более 60 баллов. Это свидетельствует о том, что данные пациенты испытывают повышенное необоснованное беспокойство, которое влияет на качество жизни, ухудшает течение заболевания, вызывая формирование психосоматоза.

Таблица 1. Средние показатели тревожности у больных молодого возраста ЯБДПК в сравнении с контрольной группой (в баллах)

группа	Уровень СТ	Уровень ЛТ
Больные ЯБДПК молодого возраста в ст. обострения (n=85)	36,03±0,2* **	46,31±0,5* **
Больные ЯБДПК молодого возраста в ст. ремиссии (n=54)	26,45±0,1*	40,47±0,4*
Контрольная группа (n=28)	21,0±0,1	31,76±0,2
* p<0,05 в сравнении с группой контроля, ** p<0,05 сравнение группы ЯБДПК в ст. обострения и ремиссии.		

Больные с ЯБДПК в стадии ремиссии уже совсем по-другому реагировали на события и имели преимущественно средний уровень ситуативной тревожности (31-44 балла) - 70,37%. У подавляющего большинства практически здоровых лиц контрольной группы (85,72%) уровень ситуативной тревожности определялся как низкий (до 30 баллов) (p<0,05).

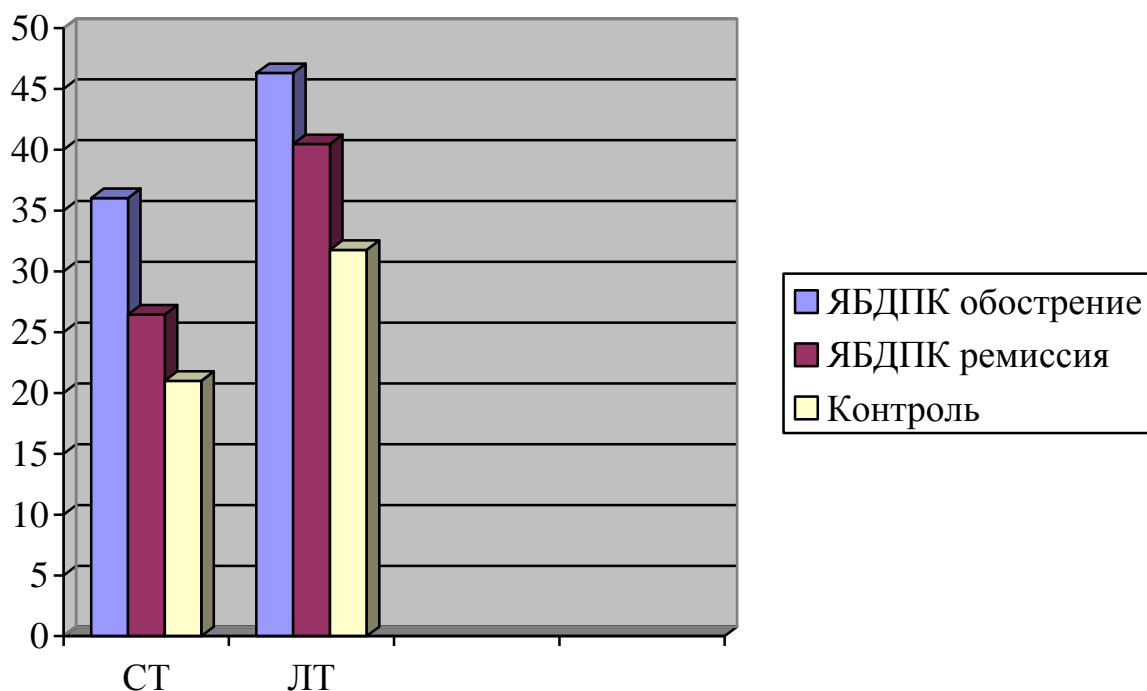


Рис. 2. Средний уровень ситуативной и личностной тревожности в группах (в баллах).

Анализ личностной тревожности в исследуемых группах продемонстрировал аналогичные соотношения. Преобладающее большинство молодых пациентов (96,47%), страдающих ЯБ ДПК в стадии обострения имели высокий и средний уровень личностной тревожности. Повышенная личностная тревожность отмечается у пациентов с ЯБ ДПК и в стадии ремиссии: высокий уровень – 38,89% и умеренная – 53,7%. Низкий уровень личностной тревожности отметили лишь несколько человек (5,53%).

В контрольной группе личностная тревожность характеризовалась как средняя, у большинства обследуемых - 64,3% и низкая – у 35,7%. Высокой личностной тревожности в контрольной группе не было выявлено. Средние показатели уровней как ситуативной, так и личностной тревожности достоверно выше в группе больных молодого возраста ЯБДПК как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии ($p < 0,05$). Средний уровень личностной тревожности у наших пациентов в период обострения находится в диапазоне высоких показателей – $46,31 \pm 0,5$ баллов, в период ремиссии – $40,47 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). В группе контроля $31,76 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Таким образом, очевидно,

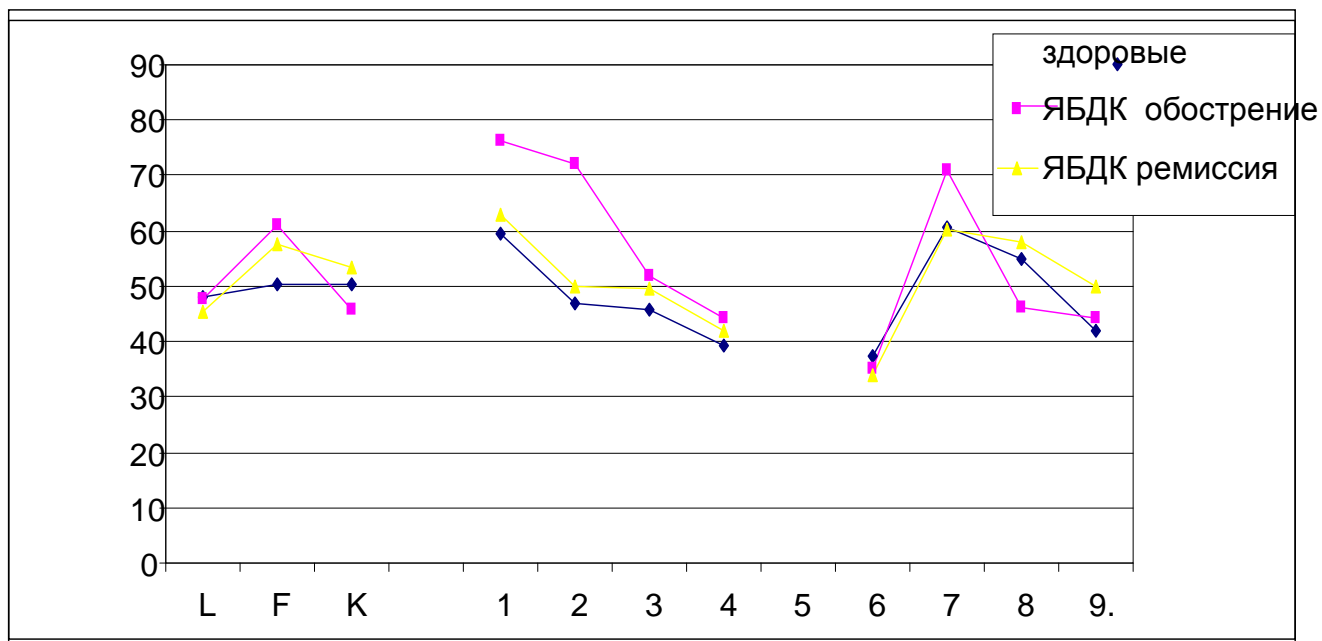
что высокая тревожность является определенной характеристикой личности, так называемым психологическим преморбидом ЯБ у молодых. Тревожность относится к внутренним факторам риска, которые при определенных ситуациях нарушают механизмы психологической адаптации и, в конечном итоге, приводят к возникновению нервно-психических и соматических расстройств.

Анализ шкалы депрессии по Гамильтону выявил большой разброс показателей в группе молодых больных с обострением ЯБДПК: 6 и 37 и составил в среднем $11,8 \pm 1,1$ баллов. У больных ЯБДПК в стадии ремиссии разброс составил 0-23 балла, в среднем $9,7 \pm 1,1$ балла. В группе здоровых выявлен разброс показателей от 0 до 17, который составил в среднем $5,7 \pm 0,9$ баллов, что свидетельствует об отсутствии депрессивного эпизода.

Исследования уровня депрессии по шкале Бека также определили высокий уровень депрессии у больных ЯБ ДПК молодого возраста, который составил $9,8 \pm 1,0$ баллов в период обострения, что достоверно выше, чем в группе молодых пациентов с ЯБ ДПК в стадии ремиссии и здоровых ($p=0,02$). В стадии ремиссии в этой группе уровень депрессии составил $9,5 \pm 1,6$, а у здоровых - $6,0 \pm 0,8$ баллов. У больных ЯБДПК в стадии обострения депрессия достоверно чаще была представлена соматизированным вариантом: подавленностью настроения, пессимистической оценкой происходящего и будущего, соматовегетативными расстройствами организма в целом.

Анализ многофакторного исследования личности (Мини-мульти) показал в группе больных ЯБ ДПК молодого возраста в стадии обострения высокие показатели по шкале депрессии (2) - $72,1 \pm 3,7$, что значительно выше таковых в группе контроля ($p < 0,0001$). Лица с высокими показателями по данной шкале характеризуются как чувствительные, робкие, склонные к тревоге и впадающие в отчаяние при малейших неприятностях. В группе больных молодого возраста ЯБ ДПК в стадии обострения отмечается

достоверное повышение средних величин по шкале психоастении (7) по сравнению с другими группами и составляет $-71,0 \pm 6,5$ ($p < 0,0001$) (рис.3).



*Данные получены совместно с Л.В. Габбасовой.

Рис. 3. Мини-мульт профиль больных ЯБ ДПК молодого возраста в стадии обострения и ремиссии, в сравнении с группой контроля (в баллах).

Таким образом, группа пациентов с ЯБДПК молодого возраста характеризуется тревожно-мнительным и астено-невротическими типами реагирования, нерешительностью и постоянными сомнениями.

Оценка стрессоустойчивости Холмса-Рея у больных ЯБДПК молодого возраста показала, что в группе молодых пациентов, страдающих ЯБ ДПК в стадии обострения ($n=72$) её средний уровень составил $-210,4 \pm 0,7$, а в стадии ремиссии ($n=67$) - $206,5 \pm 1,8$, что составляет пороговую сопротивляемость к стрессу. Здоровые ($n=105$) набрали $97,6 \pm 0,7$ баллов, что говорит о высокой устойчивости к стрессу. При сравнении исследуемых групп больных ЯБ ДПК с группой контроля использовался критерий Манна-Уитни ($p=0,0001$). При сравнении группы пациентов молодого возраста при обострении ЯБДПК и в стадии ремиссии не выявлено достоверных различий по показателям стрессоустойчивости ($p=0,1$). Это

означает, что больные молодого возраста, страдающие ЯБДПК, одинаково подвергаются воздействию стрессовых факторов и реагируют на них, независимо от стадии заболевания. Другими словами; в целом для пациентов ЯБ ДПК молодого возраста, независимо от стадии заболевания, характерен «пороговый» уровень устойчивости к стрессу.

С целью выявления маркеров повышенного и пониженного риска формирования предрасположенности к ЯБ ДПК в Республике Башкортостан, проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов цитокинов: *IL-8* (-251T>A), *IL-10* (-627C>A), *TNF-A* (-308G>A), *IL-1RA* (VNTR).

Изучение ассоциации полиморфных вариантов -251T>A гена *IL-8* в объединенных выборках больных ЯБ ДПК молодого возраста и контрольной группы не выявило статистически значимых различий между сравниваемыми группами. В обеих группах преобладающим по частоте оказался аллель *IL8-251T*, встречающийся в 62,07% случаев у больных ЯБДПК молодого возраста и в 60,45% случаев в группе контроля ($p>0,05$). Анализ полиморфных вариантов гена *IL10* в группе татар выявил достоверную разницу генотипа *A/A* в группе ЯБ ДПК молодого возраста и контроля 1,92 и 17,39%, соответственно ($p=0,022$). Генотипы *TNF- α -308* были представлены *A/A*, *A/C* и *C/C*, частоты которых у больных ЯБ ДПК составили 1,1%, 26,37%, 72,53%, соответственно, и частоты аллелей *A* и *C* 14,29%, 85,71%. Никакие достоверные различия не наблюдались между частотами генотипов и аллелей в группах больных и контроля 0%, 31,75%, 68,25% и 15,87 и 84,13%, соответственно ($p>0,05$). При анализе tandemных повторов гена антагониста *IL1 RA* в группе с ЯБ ДПК молодого возраста и группе контроля, а также этнически подразделенных группах татар и русских достоверных различий не получено ($p>0,05$).

Таким образом, в нашем исследовании установлено, что одним из генетических маркеров пониженного риска развития ЯБДПК у лиц молодого возраста у татар является генотип *AA* полиморфного варианта -627 *C/A* (*rs*

1800872) гена *IL10*. Носители генотипа *rs 1800872* AA* имеют вероятность развития ЯБДПК $p=0,022$, $OR=0,093$, $CI\ 95\% (0,011-0,777)$.

Анализ клинических проявлений показал, что преобладающее большинство больных ЯБ ДПК молодого возраста составили мужчины (соотношение мужчины/женщины составило 6,3:1). Больные имели относительно небольшой язвенный анамнез (до 5 лет) с частыми обострениями: 1 раз в год (31,6%) и 2 раза в год (45,6%). Клинические проявления ЯБ ДПК у лиц молодого возраста характеризовались преобладанием выраженной язвенной симптоматики с типичным болевым синдромом и характерной локализацией, желудочной диспепсией.

По степени выраженности и характеру симптоматики выявили 3 клинических варианта ЯБ ДПК у лиц молодого возраста. *Язвенный вариант (1)* (57,6%) - с выраженным типичным болевым синдромом. Основными клиническими проявлениями его были: болевой синдром с четкой связью с приемом пищи (интенсивные поздние голодные боли, ночные боли), диспепсические проявления в виде изжоги и запоров. У лиц молодого возраста преобладал этот клинический вариант язвенной болезни ($p<0,05$). *Гастродуоденальный вариант (2)* (23,0%) характеризовался менее выраженным болевым синдромом без четкой связи с приемами пищи. Боли носили длительный, постоянный ноющий характер, локализовались в области ДПК. *Диспепсический вариант (3)* (19,4%) характеризовался преобладанием у больных жалоб диспепсического характера, таких как отрыжка воздухом, вздутие живота, нестабильный стул. Болевой синдром при таком варианте был слабо выражен и непостоянен (рис.4).

У больных ЯБ ДПК молодого возраста преобладал именно 1 вариант клинических проявлений ($p<0,05$). Это возможно, связано с наличием у наших пациентов сопутствующих заболеваний органов пищеварения.

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *IL10-627C>A* гена *IL-10* в выборках больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и индивидов контрольной группы в возрасте до 45 лет различной этнической принадлежности

Генотип, Аллель	A/A			A/C			C/C			N	A			C		N
	ni	pi±sp CI %	χ²(P); OR (CI%)	ni	pi±sp CI %	χ²(P); OR (CI %)	ni	pi±sp CI %	χ²(P); OR (CI %)		ni	pi±sp CI %	χ²(P); OR (CI %)	ni	pi±sp CI %	
Общая выборка (больные)	11	8,59±2,48 4,37-14,86	0,63 (0,426); 0,705 (0,297- 1,671)	60	46,88±4,41 38,00- 55,89	1,73 (0,189); 1,425 (0,84- 2,42)	57	44,53±4,39 35,75- 53,57	0,68 (0,409); 0,803 (0,477- 1,353)	128	82	32,03±2,92 26,36-38,13	0,069 (0,792); 1,055 (0,71-1,57)	174	67,97±2,92 61,87-73,64	256
Группа контроля	12	11,76±3,19 6,23-19,65		39	38,24±4,81 28,79- 48,39		51	50,00±4,95 39,93- 60,07		102	63	30,88±3,23 24,62-37,71		141	69,12±3,23 62,29-75,38	204
Русские ЯБДПК	3	11,11±6,05 2,35-29,16	0,04 (0,845); 1,188 (0,244- 5,775)	11	40,74±9,46 22,39-61,2	0,001(0,974); 1,117 (0,416- 3,002)	13	48,15±9,62 28,67- 68,05	0,009 (0,923); 0,844 (0,321- 2,222)	27	17	31,48±6,32 19,52-45,55	0,03 (0,862); 1,149 (0,546- 2,418)	37	68,52±6,32 54,45-80,48	54
Русские Контроль	4	9,52±4,53 2,66-22,62		16	38,1±7,49 23,57- 54,36		22	52,38±7,71 36,42- 68,00		42	24	28,57±4,93 19,24-39,47		60	71,43±4,93 60,53-80,76	84
Татары с ЯБДПК	1	1,92±1,9 0,0487- 10,26	5,27(0,022); 0,093 (0,011- 0,777)	23	44,23±6,89 30,47- 58,67	0,26 (0,599); 1,353 (0,601- 3,045)	28	53,85±6,91 39,47- 67,77	0,37 (0,544); 1,389 (0,627- 3,079)	71	25	24,04±4,19 16,2-33,41	0,32 (0,573); 0,672 (0,259- 1,744)	79	75,96±4,19 66,59-83,8	104
Татары Контроль	8	17,39±5,59 7,82-31,42		17	36,96±7,12 23,21- 52,45		21	45,65±7,34 30,9-60,99		65	8	32,00±9,33 14,95-53,5		17	68,00±9,33 46,5-85,05	25

Примечание к табл. (здесь и далее): ni – численности групп; N – объем выборки; pi – частота аллеля (генотипа); sp – ошибка pi, CI % – доверительный интервал. * Данные получены совместно с А.Х. Нургалиевой, Э.Х. Шаймордановой, Л. Габбасовой.

Так, у них встречались такие заболевания, как ГЭРБ, хронический гастрит, дисфункция желчного пузыря и желчевыводящих путей, функциональная желудочная диспепсия. Полученные данные перекликаются с данными литературы.

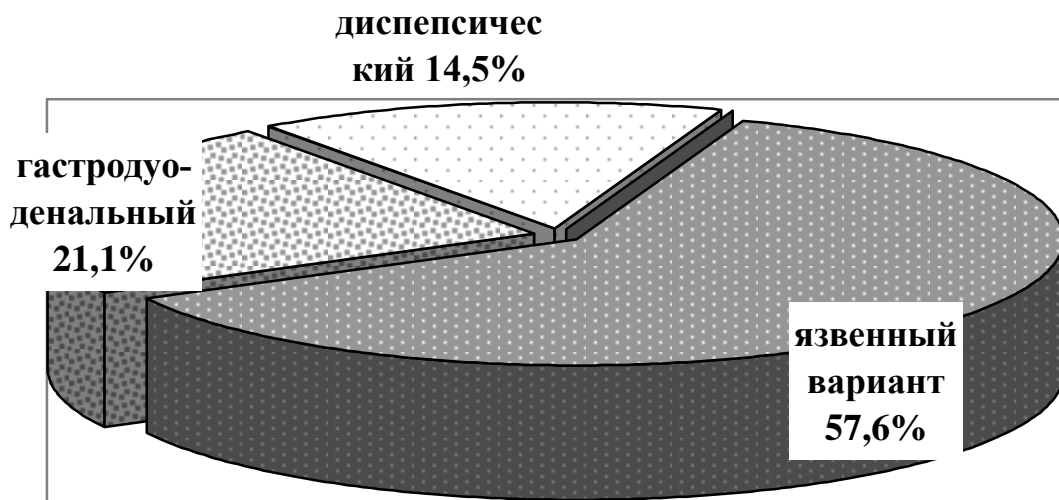


Рис. 4. Распределение клинических вариантов течения язвенной болезни в различных возрастных группах (в %).

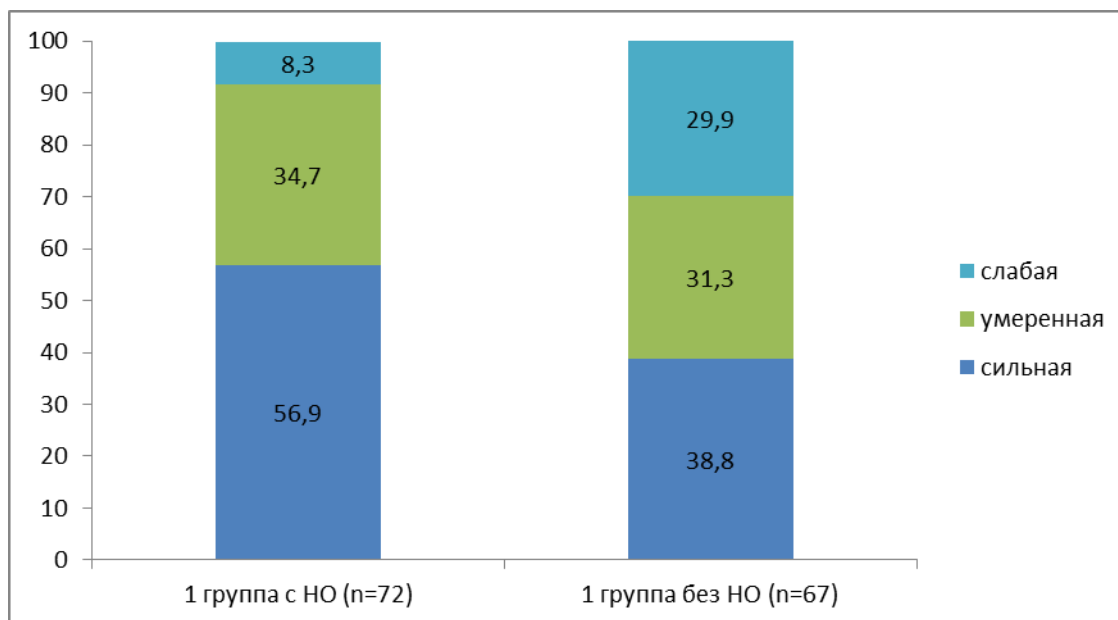


Рис. 5. Интенсивность болевого синдрома у больных 1 группы с НО и без НО.

Клиническая картина у молодых лиц зависела от наследственной предрасположенности: у пациентов, имеющих наследственную отягощенность по ЯБ, болевой синдром был достоверно интенсивнее с

локализацией в эпигастрии ($\chi^2=3,9, p=0,04$), имел четкую связь с приемом пищи (поздние голодные боли)(рис.5,6).

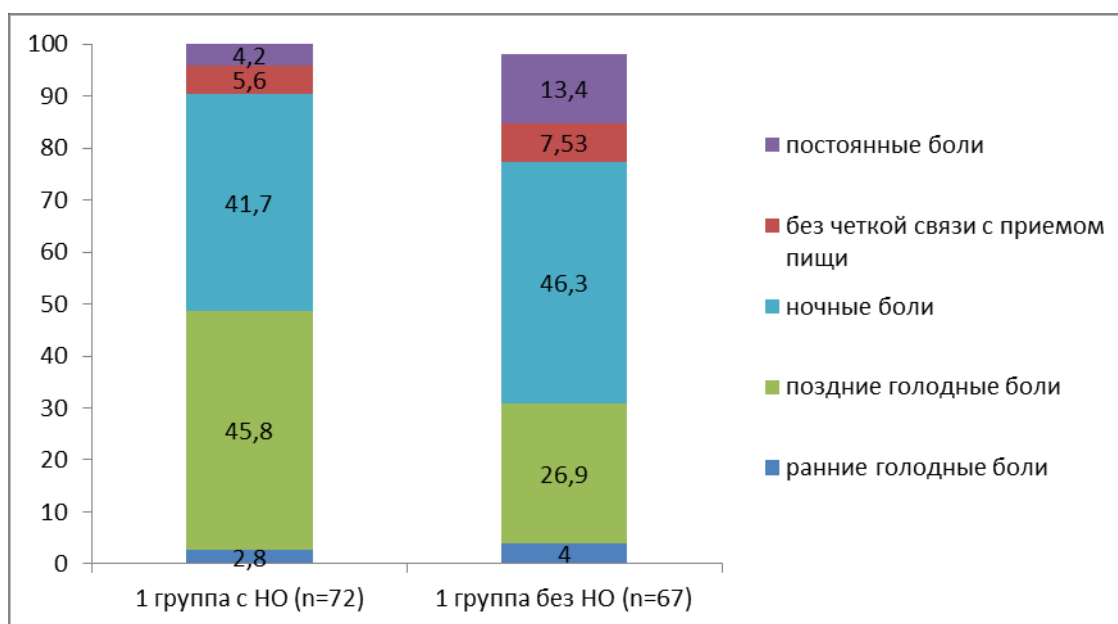


Рис.6. Связь болевого синдрома с приемом пищи у больных 1 группы с НО и без НО.

Исследование секреторной функции желудка у молодых лиц, страдающих ЯБ ДПК, выявило выраженную гиперацидность (рН 0,9-1,2) у 16,1% больных. Гиперацидность (рН 1,3–1,5) обнаружена у 48,6%, нормацидность (рН 1,6 – 2,2) установлена у 41,7% пациентов, это достоверно выше показателей в контрольной группе ($p<0,001$).

Средний размер язвенного дефекта составил $0,59\pm 0,05$ см. Преобладала круглая форма язвы – (98) 70,5%, овальная форма встречалась у (35) 25,2% пациентов, щелевидная у (6) 4,3% больных. Глубина язвенного дефекта в большинстве случаев (94,9%) не превышала 0,6 см, дно язвы было покрыто фибрином у 89,9% (125) пациентов. Чаще всего края язвы были ровные, с воспалительным валом вокруг. Средние сроки эпителизации язвенного дефекта в исследуемой группе составили - $22,7\pm 0,2$ дня. Дуодено-гастральный рефлюкс верифицирован у 76% в группе больных с ЯБДК молодого возраста и лишь у 23,4% ($\chi^2=4,6; p<0,04$) в группе контроля.

Учитывая патогенетические механизмы формирования язвенной болезни, тесную связь гормонов гипофизарно–тиреоидной-надпочечниковой

системы с секрецией СОЖ соляной кислоты и пепсина, исследовали уровень тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т-4), адренкортикотропного гормона (АКТГ), пролактина и кортизола методом радиоиммунного анализа. Уровень АКТГ в группе больных ЯБ ДПК молодого возраста в стадии обострения имел довольно большие колебания от 2,1 пг/мл до 77,1 пг/мл (в среднем $11,2 \pm 2,8$ пг/мл). Это достоверно выше в сравнении с контрольной группой, где колебания составили от 2,1 пг/мл до 10,9 пг/мл, при среднем значении $5,5 \pm 0,4$ пг/мл ($p < 0,05$). Концентрации пролактина, ТТГ и тироксина не имели достоверных различий в группе больных ЯБДПК молодого возраста в стадии обострения от группы контроля ($p > 0,05$).

Таблица 3 - Гормональный профиль в группах сравнения

Группы	АКТГ (пг/мл)	Кортизол (нМоль/л)	ТТГ (мМЕ/мл)	Пролактин (нг/мл)	Т4 (пМоль/мл)
ЯБДПК n=57	$11,2 \pm 2,8^*$	$865,3 \pm 33,5^*$	$0,8 \pm 0,09$	$10,5 \pm 1,3$	$21,4 \pm 0,6$
Контроль n=30	$5,5 \pm 0,4$	$634,7 \pm 18,5$	$1,1 \pm 0,5$	$10,5 \pm 1,5$	$21,4 \pm 0,8$
Норма	0-50	260-720	0,24-2,9	1-18,0	11,5-23,0

* различия достоверны по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$.

Уровень кортизола в основной группе отличался значительными колебаниями от 409,4 до 1246,67 нМоль/л (в среднем 865,3 нМоль/л). Это достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$), где колебания данного гормона от 400 нМоль/л до 720 нМоль/л (в среднем $634,7 \pm 18,5$ нМоль/л). В ходе исследования была выявлена слабая зависимость между уровнем кортизола и инфильтрацией СОЖ нейтрофилами ($r = 0,18$, $p < 0,05$), между секрецией кортизола и уровнем рН желудочного сока ($r = 0,15$, $p < 0,05$); концентрацией кортизола и способностью клеток экспрессировать IL-10 ($r = 0,2$, $p < 0,05$) и IL-1 ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Полученные данные отражают взаимосвязь нервно-психического перенапряжения и процесса язвообразования в гастродуоденальной зоне. Активация гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковой системы приводит к усилению выработки глюкокортикостероидов, что влечет за собой гиперсекрецию HCl и гастрина клетками СОЖ, вазоспазму и усилению катаболических процессов. Все это в свою очередь ведет к усилению факторов агрессии СО и угнетению факторов защиты: уменьшению секреции слизи и снижению регенерации СОЖ и ДПК. И в конечном итоге приводит к язвообразованию.

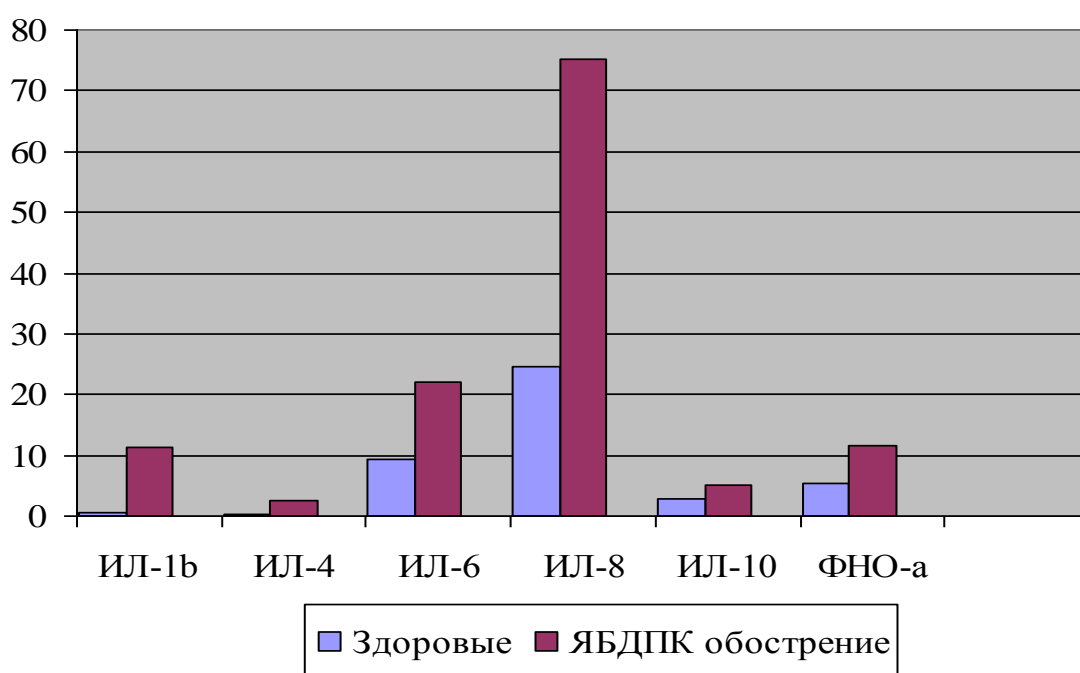


Рис. 7. Цитокиновый профиль больных ЯБДПК молодого возраста в стадии обострения в сравнении с группой контроля. * Данные получены совместно с Л.В. Габбасовой.

Цитокиновый профиль (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α) сыворотки крови 48 больных с ЯБ ДПК молодого возраста в стадии обострения выявил значительное повышение уровня IL-8, который составил $102,63 \pm 12,53$ пг/мл, в сравнении с группой здоровых ($p=0,0001$). Достоверность различий между группами ЯБ ДПК в стадии обострения и группой контроля выявлена по показателям концентрации IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α ($p=0,0001$). Уровень IL-1β составил $48,38 \pm 10,91$ и TNF-α $22,03 \pm 2,75$ пг/мл.

Выявлена прямая умеренная связь между IL-1 β и уровнем инфицированности *H.pylori* ($r=0,63$; $p<0,05$), прямая связь слабой силы между уровнем IL-1 β и нейтрофильной инфильтрацией СОЖ и ДПК ($r=0,47$; $p<0,05$). Были выявлены прямые положительные связи между способностью клеток крови экспрессировать IL-10 и IL-1 β ($r=0,2$, $p<0,05$), уровнем IL-1 β и уровнем кортизола крови ($r=0,36$, $p<0,05$).

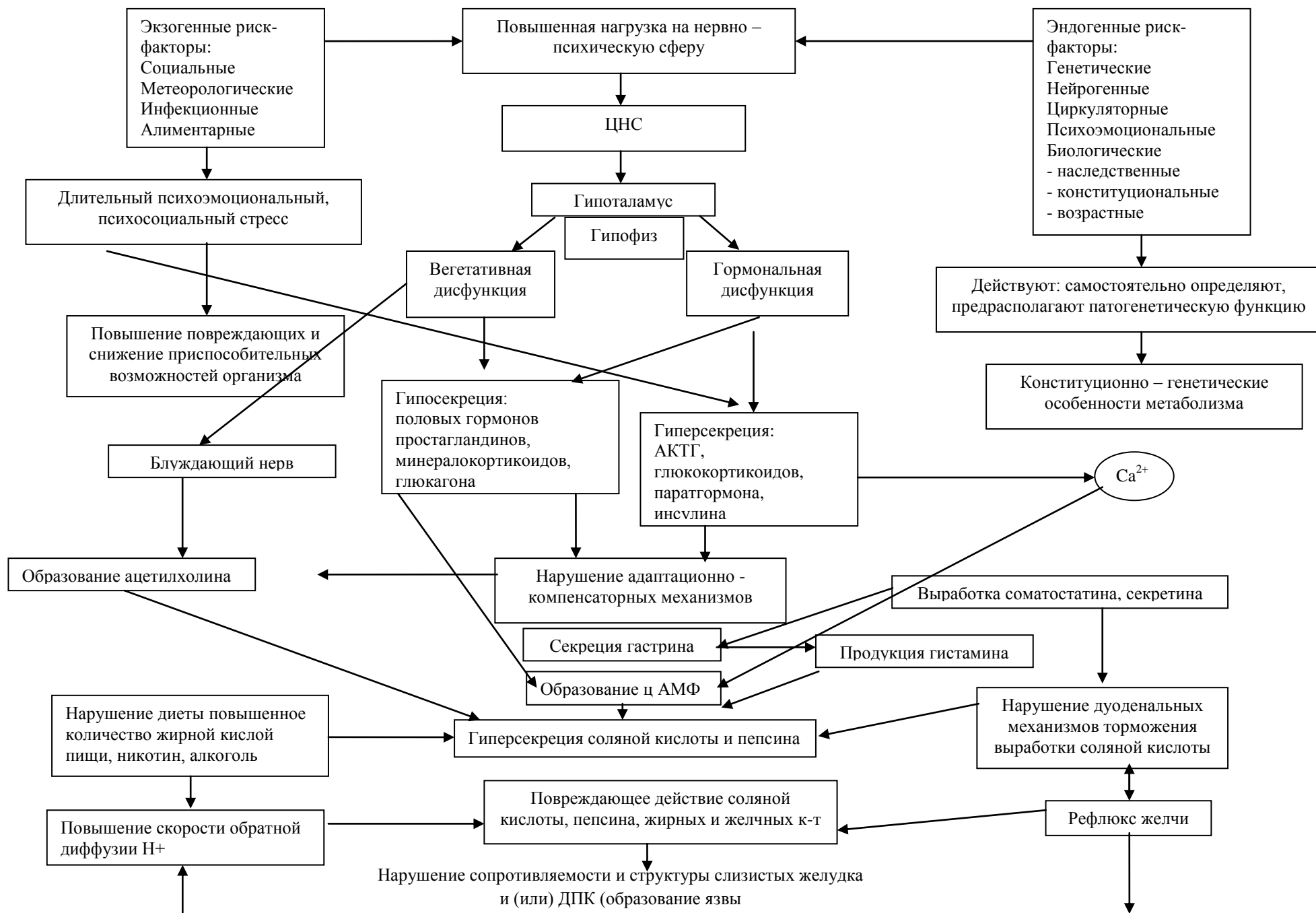
Полученные данные свидетельствует о выраженном воспалении СОЖ, ассоциированном с хеликобактериозом. *H.pylori*, колонизируя СОЖ, запускает и поддерживает воспаление в слизистой оболочке, инициируя экспрессию основных провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, IL-8.

Итак, ЯБ ДПК у лиц молодого возраста является хроническим рецидивирующим заболеванием со сложным этиопатогенезом, в котором на фоне инфицированности СОЖ *H.pylori* имеет место сочетание факторов риска эндогенного и экзогенного происхождения. Заболевание формируется в подростковом возрасте, имеет склонность к рецидивам и осложненному течению.

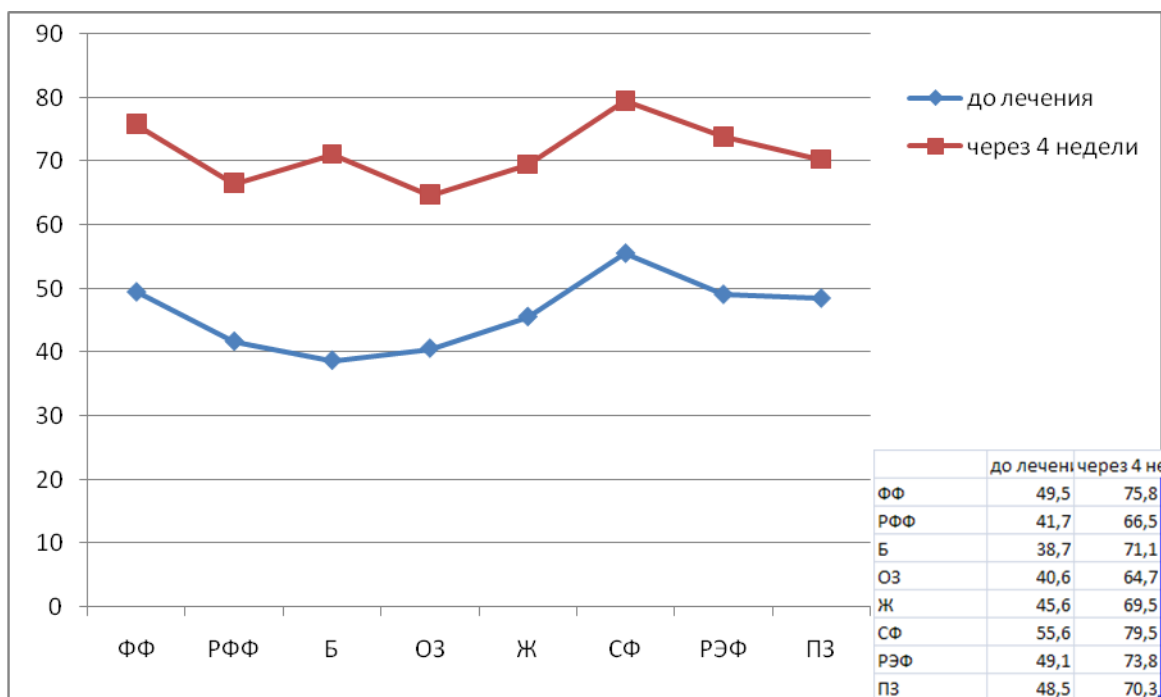
Пусковым механизмом формирования ЯБ ДПК является перенапряжение нервной системы, с последующей вегетативной психоэмоциональной дезадаптацией на фоне генетической предрасположенности и хеликобактериоза (рис.8). Поддерживающими и способствующими условиями являются наличие экзогенных факторов риска, условий среды проживания.

Сравнивая показатели КЖ больных ЯБ ДПК молодого возраста и здоровых лиц, статистически достоверные различия были получены по всем шкалам опросника MOS SF-36. Параметры, характеризующие боль, которая является основным синдромом ЯБ ДПК молодого возраста, были выше на 30.6 баллов, в сравнении с лицами контрольной группы ($p<0.003$).

Рис.8. Алгоритм основных механизмов формирования язвенной болезни ДПК у лиц молодого возраста



Значительная выраженность болевого синдрома уменьшала физическую активность на 30.9 баллов ($p < 0.07$), ролевого физического и эмоционального функционирования на 22.1 балла ($p < 0.05$), здоровья 21-22 баллов ($p < 0.05$).



*Данные получены совместно с А.Ш. Нафиковой.

Рис.9. Динамика показателей КЖ больных ЯБ ДПК молодого возраста после АХТ и АСТ.

Выраженность болевого синдрома у больных молодого возраста с ЯБ ДПК также явилась причиной ограничения социального функционирования на 22.5 баллов по сравнению с группой контроля ($p < 0.05$). На этом фоне отмечалось выраженное снижение показателей общего восприятия здоровья, жизнеспособности и психического здоровья 21-22 баллов ($p < 0.05$). Через 4 недели после проведенного курса, который включал антихеликобактерную (АХТ) и антисекреторную (АСТ) терапию было достигнуто статистически значимое улучшение по всем шкалам КЖ ($p < 0.05$). Это, вероятно, отражает заживление язвы СО ДПК на фоне медикаментозной терапии и может послужить дополнительным критерием при выборе одной из схем терапий (рис.9).

Индивидуальная схема лечения и диспансерного наблюдения зависела от наличия и сочетания факторов риска, особенностей этиопатогенеза и течения ЯБ ДПК у лиц молодого возраста, а именно: наличия генетической отягощенности, частоты обострений, выраженности клинических проявлений, наличия осложнений в анамнезе и пр. Амбулаторное лечение осуществлялось в виде профилактического, противорецидивного и пролонгированного курсового лечения.

Профилактическое лечение (в весеннее-осенний период, продолжительностью 6-8 недель) показано пациентам, у которых не было обострений ЯБ ДПК в течение 2-3 лет. Профилактическое лечение включало в себя занятия в гастро-школе, организацию здорового образа жизни, питания, отказ от курения, внутрисемейное выявление и эрадикацию инфекции *H.pylori*.

Противорецидивная терапия показана больным ЯБДПК, у которых не было обострений в течение 1 года. Она проводилась за 4 недели до предполагаемого обострения и включала терапию «по требованию», проведение образовательных программ, коррекцию индивидуальных факторов риска, изменение образа жизни (соблюдение режима питания, удлинение сна, освобождение от ночных смен, тяжелого физического труда и др.). Медикаментозная терапия «по требованию» предполагает прием одного из антисекреторных препаратов, предпочтительно ИПП, в полной суточной дозе в течение 2-3 дней при появлении симптомов, характерных для обострения ЯБ ДПК. Затем пациенты продолжали прием ИПП в течение 14 дней в половинной суточной дозе. Если после проведенного лечения «по требованию» симптомы обострения не купировались, то назначалось проведение ФГДС и обследование на *H.pylori*, для исключения обострения заболевания. Дальнейшее лечение назначалось по результатам обследования.

Пролонгированное лечение, как амбулаторный этап, предполагает непрерывный прием антисекреторных препаратов (ИПП) в половинной суточной дозе длительное время, до 12 месяцев и более. Данная терапия

проводилась больным, у которых: 1) в течение последних 2 лет были ежегодные обострения; 2) последнее обострение ЯБДПК сопровождалось осложнением (кровотечение, перфорация, пенетрация); 3) *H.pylori* - негативная ЯБ; 4) неэффективная эрадикационная терапия; 5) сопутствующая ГЭРБ.

Пролонгированное курсовое лечение предусматривает медикаментозную терапию по индивидуальной схеме (эрадикация *H.pylori* при ее выявлении, длительный прием ИПП в половинной суточной дозе, антациды, препараты висмута, пробиотики и др.). Проведение индивидуальных образовательных программ, коррекция факторов риска, изменение образа жизни, соблюдение режима питания, удлинение продолжительности сна. Больным проводилась консультация гастроэнтеролога, психотерапевта с проведением программы «антистресс». Этим пациентам рекомендовалось рациональное трудоустройство с освобождением от ночных смен и тяжелого физического труда.

Измерение показателей КЖ у больных ЯБ ДПК молодого возраста может послужить дополнительным критерием для оценки качества лечения и эффективности диспансеризации данной категории больных.

Выводы.

1. Язвенная болезнь в Республике Башкортостан является распространённым заболеванием. За период 2001-2010 гг. отмечен рост заболеваемости гастритом и дуоденитом, т.е. «предъязвенной патологии» ($r=0,96$; $p=0,0001$), прослеживается тенденция к увеличению впервые выявленных случаев этих заболеваний ($r=0,94$; $p=0,01$). Имеют место стабильно высокие показатели осложненных форм язвенной болезни, таких как «прободная язва» и желудочно-кишечные кровотечения. Отмечено увеличение числа больных ЯБ, осложненной перфорацией, госпитализированных позже 24 часов ($r=0,85$; $p=0,0001$). Число лиц, впервые признанных инвалидами по поводу болезней органов пищеварения увеличилось за указанный период в 1,7 раза.

2. Выявлена этиопатогенетическая взаимосвязь модифицированных и немодифицированных риск факторов в формировании и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста. Установлены значимые факторы риска (инфекционный, генетический, социальный).

3. Установлено, что одним из генетических маркеров пониженного риска развития ЯБ ДПК у лиц молодого возраста у татар является генотип *rs 1800872* AA* гена *IL10* (-627 C>A; *rs 1800872*). Гомозиготный генотип *A/A* достоверно чаще встречается в группе контроля, чем у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки 17,39% и 1,92%, соответственно, $p=0,022$, $OR=0,093$, $CI\ 95\% (0,011-0,777)$.

4. Выявлены клиничко-патогенетические варианты течения язвенной болезни у лиц молодого возраста, определён клиничко-генетический профиль и его влияние на клинические проявления (прогрессирующее течение с частыми обострениями, выраженным болевым синдромом и склонностью к осложнениям). Клинические проявления язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста характеризовались 3 вариантами течения: язвенный вариант (57,6%), характеризовался типичным болевым синдромом и характерной локализацией; гастродуоденальный (23,0%) и диспепсический вариант (19,4%). У больных молодого возраста преобладал язвенный вариант клинических проявлений ($p<0,05$). Преобладающее большинство больных ЯБ ДПК молодого возраста составили мужчины (соотношение мужчины/женщины составило 6,3:1). Больные имели относительно небольшой язвенный анамнез (до 5 лет) с частыми обострениями 1 раз в год (31,6%) и 2 раза в год (45,6%).

5. Исследование секреторной функции желудка у молодых лиц, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки выявило выраженную гиперацидность в 16,1% случаев. Гиперацидность обнаружена у 48,6%, нормацидность желудочного содержимого установлена у 41,7% пациентов, это достоверно выше показателей в контрольной группе

($p < 0,001$). Дуодено-гастральный рефлюкс верифицирован у 76% в группе больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки молодого возраста и лишь у 23,4% ($\chi^2=4,6$; $p < 0,04$) в группе контроля.

6. Нейрогуморальные нарушения в группе больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки молодого возраста представлены гиперкортизолемией по сравнению с группой контроля ($865,3$ нМоль/л и $634,7 \pm 18,5$ нМоль/л, соответственно) ($p \leq 0,05$) и достоверным повышением концентрации АКТГ ($11,2 \pm 2,8$ пг/мл) у больных ЯБ ДПК в стадии обострения в сравнении с контрольной группой ($5,5 \pm 0,4$ пг/мл) ($p \leq 0,05$).

7. Исследование цитокинового профиля у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки молодого возраста в стадии обострения выявило повышение концентрации IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α в сравнении с группой контроля ($p = 0,0001$).

8. Психо-эмоциональная дисрегуляция у пациентов молодого возраста, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, выражалась в повышении реактивной и личностной тревожности, депрессии. Для них характерны тревожно-мнительные и астено-невротические типы реагирования личности и «пороговая» стрессоустойчивость по сравнению с группой контроля ($210,4 \pm 0,7$ и $97,6 \pm 0,7$ баллов соответственно) ($p = 0,0001$).

9. Ведущими факторами патогенеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у молодых являются: воздействие *H.pylori* инфекции, нарушение нейрогуморальной регуляции пищеварения и особенности психо-эмоционального реагирования личности, обусловленные наследственной предрасположенностью, на фоне воздействия факторов внешней среды. Разработанный алгоритм основных механизмов формирования язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста ориентирует лечащего врача на персональный анализ факторов риска экзо- и эндогенного происхождения.

Практические рекомендации

1. Анализ заболеваемости ЯБ в РБ за 2001-2010 гг. является базой для создания комплексной целевой Республиканской программы по снижению заболеваемости ЯБ, совершенствованию диспансеризации, лечебно-диагностической помощи, повышению комплаентности в лечении и улучшения качества жизни пациентов («Состояние заболеваемости язвенной болезнью в Республике Башкортостан: методические рекомендации для врачей–терапевтов»-Уфа, 2014).
2. С целью ранней дифференцированной диагностики ЯБ ДПК у лиц молодого возраста целесообразно использовать скрининг-опросник для выявления значимых факторов риска экзогенного и эндогенного происхождения. Учитывая степень распространения наследственной предрасположенности (44,7%) к язвенной болезни у лиц молодого возраста необходимо определение генеалогического статуса с целью ранней диагностики, формирования группы риска и оказания персонализированной медицинской помощи (методика Б.А. Альтшулера, М.Ю. Меликовой в модификации С.В. Коновалова(1995)).
3. Для повышения эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий в поликлинических условиях больным ЯБ ДПК молодого возраста целесообразно проводить образовательные программы в виде «гастро-школ», школ «здорового питания», способствующих формированию мотивированного поведения, приверженности больных к лечению, выполнению рекомендаций врача, направленных на снижение риск факторов. Использование образовательных программ в оздоровительных целях обоснованно педагогически, психологически и экономически («Методические подходы к проведению образовательных программ для больных, страдающих хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в амбулаторно-поликлинических условиях: методическое руководство для врачей» -Уфа, 2010).

4. По результатам исследования психосоматического статуса больных ЯБ ДПК молодого возраста рекомендованы консультации психотерапевта, психолога или психиатра для обоснования использования в комплексе лечебных мероприятий наряду с противоязвенной терапией психофармакологических средств (транквилизаторов, антидепрессантов, ноотропов и др.) и различных психологических методов коррекции (аутогенных тренировок, гипно- и психотерапии и др.).

5. Выявленные клиничко-патогенетические особенности течения ЯБ ДПК у лиц молодого возраста позволят практикующему врачу более рационально применять комплексную терапию у данной группы пациентов: необходим персонализированный подход к антисекреторной терапии при проведении стандартного лечения, коррекции дисбиоза и психовегетативных нарушений на фоне эрадикации *H.pylori*. Для достижения стойкой ремиссии, у лиц с склонностью к осложнениям, рекомендуется пролонгированная кислотосупрессия («Патогенетический подход к диагностике, лечению, профилактике язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста: методические рекомендации для врачей-терапевтов» - Уфа, 2015).

6. Анализ проведённых исследований позволил разработать методические рекомендации по организации персонализированной медицинской помощи с учётом особенностей формирования язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста. Это мероприятия по первичной профилактике язвенной болезни, диагностике наследственной предрасположенности путём определения генеалогического статуса, выделение диспансерной группы риска с проведением образовательных программ по изменению уклада жизни, повышению стрессоустойчивости и нормализации пищевого поведения.

7. Для оценки эффективности диспансеризации и проводимых лечебных мероприятий наряду со стандартными критериями, рекомендовано применение опросника MOS SF-36 («Качество жизни - критерий оценки

эффективности диспансеризации больных язвенной болезнью: методические рекомендации» -Уфа, 2013).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Организационно-методические подходы к комплектованию групп по проведению гастро-школ в поликлинических условиях / А.Ш. Нафикова, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина** [и др.] // **Медицинская наука и образование Урала. - 2009. - № 3. - С. 109-110. (0,25 печ.л.)**
2. Особенности течения язвенной болезни у больных, имеющих наследственную предрасположенность / Л.В. Габбасова, А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, А.Ш. Нафикова // **Медицинская наука и образование Урала. – 2009. – № 3. - С. 102–103. (0,25 печ.л.)**
3. **Курамшина, О.А.** Факторы риска развития гастродуоденальной патологии у мужчин трудоспособного возраста / О.А. Курамшина, А.Я. Крюкова А.Н. Хабирова, // **Пермский медицинский журнал. – 2010. – Т. 27, № 1. - С. 30-35. (0,75 печ.л.)**
4. Роль дополнительной диспансеризации в современной диагностике, лечении, профилактике обострений и улучшения качества жизни больных язвенной болезнью / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, А.Ш. Нафикова, Л.В. Габбасова // **Пермский медицинский журнал. – 2010. – Т. 27, № 2. - С. 126-129. (0,5 печ.л.)**
5. Габбасова, Л.В. Особенности психологического статуса больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, имеющих наследственную предрасположенность / Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова // **Медицинская наука и образование Урала. – 2010. – № 4. – С. 75–77. (0,375 печ.л.)**
6. Эффективность восстановительных технологий у призывников с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Ф.А. Садыков, Р.Н. Кильдебекоева, Л.Д. Мингазова, **О.А. Курамшина** // **Фундаментальные исследования. - 2011. - № 9. - С. 121-123. (0,375 печ.л.)**
7. Факторы риска развития гастродуоденальной патологии, роль образовательных программ в терапевтической коррекции у лиц молодого возраста / **О.А. Курамшина**, Ю.А. Кофанова, Л.В. Габбасова, А.Я. Крюкова // **Медицинский вестник Башкортостана. - 2011. - № 3. – С. 19-23. (0,625 печ.л.)**
8. Расстройства пищевого поведения у больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Ю.А. Кофанова [и др.] // **Медицинская наука и образование Урала. - 2011. - № 3. – С. 128-129. (0,25 печ.л.)**
9. **Курамшина, О.А.** Психосоциальные факторы и язвенная болезнь / О.А. Курамшина, А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова // **Фундаментальные исследования. - 2011. - № 10. – С. 302-304. (0,375 печ.л.)**
10. **Курамшина, О.А.** Клинико-эндоскопическая характеристика и эмоционально-личностная сфера больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, имеющих наследственную предрасположенность / О.А. Курамшина, А.Я. Крюкова // **Фундаментальные исследования. - 2011. - № 11. – С. 53-56. (0,5 печ.л.)**
11. Гендерный фактор, его значение в развитии и течении язвенной болезни / **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, Ф.А. Садыков // **Профилактическая и клиническая медицина. - 2011. – Т. 2, № 2 (39). – С. 247-248. (0,25 печ.л.)**
12. Исследование факторов риска у мужчин и женщин, страдающих язвенной болезнью / **О.А. Курамшина**, Ю.А. Кофанова, А.Я. Крюкова, А.С. Салихова // **Профилактическая и клиническая медицина. - 2011. – Т. 2, № 2 (39). – С. 249-251. (0,375 печ.л.)**
13. **Курамшина, О.А.** Особенности клинического течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста / О.А. Курамшина //

Фундаментальные исследования. Медицинские науки. - 2014. - № 4, ч. 3. - С. 542-545. (0,5 печ.л.)

14. Association of Cytokine Gene Polymorphisms in Peptic Ulcer Development in the Bashkortostan Republic / A.Kh. Nurgalieva, E.Kh. Shaymardanova, I.M. Khidiyatova, D.D. Nadyrshina, L.V. Gabbasova, **О.А. Курамшина** [et al.] // **Russ. J. Genet.** - 2014. - Vol. 50, № 12. – P. 1315–1324. (1,25 печ.л.)

15. Роль аллельных генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в развитии язвенной болезни / Э.Х. Шаймарданова, А.Х. Нурғалиева, **О.А. Курамшина** [и др.] // **Генетика.** – 2016. – Т. 52, № 3. - С. 364–375. (1,25 печ.л.)

Статьи, опубликованные в других рецензируемых журналах:

16. Психологический, иммунологический статусы у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина** [и др.] // **Бюллетень медицинских Интернет-конференции.** - 2011. – Т. 1, № 7. - С. 101-104. (0,625 печ.л.)

17. Значение цитологических методов исследования в клинической диагностике, тактике ведения предъязвенных состояний, язвенной болезни / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова [и др.] // **Новости клинической цитологии России.** - 2012. - Т. 16, № 1-2. - С. 52-53. (0,25 печ.л.)

Материалы научных конференций:

18. Влияние противоязвенной терапии на качество жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А.Я. Крюкова, А.Ш. Нафикова, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина** // Научный прорыв – 2009: сборник научных трудов конференции ученых РБ с международным участием, посвящ. Году Поддержки и развития молодежных инициатив, Дню Республики. – Уфа: БГМУ, 2009. - С. 97-101. (0,5 печ.л.)

19. Организация гастрошкол в поликлинических условиях / А.Ш. Нафикова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова [и др.] // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2009. – Т. 4, № 3: Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической медицины», посвящ. 50-летию МУ городской клинической больницы №18 г. Уфы. - С. 119-120. (0,25 печ.л.)

20. Факторы риска при формировании язвенной болезни / Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова, А.Ш. Нафикова // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2009. – Т. 4, № 3: Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической медицины», посвящ. 50-летию МУ городской клинической больницы №18 г. Уфы. - С. 120. (0,125 печ.л.)

21. Депрессивные расстройства при хроническом гастрите и язвенной болезни / **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Я. Крюкова [и др.] // **Современные проблемы психических и соматических расстройств: грани соприкосновения: тезисы докладов II Региональной конференции молодых учёных и специалистов / под науч. ред. акад. РАМН В.Я. Семке.** – Томск, 2010. – С. 67-69. (0,5 печ.л.)

22. Депрессивные состояния при язвенно-эрозивных поражениях слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Ш. Нафикова // **Вопросы теоретической и практической медицины: материалы 75-й Республиканской Научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием.** - Уфа, 2010. - С. 96-97. (0,25 печ.л.)

23. **Курамшина, О.А.** Оценка специфичности и чувствительности методики бального подсчета влияния наследственной предрасположенности на формирование язвенной болезни / **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Я. Крюкова // **Материалы 10-го юбилейного съезда научного общества гастроэнтерологов России.** – М., 2010. - С. 53-54. (0,25 печ.л.)

24. Образовательные программы в управлении пищевым поведением у больных психосоматическими расстройствами: язвенной болезнью и артериальной гипертензией / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Ю.А. Кофанова [и др.] // **Ученые записки Санкт-**

Петербургского гос. мед. университета им. И.П. Павлова. – 2010. – Т. XVII, № 2. - С. 93-94. (0,25 печ.л.)

25. Организационно-методические основы профилактики заболеваний в поликлинических условиях / Р.С. Низамутдинова, А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина** [и др.] // Материалы V Российской научно-методической конференции, посвящ. памяти Ф.Ф. Кургаева, 65-летию победы в Великой Отечественной войне. - Уфа, 2010. - С. 77-81. **(0,5 печ.л.)**

26. Особенности течения язвенной болезни в сочетании с аскаридозной, токсокарозной, лямблиозной инвазией / А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, Ю.А. Кофанова // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник научных трудов научно-практической конференции, посвящ. 100-летию МУ ИКБ №4 ГО г. Уфа. – Уфа, 2010. – С. 233-234. **(0,25 печ.л.)**

27. Психоэмоциональная личностная сфера и клинические проявления при язвенной болезни / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова [и др.] // Современные проблемы психических и соматических расстройств: грани соприкосновения: тезисы докладов II Региональной конференции молодых учёных и специалистов / под науч. ред. акад. РАМН В.Я. Семке. – Томск, 2010. – С. 66-67. **(0,25 печ.л.)**

28. Синдром тревоги у больных с язвенной болезнью / **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова, Ю.А. Кофанова [и др.] // **Ученые записки Санкт-Петербургского гос. мед. университета им. И.П. Павлова. – 2010. – Т. XVII, № 2. - С. 94. (0,125 печ.л.)**

29. Терапевтическая эффективность представителя нового класса препаратов на основе сверхмалых доз антител к гистамину – эпигама в профилактике и лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Я. Крюкова, Л.С. Тувалева, **О.А. Курамшина** [и др.] // Человек и лекарство: сборник материалов 17 Российского национального конгресса. – М., 2010. – С. 152. **(0,125 печ.л.)**

30. Эпигам – противоязвенная эффективность / А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, Л.С. Тувалева, **О.А. Курамшина** // Медицинская наука – 2010: материалы научной конференции молодых ученых РБ с международным участием, посвящ. Году Республики, Дню Медицинского работника. - Уфа, 2010. - С. 131-132. **(0,25 печ.л.)**

31. Эффективность стационарзамещающих технологий в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова [и др.] // Медицинская наука – 2010: материалы научной конференции молодых ученых РБ с международным участием, посвящ. Году Республики, Дню Медицинского работника. - Уфа, 2010. - С. 146-147. **(0,25 печ.л.)**

32. Астенические проявления при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Ш. Нафикова // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции кафедры поликлинической терапии. – Уфа, 2011. – С. 135-138. **(0,5 печ.л.)**

33. Изменения качества жизни и психологического статуса больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема эрадикационной терапии / А.Я. Крюкова, А.Ш. Нафикова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова // **Ученые записки Санкт-Петербургского гос. мед. университета им. И.П. Павлова. – 2011. – Т. XVIII, № 4. - С. 96-97. (0,25 печ.л.)**

34. Качество жизни, показатель эффективности проведения образовательных программ среди больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Я. Крюкова, А.Ш. Нафикова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова // Материалы Съезда терапевтов Приволжского федерального округа России, 20-21 октября 2011 г., Пермь. – Пермь, 2011. - С. 58. **(0,125 печ.л.)**

35. Крюкова, А.Я. Пищевое поведение, синдром боли и психоэмоциональные нарушения при язвенной болезни / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции кафедры поликлинической терапии. – Уфа, 2011. – С. 131-135.

- 36. Курамшина, О.А.** Особенности клинического течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с наследственной отягощенностью / О.А. Курамшина // Материалы Съезда терапевтов Приволжского федерального округа России, 20-21 октября 2011 г., Пермь. – Пермь, 2011. - С. 59. **(0,125 печ.л.)**
- 37. Курамшина, О.А.** Особенности эндоскопической картины у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, имеющих наследственную предрасположенность / О.А. Курамшина // Материалы Съезда терапевтов Приволжского федерального округа России, 20-21 октября 2011 г., Пермь. – Пермь, 2011. - С. 60. **(0,125 печ.л.)**
- 38. Язвенная болезнь и факторы риска / Л.В. Габбасова, О.А. Курамшина, Ю.А. Кофанова, А.Я. Крюкова // Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения: XXXVII сессия ЦНИИ Гастроэнтерологии XI съезд НОГР, 1-2 марта 2011 г., Москва. – М., 2011. - С. 17. (0,125 печ.л.)**
- 39. Стрессоустойчивость и адаптация у больных язвенной болезнью/ Ю.А. Кофанова, А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, О.А. Курамшина // Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения: XXXVII сессия ЦНИИ Гастроэнтерологии XI съезд НОГР, 1-2 марта 2011 г., Москва. – М., 2011. - С. 14. (0,125 печ.л.)**
- 40. Основные факторы риска и профилактика развития хронических неинфекционных заболеваний / А.Я. Крюкова, Л.С. Тувалева, Р.С. Низамутдинова, О.А. Курамшина [и др.] // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции кафедры поликлинической терапии. – Уфа, 2011. – С. 63-73.**
- 41. Оценка качества жизни больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки на амбулаторном этапе лечения / А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, А.Ш. Нафикова, О.А. Курамшина // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции кафедры поликлинической терапии. – Уфа, 2011. – С. 138-141. (0,375 печ.л.)**
- 42. Призывной возраст и язвенная болезнь / А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, О.А. Курамшина, Ф.А. Садыков // Молодежь и Российская армия: материалы российской научно-практической конференции, 18-19 мая 2011 г., Уфа. – Уфа, 2011. – С. 140-144. (0,625 печ.л.)**
- 43. Психологический, иммунологический статусы у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, О.А. Курамшина [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2011. – Т. 1, № 7: Материалы Всероссийской научно-практической Интернет-конференции с международным участием «[Психосоматика: вчера, сегодня и завтра. Психологические характеристики пациентов клиники внутренних болезней](#)». – С. 101-104. **(0,375 печ.л.)****
- 44. Психосоциальные аспекты здоровья студентов медицинского вуза / А.Я. Крюкова, О.А. Курамшина, Л.В. Габбасова [и др.] // Роль медицинских вузов в формировании здорового образа жизни: материалы Всероссийской конференции. – СПб.: Издательство СПбГМУ, 2011. - С. 63-64. (0,25 печ.л.)**
- 45. Синдром астении при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / О.А. Курамшина, А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, А.Ш. Нафикова // Ученые записки Санкт-Петербургского гос. мед. университета им. И.П. Павлова. – 2011. – Т. XVIII, № 4. - С. 91-92. (0,25 печ.л.)**
- 46. Синдромы боли, нарушения пищевого поведения, сопряженные с психоэмоциональными нарушениями при язвенной болезни / О.А. Курамшина, А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова [и др.] // Ученые записки Санкт-Петербургского гос. мед. университета им. И.П. Павлова. – 2011. – Т. XVIII, № 4. - С. 92-94. (0,375 печ.л.)**
- 47. Стрессоустойчивость и адаптация у больных с язвенной болезнью / Ю.А. Кофанова, А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, О.А. Курамшина // Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути**

- решения: XXXVII сессия ЦНИИ Гастроэнтерологии XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России, 1-2 марта 2011 г., Москва. – М., 2011. - С. 24. **(0,125 печ.л.)**
- 48.** Цитокиновый статус больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с наследственной отягощенностью / **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Я. Крюкова // Материалы Съезда терапевтов Приволжского федерального округа России, 20-21 октября 2011 г., Пермь. – Пермь, 2011. - С. 59-60. **(0,25 печ.л.)**
- 49.** Эндоскопическая картина больных, страдающих язвенной болезнью с наследственной предрасположенностью / **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, Ю.А. Кофанова // Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения: XXXVII сессия ЦНИИ Гастроэнтерологии XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России, 1-2 марта 2011 г., Москва. – М., 2011. - С. 228. **(0,125 печ.л.)**
- 50.** Язвенная болезнь и факторы риска / Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, Ю.А. Кофанова, А.Я. Крюкова // Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения: XXXVII сессия ЦНИИ Гастроэнтерологии XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России, 1-2 марта 2011 г., Москва. – М., 2011. - С. 17. **(0,125 печ.л.)**
- 51.** Язвенная болезнь, взаимосвязь клинико-личностных характеристик / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Ш. Нафикова // Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения: XXXVII сессия ЦНИИ Гастроэнтерологии XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России, 1-2 марта 2011 г., Москва. – М., 2011. - С. 119. **(0,125 печ.л.)**
- 52.** Значение эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью / **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Я. Крюкова, А.Ш. Нафикова // Человек и лекарство: материалы XIX Российского национального конгресса. – М., 2012. – С. 131-132. **(0,25 печ.л.)**
- 53.** Изменение показателей качества жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после проведенной противорецидивной терапии / А.Ш. Нафикова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Я. Крюкова // Человек и лекарство: материалы XIX Российского национального конгресса. – М., 2012. – С. 164. **(0,125 печ.л.)**
- 54.** **Курамшина, О.А.** Опыт применения сборов лекарственных растений в коррекции психоэмоциональных нарушений у больного язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки молодого возраста / О.А. Курамшина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 5: Приложение «Лекарственные растения – источники энергии и здоровья». - С. 78. **(0,125 печ.л.)**
- 55.** Психосоматические аспекты язвенной болезни / Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, А.Ш. Нафикова, А.Я. Крюкова // Человек и лекарство: материалы XIX Российского национального конгресса. – М., 2012. – С. 57. **(0,125 печ.л.)**
- 56.** Личностные характеристики больных язвенной болезнью, корреляционные взаимосвязи / А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, Ю.А. Кофанова // Заболевания органов пищеварения, ранняя диагностика рака и метаболический синдром: совместный курс последипломного образования для врачей и молодых специалистов, тезисы докладов, 20-21 марта 2012 г., Москва /ЕАГЭН, НОГР, ЦНИИГ ДЗМ. – М., 2012. – С.18.
- 57.** Язвенная болезнь, взаимосвязь клинико-личностных характеристик / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Ш. Нафикова // Заболевания органов пищеварения, ранняя диагностика рака и метаболический синдром: совместный курс последипломного образования для врачей и молодых специалистов: тезисы докладов, 20-21 марта 2012 г., Москва /ЕАГЭН, НОГР, ЦНИИГ ДЗМ. – М., 2012. –С.19.
- 58.** Фитотерапия в комплексном лечении психосоматических расстройств с тревожно–депрессивными симптомами / А.Г. Хабибуллина, А.Я. Крюкова, Р.С. Низамутдинова, **О.А. Курамшина** [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 5:

- Приложение «Лекарственные растения – источники энергии и здоровья». - С. 110. **(0,125 печ.л.)**
- 59.** Эзофагогастродуоденоскопия в диагностике заболеваний органов пищеварения / Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, А.Ш. Нафикова, А.Я. Крюкова // Человек и лекарство: материалы XIX Российского национального конгресса. – М., 2012. – С. 57. **(0,125 печ.л.)**
- 60.** Ezophageal, Gastric and Duodenal Disorders Association of the MMP1 and MMP2 genes polymorphisms with PUD in Volga-Ural region in Russia / A. Nurgalieva, L. Gabbasova, **О. Курамшина** [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2013. - Vol. 28, suppl. 3. - P. 291-292. **(0,25 печ.л.)**
- 61.** Ezophageal, Gastric and Duodenal Disorders Strong Association of rs 1143634 of 1L 1B gene with PUD in Volga-Ural region in Russia / A. Nurgalieva, E. Khalitova, L. Gabbasova, **О. Курамшина** [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2013. - Vol. 28, suppl. 3. - P. 302. **(0,125 печ.л.)**
- 62.** Аллельный полиморфизм гена интерлейкина-10 при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. / Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова [и др.] // Человек и лекарство: материалы XX Юбилейного Российского национального Конгресса, 15-19 апреля 2013 г., Москва. – М., 2013. - С. 182. **(0,125 печ.л.)**
- 63.** Клинико-функциональные, патогенетические особенности язвенной болезни у лиц молодого возраста / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, Л.Б. Лазебник // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 1: Материалы XIII Съезда НОГР с международным участием, 17-й Северно-Западной научной конференции «Санкт-Петербург-Фармакотерапия-2013» и 7-го Санкт-Петербургского гепатологического Конгресса, 11-12 марта 2013 г., Санкт-Петербург. **(0,125 печ.л.)**
- 64.** Кортизол у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Л.Б. Лазебник, А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 1: Материалы XIII Съезда НОГР с международным участием, 17-й Северно-Западной научной конференции «Санкт-Петербург-Фармакотерапия-2013» и 7-го Санкт-Петербургского гепатологического Конгресса, 11-12 марта 2013 г., Санкт-Петербург. **(0,125 печ.л.)**
- 65.** **Курамшина, О.А.** Гормональный профиль больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Я. Крюкова // Человек и лекарство: материалы XX Юбилейного Российского национального Конгресса, 15-19 апреля 2013 г., Москва. – М., 2013. - С. 88. **(0,125 печ.л.)**
- 66.** **Курамшина, О.А.** Клинико-патогенетические варианты течения язвенной болезни / **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова // **Ученые записки Санкт-Петербургского гос. мед. университета им. И.П. Павлова.** – 2013. - № 4. - С. 26-29. **(0,5 печ.л.)**
- 67.** **Курамшина, О.А.** Особенности психосоматических расстройств у лиц молодого возраста с ЯБДПК / **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова // Психосоматическая медицина-2013: сборник материалов VIII Международного Конгресса, 30-31 мая 2013 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2013. - С. 31-34.
- 68.** **Курамшина, О.А.** Цитокиновый профиль при язвенной болезни у лиц молодого возраста / **О.А. Курамшина** // Психосоматическая медицина-2013: сборник материалов VIII Международного Конгресса, 30-31 мая 2013 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2013. - С. 34-36. **(0,375 печ.л.)**
- 69.** Методические подходы к клинической оценке специфических проявлений язвенной болезни / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Ю.А. Кофанова, Л.В. Габбасова // Психосоматическая медицина-2013: сборник материалов VIII Международного Конгресса, 30-31 мая 2013 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2013. - С. 29-31. **(0,375 печ.л.)**
- 70.** Наследственная предрасположенность при язвенной болезни с локализацией процесса в луковице двенадцатиперстной кишки / Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, Э.К. Хуснутдинова [и др.] // Психосоматическая медицина-2013: сборник материалов VIII

- Международного Конгресса, 30-31 мая 2013 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2013. - С. 11-13. (0,375 печ.л.)
71. Распределение частот генотипов полиморфного варианта IL10-627C>A в выборках больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 1: Материалы XIII Съезда НОГР с международным участием, 17-й Северно-Западной научной конференции «Санкт-Петербург-Фармакотерапия-2013» и 7-го Санкт-Петербургского гепатологического Конгресса, 11-12 марта 2013 г., Санкт-Петербург. (0,125 печ.л.)
72. Этиопатогенетические особенности язвенной болезни у лиц молодого возраста в зависимости от наследственной предрасположенности / **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Я. Крюкова, Ю.А. Кофанова // **Ученые записки Санкт-Петербургского гос. мед. университета им. И.П. Павлова.** – 2013. - № 4. - С. 24-26. (0,375 печ.л.)
73. Association and gene-gene interaction analyses of genetic variants in IL1B, IL1RN, IL8, IL10 and TNFA genes for peptic ulcer disease in Volga-Ural region of Russian Federation / A. Nurgalieva, E. Shaymardanova, D. Nadyrshina, E. Blinnikova, L. Gabbasova, **О. Kuramshina** [et al.] // European humangenetics conference (Milan, 2014). – Milan, 2014. - P. 395. (0,125 печ.л.)
74. Association of the MMPs genes single nucleotide polymorphisms with gastric and duodenal ulcer in Volga-Ural region of Russia / E. Shaymardanova, A. Nurgalieva, D. Prokofyeva, Y. Valova, A. Gizatullina, L. Gabbasova, **О. Kuramshina** [et al.] // European humangenetics conference (Milan, 2014). – Milan, 2014. - P. 506. (0,125 печ.л.)
75. Анализ ассоциации полиморфных вариантов ряда генов цитокинов с риском развития язвенной болезни у пациентов с инфекцией H.pylori в Республике Башкортостан / А.Х. Нургалиева, Э.Х. Шаймарданова, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина** [и др.] // Сборник материалов VI Съезда ВОГ и С. – Ростов н/Д, 2014. – С. 103. (0,125 печ.л.)
76. Анализ роли межгенных взаимодействий полиморфных вариантов ряда генов цитокинов в развитии язвенной болезни в Республике Башкортостан / А.Х. Нургалиева, Э.Х. Шаймарданова, Д.Д. Надыршина, Е.С. Блинникова, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина** [и др.] // Молекулярная диагностика-2014: сборник материалов конференции. – М., 2014. - С. 245-246. (0,25 печ.л.)
77. Ассоциация полиморфных вариантов rs3918242 и rs17576 гена MMP9с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Республике Башкортостан / Э.Х. Шаймарданова, А.Х. Нургалиева, Я.В. Валова, А.А. Гизатуллина, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина** [и др.] // Сборник материалов VI Съезда ВОГ и С. – Ростов н/Д, 2014. – С. 104. (0,125 печ.л.)
78. Габбасова, Л.В. Наследственные язвы, особенности клинико-функциональных характеристик / Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова // Дневник казанской медицинской школы. - 2014. – Вып. II (V). – С. 96. (0,125 печ.л.)
79. Габбасова, Л.В. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки по Республике Башкортостан / Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова // Дневник казанской медицинской школы. – 2014. – Вып. II (V). – С. 114. (0,125 печ.л.)
80. **Курамшина, О.А.** Язвенная болезнь у лиц призывного возраста / **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Я. Крюкова // Психосоматическая медицина-2014: труды IX Международного Конгресса, 22-23 мая 2014 г., Санкт-Петербург. - СПб., 2014. – С. 62-64. (0,375 печ.л.)
81. Роль полиморфных вариантов генов металлопротеиназ на хромосоме 11 в развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в Республике Башкортостан / Э.Х. Шаймарданова, А.Х. Нургалиева, Д.Д. Надыршина, Я.В. Валова, А.А. Гизатуллина, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина** [и др.] // Молекулярная диагностика-2014: сборник материалов конференции. – М., 2014. - С. 249-250. (0,25 печ.л.)

82. Association of the MMPs genes single nucleotide polymorphisms with gastric and duodenal ulcer in Volga-Ural region of Russia / E. Shaymardanova, A. Nurgalieva, L. Gabbasova, **O. Kuramshina** [et al.] // European human genetics conference. - Glasgow, Scotland, United Kingdom, 2015. – P. 343-344. **(0,25 печ.л.)**
83. The role of the cytokine genes polymorphisms in peptic ulcer disease predisposition in Volga-Ural region of Russian Federation / A. Nurgalieva, E. Shaymardanova, D. Nadyrshina, Y. Valova, A. Gizatullina, L. Gabbasova, **O. Kuramshina** [et al.] // European human genetics conference. - Glasgow, Scotland, United Kingdom, 2015. – P. 384-385. **(0,25 печ.л.)**
84. Анализ генов предрасположенности к язвенной болезни в Республике Башкортостан / А.Х. Нурғалиева, Э.Х. Шаймарданова, Д.С. Прокофьева, Л.В.Габбасова, **О.А. Курамшина** [и др.] // Сборник материалов VII Съезда Российского общества медицинских генетиков, 19-23 мая 2015 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2015. - С. 56-57. **(0,25 печ.л.)**
85. Анализ полиморфного варианта IL 10-627C>A в выборках больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, Ю.А. Кофанова // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – Вып. II (VIII). – С. 58. **(0,125 печ.л.)**
86. Ассоциации полиморфных вариантов генов интерлейкинов и матриксных металлопротеиназ с язвенной болезнью в Республике Башкортостан / А.Х. Нурғалиева, Э.Х. Шаймарданова, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина** [и др.] // Трансляционная биомедицина: современные методы междисциплинарных исследований в аспекте внедрения в практическую медицину: сборник тезисов Международной научной конференции Научного Парка СПбГУ. – СПб., 2015. **(0,125 печ.л.)**
87. Ген интерлейкина 10 при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (тезисы) / Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, Э.К. Хуснутдинова [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – Вып. II (VIII). – С. 59. **(0,125 печ.л.)**
88. Крюкова, А.Я. Морфологические компоненты больных неосложненной язвенной болезнью / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – Вып. II (VIII). – С. 65. **(0,125 печ.л.)**
89. **Курамшина, О.А.** Гормональный, иммунный статус во взаимосвязи с психологическими характеристиками у больных с язвенной болезнью / **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова // Психосоматическая медицина – 2015: труды X Юбилейного Международного Конгресса, 21-22 мая 2015 г., Москва. – М., 2015. - С. 66-68. **(0,375 печ.л.)**
90. Методические подходы к изучению влияния окружающей среды, психосоциальных риск-факторов на формирование язвенной болезни / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина** [и др.] // Психосоматическая медицина – 2015: труды X Юбилейного Международного Конгресса, 21-22 мая 2015 г., Москва. – М., 2015. - С. 63-65. **(0,375 печ.л.)**
91. Опыт использования минеральных вод в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, Л. С. Тувалева [и др.] // Расширяя границы: сборник тезисов 41-й Научной сессии ЦНИИГ, 5–6 марта 2015 г., Москва. – М., 2015. - С. 14. **(0,125 печ.л.)**
92. Оценка лечения, профилактики язвенной болезни препаратом Эпигам / А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина** [и др.] // Расширяя границы : сборник тезисов 41-й Научной сессии ЦНИИГ, 5–6 марта 2015 г., Москва. – М., 2015. - С. 13. **(0,125 печ.л.)**
93. Психологические образовательные программы для пациентов с осложненным течением язвенной болезни / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Ю.А. Кофанова, Л.В. Габбасова // Психосоматическая медицина – 2015: труды X Юбилейного Международного Конгресса, 21-22 мая 2015 г., Москва. – М., 2015. - С. 60-63. **(0,375 печ.л.)**

94. Роль факторов риска в этиопатогенезе язвенной болезни / **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, Ю.А. Кофанова, А.Я. Крюкова // Расширяя границы: сборник тезисов 41-й Научной сессии ЦНИИГ, 5–6 марта 2015 г., Москва. – М., 2015. - С. 14-15. **(0,25 печ.л.)**
95. Язвенная болезнь у лиц молодого возраста в зависимости от наследственной предрасположенности / А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, Ю.А. Кофанова // Расширяя границы: сборник тезисов 41-й Научной сессии ЦНИИГ, 5–6 марта 2015 г., Москва. – М., 2015. – С. 14. **(0,125 печ.л.)**
96. Язвенная болезнь, стандарты в лечении / А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина** [и др.] // Расширяя границы: сборник тезисов 41-й Научной сессии ЦНИИГ, 5–6 марта 2015 г., Москва. – М., 2015. - С. 13. **(0,125 печ.л.)**
97. Взаимосвязь факторов риска в развитии гастродуоденальной патологии у обучающейся молодежи и способ их коррекции / **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, Л.Г. Шуваева, А.Я. Крюкова // Психосоматическая медицина – 2016: труды XI Международного Конгресса, 2-3 июня 2016 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2016. - С. 30-35. **(0,625 печ.л.)**
98. Габбасова, Л.В. Влияние наследственной предрасположенности на формирование язвенной болезни / Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова // Терапия. Соблюдая и развивая традиции Российской медицины: материалы научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвящ. 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта Н.А. Виноградова. - Казань, 2016. - С. 38. **(0,125 печ.л.)**
99. Крюкова, А.Я. Психосоматические расстройства. Актуальная медицинская проблема в гастроэнтерологии / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина** // Психосоматическая медицина – 2016: труды XI Международного Конгресса, 2-3 июня 2016 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2016. - С. 24-26. **(0,25 печ.л.)**
100. **Курамшина, О.А.** Гормональный и цитокиновый статус у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Я. Крюкова // Терапия. Соблюдая и развивая традиции Российской медицины: материалы научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвящ. 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта Н.А. Виноградова. - Казань, 2016. - С. 45-46. **(0,25 печ.л.)**
101. Особенности клинико-функциональных характеристик наследственных язв / Л.В. Габбасова, **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова, А.Ш. Нафикова // Терапия. Соблюдая и развивая традиции Российской медицины: материалы научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвящ. 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта Н.А. Виноградова. - Казань, 2016. - С. 39. **(0,125 печ.л.)**
102. Особенности патогенетических механизмов формирования психосоматических расстройств при язвенной болезни / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Л.Г. Шуваева [и др.] // Психосоматическая медицина – 2016: труды XI Международного Конгресса, 2-3 июня 2016 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2016. - С. 26-30. **(0,625 печ.л.)**
103. Психологические компоненты, их взаимосвязи у пациента с язвенной болезнью / Л.В. Габбасова, А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Л.Г. Шуваева // Психосоматическая медицина – 2016: труды XI Международного Конгресса, 2-3 июня 2016 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2016. - С. 14. **(0,125 печ.л.)**
104. Шуваева, Л.Г. Проблема язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с сочетанием эрозивных изменений гастродуоденальной зоны при патологии кишечника / Л.Г. Шуваева, Л.С. Тувалева, **О.А. Курамшина** // Терапия. Соблюдая и развивая традиции Российской медицины: материалы научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвящ. 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта Н.А. Виноградова. - Казань, 2016. - С. 64-65. **(0,25 печ.л.)**

Методические рекомендации:

105. Методические подходы к проведению образовательных программ для больных, стра-

дающих хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в амбулаторно-поликлинических условиях: методическое руководство для врачей / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Л.С. Тувалева, Л.В. Габбасова, Ю.А. Кофанова –Уфа: ГУЗ БЦМП МЗ РБ, 2010. – 75 с. **(0,87 печ.л.)**

106. Качество жизни - критерий оценки эффективности диспансеризации больных язвенной болезнью: методические рекомендации / А.Я. Крюкова, А.Ш. Нафикова, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2013. – 35 с. **(0,54 печ.л.)**

107. Состояние заболеваемости язвенной болезнью в Республике Башкортостан: методические рекомендации для врачей–терапевтов / **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова [и др.]. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2014. – 35 с. **(0,73 печ.л.)**

108. Патогенетический подход к диагностике, лечению, профилактике язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста: методические рекомендации для врачей-терапевтов / **О.А. Курамшина**, А.Я. Крюкова, Л.В. Габбасова, Ю.А. Кофанова. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2015.–52с.**(0,81 печ.л.)**

Монографии:

109. Очерки психосоматических расстройств при язвенной болезни и артериальной гипертензии / А.Я. Крюкова, **О.А. Курамшина**, Ю.А. Кофанова, Л.В. Габбасова. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2015. – 103 с. **(1,81 печ.л.)**

110. Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста: монография / В.А. Максимов, **О.А. Курамшина**, Л.В. Габбасова, А.Я. Крюкова. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2015. – 56 с. **(0,87 печ.л.)**

Список сокращений:

АКТГ – адренокортикотропный гормон	РВНС – расстройство вегетативной нервной системы
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс	РТ – реактивная тревожность
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	СОЖ – слизистая оболочка желудка
ДПК – двенадцатиперстная кишка	ТТГ – тиреотропный гормон
ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения	ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	ЯБ – язвенная болезнь
ИФА – иммуноферментный анализ	ЯБЖ – язвенная болезнь желудка
ЛТ – личностная тревожность	ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
НО – наследственная обусловленность	90%CI – confidence interval (доверительный интервал)
НИП – нормированный интенсивный показатель	<i>H. pylori</i> – <i>Helicobacter pylori</i>
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции	IL – интерлейкин
ПЦР – полимеразная цепная реакция	OR – odd ratio (соотношение шансов)
РБ – Республика Башкортостан	TNF α – фактор некроза опухоли альфа
VNTR – variable number of tandem repeats (полиморфизм ДНК, обусловленный варьирующим числом tandemных поворотов генов)	