

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Щанова

Наталья Олеговна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ  
ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЯЗВ  
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
МОДИФИЦИРОВАННЫХ СХЕМ ЭРАДИКАЦИИ ИНФЕКЦИИ  
HELICOBACTER PYLORI**

14.01.04 — Внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель —

кандидат мед. наук, доцент

**ПРОХОРОВА Людмила Васильевна**

Екатеринбург—2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>14</b>
1.1. Особенности течения язв гастродуоденальной зоны на современном этапе.....	14
1.2. Механизмы ульцерогенеза.....	17
1.3. Современные проблемы эрадикационной терапии инфекции <i>H. pylori</i> .....	20
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>27</b>
2.1. Организация I этапа исследования .....	31
2.2. Организация II этапа исследования.....	32
2.3. Организация III этапа исследования .....	35
2.4. Методы исследования.....	36
2.5. Статистическая обработка полученных данных .....	40
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>41</b>
3.1. Клинико-морфологические особенности тяжелых форм <i>H. pylori</i> -ассоциированных гастродуоденальных язв у коморбидных пациентов .....	41
3.1.1. Клинико-морфологические особенности тяжелых форм <i>H. pylori</i> -ассоциированных гастродуоденальных язв у коморбидных пациентов, страдающих хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и систематически использующих нестероидные противовоспалительные препараты .....	41
3.1.2. Клинико-морфологические особенности тяжелых форм <i>H. pylori</i> -ассоциированных гастродуоденальных язв у коморбидных пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа .....	50

3.1.3. Клинико-морфологические особенности тяжелых форм Н. рylogi-ассоциированных гастродуоденальных язв у коморбидных пациентов, страдающих артериальной гипертензией .....	58
3.2. Динамика клинико-морфологических характеристик гастродуоденальных язв при применении модифицированных последовательной и стандартной тройной схем эрадикации .....	65
3.3. Сравнительный анализ эффективности модифицированных последовательной и стандартной тройной терапии у коморбидных пациентов с тяжелыми формами язв гастродуоденальной зоны .....	89
3.3.1. Сравнительный анализ эффективности модифицированных последовательной и стандартной тройной терапии у коморбидных пациентов, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и систематически использующих нестероидные противовоспалительные препараты, с тяжелыми формами язв гастродуоденальной зоны .....	89
3.3.2. Сравнительный анализ эффективности модифицированных последовательной и стандартной тройной терапии у коморбидных пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, с тяжелыми формами язв гастродуоденальной зоны.....	100
3.3.3. Сравнительный анализ эффективности модифицированных последовательной и стандартной тройной терапии у коморбидных пациентов, страдающих артериальной гипертензией, с тяжелыми формами язв гастродуоденальной зоны .....	111
<b>Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>123</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>143</b>

<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>144</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>146</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>147</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Особенностью течения язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) на современном этапе является высокая частота сочетания данной нозологии с различной соматической патологией, прежде всего, сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, требующими систематического приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [16; 28; 29; 69].

Демографические характеристики современного общества (рост продолжительности жизни, увеличение степени коморбидной патологии у населения) определяют формирование дополнительных условий для эрозивно-язвенного поражения у лиц, инфицированных *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [42; 89; 106; 107]. Коморбидная патология характеризуется взаимоотягощающим влиянием сочетающихся заболеваний на клинические проявления, степень тяжести течения, развитие осложнений, что, в свою очередь, определяет высокую социально-экономическую значимость данной проблемы.

Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны в настоящее время имеют сложный этиопатогенез. Ведущим этиологическим фактором в большинстве случаев выступает хроническая инфекция *H. pylori* с развитием *H. pylori*-ассоциированного гастрита [3-5; 10; 70; 142]. В то же время, широкое применение так называемых ulcerогенных лекарственных препаратов (НПВП, антитромбоцитарных препаратов) вносит существенный вклад в формирование тяжелых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК (СОЖ и СО ДПК) с развитием осложнений [28; 39; 40].

В современной литературе широко обсуждается вопрос о взаимосвязи *H. pylori* с рядом других экстрагастродуоденальных заболеваний. В этиопатогенезе атеросклероза рассматривается сочетание липидной и воспалительной концепций.

Активно изучается влияние CagA-положительных штаммов *H. pylori* на атерогенез в контексте усугубления воспаления в атеросклеротической бляшке. Имеются отдельные исследования, свидетельствующие о том, что поражение сосудистой стенки, эндотелиальная дисфункция и нарушение микроциркуляции при ряде патологических состояний могут являться дополнительными факторами риска ulcerогенеза гастродуоденальной зоны [16; 17; 118]. Ряд исследователей отмечает высокий уровень инфицирования *H. pylori* у больных сахарным диабетом первого и второго типов [77; 110].

Вместе с тем, несмотря на то, что в настоящее время достигнуты определенные успехи в изучении данных процессов, практически неизученным остается вопрос о причинно-следственном характере имеющихся взаимосвязей.

Практически отсутствуют данные, касающиеся особенностей морфологических характеристик слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны у коморбидных пациентов, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, нуждающихся в систематическом приеме НПВП, сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ), с тяжелым и осложненным течением язвенных поражений желудка и ДПК.

Эрадикация инфекции *H. pylori* является обязательным условием лечения *H. pylori*-ассоциированных язв. Эффективность используемых схем эрадикационной терапии на протяжении последних 25-ти лет постепенно снижается, что обуславливает необходимость поиска новых и оптимизации существующих схем [26; 29; 155-157]. С целью повышения эффективности эрадикации и предотвращения развития резистентности используется увеличение продолжительности терапии до 10–14 дней, увеличение дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП) в 2 раза, включение в схему терапии препарата висмута трикалия дицитрата (ВТД), пробиотиков, использование оригинальных препаратов, повышение приверженности пациентов лечению. Данные меры имеют позитивные, но нестойкие результаты [29; 157].

Применение предлагаемых новых или усовершенствованных известных схем эрадикации носит часто локальный характер, что не позволяет экстраполировать

результаты лечения на контингент больных в других регионах мира. Внедрение новых схем эрадикации диктует необходимость оценки их эффективности в конкретной популяции пациентов.

Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) в 2013 году, в силу практически полного отсутствия сведений об эффективности последовательной схемы эрадикации инфекции *H. pylori* на территории Российской Федерации, для подтверждения целесообразности использования предложенной Маастрихтским соглашением IV (2010 год) схемы, рекомендовано проведение собственных национальных исследований по оценке ее эффективности у российских пациентов [54; 156].

В литературе недостаточно сведений об эффективности используемых схем эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентов с сочетанной патологией. В связи с наличием у коморбидных больных корригируемых и не корригируемых факторов ulcerogenesis, особенно актуальным становится поиск путей максимально полного устранения факторов, поддающихся медикаментозной коррекции.

Учитывая вышеизложенное, было принято решение о проведении исследования по оценке эффективности последовательного режима эрадикации (дополненного с целью предотвращения развития резистентности *H. pylori* к компонентам схемы препаратом ВТД) у коморбидных пациентов с тяжелым течением *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных язв, страдающих также дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и использующих в систематическом режиме НПВП, сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией.

### **Цель исследования**

Выявить клинико-морфологические особенности течения тяжелых и осложненных форм язв гастродуоденальной зоны, оценить влияние сочетанной патологии на их течение и провести сравнительный анализ эффективности различных схем эрадикации инфекции *H. pylori* у коморбидных пациентов.

## **Задачи исследования**

1. Оценить влияние коморбидной патологии и используемых в лечении НПВП у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, страдающих сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией на степень выраженности клинических проявлений тяжелых форм *H. pylori*-ассоциированных язв желудка и ДПК, гастритических изменений СОЖ.

2. Выявить особенности клинического течения и морфологических характеристик состояния СОЖ у больных с тяжелым течением язв желудка и ДПК и провести сравнительный анализ эффективности двух схем эрадикационной терапии: последовательной и стандартной тройной, модифицированных включением препарата ВТД, у пациентов с тяжелыми язвами гастродуоденальной зоны.

3. Оценить эффективность эрадикации у коморбидных пациентов в сравнении с пациентами, не имевшими сопутствующей патологии, а также провести сравнительный анализ эффективности двух изучаемых режимов эрадикации в каждой из трех подгрупп пациентов с различными вариантами сопутствующей патологии: пациенты, страдающие дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и использующие в систематическом приеме НПВП, пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа и пациенты, страдающие артериальной гипертензией.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Коморбидная патология в сочетании с инфекцией *H. pylori* и лекарственным воздействием (прием НПВП) усугубляет тяжесть течения язвенных поражений СОЖ и СО ДПК и сопровождается выраженными морфологическими нарушениями СОЖ.

2. Тяжелые формы гастродуоденальных язв развиваются на фоне распространенного высокоактивного *H. pylori*-ассоциированного гастрита,



обусловленного контаминацией высокопатогенными CagA- и VacA s1-положительными штаммами бактерии. У пациентов с тяжелыми и осложненными язвами желудка и ДПК последовательная модифицированная схема эрадикации инфекции *H. pylori* продемонстрировала более высокую эффективность в сравнении с результатами применения стандартной тройной модифицированной терапии.

3. Анализ эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* у больных с тяжелыми гастродуоденальными язвами продемонстрировал лучшие результаты лечения у лиц, не имеющих сопутствующей патологии в сравнении с лицами, получавшими НПВП, страдающими сахарным диабетом 2 типа. У пациентов, страдающих артериальной гипертензией, и у лиц без наличия сопутствующей патологии не выявлено достоверных отличий в достижении деконтаминации. Применение последовательного модифицированного режима эрадикации у коморбидных пациентов, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и использующих в систематическом режиме НПВП, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, обеспечило более высокий уровень эрадикации инфекта и более значимую динамику показателей активности и хронического воспаления в СОЖ в сравнении с результатами применения стандартной тройной модифицированной схемы.

### **Научная новизна**

Впервые проведена оценка морфологических характеристик СО гастродуоденальной зоны у коморбидных пациентов, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и нуждающихся в систематическом приеме НПВП, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, с тяжелым и осложненным течением язвенных поражений желудка и ДПК.

Констатировано наличие высокоактивного *H. pylori*-ассоциированного пангастрита во всех случаях тяжелого течения гастродуоденальных язв.

Впервые доказано, что в Уральском регионе тяжелое течение язв гастродуоденальной зоны у коморбидных пациентов практически в 100% случаев ассоциировано с инфицированием СОЖ *CagA*- и *VacA s1*-позитивными штаммами бактерии *H. pylori*.

У коморбидных больных с тяжелыми и осложненными язвами желудка и ДПК разных возрастных групп выявлены ультраструктурные изменения СОЖ и СО ДПК, в том числе расстройства регенерации и микроциркуляции.

Впервые в Уральском регионе у коморбидных пациентов, страдающих хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и использующих в систематическом режиме НПВП, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, с тяжелым и осложненным течением гастродуоденальных язв апробирована последовательная модифицированная схема эрадикации инфекции *H. pylori*. Доказаны высокая эффективность и безопасность изученной схемы.

Установлено длительное (в течение трехлетнего периода) существование постэрадикационного гастрита у больных с тяжелым течением *H. pylori*-ассоциированных язвенных поражений гастродуоденальной зоны при успешной эрадикации инфекции.

### **Практическая значимость**

Доказана высокая эффективность и безопасность применения последовательной модифицированной схемы эрадикации инфекции *H. pylori* у коморбидных больных, страдающих хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и нуждающихся в систематическом приеме НПВП, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, с тяжелым течением гастродуоденальных язв, что позволяет рекомендовать ее в составе терапии осложненных форм язвенных поражений СОЖ и СО ДПК у данной категории пациентов.

Последовательный модифицированный режим эрадикации обеспечивает высокую приверженность пациентов лечению в связи с более простым режимом приема препаратов (меньшее количество лекарственных препаратов для одномоментного приема у коморбидных пациентов).

Продемонстрировано длительное существование постэрадикационного гастрита при успешной элиминации инфекта у пациентов исследуемой группы, что диктует необходимость проведения повторных курсов противовоспалительной терапии с использованием препарата ВТД и ИПП в рамках диспансерного наблюдения за пациентами с гастродуоденальными язвами в стадии стойкой ремиссии.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были представлены в качестве докладов: «Морфо-функциональные (ультраструктурные) характеристики гастродуоденальной слизистой оболочки и эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у пациентов с тяжелым течением язвенной болезни желудка и ДПК» на Девятнадцатой Российской Гастроэнтерологической Неделе (30 сентября 2013г., г. Москва); «Иммунологические характеристики инфекции *H. pylori* и эффективность эрадикационной терапии у пациентов с тяжелым и осложненным течением язвенной болезни гастродуоденальной зоны» на 15-ом международном Славяно-Балтийском научном форуме "Санкт-Петербург - Гастро-2014" (19 мая 2014г., г. Санкт-Петербург); «Сравнительная характеристика осложненных *H.p.*-ассоциированных язв желудка и ДПК и эффективность последовательной схемы эрадикации» на Двадцатой Российской Гастроэнтерологической Неделе, октябрь 2014г., г. Москва; «The results of using sequential therapy in *H. pylori* eradication» 22nd UEG Week Vienna, октябрь 2014г.; «Ультраструктурные изменения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни» на XXVI Российской конференции по электронной микроскопии, май 2016г., г. Зеленоград; «Оптимизация лечения пациентов с

осложненными формами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*» на конференции, посвященной 20-летию Центра диагностики и лечения язвенной болезни, ноябрь 2016г., г. Екатеринбург; «ГЭРБ и эрозивно-язвенные поражения желудка – новый подход к цитопротекции» на I Евразийском форуме по эндоскопии и гастроэнтерологии «УралЭндо 2017», 17 августа 2017г., г. Екатеринбург; «Инфекция *Helicobacter pylori* в свете последних европейских консенсусов» на конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии», 28 ноября 2017г., г. Екатеринбург.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 7 опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации научных результатов диссертаций.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России, а также в работе отделений стационара и поликлинической службы МО «Новая больница», терапевтической службы МАУ ГКБ № 14.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 165 страниц компьютерного текста и состоит из введения, четырех глав, включая заключение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа

иллюстрирована 28 таблицами, 41 рисунком. Список литературы содержит 184 публикации, из них 116 отечественных авторов и 68 — зарубежных.

## Глава 1.

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Особенности течения язв гастродуоденальной зоны у пациентов с коморбидной патологией на современном этапе

В настоящее время значимость инфекции *H. pylori* для человечества определяется ее главенствующей ролью в развитии таких заболеваний, как ЯБЖ и ЯБ ДПК, а также участием инфекта в формировании предраковых состояний и изменений в СОЖ (хронический мультифокальный атрофический *H. pylori*-ассоциированный гастрит), опухолевых заболеваний желудка (MALT-лимфома, рак желудка) и ряда экстрагастродуоденальных патологий [20; 24; 25; 27; 29; 32; 69; 157].

Согласно данным литературы, наличие *H. pylori*-инфекции является самостоятельным этиологическим фактором развития эрозивно-язвенного поражения желудка и ДПК, в частности, у 80% пациентов с ЯБЖ и у 100% больных ЯБ ДПК выявляется инфекция *H. pylori* [69]. Современные международные рекомендации по лечению инфекции *H. pylori* (Маастрихтский консенсус III, IV, V) в качестве абсолютных показаний для эрадикации инфекции указывают *H. pylori*-ассоциированные варианты ЯБЖ и ЯБ ДПК. Инфекция *H. pylori* и прием НПВП – основные и независимые этиологические факторы развития пептической язвы и кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [23; 35; 155-157].

В мире отсутствует отчетливая тенденция к выраженному повышению частоты выявления неосложненных форм ЯБЖ и ЯБ ДПК. В то же время, отмечается умеренный рост числа случаев осложненного течения гастродуоденальных язв. По данным литературы желудочно-кишечные кровотечения отмечаются у 15-20% пациентов, страдающих ЯБЖ и ЯБ ДПК (смертность составляет 7,5%) [14; 15; 18; 23; 28; 37; 38; 69; 121]. Согласно, материалам хирургических стационаров г. Екатеринбурга, в 2012 г. было

зафиксировано 524 случая желудочно-кишечных язвенных кровотечений (из них со смертельным исходом 22), в 2013 г.— 565 (из них со смертельным исходом 24), в 2014 г.— 462 (из них со смертельным исходом 22), в 2015 г. – 510 (из них со смертельным исходом 16), в 2016 г. – 464 (из них со смертельным исходом 19), в 2017 г. – 515 (из них со смертельным исходом 23).

Современные тенденции заболеваемости населения мира характеризуются увеличением числа пациентов с разнообразной сочетанной патологией и ростом случаев наличия у одного больного трех и более хронических заболеваний. Особенно отчетливо указанные тенденции прослеживаются у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом 2 типа, заболеваниями опорно-двигательного аппарата, что обусловлено общим старением населения, а также увеличением числа лиц среднего возраста, страдающих указанными заболеваниями. Коморбидность обуславливает необходимость длительного комбинированного медикаментозного лечения, что, в свою очередь, ведет к увеличению числа больных, постоянно принимающих несколько лекарственных препаратов одновременно. Увеличивается и число пациентов, которым необходимо проведение терапии НПВП [22; 34; 36; 46; 50; 61; 81; 105; 106; 108; 111; 145; 179].

Сочетание этиологических факторов ulcerogenezа гастродуоденальной зоны обуславливает возникновение и более тяжелое течение язв (с развитием крупных/гигантских, множественных язвенных дефектов, осложняющихся кровотечениями и перфорациями) [75; 127; 135; 174].

Исследования, проведенные в 2013-2015 годах, свидетельствуют, что применение НПВП повышает риск тяжелых желудочно-кишечных кровотечений в 4-8 раз, перфораций язв в 6 раз [11; 23; 28; 36-41; 87; 90; 95].

Сочетание инфицирования СОЖ *H. pylori* и воздействие НПВП на СО гастродуоденальной зоны увеличивает риск развития желудочно-кишечных кровотечений в 6,13 раза. Взаимное влияние бактерии и НПВП на СОЖ и СО ДПК не объясняется обычным синергизмом двух факторов. Эффект сочетанного воздействия микроорганизма и лекарственных препаратов на СО желудочно-

кишечного тракта зависит от многих факторов (вирулентность штамма бактерии, степень и стадия гастрита, уровень желудочной секреции, выраженность противовоспалительного действия и степень ульцерогенности лекарственного препарата) [23; 28; 35; 39; 40].

При необходимости приема НПВП наличие язвенной болезни (ЯБ) в анамнезе увеличивает риск развития НПВП-гастроэнтеропатий в 4 раза. Сочетание нескольких факторов (ЯБ в анамнезе, пожилой возраст пациента, наличие сердечно-сосудистой патологии и прием НПВП) повышает риск развития эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальных СО в 17 раз [29; 172].

Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны могут развиваться при применении даже небольших доз ацетилсалициловой кислоты. Риск формирования повреждений отмечается уже с 30-го по 50-й день приема лекарственных препаратов.

У большинства пациентов НПВП-поражение гастродуоденальной зоны развивается в течение трех месяцев от начала приема лекарств [28; 35; 127; 158; 166].

Эффективная эрадикация *H. pylori* ведет к значительному снижению риска НПВП-индуцированных гастроэнтеропатий только в том случае, если она была проведена до начала длительного назначения данных препаратов [7; 20; 23; 37; 157].

В случае выявления эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны или развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема НПВП и/или низких доз аспирина показано обследование на наличие инфекции *H. pylori* и при положительном результате – проведение эрадикационной терапии [7; 20; 28; 37; 129; 155-157].

Для профилактики развития НПВП-гастропатий пациентам, продолжающим прием НПВП в постоянном режиме, показано проведение длительной поддерживающей терапии ИПП [7; 20; 28; 39].



В литературе активно изучается роль инфекции *H. pylori* в развитии ряда сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.

Имеются данные, свидетельствующие о влиянии CagA-положительных штаммов *H. pylori* на процесс атерогенеза, усилении воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке. Кроме того, не исключено, что ремоделирование сосудистой стенки с развитием атеросклероза и эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и нарушения ауторегуляции резистивных сосудов, обусловленных влиянием CagA-положительных штаммов *H. pylori* у пациентов с артериальной гипертензией, могут создавать дополнительные факторы риска прогрессирования ulcerогенеза гастродуоденальной зоны в условиях ишемии тканей стенки желудка и ДПК с нарушениями в микроциркуляторном русле [6; 16; 17; 34; 108; 116; 120].

Сочетание ЯБ гастродуоденальной зоны, ишемической болезни сердца (по данным литературы – до 52%), а также цереброваскулярной болезни ведет к взаимному отягощению течения заболеваний [16; 22; 34]. Причинно-следственный характер данных взаимосвязей полностью не доказан и продолжает исследоваться [6; 16; 17; 20; 97; 157].

Многими исследователями отмечается высокий уровень инфицирования *H. pylori* у больных сахарным диабетом первого и второго типов, но исследования в этой области также продолжаются [69; 77; 110]. Можно предположить взаимное влияние сахарного диабета и язвенной болезни как двух нозологий, имеющих в своем патогенезе прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

Эрадикация бактерии *H. pylori* является на сегодняшний день обязательным компонентом терапии больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями [1; 7; 18; 20; 23-29; 32; 37; 48; 69; 88; 122; 155-157].

## **1.2. Механизмы ulcerогенеза**

Способность *H. pylori* к персистенции в СОЖ и СО ДПК определяется рядом ее генетически детерминированных факторов: факторов колонизации,

позволяющих микроорганизму существовать на слизистых оболочках, и факторов вирулентности, нарушающих физиологические процессы в желудке и ДПК.

Важными факторами колонизации являются подвижность бактерии, что связано с наличием жгутиков, при помощи которых происходит ее ввинчивание в слой пристеночной слизи, адгезивных молекул, что позволяет прикрепляться к эпителиоцитам, наличием протеазы, липазы и муциназы, уменьшающих вязкость слоя слизи [3-5; 32; 69; 104].

Фактором вирулентности микроорганизма является наличие фермента уреазы, вызывающей гидролиз мочевины до аммиака и диоксида углерода, что в свою очередь, способствует поддержанию локального комфортного для бактерии уровня pH [3-5; 32; 69]. Важнейшим фактором является и способность *H. pylori* к адгезии, что реализуется за счет взаимодействия специфических факторов адгезии бактерии с рецепторами на поверхности клеток СО (BadA/B, OipA, SabA) [3-5; 32; 69; 104]. Многие штаммы *H. pylori* имеют в составе своей хромосомы «островок патогенности», гены которого кодируют синтез ряда цитотоксинов. Данные белки входят в состав секреторной системы IV типа, с помощью которой факторы патогенности бактерии, в том числе, цитотоксин CagA, проникают в цитоплазму эпителиоцитов, где происходит их взаимодействие с сигнальными молекулами. Это приводит к продукции провоспалительных цитокинов и инфильтрации СО нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами, плазматическими клетками, которые, в свою очередь, повреждают клетки СО посредством выделения свободных радикалов, экспрессии ряда провоспалительных цитокинов, антител [4; 69; 109].

Цитотоксин CagA участвует в ремоделировании тканей, процессе деградации базальной мембраны клеток СО и межклеточного матрикса [104]. Цитотоксин VacA (наиболее токсичный его тип – s1m1) вызывает вакуолизацию эпителиальных клеток, формирует каналы в их мембране, разрушает цитоскелет, нарушает эндосомальную и лизосомальную активность клеток, активизирует процессы апоптоза, способствует развитию атрофии [4; 32; 69; 104].

Важной особенностью патогенеза инфекции *H. pylori* является супрессия клеточного и гуморального иммунитета организма-хозяина. Эпителиальные клетки

СОЖ обладают толл-подобными рецепторами, но липополисахариды клеточной стенки микроорганизма обладают низкой аффинностью к ним. Кроме того, *H. pylori* обладает несколькими механизмами угнетения пролиферации Т-хелперов, ингибирует синтез оксида азота макрофагами собственной пластинки СОЖ, что ведет к их апоптозу. Бактерия обладает также свойством молекулярной мимикрии [32; 69; 113].

Повреждение и гибель клеток СО гастродуоденальной зоны, формирование эрозивно-язвенных повреждений, а также развитие процессов атрофии, метаплазии, дисплазии и неоплазии СО происходит в результате токсического действия ферментов и цитотоксинов бактерии, стимуляции хронического воспалительного процесса, воздействия аммиака на эндокриноциты СОЖ (снижение секреции соматостатина и повышение секреции гастрина, что ведет к увеличению продукции соляной кислоты) [4; 5; 32; 69; 109; 112; 123; 153].

Таким образом, патологические процессы, происходящие при язвенной болезни в СОЖ и СО ДПК, связаны с развитием воспалительной реакции и нарушениями физиологической регенерации, прогрессирующими на фоне выделения бактерией *H. pylori* факторов патогенности.

Различные патологические процессы проявляются в органах и тканях дистрофическими и некротическими изменениями. При этом одновременно начинается и репаративная регенерация клеток. Процессы клеточного обновления при репаративной и физиологической регенерации аналогичны, однако репаративная регенерация, инициируемая повреждением ультраструктур клеток воздействием на них различных патогенных агентов, протекает существенно интенсивнее физиологической [47].

Исследования, проведенные в прошлом, подтвердили тот факт, что в основе ulcerogenesis гастродуоденальной зоны лежат также метаболические и сосудистые расстройства, что, в свою очередь, обуславливает серьезные деструктивные изменения клеточных ультраструктур всех слоев стенки желудка и ДПК [103].

Ультраструктурные повреждения эпителиоцитов (поверхностных и железистых) и эндотелиоцитов микроциркуляторного русла являются признаками деструктивно-дистрофических процессов, протекающих в СОЖ при язвообразовании [3; 4; 113]. Немаловажную роль в прогрессировании гастродуоденальных язв многие исследователи отводят нарушению и регионарного кровотока в стенке желудка и ДПК [103].

Развитие НПВП-гастропатий связано с блокадой фермента циклооксигеназы-1, определяющей синтез простагландинов, обеспечивающих в норме цитопротективный эффект СОЖ, что способствует снижению естественных «факторов защиты» против «факторов агрессии» - соляной кислоты и пепсина желудочного сока. Кроме того, НПВП блокируют NO-синтазу и ферментные системы митохондрий эпителиоцитов, снижают агрегацию тромбоцитов, ухудшают капиллярный кровоток СО и снижают процессы репарации эпителиоцитов [28; 35-37; 78; 82; 145; 179; 178; 182].

Таким образом, сочетание воздействия инфекции *H. pylori* на СО гастродуоденальной зоны, с одной стороны, и формирование значительных сдвигов в системе факторов защиты СО на фоне приема НПВП, наличия сопутствующей патологии, обуславливающей нарушение микроциркуляции СО, с другой стороны, значительно повышает риск тяжелых язвенных поражений желудка и ДПК. Это, в свою очередь, диктует необходимость поиска высокоэффективных схем эрадикации инфекции у коморбидных больных.

### **1.3. Современные проблемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori***

Согласно рекомендациям V Маастрихтского соглашения (2015 г.) и РГА (2016 г.), в качестве стартового лечения инфекции *H. pylori* во всем мире принята стандартная тройная схема эрадикационной терапии: ИПП – кларитромицин – амоксициллин или метронидазол; в качестве альтернативной схемы первой линии, либо в качестве схемы второй линии рекомендуется классическая квадротерапия с препаратами висмута: ИПП – тетрациклин – метронидазол – ВТД, либо

квадротерапия без препарата висмута (сочетанная терапия): ИПП – амоксициллин – кларитромицин – метронидазол; в качестве резервной схемы: ИПП – амоксициллин – левофлоксацин – в течение не менее 10-14 суток [7; 20; 25-27; 29; 69; 79; 97; 143; 155-157]. В последние годы появилось много работ, в которых отмечают неудовлетворенность результатами антигеликобактерного лечения с использованием стандартных схем и обсуждается необходимость поиска альтернативных и усовершенствования известных схем терапии [7; 20; 29; 54; 97; 156; 157; 159-161; 163; 167]. Некоторые авторы, к сожалению, проявляют негативное отношение к стандартной тройной терапии [52].

В литературе широко обсуждается вопрос о росте резистентности *H. pylori* к компонентам схем эрадикационной терапии, в частности к кларитромицину (в некоторых странах Европы — более 20%, в России — в среднем менее 15%) [7; 9; 19-21; 25-27; 29; 62-64; 86; 91; 96; 99; 144; 155-157]. В нашей стране исследования по оценке распространенности антибиотикорезистентности *H. pylori* немногочисленны [9; 19; 21; 86; 91; 96].

Данные об уровне резистентности *H. pylori* к антибиотикам несколько вариабельны в различных регионах России. По данным исследователей г. Смоленска (2015-2016 гг.) уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину и амоксициллину составляет 3,5%, метронидазолу – 10,3%, левофлоксацину – 27,6%, штаммов, резистентных к тетрациклину не выявлено [19].

В г. Санкт-Петербурге (2014 г.) – уровень резистентности к кларитромицину – 25,0%, амоксициллину – 6,3%, метронидазолу – 42,5%, левофлоксацину – 27,1% [91; 96; 99].

В регионах с уровнем резистентности к кларитромицину менее 15% в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендуют схемы, включающие кларитромицин [7; 20; 29; 97; 157].

Эффективность тройной стандартной и четырехкомпонентной классической схем приблизительно одинакова — 85 и 87% соответственно. Недостатком квадротерапии служит сложный для пациентов режим приема препаратов — 4 раза в день [74; 141; 152].

Необходимо использовать все доступные средства для повышения эффективности эрадикации и предотвращения развития резистентности: увеличение продолжительности терапии до 10–14 дней, увеличение дозы ИПП в 2 раза, включение в схему терапии препарата ВТД, пробиотиков, использование оригинальных препаратов, повышение приверженности пациентов лечению [7; 20; 29; 83-85; 97; 98; 131; 157], накопление данных о применении в России альтернативных схем эрадикации, в частности последовательного режима, разработанного в Италии [29; 54; 74; 128; 134; 136; 149; 173].

Преимущество последовательной схемы эрадикации *H. pylori* заключается в том, что прием амоксициллина, предшествующий приему кларитромицина, способствует преодолению резистентности к последнему. Использование амоксициллина на первом этапе лечения обеспечивает снижение степени бактериальной колонизации СОЖ и, вероятно, нарушает синтез белка клеточной стенки *H. pylori*, предупреждая появление в ней мембранных каналов, по которым возможна активная потеря кларитромицина микробной клеткой, что может снизить эффективность элиминации инфекта [69; 73; 74; 183]. Последовательный прием препаратов способствует повышению приверженности пациентов лечению [26; 52; 61; 63].

Мультицентровое исследование с целью сравнительной оценки эффективности 10-дневной терапии с использованием последовательной схемы эрадикации и 14-дневной стандартной тройной терапии было проведено в странах Латинской Америки в 2012 году. Результаты эрадикации — 82,2 и 76,5% соответственно. Это было самым большим исследованием, в котором не выявлены преимущества последовательной схемы эрадикации по сравнению с тройной терапией. В других исследованиях, проведенных в различных странах, получены более высокие результаты: в Израиле — 95,8% по протоколу, в Тайване — 95,1%, в Корее — 92,6% по сравнению с 85% при применении стандартной терапии. В Италии эффективность эрадикации при использовании последовательной схемы как терапии первой линии составила 92,5% по сравнению с 73,7% при проведении стандартной тройной терапии, как терапии второй линии — 95%. В другом

итальянском исследовании уровень эрадикации был равен 90,9%. В Индии при использовании последовательной схемы в лечении пациентов после перфораций язв ДПК эффективность эрадикации составила 87,03% по сравнению с 81,25% при применении тройной стандартной терапии [178].

В мультицентровом исследовании, проведенном в Тайване в 2013 году, показано превосходство 10- и 14-дневной терапии с использованием последовательной схемы над стандартной терапией — 90,7; 87 и 82,3% соответственно. Эффективность эрадикации при применении последовательной схемы в исследовании, выполненном в Италии, составила 92,5%, в Марокко — 84,5%. Кроме того, результаты двух систематических обзоров, посвященных последовательной схеме эрадикации, подтвердили ее преимущество по сравнению со стандартной тройной терапией [162].

По данным исследований, опубликованных в Сборнике материалов 21-й Европейской гастроэнтерологической недели (Берлин, 2013 г.), последовательная схема эрадикации в 10-дневном режиме по эффективности сравнима с 14-дневной тройной терапией — 87–91% (Тайвань) [154], уровень эрадикации при применении последовательной схемы в Италии в пределах 95% [134], в Греции выше 90% [149].

В 2014 году в мире было проведено пять рандомизированных исследований с целью сравнительной оценки эффективности стандартной терапии и последовательной схемы эрадикации. Неоспоримым преимуществом последовательной схемы эрадикации остается принцип индукции как средства преодоления резистентности к кларитромицину, однако китайские исследователи доказали, что это преимущество может быть сведено на нет при наличии двойной резистентности — к кларитромицину и метронидазолу (эффективность эрадикации в этом случае составила не более 55%). У пациентов же, инфицированных только кларитромицинрезистентными штаммами бактерий, эффективность эрадикации при использовании последовательной схемы равнялась 88,8%, тройной стандартной терапии — 43,7%. В Марокко два рандомизированных исследования также показали превосходство последовательной схемы, при использовании которой эффективность эрадикации составила 82,8% по сравнению с 65,9% для

стандартной терапии в одном исследовании, 94,2% по сравнению с 70% для метронидазолсодержащей тройной схемы и 78% для кларитромицинсодержащей тройной схемы в другом. По данным индийских ученых, эффективность эрадикации при применении последовательной схемы 88,2%, стандартной — 79,1% [164].

В 2015 году был проведен метаанализ (36 контролируемых рандомизированных исследования), который также показал большую эффективность последовательной схемы эрадикации по сравнению со стандартной тройной схемой (84,1% против 75,1%) [69, 132].

Курс последовательной терапии составляет 10 суток: на первом этапе (5 дней) назначают ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки в сочетании с амоксициллином (2000 мг/сутки), на втором этапе (следующие 5 дней) продолжают лечение ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки в сочетании с кларитромицином (1000 мг/сутки) и тинидазолом (1000 мг/сутки), либо метронидазолом (1500 мг/сутки) [7; 20; 29; 97; 157].

Последовательная терапия демонстрирует в мире достаточно высокую эффективность, которая мало зависит от резистентности микроорганизма к кларитромицину. В ряде клинических исследований, проведенных в Италии и Испании, в каждое из которых входили более 100 пациентов, получены субоптимальные результаты: при хорошей переносимости терапии уровень эрадикации составил 91–95%. Эти исследования проводили в странах с высоким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину [74; 125; 126; 128; 136; 137; 146; 147; 184].

В исследовании по изучению последовательной схемы, проведенном в Санкт-Петербурге в 2011 году, эффективность эрадикации составила 88% среди пациентов, включенных в исследование, и 91% в группе пациентов, закончивших исследование [100].

Последовательная схема — многообещающий вариант лечения, однако в России необходимо проведение собственных сравнительных исследований, которые позволят уточнить место этой схемы в ряду других схем [45; 54; 101]. С



целью предотвращения роста резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу данная схема может быть дополнена препаратом ВТД [3; 25-27; 29; 33; 49; 157].

Препарат обладает бактерицидным действием на *H. pylori*, блокируя адгезию бактерии к эпителиоцитам, инактивируя ее ферменты, вызывая повреждение мембраны, в том числе кокковых форм микроорганизма. Цитопротективное действие препарата связано с его способностью стимулировать синтез простагландинов в СО гастродуоденальной зоны, что ведет к повышению выработки слизи и бикарбонатов, усиливает локальный кровоток, способствует ангиогенезу, снижает выработку цитокинов клетками воспалительного инфильтрата, нейтрализует свободные радикалы. Кроме того, соли висмута предотвращают разрушение слизи, предохраняя эпидермальный фактор роста от расщепления пепсином, создают защитный слой, под которым происходит созревание грануляционной ткани и реэпителизация язвенного дефекта [3; 4; 32; 44; 49; 109; 157].

По данным литературы после элиминации инфекционного агента из СО гастродуоденальной зоны отмечается снижение активности гастритического процесса (степени нейтрофильной инфильтрации), однако успешная эрадикация инфекции не приводит к одновременному исчезновению хронического воспаления (мононуклеарной инфильтрации) в СОЖ. Сохранение воспалительной реакции в собственной пластинке СОЖ определяется термином «постэрадикационный гастрит». Регресс мононуклеарной инфильтрации в СОЖ происходит более медленно, особенно, у пациентов с атрофическим гастритом [57; 58].

Мононуклеарный инфильтрат в собственной пластинке СОЖ и активируемая им местная цитокиновая реакция с продукцией провоспалительных цитокинов рассматривается как триггерный фактор нарушения клеточной регенерации в СОЖ в виде преобладания патологической пролиферации при недостаточной дифференцировке клеток в рамках каскада Correa [8; 53; 56; 60; 67; 150; 168; 169; 176].

Исследования, проведенные ранее, указывают на тот факт, что в течение около одного года после эрадикации наблюдались исчезновение «неопределенной атрофии» (что связано со снижением плотности воспалительного инфильтрата в СОЖ) и частичный регресс степени выраженности атрофии и кишечной метаплазии СОЖ [57; 171].

В литературе обсуждается вопрос о необходимости терапии постэрадикационного гастрита [3; 4; 10; 43; 44; 57; 58].

Принимая во внимание не только антибактериальный эффект препарата ВТД, но и его цитопротективное и выраженное антиоксидантное действие, одним из возможных вариантов решения проблемы экс-хеликобактерного гастрита может быть назначение данного препарата повторными курсами после завершения эрадикационной терапии [10; 69].

Сохраняющийся воспалительный мононуклеарный инфильтрат собственной пластинки СОЖ, даже в условиях отсутствия *H. pylori*, повышает активность кислотопродуцирующей функции желудка. Вторым возможным вариантом решения проблемы постэрадикационного гастрита может быть пролонгация терапии антисекреторными препаратами [57].

Таким образом, учитывая все вышеизложенное, остается нерешенным следующий аспект проблемы терапии тяжелых и осложненных форм язвенных поражений гастродуоденальной зоны у коморбидных пациентов: оптимизация схем эрадикации, обеспечивающих быстрое заживление язвенных дефектов и максимально эффективную эрадикацию инфекта, с учетом практически полного отсутствия в отечественной литературе сведений по данной проблеме.

## Глава 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа выполнялась на базе ООО «Медицинское объединение «Новая больница», МАУ «Клинико-диагностический центр», ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, патологоанатомического отделения МАУ ГKB № 40, Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в период 2012-2017 гг.

Проведение данного исследования одобрено этическим комитетом при ООО «Медицинское объединение «Новая больница» (протокол № 80 от 29 ноября 2012 г.).

В соответствии с целью и задачами работы была исследована однородная группа из 105 пациентов с тяжелым и осложненным течением язв гастродуоденальной зоны, в 100% случаев ассоциированных с инфекцией *H. pylori* (мужчины – 63 человека, женщины – 42 человека, средний возраст которых составил 53,3 года). Исследования проводились с письменного добровольного согласия пациентов, в соответствии с принятыми этическими нормами.

Все пациенты, включенные в исследование, в силу различных обстоятельств ранее не получали эрадикационной терапии.

Терапия антисекреторными препаратами проводилась в виде 2-3-недельных курсов в периоды обострений или несистемно эпизодически с целью купирования болевого синдрома в эпигастральной области. У 42,9% больных исследуемой группы язвенное поражение гастродуоденальной зоны было выявлено впервые, при этом, из них у трех четвертей при проведении диагностического эндоскопического исследования, помимо язвенных дефектов, выявлялись признаки рубцово-язвенной деформации (РЯД) луковицы ДПК, что свидетельствовало о длительном хроническом малосимптомном течении заболевания.

Общая характеристика группы на момент включения в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика исследуемой группы

Параметр	Всего (n=105)	Женщины (n=42)	Мужчины (n=63)
Возраст	53,3 (16-78)	55,8 (29-78)	51,6 (16-77)
Язвенное поражение ранее	60 (57,1%)	19 (45,2%)	41 (65,1%)
Язвенное поражение впервые	45 (42,9%)	23 (54,8%)	22 (34,9%)
Прием НПВП	32 (30,5%)	11 (26,2%)	21 (33,3%)
Наличие СД	12 (11,4%)	5 (11,9%)	7 (11,1%)
Наличие АГ	30 (28,6%)	14 (33,3%)	16 (25,4%)
Отсутствие сопутствующей патологии	31 (29,5%)	14 (33,3%)	17 (27,0%)
Периодический прием ИПП	33 (31,4%)	15 (35,7%)	18 (28,6%)
Курение	49 (46,7%)	6 (14,3%)	43 (68,3%)

Данные о показателях тяжести течения и осложнениях язв гастродуоденальной зоны у пациентов исследуемой группы на момент включения в исследование представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели тяжести течения и осложнения язв гастродуоденальной зоны

Показатели тяжести течения и осложнения заболевания	Пациенты исследуемой группы, абс. число (%) n=105			
	Прием НПВП, абс. число (%) n=32	Наличие СД, абс. число (%) n=12	Наличие АГ, абс. число (%) n=30	Отсутствие сопутствующей патологии, абс. число (%) n=31
Крупные/гигантские (2,5-3 см) и множественные язвы	9 (8,6)	11 (10,5)	10 (9,5)	15 (14,3)

Продолжение таблицы 2

Язвы, осложненные желудочно-кишечными кровотечениями в ближайшем (2-3 недели) анамнезе, с консервативным гемостазом	21 (20,0)	0 (0,0)	5 (4,8)	7 (6,7)
Язвы, осложненные перфорациями	1 (0,9)	0 (0,0)	2 (1,9)	4 (3,9)
Язвы, осложненные стенозом пилородуоденальной зоны I степени, не требовавшим оперативного лечения	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,8)	3 (2,8)
Длительно не рубцующиеся, часто рецидивирующие язвы	1 (0,9)	1 (0,9)	10 (9,6)	2 (1,9)

Критериями исключения было выявление эндоскопических и морфологических признаков неопластического характера язвенных дефектов СО гастродуоденальной зоны.

Практически все курящие пациенты в период проведения терапии воздерживались от курения.

Всем больным перед включением в исследование проводилось общеклиническое обследование. Оно включало в себя сбор анамнеза, а также объективный осмотр, стандартные общеклинические (общий анализ крови, общий анализ мочи), биохимические исследования (общий белок, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, амилаза, липаза, глюкоза, креатинин, липидный спектр), определение HbA1c крови, исследование микроальбуминурии, электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек (аппарат Logiq P5, США), рентгенологическое исследование пищевода, желудка и ДПК (рентгенологический диагностический комплекс Duo Diagnost, Германия), эхокардиографию (Vivid E90, США).

В соответствии с поставленными задачами разработан дизайн исследования, состоящий из трех этапов, представленный на рисунке 1.

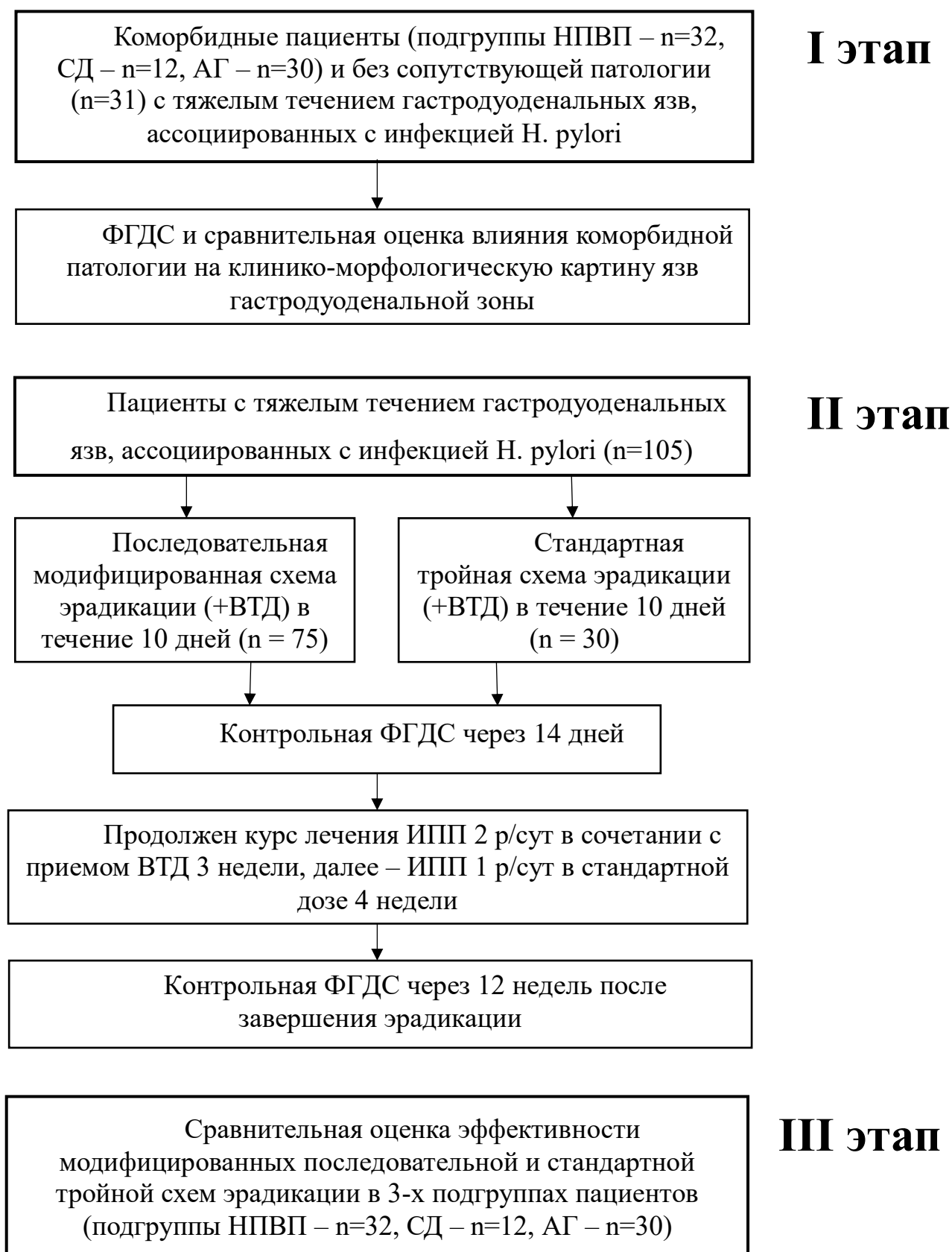


Рисунок 1 – Дизайн исследования

## 2.1. Организация I этапа исследования

На I этапе нашего исследования, в соответствии с задачей 1, было проведено изучение влияния коморбидной патологии на течение гастродуоденальных язв в трех подгруппах пациентов с различной сопутствующей патологией: пациенты, страдающие дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и нуждающиеся в систематическом приеме НПВП, пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа, и пациенты, страдающие артериальной гипертензией.

Из 105 пациентов исследуемой группы у 74 человек (в 70,5% случаев) имела место коморбидная патология: дегенеративно-дистрофические заболевания опорно-двигательного аппарата, требующие систематического приема НПВП, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия.

На момент проведения настоящего исследования указанные заболевания находились в стадии компенсации.

У 32 пациентов из общего числа обследованных больных (105 человек) констатировано наличие указаний на длительное применение ульцерогенных нестероидных противовоспалительных препаратов (неселективных и селективных блокаторов циклооксигеназы (ЦОГ): диклофенак, нимесулид, мелоксикам, целекоксиб). До момента рубцевания язвенных дефектов (первые 14 суток терапии) НПВП отменялись. После проведения лечения пациентам, которые нуждались в продолжении приема препаратов НПВП, в связи с наличием высокой степени риска развития НПВП-ассоциированных гастропатий и осложнений (кровотечений и перфораций), был рекомендован прием ИПП (пантопразола) в дозе 40 мг в сутки в периоды курсового лечения препаратами группы НПВП.

В состав подгруппы пациентов, принимавших НПВП (подгруппа НПВП), вошли 21 (65,6%) мужчина и 11 (34,4%) женщин. Средний возраст пациентов подгруппы НПВП – 57,5 (30 – 77) года.

Из общего числа обследованных лиц (105 человек) в состав подгруппы пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа (подгруппа СД), вошли 7

(58,3%) мужчин и 5 (41,7%) женщин. Средний возраст пациентов подгруппы СД – 64,8 (61 – 78) года.

Все данные пациенты страдали сахарным диабетом 2 типа, регулярно получали пероральные сахароснижающие препараты. Два пациента также получали подкожные инъекции пролонгированного инсулина. У всех больных на момент проведения исследования отмечалось достижение целевого уровня HbA1c крови.

Из всего количества обследованных пациентов (105 человек) в состав подгруппы пациентов, страдающих артериальной гипертензией (подгруппа АГ), вошли 16 (53,3%) мужчин и 14 (46,7%) женщин. Средний возраст пациентов подгруппы АГ – 62,7 (55 – 78) года. Все пациенты получали антигипертензивную терапию, обеспечивающую достижение целевого уровня артериального давления.

Для сравнения из общего числа больных (105 человек), участвующих в исследовании, была сформирована подгруппа (31 пациент) без наличия сопутствующей патологии. В состав данной подгруппы вошли 17 (54,8%) мужчин и 14 (45,2%) женщин. Средний возраст больных составил 50,6 (16 – 78) года.

Ранее терапии ИПП пациенты указанных подгрупп в постоянном режиме не получали, использовали антисекреторные средства в виде курсовых приемов или ситуационно в связи с появлением болевого синдрома в подложечной области.

У всех пациентов исследуемых подгрупп проведена сравнительная оценка клинических проявлений заболевания и морфологических характеристик гастритического процесса СОЖ.

## **2.2. Организация II этапа исследования**

На II этапе работы, в соответствии с поставленной задачей 2, было проведено проспективное рандомизированное исследование по сравнению эффективности 10-дневных модифицированных включением препарата ВТД последовательного и стандартного тройного режимов эрадикации инфекции *H. pylori*.



В исследование были включены 105 пациентов с тяжелым и осложненным течением язв гастродуоденальной зоны, в 100% случаев ассоциированных с инфекцией *H. pylori*.

С целью проведения сравнительного анализа эффективности двух схем эрадикационной терапии из общего числа включенных в исследование пациентов методом случайных чисел сформировали две группы, сопоставимые по полу и возрасту, продолжительности и тяжести течения болезни, в соотношении 5/2: основная группа (75 пациентов) и группа сравнения (30 пациентов).

В лечении пациентов, составивших основную группу (75 человек), использовалась последовательная модифицированная схема эрадикации в течение 10 дней: пантопразол (Контролок<sup>®</sup>, Никомед ГмбХ, Германия) 40 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат (Де-Нол<sup>®</sup>, Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды) 240 мг 2 раза в день; первые 5 дней – амоксициллин (Флемоксин Солютаб<sup>®</sup>, Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды) 1000 мг 2 раза в день, следующие 5 дней – кларитромицин (Клацид<sup>®</sup>, Эбботт С.П.А., Италия) 500 мг 2 раза в день и метронидазол (Метронидазол, Фармстандарт, Россия) 500 мг 3 раза в день.

У пациентов группы сравнения (30 человек) была применена стандартная тройная модифицированная схема эрадикации в течение 10 дней: пантопразол (Контролок<sup>®</sup>, Никомед ГмбХ, Германия) 40 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат (Де-Нол<sup>®</sup>, Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды) 240 мг 2 раза в день, кларитромицин (Клацид<sup>®</sup>, Эбботт С.П.А., Италия) 500 мг 2 раза в день, амоксициллин (Флемоксин Солютаб<sup>®</sup>, Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды) 1000 мг 2 раза в день.

После завершения эрадикационной терапии больные продолжали курс лечения ИПП-пантопразол (Контролок<sup>®</sup>, Никомед ГмбХ, Германия) в дозе 40 мг 2 раза в день в сочетании с приемом препарата ВТД (Де-Нол<sup>®</sup>, Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды) 240 мг 2 раза в день в течение трех недель, далее – терапию ИПП в поддерживающей дозе (пантопразол 40 мг в день) еще в течение четырех недель с полной отменой.

Основную группу составили 50 (66,7%) мужчин и 25 (33,3%) женщин, группу сравнения — 16 (54,5%) мужчин и 14 (45,5%) женщин ( $p>0,05$ ). Средний возраст пациентов в основной группе – 53,3 (16–78) года, в группе сравнения – 53,1 (23–67) года ( $p>0,05$ ). Социальный статус пациентов обеих групп не имел принципиальных различий.

Язвенное поражение желудка диагностировано у 22 (29,3%) больных основной группы и 12 (40,9%) пациентов группы сравнения, язвенное поражение ДПК — у 45 (60,3%) и 15 (50,0%) соответственно, язвенное поражение желудка и ДПК — у 8 (10,4%) и 3 (9,1%) пациентов соответственно ( $p>0,05$ ). Продолжительность заболевания пациентов в основной группе  $3,4\pm 0,3$  года, в группе сравнения  $3,3\pm 0,5$  года ( $p>0,05$ ).

Частота и характер осложнений язв гастродуоденальной зоны у пациентов обеих групп не имели значимых различий ( $p>0,05$ ).

Данные о показателях тяжести течения и осложнениях язв гастродуоденальной зоны у пациентов сравниваемых групп на момент включения в исследование представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели тяжести течения и осложнения язв гастродуоденальной зоны у пациентов сравниваемых групп

Показатели тяжести течения и осложнения заболевания	Пациенты основной группы, абс. число (%) n=75	Пациенты группы сравнения, абс. число (%) n=30
Крупные/гигантские (2,5-3 см) и множественные язвы	32 (42,7%)	13 (43,2%)
Язвы, осложненные желудочно-кишечными кровотечениями в ближайшем (2-3 недели) анамнезе, с консервативным гемостазом	24 (32,0%)	9 (30,0%)
Язвы, осложненные перфорациями	5 (6,7%)	2 (6,7%)
Язвы, осложненные стенозом пилородуоденальной зоны I степени, не требовавшим оперативного лечения	4 (5,3%)	2 (6,7%)

Длительно не рубцующиеся, часто рецидивирующие язвы	10 (13,3%)	4 (13,4%)
---	------------	-----------

Примечание: статистических значимых различий не получено

В связи с характером течения заболевания (тяжелые формы гастродуоденальных язв) контроль рубцевания язвенных дефектов (эндоскопическое исследование) осуществлялся на 14-е сутки лечения.

Контроль эрадикации проводился через 12 недель после завершения эрадикационной терапии с помощью комплекса диагностических технологий: быстрый уреазный тест (БУТ), световая микроскопия биоптатов СОЖ, выявление дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) *H. pylori* в биоптатах СОЖ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени, определение антигена *H. pylori* в кале иммунологическим методом.

Все включенные в исследование пациенты (105 человек) успешно завершили лечение, прошли контрольные точки обследования; полнота отслеживания результатов составила 100%.

### 2.3. Организация III этапа исследования

На III этапе нашего исследования, в соответствии с задачей 3, была проведена оценка эффективности эрадикации у коморбидных пациентов в сравнении с пациентами, не имевшими сопутствующей патологии, а также сравнительный анализ эффективности двух изучаемых режимов эрадикации в каждой из трех подгрупп пациентов с различными вариантами сопутствующей патологии: пациенты, страдающие дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и нуждающиеся в систематическом приеме НПВП, пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа и пациенты, страдающие артериальной гипертензией.

Среди больных подгруппы НПВП последовательная модифицированная схема эрадикации проведена 21 пациенту (14 мужчин – 66,7% и 7 женщин – 33,3%). Средний возраст в подгруппе составил 61,2 (46-77) года. Средний срок приема НПВП (диклофенак, нимесулид, мелоксикам, целекоксиб) – 4,2 года. Стандартная схема эрадикации применена у 11 пациентов (7 мужчин – 63,6% и 4 женщины – 36,4%). Средний возраст – 50,6 (30-64) года. Средний срок приема НПВП – 3,9 года.

Среди больных подгруппы СД последовательная модифицированная схема эрадикации применялась у 7 пациентов (5 мужчин – 71,4% и 2 женщины – 28,6%). Средний возраст в подгруппе составил 64,9 (56-75) года. Продолжительность сахарного диабета 2 типа составляла 4,2 года. Стандартная схема эрадикации проводилась 5 больным (2 мужчины – 40,0% и 3 женщины – 60,0%). Средний возраст – 60,0 (56-62) лет. Продолжительность сахарного диабета 2 типа составляла 4,8 года.

Среди больных подгруппы АГ последовательная модифицированная схема эрадикации проводилась 22 пациентам (16 мужчин – 71,4% и 6 женщин – 28,6%). Средний возраст в подгруппе составил 65,7 (60-78) года. Средняя продолжительность артериальной гипертензии составляла 8,3 года. Стандартная схема эрадикации применялась у 8 пациентов – все женщины (100%) Средний возраст – 60,0 (56-62) лет. Средняя продолжительность артериальной гипертензии составляла 7,8 года.

Среди больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии последовательная модифицированная схема эрадикации применена у 21 пациента (13 мужчин – 61,9% и 8 женщин – 30,1%). Средний возраст – 47,4 (16-78) года. Стандартная схема эрадикации использована у 10 больных (4 мужчины – 40,0% и 6 женщин – 60,0%). Средний возраст – 53,8 (23-67) года.

## **2.4. Методы исследования**

Помимо вышеуказанных, всем пациентам выполнялись нижеперечисленные исследования.

Фиброзофагогастродуоденоскопия (ФГДС) (аппарат Olympus Q150, Япония) с множественной биопсией СОЖ из стандартных зон (по малой и большой кривизне тела и антрального отдела желудка, угла желудка) и краев язвенных дефектов проводилась трехкратно с учетом тяжести течения заболевания (диагностическая и контрольные – на 14-е сутки и через 4 недели после завершения терапии ИПП, через 12 недель после окончания эрадикации).

Диагностика инфекции *H. pylori* осуществлялась с использованием следующих лабораторно-инструментальных технологий:

1. Проведение быстрого уреазного теста (БУТ) при диагностическом и втором контрольном эндоскопическом исследовании (тест-система ХЕЛПИЛ, Санкт-Петербург) – биоптат СОЖ на 3 минуты помещался на поверхность индикаторного диска, появление синего окрашивания диска свидетельствовало о наличии уреазной активности биоптата, оценивался размер появившегося цветового пятна.

2. Микроскопическое исследование биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска биоптатов гематоксилин и эозин, азури II). Выраженность гастрита оценивалась с использованием визуально-аналоговой шкалы в соответствии с гистологическим разделом Хьюстонского пересмотра Сиднейской классификации хронического гастрита в модификации Л. И. Аруина и соавт. – определение степени хронического воспаления, активности, атрофии желез, метаплазии, контаминации *H. pylori*, с оценкой по системе OLGA.

3. Выявление ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и определение факторов патогенности *H. pylori* — CagA и VacA s1/s2.

Биоптаты СОЖ (диаметром не более 2-3 мм) помещались в одноразовые стерильные пробирки с транспортным изотоническим водно-солевым буферным раствором с добавлением консерванта (0,05% натрия азид) для хранения и транспортировки. Пробы с микробиоптатами хранились не более двух суток при 2-8°C и доставлялись в лабораторию в контейнерах с хладоэлементами для транспортировки при 4-8°C. Выделение ДНК *H. pylori* из микробиоптатов

проводилось с использованием набора реагентов "РеалБест экстракция 100"(ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), в соответствии с инструкцией. Принцип действия набора "РеалБест экстракция 100" состоит в температурной обработке пробы с биоптата многокомпонентным лизирующим раствором, разрушающим комплекс нуклеиновых кислот (НК) с белками, с последующим спиртовым осаждением НК на магнитные частицы, спиртовыми отмывками и последующей элюцией. Проведение ПЦР-анализа основано на регистрации процесса амплификации выбранного участка ДНК микроорганизма в ходе проведения ПЦР. Процесс амплификации заключается в повторяющихся циклах: температурной денатурации ДНК-матрицы, отжига праймеров с комплементарными последовательностями ДНК-матрицы, синтеза комплементарной цепи с этих праймеров с помощью Tag-полимеразы. Основой регистрации процесса амплификации является измерение сигналов флуоресценции в каждом цикле ПЦР. Увеличение сигналов флуоресценции происходит благодаря использованию гибридационного ДНК-зонда, специфичного для выбранного участка ДНК возбудителя инфекции, который в ходе реакции связывается с одной из цепей ДНК, обеспечивая дополнительную специфичность метода. ДНК-зонд содержит на 5'-конце флуоресцентный краситель, а на 3'-конце – гаситель флуоресценции. В ходе полимеразного синтеза комплементарной цепи, благодаря 5'-3' – нуклеазной активности Tag-полимеразы, зонд расщепляется с 5'-конца и происходит разобщение красителя и гасителя, что приводит к возрастанию сигнала флуоресценции по мере накопления продуктов ПЦР. При этом измеряемая интенсивность флуоресценции зависит от количества образовавшихся специфических ампликонов, динамика нарастания флуоресценции определяется исходным количеством ДНК возбудителя инфекции в образце. Учет эффективности выделения ДНК из образцов обеспечивается выделением ДНК возбудителя инфекции из клинических проб совместно с предварительно внесенным внутренним контрольным образцом. Каждое проведение ПЦР сопровождается положительным и отрицательным контрольными образцами.

ПЦР-анализы проводились на амплификаторе с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия).

Для типирования штаммов *H. pylori* по факторам патогенности использовался набор реагентов "РеалБест *Helicobacter pylori*/CagA/VacA комплект 1 (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Олигонуклеотиды для определения статуса факторов вирулентности CagA подбирались на основании выравнивания 25, VacA s1 – 32, VacA s2 – 4 последовательностей.

4. Количественное определение антител IgG, специфичных к *H. pylori*, в сыворотке крови (твердофазный хемилюминесцентный иммунометрический анализ с ферментной меткой на анализаторе "IMMULITE 2000", SIEMENS, Германия).

5. Определение антигена *H. pylori* в кале иммунологическим методом (SD BIOLINE – одностадийный иммунохроматографический тест, Германия). Фекальный образец (приблизительно 50 мг) пациента растворялся в дилуенте, помещался в тубу теста, экспозиция составляла 5 минут, затем 3 капли (около 100 мкл) образца помещалось на тест-полоску в окошке испытательного устройства, интерпретация результатов проводилась в течение 10-15 минут (положительный результат – присутствие двух цветных полос испытательной группы и группы контроля; отрицательный результат – одна цветная полоса группы контроля).

Контроль эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* осуществлялся через 12 недель после ее завершения (в том числе, через 4 недели после завершения терапии ИПП) с использованием следующих методик: БУТ, световая микроскопия биоптатов СОЖ, выявление ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени, определение антигена *H. pylori* в кале иммунологическим методом.

67 пациентам из общей исследуемой группы с целью изучения ультраструктурных характеристик СО гастродуоденальной зоны дважды (при проведении диагностической ФГДС и через 12 недель после окончания курса эрадикации) выполнялось электронно-микроскопическое исследование биоптатов СОЖ и СО ДПК, взятых на расстоянии 1 см от края язвенных дефектов.

Для проведения электронной микроскопии биоптаты СОЖ и СО ДПК фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида с последующей дополнительной фиксацией в 1% растворе четырехоксида осмия в течение двух часов, промывали в 0,2 М фосфатном буфере и проводили через спирты возрастающей концентрации и ацетон с целью обезвоживания, после чего образец помещали на 24 часа в смесь аралдита и ацетона в соотношении 1:1, затем заключали в аралдит полимеризацией при 37°C в течение одних суток, затем при 50-60°C в течение двух-трех суток. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Leica EM UC6, контрастировали цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе «Morgagni 268».

## **2.5. Статистическая обработка полученных данных**

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета прикладных программ «IBM® SPSS® Statistics v. 20». При межгрупповых сравнениях категорий применялись критерий  $\chi$ -квадрат или двухсторонний вариант точного критерия Фишера. Корреляция и межгрупповые различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .



## **Глава 3.**

### **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **3.1. Клинико-морфологические особенности тяжелых форм *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных язв у коморбидных пациентов**

При проведении анализа по оценке влияния сопутствующей патологии на клинико-морфологическую картину тяжелых и осложненных гастродуоденальных язв получены следующие данные.

##### **3.1.1. Клинико-морфологические особенности тяжелых форм *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных язв у коморбидных пациентов, страдающих хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и систематически использующих нестероидные противовоспалительные препараты**

При сравнении клинических проявлений гастродуоденальных язв у пациентов исследуемых подгрупп (подгруппа НПВП и подгруппа без наличия сопутствующей патологии) выявлены следующие клинические особенности: характер и интенсивность болевого синдрома в эпигастрии были наиболее выраженными у пациентов подгруппы НПВП; значительно чаще, чем у больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии в подгруппе НПВП имел место феномен «ночных болей», среди диспептических жалоб обращала внимание большая частота встречаемости запоров (60,8%) ( $p < 0,05$ ).

Эндоскопические характеристики гастродуоденальной СО у пациентов сравниваемых подгрупп представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Эндоскопическая картина гастродуоденальной СО у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии

Эндоскопические характеристики	Пациенты подгруппы НПВП, абс. число (%) n=32	Пациенты подгруппы без наличия сопутствующей патологии, абс. число (%) n=31	p
Язвы желудка	2 (6,2)	4 (13,7)	0,06
Язвы ДПК	10 (31,5)	5 (15,7)	<0,01
Язвы желудка и ДПК	3 (11,8)	3 (9,3)	0,48
Язвы желудка и фундальный гастрит с эрозиями	1 (5,5)	4 (13,7)	0,06
Язвы желудка и антральный гастрит с эрозиями	7 (17,6)	2 (7,4)	0,02
Язвы ДПК и антральный гастрит с эрозиями	9 (27,4)	13 (40,2)	0,10
Размеры язвенных дефектов:			
- до 1 см	10 (31,4)	11 (35,2)	0,81
- до 1,5 см	11 (35,3)	12 (40,7)	0,82
- до 2 см	9 (27,5)	7 (22,2)	0,32
- более 2 см	2 (5,8)	1 (1,9)	0,14

Как видно из представленных данных, особенностями эндоскопической картины СО у пациентов подгруппы НПВП по сравнению с лицами подгруппы без наличия сопутствующей патологии являются следующие признаки: наличие, одновременно с язвенным дефектом, эрозивного поражения периульцерозной зоны с преобладанием частоты эрозий в антральном отделе желудка ( $p=0,02$ ).

Данные по частоте встречаемости и характере осложнений у пациентов сравниваемых подгрупп представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Частота и характер осложнений у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии

Осложнения	Пациенты подгруппы НПВП, абс. число (%) n=32	Пациенты подгруппы без наличия сопутствующей патологии, абс. число (%) n=31	p
Желудочно-кишечные кровотечения	12 (37,3)	7 (24,1)	0,04
Перфорации	1 (3,9)	3 (11,2)	0,06
Пилородуоденальные стенозы	2 (5,9)	2 (5,6)	1,00
Нет осложнений	17 (52,9)	19 (59,1)	0,39

У пациентов подгруппы НПВП по сравнению с больными подгруппы без наличия сопутствующей патологии чаще имели место осложнения гастродуоденальных язв в виде желудочно-кишечных кровотечений в ближайшем анамнезе ( $p=0,04$ ).

Результаты БУТ в биоптатах СОЖ до проведения терапии у пациентов подгруппы НПВП и подгруппы без наличия сопутствующей патологии представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты БУТ в биоптатах СОЖ до проведения терапии у пациентов подгруппы НПВП и подгруппы без наличия сопутствующей патологии

Степень выраженности БУТ	Пациенты подгруппы НПВП, абс. число (%) n=32	Пациенты подгруппы без наличия сопутствующей патологии, абс. число (%) n=31	p
0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
1 ст.	6 (17,6)	13 (42,6)	<0,01
2 ст.	16 (50,0)	11 (37,0)	0,06
3 ст.	9 (28,4)	7 (20,4)	0,18
4 ст.	1 (4,0)	0 (0,0)	0,04

По данным БУТ исходно констатировано наличие 2-4 ст. выраженности контаминации СОЖ у 26 пациентов подгруппы НПВП (82,4%) против 18 пациентов (57,4%) подгруппы без наличия сопутствующей патологии (достоверные различия выявлены для 4 ст. ( $p=0,04$ )).

Результаты микроскопического исследования биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска гематоксилин и эозин, азур II) до лечения у пациентов подгруппы НПВП и подгруппы без наличия сопутствующей патологии представлены в таблице 7, а также на рисунках 2-7.

Таблица 7 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны до проведения эрадикационной терапии подгруппы НПВП и подгруппы без наличия сопутствующей патологии

Гистологический показатель		Пациенты подгруппы НПВП, абс. число (%) n=32	Пациенты подгруппы без наличия сопутствующей патологии, абс. число (%) n=31	p
Воспаление в СОЖ тела	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	6 (19,6)	8 (25,9)	0,31
	2 ст.	14 (45,1)	18 (57,4)	0,09
	3 ст.	12 (35,3)	5 (16,7)	<0,01
Активность в СОЖ тела	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	12 (39,2)	16 (50,0)	0,11
	2 ст.	14 (43,1)	14 (48,1)	0,47
	3 ст.	6 (17,7)	1 (1,9)	<0,01
Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	17 (54,9)	15 (48,1)	0,32
	1 ст.	11 (35,3)	13 (44,4)	0,19
	2 ст.	3 (7,8)	3 (5,6)	0,58
	3 ст.	1 (2,0)	1 (1,9)	1,00
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	17 (51,0)	10 (31,2)	<0,01
	полная	14 (45,1)	18 (59,3)	0,04
	неполная	1 (3,9)	3 (9,5)	0,09

Продолжение таблицы 7

Плотность обсеменения H.pylori СОЖ тела	отсутствует	4 (13,7)	9 (27,8)	0,02
	1 ст.	21 (64,7)	18 (59,3)	0,38
	2 ст.	4 (11,8)	3 (9,1)	1,00
	3 ст.	3 (9,8)	1 (3,8)	0,03
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Воспаление в СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	2 (5,9)	4 (13,0)	0,09
	2 ст.	17 (52,9)	17 (55,8)	0,07
	3 ст.	13 (41,2)	10 (31,2)	0,04
Активность в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	8 (25,5)	11 (37,0)	0,09
	2 ст.	19 (60,8)	14 (44,4)	0,02
	3 ст.	5 (13,7)	6 (18,6)	0,55
Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	13 (39,2)	3 (11,2)	<0,01
	1 ст.	13 (39,2)	20 (63,0)	<0,01
	2 ст.	6 (21,6)	8 (25,8)	0,50
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	11 (33,3)	3 (11,2)	<0,01
	полная	19 (58,8)	22 (72,2)	0,05
	неполная	2 (7,9)	6 (16,6)	0,05
Плотность обсеменения H.pylori СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	21 (66,7)	24 (77,7)	0,04
	2 ст.	8 (27,4)	6 (18,5)	0,04
	3 ст.	1 (2,0)	1 (3,8)	0,41
	4 ст.	2 (3,9)	0 (0,0)	0,04

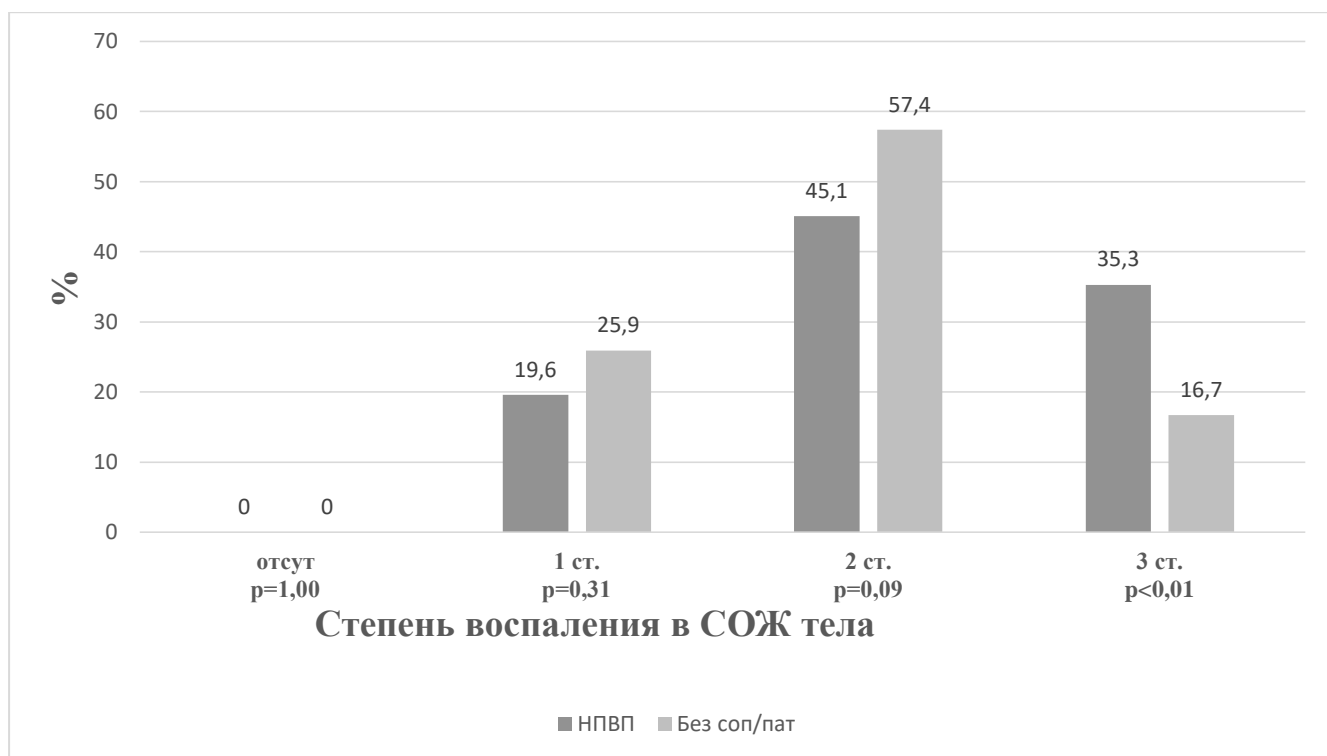


Рисунок 2 – Воспаление в СОЖ тела у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии до лечения

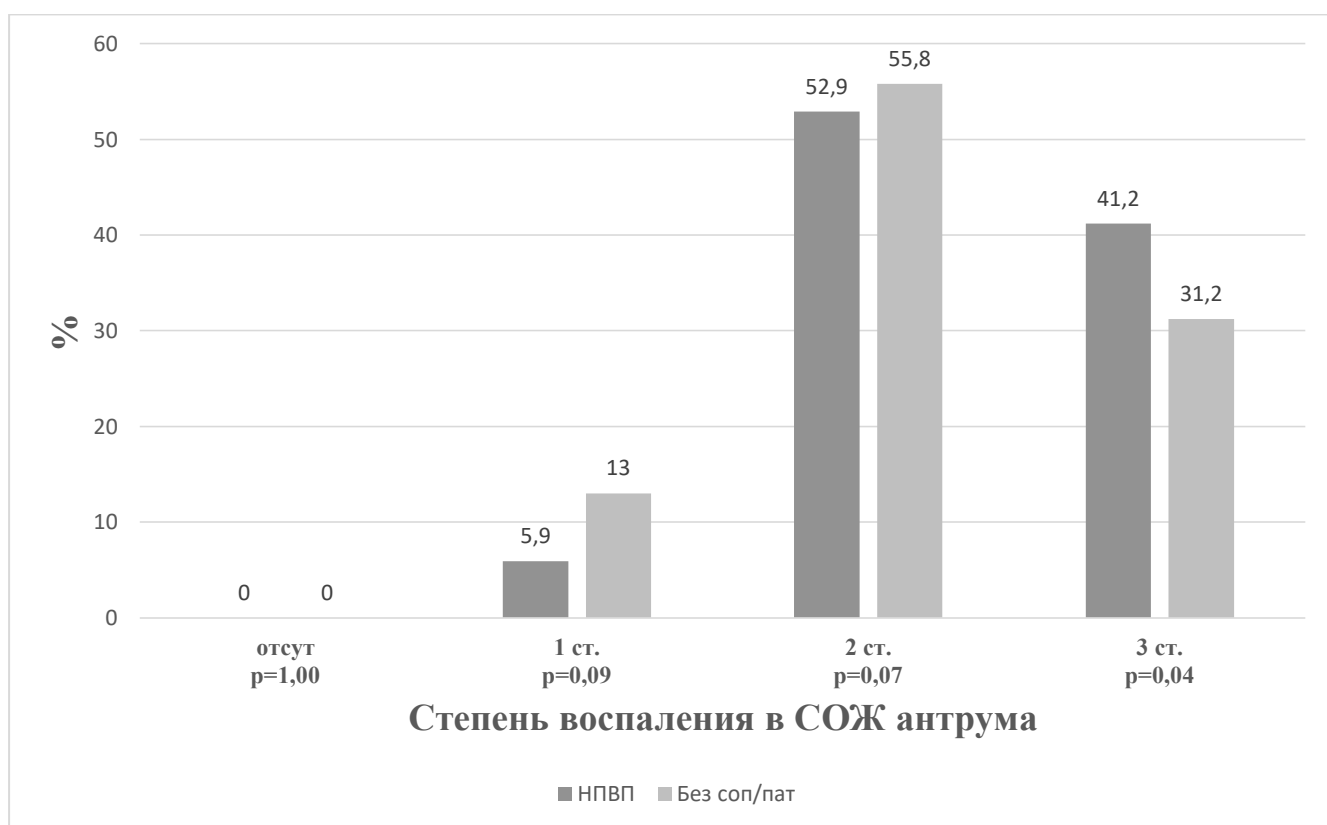


Рисунок 3 – Воспаление в СОЖ антрума у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии до лечения

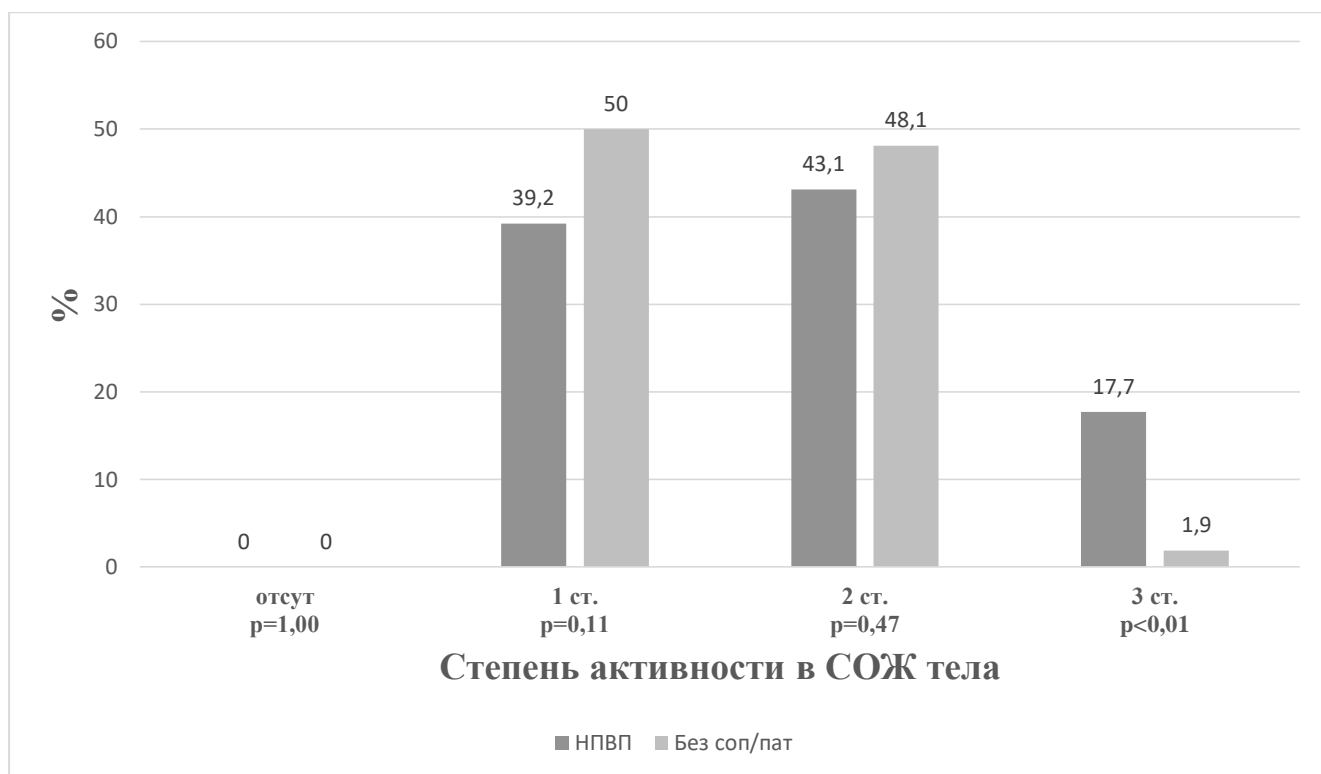


Рисунок 4 – Активность в СОЖ тела у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии до лечения

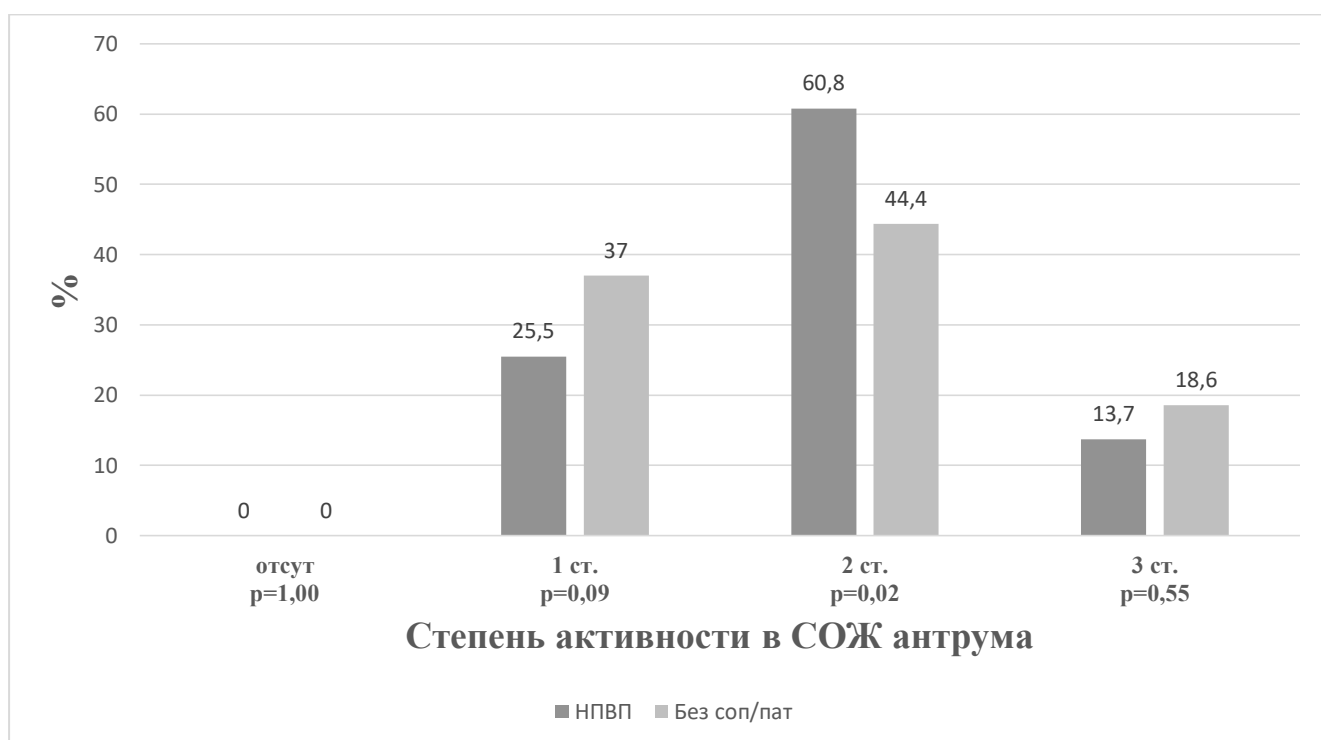


Рисунок 5 – Активность в СОЖ антрума у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии до лечения

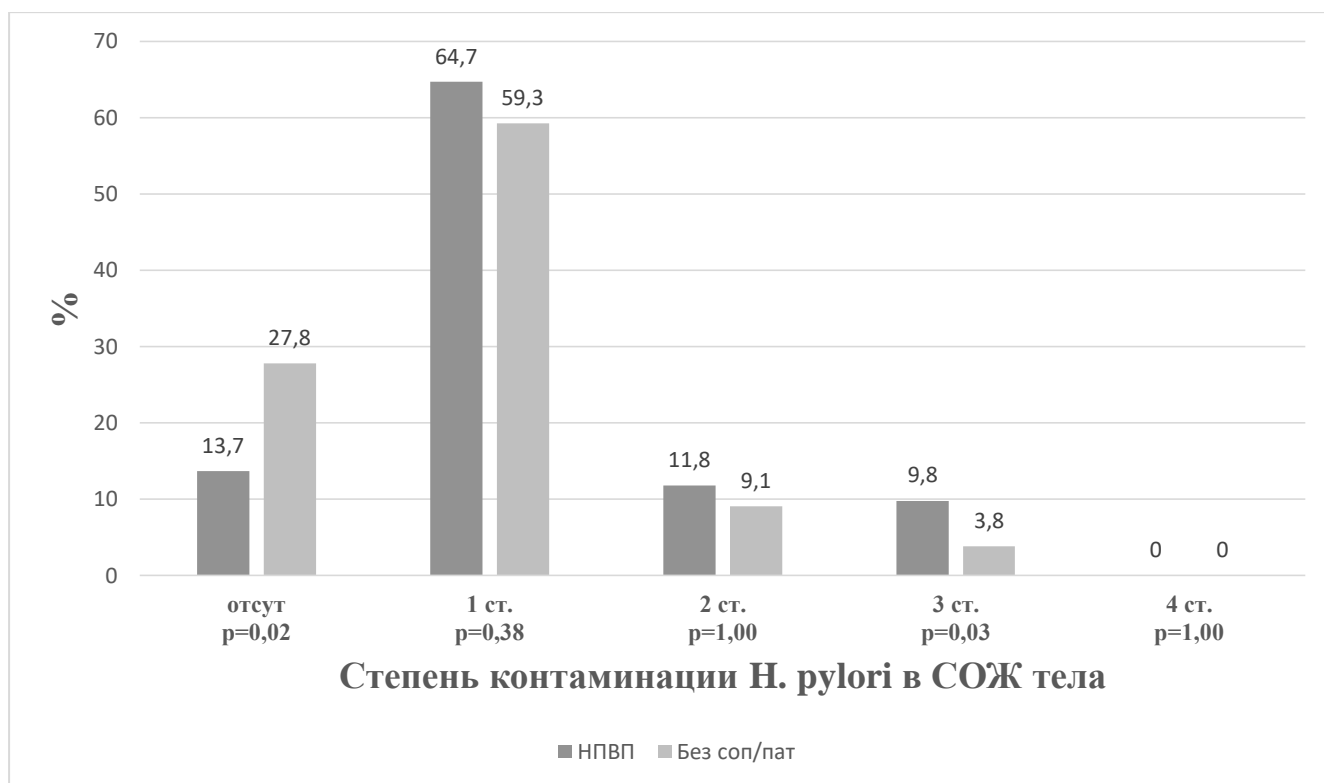


Рисунок 6 – Плотность обсеменения *H. pylori* СОЖ тела у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии до лечения

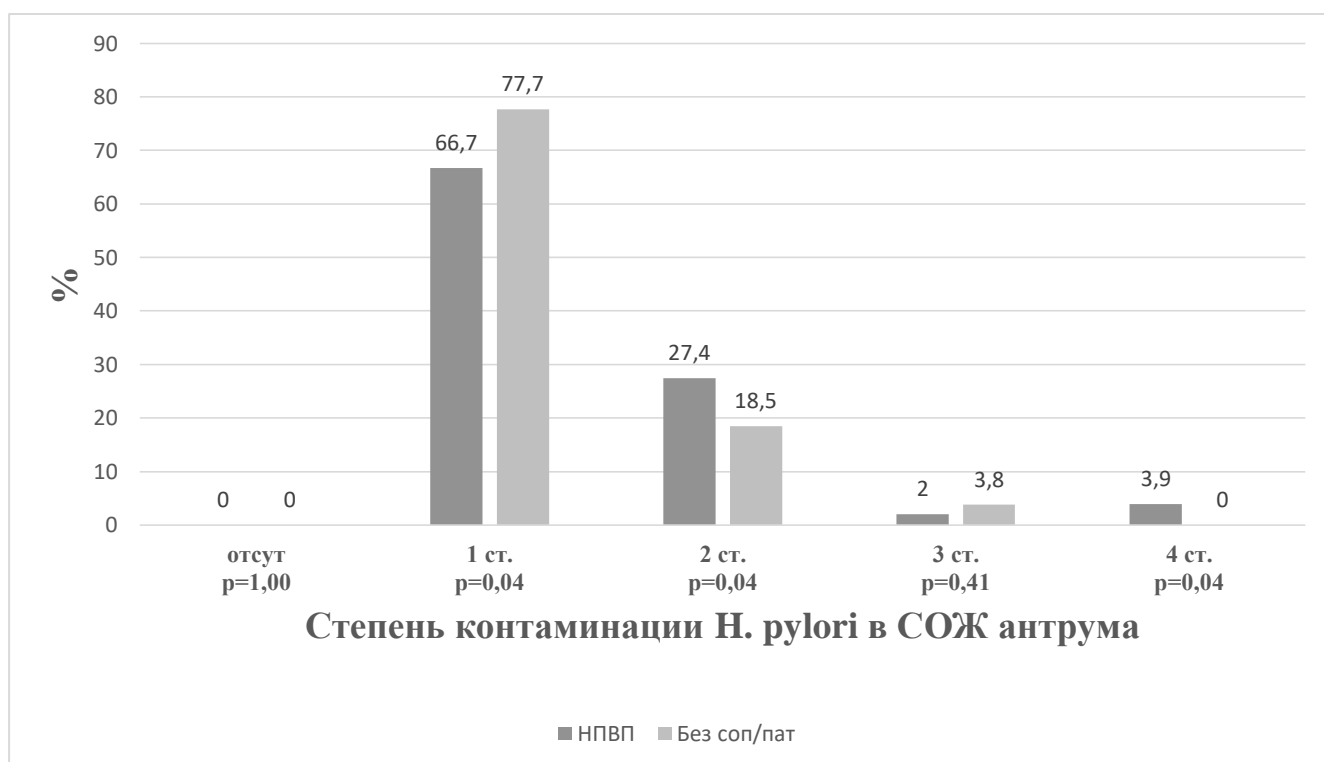


Рисунок 7 – Плотность обсеменения *H. pylori* СОЖ антрума у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии до лечения



При анализе представленных данных, до начала терапии у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии были выявлены следующие показатели гастритического процесса СОЖ.

У пациентов подгруппы НПВП выраженность воспаления 2-3 ст. в СО антрума была выявлена в 94,1% случаев, в СО тела желудка – в 80,4%. У пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии выраженность воспаления 2-3 ст. в СО антрального отдела желудка составила 87,0%, в СО тела желудка – 74,1% (достоверные различия выявлены для 3 ст. воспаления в СО антрума ( $p=0,04$ ) и 3 ст. воспаления в СО тела желудка ( $p<0,01$ )).

Активность гастрита 2-3 ст. у больных подгруппы НПВП в СО антрального отдела констатирована в 74,5% случаев, в СО тела желудка – в 60,8%. В свою очередь, у пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии данные показатели составили 63,0%, и 50,0% соответственно (достоверные различия получены для 2 ст. воспаления в СО антрума ( $p=0,02$ ) и 3 ст. воспаления в СО тела желудка ( $p<0,01$ )).

Атрофия желез СО антрального отдела 2-3 ст. была отмечена у 21,6% больных подгруппы НПВП и у 25,8% больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии (во всех случаях  $p>0,05$ ). Атрофия желез СО тела желудка 2-3 ст. отмечалась у 9,8% пациентов подгруппы НПВП и у 7,5% пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии (во всех случаях  $p>0,05$ ).

Полная метаплазия в СО антрума была зафиксирована у 58,8% больных подгруппы НПВП и у 72,2% пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p=0,05$ ), в СО тела желудка – у 45,1% больных подгруппы НПВП и 59,3% подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p=0,04$ ). Неполная метаплазия в СО антрального отдела констатировалась у 7,9% больных подгруппы НПВП и у 16,6% подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p=0,05$ ), в СО тела желудка – у 3,9% пациентов подгруппы НПВП и у 9,5% подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p=0,09$ ).

Контаминация 2-4 ст. СО антрума отмечалась у одной трети пациентов подгруппы НПВП и у 22,3% больных подгруппы без наличия сопутствующей

патологии (достоверные различия выявлены для 2 ст. и 4 ст. контаминации СО антрума ( $p=0,04$ )). Контаминация 2-4 ст. СО тела желудка – у 21,6% больных подгруппы НПВП и у 12,9% лиц подгруппы без наличия сопутствующей патологии (достоверные различия получены только для 3 ст. контаминации СО тела желудка ( $p=0,03$ )).

У пациентов подгруппы НПВП имела место большая частота случаев умеренной и тяжелой выраженности воспаления (степень мононуклеарной инфильтрации) в СО антрального и фундального отделов желудка по сравнению с аналогичными данными у больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии (94,1% и 80,4% против 87,0% и 74,1% соответственно). Активность гастрита (степень нейтрофильной инфильтрации) умеренной и тяжелой выраженности в обоих отделах желудка также чаще была констатирована у пациентов подгруппы НПВП в сравнении с аналогичными показателями у больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии (74,5% и 60,8% против 63,0%, и 50,0% соответственно).

Таким образом, у пациентов с тяжелыми язвами гастродуоденальной зоны, систематически принимавших НПВП, был выявлен более тяжелый гастритический процесс по сравнению с состоянием СОЖ у лиц, не имевших сопутствующей патологии. При этом, выраженность хронического воспаления и активности гастрита в антральном отделе была больше, чем в фундальном у пациентов обеих подгрупп.

### **3.1.2. Клинико-морфологические особенности тяжелых форм *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных язв у коморбидных пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа**

Проведен анализ сочетанного влияния инфекции *H. pylori* и сахарного диабета 2 типа на клинические проявления гастродуоденальных язв и состояние СОЖ у больных с тяжелым течением язв гастродуоденальной зоны.

У пациентов с тяжелыми язвами гастродуоденальной зоны, страдающих сахарным диабетом 2 типа, было отмечено наличие большей частоты диспептического синдрома (метеоризм и склонность к диарее) при менее выраженном болевом синдроме в подложечной области по сравнению с аналогичными характеристиками у лиц, не имевших сахарного диабета ( $p < 0,05$ ).

Результаты БУТ в биоптатах СОЖ до проведения терапии у пациентов подгруппы СД и подгруппы без наличия сопутствующей патологии, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты БУТ в биоптатах СОЖ до проведения терапии у пациентов подгруппы СД и подгруппы без наличия сопутствующей патологии

Степень выраженности БУТ	Пациенты подгруппы СД, абс. число (%) n=12	Пациенты подгруппы без наличия сопутствующей патологии, абс. число (%) n=31	p
0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
1 ст.	2 (16,7)	13 (42,6)	<0,01
2 ст.	7 (58,3)	11 (37,0)	<0,01
3 ст.	3 (25,0)	7 (20,4)	0,39
4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

Исходно умеренная и тяжелая степени выраженности контаминации СОЖ по данным БУТ констатированы у 10 больных (83,3%) подгруппы СД против 18 пациентов (57,4%) подгруппы без наличия сопутствующей патологии (достоверные различия получены для 2 ст. выраженности БУТ ( $p < 0,01$ )).

Результаты микроскопического исследования биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска гематоксилин и эозин, азур II) до лечения у пациентов подгруппы СД и подгруппы без наличия сопутствующей патологии представлены в таблице 9, а также на рисунках 8-13.

Таблица 9 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны до проведения эрадикационной терапии подгруппы СД и подгруппы без наличия сопутствующей патологии

Гистологический показатель		Пациенты подгруппы СД, абс. число (%) n=12	Пациенты подгруппы без наличия сопутствующей патологии, абс. число (%) n=31	p
Воспаление в СОЖ тела	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	0 (0,0)	8 (25,9)	<0,01
	2 ст.	7 (58,3)	18 (57,4)	0,88
	3 ст.	5 (41,7)	5 (16,7)	<0,01
Активность в СОЖ тела	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	4 (33,3)	16 (50,0)	0,01
	2 ст.	6 (50,0)	14 (48,1)	0,77
	3 ст.	2 (16,7)	1 (1,9)	<0,01
Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	3 (25,0)	15 (48,1)	<0,01
	1 ст.	7 (58,3)	13 (44,4)	0,04
	2 ст.	2 (16,7)	3 (5,6)	0,01
	3 ст.	0 (0,0)	1 (1,9)	0,15
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	2 (16,7)	10 (31,2)	0,02
	полная	8 (66,6)	18 (59,3)	0,24
	неполная	2 (16,7)	3 (9,5)	0,04
Плотность обсеменения Н. pylori СОЖ тела	отсутствует	1 (8,3)	9 (27,8)	<0,01
	1 ст.	3 (25,0)	18 (59,3)	<0,01
	2 ст.	6 (50,0)	3 (9,1)	<0,01
	3 ст.	2 (16,7)	1 (3,8)	<0,01
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Воспаление в СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	0 (0,0)	4 (13,0)	<0,01
	2 ст.	6 (50,0)	17 (55,8)	0,68
	3 ст.	6 (50,0)	10 (31,2)	<0,01
Активность в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	0 (0,0)	11 (37,0)	<0,01
	2 ст.	10 (83,3)	14 (44,4)	<0,01
	3 ст.	2 (16,7)	6 (18,6)	0,71

Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	1 (8,3)	3 (11,2)	0,47
	1 ст.	5 (41,7)	20 (63,0)	<0,01
	2 ст.	5 (41,7)	6 (20,2)	<0,01
	3 ст.	1 (8,3)	2 (5,6)	0,58
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	2 (16,7)	3 (11,2)	0,22
	полная	8 (66,6)	22 (72,2)	0,44
	неполная	2 (16,7)	6 (16,6)	1,00
Плотность обсеменения <i>H. pylori</i> СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	10 (83,4)	24 (77,7)	0,37
	2 ст.	1 (8,3)	6 (18,5)	0,03
	3 ст.	1 (8,3)	1 (3,8)	0,23
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

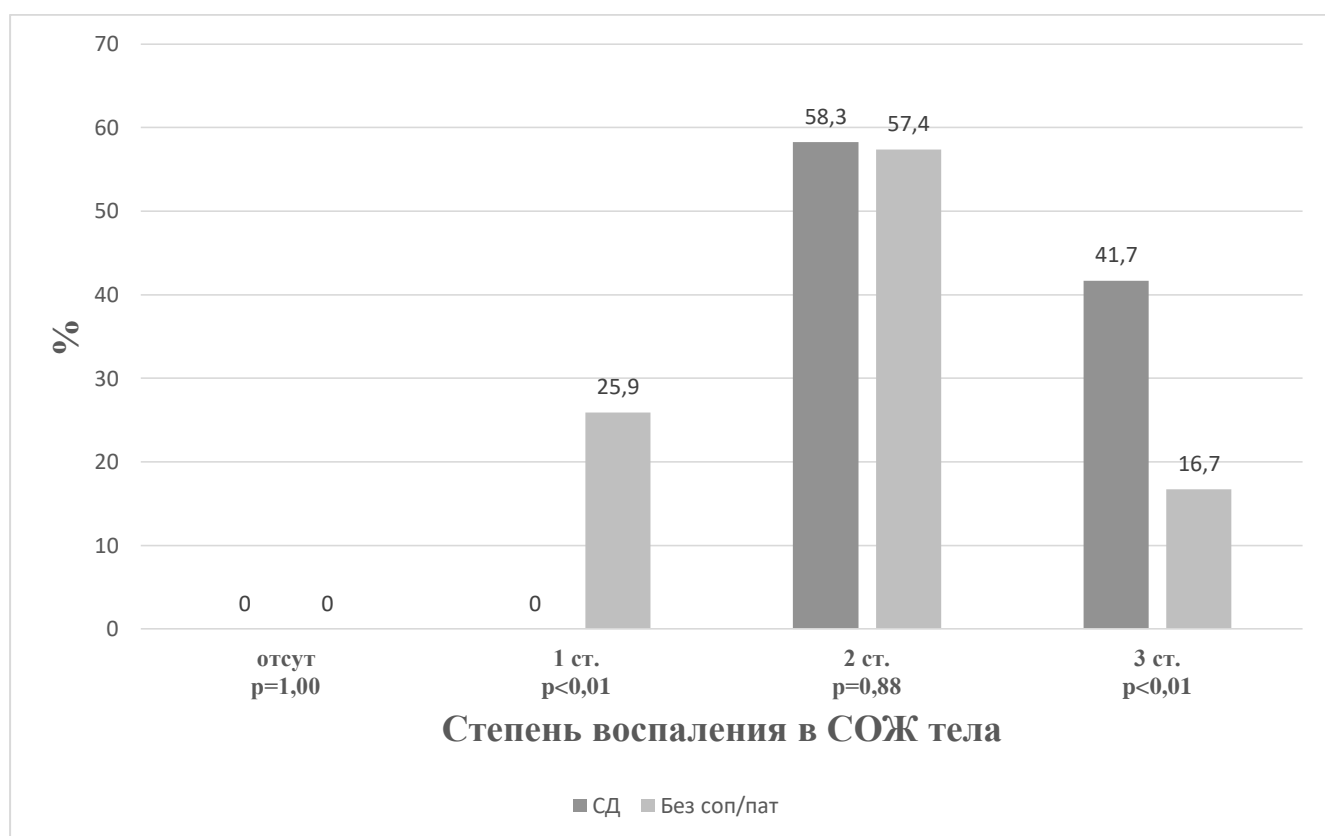


Рисунок 8 – Воспаление в СОЖ тела у пациентов подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии до лечения

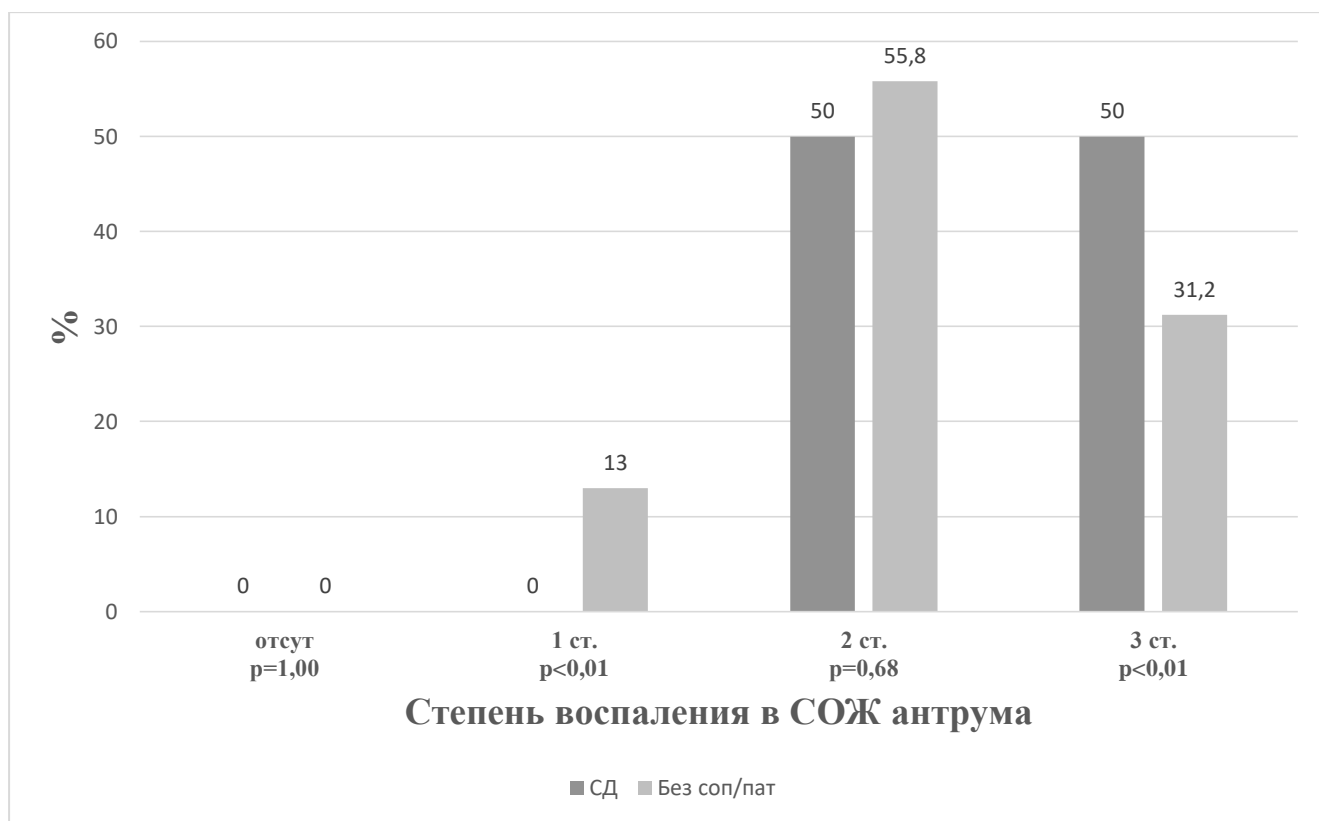


Рисунок 9 – Воспаление в СОЖ антрума у пациентов подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии до лечения

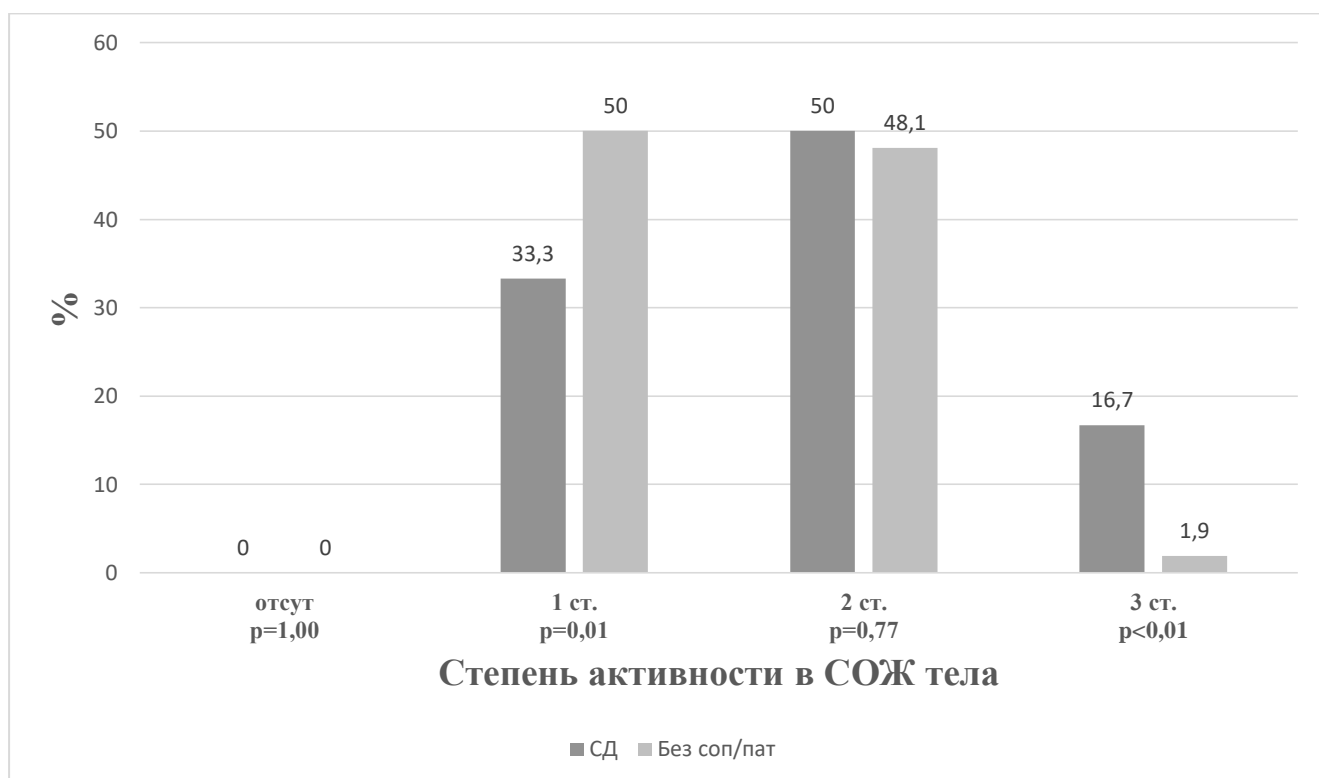


Рисунок 10 – Активность в СОЖ тела у пациентов подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии до лечения

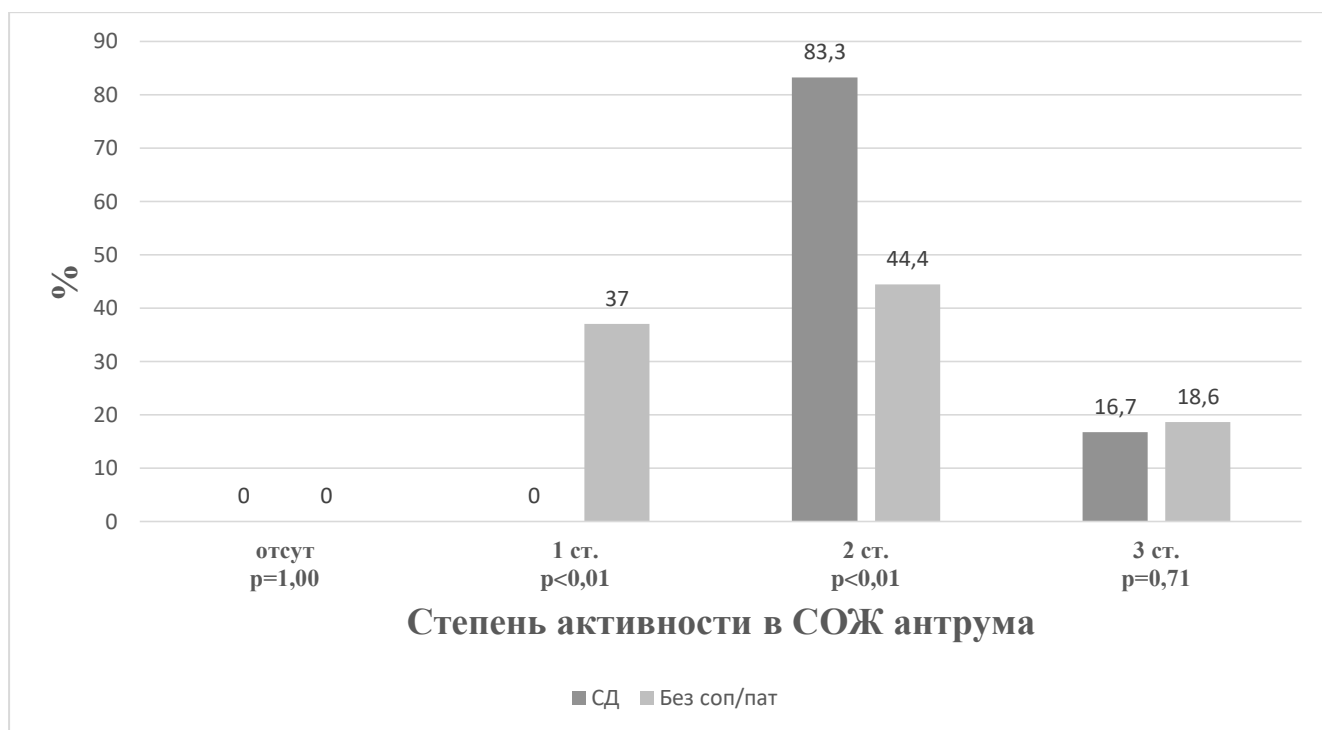


Рисунок 11 – Активность в СОЖ антрума у пациентов подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии до лечения

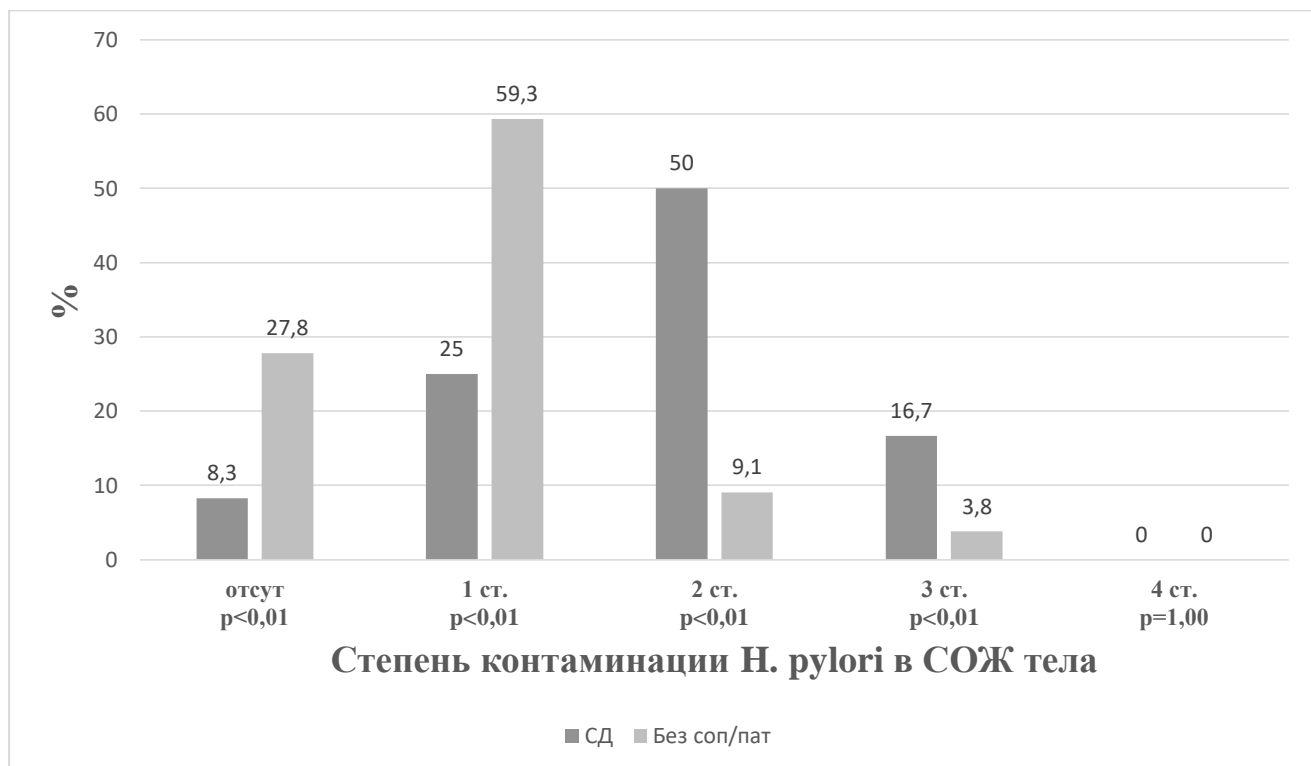


Рисунок 12 – Плотность обсеменения H. pylori СОЖ тела у пациентов подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии до лечения

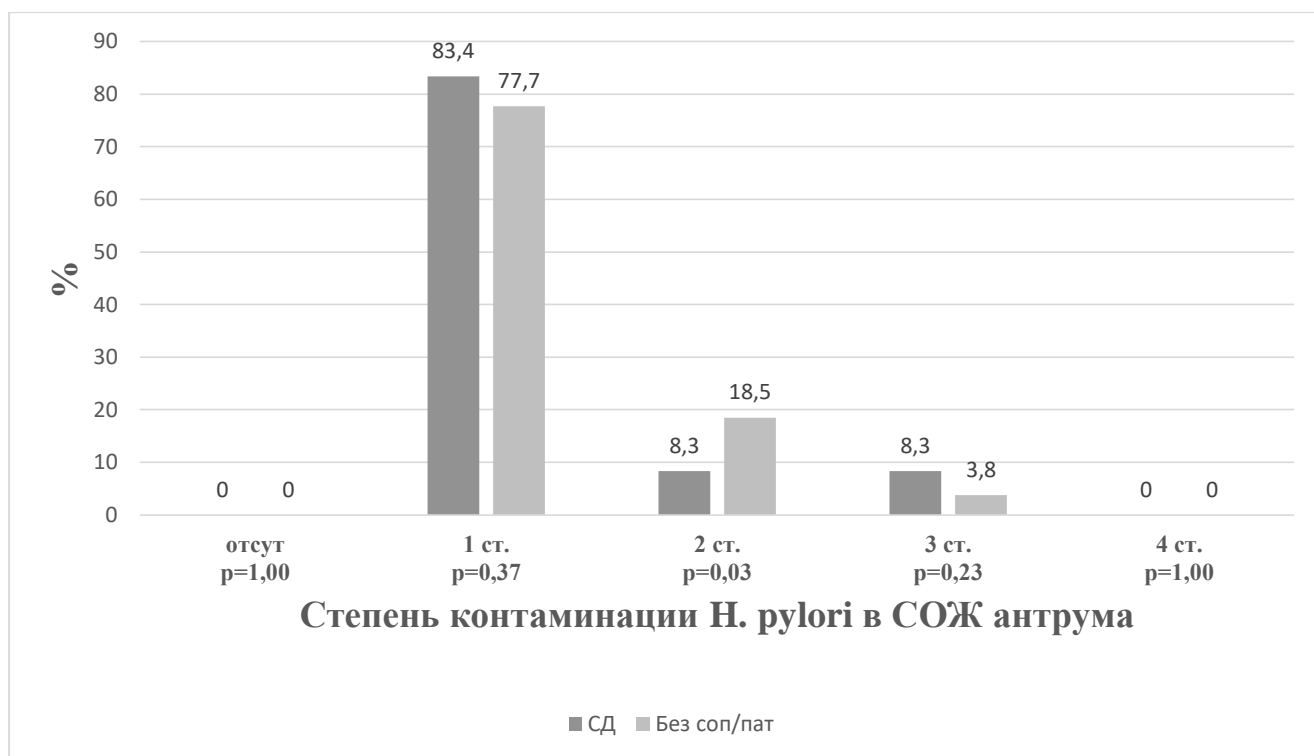


Рисунок 13 – Плотность обсеменения *H. pylori* СОЖ антрума у пациентов подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии до лечения

Как видно из представленных данных, до начала лечения у больных подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии констатировались следующие показатели гастритического процесса СОЖ.

У 100% пациентов подгруппы СД было констатировано наличие мононуклеарной инфильтрации в СО антрума и тела желудка 2-3 ст. У больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии выраженность воспаления 2-3 ст. в СО антрума составила 87,0%, в СО тела желудка – 74,1% (достоверные различия выявлены для 3 ст. выраженности воспаления в СО антрума ( $p < 0,01$ ) и 3 ст. выраженности воспаления в СО тела желудка ( $p < 0,01$ )).

Нейтрофильная инфильтрация в СО антрального отдела 2-3 ст. также регистрировалась у 100% больных, в СО тела желудка у двух третьих пациентов подгруппы СД. У пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии данные показатели составили 63,0% и 50,0% соответственно (достоверные различия получены для 2 ст. активности в СО антрума ( $p < 0,01$ ) и 3 ст. активности в СО тела желудка ( $p < 0,01$ )).



Атрофия желез СО антрума 2-3 ст. имела место у половины больных подгруппы СД и у 25,8% больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии (достоверные различия выявлены для 2 ст. атрофии ( $p < 0,01$ )). Атрофия желез СО тела желудка 2-3 ст. отмечалась у 16,7% больных подгруппы СД и у 7,5% пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии (достоверные различия выявлены для 2 ст. атрофии ( $p < 0,01$ )).

Полная метаплазия в СО антрального отдела и тела желудка была зафиксирована у двух третей больных подгруппы СД, у пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии – в 72,2% и 59,3% соответственно ( $p > 0,05$  для обоих отделов желудка). Неполная метаплазия в СО антрума отмечалась у 16,7% больных подгруппы СД и у 16,6% подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p = 1,00$ ), в СО тела желудка – у 16,7% больных подгруппы СД и у 9,5% подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p = 0,04$ ).

Контаминация 2-4 ст. СО антрального отдела констатировалась у 16,6% пациентов подгруппы СД и у 22,3% подгруппы без наличия сопутствующей патологии (достоверные различия выявлены для 2 ст. контаминации ( $p = 0,03$ )).

У 100% пациентов подгруппы СД умеренная и тяжелая степени выраженности хронического воспаления имели место в антральном и фундальном отделах желудка, аналогичные показатели активности гастрита также регистрировались у 100% больных в СО антрума, в СО тела желудка – у двух третей (66,7%) пациентов. У больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии выраженность воспаления 2-3 ст. в СО антрума составила 87,0%, в СО тела желудка – 74,1%, показатели активности 2-3 ст. составили 63,0% и 50,0% соответственно.

Таким образом, при анализе характеристик гастритического процесса у лиц, не имевших сахарного диабета, констатирована меньшая выраженность мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации СОЖ. Наличие сахарного диабета обуславливает более тяжелые морфологические проявления гастрита в сравнении с состоянием СОЖ у лиц, не имевших сахарного диабета при практически одинаковой степени контаминации *H. pylori* СО.

### 3.1.3. Клинико-морфологические особенности тяжелых форм *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных язв у коморбидных пациентов, страдающих артериальной гипертензией

Была проведена оценка сочетанного влияния инфекции *H. pylori* и артериальной гипертензии (при отсутствии иной сердечно-сосудистой патологии) на клинические проявления течения язвенных поражений гастродуоденальной зоны, а также на состояние СОЖ у пациентов исследуемой группы.

Клинических и эндоскопических особенностей язв гастродуоденальной зоны, протекающих на фоне артериальной гипертензии (при отсутствии иной сердечно-сосудистой патологии), в сравнении с подгруппой лиц с нормальным артериальным давлением не было отмечено ( $p > 0,05$ ).

Результаты БУТ в биоптатах СОЖ до проведения терапии у пациентов подгруппы АГ и подгруппы без наличия сопутствующей патологии, представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты БУТ в биоптатах СОЖ до проведения терапии у пациентов подгруппы АГ и подгруппы без наличия сопутствующей патологии

Степень выраженности БУТ	Пациенты подгруппы АГ, абс. число (%) n=30	Пациенты подгруппы без наличия сопутствующей патологии, абс. число (%) n=31	p
0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
1 ст.	10 (33,3)	13 (42,6)	0,14
2 ст.	15 (50,0)	11 (37,0)	0,06
3 ст.	5 (16,7)	7 (20,4)	0,58
4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

Исходно умеренная и тяжелая степени выраженности контаминации СОЖ по данным БУТ констатированы у 20 больных подгруппы АГ (66,7%) против 18 пациентов (57,4%) подгруппы без наличия сопутствующей патологии (во всех указанных случаях  $p > 0,05$ ).

Результаты микроскопического исследования биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска гематоксилин и эозин, азур II) до лечения у пациентов подгруппы АГ и подгруппы без наличия сопутствующей патологии представлены в таблице 11, а также на рисунках 14-19.

Таблица 11 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны до проведения эрадикационной терапии подгруппы АГ и подгруппы без наличия сопутствующей патологии

Гистологический показатель		Пациенты подгруппы АГ, абс. число (%) n=30	Пациенты подгруппы без наличия сопутствующей патологии, абс. число (%) n=31	p
Воспаление в СОЖ тела	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	6 (20,0)	8 (25,9)	0,04
	2 ст.	20 (66,7)	18 (57,4)	0,14
	3 ст.	4 (13,3)	5 (16,7)	0,42
Активность в СОЖ тела	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	18 (60,0)	16 (50,0)	0,15
	2 ст.	9 (30,0)	14 (48,1)	0,01
	3 ст.	3 (10,0)	1 (1,9)	0,01
Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	7 (23,4)	15 (48,1)	<0.01
	1 ст.	20 (66,7)	13 (44,4)	<0.01
	2 ст.	2 (6,6)	3 (5,6)	0,77
	3 ст.	1 (3,3)	1 (1,9)	0,65
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	6 (20,0)	10 (31,2)	0,07
	полная	24 (80,0)	18 (59,3)	<0.01
	неполная	0 (0,0)	3 (9,5)	<0.01
Плотность обсеменения Н. pylori СОЖ тела	отсутствует	4 (13,3)	9 (27,8)	<0.01
	1 ст.	7 (23,3)	18 (59,3)	<0.01
	2 ст.	13 (43,4)	3 (9,1)	<0.01
	3 ст.	6 (20,0)	1 (3,8)	<0.01
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

Воспаление в СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	3 (10,0)	4 (13,0)	0,50
	2 ст.	21 (70,0)	17 (55,8)	0,04
	3 ст.	6 (20,0)	10 (31,2)	0,07
Активность в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	15 (50,0)	11 (37,0)	0,06
	2 ст.	14 (46,7)	14 (44,4)	0,67
	3 ст.	1 (3,3)	6 (18,6)	<0,01
Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	3 (10,0)	3 (11,2)	0,81
	1 ст.	17 (56,7)	20 (63,0)	0,38
	2 ст.	9 (30,0)	6 (20,2)	0,10
	3 ст.	1 (3,3)	2 (5,6)	0,30
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	3 (10,0)	3 (11,2)	0,81
	полная	24 (80,0)	22 (72,2)	0,18
	неполная	3 (10,0)	6 (16,6)	0,14
Плотность обсеменения Н.рулогі СОЖ антрума	отсутствует	1 (3,3)	0 (0,0)	0,08
	1 ст.	23 (76,7)	24 (77,7)	0,86
	2 ст.	6 (20,0)	6 (18,5)	0,85
	3 ст.	0 (0,0)	1 (3,8)	0,05
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

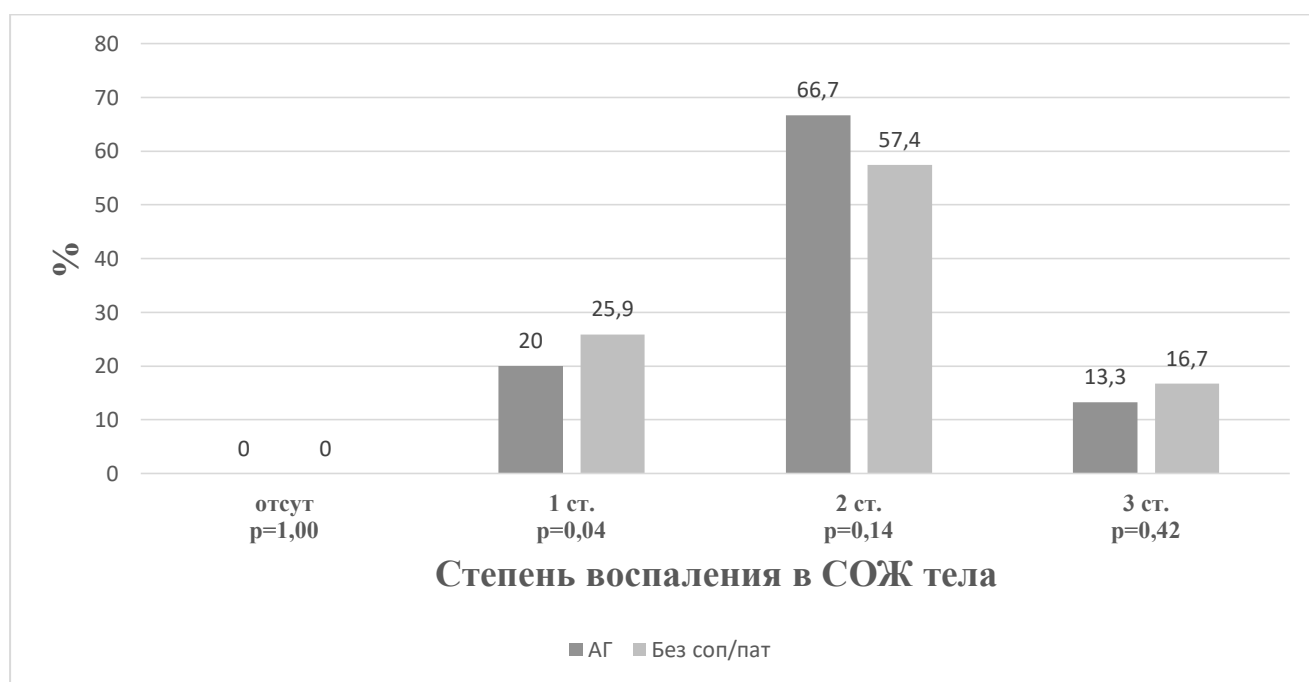


Рисунок 14 – Воспаление в СОЖ тела у пациентов подгрупп АГ и без наличия сопутствующей патологии до лечения

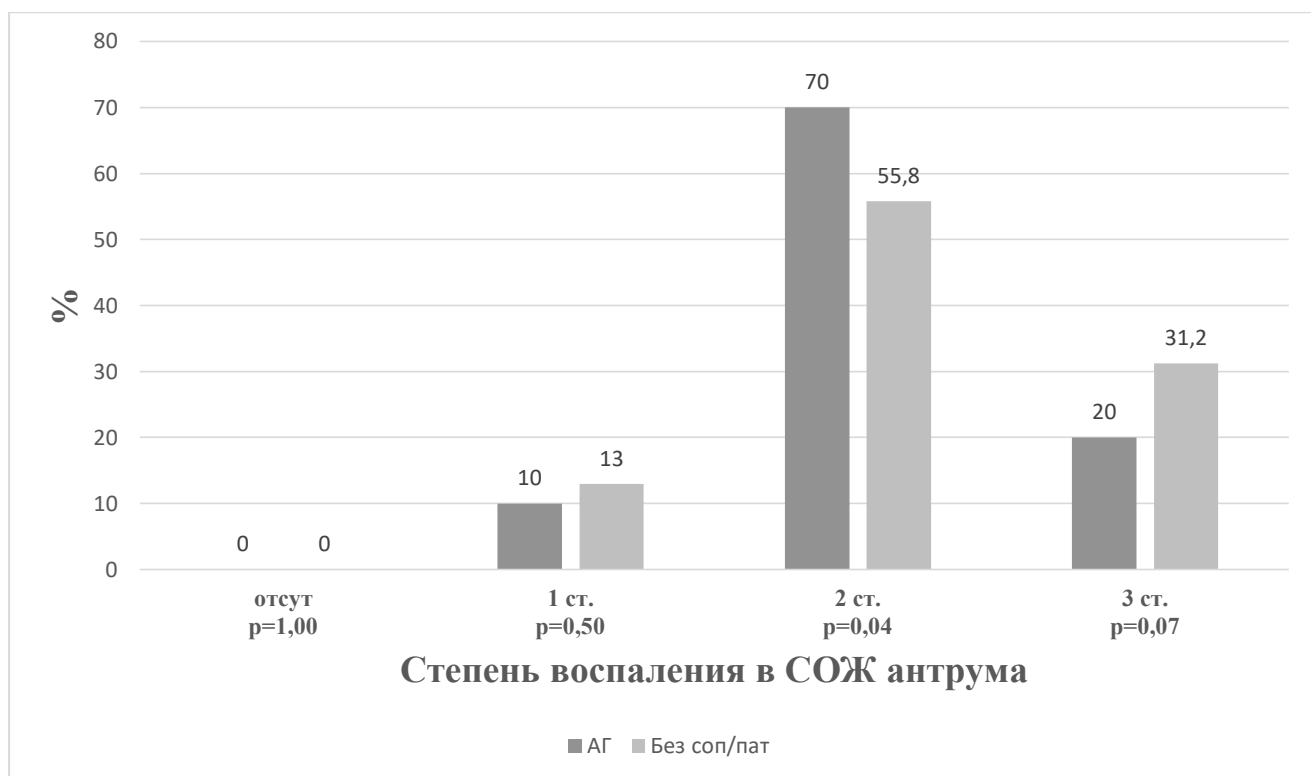


Рисунок 15 – Воспаление в СОЖ антрума у пациентов подгрупп АГ и без наличия сопутствующей патологии до лечения

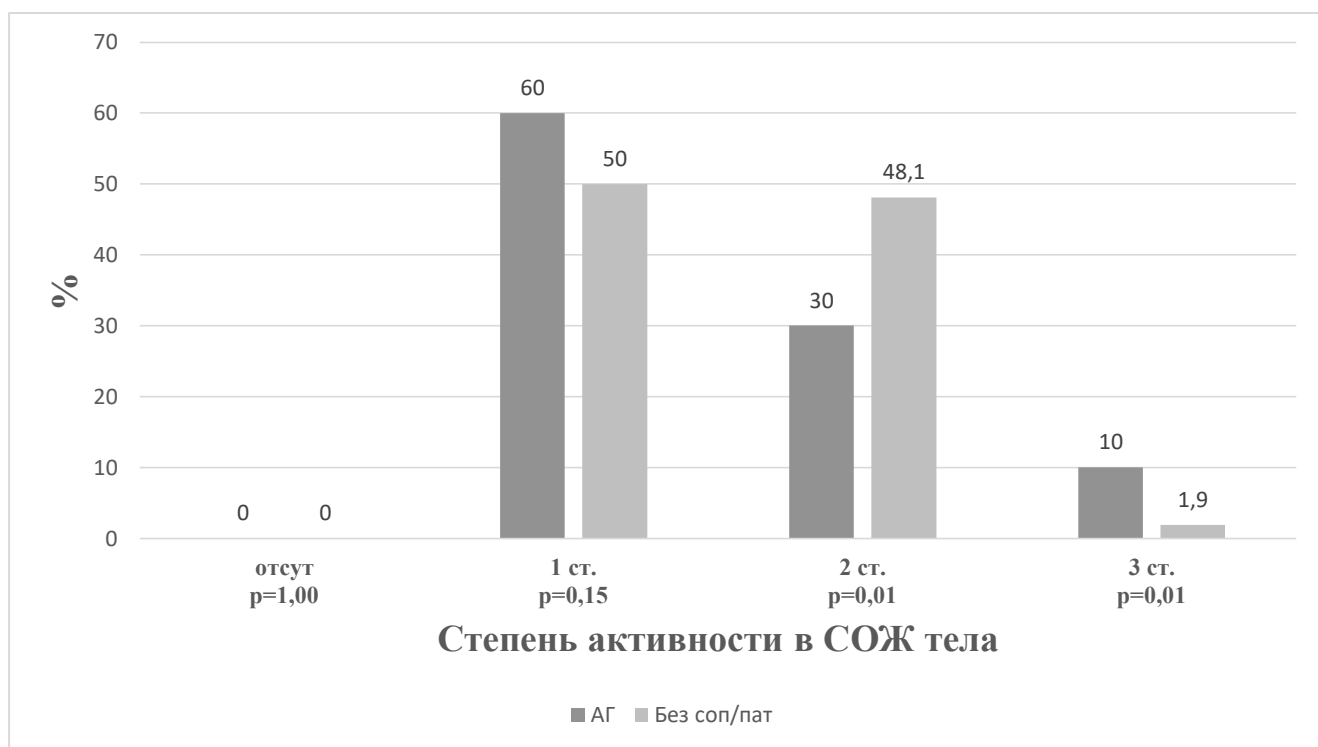


Рисунок 16 – Активность в СОЖ тела у пациентов подгрупп АГ и без наличия сопутствующей патологии до лечения

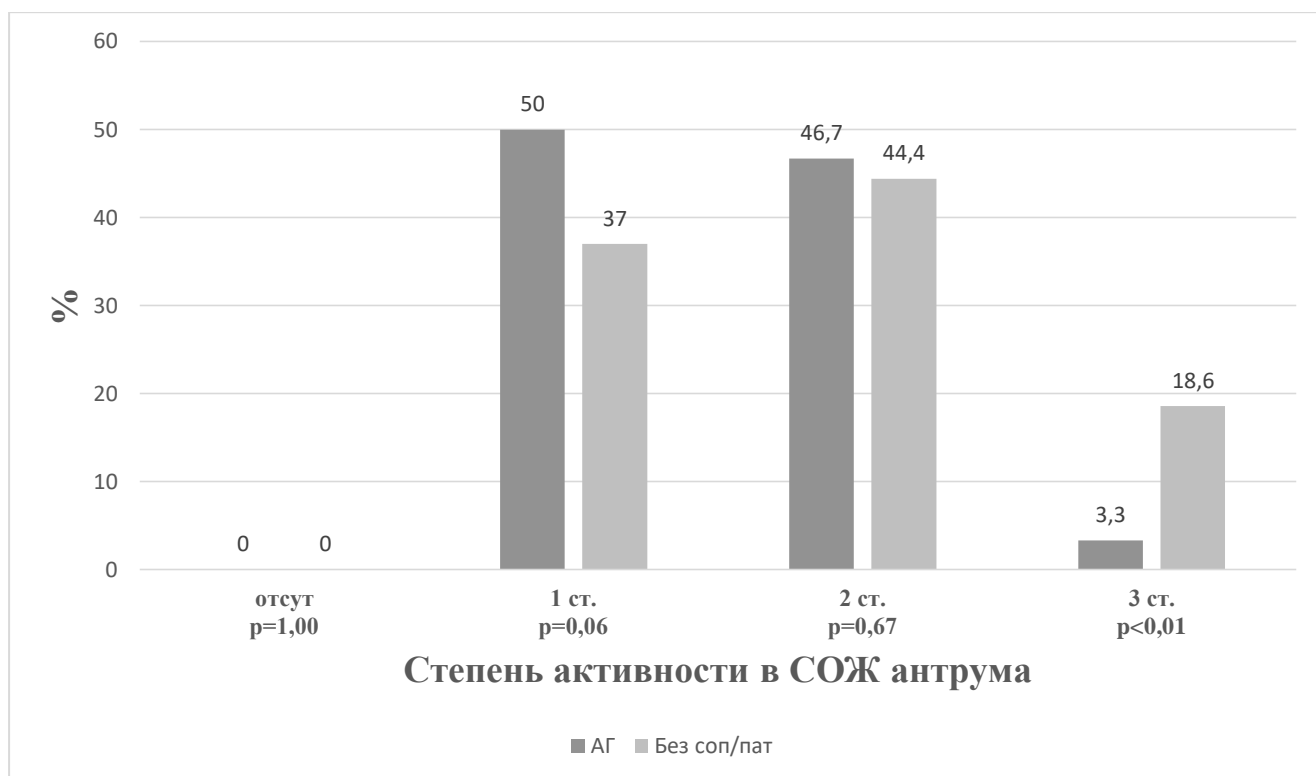


Рисунок 17 – Активность в СОЖ антрума у пациентов подгрупп АГ и без наличия сопутствующей патологии до лечения

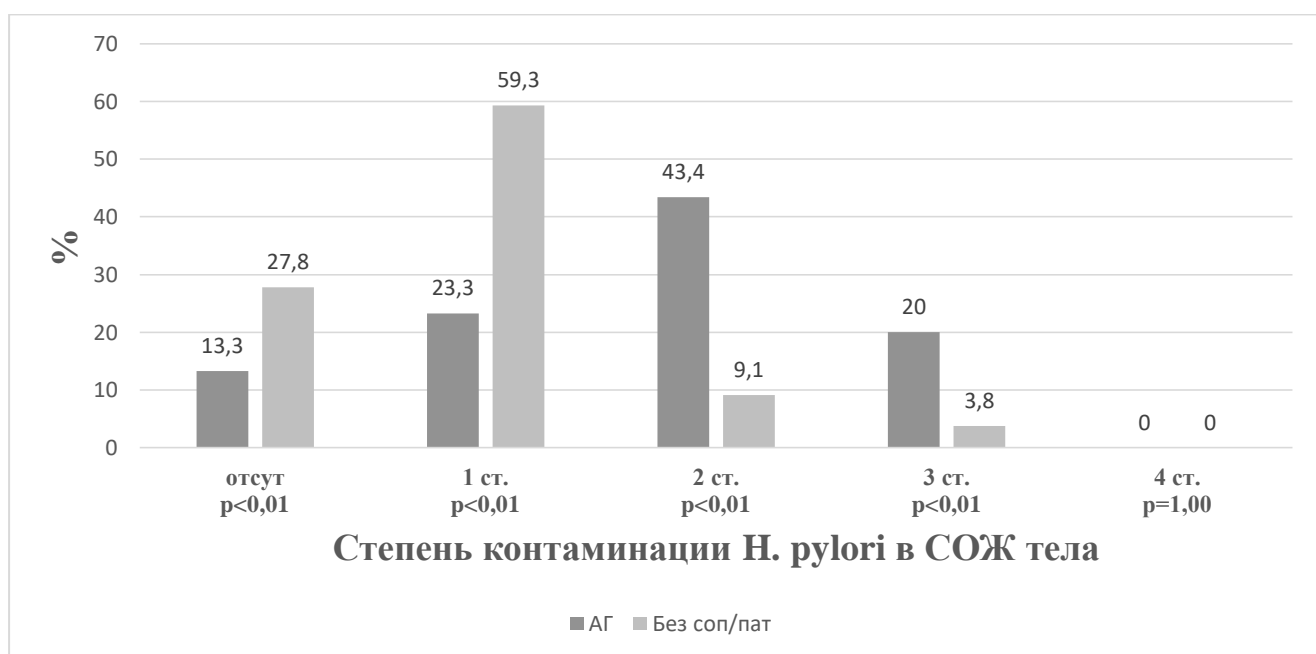


Рисунок 18 – Плотность обсеменения *H. pylori* СОЖ тела у пациентов подгрупп АГ и без наличия сопутствующей патологии до лечения

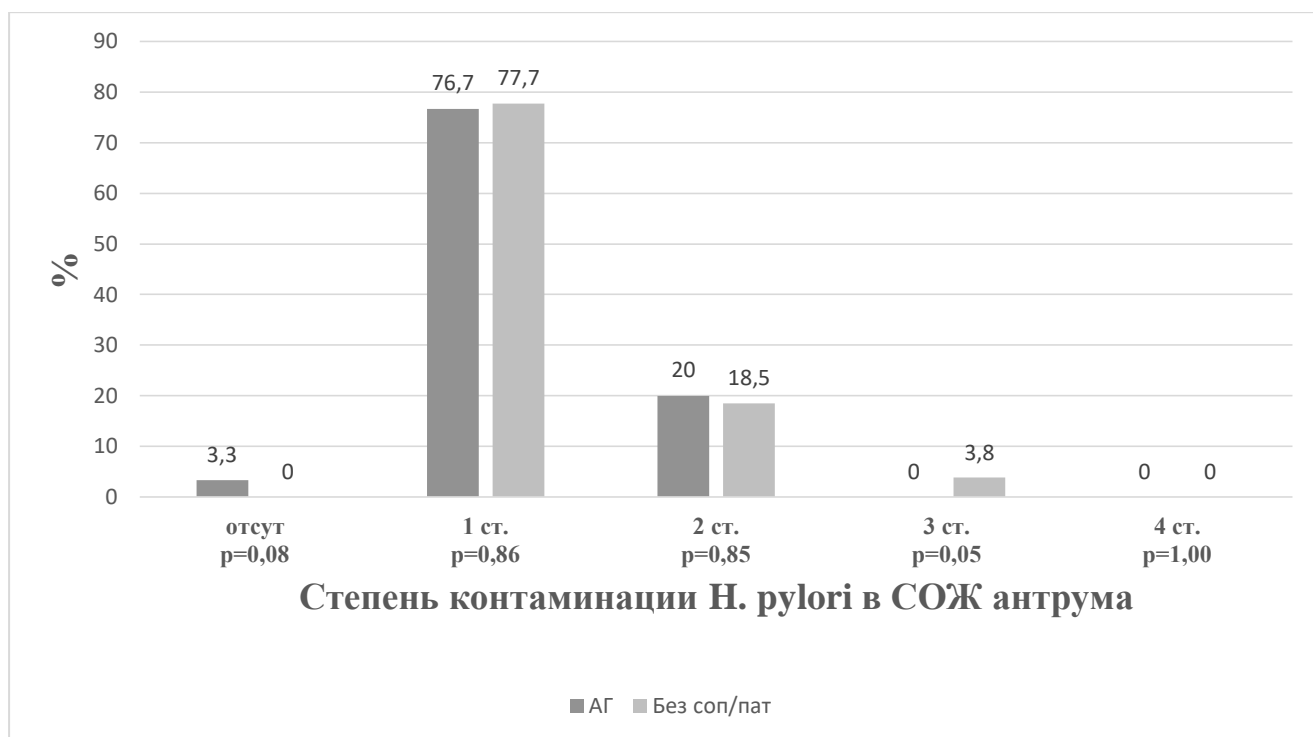


Рисунок 19 – Плотность обсеменения *H. pylori* СОЖ антрума у пациентов подгрупп АГ и без наличия сопутствующей патологии до лечения

Согласно полученным данным, до начала лечения у пациентов подгрупп АГ и без наличия сопутствующей патологии были зафиксированы следующие морфологические характеристики гастритического процесса СОЖ.

У больных подгруппы АГ выраженность воспаления 2-3 ст. в СО антрального отдела желудка составила 90,0%, в СО тела желудка – 80,0%. У больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии выраженность воспаления 2-3 ст. в СО антрума – 87,0%, в СО тела желудка – 74,1% (достоверные различия выявлены для 2 ст. выраженности воспаления в СО антрума ( $p=0,04$ )).

Активность гастрита 2-3 ст. у больных подгруппы АГ в СО антрального отдела константирована в 50,0% случаев, в СО тела желудка – в 40,0%, у пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии эти показатели составили 63,0% и 50,0% соответственно (достоверные различия выявлены для 3 ст. активности в СО антрума ( $p<0,01$ ) и для всех случаев – в СО тела желудка ( $p=0,01$ )).

Атрофия желез СО антрального отдела 2-3 ст. была отмечена у одной трети больных подгруппы АГ и у 25,8% больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии (во всех случаях  $p>0,05$ ). Атрофия желез СО тела желудка 2-3 ст.

отмечалась у 9,9% пациентов подгруппы АГ и у 7,5% больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии (во всех случаях  $p > 0,05$ ).

Полная метаплазия в СО антрума была зафиксирована у 80,0% больных подгруппы АГ и у 72,2% подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p = 0,18$ ), в СО тела желудка – у 80,0% пациентов подгруппы АГ и у 59,3% подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p < 0,01$ ). Неполная метаплазия в СО антрального отдела констатировалась у 10,0% больных подгруппы АГ и у 16,6% подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p = 0,14$ ), в СО тела желудка у пациентов подгруппы АГ неполная метаплазия отсутствовала, у пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии отмечалась в 9,5% ( $p < 0,01$ ).

Контаминация 2-4 ст. СО антрума была зарегистрирована у 20,0% пациентов подгруппы АГ и у 22,3% лиц подгруппы без наличия сопутствующей патологии (во всех случаях  $p > 0,05$ ), в СО тела желудка – у 63,4% больных подгруппы АГ и у 12,9% лиц подгруппы без наличия сопутствующей патологии (достоверные различия выявлены для 2 ст. и 3 ст. ( $p < 0,01$ )).

Анализ морфологических характеристик СОЖ у пациентов с тяжелыми язвами гастродуоденальной зоны, страдающих артериальной гипертензией, в сравнении с лицами с нормальным артериальным давлением, не выявил ее существенного отрицательного влияния на основные показатели гастритического процесса.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов, страдающих тяжелыми формами гастродуоденальных язв, наличие сопутствующей патологии (дегенеративно-дистрофические заболевания опорно-двигательного аппарата, требующие систематического приема НПВП, сахарный диабет 2 типа) оказывает отрицательное влияние на выраженность клинических проявлений язвенных поражений гастродуоденальной зоны и морфологических характеристик гастритического процесса СОЖ.



### 3.2. Динамика клинико-морфологических характеристик гастродуоденальных язв при применении модифицированных последовательной и стандартной тройной схем эрадикации

С целью оценки эффективности модифицированных последовательной и стандартной тройной схем эрадикации у пациентов с тяжелыми и осложненными формами гастродуоденальных язв на II этапе проведен сравнительный анализ результатов применения двух указанных режимов эрадикации инфекции *H. pylori* у 105 пациентов. Методом случайных чисел сформировали две группы, сопоставимые по полу и возрасту, продолжительности и тяжести течения болезни, в соотношении 5/2: у 75 пациентов (основная группа) была применена последовательная модифицированная схема эрадикации, у 30 пациентов (группа сравнения) – стандартная тройная модифицированная схема.

При проведении сравнительного анализа эффективности двух режимов эрадикации инфекции *H. pylori* в двух группах пациентов были получены следующие данные.

Исходно основные клинические проявления заболевания у пациентов сравниваемых групп не имели принципиальных различий. Боли в подложечной области и симптомы диспепсии наблюдались у 69 (91,7%) пациентов основной группы и 26 (87,7%) пациентов группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

Антитела IgG, специфичные для *H. pylori*, в сыворотке крови выявлены у 71 (94,7%) пациента основной группы и 28 (93,1%) пациентов группы сравнения.

Данные о результатах БУТ до проведения терапии у пациентов сравниваемых групп представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты БУТ в биоптатах СОЖ у пациентов сравниваемых групп

Степень выраженности БУТ	Пациенты основной группы, абс. число (%) n=75	Пациенты группы сравнения, абс. число (%) n=30
1 ст.	16 (20,9)	7 (23,8)
2 ст.	35 (46,7)	14 (45,5)

Продолжение таблицы 12

3 ст.	22 (29,3)	8 (27,3)
4 ст.	2 (3,1)	1 (3,4)

Примечание: статистических значимых различий не получено

Выраженность показателей БУТ 2–4-й степени констатирована у 79,1% пациентов основной группы и 76,2% больных группы сравнения.

Наиболее убедительно о наличии инфекции *H. pylori* свидетельствовало выявление ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ с помощью ПЦР с детекцией в режиме реального времени у всех обследованных больных (т. е. в 100% случаев).

Данные по исследованию факторов патогенности *H. pylori* — CagA и VacA s1/s2 в биоптатах СОЖ приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты исследования факторов патогенности *H. pylori* CagA и VacA s1/s2 в биоптатах СОЖ методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени

Фактор патогенности	Пациенты основной группы, абс. число (%) n=75	Пациенты группы сравнения, абс. число (%) n=30
CagA в биоптатах СОЖ антрума	73 (97,3)	28 (95,9)
CagA в биоптатах СОЖ тела	61 (81,3)	22 (72,7)
VacA s1 в биоптатах СОЖ антрума	74 (98,2)	29 (97,5)
VacA s1 в биоптатах СОЖ тела	58 (77,1)	22 (72,7)
VacA s2 в биоптатах СОЖ антрума	36 (48,0)	12 (40,0)
VacA s2 в биоптатах СОЖ тела	24 (32,0)	11 (35,1)

Примечание: статистических значимых различий не получено

Представленные данные убедительно свидетельствуют о преимущественной локализации инфекта в СО антрального отдела почти у 100% пациентов, в то же время, обнаружение антигенов патогенности в СО тела желудка может быть расценено как признак длительного существования инфекции с развитием «феномена пилорокардиальной экспансии» инфекции *H. pylori* и вызванного ею гастритического процесса. Наличие CagA- и VacA s1-позитивных штаммов бактерии *H. pylori* в СОЖ антрума практически у 100% больных обеих групп может объяснять характер течения и развитие осложнений гастродуоденальных язв.

На фоне проведения терапии у всех пациентов обеих групп боли в подложечной области были стойко купированы на вторые-третьи сутки, диспептические проявления стойко регрессировали к пятым-шестым суткам лечения.

Рубцевание язвенных дефектов на 14-е сутки достигнуто у всех пациентов обеих групп. Одна пациентка с язвенным поражением желудка, осложненным декомпенсированным пилоростенозом, из основной группы после рубцевания язвенного дефекта в плановом порядке была направлена на хирургическое лечение (на момент начала исследования у больной имелись признаки компенсированного пилоростеноза и наличие крупной язвы в этой же зоне, после завершения терапии, вследствие рубцевания язвенного дефекта, были выявлены признаки декомпенсированного пилоростеноза).

Эффективность эрадикации *H. pylori* при применении последовательной модифицированной схемы составила 95,8% - полная элиминация инфекта была достигнута у 71 из 75 пациентов основной группы, эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании стандартной тройной модифицированной схемы — 86,4% (у 26 из 30 больных группы сравнения) ( $p=0,01$ ).

У пациентов изучаемых групп выраженных побочных эффектов, в связи с появлением которых потребовалось бы отменить терапию, не выявлено.

Результаты микроскопического исследования биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска гематоксилин и эозин, азур II) до и после проведения терапии представлены в таблицах 14, 15.

Таблица 14 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны до проведения терапии

Гистологический показатель		Пациенты основной группы, абс. число (%) n=75	Пациенты группы сравнения, абс. число (%) n=30	p
Воспаление в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	0 (0,0)	1 (2,1)	0,15
	2 ст.	41 (54,2)	16 (54,5)	1,00
	3 ст.	34 (45,8)	13 (43,4)	0,67
Воспаление в СОЖ тела	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	11 (14,6)	6 (20,5)	0,35
	2 ст.	41 (54,2)	16 (54,9)	1,00
	3 ст.	23 (31,3)	8 (24,6)	0,34
Активность в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	16 (20,8)	9 (30,0)	0,14
	2 ст.	42 (56,3)	15 (48,5)	0,32
	3 ст.	17 (22,9)	6 (21,5)	0,86
Активность в СОЖ тела	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	13 (17,5)	6 (19,1)	0,71
	2 ст.	39 (52,1)	16 (51,8)	1,00
	3 ст.	23 (30,4)	8 (29,1)	0,87
Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	17 (22,9)	8 (27,3)	0,51
	1 ст.	34 (45,8)	15 (51,5)	0,39
	2 ст.	20 (27,1)	6 (19,1)	0,17
	3 ст.	4 (4,2)	1 (2,1)	0,40
Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	31 (41,7)	14 (48,2)	0,39
	1 ст.	34 (45,8)	11 (37,3)	0,19
	2 ст.	6 (8,3)	4 (11,5)	0,34
	3 ст.	4 (4,2)	1 (3,0)	0,70
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	16 (20,8)	7 (22,7)	0,73
	полная	45 (60,4)	20 (66,0)	0,38
	неполная	14 (18,8)	3 (11,3)	0,11
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	30 (39,6)	14 (45,5)	0,39
	полная	39 (52,1)	15 (50,0)	0,77
	неполная	6 (8,3)	1 (4,5)	0,39

Плотность обсеменения H.pylori СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	53 (70,9)	23 (77,4)	0,33
	2 ст.	17 (22,8)	5 (18,1)	0,38
	3 ст.	3 (4,2)	1 (2,3)	0,40
	4 ст.	2 (2,1)	1 (2,2)	1,00
Плотность обсеменения H.pylori СОЖ тела	отсутствует	15 (20,0)	7 (21,7)	0,72
	1 ст.	17 (22,9)	8 (27,3)	0,51
	2 ст.	29 (38,3)	12 (40,3)	0,77
	3 ст.	14 (18,8)	3 (10,7)	0,11
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

Исходные морфологические признаки гастритического процесса СОЖ у пациентов обследуемых групп были интерпретированы следующим образом (в соответствии с показателями, представленными в таблице 14).

Гистологические характеристики гастритического процесса у больных в исследуемых группах на момент начала медикаментозного лечения не имели достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

Выраженность воспалительных изменений в СОЖ была максимально выражена в антральном отделе желудка у больных обеих групп (мононуклеарная инфильтрация 2-3 ст. – у 100% пациентов основной группы и у 97,9% больных группы сравнения). Мононуклеарная инфильтрация в СОЖ тела у пациентов исследуемых групп была выражена в меньшей степени, в том числе, у каждого седьмого пациента основной группы и у каждого пятого пациента группы сравнения имело место воспаление минимальной степени, однако в целом и в СО тела желудка преобладали тяжелые проявления воспалительных изменений.

Показатели активности гастритического процесса 2-3 ст. в СО антрума у пациентов основной группы составили 79,2%, у пациентов группы сравнения – 70,0%, в СО тела желудка – 82,5% и 80,9% соответственно.

Атрофические изменения в СОЖ антрального отдела были выражены в большей степени в сравнении с аналогичными показателями в СО фундального отдела у пациентов обеих групп.

При сравнении выраженности микробной контаминации СОЖ тела и антрума у пациентов сравниваемых групп отмечена одинаковая тенденция, а именно, преобладание более тяжелых степеней инфицирования (2-3 степени) в СОЖ тела – у 57,1% пациентов основной группы и у 51,0% пациентов группы сравнения против обсеменения 2-3 степени в СОЖ антрума у 29,1% пациентов основной группы и 22,6% пациентов группы сравнения. Указанные особенности распространения инфекционного агента в СОЖ (преимущественная его локализация в фундальном отделе) позволяют предположить длительное существование инфицирования и являются подтверждением развития «феномена пилорокардиальной экспансии» микроорганизма.

Таблица 15 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны после проведения эрадикационной терапии с использованием изучаемых схем

Гистологический показатель		Пациенты основной группы, абс. число (%) n=75	Пациенты группы сравнения, абс. число (%) n=30	p
Воспаление в СОЖ антрума	0 ст.	2 (2,1)	0 (0,0)	0,05
	1 ст.	25 (33,3)	12 (40,9)	0,04
	2 ст.	46 (62,5)	17 (54,6)	0,04
	3 ст.	2 (2,1)	1 (4,5)	0,03
Воспаление в СОЖ тела	0 ст.	23 (31,3)	0 (0,0)	<0,01
	1 ст.	33 (43,8)	19 (63,6)	<0,01
	2 ст.	17 (22,9)	11 (36,4)	0,03
	3 ст.	2 (2,1)	0 (0,0)	0,04
Активность в СОЖ антрума	0 ст.	14 (18,8)	1 (4,5)	<0,01
	1 ст.	37 (50,0)	20 (68,2)	0,01
	2 ст.	24 (31,2)	9 (27,3)	0,05
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Активность в СОЖ тела	0 ст.	52 (68,8)	9 (31,8)	<0,01
	1 ст.	17 (22,9)	18 (59,1)	<0,01
	2 ст.	6 (8,3)	3 (9,1)	0,05
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	19 (25,0)	8 (27,5)	0,63
	1 ст.	41 (54,2)	15 (50,5)	0,57
	2 ст.	15 (20,8)	6 (20,0)	0,86
	3 ст.	0 (0,0)	1 (2,0)	0,15
Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	35 (46,7)	15 (49,4)	0,67
	1 ст.	38 (50,3)	12 (42,1)	0,25
	2 ст.	1 (1,5)	2 (4,9)	0,09
	3 ст.	1 (1,5)	1 (3,4)	0,17
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	19 (25,0)	7 (23,8)	0,74
	полная	50 (66,7)	20 (65,4)	0,76
	неполная	6 (8,3)	3 (10,8)	0,47
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	34 (45,1)	14 (46,7)	0,77
	полная	38 (50,8)	15 (49,0)	0,77
	неполная	3 (4,1)	1 (4,3)	1,00
Плотность обсеменения Н. pylori СОЖ антрума	отсутствует	71 (95,8)	26 (86,4)	0,01
	1 ст.	2 (2,1)	3 (9,1)	0,03
	2 ст.	2 (2,1)	1 (4,5)	0,04
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Плотность обсеменения Н. pylori СОЖ тела	отсутствует	75 (100,0)	28 (90,9)	<0,01
	1 ст.	0 (0,0)	1 (4,6)	0,02
	2 ст.	0 (0,0)	1 (4,5)	0,02
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

Морфологические признаки гастритического процесса СОЖ у пациентов обследуемых групп после проведения терапии были интерпретированы следующим образом (в соответствии с показателями, представленными в таблице 15).

Элиминация инфекта из СОЖ у пациентов обеих групп сопровождалась следующими изменениями гистологических характеристик гастритического процесса: снижение выраженности воспаления, активности гастрита, значительное снижение интенсивности контаминации СО обоих отделов желудка.

При этом, обращает внимание факт выявления после лечения достоверных различий в гистологических показателях выраженности воспаления, активности гастрита, плотности обсеменения *H. pylori* СО тела и антрального отдела желудка у пациентов основной группы и группы сравнения (во всех указанных случаях  $p < 0,05$ ).

В случае использования модифицированной последовательной схемы эрадикации инфект из СО тела желудка был устранен у всех больных, из СО антрального отдела — у 95,8%, что превышает аналогичные показатели в группе пациентов, леченных с применением тройной схемы эрадикации (86,4% случаев — из СОЖ антрума ( $p = 0,01$ ) и 90,9% — из СОЖ тела ( $p < 0,01$ ) соответственно). Сохранение контаминации СО антрального отдела минимальной и умеренной степени констатировано у 4,2% пациентов основной группы и 13,6% пациентов группы сравнения (во всех указанных случаях  $p < 0,05$ ). В СО фундального отдела желудка у пациентов основной группы инфект отсутствовал, в группе сравнения контаминация минимальной и умеренной степени отмечена у 9,1% больных (во всех указанных случаях  $p < 0,05$ ).

В основной группе через 12 недель после эрадикации активность гастрита отсутствовала в СО тела желудка у 68,8% пациентов, в СО антрального отдела у 18,8%, аналогичные показатели у пациентов группы сравнения составили 31,8% и 4,5% соответственно (во всех указанных случаях  $p < 0,05$ ). В целом следует отметить тот факт, что было зафиксировано снижение степени нейтрофильной инфильтрации СО обоих отделов желудка у пациентов исследуемых групп в виде значительного увеличения процента минимальной степени активности и полного устранения случаев с максимальной степенью активности процесса.

Мононуклеарная инфильтрация как проявление хронического воспаления отсутствовала после лечения у 31,3% пациентов в СО тела желудка и у 2,1% больных в СО антрума в основной группе. Полный регресс воспалительных изменений в СОЖ у пациентов группы сравнения не был зафиксирован (во всех указанных случаях  $p < 0,05$ ). У пациентов обеих групп отмечена общая тенденция



по значительному снижению процента высокой степени выраженности воспаления.

Отсутствие значимых различий в динамике выраженности атрофических и метапластических изменений в СОЖ обследуемых пациентов после лечения можно объяснить меньшей лабильностью указанных характеристик даже при устранении инфекционного агента. В литературе имеются указания на возможность обратного развития атрофических изменений в СОЖ, однако подобные выводы можно делать, наблюдая за пациентами в течение более длительного периода времени.

В основе ульцерогенеза гастродуоденальной зоны лежат также метаболические и сосудистые расстройства, что в свою очередь, обуславливает серьезные деструктивные изменения клеточных ультраструктур всех слоев стенки желудка и ДПК.

С целью углубленного изучения состояния СОЖ и СО ДПК, в том числе, клеточных структур поверхностных и железистых эпителиоцитов, эндотелиоцитов микроциркуляторного русла, из 105 пациентов, включенных в исследование, 67 больным было проведено электронно-микроскопическое исследование биоптатов СОЖ и СО ДПК, взятых на расстоянии 1 см от края язвенных дефектов. Динамика электронно-микроскопической картины СОЖ и СО ДПК оценивалась через 12 недель после завершения эрадикационной терапии.

Возраст пациентов составил от 16 до 78 лет (средний возраст 53,3 года). Все пациенты страдали сопутствующей патологией: дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией.

Ультраструктурные изменения СОЖ и СО ДПК (периульцерозные зоны) характеризовались признаками, представленными в таблицах 16-19.

Таблица 16 – Данные электронно-микроскопических изменений клеток поверхностного и железистого эпителия СОЖ и СО ДПК до лечения

Показатель	Пациенты основной группы, абс. число (%) n=40	Пациенты группы сравнения, абс. число (%) n=27	p
Наличие очагов локальной деструкции цитоплазмы	20 (50,0)	17 (62,5)	0,09
Гипертрофия гранулярной эндоплазматической сети	27 (66,7)	17 (62,5)	0,65
Набухание митохондрий с деструкцией крист	40 (100,0)	27 (100,0)	1,00
Наличие ядер с множественными крупными ядрышками	40 (100,0)	27 (100)	1,00

Таблица 17 – Данные электронно-микроскопических изменений клеток поверхностного и железистого эпителия СОЖ и СО ДПК после лечения

Показатель	Пациенты основной группы, абс. число (%) n=40	Пациенты группы сравнения, абс. число (%) n=27	p
Наличие очагов локальной деструкции цитоплазмы	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Гипертрофия гранулярной эндоплазматической сети	3 (8,3)	0 (0,0)	<0,01
Набухание митохондрий с деструкцией крист	10 (25,9)	16 (59,2)	<0,01
Наличие ядер с множественными крупными ядрышками	36 (91,7)	27 (100,0)	0,04

Таблица 18 – Данные электронно-микроскопических изменений собственной пластинки СОЖ и СО ДПК, эндотелия ее сосудов до лечения

Показатель		Пациенты основной группы, абс. число (%) n=40	Пациенты группы сравнения, абс. число (%) n=27	p
Инфильтрация мононуклеарами собственной пластинки СОЖ и СО ДПК (преобладающая популяция – плазматические клетки)	выраженная	30 (75,0)	27 (100,0)	<0,01
	умеренная	10 (25,0)	0 (0,0)	<0,01
	незначительная	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Разрыхление и разволокнение интерстиция собственной пластинки СОЖ и СО ДПК		13 (33,3)	17 (62,5)	0,02
Набухание эндотелиоцитов и спазм сосудов		26 (66,7)	24 (87,5)	0,01
Разрыхление, разволокнение цитоплазматической мембраны		7 (16,7)	17 (62,5)	<0,01
Наличие очагов локальной деструкции цитоплазмы		37 (91,7)	3 (12,5)	<0,01
Набухание митохондрий с деструкцией крист		40 (100,0)	24 (87,5)	0,03
Гипертрофия гранулярной эндоплазматической сети		23 (58,3)	7 (25,9)	<0,01
Наличие ядер с множественными крупными ядрышками		37 (91,7)	27 (100,0)	0,04
Истончение базальной мембраны сосудистой стенки		37 (91,7)	7 (25,9)	<0,01

Таблица 19 – Данные электронно-микроскопических изменений собственной пластинки СОЖ и СО ДПК, эндотелия ее сосудов после лечения

Показатель		Пациенты основной группы, абс. число (%) n=40	Пациенты группы сравнения, абс. число (%) n=27	p
Инфильтрация мононуклеарами собственной пластинки СОЖ и СО ДПК (преобладающая популяция – плазматические клетки)	Выраженная	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	Умеренная	30 (74,1)	25 (91,7)	0,04
	Незначительная	10 (25,9)	2 (8,3)	0,03
Разрыхление и разволокнение интерстиция собственной пластинки СОЖ и СО ДПК		0 (0,0)	3 (12,5)	<0,01
Набухание эндотелиоцитов и спазм сосудов		0 (0,0)	4 (16,7)	<0,01
Разрыхление, разволокнение цитоплазматической мембраны		0 (0,0)	3 (10,4)	0,02
Наличие очагов локальной деструкции цитоплазмы		7 (16,7)	0 (0,0)	<0,01
Набухание митохондрий с деструкцией крист		21 (51,8)	18 (66,7)	0,04
Гипертрофия гранулярной эндоплазматической сети		0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Наличие ядер с множественными крупными ядрышками		27 (66,7)	27 (100,0)	<0,01
Истончение базальной мембраны сосудистой стенки		3 (8,3)	0 (0,0)	0,01

Интерпретация изменений ультраструктурных характеристик гастродуоденальной СО у пациентов исследуемых групп до и после проведения

медикаментозного лечения представлена следующим образом (в соответствии с данными таблиц 16-19).

По данным электронной микроскопии инфильтрация мононуклеарами собственной пластинки СОЖ и СО ДПК до начала терапии имела умеренную и выраженную степень у 100% пациентов исследуемых групп. После проведения лечения тяжелой степени инфильтрации не определялось у больных обеих групп, умеренная степень инфильтрации сохранялась у 74,1% пациентов основной группы и у 91,7% больных группы сравнения ( $p=0,04$ ), незначительная – у 25,9% больных основной группы и у 8,3% пациентов группы сравнения ( $p=0,03$ ).

Очаги локальной деструкции цитоплазмы клеток поверхностного и железистого эпителия СО до начала лечения обнаруживались в 50,0% случаев у пациентов основной группы, в 62,5% случаев у пациентов группы сравнения ( $p=0,09$ ) и не выявлялись после проведения терапии у пациентов обеих групп (рисунок 20).

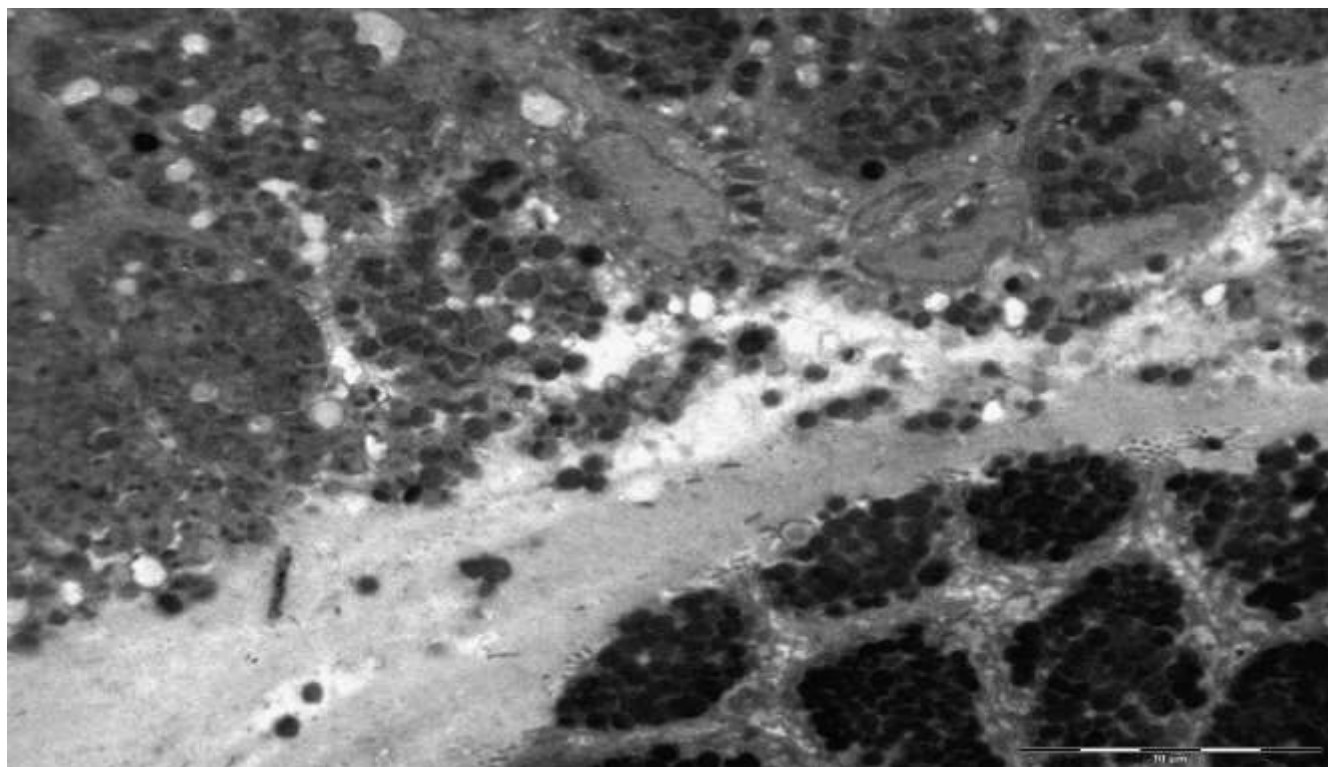


Рисунок 20 – Выраженные деструктивные изменения СОЖ – разрушение эпителиоцитов с выходом секреторных гранул и органелл в просвет желудка. x2200. Пациент Г., 48.

Деструктивные изменения цитоплазмы эндотелия сосудов собственной пластинки СО исходно определялись в 91,7% случаев у больных основной группы, в 12,5% случаев у больных группы сравнения ( $p < 0,01$ ) и сохранялись в 16,7% случаев у пациентов основной группы после проведения терапии, у пациентов группы сравнения отсутствовали ( $p < 0,01$ ). Выявленные изменения свидетельствуют о том, что регенерация эндотелия сосудов запаздывает по отношению к регенерации эпителицитов.

До начала терапии в эпителиоцитах имели место изменения митохондрий в виде их набухания и деструкции крист у 100% пациентов обеих сравниваемых групп ( $p = 1,00$ ), аналогичная картина была выявлена в эндотелиоцитах – у 100,0% больных основной группы и у 87,5% пациентов группы сравнения ( $p = 0,03$ ) (рисунок 21).

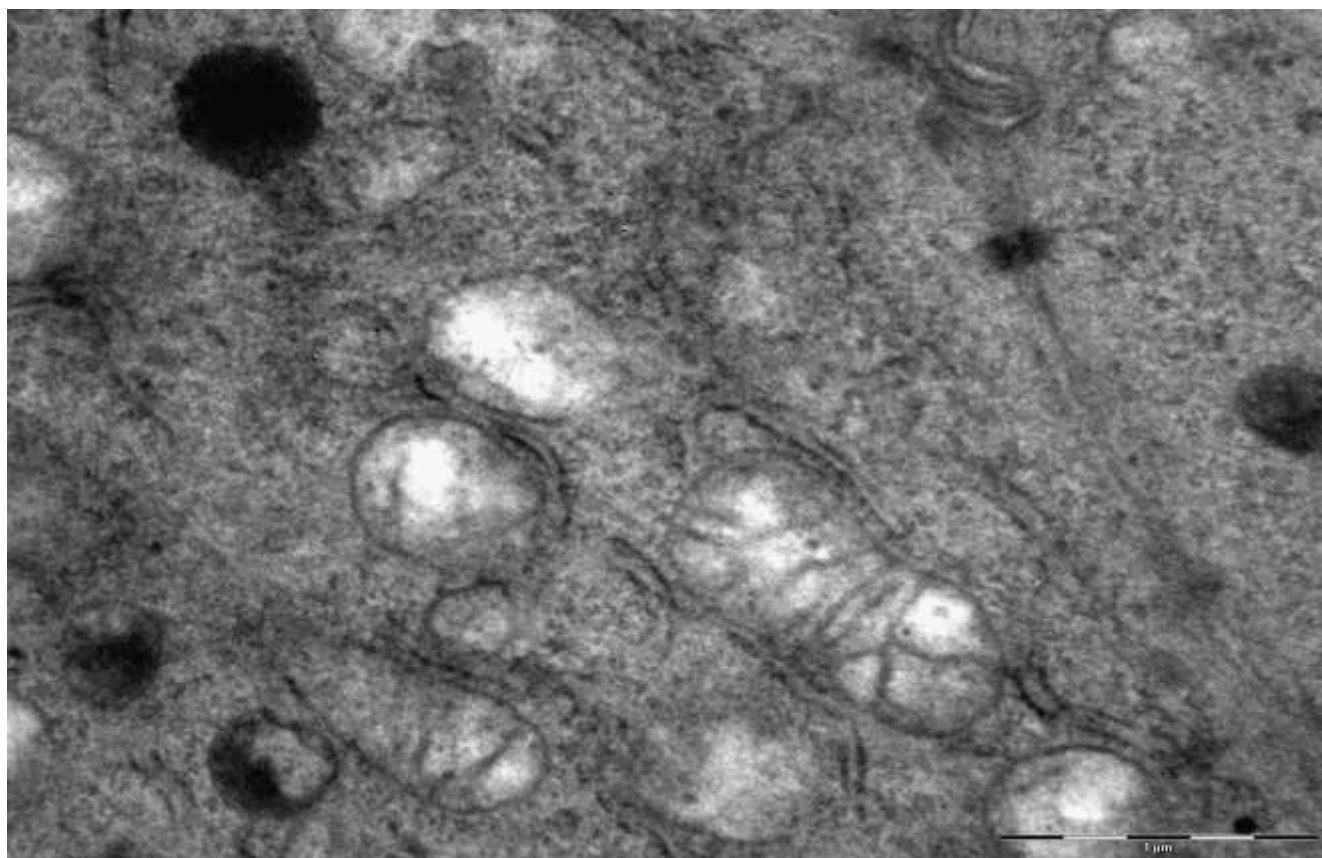


Рисунок 21 – Набухание митохондрий с деструкцией крист эндотелиоцита. x22000. Пациент У., 54.

Деструкция митохондрий свидетельствует о выраженном нарушении окислительно-восстановительных процессов в эпителиоцитах и эндотелиоцитах

при тяжелых язвенных поражениях гастродуоденальной зоны. После проведения терапии деструктивные изменения в митохондриях эпителиоцитов сохранялись у 25,9% больных основной группы и у 59,2% пациентов группы сравнения ( $p < 0,01$ ), в эндотелиоцитах – у 51,8% больных основной группы и у 66,7% пациентов группы сравнения ( $p = 0,04$ ).

Гипертрофия гранулярной эндоплазматической сети эпителиоцитов до начала терапии была диагностирована у 66,7% пациентов основной группы и у 62,5% больных группы сравнения ( $p = 0,65$ ), эндотелиоцитов – у 58,3% пациентов основной группы и у 25,9% больных группы сравнения ( $p < 0,01$ ), что можно расценить как адаптивную компенсаторную реакцию субклеточных структур на факт повреждения. После проведения лечения эти показатели составили в эпителиоцитах 8,3% для лиц основной группы (в группе сравнения данный показатель отсутствовал) ( $p < 0,01$ ), в эндотелиоцитах – указанный признак отсутствовал у пациентов обеих групп, что может рассматриваться как факт достижения состояния субституции тканей на данном этапе и утраты необходимости высокоинтенсивного синтеза внутриклеточного белка.

До начала лечения у 100% пациентов обеих групп ( $p = 1,00$ ), а также у 91,7% больных основной группы и у 100,0% больных группы сравнения после проведения терапии ( $p = 0,04$ ) выявлено наличие ядер с множественными крупными ядрышками в эпителиоцитах. В эндотелиоцитах указанный показатель составил 91,7% для пациентов основной группы и 100,0% для лиц группы сравнения до лечения ( $p = 0,04$ ), после лечения – 66,7% для больных основной группы и 100,0% для пациентов группы сравнения ( $p < 0,01$ ). Данный феномен может рассматриваться как своеобразный признак начального этапа повышения функциональной активности клеток.

Известным фактом является информация о том, что компенсация нарушенных функций клеток обеспечивается путем гиперплазии их ультраструктур (увеличение количества ядерных и цитоплазматических субъединиц). Вначале формируется гиперплазия ядра клетки, а затем следует гиперплазия цитоплазматических ультраструктур, что увеличивает

функциональную активность клеток. Установлен факт, что восстановление строения органелл клеток с прекращением воздействия патогенных факторов, не зависит от конкретной этиологии повреждения [47]. В краях язвенных дефектов пролиферация эпителия обычно усилена [3; 4].

Электронно-микроскопическое исследование биоптатов СОЖ и СО ДПК продемонстрировало феномен адгезии бактерии *H. pylori* на поверхности эпителиоцитов у каждого четвертого пациента, что является безусловным свидетельством непосредственной возможности повреждения эпителиальных клеток бактерией. Это, в свою очередь, согласуется с данными о практически 100% инфицировании пациентов исследуемых групп *CagA*- и *VacA s1*-позитивными штаммами микроорганизма.

Набухание эндотелиоцитов, обуславливающее сужение просвета сосуда, до начала терапии было выявлено у 66,7% больных основной группы, а также у 87,5% пациентов группы сравнения ( $p=0,01$ ) и сохранялось только у 16,7% пациентов группы сравнения ( $p<0,01$ ) после проведения лечения (рисунок 22).

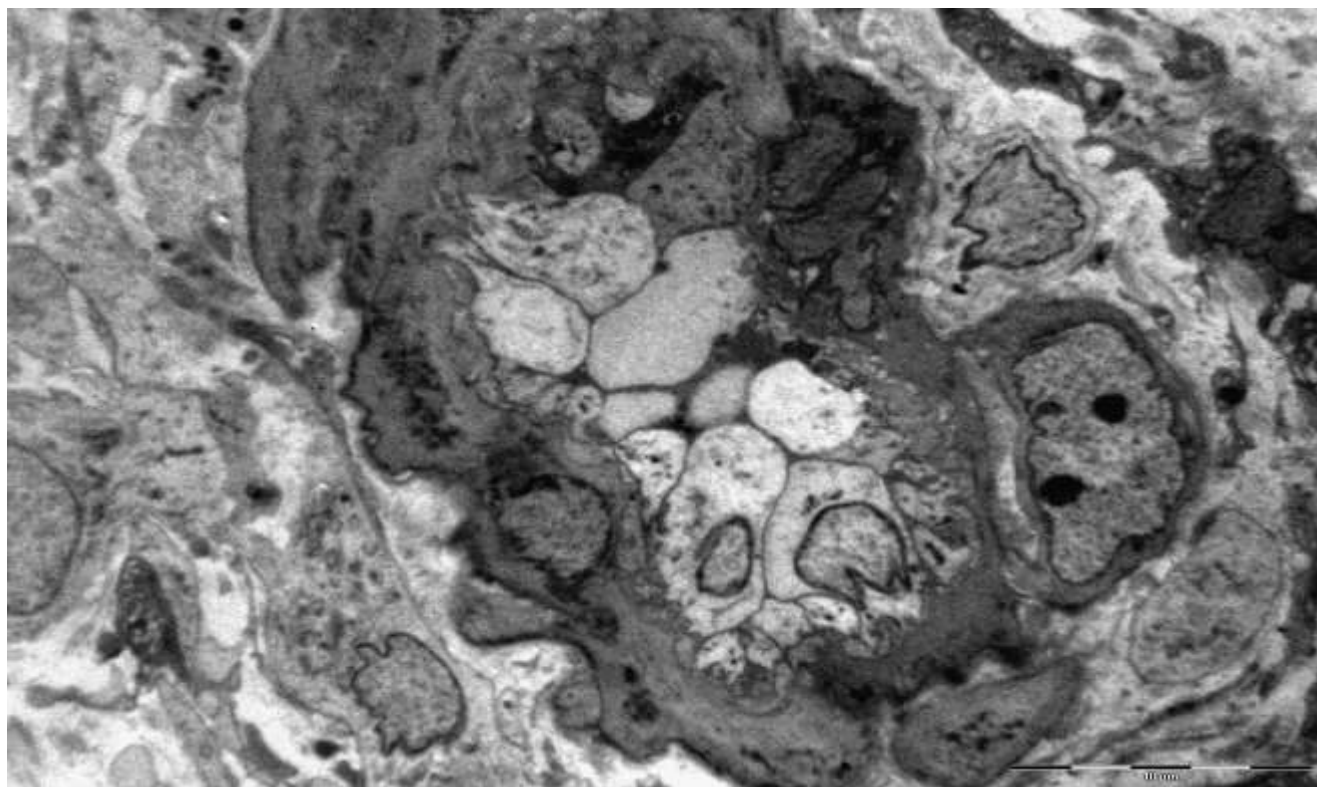


Рисунок 22 – Поперечный срез сосуда собственной пластинки СОЖ – набухание эндотелиоцитов, уменьшение просвета сосуда.х2200. Пациент Т., 65.



Изменения цитоплазматической мембраны эндотелиоцитов в виде ее разрыхления и разволокнения приводят к адгезии тромбоцитов с формированием тромбов (рисунок 23).

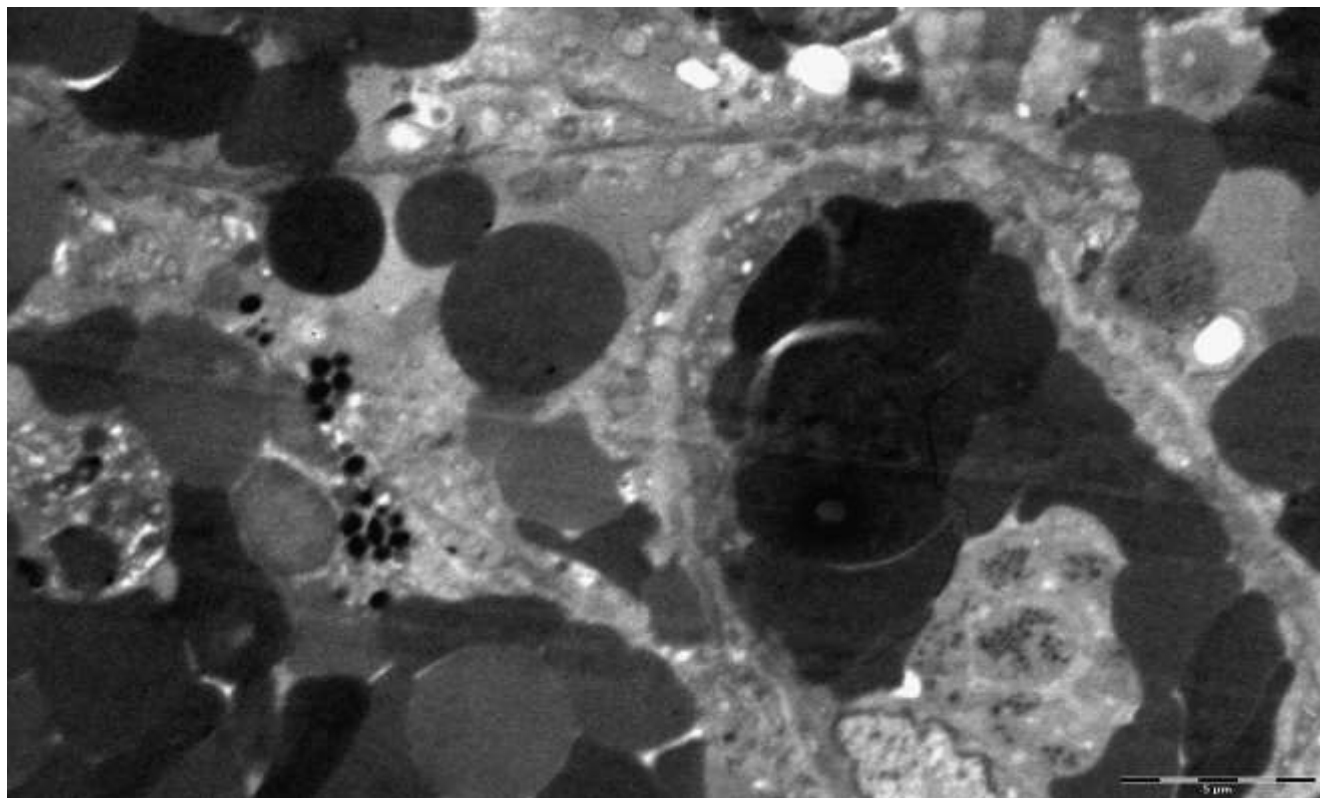


Рисунок 23 – Поперечный срез сосуда собственной пластинки СОЖ – формирование внутрисосудистого тромба, массивное скопление эритроцитов вне сосудистого русла. x2800. Пациент Е., 27

Описанные симптомы до лечения выявлялись у 16,7% пациентов основной группы и у 62,5% больных группы сравнения ( $p < 0,01$ ), после лечения сохранялись лишь у 10,4% пациентов группы сравнения ( $p = 0,02$ ).

Изменение (истончение) базальной мембраны сосудистой стенки, обуславливающее повышенную ее проницаемость и диapedез эритроцитов, исходно обнаруживалось у 91,7% больных основной группы, а также у 25,9% пациентов группы сравнения ( $p < 0,01$ ). После проведения терапии имело место только у 8,3% пациентов основной группы ( $p = 0,01$ ).

У всех пациентов, страдающих тяжелыми формами гастродуоденальных язв, которым проводилось электронно-микроскопическое исследование биоптатов

СОЖ и СО ДПК из периульцерозных зон в рамках проводимой работы, на ультраструктурном уровне в СО были выявлены деструктивные изменения как в эпителиоцитах, так и в эндотелиоцитах.

Выявленные ультраструктурные нарушения состояния эпителиальных клеток и микроциркуляторного русла собственной пластинки СОЖ и СО ДПК после проведения терапии частично регрессировали. Такие нарушения клеточных и субклеточных структур СОЖ и СО ДПК, как набухание митохондрий эпителиальных и эндотелиальных клеток, разрыхление и разволокнение цитоплазматической мембраны, набухание эндотелиоцитов, разрыхление и разволокнение интерстиция собственной пластинки СО, инфильтрация мононуклеарами собственной пластинки СОЖ и СО ДПК, уменьшились более значительно у пациентов, пролеченных с помощью последовательного режима эрадикации, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную тройную схему (во всех указанных случаях  $p < 0,05$ ).

Использованные схемы эрадикации инфекции *H. pylori* у коморбидных пациентов с тяжелым течением язв гастродуоденальной зоны и высокоактивным распространенным *H. pylori*-ассоциированным гастритом обеспечили достоверное уменьшение активности гастритического процесса (степени нейтрофильной инфильтрации) СО тела и антрального отдела желудка. В то же время, персистенция хронического воспаления (мононуклеарная инфильтрация собственной пластинки) в СОЖ антрального отдела сохранялась практически во всех случаях. Данные морфологические характеристики СО у пациентов с успешно проведенной эрадикацией инфекции *H. pylori* рассматривались как проявления постэрадикационного гастрита.

В течение последующих трех лет проводилось динамическое наблюдение 83 пациентов из общего числа пролеченных (61 пациент основной группы и 22 пациента группы сравнения). Остальные пациенты отказались от динамического наблюдения, мотивируя свой отказ хорошим самочувствием. У всех наблюдаемых больных не было зафиксировано эпизодов обострения основного заболевания. Необходимости в проведении эндоскопического исследования, в связи с

отсутствием клинической симптоматики заболевания, не возникало. Тем не менее, тем пациентам, у которых, несмотря на эффективную эрадикацию, сохранялись морфологические признаки хронического воспалительного процесса в СОЖ через 12 недель после завершения эрадикации, проводились ежегодные курсы терапии препаратами ВТД и ИПП в качестве наиболее эффективного средства коррекции степени выраженности хронического воспаления.

Из наблюдаемой группы (83 пациента) методом случайной выборки были отобраны 9 человек (10% от числа проспективно наблюдаемых пациентов) с язвенным поражением ДПК и успешной эрадикацией инфекции *H. pylori* (эрадикация проводилась с использованием последовательной модифицированной схемы эрадикации в течение 10 дней с последующей пролонгацией приема пантопразола и препарата ВТД по вышеописанной схеме). На момент контрольного эндоскопического обследования (через 12 недель после завершения курса эрадикации) у всех 9 пациентов были констатированы морфологические признаки умеренно выраженного хронического воспаления в СОЖ. Имеющиеся морфологические изменения СОЖ были расценены как признаки хронического постэрадикационного гастрита.

В дальнейшем, с учетом сохранения умеренной мононуклеарной инфильтрации собственной пластинки СОЖ, этим больным проводились ежегодные курсы препарата ВТД в дозе 240 мг 2 раза в день и пантопразола в дозе 40 мг в день в течение четырех недель (1 раз в год).

За истекший период наблюдения у вышеуказанных пациентов не было ни одного случая клинического обострения язв ДПК.

С учетом имеющихся литературных данных о сохранении морфологических проявлений постэрадикационного гастрита в течение одного года после эффективной эрадикации, была предпринята попытка оценить наличие данных проявлений через более длительный срок наблюдения – три года. Пациентам было выполнено контрольное эндоскопическое исследование с гистологической оценкой степени выраженности морфологических признаков гастритического процесса СОЖ.

У данных больных были отмечены некоторые анамнестические особенности течения заболевания, а именно, диагноз был установлен на стадии хронического течения болезни (даже в случае впервые диагностированного язвенного процесса имелись признаки РЯД луковицы ДПК, свидетельствующие о ранее возникавших обострениях и формировании язвенных дефектов).

Представлены три клинических наблюдения течения постэрадикационного гастрита у пациентов с язвенным поражением ДПК, хроническим гастритом и успешной эрадикацией инфекции *H. pylori*.

*Клинический случай № 1.* Больная Б. 59 лет находилась на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении МО «Новая больница» в июне 2013 года. При поступлении имели место жалобы на тупые ноющие боли в эпигастрии, возникавшие чаще натощак. Данные жалобы появились у пациентки впервые за 1 месяц до госпитализации. Это послужило поводом для обращения за медицинской помощью.

В объективном статусе пациентки заслуживало внимания наличие пальпаторной болезненности в пилородуоденальной зоне. Показатели общего и биохимического анализов крови – в пределах допустимых значений.

При выполнении ФГДС впервые были выявлены язвы диаметром по 0,5 см, глубиной 0,1 см по передней и задней стенкам луковицы ДПК, бульбит, минимальная РЯД луковицы ДПК, гастрит антрального отдела. При проведении БУТ – *H. pylori*-обсеменение 2 ст. При гистологическом исследовании биоптатов СОЖ: в СО тела желудка – признаки воспаления и активности гастритического процесса 2 ст., атрофии 1 ст., полной метаплазии, *H. pylori* не обнаружен; в СОЖ антрального отдела – признаки воспаления и активности 3 ст., атрофии 2 ст., полной метаплазии, *H. pylori*-обсеменение 2 ст.

В биоптатах СОЖ тела и антрума методом ПЦР выявлялось наличие ДНК *H. pylori*, CagA- и VacA s1-антигенов; антитела IgG, специфичные для *H. pylori*, в сыворотке крови – 17,25 Е/мл (положительный результат) – результат положителен при значениях выше 1,10 Е/мл.

Проводилась терапия по вышеуказанной схеме.

Боли в эпигастрии были стойко купированы к третьим суткам госпитализации.

Полное рубцевание язвенных дефектов СО ДПК было констатировано на 14-е сутки лечения.

Контроль эрадикации (с помощью вышеуказанных четырех методов исследования) подтвердил отсутствие *H. pylori*-инфекции. При ФГДС от сентября 2013 года (через 12 недель после завершения эрадикации): признаки антрального гастрита, РЯД луковицы ДПК. Гистологически: в СОЖ фундального и антрального отделов – признаков активности гастритического процесса не выявлялось, сохранялись проявления воспаления 2 ст., признаки атрофии желез СОЖ тела – 1 ст., СОЖ антрума – 2 ст.

В 2016 году при ФГДС констатировано наличие минимального антрального гастрита, РЯД луковицы ДПК. Гистологически: в СОЖ фундального отдела – признаков активности гастритического процесса и атрофии не выявлено; в СОЖ антрального отдела – признаков активности не определялось, признаки атрофии 2 ст.; в СОЖ обоих отделов – признаки мононуклеарной инфильтрации 1 ст. при отсутствии *H. pylori*-инфекции.

*Клинический случай № 2.* Больная А. 60 лет находилась на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении МО «Новая больница» в октябре 2013 года (переведена из хирургического стационара, куда была госпитализирована в неотложном порядке по поводу развившихся перфоративной язвы луковицы ДПК, кишечного кровотечения; были выполнены ушивание язвенного дефекта, дуоденопластика). Известно, что 10 лет назад впервые, при появлении болей в эпигастрии натошак, пациентке выполнялась ФГДС, где выявлялась язва луковицы ДПК, проводился курс ИПП в течение одного месяца с положительным клиническим эффектом (контрольных ФГДС, диагностики и лечения инфекции *H. pylori* не осуществлялось). В дальнейшем клинических признаков обострения ЯБ ДПК не было.

При объективном осмотре пациентки заслуживало внимания наличие пальпаторной болезненности в эпигастрии. В общем анализе крови – гипохромная

анемия легкой степени; в биохимическом анализе крови – сидеропения легкой степени.

В связи с сохраняющимися болями в эпигастрии при поступлении в гастроэнтерологический стационар была выполнена ФГДС: наряду с наличием грубой РЯД луковицы ДПК после ушивания язвенного дефекта, выявлена язва диаметром 0,6 см, глубиной 0,1 см по передней стенке луковицы ДПК, по задней стенке – рубец, бульбит, гастрит антрального отдела, дуоденогастральный рефлюкс I степени. *H. pylori*-обсеменение 2 ст. подтверждено БУТ. При гистологическом исследовании биоптатов СОЖ тела и антрума: признаки воспаления 2 ст., активности 2 ст., атрофия желез 1 ст. и полная метаплазия эпителия, *H. pylori*-обсеменение СОЖ фундального отдела 1 ст., СОЖ антрума – 2 ст.

В биоптатах СОЖ тела и антрума методом ПЦР выявлены ДНК *H. pylori*, *СagA*- и *VacA s1*-антигены; антитела IgG, специфичные для *H. pylori*, в сыворотке крови – 5,16 Е/мл (положительный результат).

Терапия проводилась по вышеописанной схеме, дополнительно пациентка получала препараты железа.

Боли в эпигастрии были купированы на вторые сутки госпитализации.

На 14-е сутки терапии при ФГДС было констатировано полное рубцевание язвенного дефекта ДПК. В общем анализе крови – нормализация уровня гемоглобина.

При контроле эрадикации подтверждено отсутствие *H. pylori*-инфекции. При ФГДС от февраля 2014 года (через 12 недель после завершения эрадикации): РЯД луковицы ДПК, антральный гастрит. Гистологически: в СОЖ тела – признаки активности не выявлены, атрофия 1 ст. и полная метаплазия; в СОЖ антрального отдела – признаки активности 1 ст., атрофии 1 ст.; в СОЖ обоих отделов выявлены признаки воспаления 2 ст.

В 2016 году при ФГДС: умеренная РЯД луковицы ДПК, минимальный гастрит антрального отдела. Гистологически: в СОЖ тела – признаки активности гастритического процесса и атрофии не выявлены, *H. pylori* не обнаружен,

признаки воспаления 1 ст.; в СОЖ антрума – признаки активности не выявлены, атрофии 1 ст, *H. pylori* не обнаружен, признаки воспаления 2 ст.

*Клинический случай № 3.* Пациент К. 41 года находился на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении МО «Новая больница» в марте 2013 года (переведен из хирургического стационара, куда поступил в неотложном порядке в связи с развитием клиники кишечного кровотечения; была выявлена язва луковицы ДПК диаметром 1,5 см, осложненная кровотечением с кровопотерей тяжелой степени; выполнен консервативный гемостаз; проводилась гемотрансфузия эритроцитарной массы). Известно, что 7 лет назад впервые при появлении изжоги и болей в эпигастрии натощак больному выполнялась ФГДС, была диагностирована язва луковицы ДПК, проводился курс ИПП в течение двух недель с положительным клиническим эффектом (по неизвестным причинам диагностика и лечение инфекции *H. pylori* в тот период не проводились). В течение последующих лет симптомов обострения заболевания не отмечалось. В 2010 году при проведении контрольной ФГДС: РЯД луковицы ДПК, гастрит. При поступлении в стационар сохранялись жалобы на ощущение дискомфорта в эпигастрии без четкой связи с приемом пищи, изжогу до 3-4-х раз в неделю.

В объективном статусе пациента – умеренная пальпаторная болезненность в пилородуоденальной зоне. В общем и биохимическом анализах крови показатели – в пределах допустимых значений.

В стационаре была выполнена ФГДС: по передней стенке луковицы ДПК – язва диаметром 1,0 см, глубиной 0,3 см, по задней стенке – старый рубец, грубая РЯД луковицы ДПК, бульбит, гастрит антрального отдела. При проведении БУТ – *H. pylori*-обсеменение 3 ст. Гистологически: в СОЖ тела – признаки воспаления 3 ст., активности гастритического процесса 2 ст., атрофии 1 ст., полной метаплазии, *H. pylori*-обсеменение 1 ст.; в СОЖ антрального отдела – признаки воспаления 3 ст., активности 3 ст., атрофии 1 ст., полной метаплазии, *H. pylori*-обсеменение 3 ст.

В биоптатах СОЖ тела и антрального отдела методом ПЦР выявлены ДНК *H. pylori*, CagA- и VacA s1-антигены; антитела IgG, специфичные для *H. pylori*, в сыворотке крови – 7,79 Е/мл (положительный результат).

Курс лечения проведен по вышеописанной схеме.

Боли в эпигастрии и изжога были стойко купированы на вторые сутки госпитализации.

На 14-е сутки госпитализации при ФГДС – полное рубцевание язвенного дефекта ДПК.

Контроль эрадикации подтвердил отсутствие *H. pylori*-инфекции. При ФГДС от июня 2013 года (через 12 недель после завершения эрадикации): грубая РЯД луковицы ДПК, антральный гастрит. Гистологически: в СОЖ обоих отделов – признаков нейтрофильной инфильтрации не выявлено, признаки атрофии 1 ст., в СОЖ тела – признаки мононуклеарной инфильтрации 1 ст., в СОЖ антрального отдела – 2 ст., признаки полной метаплазии.

В 2016 году при ФГДС: грубая РЯД луковицы ДПК, минимальный гастрит антрального отдела. Гистологически: в СОЖ фундального и антрального отделов – признаки активности гастритического процесса и атрофии не выявлены, *H. pylori* не обнаружен; в СОЖ фундального отдела – признаки воспаления также отсутствовали, в СОЖ антрума сохранялись признаки воспаления 2 ст.

У больных с тяжелым течением *H. pylori*-ассоциированных язвенных поражений гастродуоденальной зоны даже в случае успешной эрадикации инфекции установлено длительное (в течение трехлетнего периода) существование постэрадикационного гастрита (мононуклеарной инфильтрации СОЖ) без его прогрессирования.

Таким образом, после проведения лечения пациентов с тяжелыми формами язв гастродуоденальной зоны были получены достоверно лучшие результаты по эрадикации инфекции *H. pylori* и уменьшению степени активности гастритического процесса в СО обоих отделов желудка при применении последовательного модифицированного режима по сравнению с применением стандартного тройного модифицированного режима терапии.



### **3.3. Сравнительный анализ эффективности модифицированных последовательной и стандартной тройной терапии у коморбидных пациентов с тяжелыми формами язв гастродуоденальной зоны**

При проведении сравнительного анализа эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* у коморбидных пациентов с тяжелыми язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, страдающих хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и систематически использующих НПВП, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и у пациентов без наличия сопутствующей патологии, а также при сравнении эффективности двух режимов эрадикации инфекции *H. pylori* в трех подгруппах пациентов (страдающих хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией) были получены следующие данные.

#### **3.3.1. Сравнительный анализ эффективности модифицированных последовательной и стандартной тройной терапии у коморбидных пациентов, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и систематически использующих нестероидные противовоспалительные препараты, с тяжелыми формами язв гастродуоденальной зоны**

При анализе данных, полученных при обследовании пациентов подгруппы НПВП и подгруппы без наличия сопутствующей патологии после проведения терапии, выявлены следующие различия изучаемых морфологических показателей.

Результаты микроскопического исследования биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска гематоксилин и эозин, азур II) после лечения у пациентов подгруппы НПВП и подгруппы без наличия сопутствующей патологии представлены в таблице 20, а также на рисунках 24-29.

Таблица 20 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны после проведения эрадикационной терапии подгруппы НПВП и подгруппы без наличия сопутствующей патологии

Гистологический показатель		Пациенты подгруппы НПВП, абс. число (%) n=32	Пациенты подгруппы без наличия сопутствующей патологии, абс. число (%) n=31	p
Воспаление в СОЖ тела	отсутствует	6 (17,7)	7 (23,9)	0,22
	1 ст.	14 (43,1)	17 (55,6)	0,04
	2 ст.	12 (39,2)	6 (18,6)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	1 (1,9)	0,15
Активность в СОЖ тела	отсутствует	17 (51,0)	19 (63,0)	0,04
	1 ст.	12 (39,2)	10 (31,4)	0,23
	2 ст.	3 (9,8)	2 (5,6)	0,18
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	22 (70,7)	25 (81,3)	0,07
	1 ст.	8 (21,5)	5 (16,8)	0,28
	2 ст.	2 (7,8)	1 (1,9)	0,05
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	19 (60,8)	20 (63,0)	0,66
	полная	10 (29,4)	10 (33,2)	0,54
	неполная	3 (9,8)	1 (3,8)	0,09
Плотность обсеменения Н.руlori СОЖ тела	отсутствует	30 (96,0)	31 (100,0)	0,04
	1 ст.	1 (2,0)	0 (0,0)	0,15
	2 ст.	1 (2,0)	0 (0,0)	0,15
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Воспаление в СОЖ антрума	отсутствует	1 (3,9)	0 (0,0)	0,04
	1 ст.	9 (29,4)	13 (40,7)	0,03
	2 ст.	21 (62,8)	18 (59,3)	0,56
	3 ст.	1 (3,9)	0 (0,0)	0,04
Активность в СОЖ антрума	отсутствует	6 (17,7)	4 (13,0)	0,41
	1 ст.	15 (47,1)	20 (64,8)	0,02
	2 ст.	11 (35,2)	7 (22,2)	0,04
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	11 (35,2)	9 (27,8)	0,22
	1 ст.	15 (47,1)	17 (55,6)	0,23
	2 ст.	6 (17,7)	5 (16,6)	0,70
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	13 (41,2)	6 (20,3)	<0,01
	полная	17 (52,9)	23 (74,1)	<0,01
	неполная	2 (5,9)	2 (5,6)	0,75
Плотность обсеменения <i>H. pylori</i> СОЖ антрума	отсутствует	29 (92,2)	30 (98,1)	0,05
	1 ст.	1 (3,9)	1 (1,9)	0,23
	2 ст.	1 (3,9)	0 (0,0)	0,04
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

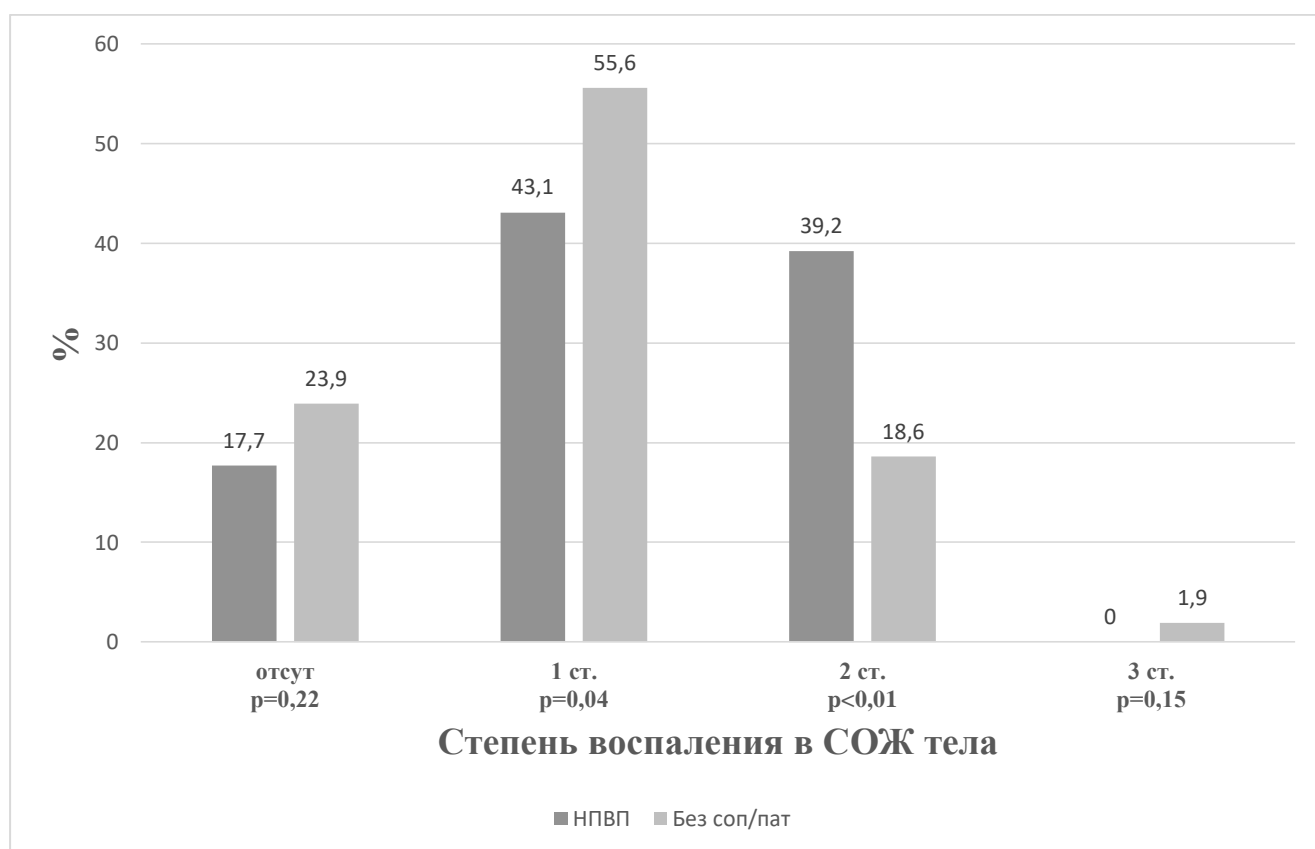


Рисунок 24 – Воспаление в СОЖ тела у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии после лечения

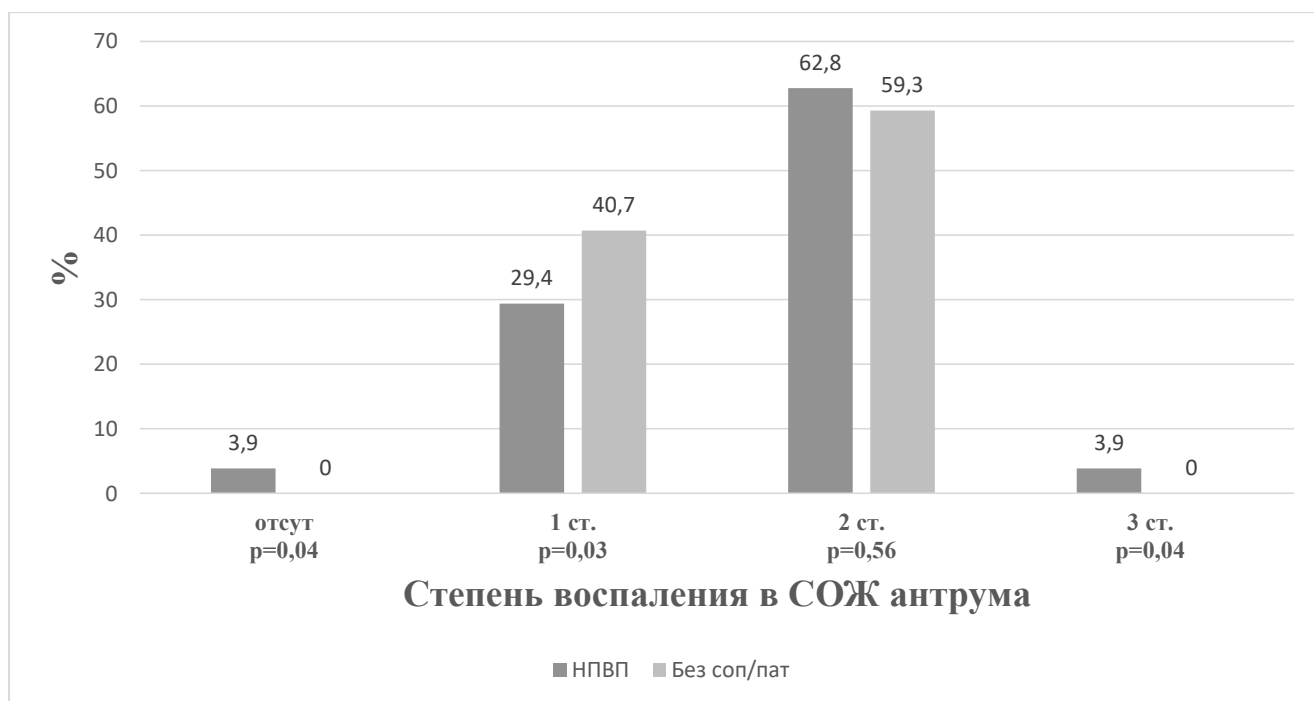


Рисунок 25 – Воспаление в СОЖ антрума у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии после лечения

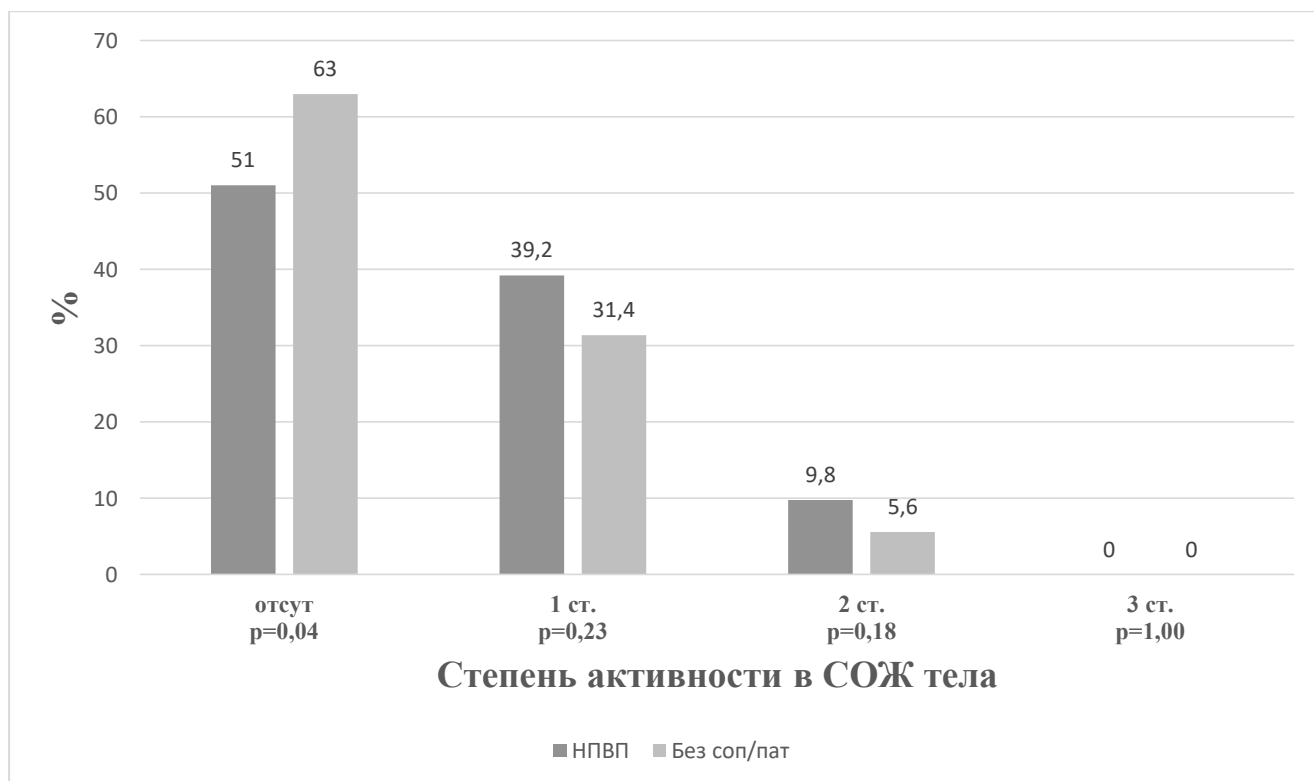


Рисунок 26 – Активность в СОЖ тела у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии после лечения

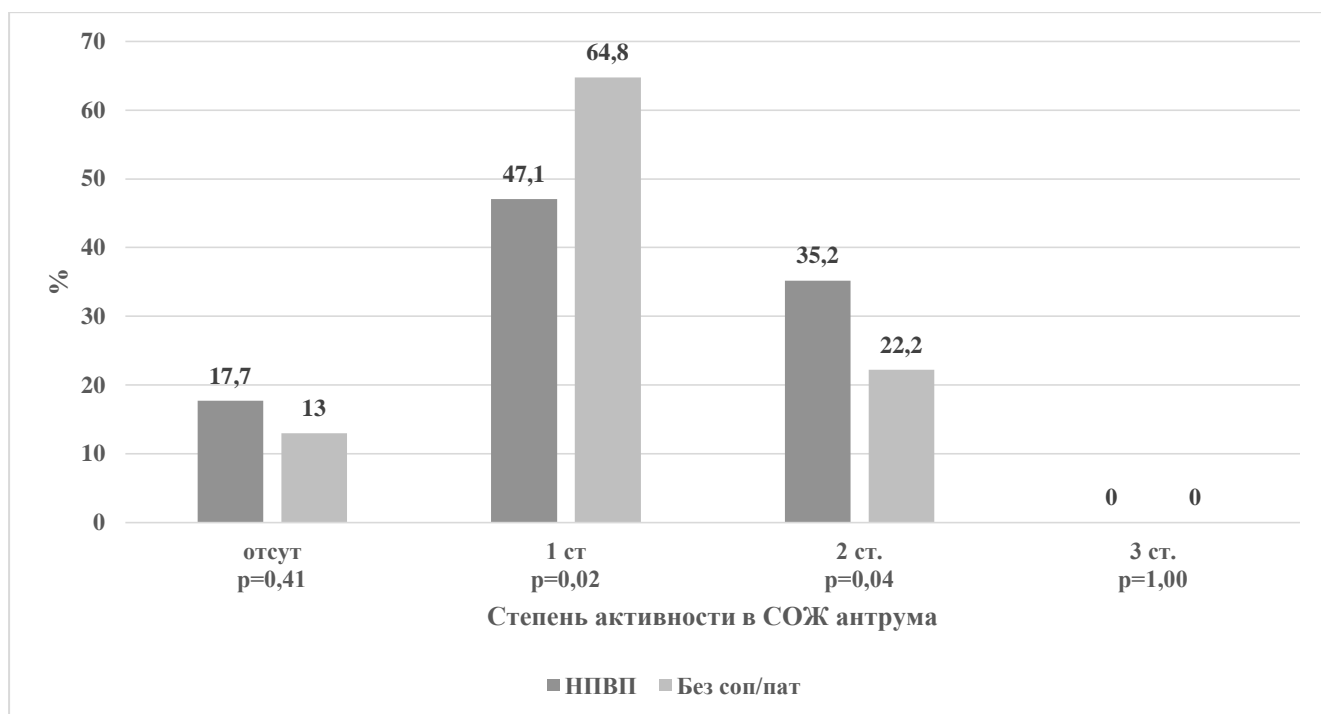


Рисунок 27 – Активность в СОЖ антрума у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии после лечения

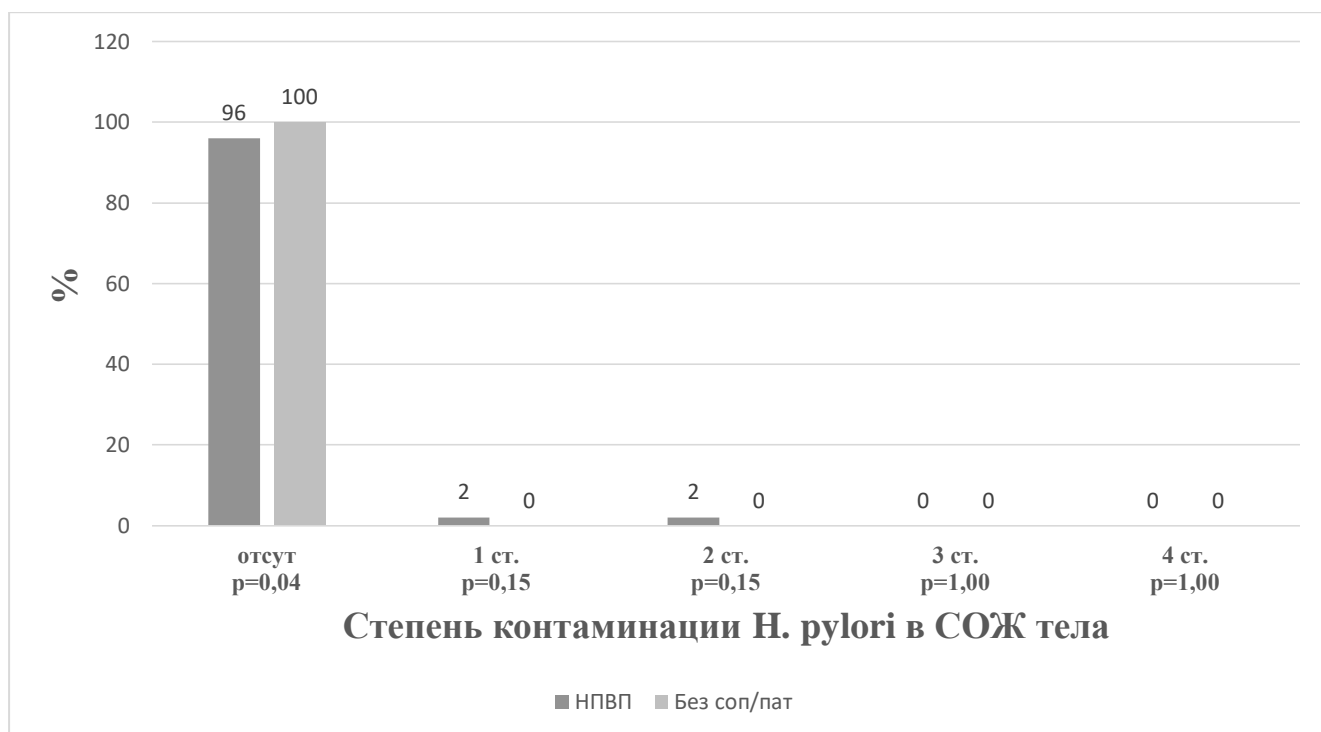


Рисунок 28 – Плотность обсеменения *H. pylori* СОЖ тела у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии после лечения

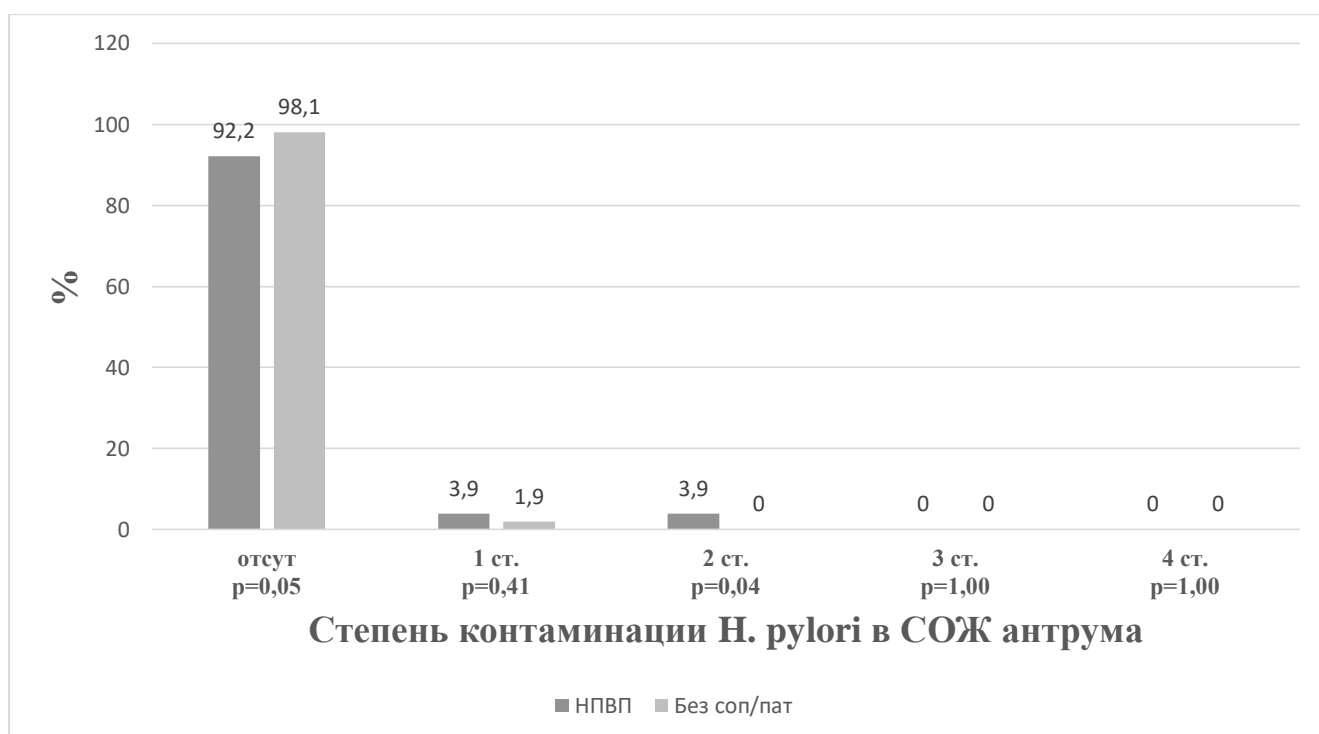


Рисунок 29 – Плотность обсеменения *H. pylori* СОЖ антрума у пациентов подгрупп НПВП и без наличия сопутствующей патологии после лечения

После проведения курса эрадикации у пациентов, систематически использующих и не использующих НПВП, имели место следующие гистологические характеристики СОЖ.

У пациентов подгруппы НПВП в СО тела желудка воспаление полностью регрессировало в 17,7% случаев, минимальное воспаление в СО тела желудка констатировано у 43,1% больных, в СО антрального отдела – у 29,4% пациентов. У пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии в СО тела желудка мононуклеарная инфильтрация полностью отсутствовала в 23,9% случаев, минимальное воспаление в СО тела желудка было отмечено у 55,6% больных, в СО антрума – у 40,7% больных (достоверные различия выявлены для 1 ст. и 2 ст. воспаления в СО тела желудка (в обоих случаях  $p < 0,05$ ) и для 0 ст. и 1 ст. в СО антрума (в обоих случаях  $p < 0,05$ )).

У пациентов подгруппы НПВП нейтрофильная инфильтрация в СО антрального отдела отсутствовала в 17,7% случаев, в СО тела желудка – в 51,0%; активность минимальной степени в СО антрума констатирована у 47,1% пациентов, в СО тела желудка – у 39,2% больных. У пациентов подгруппы без

наличия сопутствующей патологии нейтрофильная инфильтрация в СО антрума полностью регрессировала в 13,0% случаев, в СО тела желудка – в 63,0%; активность минимальной степени в СО антрума сохранялась у 64,8% больных, в СО тела желудка – у 31,4% пациентов (достоверные различия выявлены для 1 ст. и 2 ст. активности гастрита в СО антрума (в обоих случаях  $p < 0,05$ ) и для 0 ст. активности в СО тела желудка ( $p = 0,04$ )).

После проведения лечения у больных подгруппы НПВП отсутствие атрофии в СО антрума констатировано в 35,2%, сохранение атрофии 1 ст. – в 47,1%, 2 ст. – в 17,7%, 3 ст. – не обнаружено; в СО тела желудка зафиксировано отсутствие атрофии у 70,7% пациентов, сохранение атрофии 1 ст. – у 21,5%, 2 ст. – у 7,8%, 3 ст. – не зарегистрировано. У пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии отсутствие атрофии в СО антрального отдела констатировано в 27,8%, сохранении атрофии 1 ст. – в 55,6%, 2 ст. – в 16,6%, атрофии 3 ст. выраженности не было зафиксировано; в СО тела желудка атрофия отсутствовала у 81,3% пациентов, атрофия 1 ст. сохранялась у 16,8% пациентов, 2 ст. – у 1,9% больных, 3 ст. – отсутствовала (во всех случаях  $p > 0,05$ ).

Метаплазия в СО антрального отдела после проведения терапии отсутствовала у 41,2% пациентов подгруппы НПВП и у 20,3% больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p < 0,01$ ); в СО тела желудка – у 60,8% и у 63,0% пациентов соответственно ( $p = 0,66$ ). Полная метаплазия в СО антрума сохранялась у 52,9% больных подгруппы НПВП и у 74,1% пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p < 0,01$ ); в СО тела желудка у 29,4% и у 33,2% больных соответственно ( $p = 0,54$ ). Сохранение неполной метаплазии в СО антрального отдела зафиксировано у 5,9% подгруппы НПВП и у 5,6% пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p = 0,75$ ); в СО тела желудка – у 9,8% и у 3,8% пациентов соответственно ( $p = 0,09$ ).

После проведения эрадикации отсутствие контаминации СО антрального отдела зафиксировано у 92,2% больных подгруппы НПВП и у 98,1% пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p = 0,05$ ). Полное отсутствие

инфекта в СО тела желудка констатировано у 96,0% больных подгруппы НПВП и у всех пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p=0,04$ ).

Таким образом, эрадикационная терапия обеспечила положительную динамику показателей активности и хронического воспаления в СОЖ, более выраженную у пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии.

Эффективность эрадикационной терапии оказалась достаточно высокой у больных, систематически использующих НПВП, и у пациентов, не имеющих сопутствующей патологии (92,2% против 98,1% соответственно), однако показатели элиминации инфекта оказались несколько хуже у лиц, получавших НПВП и имевших сочетанный характер поражения СОЖ (*H. pylori*-инфицирование и лекарственное воздействие).

Существенных различий показателей выраженности атрофических изменений в СО фундального и антрального отделов желудка не отмечено у пациентов обеих подгрупп, как исходно, так и после проведения эрадикации инфекции *H. pylori*.

Был проведен сравнительный анализ эффективности модифицированных последовательной и стандартной тройной схем эрадикационной терапии у пациентов с тяжелыми формами гастродуоденальных язв, получавших НПВП. Результаты микроскопического исследования биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска гематоксилин и эозин, азур II) до и после лечения с использованием изучаемых схем у пациентов подгруппы НПВП представлены в таблицах 21 и 22.



Таблица 21 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны подгруппы НПВП до проведения эрадикационной терапии с использованием изучаемых схем лечения

Гистологический показатель		Пациенты подгруппы НПВП, получавшие последовательную схему лечения, абс. число (%) n=21	Пациенты подгруппы НПВП, получавшие стандартную схему лечения, абс. число (%) n=11	p
Воспаление в СОЖ тела	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	3 (16,7)	3 (26,7)	0,11
	2 ст.	9 (44,4)	5 (46,6)	0,77
	3 ст.	9 (38,9)	3 (26,7)	0,67
Активность в СОЖ тела	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	7 (33,3)	6 (53,3)	0,24
	2 ст.	10 (50,0)	3 (26,7)	0,26
	3 ст.	4 (16,7)	2 (20,0)	0,71
Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	11 (55,6)	6 (53,3)	0,77
	1 ст.	7 (33,3)	4 (40,0)	0,30
	2 ст.	2 (8,3)	1 (6,7)	0,78
	3 ст.	1 (2,8)	0 (0,0)	0,15
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	12 (58,3)	3 (33,3)	0,10
	полная	8 (38,9)	7 (60,0)	0,17
	неполная	1 (2,8)	1 (6,7)	0,30
Плотность обсеменения <i>H.pylori</i> СОЖ тела	0 ст.	4 (16,7)	1 (6,7)	0,72
	1 ст.	13 (61,1)	7 (73,3)	0,51
	2 ст.	2 (11,1)	2 (13,3)	0,66
	3 ст.	2 (11,1)	1 (6,7)	0,32
	4 ст.	0 (0)	0 (0,0)	1,00
Воспаление в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	0 (0,0)	2 (20,0)	0,15
	2 ст.	10 (47,6)	7 (60,0)	0,26
	3 ст.	11 (52,4)	2 (20,0)	0,67

Активность в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	3 (13,9)	6 (53,3)	0,14
	2 ст.	14 (69,4)	4 (40,0)	0,10
	3 ст.	4 (16,7)	1 (6,7)	0,10
Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	8 (38,9)	4 (40,0)	0,77
	1 ст.	8 (38,9)	5 (40,0)	0,77
	2 ст.	5 (22,2)	2 (20,0)	0,72
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	7 (30,6)	4 (40,0)	0,18
	полная	12 (58,3)	7 (60,0)	0,77
	неполная	2 (11,1)	0 (0,0)	0,11
Плотность обсеменения <i>H.pylori</i> СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	13 (63,9)	8 (73,3)	0,17
	2 ст.	6 (30,5)	2 (20,0)	0,10
	3 ст.	1 (2,8)	0 (0,0)	0,40
	4 ст.	1 (2,8)	1 (6,7)	0,30

Таблица 22 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны подгруппы НПВП после проведения эрадикационной терапии с использованием изучаемых схем лечения

Гистологический показатель		Пациенты подгруппы НПВП, получавшие последовательную схему лечения, абс. число (%) n=21	Пациенты подгруппы НПВП, получавшие стандартную схему лечения, абс. число (%) n=11	p
Воспаление в СОЖ тела	0 ст.	5 (25,0)	0 (0,0)	<0,01
	1 ст.	9 (44,4)	4 (40,0)	0,51
	2 ст.	7 (30,6)	7 (60,0)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Активность в СОЖ тела	0 ст.	13 (63,8)	2 (20,0)	<0,01
	1 ст.	7 (30,6)	7 (60,0)	<0,01
	2 ст.	1 (5,6)	2 (20,0)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	15 (75,0)	7 (60,0)	0,02
	1 ст.	4 (16,7)	3 (33,3)	<0,01
	2 ст.	2 (8,3)	1 (6,7)	0,42
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	14 (69,4)	4 (40,0)	0,74
	полная	6 (25,0)	4 (40,0)	0,02
	неполная	1 (5,6)	3 (20,0)	<0,01
Плотность обсеменения <i>H.pylori</i> СОЖ тела	0 ст.	36 (100,0)	9 (86,6)	<0,01
	1 ст.	0 (0,0)	1 (6,7)	<0,01
	2 ст.	0 (0,0)	1 (6,7)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Воспаление в СОЖ антрума	0 ст.	1 (5,6)	0 (0,0)	0,01
	1 ст.	7 (33,3)	2 (20,0)	0,03
	2 ст.	12 (58,3)	8 (73,3)	0,02
	3 ст.	1 (2,8)	1 (6,7)	0,10
Активность в СОЖ антрума	0 ст.	6 (25,0)	0 (0,0)	<0,01
	1 ст.	8 (41,7)	7 (60,0)	0,01
	2 ст.	7 (33,3)	4 (40,0)	0,30
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	12 (33,3)	5 (40,0)	0,30
	1 ст.	18 (50,0)	4 (40,0)	0,15
	2 ст.	6 (16,7)	2 (20,0)	0,46
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	9 (41,7)	4 (40,0)	0,77
	полная	11 (50,0)	7 (60,0)	0,15
	неполная	1 (8,3)	0 (0,0)	<0,01
Плотность обсеменения <i>H.pylori</i> СОЖ антрума	0 ст.	20 (97,2)	8 (80,0)	<0,01
	1 ст.	0 (0,0)	2 (13,3)	<0,01
	2 ст.	1 (2,8)	1 (6,7)	0,09
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

Как видно из представленных данных, у пациентов с тяжелыми формами гастродуоденальных язв подгруппы НПВП, получавших последовательную модифицированную схему лечения, продемонстрирована большая эффективность

эрадикации инфекции *H. pylori* по сравнению с эффективностью применения стандартной тройной модифицированной терапии (97,2% против 80,0% соответственно) ( $p < 0,01$ ). Одновременно с устранением инфекта последовательный режим обеспечил более выраженную положительную динамику показателей активности гастрита: в СО тела желудка нейтрофильная инфильтрация была полностью устранена в 63,8% случаев против 20,0% случаев у пациентов, пролеченных с помощью стандартного тройного режима ( $p < 0,01$ ). В то же время, в СО антрального отдела желудка нейтрофильная инфильтрация полностью регрессировала у 25,0% пациентов, пролеченных с использованием последовательной схемы, при этом, применение стандартной тройной схемы не обеспечило устранение активности антрального гастрита ни в одном случае ( $p < 0,01$ ). Последовательная терапия оказала эффективное влияние на наличие мононуклеарной инфильтрации в СО тела желудка, которая была полностью устранена у 25,0% больных. Применение стандартной тройной терапии не сопровождалось достижением ликвидации воспаления в фундальной СО ни в одном случае ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, у коморбидных пациентов, страдающих тяжелыми формами язв гастродуоденальной зоны и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, требующими систематического приема НПВП, последовательная модифицированная схема эрадикации показала более значимые показатели элиминации инфекта, динамики активности и воспаления в СОЖ по сравнению с стандартной тройной модифицированной терапией.

### **3.3.2. Сравнительный анализ эффективности модифицированных последовательной и стандартной тройной терапии у коморбидных пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, с тяжелыми формами язв гастродуоденальной зоны**

При анализе данных, полученных при обследовании пациентов подгруппы СД и подгруппы без наличия сопутствующей патологии после проведения лечения, установлены следующие различия изучаемых морфологических показателей.

Результаты микроскопического исследования биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска гематоксилин и эозин, азур II) после лечения у пациентов подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии представлены в таблице 23, а также на рисунках 30-35.

Таблица 23 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны после проведения эрадикационной терапии подгруппы СД и подгруппы без наличия сопутствующей патологии

Гистологический показатель		Пациенты подгруппы СД, абс. число (%) n=12	Пациенты подгруппы без наличия сопутствующей патологии, абс. число (%) n=31	p
Воспаление в СОЖ тела	отсутствует	1 (8,3)	7 (23,9)	<0,01
	1 ст.	3 (25,0)	17 (55,6)	<0,01
	2 ст.	8 (66,7)	6 (18,6)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	1 (1,9)	0,15
Активность в СОЖ тела	отсутствует	3 (25,0)	19 (63,0)	<0,01
	1 ст.	6 (50,0)	10 (31,4)	<0,01
	2 ст.	3 (25,0)	2 (5,6)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	3 (25,0)	25 (81,3)	<0,01
	1 ст.	8 (66,7)	5 (16,8)	<0,01
	2 ст.	1 (8,3)	1 (1,9)	0,05
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	3 (25,0)	20 (63,0)	<0,01
	полная	7 (58,3)	10 (33,2)	<0,01
	неполная	2 (16,7)	1 (3,8)	<0,01

Плотность обсеменения <i>H.pylori</i> СОЖ тела	отсутствует.	11 (91,7)	31 (100,0)	<0,01
	1 ст.	1 (8,3)	0 (0,0)	<0,01
	2 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Воспаление в СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	4 (33,3)	13 (40,7)	0,24
	2 ст.	8 (66,7)	18 (59,3)	0,20
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Активность в СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	4 (13,0)	<0,01
	1 ст.	6 (50,0)	20 (64,8)	0,03
	2 ст.	6 (50,0)	7 (22,2)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	1 (8,3)	9 (27,8)	<0,01
	1 ст.	5 (41,7)	17 (55,6)	0,05
	2 ст.	6 (50,0)	5 (16,6)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	2 (16,7)	6 (20,3)	0,46
	полная	10 (83,3)	23 (74,1)	0,12
	неполная	0 (0,0)	2 (5,6)	0,01
Плотность обсеменения <i>H.pylori</i> СОЖ антрума	отсутствует	11 (91,7)	30 (98,1)	0,01
	1 ст.	1 (8,3)	1 (1,9)	0,05
	2 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

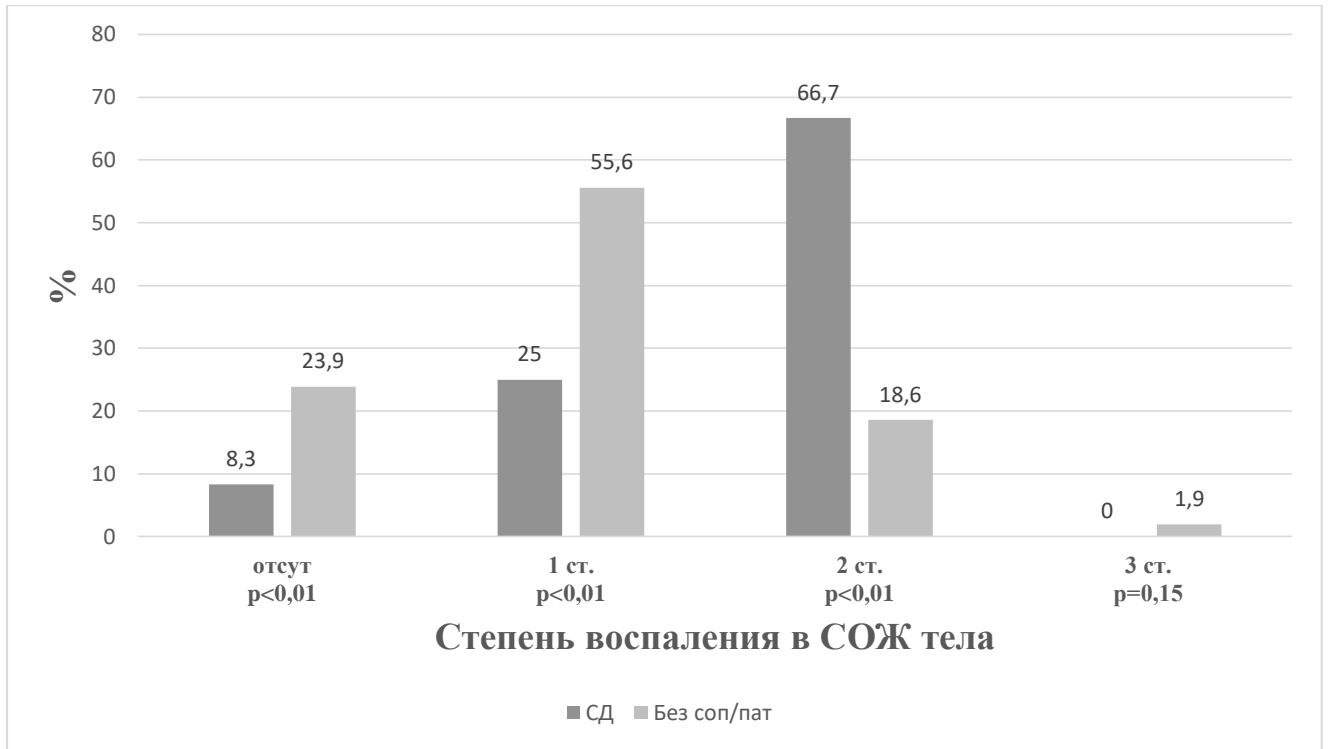


Рисунок 30 – Воспаление в СОЖ тела у пациентов подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии после лечения

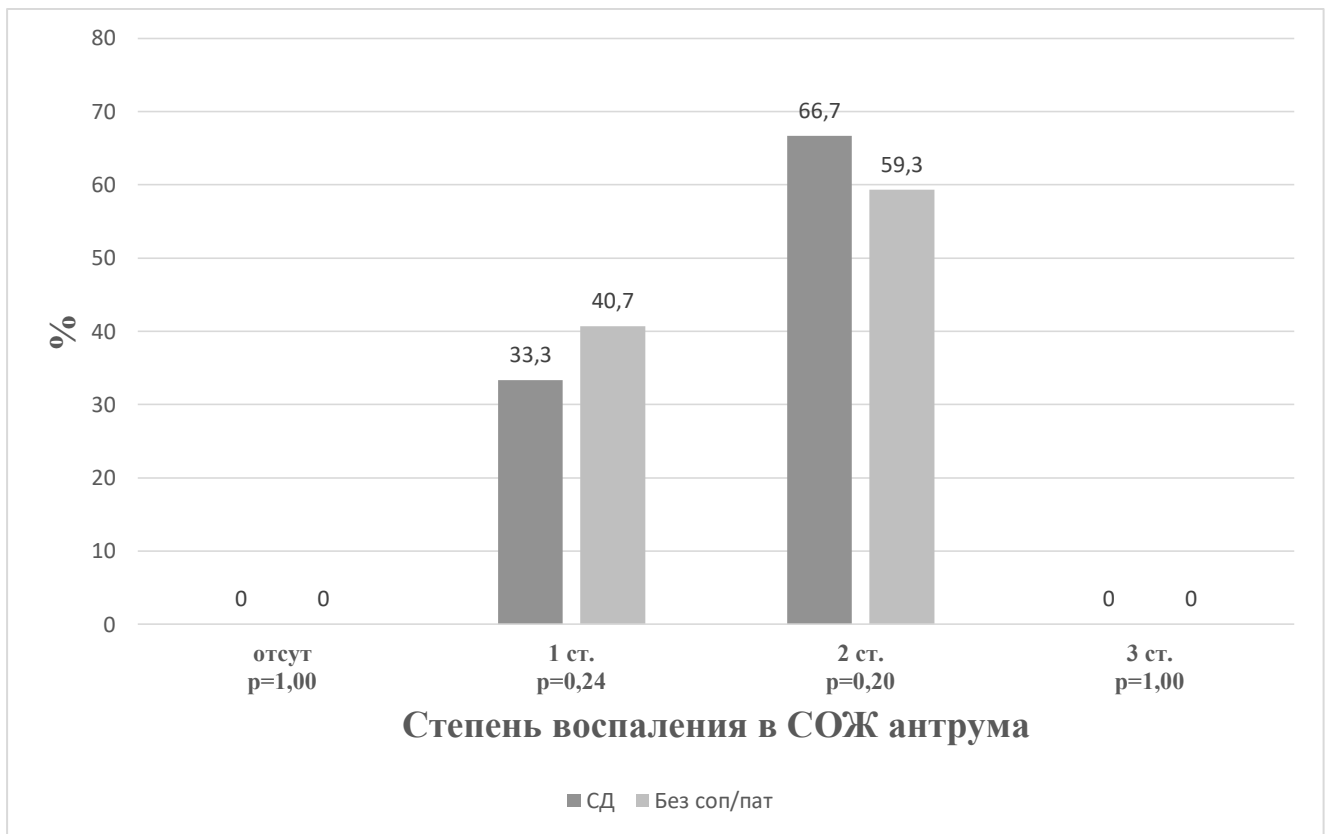


Рисунок 31 – Воспаление в СОЖ антрума у пациентов подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии после лечения

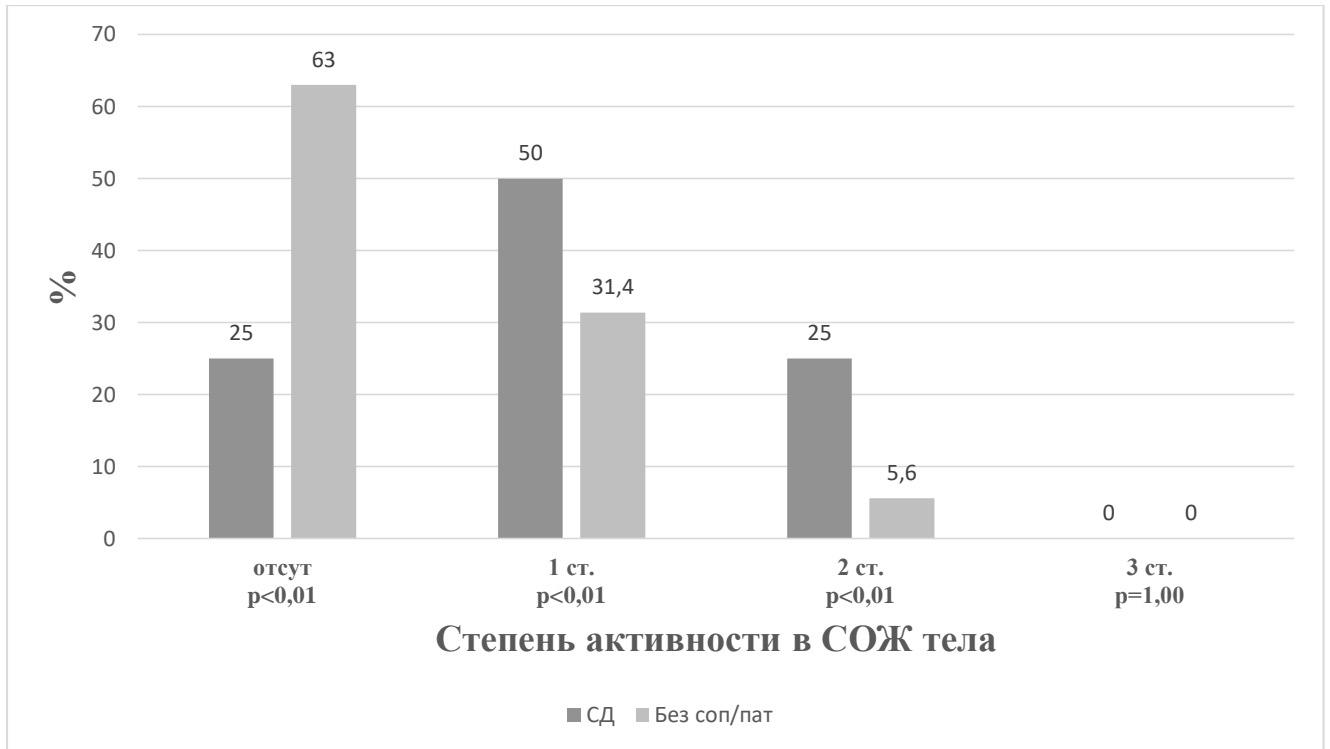


Рисунок 32 – Активность в СОЖ тела у пациентов подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии после лечения

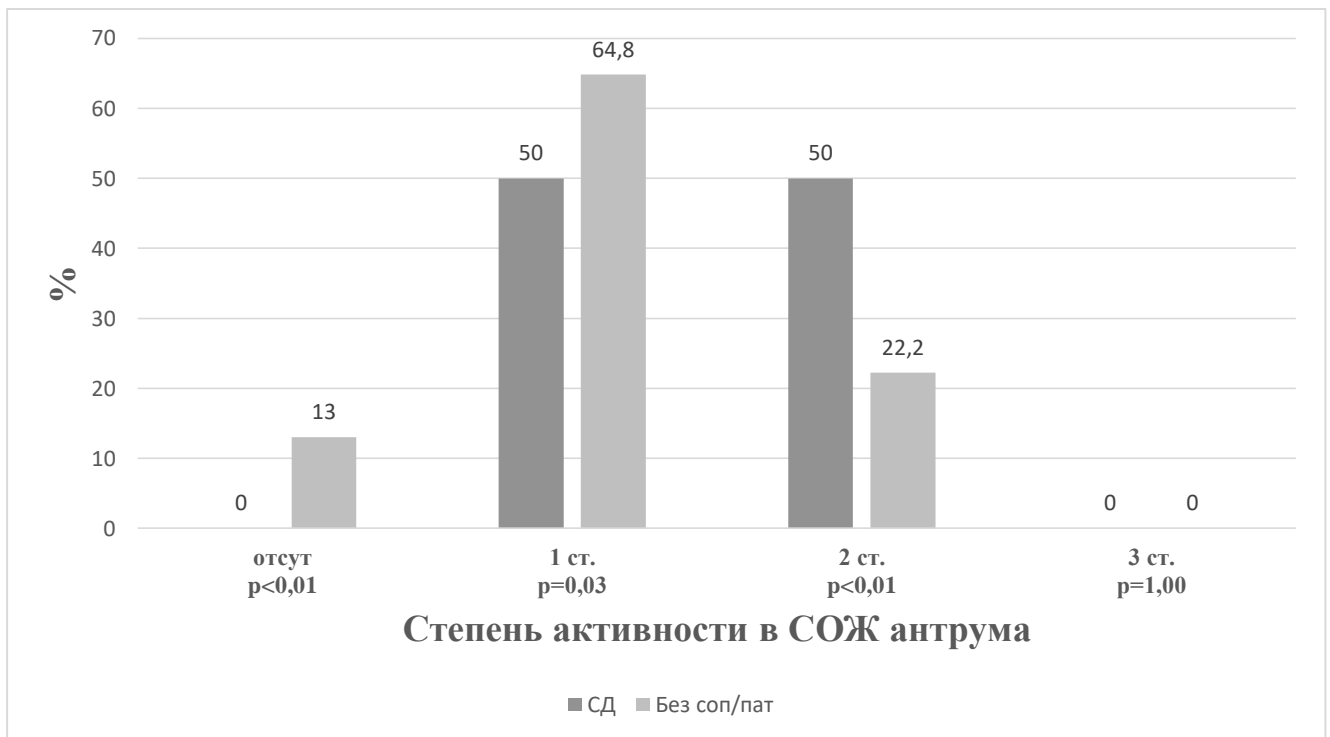


Рисунок 33 – Активность в СОЖ антрума у пациентов подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии после лечения



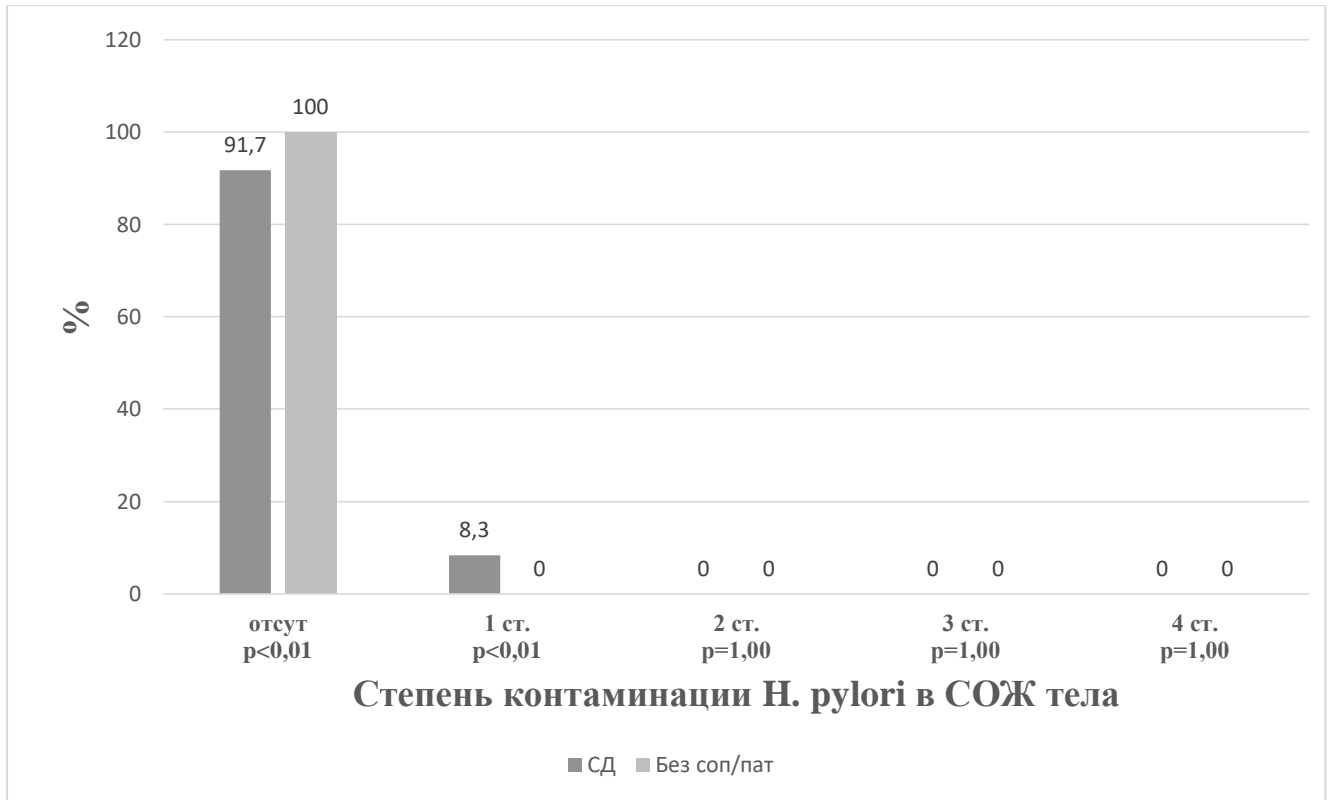


Рисунок 34 – Плотность обсеменения *H. pylori* СОЖ тела у пациентов подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии после лечения

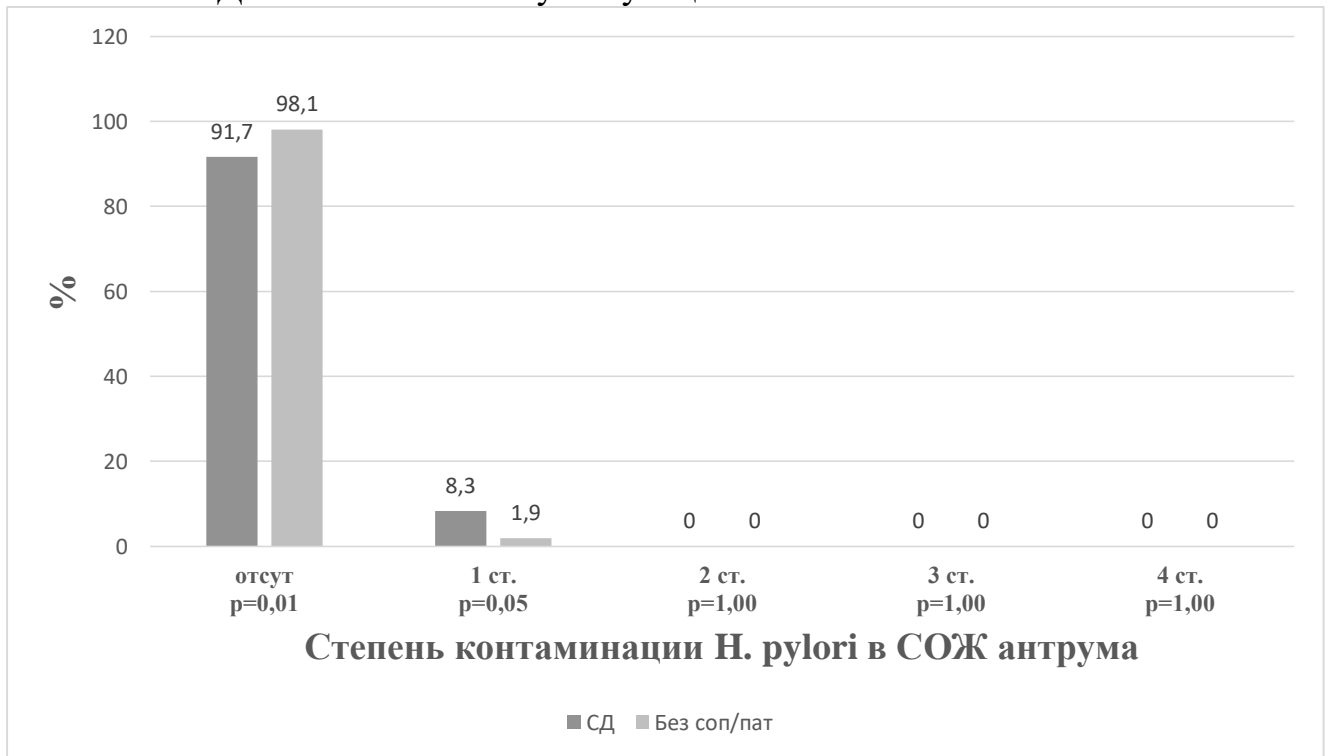


Рисунок 35 – Плотность обсеменения *H. pylori* СОЖ антрума у пациентов подгрупп СД и без наличия сопутствующей патологии после лечения

После проведения эрадикации у пациентов, страдающих и не страдающих сахарным диабетом 2 типа, зарегистрированы следующие морфологические характеристики СОЖ.

У больных подгруппы СД в СО тела желудка воспаление полностью отсутствовало в 8,3% случаев, минимальное воспаление в СО тела желудка было отмечено у 25,0% больных, в СО антрума – у одной трети пациентов. У пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии в СО тела желудка воспаление полностью регрессировало в 23,9%; минимальное воспаление в СО тела желудка обнаружено у 56,6% больных, в СО антрума – у 40,7% пациентов (достоверные различия выявлены для всех случаев воспаления в СО тела желудка  $p < 0,01$ ).

У пациентов подгруппы СД активность в СО антрального отдела минимальной степени выраженности регистрировалась в 50,0% случаев; в СО тела желудка активность полностью регрессировала у 25,0% больных, активность минимальной степени была зафиксирована у 50,0% пациентов. У больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии активность в СО антрального отдела отсутствовала в 13,0% случаев, в СО тела желудка – в 63,0%; активность минимальной степени в СО антрума была зарегистрирована у 64,8% больных, в СО тела желудка – у 31,4% пациентов (во всех указанных случаях  $p < 0,05$ ).

После проведения терапии у пациентов подгруппы СД отсутствие атрофии в СО антрума было зарегистрировано в 8,3%, сохранении атрофии 1 ст. – в 41,7%, 2 ст. – в 50,0%, атрофии 3 ст. выраженности не было зафиксировано; в СО тела желудка атрофия отсутствовала у 25,0% больных, атрофия 1 ст. сохранялась у 66,7% пациентов, 2 ст. – у 8,3% больных, 3 ст. – отсутствовала. У пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии отсутствие атрофии в СО антрального отдела констатировано в 27,8%, сохранение атрофии 1 ст. – в 55,6%, 2 ст. – в 16,6%, 3 ст. – не обнаружено; в СО тела желудка констатировано отсутствие атрофии у 81,3% пациентов, сохранение атрофии 1 ст. – у 16,8%, 2 ст. – у 1,9%, 3 ст. – не зафиксировано (во всех указанных случаях  $p < 0,05$ ).

Метаплазия в СО антрума после проведения лечения отсутствовала у 16,7% пациентов подгруппы СД и у 20,3% пациентов подгруппы без наличия

сопутствующей патологии ( $p=0,46$ ); в СО тела желудка – у 25,0% и у 63,0% больных соответственно ( $p<0,01$ ). Полная метаплазия в СО антрума сохранялась у 83,3% пациентов подгруппы СД и у 74,1% больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p=0,12$ ); в СО тела желудка у 58,3% и у 33,2% больных соответственно ( $p<0,01$ ). Сохранение неполной метаплазии в СО тела желудка констатировано у 16,7% пациентов подгруппы СД (в СО антрального отдела – не обнаружено), у больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии в СО тела желудка – в 3,8%, в СО антрума – в 5,6% (во всех указанных случаях  $p<0,05$ ).

После проведения эрадикации отсутствие обсеменения *H. pylori* СО антрального отдела и тела желудка зафиксировано у 91,7% больных подгруппы СД. У пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии отсутствие контаминации СО антрума констатировано в 98,1%, СО тела желудка – 100,0% (во всех указанных случаях  $p<0,01$ ).

Таким образом, элиминация возбудителя привела к снижению показателей активности и хронического воспаления более значимо у больных группы без наличия сопутствующей патологии.

Анализ эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентов с тяжелыми гастродуоденальными язвами продемонстрировал лучшие результаты лечения у лиц, не имевших сопутствующей патологии в сравнении с лицами, страдавшими сахарным диабетом 2 типа, у которых язвенные дефекты гастродуоденальной зоны формировались на фоне нарушений углеводного обмена (98,1% против 91,7%) ( $p=0,01$ ).

Показатели выраженности атрофических изменений в СО антрального отдела желудка у больных подгруппы СД исходно превышают аналогичные характеристики у пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии. После проведения терапии существенной динамики данных показателей не отмечено.

Проведено сравнение показателей динамики гастритического процесса у пациентов с тяжелыми формами гастродуоденальных язв, страдающих сахарным диабетом 2 типа, при использовании модифицированных последовательного и

стандартного тройного режимов эрадикации. Результаты микроскопического исследования биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска гематоксилин и эозин, азур II) до и после лечения с использованием изучаемых схем у пациентов подгруппы СД представлены в таблицах 24 и 25.

Таблица 24 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны подгруппы СД до проведения эрадикационной терапии с использованием изучаемых схем лечения

Гистологический показатель		Пациенты подгруппы СД, получавшие последовательную схему лечения, абс. число (%) n=7	Пациенты подгруппы СД, получавшие стандартную схему лечения, абс. число (%) n=5	p
Воспаление в СОЖ тела	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	2 ст.	5 (71,4)	2 (40,0)	<0,01
	3 ст.	2 (28,6)	3 (60,0)	<0,01
Активность в СОЖ тела	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	4 (57,1)	0 (0,0)	<0,01
	2 ст.	3 (42,9)	3 (60,0)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	2 (40,0)	<0,01
Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	2 (28,6)	1 (20,0)	0,18
	1 ст.	5 (71,4)	2 (40,0)	<0,01
	2 ст.	0 (0,0)	2 (40,0)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	2 (28,6)	0 (0,0)	<0,01
	полная	5 (71,4)	3 (60,0)	0,10
	неполная	0 (0,0)	2 (40,0)	<0,01

Плотность обсеменения H.pylori СОЖ тела	0 ст.	1 (14,2)	0 (0,0)	<0,01
	1 ст.	2 (28,6)	1 (20,0)	0,18
	2 ст.	2 (28,6)	4 (80,0)	0,18
	3 ст.	2 (28,6)	0 (0,0)	<0,01
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Воспаление в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	2 ст.	3 (42,9)	3 (60,0)	0,02
	3 ст.	4 (57,1)	2 (40,0)	0,02
Активность в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	2 ст.	5 (71,4)	5 (100,0)	<0,01
	3 ст.	2 (28,6)	0 (0,0)	<0,01
Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	1 (20,0)	<0,01
	1 ст.	3 (42,9)	2 (40,0)	0,77
	2 ст.	3 (42,9)	2 (40,0)	0,77
	3 ст.	1 (14,2)	0 (0,0)	<0,01
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	2 (40,0)	<0,01
	полная	5 (71,4)	3 (60,0)	<0,01
	неполная	2 (28,6)	0 (0,0)	<0,01
Плотность обсеменения H.pylori СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	5 (71,4)	5 (100,0)	<0,01
	2 ст.	1 (14,3)	0 (0,0)	<0,01
	3 ст.	1 (14,3)	0 (0,0)	<0,01
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

Таблица 25 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны подгруппы СД после проведения эрадикационной терапии с использованием изучаемых схем лечения

Гистологический показатель		Пациенты подгруппы СД, получавшие последовательную схему лечения, абс. число (%) n=7	Пациенты подгруппы СД, получавшие стандартную схему лечения, абс. число (%) n=5	p
Воспаление в СОЖ тела	0 ст.	1 (14,2)	0 (0,0)	<0,01
	1 ст.	3 (42,9)	0 (0,0)	<0,01
	2 ст.	3 (42,9)	5 (100,0)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Активность в СОЖ тела	0 ст.	3 (42,9)	0 (0,0)	<0,01
	1 ст.	4 (57,1)	2 (40,0)	0,02
	2 ст.	0 (0,0)	3 (60,0)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	4 (57,1)	2 (40,0)	0,02
	1 ст.	3 (42,9)	2 (40,0)	0,77
	2 ст.	0 (0,0)	1 (20,0)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	3 (42,9)	0 (0,0)	<0,01
	полная	4 (57,1)	3 (60,0)	0,66
	неполная	0 (0,0)	2 (40,0)	<0,01
Плотность обсеменения Н.руlori СОЖ тела	0 ст.	7 (100,0)	4 (80,0)	<0,01
	1 ст.	0 (0,0)	1 (20,0)	<0,01
	2 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Воспаление в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	2 (28,6)	2 (40,0)	<0,01
	2 ст.	5 (71,4)	3 (60,0)	0,10
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

Активность в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	4 (57,1)	2 (40,0)	0,02
	2 ст.	3 (42,9)	3 (60,0)	0,02
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	1 (20,0)	<0,01
	1 ст.	3 (42,9)	2 (40,0)	0,77
	2 ст.	4 (57,1)	2 (40,0)	0,02
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	2 (40,0)	<0,01
	полная	7 (100,0)	3 (60,0)	<0,01
	неполная	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Плотность обсеменения <i>H.pylori</i> СОЖ антрума	0 ст.	7 (100,0)	4 (80,0)	<0,01
	1 ст.	0 (0,0)	1 (20,0)	<0,01
	2 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

Анализ эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентов с тяжелыми формами гастродуоденальных язв подгруппы СД свидетельствует о лучших результатах применения последовательной модифицированной схемы по сравнению со стандартной тройной модифицированной схемой (100,0% против 80,0%,  $p < 0,01$ ). Элиминация инфекта при применении последовательного режима обеспечила полное устранение активности гастритического процесса в СО тела желудка у 42,9% пациентов, при использовании стандартного тройного режима данного эффекта достичь не удалось ( $p < 0,01$ ). Регресс выраженности хронического воспаления в СО тела желудка до полного исчезновения и снижения до минимальной степени при использовании последовательной схемы отмечен у 57,1% больных, при применении стандартной тройной схемы данного эффекта не удалось достичь ни в одном случае ( $p < 0,01$ ). Однако, было обращено внимание на малочисленность сравниваемых подгрупп.

### **3.3.3. Сравнительный анализ эффективности модифицированных последовательной и стандартной тройной терапии у коморбидных**

**пациентов, страдающих артериальной гипертензией, с тяжелыми формами  
язв гастродуоденальной зоны**

При анализе результатов обследования лиц подгруппы АГ и подгруппы без наличия сопутствующей патологии после лечения, получены следующие данные.

Результаты микроскопического исследования биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска гематоксилин и эозин, азур II) после лечения у пациентов подгрупп АГ и без наличия сопутствующей патологии представлены в таблице 26, а также на рисунках 36-41.

Таблица 26 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны после проведения эрадикационной терапии подгруппы АГ и подгруппы без наличия сопутствующей патологии

Гистологический показатель		Пациенты подгруппы АГ, абс.число (%) n=30	Пациенты подгруппы без наличия сопутствующей патологии, абс.число (%) n=31	p
Воспаление в СОЖ тела	отсутствует	6 (20,0)	7 (23,9)	0,09
	1 ст.	18 (60,0)	17 (55,6)	0,07
	2 ст.	6 (20,0)	6 (18,6)	0,11
	3 ст.	0 (0,0)	1 (1,9)	0,15
Активность в СОЖ тела	отсутствует	20 (66,7)	19 (63,0)	0,55
	1 ст.	9 (30,0)	10 (31,4)	0,76
	2 ст.	1 (3,3)	2 (5,6)	0,30
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	8 (26,7)	25 (81,3)	<0,01
	1 ст.	20 (66,7)	5 (16,8)	<0,01
	2 ст.	2 (6,6)	1 (1,9)	0,08
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	14 (46,7)	20 (63,0)	0,02
	полная	15 (50,0)	10 (33,2)	<0,01
	неполная	1 (3,3)	1 (3,8)	0,10



Плотность обсеменения H.pylori СОЖ тела	отсутствует.	29 (96,7)	31 (100,0)	0,04
	1 ст.	1 (3,3)	0 (0,0)	0,08
	2 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Воспаление в СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	13 (43,3)	13 (40,7)	0,06
	2 ст.	17 (56,7)	18 (59,3)	0,07
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Активность в СОЖ антрума	отсутствует	6 (20,0)	4 (13,0)	0,08
	1 ст.	18 (60,0)	20 (64,8)	0,06
	2 ст.	6 (20,0)	7 (22,2)	0,07
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	3 (10,0)	9 (27,8)	<0,01
	1 ст.	20 (66,7)	17 (55,6)	0,08
	2 ст.	7 (23,3)	5 (16,6)	0,21
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	5 (16,7)	6 (20,3)	0,07
	полная	25 (83,3)	23 (74,1)	0,08
	неполная	0 (0,0)	2 (5,6)	0,04
Плотность обсеменения H.pylori СОЖ антрума	отсутствует	29 (96,7)	30 (98,1)	0,41
	1 ст.	1 (3,3)	1 (1,9)	0,31
	2 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

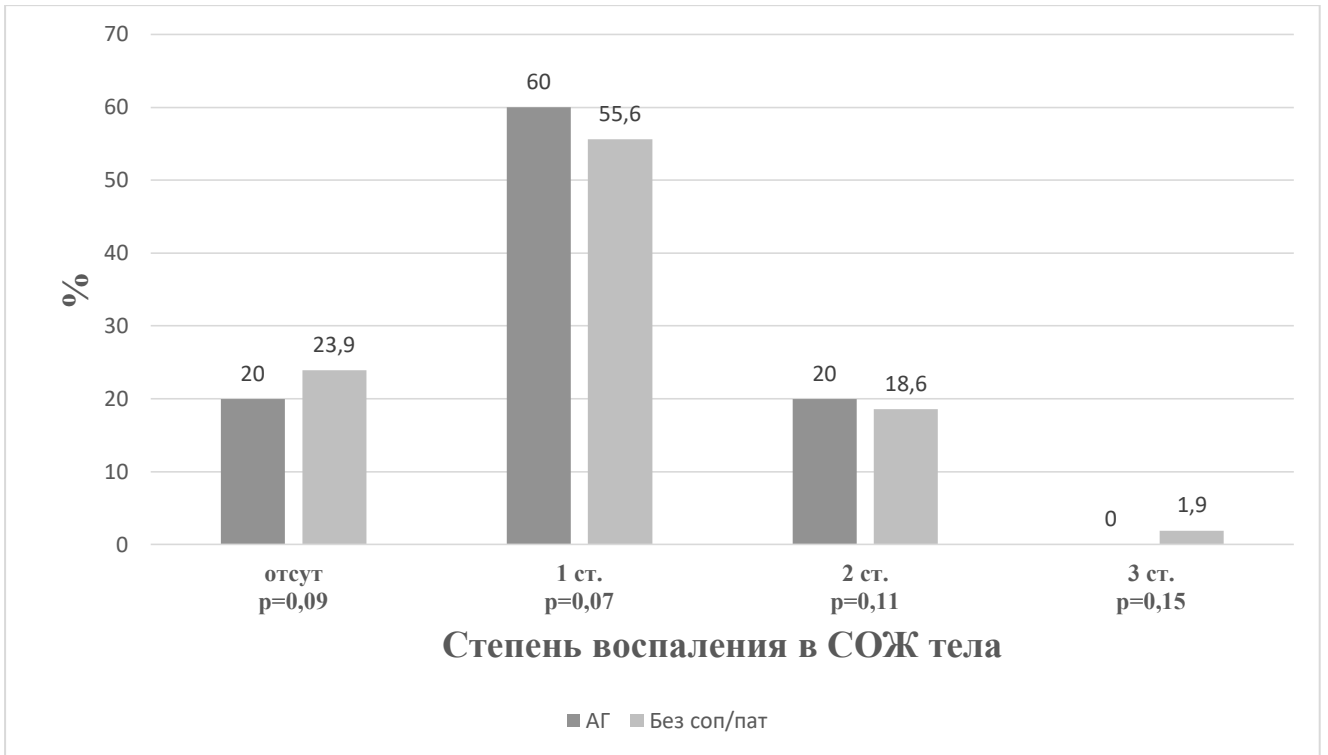


Рисунок 36 – Воспаление в СОЖ тела у пациентов подгрупп АГ и без наличия сопутствующей патологии после лечения

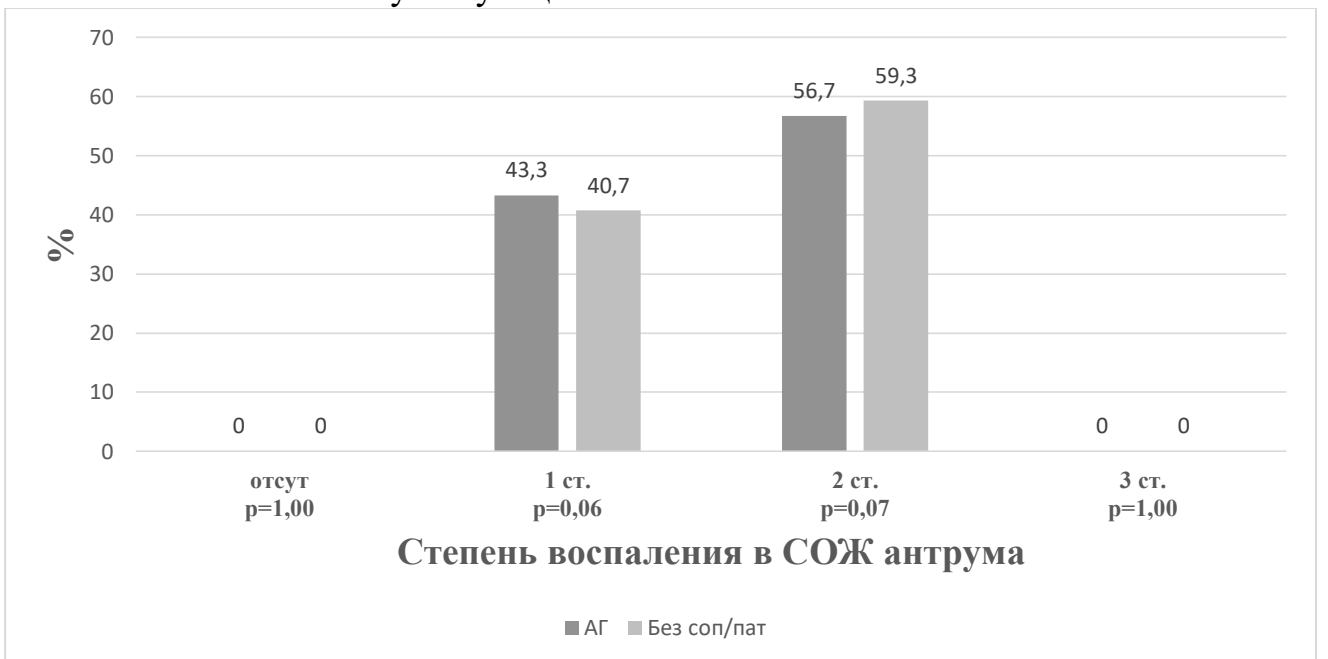


Рисунок 37 – Воспаление в СОЖ антрума у пациентов подгрупп АГ и без наличия сопутствующей патологии после лечения

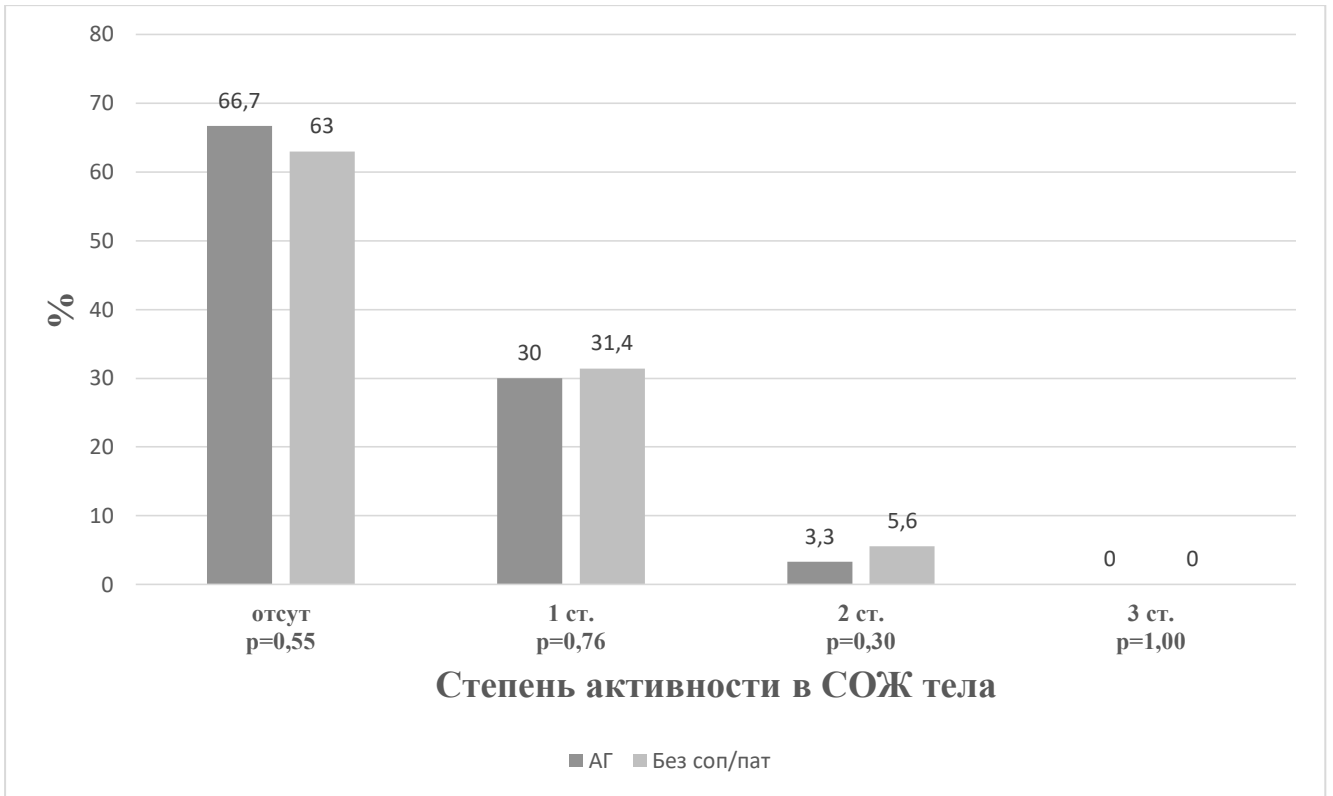


Рисунок 38 – Активность в СОЖ тела у пациентов подгрупп АГ и без наличия сопутствующей патологии после лечения

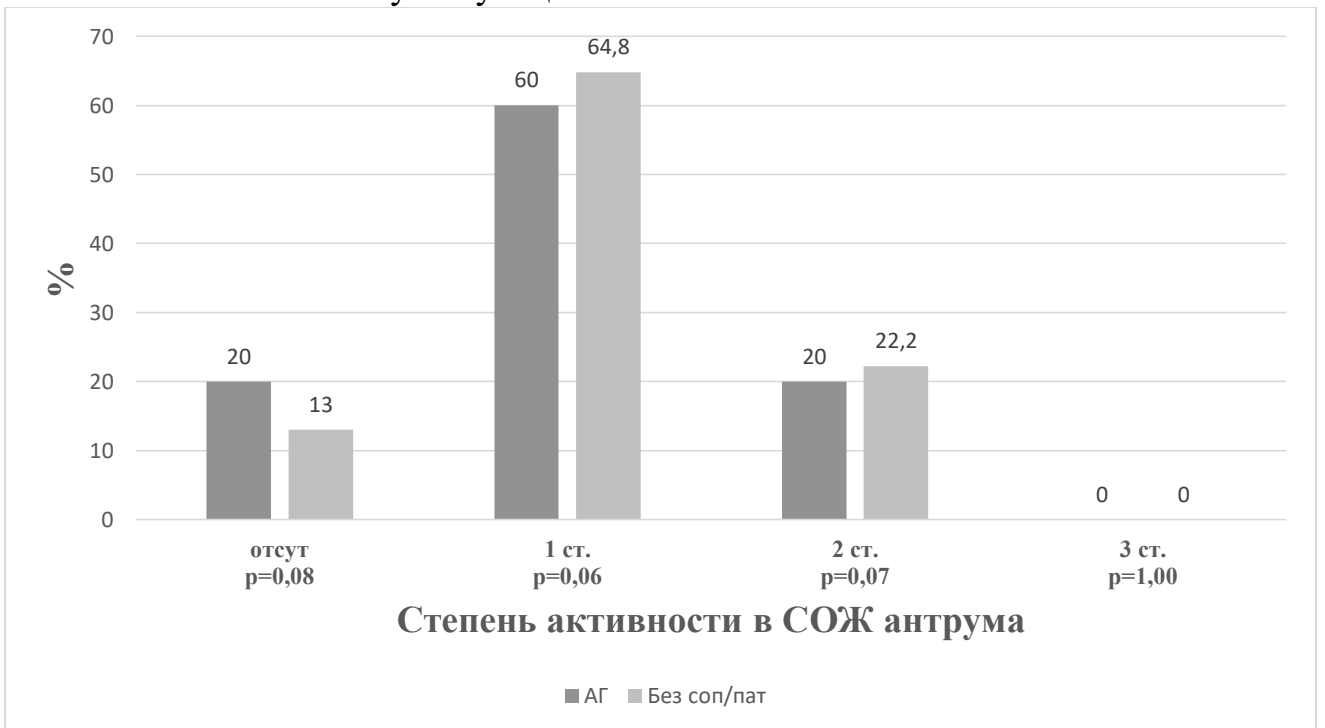


Рисунок 39 – Активность в СОЖ антрума у пациентов подгрупп АГ и без наличия сопутствующей патологии после лечения

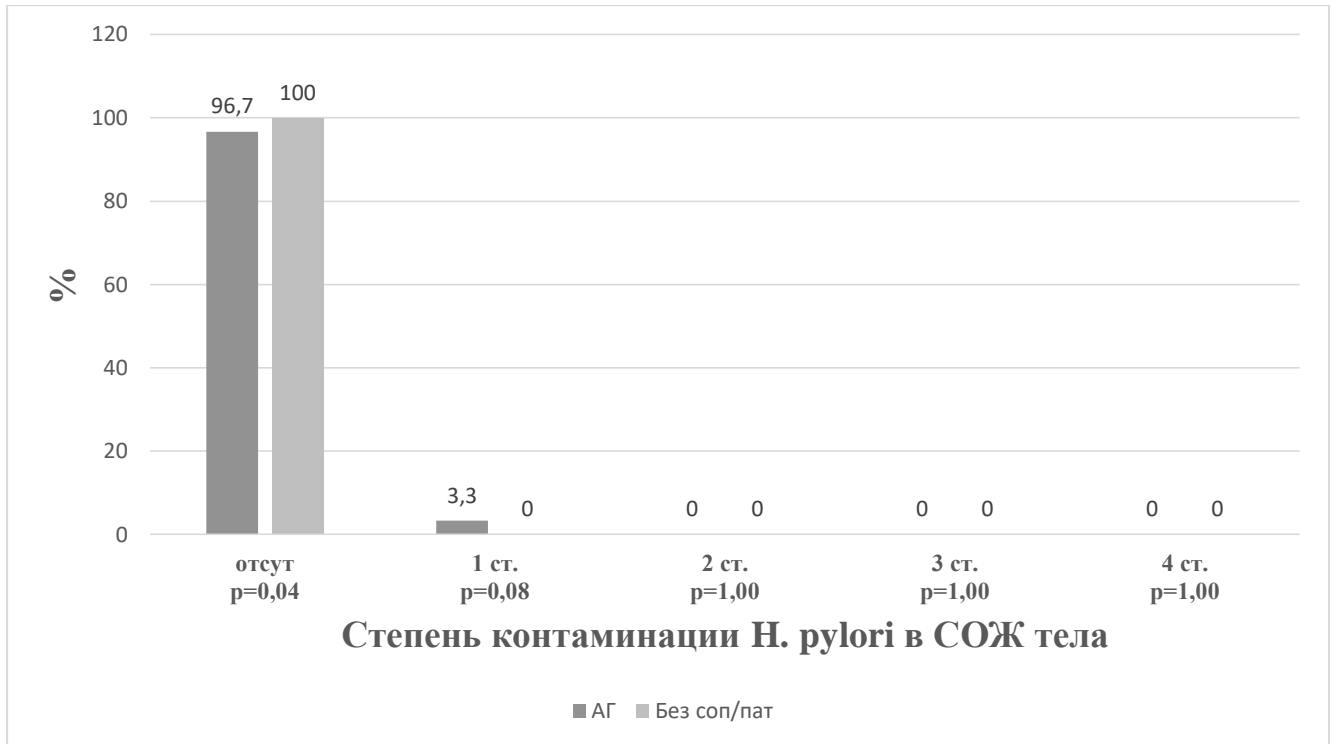


Рисунок 40 – Плотность обсеменения *H. pylori* СОЖ тела у пациентов подгруппы АГ и без наличия сопутствующей патологии после лечения

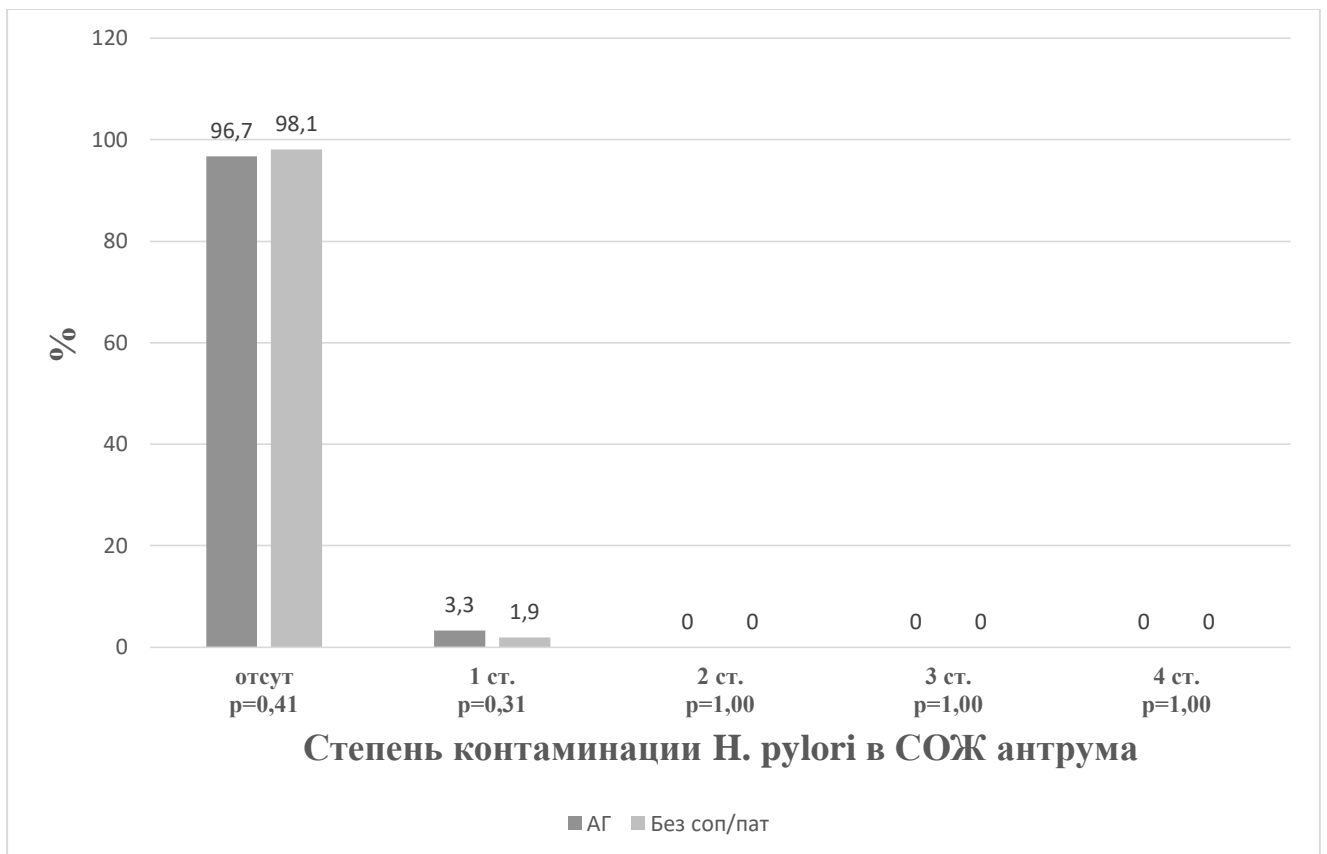


Рисунок 41 – Плотность обсеменения *H. pylori* СОЖ антрума у пациентов подгруппы АГ и без наличия сопутствующей патологии после лечения

После проведения эрадикации у пациентов, страдающих и не страдающих артериальной гипертензией, были зафиксированы следующие морфологические характеристики СОЖ.

У больных подгруппы АГ в СО тела желудка мононуклеарная инфильтрация полностью отсутствовала в 20,0% случаев; минимальное воспаление в СО тела желудка отмечалось у 60,0% пациентов, в СО антрума – у 43,3% больных. У пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии в СО тела желудка воспаление полностью регрессировало в 23,9% случаев; минимальное воспаление в СО тела желудка зафиксировано у 55,6% больных, в СО антрума – у 40,7% пациентов (для всех указанных случаев  $p > 0,05$ ).

У пациентов подгруппы АГ нейтрофильная инфильтрация в СО антрума полностью регрессировала в 20,0% случаев, в СО тела желудка – в 66,7%; активность минимальной степени в СО антрального отдела была зарегистрирована у 60,0% пациентов, в СО тела желудка – у 30,0% больных. У пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии нейтрофильная инфильтрация в СО антрума отсутствовала в 13,0% случаев, в СО тела желудка – в 63,0%; активность минимальной степени в СО антрума зафиксирована у 64,8% больных, в СО тела желудка – у 31,4% пациентов (для всех указанных случаев  $p > 0,05$ ).

После проведения лечения у больных подгруппы АГ отсутствие атрофии в СО антрума констатировано в 10,0%, сохранении атрофии 1 ст. – в 66,7%, 2 ст. – в 23,3%, атрофии 3 ст. выраженности не было обнаружено; в СО тела желудка атрофия отсутствовала у 26,7% больных, атрофия 1 ст. сохранялась у 66,7% пациентов, атрофия 2 ст. – у 6,6% больных, 3 ст. – отсутствовала. У пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии отсутствие атрофии в СО антрума констатировано в 27,8% случаев, сохранение атрофии 1 ст. – в 55,6%, 2 ст. – в 16,6%, 3 ст. – не выявлено; в СО тела желудка зафиксировано отсутствие атрофии у 81,3% больных, сохранение атрофии 1 ст. – у 16,8%, 2 ст. – у 1,9%, 3 ст. – не обнаружено (достоверные различия выявлены для 0 ст. и 1 ст. атрофии в СО тела желудка (в обоих случаях  $p < 0,01$ ) и для 0 ст. атрофии в СО антрума ( $p < 0,01$ )).

Метаплазия в СО антрального отдела после проведения терапии отсутствовала у 16,7% пациентов подгруппы АГ и у 20,3% больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p=0,07$ ); в СО тела желудка – у 46,7% и у 63,0% пациентов соответственно ( $p=0,02$ ). Полная метаплазия в СО антрума сохранялась у 83,3% пациентов подгруппы АГ и у 74,1% больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p=0,08$ ); в СО тела желудка у 50,0% и у 33,2% пациентов соответственно ( $p<0,01$ ). Сохранение неполной метаплазии в СО антрального отдела констатировано у 5,6% больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии, у пациентов подгруппы АГ – не обнаружено ( $p=0,04$ ); в СО тела желудка сохранение неполной метаплазии зарегистрировано у 3,3% больных подгруппы АГ и у 3,8% пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии ( $p=0,10$ ).

При оценке эффективности эрадикации *H. pylori* у больных с тяжелыми гастродуоденальными язвами, страдающих артериальной гипертензией и у пациентов без сопутствующей патологии не выявлено достоверных отличий в достижении деконтаминации СОЖ (96,7% против 98,1%) ( $p=0,41$ ).

Проведена оценка динамики морфологических характеристик гастритического процесса СОЖ у пациентов с тяжелыми язвами гастродуоденальной зоны, страдающих артериальной гипертензией и пролеченных с использованием модифицированных последовательной и стандартной тройной схем эрадикации. Результаты микроскопического исследования биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска гематоксилин и эозин, азури II) до и после лечения с использованием изучаемых схем у пациентов подгруппы АГ представлены в таблицах 27 и 28.

Таблица 27 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны подгруппы АГ до проведения эрадикационной терапии с использованием изучаемых схем лечения

Гистологический показатель		Пациенты подгруппы АГ, получавшие последовательную схему, абс. число (%) n=22	Пациенты подгруппы АГ, получавшие стандартную схему лечения, абс. число (%) n=8	p
Воспаление в СОЖ тела	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	4 (18,2)	2 (25,0)	0,22
	2 ст.	15 (68,2)	5 (62,5)	0,37
	3 ст.	3 (13,6)	1 (12,5)	0,67
Активность в СОЖ тела	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	15 (68,2)	3 (37,5)	0,13
	2 ст.	4 (18,2)	5 (62,5)	<0,01
	3 ст.	3 (13,6)	0 (0,0)	<0,01
Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	4 (18,2)	3 (37,5)	<0,01
	1 ст.	15 (68,2)	5 (62,5)	0,45
	2 ст.	2 (9,1)	0 (0,0)	0,04
	3 ст.	1 (4,5)	0 (0,0)	0,06
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	4 (18,2)	2 (25,0)	0,22
	полная	18 (81,8)	6 (75,0)	0,30
	неполная	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Плотность обсеменения <i>H.pylori</i> СОЖ тела	0 ст.	3 (13,6)	1 (12,5)	0,67
	1 ст.	5 (22,7)	2 (25,0)	0,61
	2 ст.	10 (45,4)	3 (37,5)	0,52
	3 ст.	4 (18,3)	2 (25,0)	0,31
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Воспаление в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	0 (0,0)	3 (37,5)	<0,01
	2 ст.	18 (81,8)	3 (37,5)	<0,01
	3 ст.	4 (18,2)	2 (25,0)	0,22
Активность в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	12 (54,6)	3 (37,5)	0,02
	2 ст.	9 (40,9)	5 (62,5)	<0,01
	3 ст.	1 (4,5)	0 (0,0)	0,05

Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	3 (37,5)	<0,01
	1 ст.	12 (54,6)	5 (62,5)	0,19
	2 ст.	9 (40,9)	0 (0,0)	<0,01
	3 ст.	1 (4,5)	0 (0,0)	0,05
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	3 (37,5)	<0,01
	полная	19 (86,4)	5 (62,5)	<0,01
	неполная	3 (13,6)	0 (0,0)	<0,01
Плотность обсеменения <i>H.pylori</i> СОЖ антрума	0 ст.	1 (4,5)	0 (0,0)	0,05
	1 ст.	15 (68,2)	8 (100,0)	<0,01
	2 ст.	6 (27,3)	0 (0,0)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

Таблица 28 – Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных с язвенным поражением гастродуоденальной зоны подгруппы АГ после проведения эрадикационной терапии с использованием изучаемых схем лечения

Гистологический показатель		Пациенты подгруппы АГ, получавшие последовательную схему, абс. число (%) n=22	Пациенты подгруппы АГ, получавшие стандартную схему лечения, абс. число (%) n=8	p
Воспаление в СОЖ тела	0 ст.	6 (27,3)	0 (0,0)	<0,01
	1 ст.	15 (68,2)	3 (37,5)	<0,01
	2 ст.	1 (4,5)	5 (62,5)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Активность в СОЖ тела	0 ст.	18 (81,8)	2 (25,0)	<0,01
	1 ст.	4 (18,2)	5 (62,5)	<0,01
	2 ст.	0 (0,0)	1 (12,5)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00



Атрофия в СОЖ тела	отсутствует	16 (72,7)	3 (37,5)	<0,01
	1 ст.	6 (27,3)	5 (62,5)	<0,01
	2 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ тела	отсутствует	12 (54,6)	2 (25,0)	<0,01
	полная	10 (45,4)	5 (62,5)	0,02
	неполная	0 (0,0)	1 (12,5)	<0,01
Плотность обсеменения <i>H.pylori</i> СОЖ тела	0 ст.	22 (100,0)	7 (87,5)	<0,01
	1 ст.	0 (0,0)	1 (12,5)	<0,01
	2 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Воспаление в СОЖ антрума	0 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	1 ст.	10 (45,4)	3 (37,5)	0,25
	2 ст.	12 (54,6)	5 (62,5)	0,25
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Активность в СОЖ антрума	0 ст.	6 (27,3)	0 (0,0)	<0,01
	1 ст.	13 (59,1)	5 (62,5)	0,35
	2 ст.	3 (13,6)	3 (37,5)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Атрофия в СОЖ антрума	отсутствует	0 (0,0)	3 (37,5)	<0,01
	1 ст.	15 (68,2)	5 (62,5)	0,25
	2 ст.	7 (31,8)	0 (0,0)	<0,01
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Метаплазия в СОЖ антрума	отсутствует	2 (9,1)	3 (37,5)	<0,01
	полная	20 (90,9)	5 (62,5)	<0,01
	неполная	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Плотность обсеменения <i>H.pylori</i> СОЖ антрума	0 ст.	22 (100,0)	7 (87,5)	<0,01
	1 ст.	0 (0,0)	1 (12,5)	<0,01
	2 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	3 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
	4 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00

При анализе эффективности двух изучаемых схем эрадикации у больных с тяжелыми формами язв гастродуоденальной зоны подгруппы АГ отмечены лучшие показатели элиминации возбудителя (100% против 87,5%,  $p < 0,01$ ) и снижения

степени выраженности хронического воспаления в СО тела желудка в случае применения последовательной модифицированной схемы (у 27,3% пациентов мононуклеарная инфильтрация полностью исчезла, у 68,2% больных – стала минимальной) в сравнении с аналогичными характеристиками у лиц, получавших стандартную тройную модифицированную схему (в СО тела желудка достичь полного устранения мононуклеарной инфильтрации не удалось, минимальная степень воспаления составила 37,5% случаев) (во всех указанных случаях  $p < 0,01$ ). Полное исчезновение нейтрофильной инфильтрации в СО тела желудка при применении последовательного режима отмечено в 81,8% случаев, при использовании стандартного тройного режима в 25,0% случаев ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, при проведении сравнительного анализа эффективности модифицированных последовательной и стандартной тройной схем эрадикации у коморбидных больных, страдающих тяжелыми формами гастроудоденальных язв, а также дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, требующими систематического приема НПВП, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, получены достоверные различия, указывающие на большую эффективность последовательного режима эрадикации у данной категории пациентов.

## Глава 4.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Демографические характеристики современного общества констатируют увеличение продолжительности жизни населения, рост частоты коморбидной патологии в разных возрастных группах, что обуславливает необходимость длительной комплексной медикаментозной терапии. Коморбидная патология характеризуется взаимоотягощающим влиянием сочетающихся заболеваний на клинические проявления, степень тяжести, характер течения и развитие осложнений, что, в свою очередь, определяет высокую социально-экономическую значимость данной проблемы.

Одним из проявлений коморбидной патологии является сочетание эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК с такими широко распространенными соматическими заболеваниями, как дегенеративно-дистрофические заболевания опорно-двигательного аппарата, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия.

В настоящее время развитие эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны характеризуется сочетанным воздействием этиологических факторов, что определяет наличие нескольких патогенетических механизмов формирования язвенных дефектов. Ведущим этиологическим фактором в большинстве случаев выступает хроническая инфекция *H. pylori*. В то же время, в современной литературе обсуждается роль нарушений микроциркуляции в качестве дополнительного фактора ульцерогенеза. С другой стороны, имеются сведения о взаимосвязи *H. pylori* с рядом других экстрагастродуоденальных заболеваний. В этиопатогенезе атеросклероза рассматривается сочетание липидной и воспалительной концепций, в связи с чем, изучается влияние CagA-позитивных штаммов *H. pylori* на атерогенез в контексте усугубления воспаления в атеросклеротической бляшке. Имеющиеся данные

свидетельствуют о высоком уровне инфицирования *H. pylori* СОЖ у больных сахарным диабетом первого и второго типов.

Широкое применение ulcerогенных лекарственных препаратов также вносит существенный вклад в формирование тяжелых эрозивно-язвенных поражений СОЖ и СО ДПК с развитием осложнений.

Практически отсутствуют данные, касающиеся особенностей морфологических характеристик СО гастродуоденальной зоны у коморбидных пациентов, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и нуждающихся в систематическом приеме НПВП, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, с тяжелым и осложненным течением язвенных поражений желудка и ДПК.

На современном этапе учение о геликобактериозе столкнулось с существенной проблемой обеспечения эффективности эрадикационной терапии. Исследования последних лет демонстрируют снижение эффективности стандартной тройной терапии в связи с появлением высокого уровня резистентности к отдельным антибиотикам, входящим в ее состав (метронидазолу, кларитромицину). В последних Маастрихтских консенсусах (2010, 2015 гг.) рекомендован дифференцированный подход к выбору стартовой схемы терапии геликобактериоза, с учетом уровня территориальной резистентности бактерии к кларитромицину. Согласно рекомендациям экспертного совета РГА от 19 мая 2017 г. на территории Российской Федерации в качестве терапии первой линии предложено использовать стандартную тройную терапию и классическую квадротерапию с препаратом ВТД как альтернативную схему. В то же время, малочисленность исследований по оценке распространенности антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori* в нашей стране диктует необходимость поиска возможных доступных путей предотвращения развития устойчивости микроорганизма к существующим антибактериальным препаратам и повышения эффективности эрадикации инфекции.

Применение предлагаемых новых или усовершенствованных известных схем эрадикации носит часто локальный характер, что не позволяет экстраполировать

результаты лечения на контингент больных в других регионах мира. Внедрение новых схем эрадикации диктует необходимость оценки их эффективности в конкретной популяции пациентов.

В силу практически полного отсутствия сведений об эффективности последовательной схемы эрадикации инфекции *H. pylori* на территории Российской Федерации, РГА в 2013 году рекомендовала проведение собственных национальных исследований по оценке ее эффективности у российских пациентов.

Элиминация инфекта *H. pylori* как важнейшего этиологического фактора язв желудка и ДПК особенно актуальна у коморбидных пациентов с тяжелым и осложненным течением язвенных поражений, страдающих также заболеваниями, требующими продолжения терапии НПВП, поскольку является высокоэффективным способом профилактики развития осложнений.

В литературе недостаточно сведений об эффективности используемых схем эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентов с сопутствующей патологией. В связи с наличием у коморбидных больных корригируемых и не корригируемых факторов ульцерогенеза, особенно актуальным становится поиск путей максимально полного устранения факторов, поддающихся медикаментозной коррекции.

Было принято решение о проведении исследования по оценке эффективности последовательного режима эрадикации у коморбидных пациентов с тяжелым течением *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных язв, страдающих также дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и использующих в систематическом режиме НПВП, сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией.

Целью настоящего исследования было выявление клинико-морфологических особенностей течения тяжелых и осложненных форм язв гастродуоденальной зоны, оценка влияния сочетанной патологии на их течение и проведение сравнительного анализа эффективности различных схем эрадикации инфекции *H. pylori* у коморбидных пациентов.

В соответствии с целью и задачами работы была исследована однородная группа из 105 пациентов с тяжелым и осложненным течением язв

гастродуоденальной зоны, в 100% случаев ассоциированных с инфекцией *H. pylori* (мужчины – 63 человека, женщины – 42 человека, средний возраст которых составил 53,3 года).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводились следующие методы обследования: сбор анамнеза, объективный осмотр, стандартные общеклинические исследования, определение HbA1c крови, исследование микроальбуминурии, электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, рентгенологическое исследование пищевода, желудка и ДПК, эхокардиография, ФГДС с множественной биопсией СОЖ, быстрый уреазный тест, микроскопическое исследование биоптатов СОЖ, выявление ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени, определение факторов патогенности *H. pylori* — CagA и VacA s1/s2, количественное определение антител IgG, специфичных к *H. pylori*, в сыворотке крови, определение антигена *H. pylori* в кале иммунологическим методом. 67 пациентам из общей исследуемой группы с целью изучения ультраструктурных характеристик СО гастродуоденальной зоны в динамике лечения выполнялось электронно-микроскопическое исследование биоптатов СОЖ и СО ДПК, взятых на расстоянии 1 см от края язвенных дефектов.

На I этапе нашего исследования, в соответствии с задачей 1, было проведено изучение влияния коморбидной патологии на течение тяжелых и осложненных язв гастродуоденальной зоны, в 100% случаев ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, в трех подгруппах пациентов с различной сопутствующей патологией: пациенты, страдающие дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и систематически использующие НПВП, пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа, и пациенты, страдающие артериальной гипертензией.

Из 105 пациентов исследуемой группы у 74 человек (в 70,5% случаев) имела место коморбидная патология: дегенеративно-дистрофические заболевания опорно-двигательного аппарата, требующие систематического приема НПВП, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия.

В состав подгруппы НПВП вошли 32 пациента: 21 (65,6%) мужчина и 11 (34,4%) женщин. Средний возраст составил 57,5 (30 – 77) года.

В состав подгруппы СД были включены 12 больных: 7 (58,3%) мужчин и 5 (41,7%) женщин. Средний возраст составил 64,8 (61 – 78) года.

В состав подгруппы АГ вошли 30 пациентов: 16 (53,3%) мужчин и 14 (46,7%) женщин. Средний возраст составил 62,7 (55 – 78) года.

Для сравнения из общего числа больных (105 человек), участвующих в исследовании, была сформирована подгруппа (31 пациент) без наличия сопутствующей патологии. В состав данной подгруппы вошли 17 (54,8%) мужчин и 14 (45,2%) женщин. Средний возраст составил 50,6 (16 – 78) года.

Сравниваемые подгруппы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту.

У всех пациентов исследуемых подгрупп проведена сравнительная оценка клинических проявлений заболевания и морфологических характеристик гастритического процесса СОЖ.

Анализ полученных данных позволил констатировать следующие особенности клинико-эндоскопической картины и гистологических характеристик гастритического процесса у коморбидных пациентов с тяжелыми язвенными поражениями гастродуоденальной зоны.

При сравнении клинических проявлений гастродуоденальных язв у пациентов сравниваемых подгрупп (подгруппа НПВП и подгруппа без наличия сопутствующей патологии) выявлены следующие клинические особенности: характер и интенсивность болевого синдрома в эпигастрии были наиболее выраженными у пациентов подгруппы НПВП; значительно чаще, чем у больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии в подгруппе НПВП имел место феномен «ночных болей», среди диспептических жалоб обращала внимание большая частота встречаемости запоров (60,8%) ( $p < 0,05$ ).

Особенностями эндоскопической картины СО у пациентов подгруппы НПВП по сравнению с лицами подгруппы без наличия сопутствующей патологии являются следующие признаки: наличие, одновременно с язвенным дефектом,

эрозивного поражения периульцерозной зоны с преобладанием частоты эрозий в антральном отделе желудка ( $p < 0,05$ ).

У пациентов подгруппы НПВП имела место большая частота случаев умеренной и тяжелой степени выраженности воспаления (степень мононуклеарной инфильтрации) в СО антрального и фундального отделов желудка по сравнению с аналогичными данными у больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии (94,1% и 80,4% против 87,0% и 74,1% соответственно) (достоверные различия выявлены для 3 ст. воспаления в СО антрума ( $p = 0,04$ ) и 3 ст. воспаления в СО тела желудка ( $p < 0,01$ )). Активность гастрита (степень нейтрофильной инфильтрации) умеренной и тяжелой степени выраженности в обоих отделах желудка также чаще была констатирована у пациентов подгруппы НПВП в сравнении с аналогичными показателями у больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии (74,5% и 60,8% против 63,0%, и 50,0% соответственно) (достоверные различия получены для 2 ст. активности в СО антрума ( $p = 0,02$ ) и 3 ст. активности в СО тела желудка ( $p < 0,01$ )).

Таким образом, у пациентов с тяжелыми формами язв гастродуоденальной зоны, систематически принимавших НПВП, был выявлен более тяжелый гастритический процесс по сравнению с состоянием СОЖ у лиц, не имевших сопутствующей патологии. При этом, выраженность хронического воспаления и активности гастрита в антральном отделе была больше, чем в фундальном у пациентов обеих подгрупп.

У пациентов с тяжелыми язвами гастродуоденальной зоны, страдающих сахарным диабетом 2 типа, было отмечено наличие большей частоты диспептического синдрома (метеоризм и склонность к диарее) при менее выраженном болевом синдроме в подложечной области по сравнению с аналогичными характеристиками у лиц, не имевших сахарного диабета ( $p < 0,05$ ).

У 100% пациентов подгруппы СД умеренная и тяжелая степени выраженности хронического воспаления имели место в антральном и фундальном отделах желудка, аналогичные показатели активности гастрита также регистрировались у 100% больных в СО антрума, в СО тела желудка – у двух



третьих (66,7%) пациентов. У больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии выраженность воспаления 2-3 ст. в СО антрума составила 87,0%, в СО тела желудка – 74,1%, показатели активности 2-3 ст. составили 63,0% и 50,0% соответственно (достоверные различия выявлены для 3 ст. воспаления в СО антрума и 3 ст. воспаления в СО тела желудка ( $p<0,01$ ), а также для 2 ст. активности в СО антрума ( $p<0,01$ ) и 3 ст. активности в СО тела желудка ( $p<0,01$ )).

Таким образом, при анализе характеристик гастритического процесса у лиц с тяжелыми язвами гастродуоденальной зоны, не имевших сахарного диабета, констатирована меньшая выраженность мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации СОЖ. Наличие сахарного диабета обуславливает более тяжелые морфологические проявления гастрита в сравнении с состоянием СОЖ у лиц, не имевших сахарного диабета при практически одинаковой степени контаминации *H. pylori*.

Клинических и эндоскопических особенностей язв гастродуоденальной зоны, протекающих на фоне артериальной гипертензии (при отсутствии иной сердечно-сосудистой патологии), в сравнении с подгруппой лиц с нормальным артериальным давлением не было отмечено ( $p>0,05$ ).

Анализ морфологических характеристик СОЖ у пациентов с тяжелыми гастродуоденальными язвами, страдающих артериальной гипертензией в сравнении с лицами с нормальным артериальным давлением не выявил ее существенного отрицательного влияния на основные показатели гастритического процесса. У больных подгруппы АГ выраженность воспаления 2-3 ст. в СО антрального отдела желудка составила 90,0%, в СО тела желудка – 80,0%. У больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии выраженность воспаления 2-3 ст. в СО антрума – 87,0%, в СО тела желудка – 74,1% (достоверные различия выявлены для 2 ст. воспаления СО антрума ( $p=0,04$ )). Активность гастрита 2-3 ст. у больных подгруппы АГ в СО антрального отдела константирована в 50,0%, в СО тела желудка – в 40,0%, у пациентов подгруппы без наличия сопутствующей патологии эти показатели составили 63,0% и 50,0%

соответственно (достоверные различия выявлены для 3 ст. активности в СО антрума ( $p < 0,01$ ) и для всех случаев в СО тела желудка ( $p = 0,01$ )).

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов, страдающих тяжелыми формами гастродуоденальных язв, наличие сопутствующей патологии (дегенеративно-дистрофические заболевания опорно-двигательного аппарата, требующие систематического приема НПВП, сахарный диабет 2 типа) оказывает отрицательное влияние на выраженность клинических проявлений язвенных поражений гастродуоденальной зоны и морфологических характеристик гастритического процесса СОЖ.

На II этапе работы, в соответствии с поставленной задачей 2, с целью оценки эффективности модифицированных включением препарата ВТД последовательной и стандартной тройной схем эрадикации у пациентов с тяжелыми и осложненными формами гастродуоденальных язв проведен сравнительный анализ результатов применения двух указанных режимов эрадикации инфекции *H. pylori* у 105 пациентов. Методом случайных чисел сформировали две группы, сопоставимые по полу и возрасту, продолжительности и тяжести течения болезни, осложнениям заболевания, в соотношении 5/2: у 75 пациентов (основная группа) была применена последовательная модифицированная схема эрадикации, у 30 пациентов (группа сравнения) – стандартная тройная модифицированная схема.

Основную группу составили 50 (66,7%) мужчин и 25 (33,3%) женщин, группу сравнения — 16 (54,5%) мужчин и 14 (45,5%) женщин. Средний возраст пациентов в основной группе – 53,3 (16–78) года, в группе сравнения – 53,1 (23–67) года.

Основные клинические проявления заболевания у пациентов сравниваемых групп не имели принципиальных различий. Боли в подложечной области и симптомы диспепсии наблюдались у 69 (91,7%) пациентов основной группы и 26 (87,7%) пациентов группы сравнения.

Крупные/гигантские и множественные язвы гастродуоденальной зоны были диагностированы у 32 (42,7%) пациентов основной группы и у 13 (43,2%) больных группы сравнения; язвы, осложненные желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе – у 24 (32,0%) больных и у 9 (30,0%) пациентов; язвы, осложненные

перфорациями – у 5 (6,7%) больных и у 2 (6,7%) пациентов; язвы, осложненные компенсированным стенозом пилородуоденальной зоны – у 4 (5,3%) пациентов и у 2 (6,7%) больных; длительно не рубцующиеся, часто рецидивирующие язвы – у 10 (13,3%) пациентов и у 4 (13,4%) больных соответственно.

Морфологические характеристики состояния СОЖ у пациентов обеих сравниваемых групп также были сопоставимы по степени тяжести. Выраженность воспалительных изменений в СОЖ не имела принципиальных различий и была максимально выражена в антральном отделе желудка у больных обеих групп (мононуклеарная инфильтрация 2-3 ст. – у 100% пациентов основной группы и у 97,9% больных группы сравнения). Показатели активности гастритического процесса имели своеобразную тенденцию и свидетельствовали о наличии более выраженной нейтрофильной инфильтрации в СО тела желудка в сравнении с аналогичными характеристиками СОЖ антрума у пациентов обеих групп (активность 2-3 ст. в СО тела желудка – 82,5% у пациентов основной группы и 80,9% у пациентов группы сравнения, в СО антрума – 79,2% и 70,0% соответственно).

В лечении пациентов, составивших основную группу (75 человек), использовалась последовательная модифицированная схема эрадикации в течение 10 дней: пантопразол 40 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день; первые 5 дней – амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, следующие 5 дней – кларитромицин 500 мг 2 раза в день и метронидазол 500 мг 3 раза в день.

У пациентов группы сравнения (30 человек) была применена стандартная тройная модифицированная схема эрадикации в течение 10 дней: пантопразол 40 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день.

После завершения эрадикационной терапии больные продолжали курс лечения ИПП-пантопразол в дозе 40 мг 2 раза в день в сочетании с приемом препарата ВТД 240 мг 2 раза в день в течение трех недель, далее – терапию ИПП в поддерживающей дозе (пантопразол 40 мг в день) еще в течение четырех недель с полной отменой.

На фоне проведения терапии у всех пациентов обеих групп боли в подложечной области были стойко купированы на вторые-третьи сутки, диспептические проявления стойко регрессировали к пятым-шестым суткам лечения.

Рубцевание язвенных дефектов на 14-е сутки достигнуто у всех пациентов обеих групп.

Контроль эрадикации проводился через 12 недель после завершения эрадикационной терапии с помощью комплекса диагностических технологий: БУТ, световая микроскопия биоптатов СОЖ, выявление ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ методом ПЦР, определение антигена *H. pylori* в кале иммунологическим методом.

Применение модифицированной последовательной схемы эрадикации у пациентов с тяжелым течением язв гастродуоденальной зоны обеспечило достижение достоверно лучших результатов элиминации инфекции *H. pylori* по сравнению с использованием модифицированной стандартной тройной схемы. Эффективность эрадикации *H. pylori* при применении последовательной модифицированной схемы составила 95,8% - полная элиминация инфекта была достигнута у 71 из 75 пациентов основной группы, эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании стандартной тройной модифицированной схемы — 86,4% (у 26 из 30 больных группы сравнения) ( $p=0,01$ ).

Эрадикация инфекции сопровождалась уменьшением степени активности гастрита в СО обоих отделов желудка у пациентов обеих сравниваемых групп. У лиц основной группы полное исчезновение нейтрофильной инфильтрации в собственной пластинке СОЖ антрума было отмечено в 18,8% случаев, у лиц группы сравнения лишь в 4,5% случаев ( $p<0,01$ ), в СО тела желудка – данные показатели составили 68,8% для лиц основной группы и 31,8% для лиц группы сравнения ( $p<0,01$ ).

Морфологические характеристики состояния СОЖ и СО ДПК у пациентов исследуемых групп детализировали путем оценки электронно-микроскопической картины периульцерозных зон. Выявленные ультраструктурные нарушения состояния эпителиальных клеток и микроциркуляторного русла собственной

пластинки СОЖ и СО ДПК после проведения терапии частично регрессировали. Такие нарушения клеточных и субклеточных структур СОЖ и СО ДПК, как набухание митохондрий эпителиальных и эндотелиальных клеток, разрыхление и разволокнение цитоплазматической мембраны, набухание эндотелиоцитов, разрыхление и разволокнение интерстиция собственной пластинки СО, инфильтрация мононуклеарами собственной пластинки СОЖ и СО ДПК, уменьшились более значительно у пациентов, пролеченных с помощью последовательного режима эрадикации, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную тройную схему (во всех случаях  $p < 0,05$ ).

На III этапе нашего исследования, в соответствии с задачей 3, была проведена оценка эффективности эрадикации у коморбидных пациентов в сравнении с пациентами, не имевшими сопутствующей патологии, а также сравнительный анализ эффективности двух изучаемых режимов эрадикации в каждой из трех подгрупп пациентов с различными вариантами сопутствующей патологии: пациенты, страдающие дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и нуждающиеся в систематическом приеме НПВП, пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа и пациенты, страдающие артериальной гипертензией.

При оценке эффективности эрадикации у пациентов подгрупп НПВП, СД и АГ в сравнении с лицами подгруппы без наличия сопутствующей патологии были получены следующие данные.

Эффективность эрадикационной терапии оказалась достаточно высокой у больных с тяжелыми язвами гастродуоденальной зоны, систематически использующих НПВП, и у пациентов, не имеющих сопутствующей патологии (92,2% против 98,1% соответственно) ( $p = 0,05$ ), однако показатели элиминации инфекта оказались несколько хуже у лиц, получавших НПВП и имевших сочетанный характер поражения СОЖ (H. pylori-инфицирование и лекарственное воздействие).

Анализ эффективности эрадикации инфекции H. pylori у пациентов с тяжелыми гастродуоденальными язвами продемонстрировал лучшие результаты

лечения у лиц, не имевших сопутствующей патологии в сравнении с лицами, страдавшими сахарным диабетом 2 типа, у которых язвенные дефекты гастродуоденальной зоны формировались на фоне нарушений углеводного обмена (98,1% против 91,7%) ( $p < 0,01$ ).

При оценке эффективности эрадикации у больных с тяжелыми язвами гастродуоденальной зоны, страдающих артериальной гипертензией и у пациентов без сопутствующей патологии не выявлено достоверных отличий в достижении деконтаминации (96,7% против 98,1%) ( $p = 0,41$ ).

При проведении сравнительного анализа эффективности двух изучаемых режимов эрадикации в каждой из трех подгрупп пациентов (подгруппы НПВП, СД и АГ) получены следующие результаты.

Среди больных подгруппы без наличия сопутствующей патологии (31 человек) последовательная модифицированная схема эрадикации применена у 21 пациента. Средний возраст – 47,4 (16-78) года. Стандартная схема эрадикации использована у 10 больных. Средний возраст – 53,8 (23-67) года.

Среди больных подгруппы НПВП (32 пациента) последовательная модифицированная схема эрадикации проведена 21 пациенту. Средний возраст составил 61,2 (46-77) года. Средний срок приема НПВП – 4,2 года. Стандартная схема эрадикации применена у 11 пациентов. Средний возраст – 50,6 (30-64) года. Средний срок приема НПВП – 3,9 года.

У пациентов подгруппы НПВП, получавших последовательную модифицированную схему лечения, продемонстрирована большая эффективность эрадикации инфекции *H. pylori* по сравнению с эффективностью применения стандартной тройной модифицированной терапии (97,2% против 80,0% соответственно) ( $p < 0,01$ ). Одновременно с устранением инфекта последовательный режим обеспечил выраженную положительную динамику показателей активности гастрита: в СО тела желудка нейтрофильная инфильтрация была полностью устранена в 63,8% случаев против 20,0% случаев у пациентов, пролеченных с помощью стандартного тройного режима ( $p < 0,01$ ). В то же время, в СО антрального отдела желудка нейтрофильная инфильтрация полностью

отсутствовала у 25,0% пациентов, пролеченных с использованием последовательной схемы, при этом, применение стандартной тройной схемы не обеспечило устранение активности антрального гастрита ни в одном случае ( $p < 0,01$ ). Последовательная терапия оказала эффективное влияние на хроническое воспаление в СО тела желудка, которое было полностью устранено у 25,0% больных. Применение стандартной тройной терапии не сопровождалось достижением ликвидации воспаления в фундальной СО ни в одном случае ( $p < 0,01$ ).

Среди больных подгруппы СД (12 больных) последовательная модифицированная схема эрадикации применялась у 7 пациентов. Средний возраст составил 64,9 (56-75) года. Продолжительность сахарного диабета 2 типа составляла 4,2 года. Стандартная схема эрадикации проводилась 5 больным. Средний возраст – 60,0 (56-62) лет. Продолжительность сахарного диабета 2 типа составляла 4,8 года.

Анализ эффективности эрадикации изучаемых режимов терапии у пациентов подгруппы СД свидетельствует о лучших результатах применения последовательной схемы по сравнению со стандартной тройной (100% против 80% в СО антрума соответственно) ( $p < 0,01$ ). Элиминация инфекта при применении последовательного режима обеспечила полное устранение активности гастритического процесса в СО тела желудка у 42,9% пациентов, при применении стандартного тройного режима данного эффекта достичь не удалось ( $p < 0,01$ ). Регресс выраженности хронического воспаления в СО тела желудка до полного исчезновения и снижения до минимальной степени при использовании последовательной схемы отмечен у 57,1% больных, при применении стандартной тройной схемы данного эффекта не удалось достичь ни в одном случае ( $p < 0,01$ ). Однако, было обращено внимание на малочисленность сравниваемых подгрупп.

Среди больных подгруппы АГ (30 пациентов) последовательная модифицированная схема эрадикации проводилась 22 больным. Средний возраст составил 65,7 (60-78) года. Средняя продолжительность артериальной гипертензии составляла 8,3 года. Стандартная схема эрадикации применялась у 8 пациентов.

Средний возраст – 60,0 (56-62) лет. Средняя продолжительность артериальной гипертензии составляла 7,8 года.

При анализе эффективности двух изучаемых схем эрадикации у больных с тяжелыми формами язв гастродуоденальной зоны подгруппы АГ отмечены лучшие показатели элиминации возбудителя (100% против 87,5%,  $p < 0,01$ ) и снижения степени выраженности хронического воспаления в СО тела желудка в случае применения последовательной модифицированной схемы (у 27,3% пациентов мононуклеарная инфильтрация полностью исчезла, у 68,2% больных – стала минимальной) в сравнении с аналогичными характеристиками у лиц, получавших стандартную тройную модифицированную схему (в СО тела желудка достичь полного устранения мононуклеарной инфильтрации не удалось, минимальная степень воспаления составила 37,5% случаев) (во всех указанных случаях  $p < 0,01$ ). Полное исчезновение нейтрофильной инфильтрации в СО тела желудка при применении последовательного режима отмечено в 81,8% случаев, при использовании стандартного тройного режима в 25,0% случаев ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, сравнительный анализ эффективности модифицированных последовательной и стандартной тройной схем эрадикации у коморбидных больных, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, требующими систематического приема НПВП, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, продемонстрировал достоверно большую эффективность последовательного режима эрадикации у данных категорий пациентов.

Примененная последовательная модифицированная схема обеспечила 100% рубцевание язвенных дефектов гастродуоденальной зоны к началу третьей недели лечения, что сопровождалось достоверно более выраженной положительной динамикой морфологических характеристик СОЖ по результатам гистологического и электронно-микроскопического исследования биоптатов СОЖ по сравнению с аналогичными характеристиками СО у больных, получавших стандартную тройную схему (через 12 недель после завершения эрадикации).



Высокая эффективность использованной последовательной модифицированной схемы эрадикации может быть объяснена, в том числе, своеобразным влиянием некоторых факторов вирулентности *H. pylori* на чувствительность бактерии к антибактериальным препаратам.

Доказано, что CagA-положительные штаммы более восприимчивы к антибиотикам по сравнению с CagA-негативными. Наличие аллеля VacA s1m1 также увеличивает чувствительность *H. pylori* к антибактериальным препаратам по сравнению с таковой при наличии аллеля VacA s2m2, что может быть связано с более активным делением VacA s1m1-положительных штаммов бактерий [63]. В исследуемой группе пациентов практически в 100% случаев констатировано наличие штаммов микроорганизмов, имеющих в составе «островка патогенности» гены, кодирующие синтез белков CagA и VacA s1.

Одним из условий выполнения настоящего исследования являлось обеспечение максимально высокой приверженности пациентов лечению. Все больные принимали препараты в условиях стационара, под контролем врача. В процессе проведения терапии внимание пациентов неоднократно обращалось на необходимость соблюдения рекомендованных схем лечения.

Маастрихтские консенсусы IV, V констатировали достоверно более значимую эффективность эрадикационной терапии у больных с высокой комплаентностью, чем у лиц с низкой приверженностью к терапии. По данным D. Y. Graham и соавторов: 96% против 69% [142-144; 156; 157].

В исследовании были использованы оригинальные препараты. Применение генериков антибактериальных препаратов в схемах эрадикационной терапии может привести к снижению эффективности лечения и повышению частоты возникновения побочных эффектов, явиться одной из причин недостаточности комплаентности, что может обусловить снижение эффективности противоязвенной терапии в целом [63].

В связи с наличием высокой степени коморбидности у пациентов с тяжелым течением гастродуоденальных язв, особое внимание было уделено выбору базисного компонента противоязвенной терапии – ИПП. В качестве основного

антисекреторного средства, входящего в схемы лечения, был выбран пантопразол. ИПП имеют отличия в некоторых фармакодинамических и фармакокинетических свойствах, что обусловлено особенностями строения радикалов в структуре бензимидазольного и пиридинового колец [2; 30; 31; 130; 148]. Принципиальным моментом в механизме действия пантопразола является тот факт, что препарат обладает меньшей аффинностью к изоферментам системы цитохрома P450 – CYP2C19 и CYP3A4 [12; 35; 55; 59; 65; 66; 76; 92-94; 114]. Таким образом, данный препарат имеет, по сравнению с другими ИПП, максимально узкий спектр лекарственных взаимодействий, следовательно, обладает высокой безопасностью, что особенно важно для пациентов, вынужденных одновременно принимать несколько препаратов [115; 117; 119; 124; 135; 138; 175; 181]. Другой характеристикой молекулы препарата является ее способность переходить в активную форму в узком диапазоне pH, что также способствует повышению безопасности лекарственного средства, так как процесс активации молекулы происходит только в конкретном месте – в канальце париетальной клетки (где значение pH является наиболее низким) [28; 76; 119].

Особенностью действия антибактериального препарата кларитромицин, входящего в состав обеих схем эрадикации, является способность воздействовать на так называемые биопленки, т. е. сообщества микроорганизмов в продуцируемом ими полимерном матриксе. Препарат увеличивает проницаемость биопленки, разрушая полисахаридный матрикс. Причем, способность кларитромицина разрушать матрикс биопленки не зависит от чувствительности микроорганизма к нему. Действие препарата является бактериостатическим, связано с блокадой синтеза белка клеточной стенки бактерии, однако при достижении концентрации, в 2-4 раза превышающей минимальную подавляющую, его действие в очаге инфекции может стать бактерицидным [13; 52; 71; 73]. Имеются данные, доказывающие наличие синергизма препарата с некоторыми ИПП, в том числе с пантопразолом [73; 170].

Обе схемы эрадикации были модифицированы посредством добавления препарата ВТД как дополнительного фактора преодоления резистентности H.

*pylori* к кларитромицину и метронидазолу. Препарат ВТД обладает антимикробным действием, ингибируя адгезию *H. pylori* на эпителиальных клетках и нарушая целостность клеточной стенки бактерии, в том числе кокковых форм микроорганизма. Кроме того, одним из механизмов цитопротективного действия препарата на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны является стимуляция синтеза простагландинов, вследствие чего улучшается состояние микроциркуляции. Выявленные изменения микроциркуляции и их роль в ulcerогенезе являются убедительным обоснованием целесообразности применения препарата ВТД в составе противоязвенной терапии не только на этапе эрадикации инфекции *H. pylori*.

Различий в частоте возникновения неблагоприятных событий и в степени compliance при применении обеих схем не выявлено.

Результаты нашего исследования сопоставимы с данными исследований, проведенных в различных регионах мира [147; 149; 154; 164; 166; 178].

Полученные данные о морфологическом состоянии СО гастродуоденальной зоны у коморбидных больных с тяжелым и осложненным течением гастродуоденальных язв свидетельствуют о значительных нарушениях структурного состояния клеточных элементов эпителиальной составляющей СОЖ и выраженных расстройствах микроциркуляторного русла органа.

При хроническом гастрите, ассоциированном с инфекцией *H. pylori*, имеет место гиперхлоргидрия, обусловленная воздействием продуктов жизнедеятельности бактерии и гормональных агентов на париетальные клетки СОЖ. Указанные факторы способствуют возникновению и прогрессированию воспалительного процесса не только в СОЖ, но и в СО ДПК с последующим язвообразованием [3-5; 32].

В ulcerогенезе СО ДПК также имеет значение наличие особо вирулентных, обладающих цитотоксическими свойствами, штаммов бактерии и других факторов агрессии дуоденальной среды, а также нарушение микроциркуляции, факторов защиты слизистого барьера при активном участии *H. pylori* [69].

По данным Л. И. Аруина и соавт.: наиболее распространенным видом адгезии (67% всех адгезий) является вариант, при котором микроорганизм примыкает к лишенным микроворсинок эпителиоцитам [3-5].

Кроме основного свойства *H. pylori* запускать процесс и обеспечивать прогрессирование хронического гастритического процесса, микроорганизм способен и непосредственно повреждать эпителиоциты. Это свойство наиболее характерно для штаммов бактерии первого типа, содержащих CagA и VacA – факторы патогенности, обеспечивающих максимальную цитолитическую активность.

Наличие CagA- и VacA-содержащих штаммов сопряжено с наибольшей вирулентностью и способностью бактериальной клетки к адгезии. Вакуолизация цитоплазмы эпителиальных клеток (причиной может служить уреазы бактерий) также является результатом наличия именно штаммов микроорганизма первого типа [4; 104].

Важным фактором, обеспечивающим заживление язв, является процесс ангиогенеза в собственной пластинке СОЖ [3; 4]. Изменения в сосудах собственной пластинки гастродуоденальной СО свидетельствуют о значительной роли в патогенезе *H. pylori*-ассоциированного язвообразования нарушений со стороны микроциркуляторного русла.

Основными факторами, замедляющими процесс восстановления СО, являются вызванные *H. pylori* нарушения микроциркуляции в области язвенного дефекта (подавление ангиогенеза), изменения цитокинового фона СОЖ и СО ДПК, дисбаланс в гормональном равновесии эндокринной системы желудка и ДПК, что является особенно актуальным у коморбидных пациентов [32; 69].

Известно, что сама бактерия *H. pylori* в собственную пластинку СО проникает редко, однако развитие иммунной реакции и секреции цитокинов происходит в ответ на всасывание антигенов микроорганизма. Это, в свою очередь, приводит к активации лейкоцитов, оказывающих повреждающее действие на эндотелий сосудов собственной пластинки СОЖ и СО ДПК, что ведет к агрегации

тромбоцитов, образованию пристеночных обтурирующих тромбов и способствует язвообразованию [3; 4].

Данные ряда исследований указывают на важную роль инфекции *H. pylori* в процессе повреждения эндотелиоцитов. При инфицировании CagA-положительными штаммами значительным является механизм молекулярной мимикрии. При этом антитела к данным штаммам бактерии связываются с антигенами клеток эндотелия, нарушая их функцию [113; 120].

По данным литературы известно, что у *H. pylori*-серопозитивных пациентов по сравнению с серонегативными имеет место дисбаланс в регуляции тонуса сосудистого русла с преобладанием процессов вазоконстрикции [165]. Инфекция *H. pylori* ингибирует процесс капиллярогенеза, снижает экспрессию рецепторов фактора роста эндотелиоцитов, уровень ангиопоэтина, что замедляет заживление желудочных язв [151], липополисахариды большинства штаммов *H. pylori* вызывают развитие воспалительного процесса в эндотелиоцитах [140].

У пациентов с язвенным поражением ДПК, ассоциированным с инфекцией *H. pylori*, имеется взаимосвязь между степенью тяжести заболевания, состоянием факторов защиты СО и дисфункцией эндотелия, что выражается в повышении уровня эндотелина-1 сыворотки крови и снижении кровотока [80]. Известно, что медиатор ацетилхолин при воздействии на неповрежденную стенку сосуда вызывает процессы вазодилатации, а при повреждении сосудистой стенки – вазоконстрикции [139]. Данный факт представляет особый интерес в свете вышеизложенной информации о неблагоприятном влиянии *H. pylori* на состояние эндотелиоцитов [102].

Известно, что лейкоциты, активированные *H. pylori* и продуктами жизнедеятельности бактериальной клетки, вызывают повреждение и эндотелия сосудов подслизистого слоя гастродуоденальной зоны, способствуя нарушению микроциркуляции и трофических процессов СО [4].

По данным настоящего исследования у всех пациентов, которым выполнялось электронно-микроскопическое исследование биоптатов СОЖ, на ультраструктурном уровне выявлялись деструктивные изменения как в

эпителиоцитах, так и в эндотелиоцитах. Изменения органелл эндотелиоцитов разной степени выраженности сохранялись и после проведения противоязвенной (в том числе эрадикационной) терапии преимущественно у пациентов, имевших коморбидную патологию, самостоятельно обуславливающую нарушения микроциркуляторного русла в тканях.

Представленные результаты проведенного исследования подтверждают факт отрицательного влияния коморбидной патологии (дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата и систематического приема НПВП, сахарного диабета 2 типа) на течение и развитие осложнений у пациентов с язвенным поражением гастродуоденальной зоны, а также указывают на более высокую эффективность модифицированной последовательной схемы эрадикации инфекции *H. pylori* по сравнению с модифицированной стандартной тройной схемой у лиц, систематически использующих НПВП, страдающих сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с тяжелым и осложненным течением язв гастродуоденальной зоны в 70,5% случаев имело место наличие коморбидной патологии, оказывающей отрицательное влияние на клинические проявления основного заболевания и выраженность морфологических характеристик гастритического процесса.

2. Тяжелые формы язв гастродуоденальной зоны формируются на фоне диффузного высокоактивного, в 100% случаев ассоциированного с инфекцией *H. pylori* гастрита (инфицирование высокопатогенными штаммами инфекта) и характеризуются выраженным болевым синдромом, наличием крупных/гигантских, множественных язвенных дефектов СО с развитием осложнений. Сравнительный анализ эффективности двух модифицированных включением ВТД режимов эрадикации инфекции *H. pylori* у больных с тяжелым течением язв желудка и ДПК продемонстрировал преимущество последовательной схемы над стандартной тройной (достижение эрадикации инфекции в 95,8% против 86,4%) и более значимое снижение активности гастритического процесса в СОЖ при одинаковой безопасности применения.

3. Систематический прием НПВП, наличие сахарного диабета 2 типа у коморбидных больных с тяжелыми гастродуоденальными язвами снижает эффективность эрадикации инфекции *H. pylori*. У коморбидных пациентов, использующих в систематическом режиме НПВП, страдающих сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, в случае развития тяжелых форм язв гастродуоденальной зоны, последовательный модифицированный режим эрадикации обеспечил более высокий уровень деконтаминации СОЖ и регресса гастритических изменений в СО в сравнении с результатами применения стандартного тройного модифицированного режима.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Коморбидным больным, получающим НПВП, страдающим сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, с тяжелыми и осложненными язвами гастродуоденальной зоны, в том числе, впервые выявленными и НПВП-ассоциированными, абсолютно показано проведение тестирования на наличие инфекции *H. pylori* и, в случае выявления инфекта, обязательное проведение курса эрадикации в составе противоязвенной терапии.

2. У коморбидных пациентов с тяжелыми и осложненными *H. pylori*-ассоциированными язвами гастродуоденальной зоны, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и использующих в систематическом режиме НПВП, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, в качестве высокоэффективной может быть рекомендована последовательная модифицированная схема эрадикации в течение 10 дней: пантопразол 40 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день; первые 5 дней – амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, следующие 5 дней – кларитромицин 500 мг 2 раза в день и метронидазол 500 мг 3 раза в день.

3. Коморбидным больным с тяжелым течением гастродуоденальных язв рекомендуется проведение эндоскопического контрольного исследования через 2-3 недели от начала противоязвенной терапии с целью оценки состояния язвенных дефектов и при необходимости коррекции терапии. В случае сохранения язвенного дефекта последующее эндоскопическое исследование рекомендуется через 4-6 недель на фоне продолжающейся терапии.

4. После завершения эрадикационной терапии коморбидным пациентам с тяжелым течением язв гастродуоденальной зоны показано пролонгирование терапии ИПП до 7-8 недель и цитопротекторами до 4 недель; лицам, нуждающимся в продолжении приема НПВП, показан прием ИПП на этот период.

5. Коморбидным больным с тяжелыми и осложненными *H. pylori*-ассоциированными гастродуоденальными язвами показано проведение контроля



эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* не ранее, чем через 2 недели после отмены ИПП и 4 недели после отмены антибиотиков и препаратов висмута. На период отмены ИПП лицам, продолжающим прием НПВП, показан прием антацидов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	артериальная гипертензия
БУТ	быстрый уреазный тест
ВТД	висмута трикалия дицитрат
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ИПП	ингибиторы протонной помпы
НК	нуклеиновые кислоты
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РГА	Российская гастроэнтерологическая ассоциация
РЯД	рубцово-язвенная деформация
СД	сахарный диабет
СО	слизистая оболочка
СО ДПК	слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки
СОЖ	слизистая оболочка желудка
ФГДС	фиброэзофагогастродуоденоскопия
ЦОГ	циклооксигеназа
ЯБ	язвенная болезнь
ЯБ ДПК	язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯБЖ	язвенная болезнь желудка
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Приняты XVI съездом Научного общества гастроэнтерологов России и XI Национальным конгрессом терапевтов. Москва, 24-25 ноября 2016.
2. Андреев Д. Н. Фармакологические основы применения ингибиторов протонной помпы / Дичева Д. Т., Лебедева Е. Г., Парцвания-Виноградова Е. В. // Фарматека. – 2014. – №14. – С.64-69.
3. Аруин Л. И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – №5. – С.40-50.
4. Аруин Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Капулер Л. Л., Исаков В. А. // М.: Триада-Х, 1998. – 483 с.
5. Аруин Л. И. Новая классификация хронического гастрита / Кононов А. В., Мозговой С. И. // М.: 2009. – С. 14.
6. Ахмедов В. А. Участие микроорганизма *Helicobacter pylori* в развитии сердечно-сосудистой патологии / Гаус О. В. // Медицинский совет. – 2016. – №13 – С. 99-101.
7. Баева Т. А. Оптимизация терапии хеликобактерной инфекции в свете рекомендаций Маастрихт / Парцвания-Виноградова Е. В., Кузнецова Е. И., Головкина Н. Л. // Consilium medicum – 2017 – Т. 19, № 8 – С. 65-68.
8. Баранская Е. К. Клинический спектр предраковой патологии желудка / Ивашкин В. Т. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 7-14.
9. Барышникова Н. В. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью / Денисова Е. В., Корниенко Е. А. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №5. – С. 73-76.
10. Бордин Д. С. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему / Машарова А. А., Хомерики С. Г. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №5. – С. 99-106.

11. Васильев Ю. В. Ингибиторы протонной помпы в терапии язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциируемых с нестероидными противовоспалительными препаратами // Фарматека. – 2005. – №7. – С.12-15.
12. Васильев Ю. В. Терапия и профилактика эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциируемых со стрессовыми ситуациями // РМЖ. – 2010. – Т. 18 – №22 – С. 698-701.
13. Гаращенко Т. И. Роль и место современных макролидов в лечении бактериальных инфекций / Геппе Н. А., Гомберг М. А., Зими́на В. Н. и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 23-29.
14. Гостищев В. К. Антисекреторная терапия как составная часть гемостаза при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях / Евсеев М. А. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова – 2005. – Т. 9, № 8. – С. 52-57.
15. Гусева Л. В. Причины желудочно-кишечных кровотечений в поликлинической практике / Бурдина Е. Г., Савенков А. А., Черезова И. Н. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 21, № 5. – С. 23.
16. Гусейнли Э. Г. Современный обзор: *Helicobacter pylori* и риск развития ишемической болезни сердца / Ефремова О. А., Камышникова Л. А. // Медицина и фармация. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 6-12.
17. Дворкин М. И. Этиопатогенетическая связь хеликобактерной инфекции с атеросклерозом // Вестник КРСУ. – 2014. – Т. 14, № 10. – С. 101-104.
18. Денисова Е. В. Анализ многолетней динамики заболеваемости язвенной болезнью до и после введения в лечение эрадикационной терапии / Назаров В. Е. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга – 2011. - № 3 – С. 8-10.
19. Дехнич Н. Н. Чувствительность штаммов *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015-2016 гг. / Иванчик Н. В., Козлов Р. С., Алимов А. В. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 24-31.
20. Захарова Н. В. Обзор рекомендаций пятого Маастрихтского/Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* / Бакулин И. Г.,

- Симаненков В. И., Маслыгина А. А. // Фарматека. – 2016. – Гастроэнтерология/Гепатология – С. 8-26.
21. Захарова Н. В. *Helicobacter pylori* – изотопная диагностики инфекции и тестирование резистентности / Симаненков В. И., Савилова И. В., Сварваль А. В. // Фарматека. – 2016. – №2 – С. 24-27.
22. Звенигородская Л. А. Язвенная болезнь у пожилых: клинические особенности и значение *H.pylori* / Бондаренко Е. Ю., Морозов И. А., Чикунова Б. З. // Клиническая геронтология. – 2007. – №1 – С. 9-14.
23. Ивашкин В. Т. Эрадикационная терапия инфекции *H.pylori* при приеме нестероидных противовоспалительных средств / Лапина Т. Л. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 6. – С. 59-65.
24. Ивашкин В. Т. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом / Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2014. – Т. 24, № 2. – С. 102 – 104.
25. Ивашкин В. Т., Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 87 – 89.
26. Ивашкин В. Т. Лечение инфекции *Helibacter pylori*: мейнстрим и новации / Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 4-21.
27. Ивашкин В. Т. Язвенная болезнь / Шептулин А. А., Баранская Е. К., Трухманов А. С., Лапина Т. Л. /М.: ООО Типография «Пи квадрат», 2013, С. 24.
28. Ивашкин В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами / Шептулин А. А., Маев И. В., Баранская Е. К. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2014. – Т. 19, № 6. – С. 89-94.

29. Ивашкин В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / Шептулин А. А., Маев И. В., Баранская Е. К. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 40-54.
30. Исаков В. А. Лекарственные взаимодействия ингибиторов протонной помпы: обновленные данные // Best clinical practice. Русское издание. – декабрь, 2014. С. 1-12.
31. Исаков В. А. Метаанализ эффективности использования моноизомеров и рацематов ингибиторов протонной помпы в схемах антихеликобактерной терапии / Ганская Ж. Ю. // Клиническая гастроэнтерология и Гепаталогия. Русское издание. – 2008. – Т.1, №6. – С. 463-468.
32. Исаков В. А. Хеликобактериоз / Домарадский И. В. / М: Медпрактика-М, 2003, С. 411.
33. Исаков В.А. Коллоидный субцитрат висмута: его свойства как основа применения в гастроэнтерологии // Тез. докл. симпозиума «Современные аспекты терапии заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта». – М., 2003. – С. 2–3.
34. Калинин М. Н. Клинико-патогенетические особенности гастродуоденальных эрозий и язв у больных нестабильной стенокардией / Осадчий В. А., Буканова Т. Ю., Сергеев А. Н. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №5. – С.34-40.
35. Каратеев А. Е. Современные подходы к эффективной профилактике НПВП-гастропатии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2015. – Т. 25, № 6. – С. 92-102.
36. Каратеев А. Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? // Русский медицинский журнал – 2013 – Т. 13 – С. 1073-1078.
37. Каратеев А. Е. Нужно ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных с эрозиями и язвами, возникшими на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами? / Мороз Е. В., Цурган А. В., Гонтаренко Н. В. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 5-17.

38. Каратеев А. Е. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России / Насонов Е. Л. // Русский медицинский журнал – 2006 – Т. 15 – С. 1073-1078.
39. Каратеев А. Е. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / Насонов Е. Л. // Терапевтический архив – 2008 – №5 – С. 62-66.
40. Каратеев А. Е. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» / Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. и др. // Современная ревматология – 2015 – Т. 9 - №1 – С. 4-23.
41. Каратеев А. Е. Комбинированное лечение язв желудка, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Результаты 4-недельного открытого контролируемого исследования по оценке эффективности комбинации ингибитора протонного насоса и висмута трикалия дицитрата / Успенский Ю. П., Пахомова И. Г., Насонов Е. Л. // Терапевтический архив – 2009. – №6. – С. 62-67.
42. Касимцева Е. В. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов старческого возраста / Бурков С. Г., Агафонова Л. Ю. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 21, № 5. – С. 28.
43. Кононов А. В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16. - №3. – С. 12-16.
44. Кононов А. В. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дицитрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата / Мозговой С. И., Рыбкина Л. Б., Бунова С. С. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24. - №6. – С. 21-28.
45. Коровина Т. И. Клинико-инструментальная оценка эффективности последовательной эрадикационной терапии у больных эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Автореферат диссертации кандидата наук – 2014. – С. 24.

46. Кучерявый Ю. А. Преемственность в лечении неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Баркалова Е. В. // Хирургическая практика – 2013. - №1. – С. 8-19.
47. Крышень П. Ф. Морфологическая диагностика заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / Пругло Ю. В. / Киев: Здоровья, 1978, С. 182.
48. Лазебник Л. Б. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. V Московские соглашения, принятые XIII съездом НОГР / Ткаченко Е. И., Абдулхаков Р. А., Бордин Д. С. и др. / М: Глобал Медиа технологии, 2013, С. 138.
49. Лапина Т. Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16. - №5. – С. 75-80.
50. Лапина Т. Л. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: пути решения проблемы // Русский медицинский журнал – 2009 – № 2 – С. 54-57.
51. Лапина Т. Л. Две цели лечения язвенной болезни – заживление язвы и эрадикация *Helicobacter pylori* // Российские медицинские вести – 2009 – Т. 14 - №4 – С. 15-22.
52. Лапина Т. Л. Значение кларитромицина в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Consilium medicum – 2010. – Т. 12, № 8. – С. 3 – 6.
53. Лапина Т. Отдаленные результаты эрадикационной терапии *H. pylori* при атрофическом гастрите / Коньков М., Ивашкин В., Пюрвеева К. и др. // Врач – 2009. - №3 – С. 47-50.
54. Лапина Т. Л. Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* / Митигулина Э. Р., Ивашкин В. Т. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2013. – Т. 19, № 5. – С. 74-80.
55. Лапина Т. Л. Итоги длительного наблюдения больных хроническим гастритом после эрадикации инфекции *H.pylori* / Тертычный А. С., Насретдинова Э. Р., Картавенко И. М. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2015. – Т. 25, № 4. – С. 101-108.



56. Лапина Т. Л. Дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка у больных хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом: все ли так однозначно? / Тертычный А. С., Пирогов С. С., Соколов В. В. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2015. – Т. 24, № 3. – С. 90-101.
57. Ливзан М. А. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* / Кононов А. В., Мозговой С. И. // *Consilium Medicum* – 2008. – №8. – С. 15-20.
58. Ливзан М. А. Экс-хеликобактерный гастрит: неологизм или клиническая реальность / Кононов А. В., Мозговой С. И. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2004. – №5. – С.55-60.
59. Лопина О. Д. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действий / Сереброва С. Ю. / М.: НПЦ Мединформ, 2016, С. 38.
60. Лосик Е. А. Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка / Ивашкин В. Т. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2015. – Т. 25, № 4. – С. 81-85.
61. Маев И. В. Инфекция *Helicobacter pylori* и хроническая желездефицитная анемия: особенности сочетанного течения и терапии / Кочетов С. А., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. // *Фарматека*. – 2016. – №2. – С.12-18.
62. Маев И. В. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии / Кучерявый Д. Н., Андреев Д. Н. // *Лечащий врач* – 2014 - № 4 – С. 73-79.
63. Маев И. В. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии / Кучерявый Д. Н., Андреев Д. Н. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2013. – Т. 23, № 6. – С. 62 – 72.
64. Маев И. В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций / Кучерявый Д. Н., Андреев Д. Н., Баркалова Е. В. // *Терапевтический архив* – 2014 - № 3 – С. 94-99.
65. Маев И. В. Пантопразол: значение и место в терапии кислотозависимых заболеваний / Кучерявый Д. Н., Оганесян Т. С. // *РМЖ. Болезни органов пищеварения* – 2010. – №28. – С.1754-1759.

66. Маев И. В. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста / Лебедева Е. Г. // Гастроэнтерология – 2011 - №1 – С. 16-21.
67. Маев И. В. Болезни желудка / Самсонов А. А., Андреев Д. Н. / М: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015, С. 273.
68. Маев И. В. Желудочно-кишечные кровотечения: клиника, диагностика и лечение / Самсонов А. А., Андреев Д. Н. // Фарматека. – 2014. – №2. – С.47-53.
69. Маев И. В., Инфекция *Helicobacter pylori* / Самсонов А. А., Андреев Д. Н. / М: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2016, С. 252.
70. Маев И. В. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* / Самсонов А. А., Андреев Д. Н. // Клиническая медицина – 2013 – Т. 91 № 8 – С. 4-12.
71. Маев И. В. Кларитромицин как основной элемент эрадикационной терапии заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией / Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Кочетов С. А. // Приложение Consilium medicum: гастроэнтерология. – 2011. – №3. – С. 3-7.
72. Маев И. В. Что мы знаем о хроническом гастрите / Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Кочетов С. А. // Фарматека. – 2011. – №10. – С.10-17.
73. Маев И. В. Кларитромицин как неотъемлемый компонент антихеликобактерной терапии / Самсонов А. А., Голубев Н. Н. // Фарматека. – 2009. – №6. – С.22-29.
74. Маев И. В. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* / Самсонов А. А., Голубев Н. Н. // Фарматека – 2012. - № 2. – С. 11 – 17.
75. Маев И. В. Мультидисциплинарный подход к лечению гастродуоденальных язвенных кровотечений / Стручкова Е. Ю., Фомин В. С., Стручков В. Ю. и др. // Фарматека. – 2016. – №15. – С.68-72.
76. Махов В. М. Ингибиторы протонной помпы – основное звено в лечении кислотозависимой патологии / Турко Т. В., Володина Т. В., Кулеш И. А. // РМЖ. – 2013. – №13 – С. 698-701.
77. Медведева О. В. Инфицированность *Helicobacter pylori* синдром диспепсии у больных сахарным диабетом 2 типа / Жук Е. А., Осипенко М. Ф. // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 71, № 5. – С. 62-66.

78. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Каратеев А. Е. // Русский медицинский журнал – 2006 – Т. 25 – С. 1769-1777.
79. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* – Маастрихт IV (Флоренция) // Best clinical practice Русское издание. – 2012. – выпуск 2. – С. 3-23.
80. Опарин А. Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе дуоденальной язвы / Опарин А. А. // Клиническая медицина. – 2002. – Т. 80. – №1. – С. 53-54.
81. Осипенко М. Ф. Кислотозависимые заболевания и возраст / Бикбулатова Е. А. // Consilium medicum – 2013 – № 9 – С. 76-80.
82. Пасечников В. Д. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и Новые высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты // Consilium medicum – 2013 – № 8 – С. 16-20.
83. Пасечников В. Д. Эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании высоких доз ингибиторов протонной помпы / Коробейникова Л. Н., Литвиненко И. Л. // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии – 2015. - №6. – С. 18-29.
84. Пасечников В. Д. Является ли эрадикация *Helicobacter pylori* достаточной для заживления язв двенадцатиперстной кишки? / Минушкин О. Н., Алексеенко С. А., Котелевец С. М. и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии – 2004. - №5. – С. 18-29.
85. Пилипенко В. И. Пробиотики как сигнальные молекулы: *Saccharomyces boulardii* // Клиническая гастроэнтерология и Гепаталогия. Русское издание – 2008. – Т.1, №6. – С. 456-462.
86. Поздеев О. К. Мониторинг первичной антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в Республике Татарстан в 2008-2013 гг. / Морозова Л. Г., Поздеева А. О., Валеева Ю. В. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2016 - № 2 – С. 146-151.
87. Протоколы организации лечебно-диагностической помощи при неварикозных желудочно-кишечных кровотечениях (Из хронических язв желудка,

двенадцатиперстной кишки и пептических язв ГЭА – МКБ-10-K25.4, K26.4, K28.4) – СПб.: РЭндО, 2013, С. 16.

88. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под редакцией В. Т. Ивашкина // М.: МЕДпресс, 2013, С. 21.
89. Пятенко Е. А. Язвенная болезнь: изменила ли она свое «лицо»? / Шептулин А. А. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 14–19.
90. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Междисциплинарный консенсус экспертов (основные положения) по результатам совещания группы экспертов 01.04.2017 г. Москва – 2017 – Т. 4 - №14 – С. 114-119.
91. Саблин О. А. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге / Михайлов Н. В., Юрин М. В., Ильчишина Т. А. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2012 - № 8 – С. 18-23.
92. Самсонов А. А. Ингибиторы протонной помпы – препараты выбора в лечение кислотозависимых заболеваний // Фарматека. – 2014. – №6. – С.10-15.
93. Самсонов А. А. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori* / Гречушников В. Б., Андреев Д. Н., Юренев Г. Л. и др. // Терапевтический архив – 2014. - №8. – С. 57-61.
94. Сереброва С. Ю. Современные тенденции в лечении кислотозависимых заболеваний / Журавлева М. В., Липатова И. С. // Фарматека. – 2007. – №2. – С.7-11.
95. Силуянов С. В. Кровотечения из острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки в клинической практике / Смирнова Г. О., Лучинкин И. Г. // РМЖ – 2009. – Т. 17. – №5. – С. 347-353.
96. Симаненков В. И. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования / Захарова Н. В., Жебрун А. Б., Сварваль А. В. и др. // Лечащий врач – 2015 - № 4 – С. 91-95.
97. Старостин Б. Д. Лечение *Helicobacter pylori*-инфекции – Маастрихтский V/Флорентийский консенсусный отчет (перевод с комментариями) // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга – 2017. - № 1 – С. 2-21.

98. Старостин Б. Д. Повышение эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* при Н.р.-ассоциированных заболеваниях. Практические рекомендации и схемы терапии / СПб: Инфо Ол, 2015, С. 51.
99. Старостин Б. Д. Распространенность первичной кларитромициновой резистентности в различных регионах мира // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга – 2011. - № 2 – С. 11-15.
100. Старостин Б. Д. Эрадикация *Helicobacter pylori* у пациентов с хроническим хеликобактерным гастритом // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга – 2011. - № 2 – С. 3-21.
101. Старостин Б. Д. Эффективность модифицированной последовательной эрадикационной терапии с синбиотиком «Нактума бактофлор 12+» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга – 2017. - № 1 – С. 47-52.
102. Стойко Ю. М. Эффективность фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции в лечении геморроя / Сотникова В. А. // Consilium medicum. – 2011. – Т. 13. – №8. – С. 61-65.
103. Сушков С. В. Ультраструктурные изменения клеток слизистой оболочки желудка при множественных язвах желудка и двенадцатиперстной кишки // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 86-92.
104. Титов С. Е. Выявление *Helicobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка больных гастритом и язвенной болезнью методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени / Панасюк Г. В., Иванов М. К. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология – 2011 - №3 – С. 30-35.
105. Трухан Д. И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности // Consilium medicum – 2014 – Т. 16, № 8 – С. 14-19.
106. Трухан Д. И. Нестероидные противовоспалительные препараты на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи сквозь призму лекарственной безопасности и коморбидности: в фокусе – ацеклофенак // Consilium medicum – 2017 – Т. 19, № 8 – С. 75-83.
107. Трухан Д. И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму

- коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил // *Consilium medicum* – 2017 – Т. 17, № 2 – С. 27-33.
108. Хлынова О. В. Новые возможности обследования желудочно-кишечного тракта у лиц с артериальной гипертензией / Иванюк Е. С., Ложкина Н. В. // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* – 2017. - № 1 – С. 55-57.
109. Хомерики Н. М. Хронический гастрит: как преодолеть комплекс неопределенности? / Хомерики С. Г. // *Фарматека*. – 2012. – №17. – С. 34-40.
110. Федорченко Ю. Л. Эффективность различных схем антихеликобактерной терапии для пациентов с хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа / Мартынюк М. В. // *Фарматека*. – 2018. – №2. – С. 69-73.
111. Циммерман Я. С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / М.: МЕДпресс-информ, 2013, С. 224.
112. Шептулин А. А. Основные положения Киотского согласительного совещания по проблеме гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016. – Т. 27. - №1. – С. 59-64.
113. Шептулин А. А. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *H. pylori* в свете профилактики рака желудка / Лапина Т. Л. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2015. – Т. 25. - №1. – С. 80-85.
114. Яковенко Э. П. Применение контролока в схемах последовательной терапии *Helicobacter pylori*-инфекции / Агафонова Н. А., Яковенко А. В., Иванов А. Н. и др. // *Фарматека*. – 2013. – Т. 255, № 2 – С. 52-58.
115. Яковенко Э. П. Пантопразол в терапии кислотозависимых заболеваний / Яковенко А. В., Илларионова Ю. В., Агафонова Н. А. и др. // *Фарматека*. – 2012. – Т. 235, № 2. – С. 45-50.
116. Ярустовский М. Б. Эффективность применения антисекреторных препаратов в лечение острых эрозивно-язвенных повреждений у больных с приобретенными заболеваниями сердца // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2004. – Т. 14, № 6. – С. 33-39.

117. Angiolillo D. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies / Gibson S., Cheng S. et al. // *Clin Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 89 – №1 – P. 65-74.
118. Baudron C. R. Extragastric Diseases and Helicobacter pylori / Franceschi F., Salles N., Gasbarrini A. // *Helicobacter.* – 2013. – Vol. 18 – №1 – P. 44-51.
119. Beil W. Basic aspects of selectivity of pantoprazole and its pharmacological actions / Sewing K. F., Kromer W. // *Drugs Today.* – 1999. – Vol. 35 – №10 – P. 753-764.
120. Bugli P. Human antibody response against Helicobacter pylori CagA may play a role in atherosclerotic-related disease through molecular mimicry mechanisms / Franceschi F., Tinelli G., Cacaci M., et al. // *Helicobacter.* – 2014. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P. 117.
121. Chan F. K. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users / Chung S. C., Suen B. Y. et al. // *Gastroenterol* – 2013. – Vol. 144. – P. 528-535.
122. Chey W. D. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori infection / Wong B. C. Y. // *Am. J. Gastroenterol* – 2007. – Vol. 102 - №8 – P. 1808-1825.
123. Correa P. The gastric precancerous cascade / Blanca Piazuelo M. // *J Clin Exp Pathol* – 2013. – №33 – P. 147.
124. Cuisset T. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA prospective randomized study / Frere C., Quilici J., et al. // *J Am Coll Cardiol* – 2009. – Vol. 54 – №13 – P. 1149-1153.
125. De Francesco V. Effectiveness and pharmaceutical cost of sequential treatment for Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia / Della Valle N., Stoppino V., et al. // *Aliment Pharmacol Ther* – 2004. – Vol. 19. – P. 993 – 998.
126. De Francesco V. The prolongation of triple therapy for Helicobacter pylori does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomized study / Zullo A., Hassan C., et al. // *Dig Liver Dis* – 2004. – Vol. 36. – P. 322-326.
127. Deepak L. B. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on reducing the

- gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use / Schaeiman J., Abraham N. S., et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118 – P. 1894-1909.
128. Delgado J. Effectiveness of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice / Bujanda L., Gisbert P., et al. // *Gastroenterol* – 2007. – Vol. 132. – A 112.
129. Del Piano M. The «Promctco» study: online collection of clinical data and gastrointestinal bleeding / Bianco M. A., Cipolletta L. et al. // *J. Clin. Gastroenterol* – 2013. – Vol. 47. - №4 – P. 33-37.
130. DeVault K. Insights into the future of gastric acid suppression Nature Reviews / Talley N. // *Gastroenterol Hepatol*. – 2009. – №6 – P. 524-532.
131. Fallon C. A. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* infection in Adults / Chiba N., van Zanten S. V., et al // *Gastroenterology* – 2016 – Vol. 151 № 1 – P. 51-69.
132. Feng L. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* infection: An Updated Systematic Review / Wen M. Y., Zhu Y. J., Men R. T., et al. // *Am. J. Ther.* – 2015 – № 7.
133. Figura N. *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection // *Aliment.Pharmacol.Ther.* – 1996. – Vol. 10. – №1. – P. 79-96.
134. Fiorini G. Efficacy of sequential therapy in never been treated *Helicobacter pylori* patients with multi-resistant strains // *United European Gastroenterology Journal* – 2013. 1 (1S). – P. A423.
135. Fletcher E. H. Systematic review: *Helicobacter pylori* and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin / Johnston D. E., Fisher C. R., et al. // *Aliment.Pharmacol.Ther.* – 2010. –№32. – P. 831-839.
136. Francavilla R. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial / Lionetti E., Castellaneta SP., et al. // *Gastroenterol* – 2005. – Vol. 129. – P. 1414 – 1419.
137. Focareta R. Could the 10-days sequential therapy be considered a first choice treatment for the eradication of *Helicobacter pylori* infection / Forte G., Forte F., et al. // *Dig Liver*



- Dis – 2003. – Vol. 36. – P. 322.
138. Fontes-Carvalho R. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction / Albuquerque A., Araujo C., et al. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – Vol. 23 – №5 – P. 396-404.
  139. Furchgott RF. The obligatory role of endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* – 1980. – №288. – P. 373-376.
  140. Galustian C. Interactions of the gastrotropic bacterium *Helicobacter pylori* with the leukocyte-endothelium adhesion molecules, the selectins--a preliminary report / Elviss N., Chart H., Owen R., Feizi T. // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2003. – Vol. 36 – №3. – P. 127-134.
  141. Gene E. Calvert X., Triple vs quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: An updated meta-analysis / Azagra R., et al. // *Aliment Pharmacol Ther* – 2003. – Vol. 18. – P. 543 – 544.
  142. Graham D. Y. *Helicobacter pylori* Update: Gastric Cancer, Reliable Therapy, and Possible Benefits // *Gastroenterology* – 2015. – Vol. 148 - №4 – 719-731.
  143. Graham D. Y. How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly / Lee S. Y. // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2015. – Vol. 44 - №3. – P. 537-563.
  144. Graham D. Y. Rational *Helicobacter pylori* Therapy: Evidence-Based Medicine Rather Than Medicine- Based Evidence / Lee S. Y., Wu M. // *Clin Gastroenterol* – 2014. – Vol. 12 - №2. – P. 177-186.
  145. Hant R. Complementary studies of the gastrointestinal safety of tyce cyclooxygenase-2 – selective inhibitor etoricoxib / Harper S., Calklegari P. et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2003. - №17/ - P. 201-210.
  146. Hassan C. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy / De Francesco V., Zullo A., et al. // *Aliment Pharmacol Ther* – 2003. – Vol. 18. – P. 641 – 646.
  147. Hwang Y. J. Is *Helicobacter pylori* eradication able to improve the scores of atrophic gastritis and intestinal metaplasia? – Long-term followup study in high risk population of

- gastric cancer. In mass eradication rational? // Session at UEG Week – 2016.
148. Isakov V. A. Proton pump inhibitors drug-to-drug interactions: state-of-the-art // Best clinical practice. The Russian edition – December, 2014, P. 1-12.
149. Kalapothakos P. Initial empirical treatment for *Helicobacter pylori* eradication in routine. Non bismuth sequential or concomitant regimen? A preliminary prospective comparative study in Sparta Greece // *United European Gastroenterology Journal* – 2013. 1 (1S). – P. A272.
150. Keilberg D. How *Helicobacter pylori* senses, targets, and interacts with the gastric epithelium / Ottemann K. M. // *Environ Microbiol* – 2016. - №10. – P. 1462-1483/
151. Kim J. S. *Helicobacter pylori* down-regulates the receptors of vascular endothelial growth factor and angiopoietin in vascular endothelial cells: implications in the impairment of gastric ulcer healing / Kim J. M., Jung H. C., Song I. S. // *Dig Dis Sci.* – 2004. – Vol. 49 – №5. – P. 778-786.
152. Laine L. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial / Hunt R., El-Zimaity H., et al. // *Am J Gastroenterol* – 2003. – Vol. 98. – P. 562 – 567.
153. Libanio D. Analysis of the Cochrane Review: *Helicobacter pylori* Eradication for the Prevention of Gastric Neoplasia / Azevedo L. F. // *Acta Med Port* – 2015 – Vol. 26 - №6 – P. 684-686.
154. Liou J.-M. Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in first line treatment of *Helicobacter pylori* infection – a multicenter, open label, randomized trial / // *United European Gastroenterology Journal* – 2013. 1 (1S). – P. A4 – A5.
155. Malfertheiner P European *Helicobacter* Study Grup (EHSg) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / Megraud F, O'Morain C. A., Bazzoli F. et al. // *Gut*. – 2007. – Vol. 56 – №6 – P. 772-781.
156. Malfertheiner P European *Helicobacter* Study Grup. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report / Megraud F, O'Morain C. A. et

- al. // *Gut*. – 2012. – Vol. 61 – №1 – P. 646-664.
157. Malfertheiner P Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report / Megraud F, O'Morain C. A. et al. // *Gut*. – 2017. – Vol. 66 – №1 – P. 6-30.
158. McCarthy D. M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: reducing the risks to the gastrointestinal drug // *Clin Perspect Gastroenterol*. – 1999. – №2 – P. 219-226.
159. McNicholl A. G. Pan-European registry on *H. pylori* management (HP-EUREG): Interim analysis of first-line treatment with bismuth, amoxicillin and clarithromycin / Bordin D., Shvets O. et al. // *From guidelines to clinical practice: H. pylori session at UEG Week – 2016*.
160. O'Connor A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2016 / Fishback W., Gisbert J. P., O'Morain C. A. // *Helicobacter – 2016*. – Vol. 21. – P. 55 – 61.
161. O'Connor A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2015 / Gisbert J. P., O'Morain C., Ladas S. // *Helicobacter – 2015*. – Vol. 20. – P. 54 – 61.
162. O'Connor A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013 / Molina-infante J., Gisbert J. P., O'Morain C. A. // *Helicobacter – 2013*. – Vol. 18. – P. 58 – 65.
163. O'Connor A. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? / Teneike I., O'Morain C. // *Therap. Adv. Gastroenterol*. – 2009/ - Vol. 2. - №1. – P. 237-279.
164. O'Connor A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2014 / Vaira D., Gisbert J. P., O'Morain C. A. // *Helicobacter – 2014*. – Vol. 19. – P. 38 – 45.
165. Oshima T Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects / Ozono R., Yano Y., Oishi Y. // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – Vol. 45. – №8. – P. 1219-1222.
166. Richey F. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs use: a consensus statement using a meta-analytic approach / Bruvère O., Ethgen O., et al. // *Ann Rheum Dis*. – 2004. – Vol. 63 – P. 759-766.
167. Rimbara E. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections / Fischbach L. A., Graham D. Y. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* – 2011. – №8 – P. 79-88.
168. Rudnicka L. Short-term eradication therapy for *Helicobacter pylori* does not reduce the

- incidence of gastric metaplasia in duodenal ulcer patients / Bodrzyński A., Stachura J. // Polish Journal of Pathology. – 1997. – Vol. 48, № 2. – P. 159-166.
169. Rugge M. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system / Meggio A., Penelli G. et al. // Gut – 2007. – Vol. 56 – №5 – P. 631-636.
170. Saito M. Effects of clarithromycin on lansoprazole pharmacokinetics between CYP2C19 genotypes / YasuiFurukori N., Uno T., et al. // J Clin Microbiol – 2005. Vol. 59. – P. 302-309.
171. Savarino V. Effect of Helicobacter pylori eradication on 24-hour gastric pH and duodenal gastric metaplasia / Mela GS., Zentilin P. // Dig Dis Sci. – 2000. – Vol. 47, № 7. – P. 1315-1321.
172. Spechler S. J. Peptic ulcer and its complications // Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo. – 2002, №1. – P. 747-781.
173. Song Z. Q. Hybrid, sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis / Zhou L. Y. // World J. Gastroenterol – 2016. Vol. 22. - №19. – P. 4766-4775.
174. Sosters C. Peptic ulcer bleeding risk. The role of Helicobacter pylori infection in NSAID Low-Dose Aspirin Users / Carrera-Lasfuentes P., Benito R., et al. // Am J. Gastroenterol – 2015. – Vol. 110 – №5 – P. 684-689.
175. Steinijs V. W. Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review / Huber R., Hartman M., et al. // Int J Clin Pharmacol Ther. – 1996. – Vol. 34 – №1 – P. 31-50.
176. Sugano K. Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto Global Consensus Report on Helicobacter pylori gastritis / Tacs J., Kuipers E. J., Graham D. Y. // Gut – 2015. – Vol. 64 – №9 – P. 1353-1367.
177. Suzuki H. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection / Franceschi F., Nishizawa T. et al. // Helicobacter. – 2011. – Vol. 16 – №1 – P. 65-69.
178. Tepes B. Treatment of Helicobacter pylori infection 2012 / O'Connor A., Gisbert J. P., O'Morain C. // Helicobacter – 2012. – Vol. 17. – P. 36 – 42.
179. Thomsen R. Outcome of peptic ulcer bleeding among user of traditional nonsteroidal anti-

- inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors / Riis A., Christensen S., et al. // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 37 – №4 – P. 1431-1438.
180. Thomsen R. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: population-based study / Riis A., Munk E., et al. // *Am J Gastroenterol* – 2006. – Vol. 101 – №12 – P. 2704-2710.
181. Wedemeyer R. S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update / Blume H. // *Drug.* – 2014. – Vol. 37 – №4 – P. 201-211.
182. Yilmaz S. Does adding misoprostol to standard intravenous proton pump inhibitor protocol improve the outcome of aspirin/ NSAID-induced upper gastrointestinal bleeding?: a randomized prospective study / Bayan K., Dursun M., et al. // *Dig. Dis. Sci* – 2007. – Vol. 52 – №1 – P. 110-118.
183. Zakharova N. Efficacy of reinforced eradication therapy in region of high claritromycin resistance / Savilova I. // *Helicobacter.* – 2015. – Vol. 20 – №1 – P. 87-92.
184. Zullo A. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment / Vaira D., Vakil N., et al. // *Aliment Pharmacol Ther* – 2003. – Vol. 17. – P. 719 – 726.