

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ДИСКУТАБЕЛЬНЫЕ СТОРОНЫ ЛЕЧЕНИЯ

ISBN 978-9943-9314-7-3



9 789943 931473 >

Н.И.Пулатова, А.В.Якубов.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ:

ДИСКУТАБЕЛЬНЫЕ СТОРОНЫ ЛЕЧЕНИЯ

МОНОГРАФИЯ



Ташкент - 2023

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

ПУЛАТОВА Н.И. ЯКУБОВ А.В.

**ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ДИСКУТАБЕЛЬНЫЕ СТОРОНЫ
ЛЕЧЕНИЯ**

(Монография)

Ташкент – 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

“УТВЕРЖДАЮ”

**Начальник Управления науки
и образования, д.м.н., профессор**



У.С. Исмаилов

“ 29 ” 12 2022 г.

Пулатова Н.И. Якубов А.В.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ДИСКУТАБЕЛЬНЫЕ СТОРОНЫ ЛЕЧЕНИЯ

(монография)

Ташкент – 2022 г.

29 12 22
81-м/1589

УДК: 616-33-002.44-08:616.76-085:615

Пулатова Н.И., Якубов А.В.// “Язвенная болезнь: дискутабельные стороны лечения” монография //“TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAА UYI”, Тошкент-2023г– 116 стр.

Авторы:

Пулатова Наргиза Ихсановна – доцент кафедры клинической фармакологии Ташкентской медицинской академии, д.м.н.

Якубов Абдужалол Вахабович – заведующий кафедрой клинической фармакологии Ташкентской медицинской академии, д.м.н., профессор

Рецензенты:

Даминова Лола Тургунпулатовна - д.м.н., профессор кафедры предметов терапевтического направления №2 ТашГСИ

Хамраев Аброр Асрарович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2 с эндокринологией ТМА

Монография посвящена актуальной проблеме – вопросам патогнезе язвенной болезни, особенностям изменения агрессивно-протективных факторов и эффективности схем терапии, выбору наиболее эффективных схем лечения язвенной болезни на основании влияния противоязвенной терапии на состояние агрессивно-протективных факторов.

Монография предназначена для терапевтов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, врачей других специальностей, а также клиническим ординаторам.

Монография рассмотрена и утверждена на заседании Ученого Совета ТМА, протокол №_4_, от 29 ноября 2022 г.

ISBN:978-9943-9314-7-3

© Пулатова Н.И., Якубов А.В.

© ООО «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAА UYI», 2023

Оглавление

Список условных сокращений.....	6
Введение.....	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ.....	10
ГЛАВА 2. ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ ЭРАДИКАЦИОННЫХ СХЕМ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ ТЕРАПИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ.....	26
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЛИЯНИЯ СХЕМ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОГО БАРЬЕРА ЖЕЛУДКА.....	44
ГЛАВА 4. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ СХЕМ ТЕРАПИИ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ В СЛИЗИСТОЙ ТКАНИ ЖЕЛУДКА.....	54
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА СХЕМ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ПО-ОБРАЗОВАНИЯ И АНАЭРОБНОГО ГЛИКОЛИЗА В СЛИЗИСТОЙ.....	60
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ И СХЕМ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА СКОРОСТЬ ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ В СЛИЗИСТОЙ ТКАНИ ЖЕЛУДКА.....	68
ГЛАВА 7. ОСОБЕННОСТИ ЗАЩИТНОГО БАРЬЕРА И РЕГЕНЕРАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ В СЛИЗИСТОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ АССОЦИАЦИИ. ВЛИЯНИЕ СХЕМ КВАДРИТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	98
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

Список условных сокращений

АЗП –	аскорбатзависимое ПОЛ
АОА –	антиоксидантная активность
ИПП –	ингибиторы протонной помпы
МДА –	малоновый диальдегид
МОС –	монооксигеназная система
НГП –	нерастворимый гликопротеин
НЗП –	НАДФН-зависимое ПОЛ
НСГ –	нерастворимый слизистый гель
ПОЛ –	перекисное окисление липидов
СОЖ –	слизистая оболочка желудка
ЭГДФС –	эзофагогастродуоденофиброскопия
ЭЯ –	экспериментальная язва
ЯБДПК –	язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
<i>H. pylori</i> –	<i>Helicobacter pylori</i>

Введение

Благодаря внедрению в клиническую практику новых подходов к терапии язвенной болезни, последние годы в мире наблюдается стабилизация, а в некоторых странах даже тенденция к снижению заболеваемости язвенной болезнью. Основой для этих перемен стало открытие *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и его патогенной роли в развитии хронического гастрита и язвенной болезни. Результаты исследований, проведенных в разных странах мира, свидетельствуют о том, что *Helicobacter pylori* является причиной 100% случаев хронического антрального гастрита, 95% всех дуоденальных язв и почти 90% доброкачественных нелекарственных язв желудка.

Научно доказанная роль *Helicobacter pylori* в развитии и особенно в прогрессировании и рецидивировании язвенной болезни диктует необходимость проведения антимикробной эрадикационной терапии. Важнейшими доводами к проведению такого лечения являются доказанные данные об уменьшении количества рецидивов, удлинении ремиссии и снижении числа осложнений язвенной болезни (Маев И.В. и соавт., 2018; Денисова Е.В. и соавт., 2019; Lee Y.C. et al., 2018). Терапия язвенной болезни – это эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*, которая позволяет достигнуть заживления язвы, предотвратить рецидивы заболевания, избежать развития осложнений. Современные подходы к диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*, отвечающие требованиям доказательной медицины, отражены в международных (Маастрихтские соглашения 1-6 соответственно 1997, 2002, 2007, 2012 и 2017 гг.) итоговых документах конференций. Как показывают данные литературы и практика последнего десятилетия, отрицательное влияние на результаты эрадикации *H. pylori* оказывает резистентность штаммов микроорганизмов к антибиотикам. По статистике ведущих мировых исследовательских лабораторий, возрастает число штаммов, резистентных к кларитромицину и производным нитроимидазола (Успенский Ю.П. и соавт., 2018; De Francesco V. et al. 2019; Megraud F. et al., 2019) . Резистентность значительно снижает эффективность схем терапии первой линии, поэтому в ближайшем будущем предпочтение будет отдаваться терапии второй линии (Маев И.В. и соавт., 2019; Ткач С.М. 2018; Цуканов В.В. и соавт., 2019; .Olokoba A.B. et al., 2020).

Необходимо использовать четырехкомпонентные схемы второй линии с доказанной эрадикационной эффективностью.

Как известно, патогенез язвенной болезни рассматривают как результат дисбаланса между местными факторами «агрессии» и «защиты» с преобладанием «агрессивных» факторов и ослаблением «защитных». Причем решающая роль отводится все-таки «агрессивным» факторам, прежде всего, ацидопептическому и инфекционному. Как показывает анализ литературы, эффективность схем тройной и квадритерапии изучена только в плане подавления секреции и эрадикации *H. pylori* (Васильев Ю.В. 2018; Циммерман Я.С. 2017;

Kate V. et al., 2019). Практически не исследовано влияние схем и компонентов противоязвенной терапии на состояния факторов цитопротекции.

Язвенная болезнь по своему этиопатогенезу многофакторна. Поэтому, наряду с хеликобактерной ассоциацией и ее эрадикацией, особое внимание необходимо уделять другим факторам агрессии и цитопротекции.

Как утверждают Т. Arakawa и соавт.(2021), частота рецидивирования язвенной болезни зависит не только от эрадикации *H. pylori*, но и от состояния процессов цитопротекции и регенерации в слизистой гастродуоденальной зоны. Снижение продукции слизи или изменение ее качественного состава может стать одной из причин язвообразования. Однако взаимосвязь *H. pylori* как фактора агрессии и слизиобразующей функции желудка как фактора защиты остается не изученной (Павленко О.А. и соавт. 2017).

В последнее десятилетие появились данные о том, что компоненты тройной терапии могут отрицательно влиять на защитные механизмы в гастродуоденальной зоне. Как утверждает Т.С. Афанасьева и соавт. (2018), тройная эрадикационная терапия задерживает репарацию язвенных дефектов слизистой. По данным А.В. Канонова и соавт. (2016), при эрадикационной терапии хронических гастритов повышается индекс апоптоза.

М.Х. Паттаховой (2008) установлено, что компоненты тройной терапии омепразол, метронидазол и кларитромицин подавляют синтез слизистого барьера при лечении язвенной болезни. А.В. Якубовым (2009) показано, что тройная терапия с ингибитором протонной помпы,

кларитромицином и метронидазолом замедляет регенераторные процессы, что является следствием негативного влияния компонентов этой схемы на состояние агрессивно-протективных факторов. Отрицательное влияние некоторых схем терапии на защитные механизмы в слизистой гастродуоденальной зоны отмечают и другие авторы (Хамраев А.А, 2005; Циммерман Я.С. 2012).

До настоящего времени не удалось объяснить отсутствие язвы при наличии *H. pylori*. Не изучены изменения защитных механизмов при наличии хеликобактерной ассоциации и без нее. Нет данных о влиянии препаратов и схем антихеликобактерной терапии, особенно второй линии, на другие патогенетические механизмы ульцерогенеза. Выбор схем терапии второй линии осуществляют эмпирически, ориентируясь на эрадикационную активность, без учета влияния этих схем на другие факторы этиопатогенеза (Циммерман Я.С. 2013).

Учитывая изложенное, изучение влияния компонентов и схем терапии второй линии на взаимоотношение агрессивно-протективных факторов при лечении язвенной болезни является актуальной задачей современной гастроэнтерологии и клинической фармакологии.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Язвенная болезнь – хроническое рецидивирующее полиэтиологическое заболевание, характеризующееся образованием язвенного дефекта в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки, распространяющегося до подслизистой основы или глубже. Несмотря на значительные успехи в расшифровке этиопатогенеза и совершенствование подходов к лечению, язвенная болезнь остается одним из самых распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В целом язвенной болезнью страдают от 5 до 15% взрослой популяции земного шара. Рецидивирующее течение этого заболевания, высокий процент нетрудоспособности больных [28, 176], незначительная тенденция к уменьшению частоты тяжелых осложнений (кровоотечений, перфораций или пенетраций язв в соседние органы), которые могут привести к смерти больных, вынуждают исследователей уточнять этиологические и патогенетические аспекты язвенной болезни, разрабатывать новые и/или совершенствовать уже известные методы лечения [32,73].

За длительный период изучения язвенной болезни было предложено много различных теорий язвообразования. Популярны представления о том, что в основе язвенной болезни лежат нервно-психические факторы, нарушения питания, иммунологические расстройства, генетическая предрасположенность [41,72]. Два десятилетия назад было доказано, что фактором, способствующим образованию язвы и ее рецидивированию, является воспаление слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, вызываемое и поддерживаемое микроорганизмом *H. pylori*, а уже в качестве неспецифического провоцирующего воздействия выступают другие причины – нервное и эмоциональное перенапряжение, стресс, нарушения качественной и количественной структуры и режима питания, курение, злоупотребление кофе, алкоголем, лекарственные препараты (прежде всего аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты), травмы, оперативные вмешательства, нарушение режима труда и отдыха, другие факторы, значительно нарушающие качество жизни больных [32].

С современной точки зрения, патогенез язвенной болезни представляется как результат нарушения равновесия между факторами «агрессии» и факторами «защиты» с преобладанием «агрессивных» факторов и/или ослаблением «защитных» факторов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [58, 143, 178].

Среди факторов агрессии значительная роль отводится соляной кислоте и $H. pylori$. К развитию язвенной болезни, прежде всего двенадцатиперстной кишки, особенно предрасполагают высокий уровень максимальной кислотной продукции желудка; повышенное содержание пепсиногена в сыворотке крови (наследуется по аутосомно-доминантному типу); избыточное выделение гастрин G-клетками в ответ на пищевую стимуляцию. К настоящему времени известно три вида рецепторов париетальных (обкладочных) клеток слизистой оболочки желудка: ацетилхолиновые, гистаминовые, гастриновые; показано значение центральной роли H^+ , K^+ АТФазы в процессе секреции соляной кислоты. Микросомальная АТФаза катализирует движимый АТФ-гидролизом противоположно направленный транспорт H^+ , K^+ ; к тому же K^+ лимитирует этот процесс. Полагают, что протонный насос участвует в переносе Cl^- из обкладочной клетки в просвет желудка, а в дальнейшем – в обратной транспортировке K^+ в обмен на H^+ . Это позволяет ионам Cl^- и H^+ оказываться в желудке. Через изменение активности H^+ , K^+ АТФазы реализуется стимулирующее влияние гастрин, гистамина, ацетилхолина на продукцию HCl . Медикаментозными препаратами, способными воздействовать на одно из звеньев в работе обкладочной клетки – электронно-нейтральную протонную помпу и, таким образом, управлять секреторным процессом, являются ингибиторы протонного насоса [150].

Среди факторов защиты чаще всего выделяют достаточную секрецию бикарбонатов; слизисто-эпителиальный барьер (желудочная слизь плюс целостность клеток), который в большей или меньшей степени (в зависимости от индивидуальных особенностей больного) способен нейтрализовать кислоту и тормозить пептическое переваривание; клеточную регенерацию эпителия; эндогенные простагландины; достаточное кровоснабжение слизистой оболочки; структурную резистентность гликопротеидов соединительной ткани к протеолизу; нейтрализующую способность «смеси», состоящей из

содержимого, выделяемого двенадцатиперстной кишкой, желчным пузырем и поджелудочной железой; антрумдуоденальный кислотный «тормоз», т.е. цепь гуморальных рефлексов, обеспечивающих торможение соляной кислоты в конце пищеварения [27].

Резистентность слизистой оболочки желудка к постоянному воздействию соляной кислоты и пепсина обеспечивается цитопротекторными механизмами. Кислото- и пепсинообразующая функции желудка уравновешены защитными механизмами гастродуоденальной слизистой оболочки: согласно классическим понятиям такое равновесие присуще состоянию здоровья этих органов. Сведения о физиологических, морфологических и молекулярных механизмах цитопротекции и их изменении при заболеваниях желудка достаточно подробны [108,162]. Они претерпели существенную ревизию после установления патогенной роли *Helicobacter pylori*. Инфекция активно вмешивается в равновесное состояние гастродуоденальной слизистой оболочки, воздействуя как на агрессивные, так и на цитопротективные механизмы.

Слизистый барьер включает три основные линии защиты: 1) неактивный слой слизи и бикарбонатов; 2) слой эпителиальных клеток желудка, энтероцитов и гоблетовских клеток двенадцатиперстной кишки, активно продуцирующих слизь и бикарбонаты; 3) микроциркуляторное русло гастродуоденальной слизистой.

Классические представления о бикарбонатно-слизистой цитопротекции в желудке были пересмотрены и уточнены А. Allen и соавт. [89] почти 30 лет назад и в последние годы лишь детализировались [90,91]. Поверхностному эпителию принадлежит ведущая роль в цитопротекции. Слизь, секретируемая поверхностным эпителием, состоит из двух слоев: один легко удаляется при пищеварении, другой – прикрепленная слизь – несет основную защитную функцию.

Слой прикрепленной слизи представляет собой гель с уникальными биофизическими свойствами: не растворяется при разбавлении [108,151], стабилен – существует 30-120 мин [89], резистентен к гипертоническому раствору HCl и не диспергируется желчными кислотами [173]. Основным компонентом слизистого геля являются муцины, различные для разных отделов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. При *Helicobacter pylori*-ассоциированных язвах количество мультимерного муцина в

прикрепленном слизистом геле уменьшается, и гель демонстрирует меньшую устойчивость к физико-химическим воздействиям [107]. Второй важный компонент прикрепленного слизистого геля – пептиды, имеющие структуру трилистника и получившие отсюда название тrefойловых пептидов (TFF) [115]. Третьим компонентом прикрепленного слизистого геля является липидный (точнее фосфолипидный), который выступает в качестве барьера для ионов водорода. Резкое снижение числа фосфолипидов в слизистом геле происходит при воздействии нестероидных противовоспалительных препаратов, желчных кислот, *Helicobacter pylori* [125,127].

Прикрепленная слизь демонстрирует свойства геля и обладает гидрофобностью, что принципиально важно, так как большинство повреждающих агентов водорастворимы. Ультраструктурные исследования, специальные методы окраски и фиксации для визуализации щелочных фосфолипидов показали, что фосфолипиды с поверхностно активными свойствами синтезируются и хранятся в специальных органеллах поверхностного эпителия, а их выделение в слизистый гель происходит после стимуляции. Фосфолипиды в виде филаментов покрывают слой геля, причем процент площади защитного слоя, покрытый фосфолипидами, ассоциирован с величиной контактного угла (угла, образуемого краем капли физиологического раствора или дистиллированной воды и поверхностью слизистой оболочки: чем он больше, тем выше гидрофобность) [151]. Простагландины стимулируют синтез и секрецию фосфолипидов и поддерживают гидрофобные свойства слизи.

Слизь не может защищать эпителий от ионов H^+ без постоянно поступающих в нее бикарбонатов (ионов HCO_3^-), также секретлируемых поверхностным эпителием. С помощью бикарбонатов в слизи поддерживается градиент pH: на поверхности, обращенной в просвет желудка, среда кислая, а у эпителиоцитов – нейтральная или слабощелочная. Немедленного смешивания бикарбонатов с кислым секретом в просвете и нейтрализации не происходит: слой слизи образует барьер, благодаря которому и существует градиент pH. Секреция бикарбонатов NO-зависима, хотя эффект оксида азота комплексный и может быть как стимулирующим, так и подавляющим. Так, внутривенное введение ингибитора синтеза NO блокировало бикарбонатный ответ на

ацидификацию двенадцатиперстной кишки, но вызывало парадоксальную стимуляцию базальной секреции бикарбонатов [181].

Следующим анатомическим субстратом защитного барьера являются клетки поверхностного эпителия слизистой оболочки. Важное значение в барьерной функции слизистой оболочки имеет апикальная мембрана клеток. От ее целостности и непрерывной обновляемости во многом зависит устойчивость слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Активная регенерация поверхностного эпителия рассматривается как один из важных элементов, обеспечивающих достаточно высокую резистентность слизистой оболочки, а при ее повреждении – быстрое заживление дефекта. Апикальные поверхности покровного желудочного эпителия и межклеточные соединения чрезвычайно устойчивы к обратной диффузии H^+ благодаря наличию на их базолатеральных поверхностях двух транспортных систем, удаляющих водородные ионы из слизистой оболочки желудка. Целостность этого барьера регулируется эндогенными факторами роста, одним из которых является трансформирующий фактор роста – а. Этот барьер нарушается в первую очередь при развитии воспалительного процесса в слизистой оболочки желудка, ассоциированного с персистенцией *H. pylori*. В состав барьера входят тканевые субстанции, содержащие сульфгидрильные группы (глутатион- и тиолсодержащие протеины), которые являются мощными естественными антиоксидантами, а также ловушками для свободных радикалов водорода и кислорода, включая и экзогенные, поступающие со слюной и пищей. Определенная роль в поддержании второй линии защиты принадлежит компонентам врожденного и адаптационного иммунитета (Toll-подобные рецепторы, антибактериальные пептиды, а- и b-дефенсины, IgA и др.), которые обеспечивают устойчивость слизистой оболочки желудка к внедрению патогенных бактерий, вирусов и их токсинов [174].

Третья линия защиты включает нормальный кровоток, который способствует удалению H^+ , обеспечивает энергией метаболические процессы, поддерживает первую и вторую линии защиты, а также репаративные процессы в слизистой оболочки желудка. Как доказательство важной роли сосудистого компонента в развитии гастродуоденальных язв приводятся следующие факты: 1) изменения

кровеносных сосудов в зоне язвы (склеротические поражения терминальных артериол и их облитерация, расширение вен и капилляров, расстройство микроциркуляции); 2) частота развития язвенной болезни у лиц с выраженным стенозом чревного ствола и специфическими изменениями сосудов подслизистого слоя, характерными для гипертонической болезни и сахарного диабета, во много раз превосходит стандартизованные показатели заболеваемости язвенной болезнью; 3) результаты экспериментальных исследований, показывающие, что на состояние защитного слизистого барьера существенное влияние оказывает ишемия; 4) хороший эффект гипербарической оксигенации при лечении язвенной болезни. Хотя ведущая роль сосудистых поражений как одного из звеньев патогенеза язвенной болезни не вызывает сомнений, самостоятельное значение этот фактор приобретает только при некоторых видах симптоматических гастродуоденальных язв. Так, нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке являются основным патогенетическим звеном стрессовых язв, поражения регионарных артерий – «старческих» язв, специфические изменения сосудов подслизистого слоя – язв при гипертонической болезни.

В патогенезе язвообразования определенное значение имеют изменение микроциркуляции, гипоксия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, активация катаболических процессов, проявляющаяся расстройством энергообразующих, белковосинтетических процессов и усилением пероксидации фосфолипидов клеточных и сосудистых мембран, что в конечном итоге приводит к нарушению резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [13].

Одним из важных механизмов развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, согласно современным представлениям, являются свободнорадикальные окислительные процессы, поскольку конечным звеном многочисленных составляющих патогенеза язвенной болезни является антиоксидантная недостаточность, которая опосредуется через деструкцию клеточных мембран слизистой оболочки гастродуоденальной зоны с развитием ульцерогенеза. Эта точка зрения положила начало активной разработке цитопротективного направления в лечении ЯБДПК с использованием антиоксидантной терапии [70,83,116].

На сегодняшний день известно, что интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран является универсальным механизмом повреждения и гибели покровно-ямочного эпителия, угнетения резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и истощения биоантиоксидантной системы [86]. Изучение вопросов патогенеза и лечения ЯБДПК на современном этапе невозможно без исследования патологии клеточных мембран, так как нарушение целостности и функций последних лежит в основе снижения резистентности и репаративных возможностей слизистой оболочки, что обусловлено способностью продуктов ПОЛ тормозить процессы пролиферации [42,86]. Доказано, что инициация ПОЛ вызывает нарушение конформации и повышение проницаемости клеточных мембран, выход ферментов из митохондрий и лизосом, инактивацию аэробного окисления, торможение окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий [26,102]. Потеря липидными молекулами мембран белкового покрытия – структурного антигена – приводит к усиленному проникновению кислорода и прооксидантов, что способствует обратной диффузии ионов водорода через слизистую оболочку желудка (СОЖ) [169].

Установлено, что свободные радикалы, взаимодействуя с мембраной клеток слизистой оболочки, запускают аутокаталитическую цепную реакцию перекисидации липидов с образованием первичных и вторичных продуктов: диеновых и триеновых конъюгатов, малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа [55].

Активация процессов ПОЛ, по данным ряда авторов, может осуществляться как в сыворотке крови, так и непосредственно в зоне формирования морфологического субстрата (язвы) – в эритроцитах и желудочном соке, что усугубляется недостаточностью антиоксидантной системы. Увеличение количества продуктов ПОЛ у больных с ЯБДПК тесно связано со снижением антиоксидантной активности сыворотки крови вследствие перераспределения антиоксидантов в организме, нарушения их всасывания и повышенного расхода в очаге язвенного поражения. Кроме того, активацию ПОЛ в определенной степени можно объяснить снижением антиоксидантной активности липидов эритроцитов, концентрации витамина Е, нарушением активности

супероксиддисмутазы в крови, чем и определяется антиоксидантный статус организма [11,18.].

Увеличение количества продуктов ПОЛ в желудочном соке [51] в фазе обострения ЯБДПК не только усиливает его агрессивные свойства, но и стимулирует защитные реакции слизистой оболочки в виде активации процессов пролиферации и уменьшения воспаления. Однако сохранение высокого уровня МДА в фазе неполной клинической ремиссии способствует поддержанию агрессивных свойств желудочного сока и отражает активацию нейтрального звена воспаления, что утяжеляет течение ЯБДПК, поскольку в реакции воспаления участвуют разрушающие ткани кислородные радикалы. Отмечается зависимость уровня МДА от тяжести течения заболевания: при тяжелом течении ЯБДПК содержание МДА значительно превышает контрольные значения [18].

Между тем, многие авторы пришли к выводу о противоречивости данных ПОЛ у больных с ЯБДПК [11,50,86]. Так, состояние ПОЛ на органном уровне и антиоксидантная активность (АОА) крови практически не изменялись по сравнению с нормой, в то время как в месте язвенного дефекта отмечалась значительная активация процессов ПОЛ из-за нарушения использования кислорода в цепи тканевого дыхания и накопления его активных форм. В этих условиях увеличивается концентрация супероксидного анион-радикала (O_2^-), гидроксильного радикала (OH^-), повреждающих мембраны и инициирующих ПОЛ.

В современных концепциях патогенеза ЯБДПК большое значение придают структурным и функциональным изменениям диффузной эндокринной системы, оксид азота (NO)-продуцирующим эпителиоцитам и процессам клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки пилородуоденальной области [20,31,181]. Так, оксид азота, продуцируемый конститутивными NO-синтазами слизистой оболочки пищеварительного тракта, отличается широким спектром биологических эффектов, влияя на желудочную моторику, секрецию, микроциркуляцию, цитопротекцию [24].

Внимание исследователей привлекают мелатонин и эндотелин-1 – регуляторы желудочной секреции, микроциркуляции, тонуса гладкой мускулатуры и клеточного обновления эпителиоцитов [100,101].

Заслуживает внимания тот факт, что мелатонин обладает цитостатическим, антиоксидантным, иммуномодулирующим и антихеликобактерным действием и способен тормозить избыточный апоптоз клеток [38,39,131].

Таким образом, большая роль, которую играет функциональная морфология диффузной эндокринной системы в регуляции процессов клеточного обновления эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта, не вызывает сомнений [44].

Предиктором формирования язвенного дефекта слизистой оболочки пилородуоденальной зоны выступает значительное повышение апоптозной активности эпителиоцитов СОЖ. Наиболее значимыми показателями клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка являются ядерный белок пролиферирующих клеток – Ki-67, характеризующий уровень пролиферативной активности, и индекс апоптоза, отражающий степень выраженности последнего [22].

В настоящее время большое значение в патогенезе язвенной болезни, особенно ЯБДПК, придается инфекционному агенту – *H. pylori*. В 1983 г. австралийские исследователи В. Marshall и J. Warren выделили эти бактерии из СОЖ больных, страдавших хроническим гастритом, а впоследствии обнаружили их и у больных с язвенной болезнью [182]. Согласно современным представлениям, инфекция *H. pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита (тип В), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и некардиального рака желудка [30,146]. Актуальность данного вопроса стоит довольно остро, что продиктовано широкой распространенностью и клинической значимостью инфекции *H. pylori*. На начало XXI века *H. pylori* относится к наиболее распространенным хроническим инфекциям человека, которая встречается у 80-90% жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40-70% жителей Восточной Европы, Южной Америки и у 25-30% населения развитых стран Европы и Северной Америки [23]. По данным литературы, язвы двенадцатиперстной кишки и желудка развиваются у 1-10% инфицированных больных, рак желудка – у 0,1-3% больных, MALT-лимфома – менее чем у 0,01% [157]. Кроме того, *H. pylori* является первой бактерией, которая классифицирована Международным агентством по исследованию рака при ВОЗ как доказанный канцероген

вследствие существования эпидемиологической связи *H. pylori* с развитием аденокарцином и лимфом СОЖ [128].

В настоящее время опубликовано много работ, авторы которых утверждают, что существует прямая связь между язвенной болезнью и *H. pylori*. Этот микроорганизм в последнее время часто рассматривается в качестве главного этиологического фактора язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*. Однако это все же гипотеза, принятая за аксиому и требующая достаточно убедительного подтверждения. В пользу аргументации связи между язвенной болезнью и *H. pylori* нередко приводится следующее: у большинства больных с язвенной болезнью в период обострения имеется *H. pylori*; проведение эрадикационной терапии приводит к заживлению язв, уменьшению сроков лечения больных; эрадикационная терапия, приводящая к ликвидации *H. pylori*, позволяет уменьшить активность гастрита, а у части больных даже ликвидировать его, то есть добиться нормального состояния СОЖ.

H. pylori – это неинвазивные микроорганизмы, жизнедеятельность которых ограничена желудочным компартаментом. *H. pylori* колонизируют слой надэпителиальной слизи, наружную поверхность эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и способны проникать в межклеточное пространство, разрушая межклеточные контакты. В подэпителиальное пространство, в том числе париетальные клетки желудочных желез, *H. pylori*, как правило, не проникают. *H. pylori* также не способны колонизировать слизистые оболочки соседних органов: многослойный плоский эпителий пищевода и цилиндрический эпителий кишечника. На одном конце *H. pylori* располагается 4-5 жгутиков, с помощью которых они имеют возможность быстро перемещаться в надэпителиальной слизи в поисках оптимальных условий для своего существования в желудке. Чаще всего *H. pylori* колонизируют в антральном отделе слизистой оболочки желудка, но в определенных условиях способны распространяться в антропокардиальном направлении, заселяя и слизистую оболочку фундального отдела.

Чтобы избежать бактерицидного действия кислоты, *H. pylori* производят большое количество уреазы в цитоплазме и на поверхности клетки – фермента, способного быстро создавать буферную зону по отношению к кислой среде посредством расщепления мочевины на аммиак и углекислый газ. Эта ферментативная активность хорошо

сохраняется у разных штаммов *H. pylori*, а потому важна для диагностики. *H. pylori* обладают также уреазозависимыми механизмами адаптации к умеренным уровням кислотности и используют несколько стрессовых механизмов для непродолжительного противостояния кислоте [160]. А фермент протеаза (муциназа), который также образуют *H. pylori*, способен разрушать гликопротеины желудочной слизи, обеспечивая доступ бактерий к эпителиоцитам слизистой оболочки желудка. Но, даже имея несколько механизмов адаптации к кислой среде, *H. pylori* остается восприимчивой к кислоте и при низком рН выживает только в течение нескольких минут.

Главным резервуаром *H. pylori*-инфекции является сам человек, а основным путем инфицирования – фекально-оральный; орально-оральный путь распространения *H. pylori* следует признать вспомогательным. Важное значение имеет внутрисемейное распространение *H. pylori*-инфекции.

Геномные ряды некоторых штаммов *H. pylori*, доступные ныне для изучения, показывают, что, несмотря на относительно небольшой геном, *H. pylori* обладает более чем 30 генами, специализирующимися на экспрессии внешних мембранных белков. Некоторые из них были классифицированы как адгезины, отвечающие за многократные и, возможно, даже резервные или различные способы прикрепления к поверхности клеток.

У части бактерий *H. pylori* в процессе эволюции появились «островки патогенности» (pathogenicity-associated island – PAI), в которых сосредоточены гены цитотоксичности: CagA (cytotoxin-associated gene A); VacA (vacuolating-associated cytotoxin-A), имеющий аллели s1 и s2, m1 и m2; IceA (induced by condensing adherin) и BabA (blood group antigen – finding adherin), способные вызывать патологические изменения в слизистой оболочке желудка [104]. Установлено, что цитотоксический ген CagA, который встречается у 59,4-91% больных с язвенной болезнью, служит маркером вирулентности *H. pylori*. Но почти с такой же частотой (74,1%) он выявляется у больных раком желудка, при синдроме функциональной диспепсии (66%), которая, как известно, не связана с *H. pylori*-инфекцией [145], при хроническом гастрите (48%), а также у здоровых бактерионосителей (27%), не вызывая у них каких-либо повреждений СОЖ [124]. Ген VacA обнаружен почти у всех штаммов *H. pylori*, но

только у 50% из них он обладает цитотоксическими свойствами. По мнению некоторых авторов, патогенные штаммы *H. pylori* (CagA и VacA положительные) только тогда способны проявить свой потенциальный цитотоксический эффект, когда снижен иммунитет организма [77].

По мнению Л.И. Аруина [3], главным фактором при хеликобактерной инфекции, приводящим к поражению двенадцатиперстной кишки (язвенный дефект, дуоденит) или желудка (фундальный гастрит, раковый процесс), являются генетические особенности макроорганизма, в том числе определяющие уровень секреции соляной кислоты (НСl) в желудке. Если уровень секреции НСl низкий, *H. pylori* может колонизировать любой отдел желудка. При сохранной (повышенной) кислотности единственным местом, где может паразитировать данный микроорганизм, являются антральный отдел желудка и участки желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке. Известно также, что *H. pylori* способен вызывать гиперсекрецию НСl, которая нормализуется после адекватной эрадикационной терапии. Одним из механизмов, приводящим к гиперсекреции НСl, является опосредованная воспалением гиперплазия G-клеток с последующей гипергастринемией и уменьшением плотности D-клеток. Важным патогенетическим моментом является увеличение плотности энтерохромаффинных клеток, возможно, вызванное длительной гипергастринемией. При этом увеличивается продукция гистамина, что ведет к стойкой гиперхлоргидрии.

Несмотря на вышеизложенное, доказано, что нередко встречаются и *H. pylori*-негативные формы язвенной болезни (20-30% дуоденальных и 40-50% желудочных) [83,181]. Не связан с *H. pylori*-инфекцией и проксимальный (кардиальный) рак желудка [120.].

Согласно мнению Я.С. Циммермана [74], для признания микроба этиологическим фактором любого заболевания он должен удовлетворять трем обязательным условиям (триада Коха): микроб должен всегда присутствовать в организме больного, страдающего определенным заболеванием (в данном случае язвенной болезнью), а также у других индивидуумов, вызывая у них аналогичное заболевание; микроб-возбудитель может быть взят у больного и культивироваться вне его; микроб, полученный от больного и выделенный в чистой культуре, при введении в организм восприимчивого к нему индивидуума должен

вызывать у него соответствующее заболевание. *H. pylori* не соответствует двум требованиям триады Коха (первому и третьему), поэтому не может быть признан этиологическим фактором язвенной болезни.

Инфекционная теория происхождения язвенной болезни не может ответить на ряд принципиальных вопросов: почему при язвенной болезни, как правило, образуется одиночный язвенный дефект; почему образовавшаяся язва самопроизвольно рубцуется через 3-4 недели, несмотря на колонизацию *H. pylori*; как с позиции инфекционной природы язвенной болезни объяснить ее спонтанную циклическую эволюцию (рецидив – ремиссия – новый рецидив); каким образом один и тот же микроб вызывает развитие столь разных заболеваний, как хронический гастрит, язвенная болезнь, рак желудка, мальтома желудка [78,97].

По мнению известного исследователя этой проблемы M.J. Blaser, *H. pylori* является составной частью микробиоценоза человека и сосуществует с ним много тысячелетий, а возможно, и миллионы лет. Между человеком и *H. pylori* сформировался своеобразный гомеостаз: пока их не пытаются уничтожить, они не вредят своему хозяину. В зависимости от конкретных обстоятельств *H. pylori* может выступать в качестве комменсала или даже симбионта, но в особых условиях приобретает патогенные свойства, угрожая здоровью хозяина [97,98].

Была также предложена «гастритическая» концепция развития язвенной болезни желудка, которая не подтверждена доказательными исследованиями. Так, группа финских авторов в течение 10 лет систематически наблюдали за 39 больными с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом. Периодически у них проводили гастроскопию с прицельной биопсией в слизистой оболочке желудка антрального и фундального отделов. Все это время больные не получали никакого лечения. Через 10 лет контаминация *H. pylori* была подтверждена у 97% больных, причем за время наблюдения плотность контаминации слизистой оболочки желудка *H. pylori* существенно не изменилась. Морфологические изменения в разных отделах слизистой оболочки желудка в части случаев прогрессировали, в другой части – регрессировали, а у 13% пациентов отмечалось спонтанное излечение хронического гастрита, несмотря на сохраняющуюся колонизацию *H. pylori*. Случаев перехода *H. pylori*-ассоциированного хронического

гастрита в язвенную болезнь за 10 лет не наблюдалось [176]. Таким образом, роль хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, в развитии язвенной болезни не доказана.

По концепции "протекающей крыши" ("Leaking roof" concept) [120], в патогенезе ЯБДПК наблюдается ряд этапов. Сначала за счет избыточной кислой секреции в желудке происходит длительная «ацидофикация» луковицы двенадцатиперстной кишки, которая со временем приводит к появлению в ней очагов желудочной метаплазии и колонизации их *H. pylori*, мигрирующих из антрального отдела желудка, после чего образуется язва. Эта концепция была дезавуирована специальными исследованиями: оказалось, что антральный отдел слизистой оболочки желудка и очаги желудочной метаплазии в луковице двенадцатиперстной кишки колонизируют различные штаммы *H. pylori*, имеющие как генотипические, так и фенотипические особенности. Объяснить развитие постбульбарной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки эта концепция тоже не в состоянии.

Я.С. Циммерман [72] предложил концепцию патогенеза и саногенеза развития язвенной болезни, согласно которой, в гастродуоденальной системе человека на каждом уровне структурно-функциональной организации действует система адаптивной саморегуляции, осуществляемая нервными и гуморальными механизмами (интрамуральные нервные сплетения, пептидергическая нервная система, гастроинтестинальная гормональная система, биогенные амины, калликреин-кининовая система, система простагландинов и др.), которые обеспечивают синхронность, последовательность, интеграцию и самоконтроль деятельности входящих в ее состав органов (желудок, двенадцатиперстная кишка, поджелудочная железа, желчный пузырь и система внепеченочных желчных путей и сфинктеров). Нарушения в деятельности гастродуоденальной системы саморегуляции возникают в связи с массивным воздействием различных экзо- и эндогенных факторов и их сочетаний (наследственная отягощённость, психоэмоциональный стресс, *H. pylori*-инфекция, курение, резкие колебания метеоусловий, характерные для весны и осени и др.), которые вызывают срыв механизмов саморегуляции. Это приводит к нарушению секреторной и моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки,

ухудшению кровоснабжения и трофики тканей. Тем самым создаются условия для кислотно-пептической агрессии на ограниченном участке слизистой оболочке (ослабление слизисто-бикарбонатного барьера, нарушение микроциркуляции с образованием микротромбозов, ишемия).

Образовавшаяся язва становится источником перманентной сигнализации в вышележащие отделы адаптивной регуляции, построенной по иерархическому принципу. Получая непрерывные сигналы из язвы, мобилизуются механизмы саногенеза, и обеспечивается начало самоограничения язвенного процесса, а затем происходит эпителизация и рубцевание язвы. При рецидивах язвенной болезни происходит постепенная деградация системы адаптивной саморегуляции с повреждением клеточных и субклеточных структур и возникновением новых патологических способов регулирования. В связи с этим при повторных воздействиях агрессивных факторов язва каждый раз рецидивирует, вызывая включение механизмов саногенеза, обеспечивающих клиническую ремиссию болезни.

Необходимо подробнее остановиться на внешнесредовых и эндогенных факторах, участвующих в патогенезе язвенной болезни.

Наследственная предрасположенность к язвенной болезни передается аутосомно-рецессивным путем. Описаны случаи «семейного язвенного синдрома», когда язвенной болезнью страдали 5 поколений одной семьи, а также оба однояйцевых монозиготных близнеца. Среди маркеров наследственной предрасположенности можно назвать гиперпепсиногемию-1 (риск развития язвенной болезни повышается в 5-8 раз), дефицит α_1 -антитрипсина, увеличение массы обкладочных клеток (от 10-15 до 40%), особый фенотип группы крови (по Lewis), определенные антигены гистосовместимости системы HLA (B5, A10, B35) и др. [171]. Генетическая детерминированность язвенной болезни возникает только после достижения «критического числа» сочетанных наследственных признаков. Вместе с тем наличие генетической отягощённости по язвенной болезни указывает лишь на повышенный риск ее развития, но не на фатальную неизбежность заболевания. Реализация наследственной предрасположенности к язвенной болезни возможно только во взаимодействии с комплексом внешнесредовых патогенетических факторов. По данным модельного анализа, 39%

случаев (32-47%) развития язвенной болезни связано с генетическими, а 61% (53-68%) – с внешнесредовыми факторами [71].

Важную роль в патогенезе отводят психоэмоциональному фактору (стресс, тревога, психическая дезадаптация). Психоэмоциональный стресс является одним из важных факторов, нарушающих деятельность функциональных систем организма и в части случаев приводящих к развитию психосоматических заболеваний, к которым может быть отнесена и язвенная болезнь [61]. При этом повышается активность эмоциогенных зон лимбико-ретикулярного комплекса с распространением возбуждения на периферические органы, включая желудка и двенадцатиперстную кишку.

Таким образом, основными звеньями патогенеза язвенной болезни являются нейроэндокринные факторы, кислотно-пептическая агрессия, защитный слизисто-гидрокарбонатный барьер слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистые, иммунные факторы, простагландины и хеликобактериоз.

ГЛАВА 2. ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ ЭРАДИКАЦИОННЫХ СХЕМ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ ТЕРАПИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Современная гастроэнтерология, как и любая другая отрасль медицинской науки, находится в постоянном развитии, динамически изменяясь в соответствии с сегодняшними требованиями. «Революция», совершенная с открытием роли *H. pylori* в этиопатогенезе язвенной болезни, активного хронического антрального гастрита, атрофического гастрита и других ассоциированных с пилорическим хеликобактером заболеваний, коренным образом изменила традиционные подходы к лечению данной патологии, выведя на первый план антибиотикотерапию. Антибиотики являются обязательным компонентом схем антихеликобактерной терапии, причем их положительное влияние на течение и прогноз этих заболеваний доказано в многочисленных рандомизированных клинических испытаниях, мета-анализах этих испытаний и закреплено международными консенсусами (Маастрихт I-V) [153,154,155,156].

Казалось бы, убедительно доказана возможность снижения в несколько раз числа рецидивов язв желудка и двенадцатиперстной кишки вследствие успешного применения эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции. Вместе с тем количество острых хирургических осложнений гастродуоденальных язв – кровотечений и перфораций, которые являются объективным, административно не регулируемым показателем частоты неадекватного менеджмента язв, не уменьшается [32].

В настоящее время расширяется круг страданий, при которых уничтожение *H. pylori* с позиций доказательной медицины строго рекомендовано, при этом обсуждаются оптимальные эрадикационные подходы. Эрадикацией *H. pylori* считается полное уничтожение микроорганизма, доказанное спустя 4-6 недель после окончания терапии как минимум двумя методами диагностики.

Первоначально основным препаратом для лечения *H. pylori* был коллоидный субцитрат висмута, оказывающий на *H. pylori* прямое бактерицидное действие. Активным антибактериальным компонентом препарата является ион висмута, токсичный для микроорганизмов. В отличие от препаратов кристаллического висмута, коллоидный висмут

способен уничтожать *H. pylori* в слое слизи, однако при монотерапии частота эрадикации не превышает 14%. В связи с этим от монотерапии препаратами коллоидного висмута отказались еще в конце 80-х годов. В то же время данные об увеличении активности антибиотиков в отношении *H. pylori* в присутствии ионов висмута позволяют использовать препараты данной группы в качестве компонента комплексной антихеликобактерной терапии.

На заре “хеликобактерной эры” складывалось впечатление о сравнительно легкой победе над патогеном, учитывая его высокую чувствительность к антимикробным препаратам *in vitro*. Но *H. pylori* преподнес первый сюрприз, продемонстрировав выживаемость на фоне изолированного применения антибиотиков. Феномен заключался в быстром формировании вторичной резистентности при монотерапии и в интимных механизмах защиты микроорганизма (уреазная активность). Кроме того, активность большинства антибиотиков в отношении *H. pylori* при кислых значениях рН уменьшается в десятки раз [172]. Этот факт сделал необходимым использование антисекреторных препаратов (ингибиторов протонной помпы – ИПП) в качестве базисных для снижения минимальной подавляющей концентрации антимикробных препаратов в отношении хеликобактеров.

Активно обсуждался вопрос о целесообразности двукратного увеличения дозы ИПП на весь период приема антибиотиков. Данной проблеме посвящен мета-анализ 13 рандомизированных исследований (2391 человек). Показано достоверное увеличение эффективности эрадикации при использовании двойных доз ИПП как по параметру “намерение лечиться” (*intention-to-treat* – ИТТ), так и по результатам лечения “по протоколу” (*per protocol* – РР) [180].

В настоящее время моно- и двухкомпонентные схемы не применяются ввиду их низкой эффективности. Оптимальными признаны схемы, включающие как минимум два антимикробных препарата. Десятилетие потребовалось для отработки наиболее эффективных схем лечения. Бесконтрольное назначение антибиотиков с целью достижения эрадикации в 90-х годах привело к лавинообразному нарастанию первичной и вторичной резистентности *H. pylori* с последующим снижением эффективности терапии.

С целью содействия междисциплинарным исследованиям патогенеза *H. pylori*-ассоциированных заболеваний в 1987 г. была основана Европейская группа по изучению инфекции *H. pylori* – European *Helicobacter pylori* study group (EHSG). С тех пор под патронажем EHSG был организован ряд согласительных конференций с участием ведущих экспертов, в рамках которых на основе стандартов доказательной медицины вырабатывались подходы к диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Общая концепция такого рода согласительных совещаний базируется на интеграции современных фундаментальных научных достижений в практическую медицину.

Первая согласительная конференция прошла в голландском городе Маастрихте в 1996 г. [152]. В работе конференции приняли участие 63 ученых-эксперта в области гастроэнтерологии, практикующие врачи и представители Национальных обществ гастроэнтерологов из 19 стран, а также наблюдатели из Канады, Японии и США. Итоговым документом стало Маастрихтское соглашение – “Current European Concepts in Management of *H. pylori* Infection – The Maastricht consensus Report”. Участниками конференции было принято решение о проведении регулярных совещаний экспертного совета с интервалом в 4-5 лет для последовательной актуализации рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*. С тех пор по традиции все совещания, независимо от места проведения, стали носить название Маастрихтских консенсусов. Преемственная модификация рекомендаций согласительных совещаний продиктована необходимостью обновления схем эрадикационной терапии в условиях прогрессирующего роста резистентности микроорганизма к традиционно используемым антибиотикам. Руководствуясь данной доктриной, были разработаны рекомендации Маастрихт II (2000), Маастрихт III (2005) и, наконец, последний пересмотр – Маастрихт IV (2010) [155.].

После принятия первого Маастрихтского консенсуса сформировалась стратегия “test and treat”, когда пациентов моложе 45 лет с диспепсией, не имеющих симптомов или повышенного риска развития злокачественных новообразований, рекомендовалось обследовать (“test”) на *H. pylori* и при обнаружении

микроорганизма назначать эрадикационную терапию (“treat”).

Второе Маастрихтское соглашение было принято в сентябре 2000 г. К достоинствам этого документа следует отнести его базирование на принципах доказательной медицины, с выделением уровней доказательности отдельных рекомендаций, и наличие четких схем терапии первой и второй линий [153]. Основой лечения в соответствии с Маастрихт-2 является использование комбинированной (трех-, четырехкомпонентной) терапии. В качестве антибактериальных агентов рекомендованы амоксициллин, кларитромицин, тетрациклин, производные нитроимидазола (метронидазол или тинидазол), препараты висмута (коллоидный субцитрат или субсалицилат висмута). Важное отличие новых рекомендаций – фиксированная доза кларитромицина – 1000 мг в сутки при сочетании с разными антибиотиками.

17-18 марта 2005 г. во Флоренции ведущими мировыми экспертами обсуждались проблемы хеликобактер-ассоциированной патологии желудочно-кишечного тракта, по традиции получившее название Маастрихтское соглашение-3, по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*. В Консенсусе Маастрихт-3 появилось новое положение: вариантом терапии первой линии является висмутсодержащая квадритерапия (10- или 14-дневная). При ее использовании, несмотря на возросшую резистентность к метронидазолу, достигается удовлетворительный уровень эрадикации. Более продолжительное лечение достоверно улучшает результаты эрадикационной терапии. В связи с этим 14-дневная тройная терапия имеет преимущества перед 7-дневной. В соответствии с данными Консенсуса Маастрихт-3 выигрыш в частоте эрадикации составляет около 12%.

Четвертые Маастрихтские рекомендации расширили показания к проведению эрадикационной терапии, определили методы диагностики *H. pylori* и стратегию терапии в зависимости от резистентности *H. pylori* к кларитромицину. К имевшимся показаниям к проведению эрадикационной терапии (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-ома, атрофический гастрит, состояние после резекции желудка по поводу рака, ближайшие родственники больных раком желудка) добавились идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, идиопатическая железододефицитная анемия, В12-дефицитная анемия.

По данным четвертого Маастрихтского консенсуса, преимущество в первичной диагностике и контроле результатов терапии отдается неинвазивным методам: дыхательному тесту с мочевиной, меченной ^{13}C , тесту на основе ИФА определения концентрации антигена *H. pylori* в кале. Контрольное исследование должно проводиться не ранее 4-х недель после окончания приема лекарственных препаратов.

В исследованиях конца XX-начала XXI века эффективность эрадикации при использовании терапии первой линии превышала 90% [138]. Однако в последние годы отмечается неуклонное снижение эффективности эрадикации *H. pylori* при применении стандартной терапии первой линии до 70%, а в некоторых странах – до 60% [121]. Основной причиной снижения эффективности эрадикационной терапии является резистентность *H. pylori* к используемым препаратам [158]. Кроме того, эффективность эрадикации может уменьшаться в результате персистенции высокопатогенных штаммов *H. pylori*, содержащих ген *cag A* [65].

К базисным препаратам, используемым в схемах антихеликобактерной терапии, резистентность у *H. pylori* либо не развивается (например, к препаратам висмута), либо они (например, ИПП) в принципе практически не оказывают влияния на сам микроорганизм, а лишь создают условия для действия антибиотиков [25]. Для результата лечения большее значение имеет устойчивость *H. pylori* к антибиотикам, которые входят в схемы эрадикации.

Исследования, проведенные *in vitro*, показали наличие у *H. pylori* природной резистентности к нескольким антибактериальным препаратам: триметоприму, ванкомицину, полимиксину В, налидиксовой кислоте и сульфаниламидам. В настоящее время эти препараты применяются в микробиологии при создании транспортных и селективных сред для *H. pylori*. Кроме природной, существует приобретенная (первичная и вторичная) резистентность. Первичная резистентность возникает как приспособительная реакция микроорганизма на неблагоприятные условия внешней среды, возникшие в связи с приемом антибактериальных препаратов, не связанным с эрадикацией *H. pylori*. Вторичная резистентность развивается после неудачной эрадикационной терапии. Среди причин возникновения приобретенной резистентности наибольшее значение

имеют бесконтрольное применение антибиотиков и неадекватно проведенная эрадикационная терапия. Под неадекватностью нужно понимать применение антибактериальных препаратов, не рекомендованных для эрадикации *H. pylori*, низкие дозы антибиотиков и неоправданно короткие курсы лечения.

В литературе описана приобретенная резистентность *H. pylori* к четырем группам антибактериальных препаратов: нитроимидазолам, макролидам, фторхинолонам и производным рифампицина, причем наиболее часто встречается резистентность к производным нитроимидазола и макролидам. Клиническое значение резистентности *H. pylori* к производным нитроимидазола (метронидазол) и макролидам (кларитромицин) было продемонстрировано еще в 90-х годах XX века. Было показано, что резистентность *H. pylori* к антибиотикам снижает эффективность терапии в среднем на 15-30% [16].

В настоящее время популяционный уровень резистентности (частота выделения устойчивых штаммов в популяции) является одним из определяющих критериев выбора той или иной схемы эрадикации и лежит в основе Маастрихтских рекомендаций 4-го пересмотра. Активное использование данных об антибиотикорезистентности для прогнозирования эффективности антибактериальной терапии и оптимизации схем лечения возможно только в том случае, если накоплено достаточно данных о корреляции между популяционным уровнем устойчивости к антибиотику и снижением эффективности терапии.

С клинической точки зрения наиболее важной является резистентность к макролидам и фторхинолонам, так как ее нельзя преодолеть путем повышения дозы или увеличением продолжительности терапии.

Из группы макролидных препаратов базовым антихеликобактерным препаратом является кларитромицин. Накоплен небольшой опыт использования азитромицина, однако его эффективность существенно уступает таковой кларитромицина. В связи с ростом устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и соответствующим снижением частоты успешной эрадикации предпринимаются попытки использовать в схемах эрадикации *H. pylori* других представителей класса макролидов. Механизм развития резистентности *H. pylori* к

кларитромицину обусловлен мутациями участка 23S рРНК в субъединице 50S бактериальной рибосомы. Такие мутации приводят к снижению связывания кларитромицина с рибосомами *H. pylori*, тем самым снижая или препятствуя ингибированию экспрессии белка. Основными точечными мутациями являются: 2142А > G или 2143А>G, 2142А>С, редко 2144А>Т, 2717Т>С и 2694С > А [170.]. У большинства изолятов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, наблюдается одна из этих мутаций, что позволяет клиницистам при обнаружении их в клинических образцах делать вывод о резистентности к кларитромицину.

В последние годы пристальное внимание ученых и практических врачей привлекают фторхинолоны как препараты, обладающие антихеликобактерной активностью. Фармакодинамика фторхинолонов обусловлена связыванием препаратов с ДНК-гиразой *H. pylori*, что приводит к нарушению процесса топологических переходов в молекуле бактериальной ДНК. Все фторхинолоны в той или иной мере обладают активностью в отношении *H. pylori*, однако более активны препараты новых поколений. По активности в отношении *H. pylori* *in vitro* фторхинолоны можно расставить в следующем порядке: ситафлоксацин > гаренофлоксацин > левофлоксацин ~ моксифлоксацин ~ ципрофлоксацин.

Клиническое значение активности фторхинолонов *in vitro* в отношении *H. pylori* не установлено. В то же время при развитии резистентности *H. pylori* к одному из фторхинолонов отмечается перекрестная устойчивость к другим препаратам данной группы [165]. Более того, для фторхинолонов характерно быстрое развитие антибиотикорезистентности как в ходе проведения терапии, так и в популяции. В схемах эрадикации наиболее хорошо изучены режимы, содержащие левофлоксацин. Резистентность к фторхинолонам в основном связана с мутациями на участке гена *GyrA*, кодирующем ДНК-гиразу. Такие мутации препятствуют ингибированию фторхинолонами репликации ДНК [177]. Основные точечные мутации наблюдали в позициях 87 и 91, находящихся на участке, отвечающем за резистентность к фторхинолонам [164]. Однако у некоторых изолятов *H. pylori*, резистентных к фторхинолонам, мутации на участке резистентности к фторхинолином отсутствуют [175]. Соответственно

отсутствие подобных мутаций не исключает полностью резистентность к фторхинолонам.

Среди β -лактамных антибиотиков единственным препаратом, полностью соответствующим установленным требованиям, является амоксициллин. Этот антибиотик обладает рядом уникальных свойств, позволяющих отнести его к препаратам первой линии в схемах эрадикации. Прежде всего, это высокая активность против *H. pylori*, реализующаяся за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками и нарушения синтеза микробной стенки. Более частым механизмом устойчивости является модификация мишени — пенициллинсвязывающего белка, например, за счет мутации Ser-414ARG, реже встречаются штаммы, продуцирующие β -лактамазы семейства TEM-1 [118]. Крайне важной особенностью амоксициллина является отсутствие клинически значимой устойчивости к этому антибиотику у *H. pylori*. За весь период наблюдения опубликованы единичные сообщения о выделении резистентных штаммов, а их распространенность в популяции не превышает 1% [160], так как уровень резистентности к нему в большинстве стран очень низок [159].

Резистентность к метронидазолу может быть частично преодолена путем увеличения дозы и длительности терапии [161]. Однако нет точных данных относительно взаимосвязи между дозой препарата, длительностью терапии и уровнем резистентности. Необходимо располагать большим количеством данных для того, чтобы определить оптимальную дозу и длительность терапии метронидазолом для каждой степени резистентности. Существует заблуждение о том, что резистентность к метронидазолу не оказывает значимого отрицательного влияния на исход лечения. Однако опыт показывает, что при резистентности к метронидазолу вероятность неудачного лечения с помощью терапии, включающей метронидазол, очень высока. Мета-анализ 91 группы лечения показал, что «при наличии резистентности к нитроимидазолу следует избегать применения схем терапии, включающих нитроимидазол, либо следует применять квадритерапию в течение более одной недели». В клинической практике для прогноза успешности применения схем, включающих метронидазол, важными переменными являются дозировка метронидазола, количество применяемых антибиотиков и длительность терапии. Несмотря на то, что

резистентность к метронидазолу ассоциируется с мутацией генов, кодирующих кислородчувствительную нитроредуктазу и/или NAD(P)H флавин-оксидоредуктазу [144], такие мутации не объясняют полностью резистентность к метронидазолу, поэтому использовать неинвазивные методы определения резистентности к метронидазолу пока нецелесообразно [170].

Тетрациклин, подавляя синтез белка путем связывания с 30S-субъединицей РНК, оказывает бактериостатическое действие на *H. pylori*. Несмотря на то, что доксициклин является более поздним и по многим параметрам более совершенным антибиотиком, клиническая эффективность тетрациклина в схемах эрадикации значительно выше. Замена тетрациклина на доксициклин привела к снижению эффективности. Частота выделения устойчивых к тетрациклину штаммов невысока – <1%. Единичные случаи развития устойчивости связаны с модификацией мишени – заменой в нуклеотидах AGA-926 на TTC-928. Гораздо реже встречаются штаммы, у которых резистентность развилась за счет эффлюкса [159].

Ограниченное применение в схемах эрадикации *H. pylori* имеют нитрофураны. Наиболее изученным препаратом этой группы является фуразолидон. Эффективность антихеликобактерной терапии при включении в схемы эрадикации этого препарата составляет 78-81% [187]. В РФ в официальной инструкции к фуразолидону показание «эрадикация *H. pylori*» отсутствует. Однако накоплен опыт использования другого препарата из группы нитрофуранов – нифуратела. Механизм действия нитрофуранов связан с нарушением клеточного дыхания бактерий, цикла Кребса, ингибированием некоторых бактериальных ферментов (пируват-флаводоксин-оксидоредуктазы, 2-оксоглутаратредуктазы). Фармакодинамической особенностью нитрофуранов является низкий потенциал индукции резистентности [159].

Штаммы *H. pylori*, резистентные к рифампицину, были получены только в лабораторных условиях. Резистентность к рифампицину практически не встречается, что объясняется ограниченным применением препарата. Включение его в резервные схемы эрадикационной терапии может привести к формированию резистентности не только у *H. pylori*, но и у *Mycobacterium tuberculosis* в связи с однотипными мутациями [126].

Данные об антибиотикорезистентности, оцениваемые фенотипически или генотипически, являются решающим фактором эффективной антихеликобактерной терапии. В четвертом пересмотре Маастрихтского соглашения в качестве одной из отправных точек при выборе схемы эрадикации используется уровень популяционной резистентности *H. pylori* к кларитромицину. При этом не рекомендуется использовать трехкомпонентную схему, включающую кларитромицин, при превышении уровня резистентности в популяции более 15-20%. Во многих странах Европы и России отмечается высокий уровень популяционной резистентности *H. pylori* к кларитромицину – 25-32%. Формирование устойчивости *H. pylori* к макролидам происходит преимущественно за счет «негастроэнтерологического» потребления препарата с длительным периодом полувыведения – азитромицина. Возможным путем преодоления антибиотикорезистентности *H. pylori* и сохранения эффективности антихеликобактерной терапии может быть использование препаратов, к которым отмечается низкий или нулевой уровень резистентности, – препаратов висмута, амоксициллина, тетрациклинов [52].

В связи с вышеизложенным важное значение при выборе оптимальной схемы эрадикации приобретают данные, полученные в эпидемиологических исследованиях по мониторингу резистентности *H. pylori*. Из крупных многоцентровых исследований в силу, прежде всего, географического расположения большой интерес представляет III Европейское многоцентровое исследование антибиотикорезистентности *H. pylori*, проведенное в 2008-2009 гг. [160]. В исследование включено 2204 штамма из 32 центров 18 стран ЕС (1 центр на 10 млн жителей), каждым центром было представлено 50-100 штаммов *H. pylori*. Определение чувствительности к кларитромицину, амоксициллину, левофлоксацину, метронидазолу, тетрациклину, рифабутину проводили с помощью E-тестов. Уровень устойчивости *H. pylori* к амоксициллину, тетрациклину и рифабутину был прогнозируемо низкий – около 1%. Ожидаемо высоким оказался уровень резистентности к метронидазолу – 34,9%. Наибольший клинический интерес представляют данные об устойчивости *H. pylori* к кларитромицину, которая в Европе в среднем составила 17,5%. Резистентность *H. pylori* к левофлоксацину оказалась достаточно высокой – 14,1%. Интересно, что исследование подтвердило

наличие достоверных региональных различий в географии резистентности *H. pylori*, которые определялись и в более ранних исследованиях, а именно более низкий уровень устойчивости в «северных» странах (Норвегия, Дания, Германия и др.), чем в «восточных» (Чехия, Венгрия и др.) и южных (Италия, Португалия, Греция и др.) для кларитромицина и левофлуксацина.

Показатели резистентности к метронидазолу в развивающихся странах превышают 50-80%; исключением является лишь Япония, где сохраняется низкий уровень резистентности *H. pylori* к нитроимидазолам (1,1-12%) [141]. Следует обратить внимание на очень высокий уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу в России, тогда как в Европе суммарная резистентность бактерий к метронидазолу составляет 34,9% [159].

В последние годы отмечается неуклонный рост числа резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, что связано, по всей вероятности, с широким применением этого антибиотика для лечения респираторных инфекций [99]. В одном из исследований, проведенных в Италии, показано, что за период с 1990 по 2005 гг. показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину увеличились в этой стране вдвое [194]. Аналогичный феномен был обнаружен и в Англии, где с 2002 по 2006 гг. резистентность к кларитромицину выросла до 57% [177]. Существенный рост первичной резистентности к кларитромицину отмечается также в Италии, Японии, Китае и Корее [109].

Несмотря на достаточно высокую эффективность схем, содержащих левофлуксацин [109], широкое применение его в схемах эрадикации ограничивается нарастающей резистентностью *H. pylori* к фторхинолонам. Включение фторхинолонов в резервные схемы антихеликобактерной терапии привело к появлению вторичной резистентности, которая, по данным немецких исследователей, уже в конце XX века составляла 9% [126]. Широкое применение фторхинолонов способствовало повышению уровня резистентности более чем до 20% среди взрослого населения Японии и Португалии [160]. В частности, вторичная резистентность к гатифлуксацину в 2006 г. в Японии была зарегистрирована на уровне 47,9% [163].

Таким образом, разработка оптимальных эффективных схем лечения, направленных на преодоление антибиотикорезистентности *H.*

pylori, является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. Во многих странах ведется динамическое наблюдение за ростом уровня резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, входящим в схемы противохеликобактерной терапии, и предпринимаются меры для предотвращения этого роста. Для этого на ранних стадиях выявляются неблагоприятные тенденции и разрабатываются меры, направленные на «продление жизни» существующих препаратов. В свое время данные о природной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам позволили Европейской группе по изучению этого микроорганизма создать рекомендации по лечению инфекции *H. pylori*. В дальнейшем изучение динамики резистентности на популяционном уровне открыло возможности для прогнозирования увеличения количества резистентных штаммов и привело к пересмотру рекомендаций по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

Поэтому в регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину в соответствии с консенсусом Маастрихт IV в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется либо та же схема тройной терапии, либо квадритерапия с препаратом висмута (ИПП + висмута трикалия дицитрат + метронидазол + тетрациклин). В регионах же с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (15-20%) в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется только квадритерапия с препаратом висмута.

Для преодоления резистентности *H. pylori* были разработаны и исследованы новые схемы терапии первой линии. В частности, 10-дневная последовательная терапия (ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки и амоксициллин по 1 г 2 раза в сутки в течение 5 дней; далее 5-дневная терапия ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки).

В 2007 г. в Италии проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование [179] эффективности и безопасности последовательной терапии по сравнению со стандартной тройной терапией. Изучалась также чувствительность выделенных штаммов *H. pylori* к кларитромицину бактериологическим методом. Результаты показали, что эффективная эрадикация среди больных, инфицированных штаммами *H. pylori*, резистентными к кларитромицину, была достигнута у 89% в группе, получавшей

последовательную терапию, и у 29% – в группе стандартной тройной терапии. Такие результаты можно объяснить региональной особенностью чувствительности *H. pylori*, так как на момент проведения исследования резистентность к кларитромицину составляла 17%, а впоследствии этот показатель возрос до 37,6% [109].

В работе, проведенной в Корее, эффективность последовательной терапии и стандартной тройной терапии составляла соответственно 86 и 77% [104.], что обусловлено резистентностью к кларитромицину, составляющей 12,4%. Данные факты указывают на ее возможную роль в снижении эффективности стандартной тройной терапии.

Частота эрадикации при использовании последовательной терапии в Израиле составила 95,8% [172], в Тайване – 95,1% [172], в Корее – 92,6% [139.], в Италии – 90,9% [180]. Тем не менее, сейчас преобладает точка зрения, что эффективность последовательной терапии нуждается в дальнейшем изучении. В том числе целесообразно получить больше данных о сравнительной результативности трехкомпонентной схемы и последовательной терапии. Например, в многоцентровом исследовании, проведенном в 7 регионах Латинской Америки, частота эрадикации *H. pylori* составила 82,2% при стандартной трехкомпонентной 14-дневной терапии, 73,6% – при четырехкомпонентной терапии и 76,9% – при последовательной 10-дневной терапии. Следовательно, стандартная трёхкомпонентная терапия свои позиции при эрадикации *H. pylori* сохраняет [122].

С целью преодоления резистентности микроорганизмов к кларитромицину в 1998 г. учеными Германии и Японии была разработана альтернативная четырехкомпонентная схема лечения, названная одновременной (*concomitant*), так как все препараты назначают одновременно на весь срок лечения. Позднее эффективность данной схемы была исследована в качестве терапии первой линии [113]. Одновременная терапия включает: ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1 г 2 раза в сутки) и метронидазол (500 мг 2 раза в сутки). В дальнейшем была подтверждена эффективность использования данной схемы при наличии резистентности к кларитромицину [105].

Несмотря на успехи в лечении язвенной болезни, эрадикационная терапия имеет ряд недостатков. По мнению Я.С. Циммермана [78],

лечение язвенной болезни направлено только на местные стороны патогенеза язвенной болезни и игнорирует системный характер заболевания. Установлен заведомо заниженный рубеж (нижняя граница) эффективной эрадикации *H. pylori* (80%). Очевидно, что именно выжившие после курса эрадикационной терапии *H. pylori* (до 20%) и есть резистентные к лечению штаммы, которые после уничтожения более чувствительных к антибактериальным препаратам бактерий начинают стремительно размножаться на освободившейся от менее «удачливых» конкурентов территории и дают потомство, состоящее из резистентных к антибактериальным препаратам штаммов *H. pylori* [73].

Как утверждает некоторые авторы, Маастрихтский консенсус предлагает проводить эрадикацию *H. pylori* и у здоровых (бессимптомных) бактерионосителей, правда, «по желанию пациента», возлагая решение вопроса об эрадикации *H. pylori* на людей, не имеющих медицинского образования, что недопустимо [16]. Совершенно очевидно, что эрадикация *H. pylori* у здоровых людей ничем не оправдана и нереальна, так как невозможно осуществить эрадикационную терапию у 3,5-4 млрд здоровых лиц, инфицированных *H. pylori*. Кроме того, массовая эрадикация *H. pylori* у здоровых людей неизбежно вызовет катастрофическое и необратимое распространение резистентных к лечению штаммов *H. pylori*. Поэтому весьма актуален призыв более ответственно относиться к расширению показаний к проведению эрадикации *H. pylori*. Мировое сообщество должно осознать опасность пассивного отношения к возникновению и распространению резистентности бактерий к антибиотикам, так как это неизбежно приведет к проигрышу человека в борьбе с болезнетворными бактериями на популяционном уровне [57].

Опасная тенденция к эскалации количества и доз антибактериальных препаратов, кратности их приема и продолжительности курса эрадикационной терапии не только существенно повышает стоимость курса лечения, который становится недоступным для основной массы людей с низкими доходами, но и значительно затрудняет соблюдение схемы лечения (compliance), а также способствует дальнейшему росту резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам и селекции цитотоксических штаммов

H. pylori. Увеличение числа препаратов усугубляет выраженность побочных эффектов (толстокишечный дисбиоз высокой степени, гемолитическая анемия, гепато- и миелотоксичность, аллергические реакции и др.) анти-*H. pylori*-терапии в 2 раза и более [79].

Обязательным компонентом эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* являются ингибиторы протонной помпы. Антисекреторная терапия в рамках лечения *H. pylori*-ассоциированных язв призвана решать одновременно две задачи: во-первых, обеспечение оптимального рН для эпителизации язвенного дефекта (то есть рН > 3 в течение как минимум 18 ч в сутки); во-вторых, защита от инактивации кислотонеустойчивых антибиотиков, входящих в схемы антихеликобактерной терапии. Безусловно, как и любые другие фармакологические агенты, ингибиторы протонной помпы имеют различные побочные эффекты, частота которых хоть и невысока, но, тем не менее, повышается по мере удлинения срока лечения. Поэтому при выборе стратегии применения ИПП врач всегда должен оценить соотношение «риск-польза». Большинство потенциальных побочных эффектов ИПП являются результатом прямого подавления продукции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка, возникновения гипохлоргидрии и/или рефлекторной гипергастринемии.

Гастрин способен стимулировать рост эпителиальных клеток разного типа, включая клетки, локализующиеся в поджелудочной железе, желудке и слизистой оболочке кишечника. В эксперименте на трансгенных мышях было показано, что гипергастринемия, индуцируемая омепразолом, приводила к значительному увеличению (на 29%) уровня пролиферации клеток аденомы и значительному (на 23%) уменьшению времени выживания [161]. В эпидемиологическом исследовании 128992 пациентов в рамках программы Kaiser Health исследователи (Thorburn и соавт.) связывали увеличение риска колоректального рака с повышенным уровнем сывороточного гастрина. Однако более поздние популяционные исследования, проведенные в Великобритании, Нидерландах и Швеции, и напрямую изучавшие эффекты длительного применения ИПП на повышение риска возникновения колоректального рака (более 5 лет в Великобритании и Швеции, более 1 года в Нидерландах), такой ассоциации не выявили [180].

Эпидемиологические исследования, специально изучающие связь длительного применения ингибиторов протонной помпы и риск панкреатического рака, отсутствуют, а данные об ассоциации ИПП с повышением риска рака желудка немногочисленны. Ранние исследования показывали, что терапия ИПП у пациентов с преимущественно фундальным хеликобактерным гастритом может способствовать развитию атрофии слизистой оболочки и повышать риск возникновения рака желудка. Однако проспективное когортное исследование, включавшее наблюдение за 230 пациентами в течение 11 лет, не подтвердило эти данные и не показало повышения риска рака желудка при длительном применении ингибиторов протонной помпы [140]. Тем не менее, длительный прием ИПП может ассоциироваться с развитием гиперплазии энтерохромаффинных клеток, гиперпластических полипов и полипоидной трансформации фундальных желез желудка. Клиническое значение такой ассоциации остается неясным, поскольку частота и естественное течение указанных изменений изучены плохо. Тем не менее, сегодня принято считать, что указанные состояния редко приводят к озлокачанию.

Проведенные в последние годы единичные обсервационные исследования выявили ассоциацию длительного применения ингибиторов протонной помпы с аденокарциномой пищевода, но этих данных для окончательных выводов пока недостаточно [129]. В настоящее время проводится большое рандомизированное контролируемое исследование (Aspirin Esomeprazol et Chemoprevention Trial), в ходе которого можно будет получить больше информации.

Как было отмечено выше, подавление продукции хлористоводородной кислоты сопровождается гипергастринемией и может приводить к мальабсорбции кальция и витамина В₁₂. Так, гипергастринемия стимулирует паратиреоидные железы и способствует их гиперплазии, повышению секреции паратгормона, увеличению костной резорбции и снижению плотности костной ткани. Поскольку витамин В₁₂ участвует в регуляции активности остеобластов и формировании костной ткани, даже пограничное снижение его уровня (> 210 и < 320 пмоль/л) в 4-5 раз повышает риск развития остеопороза [175]

]. Кроме того, дефицит витамина В₁₂ может повышать риск перелома костей путем индуцирования гипергомоцистеинемии, которая снижает синтез коллагена.

Два популяционных исследования продемонстрировали ассоциацию между приемом ИПП и переломами шейки бедра. В первом исследовании типа «случай-контроль», где проанализировано 13556 случаев перелома бедра и 135386 случаев контроля, было показано увеличение риска переломов бедра среди лиц, получающих ингибиторы протонной помпы более одного года (дополнительный относительный риск – 1,44), особенно среди тех, кто получал высокие дозы препарата (дополнительный относительный риск – 2,65), или длительную терапию ИПП (дополнительный относительный риск для ИПП в течение 4 лет 1,59) [157]. Второе ретроспективное когортное исследование показало увеличение риска перелома бедра по мере увеличения продолжительности терапии с относительным риском 1,62 для продолжительности терапии в течение 5 лет, 4,55 для продолжительности терапии в течение 7 лет [180]. В то же время в недавних исследованиях J. Кауе и соавт. [137], L. Targownik и соавт. [178] ассоциации приема ингибиторов протонной помпы с остеопорозом или ускоренной потерей минеральной плотности кости не выявлено.

Реже отмечаются другие эффекты, такие как идиосинкразия, иммуносупрессия, нежелательные взаимодействия, связанные с различным метаболизмом ингибиторов протонной помпы в системе печеночного цитохрома Р-450 [186]. Потенциал побочных эффектов ингибиторов протонной помпы важно оценить не только потому, что они чрезвычайно широко применяются в клинической практике, но и потому, что на рынок выходят новые препараты с более сильным кислотоингибирующим эффектом и большей продолжительностью действия, что потенциально может способствовать увеличению частоты побочных эффектов.

Таким образом, несмотря на то, что *H. pylori* является весьма распространенной и серьезной бактериальной инфекцией, в настоящее время ее терапия мало оптимизирована, в большинстве случаев назначается эмпирическим путем и дает худшие результаты по сравнению с антимикробной терапией других распространенных

инфекционных заболеваний. Эффективность многих часто рекомендуемых режимов терапии инфекции *H. pylori* уменьшается в связи с резистентностью бактерии к антибиотикам. В связи с этим разработка новых стратегий лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний, к наиболее перспективным из которых можно отнести создание новых режимов применения антибактериальных препаратов, поиск новых антибиотиков с антихеликобактерной активностью, а также создание антихеликобактерной вакцины является актуальной задачей современной гастроэнтерологии.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЛИЯНИЯ СХЕМ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОГО БАРЬЕРА ЖЕЛУДКА

Как известно, современные подходы к диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*, отвечающие требованиям доказательной медицины, отражены в международных (Маастрихтские соглашения 1-4 соответственно 1996, 2000, 2005 и 2010 гг.) итоговых документах конференций, проходивших в г. Маастрихте [153,154,155,156]. Как показывают литературные источники и практика последнего десятилетия, серьёзное отрицательное влияние на результаты эрадикации *Helicobacter pylori* оказывает резистентность штаммов микроорганизмов к антибиотикам. По статистике ведущих мировых исследовательских лабораторий, количество штаммов, резистентных к кларитромицину и производным нитроимидазола, постоянно возрастает [15,121.].

Как отмечают многие исследователи, из-за резистентности *Helicobacter pylori* к схемам первой линии в ближайшем будущем намечается широкое применение терапии второй линии [2,5,68]. Анализ литературы показывает, что научные исследования, посвященные, изучению влияния компонентов и схем терапии второй линии на факторы защиты, практически отсутствуют. Исследуется в основном влияние этих схем на факторы микробной и кислотно-пептической агрессии. Не известно влияние компонентов и схем терапии второй линии на взаимоотношения других агрессивно-протективных факторов.

Учитывая вышеизложенное, мы решили изучить влияние компонентов и схем тройной и квадритерапии второй линии на взаимоотношения агрессивно-протективных факторов в слизистой ткани гастродуоденальной зоны при лечении язвенной болезни.

Исходя из Маастрихтских соглашений и этических соображений, невозможно было изучить фармакодинамические эффекты препаратов второй линии у больных путем монотерапии. Также практически невозможно выявить у больных на уровне клеточных и субклеточных структур влияние этих препаратов и схем терапии второй линии на взаимоотношения некоторых агрессивно-протективных факторов в слизистой ткани гастродуоденальной зоны. Исходя из этого, нами были проведены экспериментально-клинические исследования. Недостатком

экспериментальных исследований была невозможность моделирования ассоциации *Helicobacter pylori* при экспериментальной язве у животных. Преимущество заключалось в выборе прототипной модели экспериментальной язвы, создании одинаковых условий для язвенного повреждения, обеспечении стандартных мест локализации и размеров язвы.

Установлено, что среди факторов «защиты» в развитии ulcerогенеза, наряду с кровотоком и системой NO-образования, особую роль играет защитный слизистый барьер, на 95% состоящий из нерастворимых гликопротеинов. Нерастворимые гликопротеины синтезируются в слизевырабатывающих клетках антрального отдела желудка. В синтезе НГП из углеводных компонентов и белков участвуют ферменты монооксигеназной системы. В свою очередь изменение активности ферментов МОС зависит от состояния других факторов агрессии, таких как снижение синтеза NO, увеличение скорости ПОЛ и т.д.

В составе НГП важную роль играют такие углеводные компоненты как фукоза и сиаловые кислоты, обеспечивающие упругость и вязкость слизистого барьера. Снижение синтеза НГП всегда сопровождается уменьшением содержания функционирующих слизевырабатывающих клеток [27,163,169].

В этом разделе нашей работы мы изучали содержание фракций НГП и количество функционирующих слизевырабатывающих клеток в слизистой ткани желудка при применении различных компонентов и схем терапии второй линии в лечении язвенной болезни.

Данные о влиянии препаратов противоязвенной терапии на содержание фракций НГП в слизистой ткани желудка представлены в таблице 3.1.

Как видно из полученных результатов, при экспериментальной язве в слизистой ткани желудка значительно снижается содержание НГП и его фракций: сиаловых кислот – в 2,3 раза, фукозы и общего белка – в 3 и 2 раза. В сумме содержание НГП в 1 мл суспензии слизистой ткани было ниже, чем у интактных животных в 2,2 раза. У животных без лечения эти показатели практически не менялись.

При лечении ЭЯ омепразолом отмечалось отрицательное влияние препарата на слизистый барьер. У животных этой группы содержание

сиаловых кислот было ниже, чем в группе без лечения на 46,6%, фукозы и белка – соответственно на 36,1 и на 32,3%, а суммы фракций НГП – на 33,0%.

Де-нол оказывал на слизистый барьер желудка стимулирующий эффект. У животных этой группы содержание сиаловых кислот увеличивалось на 63,2%, фукозы – на 72,9%, общего белка – на 50,8%, суммы фракций НГП – на 55,2%.

Метронидазол и фуразолидон отрицательно влияют на содержание фракций НГП. Так, в группе животных, леченных метронидазолом, содержание сиаловых кислот снижалось на 59,2%, фукозы – на 56,4%, общего белка – на 53,2%, суммы фракций – на 53,9%.

Таблица 3.1

Содержание фракций нерастворимых гликопротеинов в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве. Эффективность применения препаратов противоязвенной терапии

Группа животных	Сиаловые кислоты, мкг/мл	Фукоза,	Общий белок, мг/мл	Сумма фракций НГП, мкг/мл
Интактная	3,44±0,17	5,66±0,25	15,42±0,75	21083,4±994,2
ЭЯ	1,52±0,11*	1,89±0,12*	7,51±0,46*	9401,5±568,3*
ЭЯ+H ₂ O	1,74±0,18*	2,11±0,19*	8,44±0,37*	10551,7±555,58*
ЭЯ+омепразол	0,93±0,08* [@]	1,35±0,12* [@]	5,72±0,39* [@]	7070,9±483,48* [@]
ЭЯ+де-нол	2,84±0,18* [@]	3,65±0,23* [@]	12,73±0,82 [@]	16382,8±1011,5* [@]
ЭЯ+метронидазол	0,71±0,07* [@]	0,92±0,08* [@]	3,95±0,28* [@]	4870,7±351,9* [@]
ЭЯ+тетрациклин	1,92±0,12*	2,47±0,17*	9,10±0,63*	11571,9±758,6*
ЭЯ+фуразолидон	0,52±0,05* [@]	0,78±0,07* [@]	4,19±0,30* [@]	4970,9±361,4* [@]
ЭЯ+амоксициллин	1,90±0,14*	2,32±0,16*	9,18±0,40*	11501,9±556,7* [@]

Примечание. $p < 0,05$: * – по сравнению с интактными животными, [@] – по сравнению с животными без лечения.

Почти аналогичную картину наблюдали у животных с фуразолидоном: так, содержание сиаловых кислот у них снижалось на 70,2%, фукозы – на 63,1%, общего белка – на 50,4%, суммы фракций – на 52,9%.

Нами установлена инертность тетрациклина и амоксициллина в отношении слизистого барьера желудка. У животных этой группы наблюдалось некоторое увеличение содержания углеводных и белковых фракций, однако эти изменения по сравнению с данными группы без лечения были недостоверными.

Полученные результаты подтвердились и при изучении содержания слизеобразующих клеток в слизистой ткани желудка. Как видно из рисунка 3.1, при экспериментальной язве содержание слизеобразующих клеток уменьшается более чем в 2 раза ($46,1 \pm 2,48$ при норме $94,3 \pm 5,47$ клетки в поле зрения). Спустя десять дней у животных, которые получали дистиллированную воду, количество этих клеток практически не менялось ($48,8 \pm 2,35$ клетки в поле зрения). В группе с омепразолом количество слизеобразующих клеток уменьшилось на 24,0%, составив $37,1 \pm 2,18$ (в группе без лечения $48,8 \pm 2,35$; $p < 0,001$). Еще больше количество клеток уменьшилось у животных с метронидазолом (до $34,5 \pm 1,78$) и фуразолидоном (до $30,1 \pm 2,15$).

У животных с де-нолом количество функционирующих слизеобразующих клеток в ходе терапии увеличилось до $70,6 \pm 3,67$, или на 44,7% ($p < 0,001$).

В группах животных с тетрациклином и амоксициллином отмечалась некоторая тенденция к увеличению содержания клеток, однако эти изменения были недостоверными (соответственно $52,3 \pm 3,36$ и $47,3 \pm 2,53$; $p > 0,05$).

Как известно, при комбинированном применении фармакодинамические эффекты препаратов могут меняться в виде синергизма или антагонизма. Поэтому одной из задач нашего исследования было изучение стандартных схем терапии второй линии, применяемых при лечении язвенной болезни, на состояние защитных механизмов слизистой гастродуоденальной зоны.

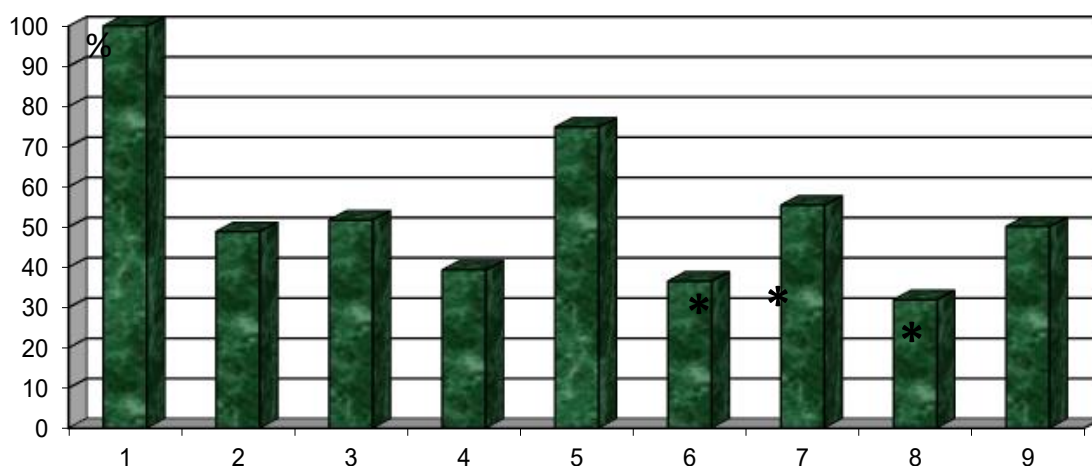


Рис. 3.1. Содержание функционирующих слизеобразующих клеток в слизистой ткани желудка при лечении экспериментальной язвы препаратами терапии второй линии

Примечание. 1 – интактные животные, 2 – ЭЯ, 3 – ЭЯ+Н₂О, 4 – ЭЯ+омепразол, 5 – ЭЯ+де-нол, 6 – ЭЯ+метронидазол, 7 – ЭЯ+тетрациклин, 8 – ЭЯ+фуразолидон, 9 – ЭЯ+амоксициллин. * $p < 0,05$ – по сравнению с животными без лечения.

В таблице 3.2 представлены результаты изучения влияния стандартных схем терапии второй линии на содержание фракций НГП в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве.

Таблица 3.2
Содержание фракций НГП в слизистой ткани желудка при лечении экспериментальной язвы схемами терапии второй линии

Группа животных	Сиаловые кислоты, мкг/мл	Фукоза, мкг/мл	Общий белок, мкг/мл	Сумма фракций НГП, мкг/мл
Интактная	3,44±0,178	5,66±0,25	15,42±0,75	21083,4±994,2
ЭЯ+Н ₂ О	1,74±0,182*	2,11±0,19*	8,44±0,37*	10551,7±555,6*
ЭЯ+О+Д+А+Т	3,29±0,187@	4,57±0,28* @	14,16±0,65* @	18733,2±925,6 @
ЭЯ+О+Д+Т+М	1,08±0,031* @	1,34±0,12* @	6,10±0,38* @	7441,08±470,4*

ЭЯ+О+А+Т	1,97±0,124*	2,58±0,15*	10,44±0,59*	13021,9±735,2*
ЭЯ+О+А+Ф	0,65±0,0* [@]	1,14±0,10* @	6,35±0,42* [@]	7490,6±459,9* @

Примечание. $p < 0,05$: * – по сравнению с интактными животными, [@] – по сравнению с животными без лечения.

Как видно из таблицы, при применении квадритерапии, включающей омепразол, де-нол, амоксициллин и тетрациклин, стимулируется синтез слизистого барьера. У животных этой группы по сравнению с животными без лечения содержание сиаловых кислот увеличивалось на 89,0%, фукозы – на 116,6%, общего белка – на 67,8%, суммы фракций НГП – на 77,5%.

При применении другой схемы квадритерапии, в которой амоксициллин был заменен на метронидазол (омепразол + де-нол + тетрациклин + метронидазол), результаты были несколько иными. Эта схема оказывала на синтез НГП слизистого барьера ингибирующий эффект. У животных этой группы содержание сиаловых кислот снижалось на 38,0%, фукозы – на 36,5%, общего белка – на 27,8%, суммы фракций НГП – на 29,5%. Судя по полученным результатам, приведенным в этой таблице, необходимо отметить, что при применении квадритерапии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином и тетрациклином омепразол практически не оказывает ингибирующее действие, а напротив, потенцирует положительный эффект де-нола. Что касается второй схемы квадритерапии с омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метронидазолом, то при такой комбинации ингибирующие эффекты омепразола и метронидазола усиливаются в виде аддитивного взаимодействия и подавляют положительные эффекты де-нола.

При лечении животных тройной терапией установлено, что схема, включающая омепразол, амоксициллин и тетрациклин, практически не влияет на содержание фракций НГП в слизистой ткани желудка. Некоторое увеличение содержания сиаловых кислот, фукозы и общего белка носило недостоверный характер.

Нами установлено, что тройная терапия омепразолом, амоксициллином и фуразолидоном оказывает отрицательное влияние на содержание фракций НГП в слизистой ткани желудка. В результате

проводимой терапии содержание сиаловых кислот снижалось на 62,7%, фукозы – на 40,0%, общего белка – на 24,8%.

На рисунке 3.2 представлены результаты изучения влияния стандартных схем терапии второй линии на содержание функционирующих слизеобразующих клеток в слизистой ткани желудка. Как видно из рисунка, при применении квадритерапии омепразолом, де-нолом, амоксициллином и тетрациклином содержание слизеобразующих клеток увеличивается до $84,1 \pm 3,21$, т. е. почти в 1,8 раза ($p < 0,001$).

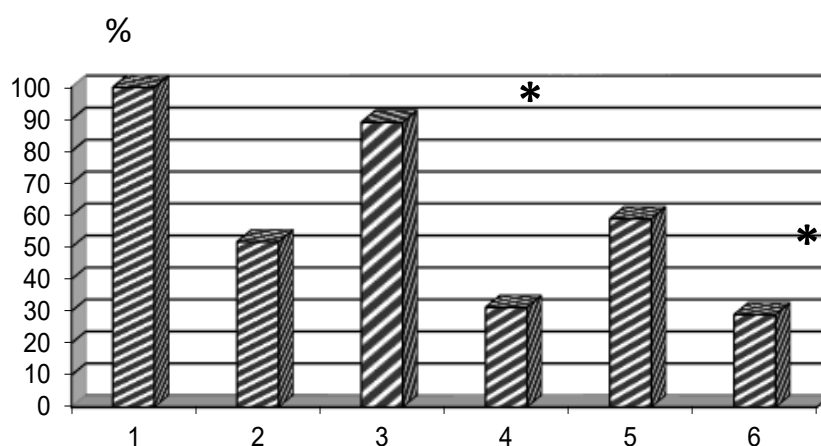


Рис. 3.2. Содержание функционирующих слизеобразующих клеток в слизистой ткани желудка при лечении экспериментальной язвы

Примечание. 1 – интактные животные, 2 – ЭЯ+H₂O, 3 – ЭЯ+O+Д+А+Т, 4 – ЭЯ+O+Д+Т+М, 5 – ЭЯ+O+А+Т, 6 – ЭЯ+O+А+Ф. * $p < 0,05$ – по сравнению с животными без лечения.

В группе животных, леченных схемой квадритерапии, включающей омепразол, де-нол, тетрациклин и метронидазол, наблюдалось достоверное уменьшение количества функционирующих клеток на 32,1% ($32,3 \pm 2,39$ клетки в поле зрения).

Из применяемых схем тройной терапии наименее эффективной оказалась схема из омепразола, амоксициллина и фуразолидона. У животных этой группы по сравнению с группой без лечения количество клеток уменьшилось на 40,0% (соответственно до $27,3 \pm 2,72$ и $48,8 \pm 2,35$; $p < 0,001$), тогда как в группе с омепразолом, амоксициллином и

тетрациклином количество клеток достоверно увеличилось на 20,6% ($p < 0,05$).

Как показали проведенные нами исследования, препараты терапии второй линии оказывают на состояние слизистого барьера желудка разнонаправленное фармакологическое действие. Омепразол, метронидазол и фуразолидон подавляют синтез слизистого барьера. При лечении омепразолом содержание сиаловых кислот, фукозы и белка снижается. Содержание суммы фракций НГП по сравнению с группой животных без лечения уменьшалось на 33,0%. В группах животных, леченных метронидазолом и фуразолидоном, уровень НГП снижался более выражено, чем в группе с омепразолом. Де-нол оказывал на слизистый барьер желудка стимулирующий эффект. У животных этой группы содержание сиаловых кислот увеличивалось на 63,2%, фукозы – на 72,9%, общего белка – на 50,8%. При лечении тетрациклином и амоксициллином отмечалась некоторая тенденция к увеличению синтеза слизистого барьера, однако полученные результаты были недостоверными.

Фармакодинамические эффекты изучаемых нами препаратов подтвердились и при изучении содержания слизевырабатывающих клеток в слизистой ткани желудка.

В группах животных, леченных омепразолом, метронидазолом и фуразолидоном, количество слизевырабатывающих клеток в слизистой ткани желудка уменьшалось. В группах с тетрациклином и амоксициллином количество клеток не менялось, а в группе с де-нолом увеличивалось.

К. Yoshimura и соавт. [186] считают, что ингибирующий эффект омепразола на синтез гликопротеинов связан с подавляющим эффектом препарата на выработку простагландина E_2 . Такого же мнения придерживаются и V. Kate и соавт. [135]. Однако они утверждают, что влияние омепразола на состояние функционирующих слизевырабатывающих клеток остается неизвестным.

В наших исследованиях установлено ингибирующее действие препарата на функцию слизевырабатывающих клеток. В то же время ряд авторов утверждают, что омепразол, наряду с антисекреторным, оказывает и защитное действие в отношении слизистой оболочки

желудка, вызывая обратимую гипертрофию слизесекретирующих клеток [22.]. Однако наши исследования не подтвердили это.

Нами установлен положительный эффект де-нола на слизистый барьер желудка, что согласуется с данными литературы. Как известно, препараты висмута оказывают на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки цитопротективное действие, повышая локальный синтез простагландина E₂ (в среднем на 50%), что в свою очередь увеличивает секрецию бикарбонатов и слизи, улучшает микроциркуляцию в слизистой, стимулирует ангиогенез, поддерживает реконструкцию внеклеточного матрикса, оказывает противовоспалительное действие [36,67,152,175].

Нами выявлено отрицательное влияние метронидазола и фуразолидона на слизистый барьер желудка. К сожалению, в литературе данные, которые подтвердили бы эти результаты, отсутствуют. Однако есть научные работы, подтверждающие наши данные косвенно. Так, М. Włodarska и соавт. [183] при изучении влияния метронидазола на состояние слизистого слоя кишечника у больных колитом установили, что метронидазол нарушает функцию бокаловидных слизеобразующих клеток, истончает внутренний слой слизи и нарушает целостность слизистого барьера кишечника. Почти аналогичные сведения приводят E174. Waleska и соавт. [181], которые изучали влияние фуразолидона на слизистую оболочку толстой кишки при карциноме. Авторы утверждают, что фуразолидон может серьезно влиять на пролиферацию эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника и выработку защитной слизи.

Что касается инертности амоксициллина и тетрациклина на выработку слизи, то в литературе такие данные отсутствуют. B.S. Sheu и соавт. [315;667-672с.] утверждают, что эффективность амоксициллина при лечении язвенной болезни обусловлена высокой проницаемостью препарата через слизистый барьер, что и приводит к улучшению антихеликобактерной активности и уменьшению воспалительного процесса в слизистой оболочке. Y. Suzuki и соавт. [177], на модели этаноловой язвы у крыс изучавшие антиоксидантный эффект тетрациклина, установили, что препарат подавляет образование свободных радикалов, что, возможно, является причиной

незначительной цитопротекции слизистой от повреждающего действия этанола.

При применении квадритерапии, состоящей из омепразола, де-нола, амоксициллина и тетрациклина, отмечалось увеличение содержания НГП и слизевырабатывающих клеток. Квадритерапия, включающая омепразол, де-нол, тетрациклин и метронидазол, оказывала подавляющий эффект на механизмы защитного барьера. В этой группе содержание сиаловых кислот снижалось на 38,0%, фукозы – на 36,5%, общего белка – на 27,8%, количество функционирующих слизевырабатывающих клеток – на 32,1%.

Подавляющим эффектом обладала и тройная терапия, состоящая из омепразола, амоксициллина и фуразолидона. А схема, включающая омепразол, амоксициллин и тетрациклин, практически не влияла на количество слизевырабатывающих клеток и синтез нерастворимых гликопротеинов.

Полученные нами результаты изучения эффектов комбинированной терапии согласуются с утверждениями М. Беловой [6], которая отмечает, что схемы тройной и квадритерапии, включающие омепразол, метронидазол и фуразолидон, оказывают довольно активное эрадикационное и антисекреторное действие, однако при этом они отрицательно влияют на механизмы цитопротекции. Аналогичного мнения придерживаются и другие авторы [69].

Необходимо отметить, что в схемах лечения, где присутствует омепразол и метронидазол или омепразол и фуразолидон, регистрируется усиление ингибирующего эффекта омепразола на синтез слизистого барьера, а в схемах с омепразолом, тетрациклином, амоксициллином и де-нолом преобладает положительный эффект де-нола на слизистый барьер желудка. Эти данные позволяют предположить, что при комбинированном применении омепразола, де-нола с фуразолидоном и метронидазолом ингибирование синтеза слизистого барьера желудка обусловлено отрицательным воздействием омепразола, фуразолидона и метронидазола на механизмы синтеза слизистого барьера, что и было доказано нашими исследованиями.

ГЛАВА 4. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ СХЕМ ТЕРАПИИ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ В СЛИЗИСТОЙ ТКАНИ ЖЕЛУДКА

Установлено, что монооксигеназная ферментная система в слизистой ткани желудка играет особую роль в синтезе слизистого барьера. Нерастворимый гликопротеин, являющийся основным компонентом слизистого барьера, синтезируется из углеводных и белковых компонентов, которые в последующем сульфатируются и переходят в нерастворимую форму гликопротеина. Все этапы синтеза НГП осуществляются с участием различных изоформ цитохрома Р-450 [25,149]. Учитывая ключевую роль ферментов монооксигеназной системы в синтезе НГП, знание состояния этой ферментной системы поможет глубже понять материал, освещенный в предыдущей главе.

Результаты изучения монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве и эффективности омепразола и де-нола представлены в таблице 4.1.

Нами установлено, что при экспериментальной язве активность амидопирин-N-деметилазы снижается почти в 2 раза, а НАДФ-Н-цитохром-с-редуктазы – в 2,4 раза. В группе животных без лечения активность ферментов не изменялась. Омепразол оказывал ингибирующее действие. У животных этой групп активность амидопирин-N-деметилазы снижалась на 39,0%, а НАДФ-Н-цитохром-с-редуктазы – на 40,5%. В группе животных, получавших де-нол, активность амидопирин-N-деметилазы достоверно увеличивалась на 41,0%, а НАДФ-Н-цитохром-с-редуктазы – на 23,7%.

Из полученных данных видно, что метронидазол и фуразолидон ингибируют активность ферментов МОС, а тетрациклин и амоксициллин не влияют на их активность. В группе животных с метронидазолом активность амидопирин-N-деметилазы снижалась на 57,9%, а в группе с фуразолидоном – на 45,3%. Активность НАДФ-Н-цитохром-с-редуктазы у животных этих двух групп снижалась почти одинаково – соответственно на 46,4 и 44,2%.

При лечении экспериментальных животных тетрациклином наблюдалось недостоверное увеличение активности амидопирин-N-деметилазы на 9,4% и НАДФН-цитохром-с-редуктазы на 3,0% ($p>0,05$).

В группе животных, леченных амоксициллином, активность амидопирин-N-деметилазы снижалась на 6,4%, а НАДФН-цитохром-с-редуктазы – на 6,8% ($p>0,05$).

Таблица 4.1.

Влияние препаратов на активность ферментов монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка

Группа животных	Амидопирин-N-деметилаза, нмоль НСОН/мин/мг	p p_1	НАДФН-цитохром –с-редуктаза, нмоль /мин/мг	p p_1
Интактная	1,72±0,098	-	17,48±0,94	-
ЭЯ	0,88±0,071	<0,01	7,30±0,64	<0,001
ЭЯ+Н ₂ O	0,95±0,068	<0,02	7,88±0,45	<0,001
ЭЯ+омепразол	0,58±0,046	$\frac{<0,001}{<0,01}$	4,69±0,32	$\frac{<0,001}{<0,002}$
ЭЯ+де-нол	1,34±0,125	$\frac{<0,05}{<0,05}$	9,75±0,60	$\frac{<0,001}{<0,05}$
ЭЯ+метронидазол	0,40±0,033	$\frac{<0,001}{<0,002}$	4,21±0,18	$\frac{<0,001}{<0,01}$
ЭЯ+тетрациклин	1,04±0,088	$\frac{<0,02}{>0,05}$	8,12±0,39	$\frac{<0,001}{>0,05}$
ЭЯ+фуразолидон	0,52±0,048	$\frac{<0,001}{<0,01}$	4,40±0,31	$\frac{<0,001}{<0,002}$
ЭЯ+амоксициллин	0,89±0,059	$\frac{<0,01}{>0,05}$	7,35±0,34	$\frac{<0,001}{>0,05}$

Примечание. p – достоверно по сравнению с интактными животными, p_1 – достоверно по сравнению с животными без лечения.

При лечении экспериментальной язвы стандартной терапией, включающей омепразол, де-нол, амоксициллин и тетрациклин,

наблюдалась значительная индукция активности ферментов МОС (табл. 4.2.). Так, активность амидопирин-N-деметилазы по сравнению с группой без лечения увеличивалась на 98,9%, НАДФ-N-цитохром-с-редуктазы – на 69,5%. В этой группе активность фермента амидопирин-N-деметилазы увеличивалась до уровня интактных животных, а НАДФ-N-цитохром-с-редуктазы оставалась достоверно ниже. Другая схема квадритерапии, состоящая из омепразола, де-нола, тетрациклина и метронидазола, оказывала выраженное отрицательное влияние на активность ферментов МОС. В этой группе активность амидопирин-N-деметилазы снижалась на 45,3%, НАДФ-N-цитохром-с-редуктазы – на 30,9%.

Из стандартных схем тройной терапии омепразол, амоксициллин и тетрациклин оказывали некоторое положительное влияние на активность амидопирин-N-деметилазы, которая достоверно увеличивалась на 30,5%. У животных этой группы активность НАДФ-N-цитохром-с-редуктазы возросла на 18,6%, но это изменение было статистически незначимым.

Наиболее выраженный ингибирующий эффект оказывала схема тройной терапии, включающая омепразол, амоксициллин и фуразолидон. Активность амидопирин-N-деметилазы снижалась на 59,0%, а НАДФ-N-цитохром-с-редуктазы на 39,3% по сравнению с животными без лечения.

Таблица 4.2

Влияние стандартных схем на активность ферментов монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка

Группа животных	Амидопирин-N-деметилаза, нмоль НСОН/мин/мг	p	НАДФ-N-цитохром-с-редуктаза, нмоль /мин/мг	p
Интактная	1,72±0,098		17,48±0,94	
ЭЯ+Н ₂ O	0,95±0,068		7,88±0,45	
ЭЯ+О+Д+А+Т	1,89±0,106	<0,05	13,36±0,56	<0,001
ЭЯ+О+Д+Т+М	0,52±0,038	<0,002	5,45±0,42	<0,01
ЭЯ+О+А+Т	1,24±0,112	<0,05	9,35±0,54	>0,05
ЭЯ+О+А+Ф	0,39±0,028	<0,001	4,79±0,23	<0,001

Примечание. p – достоверно по сравнения с животными без лечения.

Наши исследования показали, что при экспериментальной язве почти в 2 раза снижается активность амидопирин-N-деметилазы и в 2,4 раза активность НАДФ-N-цитохром-с-редуктазы. Омепразол, метронидазол и фуразолидон оказывают на активность ферментов МОС ингибирующий эффект. В группе животных, леченных омепразолом, активность амидопирин-N-деметилазы снижалась на 39,0%, а НАДФ-N-цитохром-с-редуктазы – на 40,5%. В группе с метронидазолом активность амидопирин-N-деметилазы уменьшалась на 57,9%, а в группе с фуразолидоном – на 45,3%. Почти аналогичные изменения наблюдались и в активности НАДФ-N-цитохром-с-редуктазы в обеих группах. В группах животных, леченных амоксициллином и тетрациклином, активность ферментов МОС не менялась. В группе с де-нолом активность амидопирин-N-деметилазы увеличивалась на 41,0%, а НАДФ-N-цитохром-с-редуктазы – на 23,7%.

Следует отметить, что данные о влиянии изученных нами препаратов на состояние ферментов МОС подтверждают особую роль этой системы в синтезе слизистого барьера.

Некоторые авторы утверждают, что нарушение синтеза слизистого барьера при применении омепразола обусловлено ингибированием сульфатирования растворимого гликопротеина [186]. Как известно, процесс сульфатирования растворимого гликопротеина, в результате которого синтезируется нерастворимый гликопротеин, тоже осуществляется при участии изофермента МОС. Вероятно, нарушение этого процесса омепразолом приводит к усиленному выбросу растворимого гликопротеина в просвет желудка и истощению углеводных компонентов (сиаловые кислоты, фукозы, гексозы) и белка, что было подтверждено в наших исследованиях.

Известно что омепразол, метаболизируясь в печени, оказывает ингибирующий эффект на микросомальные ферменты гепатоцитов, изменяет активность изофермента цитохром Р-450 и замедляет метаболизм лекарственных средств [94,149,]. Вероятно, омепразол оказывает аналогичное ингибирующее действие и на ферменты МОС в слизистой ткани желудка. К сожалению, в литературе имеются лишь единичные работы, подтверждающие это предположение. Так, ингибирующий эффект омепразола на ферменты МОС в слизистой ткани

желудка установлен М.Х. Паттаховой при сравнительном изучении омепразола и пантапрозола [47].

В наших исследованиях установлен индуктивный эффект де-нола. Видимо, такое действие препарата обусловлено несколькими механизмами, которые играют важную роль в полноценном функционировании монооксигеназной системы. Необходимо особо подчеркнуть влияние де-нола на синтез простагландина E₂ в слизистой ткани, в результате которого улучшается кровоток, снижаются процессы окислительного стресса и дегградация фосфолипидных мембран клеточных и субклеточных структур, в том числе и в эндоплазматическом ретикулуме, что в конечном итоге приводит к стимуляции активности МОС слизистой желудка [3546,117].

Об ингибирующем эффекте метронидазола и фуразолидона на ферментную систему МОС в слизистой ткани желудка свидетельствуют немногочисленные данные. Так, С.Е. Соке и соавт. [107] утверждают, что метронидазол обладает ингибирующим эффектом на изоформы цитохрома P-450, что может иметь негативное влияние при антихеликобактерной терапии язвенной болезни. Аналогичного мнения придерживаются и другие авторы [94;90с.]. А. Qasim и соавт. [168] отмечают, что в схемах эрадикации фуразолидон отрицательно влияет на механизмы защиты слизистого барьера. Известны работы, посвященные изучению ингибирующего эффекта фуразолидона на ферменты МОС в печени, который вызывает антабусоподобный синдром при алкоголизме [305]. Видимо, ингибирующий эффект фуразолидона на ферменты МОС желудка обусловлен такими же механизмами, что и при действии на печень.

Нами установлено, что амоксициллин и тетрациклин не влияют на состояние МОС, что согласуется с данными некоторых исследователей. Так, А.В. Якубов и соавт. [87], изучив эффективность амоксициллина азитромицина и тинидазола на состояние МОС в слизистой ткани желудка, установили, что эти препараты не влияют на активность ферментов МОС.

Следует отметить, что до настоящего времени влияние тетрациклина на состояние слизистого барьера и возможные патогенетические механизмы его нарушения при язвенной болезни не изучено. Известны работы о действии тетрациклина на ферменты МОС в

печени. Авторы их утверждают, что в высоких дозах препарат вызывает жировой гепатоз, при этом содержание цитохрома Р-450 не меняется, а активность других ферментов незначительно снижается [37]. Полученные нами данные об инертности тетрациклина на ферменты МОС в желудке в какой-то степени согласуется с этими сведениями, тогда как тетрациклин нами использован в средних дозах [63].

Нами установлено, что при применении квадритерапии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином и тетрациклином ингибирующий эффект омепразола не проявляется, а индуктивный эффект де-нола потенцируется. При применении квадритерапии с омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метронидазолом индуктивный фармакодинамический эффект де-нола подавляется, а ингибирующий эффект омепразола и метронидазола усиливается. Тройная терапия, состоящая из омепразола, амоксициллина и тетрациклина, инертна в отношении активности ферментов МОС. При применении другой схемы тройной терапии с омепразолом, амоксициллином и фуразолидоном ингибирующий фармакодинамический эффект омепразола и фуразолидона увеличивается в виде аддитивного взаимодействия.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА СХЕМ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ NO-ОБРАЗОВАНИЯ И АНАЭРОБНОГО ГЛИКОЛИЗА В СЛИЗИСТОЙ

Установлено, что одним из важных факторов цитозащиты слизистой гастродуоденальной области является NO. Состояние NO-образования служит основным звеном в обеспечении микроциркуляции. Недостаточное функционирование системы NO-образования становится важнейшим патологическим механизмом ульцерогенеза [10,53,56,62,105,112]. Устойчивость к экзо- и эндогенным факторам слизистой оболочки желудка в значительной мере зависит от регионарного кровотока. Во многих работах [164] показано, что при нарушении микроциркуляции и последующем снижении микрообеспечения нарушается внутриклеточный обмен, вследствие чего клетка становится чувствительной к воздействию различных повреждающих факторов и особенно H^+ ионов [119,123,130]. Снижение кровотока, вероятно, имеет непосредственное отношение к развитию структурных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. При снижении уровня кровотока в желудке и двенадцатиперстной кишке на 40% у подопытных животных возникают эрозивно-язвенные изменения [171]. В активной фазе язвенной болезни у большинства больных наблюдаются выраженные нарушения микроциркуляции, вазоконстрикция, отечность микроциркуляторного русла, повышение проницаемости сосудистой стенки, повреждение плазматической и базальной мембраны [84,88,134].

Оценка состояния этой системы поможет понять механизмы нарушения синтеза защитного барьера. Основной задачей этого раздела нашей работы явилось изучение изменений в системе NO-образования и их коррекция, а также оценка степени анаэробного метаболизма при применении препаратов и различных схем терапии второй линии.

В таблице 5.1 представлены результаты изучения влияния препаратов стандартных схем терапии второй линии на содержание окиси азота и молочной кислоты в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве.

Как видно из полученных данных, при экспериментальной язве уровень продуктов NO снижается почти в 3 раза, а содержание молочной

кислоты увеличивается в 2,5 раза. У животных без лечения наблюдалось некоторое увеличение содержания продуктов NO и уменьшение концентрации молочной кислоты ($p > 0,05$). При применении омепразола содержание продуктов NO практически не отличалось от такового в группе без лечения. Содержание молочной кислоты достоверно снижалось на 27,5%.

Таблица 5.1

Фармакодинамические эффекты препаратов на содержание продуктов окиси азота и молочной кислоты в слизистой ткани желудка

Группа животных	Продукты NO, мкмоль/мг белка	p p_1	Молочная кислота, нмоль/мг белка	p p_1
Интактная	9,41±0,65		0,114±0,01	
ЭЯ	3,16±0,19	<0,001	0,285±0,013	<0,001
ЭЯ+H ₂ O	4,28±0,21	<0,001	0,269±0,01	<0,001
ЭЯ+омепразол	4,49±0,21	$\frac{\leq 0,001}{> 0,05}$	0,195±0,007	$\frac{\leq 0,001}{< 0,002}$
ЭЯ+де-нол	7,88±0,28	$\frac{\leq 0,001}{< 0,001}$	0,152±0,006	$\frac{\leq 0,02}{< 0,001}$
ЭЯ+метронидазол	2,90±0,17	$\frac{\leq 0,001}{< 0,01}$	0,363±0,018	$\frac{\leq 0,001}{< 0,001}$
ЭЯ+тетрациклин	5,02±0,37	$\frac{\leq 0,002}{> 0,05}$	0,274±0,014	$\frac{\leq 0,001}{> 0,05}$
ЭЯ+фуразолидон	3,19±0,16	$\frac{\leq 0,001}{< 0,01}$	0,334±0,015	$\frac{\leq 0,001}{< 0,02}$
ЭЯ+амоксициллин	4,78±0,256	$\frac{\leq 0,001}{> 0,05}$	0,235±0,014	$\frac{\leq 0,001}{> 0,05}$

Примечание. p – достоверно по сравнению с интактными животными, p_1 – достоверно по сравнению с животными без лечения.

В группе животных, леченных де-нолом, содержание продуктов NO достоверно увеличивалось на 84,1%, а молочной кислоты снижалось на 43,5%.

Метронидазол и фуразолидон ингибировали процессы NO-образования, что сопровождалось увеличением количества молочной кислоты. Так, в группе животных с метронидазолом содержание продуктов NO снижалось на 32,3%, а молочной кислоты увеличивалось на 34,9%. В группе с фуразолидоном содержание продуктов NO снизилось на 25,5%, а молочной кислоты увеличилось на 24,2%.

В группах животных, леченных тетрациклином и амоксициллином, содержание продуктов NO и молочной кислоты недостоверно отличалось от такового в группе без лечения.

В таблице 5.2 представлены данные о влиянии компонентов стандартных схем терапии второй линии на содержание L-аргинина и активность НАДФ·Н-диафоразы в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве.

Таблица 5.2

Влияние препаратов на содержание L-аргинина и на активность НАДФ·Н-диафоразы в слизистой ткани желудка

Группа животных	L-аргинин, нмоль/мг белка	p p ₁	НАДФ·Н- диафораза, нмоль/мин/мг белка	p p ₁
Интактная	19,55±0,68		8,40±0,63	
ЭЯ	8,34±0,48	<0,001	4,70±0,22	<0,001
ЭЯ+H ₂ O	9,26±0,55	<0,001	4,56±0,28	<0,001
ЭЯ+омепразол	12,51±0,62	$\frac{<0,001}{<0,01}$	3,12±0,17	$\frac{<0,001}{<0,01}$
ЭЯ+де-нол	16,78±0,91	$\frac{\geq 0,05}{<0,001}$	6,82±0,44	$\frac{\geq 0,05}{<0,01}$
ЭЯ+метронидазол	8,69±0,42	$\frac{<0,001}{>0,05}$	3,45±0,17	$\frac{<0,001}{<0,02}$
ЭЯ+тетрациклин	9,85±0,74	$\frac{<0,001}{>0,05}$	5,04±0,31	$\frac{<0,01}{>0,05}$
ЭЯ+фуразолидон	9,75±0,55	$\frac{<0,001}{>0,05}$	2,93±0,18	$\frac{<0,001}{<0,001}$
ЭЯ+ амоксициллин	8,92±0,37	$\frac{<0,001}{>0,05}$	4,87±0,25	$\frac{<0,001}{>0,05}$

Примечание. p – достоверно по сравнению с интактными животными, p₁ – достоверно по сравнению с животными без лечения.

Экспериментальная язва сопровождалась снижением содержания L-аргинина в 2,1 раза и активности НАДФ·Н-диафоразы в 1,8 раза (табл. 5.2).

При лечении омепразолом содержание L-аргинина достоверно увеличивалось на 35,0%, активность НАДФ·Н-диафоразы снижалась на 31,6%.

В группе с де-нолом содержание L-аргинина увеличивалось на 81,2%, а НАДФ·Н-диафоразы – на 49,6%.

Антибактериальные препараты метронидазол, тетрациклин, фуразолидон и амоксициллин не влияли на содержание L-аргинина в слизистой ткани желудка (табл. 5.2). Вместе с этими метронидазол и фуразолидон оказывали ингибирующее влияние на активность НАДФ·Н-диафоразы. У животных этих групп активность фермента снижалась соответственно на 24,6 и на 35,8%. Тетрациклин и амоксициллин, наряду с содержанием L-аргинина, не влияли и на активность НАДФ·Н-диафоразы.

Таким образом, экспериментальная язва сопровождается снижением субстрата NO-образования L-аргинина, активности НАДФ·Н-диафоразы в слизистой ткани желудка, что приводит к значительному снижению синтеза NO и накоплению конечного продукта анаэробного гликолиза. Омепразол не влияя на содержание NO, снижает содержание молочной кислоты в слизистой ткани. В плане коррекции нарушений в системе NO-образования и анаэробного гликолиза наиболее эффективным является де-нол. Положительные фармакодинамические эффекты препарата обусловлены увеличением содержания субстрата, активности фермента NO-образования и снижением содержания молочной кислоты в слизистой желудка. Метронидазол и фуразолидон ингибируют механизмы NO-образования и увеличивают содержание молочной кислоты. Тетрациклин и амоксициллин на механизмы образования NO и молочной кислоты не действуют.

Данные о влиянии стандартных схем терапии второй линии на содержание продуктов окиси азота и молочной кислоты в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве представлены в таблицах 5.3.

Как видно из таблицы среди схем квадритерапии наиболее эффективны омепразол, де-нол, амоксициллин и тетрациклин. У животных этой группы наблюдалось увеличение содержание продуктов

NO на 146,0%, а уровень молочной кислоты снижался на 54,7% от показателей группы без лечения.

Схема квадритерапии с омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метронидазолом оказалась менее эффективной. При лечении этой схемой содержание продуктов NO практически не менялось, а процессы анаэробного гликолиза увеличивались. Содержание молочной кислоты возрастало на 16, %.

Разнонаправленные эффекты наблюдались и при применении стандартных схем тройной терапии. Наиболее эффективной из них оказалась схема с омепразолом, амоксициллином, тетрациклином.

У животных этой группы содержание продуктов NO увеличивалось на 29,9%, а молочной кислоты снижалась на 25,7%.

При применении схемы омепразол, амоксициллин, фуразолидон содержание продуктов NO снижалось на 8,2% от показателя группы без лечения ($p > 0,05$). Однако при применении этой схемы усиливались процессы анаэробного гликолиза. Содержание молочной кислоты увеличивалось на 27,8%.

Таблица 5.3

Влияние стандартных схем терапии на содержание окиси азота и молочной кислоты в слизистой ткани желудка

Группа животных	Продукты NO, мкмоль/мг белка	р	Молочная кислота, нмоль/мг белка	р
Интактная	9,14±0,65		0,114±0,01	
ЭЯ+Н ₂ O	4,28±0,21		0,269±0,013	
ЭЯ+О+Д+А+Т	10,53±0,60	<0,001	0,122±0,009	<0,001
ЭЯ+О+Д+Т+М	4,12±0,24	>0,05	0,312±0,013	<0,05
ЭЯ+О+А+Т	5,56±0,30	<0,02	0,200±0,013	<0,01
4ЭЯ+О+А+Ф	3,93±0,23	>0,05	0,344±0,017	<0,01

Примечание. *p* – достоверно по сравнению с животными без лечения.

В таблице 5.4 даны результаты изучения влияния стандартных схем терапии второй линии на содержание L-аргинина и активность НАДФ·Н-диафоразы в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве.

Как видно из таблицы среди схем квадритерапии наиболее эффективны омепразол, де-нол, амоксициллин и тетрациклин. У животных этой группы в результате проводимой терапии содержание L-аргинина увеличивалось на 119,6%, а активность НАДФ·Н-диафоразы – на 99,7%.

Менее эффективной оказалась схема с омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метронидазолом. В этой группе содержание L-аргинина увеличивалось на 34,5%, а активность НАДФ·Н-диафоразы снижалась на 31,4%.

Как видно из полученных данных, среди схем тройной терапии более эффективной является схема с омепразолом, амоксициллином, тетрациклином. В результате лечения содержание L-аргинина увеличивалось на 33,8%, а активность НАДФ·Н-диафоразы – на 35,7%.

В группе животных, леченных омепразолом, амоксициллином и фуразолидоном, содержание L-аргинина увеличивалось на 26,7%, а активность НАДФ·Н-диафоразы снижалась на 43,2%.

Таблица 5.4

Влияние схем терапии второй линии на содержание L-аргинина и на активность НАДФ·Н-диафоразы в слизистой ткани желудка

Группа животных	L-аргинин, нмоль/мг белка	p	НАДФ·Н- диафораза, нмоль/мин/мг белка	p
Интактная	19,55±0,681		8,40±0,63	
ЭЯ+Н ₂ O	9,26±0,55		4,56±0,28	
ЭЯ+О+Д+А+Т	20,34±0,968	<0,001	9,11±0,55	<0,001
ЭЯ+О+Д+Т+М	12,46±0,60	<0,01	3,13±0,17	<0,01
ЭЯ+О+А+Т	12,39±0,856	<0,02	6,19±0,29	<0,05
ЭЯ+О+А+Ф	11,74±0,60	<0,05	2,64±0,19	<0,002

Примечание. p – достоверно по сравнению с животными без лечения.

Наши результаты свидетельствуют о том, что при применении омепразола в системе NO-образования образуется некоторый дисбаланс, который сопровождается увеличением субстрата NO и снижением активности основного фермента NO-образования НАДФ·Н-диафоразы. В

конечном итоге количество образующегося NO не меняется, оставаясь низким. Вероятно, омепразол влияет на тканевую гипоксию другими механизмами, что подтверждается достоверным снижением уровня молочной кислоты.

Как отмечают некоторые авторы, омепразол снижает интенсивность системного и тканевого метаболизма оксида азота у больных хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью, что проявляется уменьшением экскреции нитритов с мочой, снижением активности оксидазного и редуктазного доменов нейтральной синтазы оксида азота (НАДФ·Н-диафораза), процента индуцируемой синтазы оксида азота в общей структуре распределения активности изоформ в подслизистом слое желудка [29,54,136]. Об ингибирующем эффекте омепразола на активность фермента NO синтазы сообщают и другие авторы [167].

Необходимо отметить, что при применении де-нола не только улучшается синтез NO, но и значительно увеличивается содержание субстрата L-аргинина. Де-нол отличается универсальностью механизма цитопротекции. Так, он повышает синтез простагландинов, оказывает антиоксидантное действие, снижает содержание провоспалительных цитокинов и активность пепсина, частично связывает желчные кислоты, связывается с белками в зоне воспаления и некроза, повышает синтез слизи и гидрокарбонатов, улучшает микроциркуляцию в слизистой оболочке, увеличивает содержание эпидермального фактора роста и ингибирует адгезию бактерий [5,27,49,85,147]. S.J. Konturek и соавт. [142] при сравнительном изучении цитопротективных свойств маалокса, сукральфата и де-нола установили, что маалокс и сукральфат не влияют на систему NO-образования, а де-нол стимулирует синтез окиси азота, улучшает микроциркуляцию в слизистой и, таким образом, стимулирует синтез слизистого барьера.

В литературе мы не нашли сведений о процессах NO-образования при монотерапии язвенной болезни метронидазолом и фуразолидоном, что позволяет логично предположить о невозможности проведения таких исследований в силу этических соображений.

А.С. Абасова [1] и Э.М. Эседов [82], изучив содержание оксида азота в желудочном соке при применении различных схем эрадикационной терапии у больных с язвенной болезнью, отметили, что в плане коррекции синтеза NO лучшей комбинацией является тройная терапия омепразолом,

кларитромицином и амоксициллином, а при применении тройной терапии омепразолом кларитромицином и метронидазолом содержание продуктов NO в желудочном соке снижается. Авторы утверждают, что схемы, содержащие омепразол и метронидазол, подавляют синтез NO. Эти данные были подтверждены нашими исследованиями при применении квадритерапии, содержащий омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазол.

В группах животных, леченных амоксициллином и тетрациклином, содержание продуктов NO, молочной кислоты, L-аргинина и активность НАДФ·Н-диафоразы в слизистой желудка практически не менялось. Наши результаты косвенно подтверждают данные S. Bansal и соавт. [96], которые изучали влияние амоксициллина на показатели системы NO-образования на модели экспериментальной пневмонии у мышей. Авторы утверждают, что показатели NO и иммунной защиты не меняются.

B.S. Sheu и соавт. [174.] в эксперименте изучали влияние тетрациклина и стрептомицина на показатели ПОЛ и NO-образования на поджелудочной железе в эксперименте у животных. Они показали, что тетрациклин незначительно увеличивает образование свободных радикалов, не влияя на показатели системы NO. Стрептомицин не влияет на ПОЛ и при этом увеличивает NO-образование.

При лечении квадритерапией с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом и тройной терапией с омепразолом, амоксициллином, фуразолидоном содержание продуктов NO в слизистой ткани не менялось, хотя содержание L-аргинина достоверно увеличивалось. Отмечалось достоверное увеличение содержания молочной кислоты и снижение активности НАДФ·Н-диафоразы. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что при комбинированном применении омепразола с де-нолом, амоксициллином, тетрациклином, а также омепразола с амоксициллином, тетрациклином ингибирующий фармакодинамический эффект омепразола на ключевые механизмы NO-образования не проявляется. А в комбинациях омепразола с метронидазолом (омепразол+де-нол+тетрациклин+метронидазол) и омепразола с фуразолидоном (омепразол+амоксициллин+фуразолидон) ингибирующие эффекты омепразола, метронидазола и фуразолидона проявляются в виде фармакодинамического синергизма.

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ И СХЕМ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА СКОРОСТЬ ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ В СЛИЗИСТОЙ ТКАНИ ЖЕЛУДКА

Установлено, что перекисное окисление мембранных фосфолипидов играет важную роль в жизнедеятельности организма. С одной стороны, она принимает участие в поддержании нормальной физиологической активности клеток, а с другой, она может приводить к повреждению мембран, что выражается в нарушении белково-липидных и липидно-липидных взаимодействий, ингибированию активности ферментов, изменению избирательной проницаемости мембран для липидов [19,23,42,86,102].

Известно, что накопление продуктов перекисного окисления липидов в мембранах эндоплазматического ретикулума сопровождается общим снижением активности микросомальной ферментной системы и деградацией терминального компонента этой схемы цитохрома Р-450 [8,66]. Реакции свободнорадикального окисления липидов в клетке находятся под контролем различных регуляторных систем. Многостадийность ПОЛ позволяет осуществить его регуляцию в клетке. Это многоступенчатость процессов регулируется с помощью различных систем ферментной и неферментной природы. Конечно, значительная роль при дезактивации кислородных радикалов принадлежит антиоксидантным ферментам [21,51]. На сегодняшний день имеется достаточно сведений, подтверждающих особую роль интенсификации ПОЛ липидов в механизмах язвообразования [83,111].

Как показали исследования, при экспериментальной язве процессы ПОЛ значительно интенсифицируются (табл. 6.1). Наблюдается уменьшение скорости ПОЛ, которое сопровождается накоплением конечного продукта ПОЛ МДА. Так, у животных с экспериментальной язвой содержание МДА возрастало на 92,5%, скорость спонтанного ПОЛ не менялась, НАДФ·Н-зависимого увеличивалась на 121,8%, а аскорбатзависимого – на 116,9% по сравнению с интактными животными. В группе без лечения содержание продуктов и скорость ПОЛ оставались почти такими же.

Омепразол оказывал на состояние ПОЛ отрицательное влияние. У животных этой группы содержание МДА увеличивалось на 49,5%, наблюдалось ускорение в основном НАДФ·Н-зависимого и

аскорбатзависимого ПОЛ. В частности скорость НАДФ·Н-зависимого ПОЛ увеличивалась на 34,5%, а аскорбатзависимого – на 42,1%.

Таблица 6.1.1

Влияние препаратов на содержание продуктов и скорости перекисного окисления липидов в слизистой ткани желудка

Группа животных	Продукты и скорость ПОЛ			
	МДА, нмоль/мин/мг	спонтанно е, нмоль/мин·мг	НАДФ·Н-зависимое, нмоль/мин·мг	аскорбатзависимое, нмоль/мин·мг
Интактная	1,74±0,06	0,050±0,003	0,64±0,02	0,52±0,04
ЭЯ	3,35±0,15*	0,055±0,003	1,42±0,10*	1,18±0,10*
ЭЯ+Н ₂ О	3,12±0,12*	0,058±0,004	1,36±0,06*	1,21±0,08*
ЭЯ+омепразол	4,66±0,08* @	0,061±0,002	1,83±0,09* @	1,72±0,06* @
ЭЯ+де-нол	2,30±0,11* @	0,053±0,003	0,80±0,04@	0,71±0,03@
ЭЯ+метронидазол	4,12±0,13* @	0,049±0,004	1,96±0,08* @	1,80±0,08* @
ЭЯ+тетрациклин	2,95±0,07*	0,060±0,003	1,48±0,07*	1,30±0,06*
ЭЯ+фуразолидон	5,14±0,12* @	0,057±0,003	1,92±0,06* @	1,88±0,05* @
ЭЯ+амоксциллин	3,48±0,10*	0,062±0,004	1,50±0,09*	1,34±0,07*

Примечание. $p < 0,05$: * – по сравнению с интактными животными, @ – по сравнению с животными без лечения.

Де-нол оказывал положительное действие на процессы ПОЛ. У животных этой группы содержание МДА достоверно снижалось на 26,3%, скорость НАДФ·Н-зависимого ПОЛ – на 41,2%, аскорбатзависимого – на 41,4%.

Как видно из таблицы, антибактериальные препараты оказывают на показатели ПОЛ разнонаправленное действие, в частности метронидазол и фуразолидон влияют отрицательно.

В группе с метронидазолом содержание МДА возрастало на 32,0%, что сопровождалось усилением скорости ПОЛ. Скорость НАДФ·Н-зависимого ПОЛ увеличивалась на 41,1%, а аскорбатзависимого – на 48,7% по сравнению с животными без лечения.

По некоторым показателям ПОЛ фуразолидон превосходил метронидазол. В группе животных, леченных фуразолидоном, содержание МДА увеличивалось на 64,7%, а скорость НАДФ·Н-зависимого ПОЛ – на 41,1%, аскорбатзависимого – на 55,3%.

Установлена инертность тетрациклина и амоксициллина на процессы пероксидации липидов в слизистой желудка. В группе с тетрациклином активность МДА снижалась на 5,5%, скорость НАДФ·Н-зависимого ПОЛ увеличивалась на 8,8%, а аскорбатзависимого – на 7,4% ($p > 0,05$). Почти аналогичные недостоверные данные наблюдались и при лечении амоксициллином. В этой группе содержание МДА увеличивалось на 11,5%, скорость НАДФ·Н-зависимого и аскорбатзависимого ПОЛ – соответственно на 10,2 и 10,7%.

В таблице 6.2. приведены данные о влиянии стандартных схем терапии второй линии на содержание продуктов и скорость ПОЛ в слизистой ткани желудка.

Как видно из таблицы, при комбинированном применении препаратов их фармакодинамический эффект на процессы ПОЛ несколько меняется. При квадритерапии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином наблюдался антиоксидантный эффект комбинированного лечения. В этой группе содержание МДА достоверно снижалось на 36,6%, скорость НАДФ·Н-зависимого ПОЛ – на 49,3%, аскорбатзависимого – на 48,0%.

При лечении животных квадритерапией с омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метронидазолом наблюдались в основном проявления прооксидантного эффекта омепразола и метронидазола. В этой группе

содержание МДА увеличивалось на 34,6%, а скорость НАДФ·Н- и аскорбатзависимого ПОЛ – соответственно на 42,6 и 53,7%.

Антагонистические эффекты на процессы ПОЛ в слизистой желудка наблюдали и при применении стандартных схем тройной терапии.

Таблица 6.2.1

Влияние стандартных схем терапии второй линии на содержание продуктов и скорости перекисного окисления липидов в слизистой ткани желудка

Группа животных	Продукты и скорость ПОЛ			
	МДА, нмоль/мин/мг	спонтанное, нмоль/мин·мг	НАДФ·Н-зависимое, нмоль/мин·мг	аскорбатзависимое, нмоль/мин·мг
Интактная	1,74±0,06	0,050±0,003	0,64±0,02	0,52±0,04
ЭЯ+Н ₂ О	3,12±0,12	0,058±0,004	1,36±0,06	1,21±0,08
ЭЯ+О+Д+А+Т	1,98±0,08*	0,063±0,004	0,69±0,03*	0,63±0,04*
ЭЯ+О+Д+Т+М	4,20±0,08*	0,055±0,003	1,94±0,06*	1,86±0,05*
ЭЯ+О+А+Т	2,25±0,09*	0,060±0,003	0,99±0,05*	0,95±0,04*
ЭЯ+О+А+Ф	3,92±0,06*	0,065±0,005	1,78±0,05*	1,72±0,04*

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с животными без лечения.

Тройная терапия с омепразолом, амоксициллином, тетрациклином оказывала антиоксидантный эффект, при этом прооксидантный эффект омепразола не проявлялся. У животных этой группы содержание МДА достоверно снижалось на 27,9%, скорость НАДФ·Н-зависимого ПОЛ – на 27,3%, а аскорбатзависимого – на 21,5% от показателя группы без лечения.

При лечении животных тройной терапией с омепразолом, амоксициллином, фуразолидоном отмечался прооксидантный эффект этой схемы, при этом содержание МДА в слизистой желудка

увеличивалось на 25,6%, а скорость НАДФ·Н- и аскорбатзависимого ПОЛ – соответственно на 30,8 и 42,1%.

Проведенные исследования показали, что омепразол оказывает на состояние ПОЛ прооксидантный эффект. Так, скорость НАДФ·Н-зависимого ПОЛ увеличивается на 34,5%, аскорбатзависимого – на 42,1%. Почти такой же эффект наблюдается и при применении метронидазола и фуразолидона. Де-нол оказывал антиоксидантный эффект. В этой группе содержание МДА снижалось на 26,3%, а скорость НЗП и АЗП – на 41,2 и 41,4%. Полученные в группах с тетрациклином и амоксициллином результаты были недостоверными по сравнению с таковыми в группе без лечения.

В.Р. Мурадова [43] при изучении состояния ПОЛ у больных с язвенной болезнью установила, что омепразол подавляет активность ферментов антиоксидантной системы слизистой оболочки желудка, что сопровождается увеличением продуктов ПОЛ. При комбинированном применении омепразола с антихеликобактериальными препаратами ПОЛ и общая антиоксидантная активность нормализуются.

О.С. Гришкина [12] утверждает, что при лечении НПВС-гастропатий омепразолом нарушенные процессы ПОЛ усугубляются. Автор рекомендует для коррекции этих изменений совместное применение омепразола с мексидолом, который обладает антиоксидантным эффектом.

М.Х. Паттахова и соавт. [47] считают, что ингибирующий эффект омепразола на ферментную систему МОС в слизистой ткани желудка обусловлено прооксидантным эффектом препарата.

Среди используемых нами препаратов терапии второй линии эффективным антиоксидантом оказался только де-нол. В литературе антиоксидантного эффекта этого препарата объясняют по-разному. Наиболее убедительными можно считать работы, авторы которых связывают антиоксидантный эффект препарата с его влиянием на синтез простагландинов, микроциркуляцию и систему NO-образования [81,95].

Что касается взаимосвязи системы NO-образования с ПОЛ, то необходимо отметить, что система NO-образования является одним из звеньев порочного круга. Известно разрушающее действие активных радикалов при интенсификации ПОЛ на NO. При этом супероксиды разрушают NO с образованием нитрата, поэтому супероксиддисмутаза

защищает NO от разрушения этим анионом. В то же время недостаточное образование NO является основной причиной гипоксии с последующим образованием активных радикалов и подавлением активности ферментов АОС [91,114].

В наших исследованиях установлен выраженный прооксидантный эффект метронидазола и фуразолидона. Эти результаты согласуются с данными П.Г. Старожук и соавт. [60], которые на гемолизированных эритроцитах *in vitro* изучали влияние метронидазола и фуразолидона на активность ферментов антиоксидантной защиты. Установлено, что эти препараты оказывают ингибирующее действие на активность ферментов АОС, что негативно отражается на устранении образования реактивных кислородных радикалов. Х. Jin и соавт. [132] изучали влияние фуразолидона на показатели перекисного окисления у людей с гемангиомой печени. Авторы установили, что препарат обладает выраженным прооксидантным эффектом, который сопровождается значительным снижением активности каталазы и супероксиддисмутазы.

О влиянии метронидазола на ПОЛ имеются и противоречивые данные. М.А. Pelliser и соавт. [166] наблюдали антиоксидантный эффект метронидазола на слизистую толстой кишки при ее химическом повреждении у крыс.

Нами установлено, что амоксициллин и тетрациклин не влияют на процессы ПОЛ.

Е.В. Журавель [17] при изучении влияния тетрациклина на состояние ПОЛ печени показал, что в терапевтической дозе препарат не влияет на концентрацию МДА, а в высокой дозе (0,5 г/кг) увеличивает содержание МДА в печени в 2 раза.

При комбинированном применении препаратов их фармакодинамический эффект на процессы ПОЛ несколько меняется. Квадритерапия с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином оказывает антиоксидантный эффект. В этой группе содержание МДА достоверно снижалось на 36,6%, скорость НЗП снижалась на 49,3%, а АЗП – на 48,0%.

При лечении животных квадритерапией с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом в основном проявлялся прооксидантный эффект омепразола и метронидазола. В этой группе

содержание МДА увеличивалось на 34,6%, а скорость НЗП и АЗП – соответственно на 42,6 и на 53,7%.

Сопоставимый прооксидантный эффект наблюдался при тройной терапии с омепразолом, амоксициллином, фуразолидоном. Содержание МДА и скорость НЗП и АЗП в этой группе увеличивалось достоверно по сравнению с группой без лечения.

При тройной терапии, состоящий из омепразола, амоксициллина, тетрациклина, прооксидантный эффект омепразола не проявлялся, такая комбинация оказывала антиоксидантный эффект.

Как утверждают некоторые авторы, схемы тройной терапии, содержащие омепразол и метронидазол, значительно ингибируют ПОЛ, что негативно отражается на других патогенетических механизмах ульцерогенеза [69]. Это подтверждают и наши исследования. При применении квадритерапии из омепразола, де-нола, амоксициллина, тетрациклина наблюдался антиоксидантный, а при применении схемы из омепразола, де-нола, тетрациклина, метронидазола – прооксидантный эффект. Прооксидантный эффект отмечался при применении схемы из омепразола, де-нола, тетрациклина, метронидазола что, скорее всего, обусловлено ингибирующим эффектом омепразола и метронидазола.

ГЛАВА 7. ОСОБЕННОСТИ ЗАЩИТНОГО БАРЬЕРА И РЕГЕНЕРАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ В СЛИЗИСТОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ АССОЦИАЦИИ. ВЛИЯНИЕ СХЕМ КВАДРИТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Проведенные нами экспериментальные исследования продемонстрировали фармакодинамические эффекты препаратов и схем терапии второй линии на взаимоотношение агрессивно-протективных факторов в слизистой ткани желудка. Необходимо отметить, что некоторые стороны патогенеза и влияние этиопатогенетической терапии в экспериментальных исследованиях изучить невозможно. Также нельзя выяснить особенности взаимодействия агрессивно-протективных факторов при наличии хеликобактерной ассоциации и без нее. Не представляется возможным изучение динамики клинических симптомов при применении различных схем антихеликобактерной терапии и монотерапии при отсутствии хеликобактерной ассоциации. В клинических исследованиях особый интерес представляет оценка клинико-лабораторных показателей при эрадикации *H. pylori* или при монотерапии ингибиторами протонной помпы при отсутствии *H. pylori*.

Для выяснения особенностей повреждения слизистого барьера и нарушения регенераторных процессов нами изучено содержание НСГ и его фракций, а также оксипролина и его фракций у больных с ассоциацией *H. pylori* и без нее, а также эти показатели в зависимости от тяжести болезни.

Как известно, слизистый гель, выстилающий всю поверхность, постоянно обновляется. Отработанный водонерастворимый гель постоянно обнаруживается в виде белых хлопьев в желудочном соке. Количество этих хлопьев зависит от упругости, вязкости и толщины покровного слизистого геля. При снижении реологических свойств геля из-за вымывающего эффекта желудочного сока и механического воздействия пищи количество хлопьев в желудочном соке увеличивается [21]. Поэтому количественное измерение нерастворимого слизистого геля в желудочном соке дает ценную информацию о состоянии и функции слизистого барьера. Суспензия слизистого геля, приготовленная из расчета 30-50 мг/мл, служит прототипной моделью

слизистого барьера и является идеальной для изучения как химического состава, так и реологических свойств желудочной слизи [97].

Установлено, что репарация язвенного дефекта происходит путем рубцевания. Основным элементом рубцовой ткани является коллаген, имеющий в своем составе аминокислоту оксипролин. Содержание последнего в биологических жидкостях адекватно отражают процесс коллагенообразования [3,37,44]. Оксипролин может находиться в виде двух фракций: свободной и белковосвязанной. Свободный оксипролин, образующийся в результате распада молекул «незрелого» растворимого коллагена, отличается высокой лабильностью. Содержание белковосвязанного оксипролина отражает процесс формирования «зрелого» коллагена. Поэтому концентрация белковосвязанного оксипролина и содержание общего белка являются прямым отражением процессов регенерации в пораженном органе [13,93].

Многие вопросы в этиопатогенетической роли хеликобактерной инфекции в механизмах язвообразования остаются не изученными. Свидетельством является то, что *H. pylori* при наличии язвенного дефекта обнаруживается не во всех случаях. В то же время язвенное повреждение при наличии хеликобактерной инфекции может отсутствовать. Эти ситуации позволяют предположить, что имеются особые механизмы повреждения защитных механизмов, которые служат пусковым фактором в язвообразовании.

Кроме того, немаловажный интерес представляет изучение эффективности стандартных схем терапии второй линии на взаимоотношения агрессивно-протективных факторов при хеликобактерной ассоциации и эффекты монотерапии ингибиторами протонной помпы при отсутствии хеликобактерной инфекции.

Изучение вышеизложенных обстоятельств у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при ассоциации хеликобактерной инфекции и без него, а также изучение эффективности проводимой соответствующей терапии явились, основной целью наших клинических исследований.

Как известно, слизистый барьер гастродуоденальной зоны и состояние регенераторных процессов играет основную роль в механизмах цитозащиты. Слизистый барьер является основным местом обитания *H. pylori*. В свою очередь это может привести к нарушению

целостности барьера эпителиального слоя, что непременно вызовет нарушение регенераторных процессов. Поэтому изучение состояния этих защитных механизмов при наличии *H. pylori* и без него у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки имеет немаловажное значение в понимании патогенетических механизмов образования язвы.

В таблице 7.1 представлены результаты изучения содержания НСГ и фракций оксипролина в базальной порции желудочного сока у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с ассоциацией *H. pylori* и без него.

Таблица 7.1.1.

Содержание нерастворимого слизистого геля и фракций оксипролина в желудочном соке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от ассоциации *H. pylori*

Группа больных	Число обследованных	Нерастворимый слизистый гель, мг/мл	Фракция оксипролина, мкмоль/мл	
			свободный	связанный
Контроль	7	28,57±1,67	24,56±1,03	11,34±0,84
ЯБДПК с Нр+	72	60,99±1,15*	40,43±0,57*	6,06±0,15*
ЯБДПК с Нр-	26	41,12±1,14*	32,95±0,80*	9,14±0,31*

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с данными контрольной группы.

Как видно из таблицы, у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с *H. pylori* происходят более выраженные изменения изучаемых параметров. В частности содержание НСГ в желудочном соке по сравнению с контролем увеличивается на 113,3%. Содержание свободной порции оксипролина возрастает на 64,7%, а связанная фракция снижается на 46,5%.

У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки без ассоциации с *H. pylori* эти изменения были менее выраженными. В

желудочном соке содержание НСГ увеличивалось на 43,8%, свободной фракции оксипролина – на 34,2%, а уровень связанного оксипролина уменьшался лишь на 19,4%.

Полученные данные позволяют утверждать, что при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с *H. pylori* происходит более выраженные нарушения слизистого барьера и процессов регенерации.

Необходимо отметить, что содержание НСГ в желудочном соке зависит от его упругости и вязкости. При снижении этих показателей из-за вымывающего эффекта соляной кислоты и пепсина в желудочном соке увеличивается содержание НСГ. Как известно, упругость и вязкость НСГ обеспечивает его углеводные компоненты, такие как сиаловая кислота и фукоза. Поэтому изучение углеводных и белковых фракций НСГ желудочного сока представляет особый интерес.

В таблице 7.2 представлены результаты изучения фракций НСГ у больных с ЯБДПК при хеликобактерной ассоциации и без нее. Как видно из таблицы, у больных с хеликобактерной ассоциацией содержание фукозы снижалось на 53,3%, а сиаловых кислот и белка практически не отличалось от контрольных значений.

В группе больных без *H. pylori* наблюдалось почти равномерное снижение всех фракций НСГ. Содержание сиаловых кислот уменьшалось на 39,1%, фукозы – на 39,9%, белка – на 39,5%.

Таблица 7.2

Особенности изменения фракций нерастворимого слизистого геля у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от ассоциации *H. pylori*

Группа больных	Число обследованных	Сиаловые кислоты, мкг/мл	Фукоза, мг/мл	Общий белок, мг/мл
Контроль	7	5,64±0,32	6,52±0,21	18,40±1,06
ЯБДПК с <i>H.p+</i>	72	5,81±0,13	3,05±0,06*	17,18±0,23
ЯБДПК с <i>H.p-</i>	26	3,44±0,13*	3,92±0,13*	11,15±0,34*

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с данными контрольной группы.

Как известно, тяжесть болезни определяет частота рецидивирования. В таблице 7.3 представлены результаты изучения содержания НСГ в желудочном соке у больных с ЯБДПК, ассоциированной и неассоциированной с хеликобактерной инфекцией, в зависимости от тяжести. Как видно из таблицы, у больных с хеликобактерной ассоциацией имеется четкая зависимость снижения содержания НСГ в желудочном соке от тяжести болезни. У больных с легкой степенью тяжести содержание НСГ по сравнению с контролем увеличивалось на 72,2%, со средней степенью – на 118,7%, с тяжелой – на 168,1%.

Таблица 7.3

Содержание нерастворимого слизистого геля в желудочном соке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ассоциированной и неассоциированной хеликобактерной инфекцией в зависимости от тяжести болезни.

Группа больных	Число обследованных	НСГ, мг/мл
Контроль	7	28,57±1,67
ЯБДПК с Нр+	72	
- легкая степень	19	49,21±0,84*
- средняя степень	43	62,56±0,75*
- тяжелая степень	10	76,60±2,07*
ЯБДПК с Нр -	26	
- легкая степень	16	41,75±1,39*
- средняя степень	10	40,10±2,03*

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с данными контрольной группы.

У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки без хеликобактерной ассоциации такой закономерности не наблюдалось. У больных с легкой степенью тяжести содержание НСГ в желудочном соке возрастало на 46,1%, со средней степенью – на 40,3%. Особых различий в изменении содержания НСГ у больных этих групп не зарегистрировано.

Следует отметить, что из 72 больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки Нр+ у 43 (59,7%) отмечалась средняя степень, у 19 (26,4%) – легкая, у 13,9% – тяжелая степень заболевания.

Среди больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки Нр- у 16 (61,5%) была легкая степень тяжести, у 10 (38,5%) – средняя степень. Больных с тяжелой степенью тяжести в этой группе не было.

Данные о содержании фракций НСГ у больных с ЯБДПК с ассоциацией и без ассоциации с *H. pylori* в зависимости от степени тяжести болезни представлены в таблицах 7.4 и 7.5.

Как видно из таблицы 7.4, у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с хеликобактерной ассоциацией уровень фукозы в НСГ зависит от тяжести болезни. У больных с легкой степенью тяжести этот показатель снижался на 43,1%, со средней степенью – на 54,6%, т.е. достоверно по сравнению с данными больных с легкой степенью ($p < 0,001$).

Таблица 7.4

Содержание фракций НСГ в желудочном соке у больных с хеликобактер-ассоциированной язвенной болезнью в зависимости от тяжести болезни

Группа больных	Число обследованных	Сиаловые кислоты, мкг/мл	Фукоза, мг/мл	Общий белок, мг/мл
Контроль	7	5,64±0,32	6,52±0,21	18,40±1,06
ЯБДПК с Нр+ легкая степень	19	5,83±0,27	3,71±0,06*	17,31±0,42
ЯБДПК с Нр+ средняя степень	43	5,94±0,17	2,96±0,04*	17,17±0,30
ЯБДПК с Нр+ тяжелая степень	10	5,23±0,20	2,21±0,04*	17,00±1,08

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с данными контрольной группы.

Таблица 7.5

**Содержание фракций нерастворимого слизистого геля в
желудочном соке у больных язвенной болезнью
двенадцатиперстной кишки без хеликобактерной ассоциации в
зависимости от тяжести болезни**

Группа больных	Число обследованных	Сиаловые кислоты, мкг/мл	Фукоза, мг/мл	Общий белок, мг/мл
Контроль	7	5,64±0,32	6,52±0,21	18,40±1,06
ЯБДПК с Нр- легкая степень	16	3,50±0,18*	3,92±0,20*	11,22±0,45*
ЯБДПК с Нр- средняя степень	10	3,35±0,16*	3,92±0,09*	11,04±0,56*

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с данными контрольной группы.

У больных с тяжелой степенью содержание фукозы уменьшалось на 62,1%, то есть было достоверно ниже, чем у больных со средней степенью тяжести. Независимо от степени тяжести содержание сиаловых кислот и общего белка у всех больных недостоверно отличалось от контроля ($p > 0,05$).

Что касается фракций НСГ у больных с ЯБДПК без ассоциации с *H. pylori* с различной степенью тяжести, то снижается содержание всех фракций НСГ, причем эти изменения не зависят от тяжести болезни (табл. 7.5). У больных с легкой степенью тяжести содержание сиаловых кислот уменьшалось на 38,0%, фукозы – на 39,9%, общего белка – на 39,1%. Такая же динамика зарегистрирована и у больных со средней степенью тяжести.

Особенности изменения содержания фракций НСГ в желудочном соке у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с хеликобактерной ассоциацией и без нее различной степени тяжести показаны на рисунке 7.1.

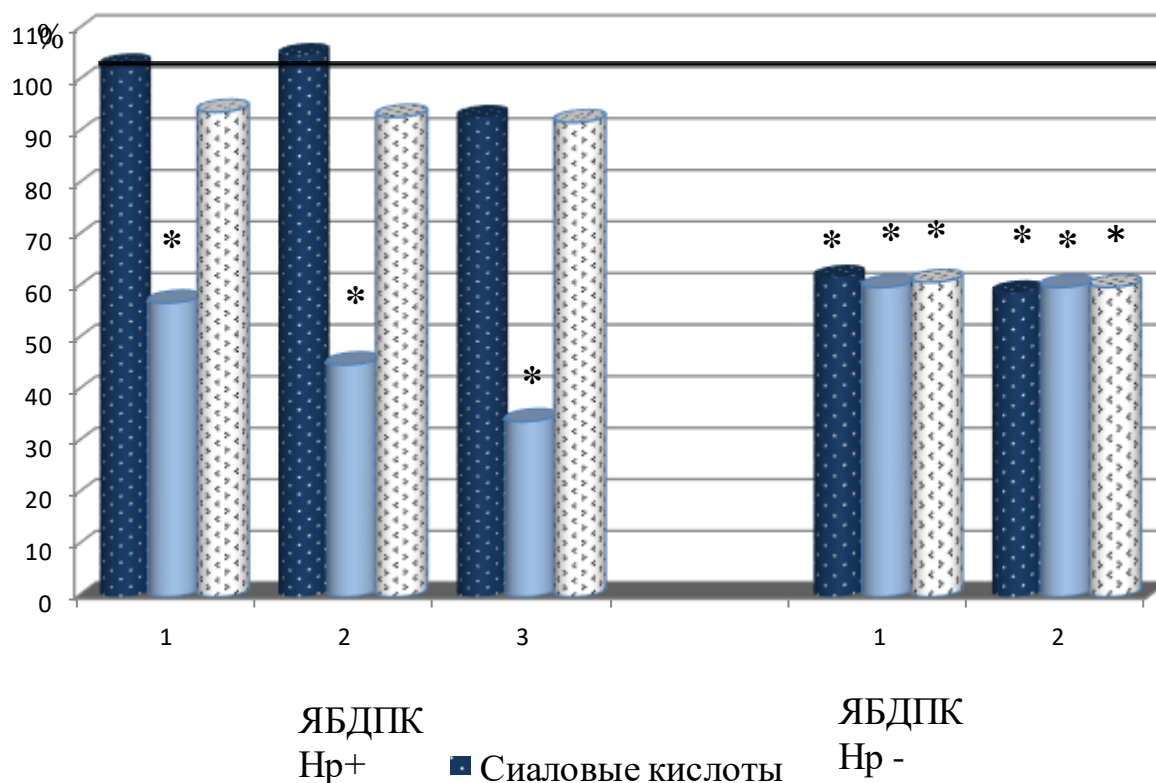


Рис. 7.1. Содержание фракций нерастворимого слизистого геля в желудочном соке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от хеликобактерной ассоциации при различных степенях тяжести болезни

Примечание. 1 – легкая степень, 2 – средняя степень, 3 – тяжелая степень.

* $p < 0,05$ – по сравнению с данными контрольной группы

Для нас особый интерес представляло изучение состояния регенерации – коллагенообразования у больных с ЯБДПК в зависимости от ассоциации с *H. pylori* различной степени тяжести.

В таблице 7.6 представлены результаты изучения содержания фракций оксипролина в желудочном соке у хеликобактер-ассоциированных больных с различной степенью тяжести заболевания. Так, содержание основной фракции – связанного оксипролина, необходимого для синтеза зрелого коллагена, снижалось в зависимости от степени тяжести, тогда как содержание свободного оксипролина оставалось достоверно высоким.

Таблица 7.6

Содержание фракций оксипролина в желудочном соке у больных с хеликобактер-ассоциированной язвенной болезнью в зависимости от степени тяжести

Группа больных	Число обследованных	Фракция оксипролина, мкмоль/мл	
		свободный	связанный
Контроль	7	24,56±1,03	11,34±0,84
ЯБДПК с Нр+ легкая степень	19	42,94±0,73*	7,42±0,19*
ЯБДПК с Нр+ средняя степень	43	39,83±0,73*	5,93±0,10*
ЯБДПК с Нр+ тяжелая степень	10	38,22±1,43*	4,06±0,12*

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с данными контрольной группы.

У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с хеликобактерной ассоциацией легкой степени тяжести содержание свободного оксипролина увеличилось на 74,8%, а связанного – снизилось на 34,6%. У больных со средней степенью тяжести содержание свободного оксипролина возрастало на 62,2%, а связанного – на 47,7%. У пациентов этой группы содержание свободного и связанного оксипролина были достоверно ниже, чем у больных с легкой степенью тяжести. У больных с тяжелой степенью уровень свободного оксипролина увеличивался на 55,6%, а связанного снижался на 64,2%. В этой группе содержание связанного оксипролина было достоверно ниже, чем у больных со средней степенью тяжести. Можно сделать вывод, что у больных с ЯБДПК с хеликобактерной ассоциацией регенераторные процессы в слизистой оболочке снижались пропорционально степени тяжести болезни.

Данные о содержании фракций оксипролина в желудочном соке у больных с ЯБДПК без Н. pylori различной степени тяжести представлены в таблице 7.7. Как видно из таблицы, снижение процессов синтеза

зрелого коллагена у больных без *H. pylori* не зависит от степени тяжести болезни. У больных с легкой степенью тяжести содержание свободного оксипролина по сравнению с контролем увеличивалось на 3,1%, а связанного снижалось на 19,3%. Однако содержание фракций оксипролина у больных этой группы изменялось не так значительно, как у пациентов с хеликобактерной ассоциацией.

У больных со средней степенью тяжести наблюдались аналогичные изменения.

Таблица 7.7

Содержание фракций оксипролина в желудочном соке у больных язвенной болезнью без ассоциации *H. pylori* в зависимости от тяжести болезни

Группа больных	Число обследованных	Фракция оксипролина, мкмоль/мл	
		свободный	связанный
Контроль	7	24,56±1,03 -	11,34±0,84 -
ЯБДПК с Нр-легкая степень	16	33,43±1,00*	9,15±0,42*
ЯБДПК с Нр-средняя степень	10	32,19±1,31*	9,13±0,46*

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с данными контрольной группы.

Таким образом, у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с хеликобактерной ассоциацией нарушение защитных механизмов сопровождается снижением синтеза слизистого барьера и нарушением регенераторных процессов. Повреждения слизистого барьера характеризуется значительным снижением содержания основной фракции гликопротеинов – фукозы, а регенераторных процессов – дефицитом связанного оксипролина. Недостаток фукозы и связанного оксипролина зависит от тяжести течения болезни. Определение содержания фукозы и связанного оксипролина в желудочном соке может служить диагностическим критерием оценки степени тяжести болезни у больных с

хеликобактерной инфекцией. У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки без ассоциации с *H. pylori* повреждение слизистого барьера и нарушение процессов регенерации характеризуются равномерным и менее значительным снижением содержания фракций НГП и оксипролина. У этих больных изменения изучаемых показателей не зависят от тяжести болезни.

В следующем разделе работы нами изучена динамика клинико-лабораторных показателей у больных с язвенной болезнью при применении двух схем квадритерапии и монотерапии с омепразолом. Больные были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 37 больных с ЯБДПК с хеликобактерной ассоциацией, которые получали квадритерапию с омепразолом, де-нолом, амоксициллином и тетрациклином. Во 2-ю группу вошли 35 больных с хеликобактерной ассоциацией, которые получали схему квадритерапии, включающую омепразол, де-нол, тетрациклин и метронидазол. 3-я группа состояла из 26 больных с ЯБДПК без ассоциации *H. pylori*, которым была назначена монотерапия с омепразолом. Все препараты больные принимали в рекомендуемых дозах.

У больных изучали динамику наиболее часто встречающихся симптомов болезни, таких как боль в эпигастральной области, изжога, в динамике определяли содержание нерастворимого слизистого геля и его углеводных и белковых компонентов в желудочном соке, изучали эрадикацию *H. pylori*, проводили ЭГДФС.

Данные о влиянии стандартных схем квадритерапии и монотерапии с омепразолом на динамику исчезновения болевого синдрома у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки представлены в таблице 7.8.

Таблица 7.8

Влияние стандартных схем квадритерапии и монотерапии омепразолом на динамику исчезновения болевого синдрома у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Группа больных	Число больных	Исчезновение субъективного ощущения боли в эпигастральной области, абс. (%)						
		день лечения						
		1	2	3	4	5	6	7

ЯБДПК с Нр+ омепразол+де- нол+ амоксициллин+ тетрациклин	37	4 (10,8)	20 (54)	9 (24,3)	2 (5,4)	1 (2,7)	1 (2,7)	-
ЯБДПК с Нр+ омепразол+де- нол+ тетрациклин+ метронидазол	35	3 (8,6)	21 (60)	8 (21,6)	1 (2,85)	1 2,85)	1 2,85)	-
ЯБДПК без Нр +омепразол	26	3 (11,5)	13 (50,0)	6 (23,0)	2 (7,7)	1 (3,84)	1 (3,84)	-

Как видно из таблицы, как при квадритерапии, так и при монотерапии омепразолом сроки исчезновения боли были почти одинаковыми. Так, из 37 больных, принимавших омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклин, и из 35 пациентов, получавших омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазол, соответственно 33 (89,2%) и 32 (91,4%) исчезновение боли в эпигастральной области отмечали в течение первых трех суток после начала лечения. Из 26 больных, леченных омепразолом, у 22 (48,6%) боли прекратились на третьи сутки. Во всех группах у большинства больных (соответственно у 54,0, 60,0 и 50,0%) боли прекратились на 2-е сутки. При этом у больных 1-й группы исчезновение боли в среднем приходилось на $2,43 \pm 0,17$ дня, 2-й – $2,40 \pm 0,17$, 3-й – $2,53 \pm 0,23$ дня ($p > 0,05$).

Результаты изучения влияния стандартных схем квадритерапии и монотерапии на динамику исчезновения изжоги у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки представлены в таблице 7.9.

В 1-й группе на изжогу жаловались 26 (70,3%) из 37 больных, во 2-й – 23 (65,7%) из 35, в 3-й группе – 16 (61,5%) из 26.

В 1-й группе в течение трехдневной терапии исчезновение изжоги отмечали 24 (92,3%) больных, во 2-й – 21 (91,3%), в 3-й – 14 (87,5%).

Таблица 7.9

**Влияние стандартных схем квадритерапии и монотерапии
омепразолом на динамику исчезновения изжоги у больных
язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки**

Группа больных	Число больных	Исчезновение изжоги, абс. (%)						
		день лечения						
		1	2	3	4	5	6	7
ЯБДПК с Нр+ омепразол+де- нол+ амоксициллин+ тетрациклин	26	7 (27)	14 (53,8)	3 (11,5)	1 (3,8)	1 (3,8)	-	-
ЯБДПК с Нр+ омепразол+де- нол+ тетрациклин+ метронидазол	23	4 (17,3)	13 (56,5)	4 (17,3)	1 (4,3)	1 (4,3)	-	-
ЯБДПК без Нр +омепразол	16	3 (18,7)	7 (43,7)	4 (25,0)	1 (6,25)	1 (6,25)	-	-

Во всех группах большинство больных (соответственно 53,8, 56,5 и 43,7%) отмечали исчезновение изжоги на вторые сутки лечения. В средних сроках исчезновения изжоги также не наблюдалось достоверных различий (рис. 7.6): в 1-й группе изжога у больных прекратилась в среднем на $2,04 \pm 0,18$ дня, во 2-й – на $2,22 \pm 0,19$ дня, в 3-й – на $2,37 \pm 1,08$ дня ($p > 0,05$).

Результаты изучения влияния стандартных схем quadri- и монотерапии на содержание нерастворимого слизистого геля в желудочном соке у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки представлены в таблице 7.10.

Таблица 7.10

**Влияние стандартных схем квадритерапии и монотерапии
омепразолом на содержание нерастворимого слизистого геля в
желудочном соке у больных язвенной болезнью
двенадцатиперстной кишки**

Группа больных	Число обследованных	Нерастворимый слизистый гель, мг/мл	
		до лечения	после лечения
Контроль	7	28,57±1,67	-
ЯБДПК с Нр+омепразол+де- нол+амоксициллин+ тетрациклин	37	62,32±1,61*	32,89±1,03* [@]
ЯБДПК с Нр+омепразол+де- нол+тетрациклин+ метронидазол	35	59,57±1,64*	47,42±1,21* [@]
ЯБДПК без Нр +омепразол	26	41,12±1,14*	50,08±1,27* [@]

Примечание. $p < 0,05$: * – по сравнению с данными контрольной группы,
[@] – по сравнению с данными до лечения.

Как видно из таблицы, при проведении квадритерапии у пациентов 1-й группы, леченных омепразол, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином, содержание НСГ в желудочном соке снизилось на 47,2%. Во 2-й группе у больных, получавших квадритерапию с омепразол, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом, содержание НСГ достоверно увеличилось лишь на 20,4%.

В группе больных с ЯБДПК без ассоциации с *H. pylori* омепразол при монотерапии оказывал на слизистый барьер желудка отрицательное влияние: содержание НСГ в желудочном соке достоверно уменьшилось на 21,8%.

Такие же особенности выявлены и при изучении фракций нерастворимого слизистого геля (табл. 7.11).

Таблица 7.11

**Влияние стандартных схем квадритерапии и монотерапии
омепразолом на содержание фракций нерастворимых
гликопротеинов в суспензии слизистого геля у больных язвенной
болезнью двенадцатиперстной кишки**

Группа больных	Чис ло боль ных	Сиаловые кислоты, мкг/мл		Фукоза, мг/мл		Общий белок, мг/мл	
		до лечени я	после лечен ия	до лече ния	после лечен ия	до лечен ия	после лечен ия
Контроль	7	5,64±0, 32	-	6,52± 0,23	-	18,40 ±1,06	-
ЯБДПК с Нр+ омепразол+де- нол+ амоксициллин + тетрациклин	37	6,18±0, 16	5,94± 0,15	2,96± 0,08*	5,83±0 ,15* [@]	17,37 ±0,33	18,48± 0,40
ЯБДПК с Нр+ омепразол+де- нол+ тетрациклин+ метронидазол	35	5,42±0, 19	6,16± 0,16	3,14± 0,09*	4,15±0 ,13* [@]	16,98 ±0,33	17,78± 0,35
ЯБДПК без Нр +омепразол	26	3,44±0, 12*	2,51± 0,07* [@]	3,92± 0,13*	2,98±0 ,08* [@]	11,15 ±0,34 *	11,33± 0,36*

Примечание. $p < 0,05$: * – по сравнению с данными контрольной группы,
[@] – по сравнению с данными до лечения.

У больных 1-й группы в ходе лечения содержание фукозы увеличилось на 96,9%, а уровень сиаловых кислот и общего белка оставался в пределах нормы. У пациентов 2-й группы содержание фукозы увеличилось не столь значительно, всего на 32,2%. Также недостоверно возросло содержание сиаловых кислот и общего белка.

У пациентов 3-й группы омепразол оказал на содержание фракций НСГ отрицательное влияние, возможно, в результате увеличения содержания НСГ. В этой группе содержание сиаловых кислот снизилось на 27,0%, а фукозы – на 24,0%, а уровень общего белка практически не изменился.

В таблице 7.12 представлены результаты изучения влияния различных стандартных схем квадритерапии и монотерапии на содержание фракций оксипролина в желудочном соке у больных с ЯБДПК.

Таблица 7.12

Влияние различных стандартных схем квадритерапии и монотерапии омепразолом на содержание фракций оксипролина в желудочном соке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Группа обследованных	Число обследованных	Фракция оксипролина, мкмоль/мл			
		свободный		связанный	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Контроль	7	24,56±1,03	-	11,34±0,84	-
ЯБДПК с Нр+ омепразол+де-нол+ амоксициллин+ тетрациклин	37	39,40±0,79*	28,52±0,51* [@]	5,74±0,17*	9,84±0,27* [@]
ЯБДПК с Нр+ омепразол+де-нол+ тетрациклин+ метронидазол	35	41,52±0,80*	38,65±0,82* [@]	6,41±0,22*	6,91±0,23*
ЯБДПК без Нр +омепразол	26	32,95±0,80*	27,36±0,55* [@]	9,1±0,31*	9,91±0,28*

Примечание. $p < 0,05$: * – по сравнению с данными контрольной группы, [@] – по сравнению с данными до лечения.

Как видно из таблицы, по стимулирующему эффекту на процессы регенерации наилучшей оказалась схема квадритерапии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином (1-я гр.). У больных этой группы в результате проводимой терапии содержание свободного оксипролина снизилось на 27,6%, а связанного увеличилось на 71,4%.

Квадритерапия с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом практически не влияла на процессы регенерации. У больных 2-й группы содержание свободного оксипролина снизилось всего на 7,0%, а связанного оксипролина недостоверно увеличилось на 7,8%. Такие же результаты наблюдались и при монотерапии омепразолом у пациентов 3-й группы.

Результаты изучения эрадикации *H.pylori* на 28-е сутки лечения приведены на рисунке 7.2. Из 37 больных 1-й группы, леченных омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином, эрадикация *H. pylori* отмечалась у 32 (86,5%), из 35 больных, получавших омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазол, эрадикация *H. pylori* достигнута у 30 (85,7%).

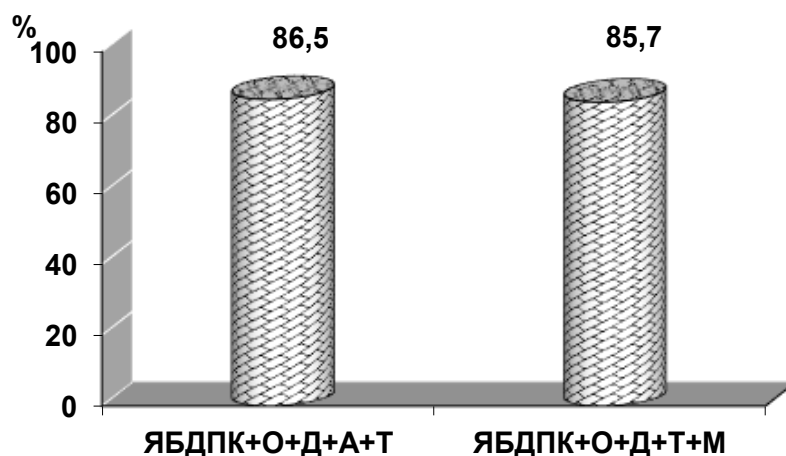


Рис. 7.2. Влияние стандартных схем квадритерапии на эрадикацию *H.pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Несмотря на почти одинаковую частоту эрадикации, при изучении частоты рубцевания получены несколько иные результаты. Так, из 37 пациентов 1-й группы в результате 4-недельной терапии полное рубцевание язвы имело место у 34 (91,9%) (рис. 7.2.6), фаза неполного рубцевания отмечалась у 3 (8,1%).

Во 2-й группе из 35 больных полное рубцевание язвы наступило у 28 (80,0%), неполное рубцевание наблюдалось у 7 (20,0%). Из 26 больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки без ассоциации с *H. pylori* при монотерапии омепразолом полное рубцевание язвы на 28-е сутки лечения достигнуто у 20 (76,9%), неполное рубцевание – у 6.

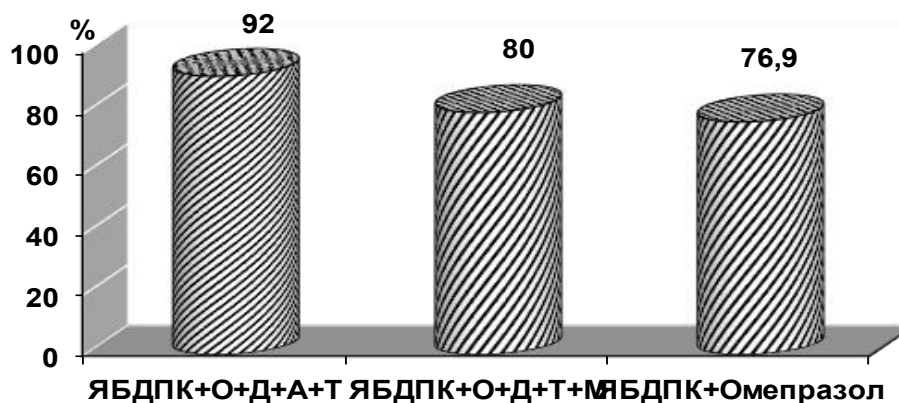


Рис. 7.3. Влияние стандартных схем квадритерапии и монотерапии с омепразолом на частоту рубцевания язвы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Проведенные нами исследования показали, что у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при наличии *H. pylori* в слизистом барьере и в процессах регенерации происходят более выраженные нарушения, чем у больных без хеликобактерной ассоциации. При наличии *H. pylori* содержание НСГ в желудочном соке увеличилось на 113,3%, при этом содержание свободной порции оксипролина возросло на 64,7%, а связанной фракции снизилось на 46,5%. У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки без ассоциации с *H. pylori* эти изменения были менее выраженными.

Необходимо отметить, что содержание НСГ в желудочном соке зависит от его упругости и вязкости. При снижении этих показателей из-за вымывающего эффекта соляной кислоты и пепсина в желудочном соке увеличивается содержание НСГ. Как известно, упругость и вязкость НСГ обеспечивает его углеводные компоненты, такие как сиаловая кислота и фукоза. Поэтому изучение углеводных и белковых фракций НСГ желудочного сока представляет особый интерес.

Установлено, что изменение соотношения фракций НСГ в группах больных с хеликобактерной ассоциацией и без нее имеют свои отличия.

У больных с хеликобактерной ассоциацией содержание фукозы уменьшилось на 53,3%, а уровень сиаловых кислот и белка практически не отличался от контрольного.

У больных без *H. pylori* наблюдалось почти равномерное снижение всех фракций НСГ: так, содержание сиаловых кислот снижалось на 39,1%, фукозы – на 39,9%, белка – на 39,5%.

Выявленные нами нарушения позволяют утверждать, что при хеликобактерной ассоциации у больных с язвенной болезнью нарушение слизистого барьера гастродуоденальной зоны характеризуется дефицитом основного углеводного компонента фукозы. Вероятно, это обусловлено несколькими механизмами. Возможно, фукоза как основной углеводный компонент является питательной средой для *H. pylori*. Другим механизмом может быть выработка фермента, направленная на расщепление фукозы. Это предположение согласуется с результатами исследований N. Sato и соавт. [171], которые при культивировании *H. pylori* в среде обнаружили фермент α -L-фукозидазу. Y.H. Lin и соавт. [151] предполагают, что *H. pylori* распознает специфические рецепторы выработки фукозы и вырабатывают вакуолизирующие цитотоксины, что вызывает воспалительную реакцию и приводит к нарушению целостности эпителия желудка. Аналогичное предположение высказывают и M. Kobayashi и соавт. [141].

Известно, что частота рецидивирования определяет тяжесть течения болезни. Изучение состояния слизистого барьера и регенераторных процессов в слизистой желудка в зависимости от тяжести болезни показало, что у больных с хеликобактерной ассоциацией содержание НСГ в желудочном соке имеет четкую зависимость от тяжести болезни. При легкой степени тяжести содержания НСГ увеличивалось на 72,2%, при средней степени – на 118,7%, при тяжелой – на 168,1%. У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки без хеликобактерной ассоциации такой закономерности не обнаружено. У больных как с легкой, так и со средней степенью тяжести уровень НСГ увеличивался почти одинаково и менее значительно, чем у пациентов с хеликобактерной ассоциацией.

Примечательно, что среди больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с хеликобактерной ассоциацией большинство были со средней степенью тяжести (59,7%), а среди больных без хеликобактерной ассоциацией – с легкой степенью тяжести (61,5%).

При изучении содержания фракций НСГ нами выявлено, что у больных с хеликобактерной ассоциацией снижение содержания фукозы в НСГ зависит от тяжести болезни. В этой группе независимо от степени тяжести содержание сиаловых кислот и общего белка оставалось неизменным.

Изучение содержания фракций НСГ в группе больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки без ассоциации с *H. pylori* различной степени тяжести выявило снижение всех фракций НСГ, которое не зависело от тяжести болезни.

При определении содержания фракций оксипролина у больных с хеликобактерной ассоциацией нами установлено, что содержание связанного оксипролина, необходимого для синтеза зрелого коллагена, снижается в зависимости от степени тяжести, тогда как уровень свободного оксипролина остается достоверно высоким.

У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки без ассоциации с *H. pylori* снижение процессов синтеза зрелого коллагена не зависело от степени тяжести болезни. У больных с легкой степенью тяжести содержание свободного оксипролина увеличилось на 3,1%, а связанного снижалось на 19,3%. Такие изменения содержания фракций оксипролина у больных этой группы было менее значительным, чем у пациентов с хеликобактерной ассоциацией. У больных со средней степенью тяжести результаты почти не отличались от таковых у больных с легкой степенью тяжести.

Необходимо отметить, что у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с хеликобактерной ассоциацией нарушения защитных механизмов сопровождаются снижением синтеза слизистого барьера и нарушением регенераторных процессов. Повреждения слизистого барьера характеризуются значительным снижением уровня фукозы, а регенераторных процессов – дефицитом связанного оксипролина. Недостаток фукозы и связанного оксипролина зависит от тяжести течения болезни. Определение содержания фукозы в слизистом

геле и связанного оксипролина в желудочном соке может служить диагностическим критерием оценки степени тяжести болезни у больных с хеликобактерной инфекцией. У больных при отсутствии *H. pylori* повреждение слизистого барьера и нарушение процессов регенерации характеризуются равномерным и менее значительным снижением содержания фракций НГП и фракций оксипролина. У этой категории больных изменения не зависят от тяжести болезни.

В экспериментальных исследованиях нами изучено 4 схемы терапии второй линии, из которых две схемы квадритерапии применяли на основании рекомендаций третьего Маастрихтского соглашения, а 2 схемы тройной терапии – на основании рекомендаций пятого Московского соглашения, принятого на 10-м съезде научной организации гастроэнтерологов 5 марта 2010 г. [59,156].

Как было отмечено выше, при применении схем quadri- и тройной терапии в эксперименте наблюдались разнонаправленные эффекты на патогенетические механизмы ульцерогенеза. Особенно это проявлялось при применении схем квадритерапии. Поэтому в клинической части нашей работы у пациентов без *H. pylori* мы решили провести сравнительное изучение эффективности двух схем квадритерапии третьего Маастрихтского соглашения и эффективность монотерапии ИПП.

Больные были разделены на три группы. 1-я группа состояла из 37 больных с диагнозом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения с хеликобактерной ассоциацией. Этим больным лечили стандартной схемой квадритерапии, включающей омепразол, де-нол, амоксициллин и тетрациклин. Во 2-ю группу были включены 35 больных с хеликобактерной ассоциацией, которые получали схему квадритерапии, состоящей из омепразола, де-нола, тетрациклина и метронидазола. Препараты, включенные в схемы квадритерапии, назначались согласно рекомендуемым дозам. В 3-ю группу вошли 26 больных без хеликобактерной ассоциацией, которые получали омепразол.

Для оценки эффективности проводимой терапии изучали динамику наиболее часто встречающихся симптомов болезни, таких как боль в эпигастральной области, изжога, в динамике определяли содержание нерастворимого слизистого геля и его углеводных и белковых

компонентов в желудочном соке, изучали эрадикацию *H. pylori*, в динамике проводили ЭГДФС.

Как показали исследования, обе схемы квадритерапии и монотерапия омепразолом почти одинаково влияют на динамику исчезновения клинических симптомов. В 1-й группе боль исчезала в среднем через $2,43 \pm 0,17$ дня, во 2-й – через $2,40 \pm 0,17$ дня, в 3-й – через $2,53 \pm 0,23$ дня. В те же сроки прекращалась изжога: в 1-й группе – через $2,04 \pm 0,18$ дня, во 2-й – через $2,22 \pm 0,19$ дня, в 3-й – через $2,37 \pm 1,08$ дня.

Нами установлено, что при проведении квадритерапии у больных, леченных омепразолом, де-нолом, амоксициллином и тетрациклином, содержание НСГ в желудочном соке снижалось на 47,2%. Во 2-й группе эффективность квадритерапии было менее выраженной. У пациентов без ассоциации с *H. pylori* при монотерапии наблюдалось отрицательное влияние препарата на слизистый барьер желудка. Содержание НСГ в желудочном соке достоверно возрастало на 21,8%.

Результаты изучения НСГ подтвердились и при изучении его фракций. У хеликобактер-ассоциированных больных (1-я гр.) в результате проводимой терапии содержание фукозы увеличилось на 96,9%, а уровень сиаловых кислот и общего белка оставался в пределах нормы. У пациентов 2-й группы содержание фукозы возрастало не столь значительно. У больных без хеликобактерной ассоциации имело место отрицательное влияние омепразола на содержание фракций НСГ, что, возможно, является причиной увеличения содержания НСГ. У больных этой группы содержание сиаловых кислот по сравнению с данными до лечения снижалось на 27,0%, фукозы – на 24,0%, а содержание общего белка практически не менялось.

При изучении фракций оксипролина обнаружено, что по стимулирующему эффекту на процессы регенерации наилучшей является схема квадритерапии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином (1-я гр.). Квадритерапия с омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метронидазолом практически не влияла на процессы регенерации (2-я гр.). Почти аналогичные результаты получены и у пациентов, получавших монотерапию с омепразолом (3-я гр.).

Эрадикационная активность схем квадритерапии в группах больных с хеликобактерной ассоциацией была почти одинаковой –

соответственно 86,6% и 85,7%. Эти данные соответствуют результатам других исследователей [133].

Несмотря на почти одинаковую частоту эрадикации, несколько иные результаты были получены при изучении частоты рубцевания. В 1-й группе в результате 4-недельной терапии полное рубцевание язвы наступило у 91,9% больных, во 2-й группе – у 80,0%. Среди пациентов без хеликобактерной ассоциации при монотерапии омепразолом полное рубцевание язвы наблюдалось у 76,9%.

Низкая частота рубцевания язвы у больных 2-й группы указывает на то, что схема квадритерапии с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом недостаточно корректирует нарушенные механизмы синтеза слизистого барьера и коллагенообразования. Считаем, что низкая частота рубцевания язвы при монотерапии с омепразолом (3-я гр.) тесно взаимосвязана с отрицательным влиянием препарата на механизмы защиты и рубцевания.

В литературе имеются сведения о том, что нарушение синтеза коллагена является следствием ингибирующего влияние препаратов на МОС в слизистой гастродуоденальной зоны [176]. Т. Arisawa и соавт. [93] на экспериментальной модели индометациновой гастропатии изучали эффективность омепразола и мизопростола на созревание грануляционной ткани слизистой желудка у крыс. Авторами установлено, что омепразол способствует эпителизацию эрозивных, язвенных повреждений, но при этом усугубляет отрицательное влияние индометацина на созревание грануляционной ткани. В связи с этим авторы рекомендуют компенсировать недостаток простагландина применением мизопростола. Отрицательное влияние омепразола на созревания грануляционной ткани отмечают и другие авторы [169]. Видимо, результаты квадритерапии во 2-й группе и низкая частота рубцевания язвы (80,0%) обусловлены синергизмом ингибирующего эффекта омепразола и метронидазола на процессы синтеза коллагена.

В. Toraloglu и соавт. [179] наблюдали замедление заживления ран при применении метронидазола. Об отрицательном влиянии метронидазола на заживление трофических язв голени сообщают и другие авторы [292;47-53с.].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препараты терапии второй линии язвенной болезни оказывают разнонаправленные фармакодинамические действия на состояние слизистого барьера. Омепразол, метронидазол, фуразолидон подавляют, де-нол стимулирует, а тетрациклин и амоксициллин не влияют на синтез слизистого барьера. Синтез слизистого барьера стимулируется при квадритерапии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином, не меняется при тройной терапии с омепразолом, амоксициллином, тетрациклином и подавляется при квадритерапии с омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метронидазолом и тройной терапии омепразолом, амоксициллином и фуразолидоном.

Одной из причин снижения синтеза слизистого барьера при применении омепразола, метронидазола и фуразолидона является их ингибирующий эффект на ферменты монооксигеназной системы, систему NO-образования и стимулирующее влияние на процессы пероксидации липидов в слизистой ткани желудка. В плане коррекции патогенетических механизмов цитозащиты эффективен де-нол, а амоксициллин и тетрациклин не влияют на эти механизмы. При применении квадритерапии омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином и тройной терапии омепразолом, амоксициллином, тетрациклином положительное фармакодинамическое взаимодействие препаратов на механизмы цитопротекции проявляется в виде аддитивного синергизма. При применении квадритерапии с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом и тройной терапии с омепразолом, амоксициллином, фуразолидоном механизмы цитопротекции снижаются, что обусловлено потенцированием ингибирующего фармакодинамического эффекта омепразола, метронидазола и фуразолидона.

У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с хеликобактерной ассоциацией нарушение защитных механизмов сопровождается снижением синтеза слизистого барьера и нарушением регенераторных процессов. Повреждения слизистого барьера характеризуется значительным снижением основной фракции гликопротеинов фукозы, а регенераторных процессов – дефицитом связанного оксипролина. Недостаток фукозы и связанного оксипролина

зависит от тяжести течения болезни. Определение содержания фукозы и связанного оксипролина в желудочном соке может служить диагностическим критерием оценки тяжести болезни у больных с хеликобактерной инфекцией. У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки без ассоциации с *H. pylori* повреждение слизистого барьера и нарушение процессов регенерации характеризуются равномерным и менее значительным снижением содержания фракций НГП и оксипролина. У этих больных изменения не зависят от тяжести болезни.

Стандартные схемы квадритерапии второй линии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином и с омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метронидазолом одинаково влияют на динамику клинических симптомов и частоту эрадикации *H. pylori*. Однако квадритерапия с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом незначительно стимулирует синтез слизистого барьера и практически не влияет на механизмы коллагенообразования. Целесообразнее применение квадритерапии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином, которая более эффективно влияет на нарушенные механизмы синтеза защитного слизистого барьера и процессы регенерации, что приводит к более высокой частоте рубцевания язвы.

При отсутствии хеликобактерной ассоциации монотерапия с омепразолом ингибирует механизмы синтеза слизистого барьера и практически не влияет на процессы регенерации, что приводит к снижению частоты рубцевания язвы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абасова А.С. Динамика содержания оксида азота в желудочном соке у больных с кислотозависимыми заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки // автореферат дисс... на соис. уч.ст. к.м.н., 2009. – 20 с.
2. Абулхаков Р.А., Абулхаков С.Р. Современные подходы к эрадикационной терапии // Вестн. соврем. клин. мед. – 2010. – Т. 3, №3. – С. 40-44.
3. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2006. – №5. – С. 40-49.
4. Афанасьева Т.С., Вахрушев Я.М. Оценка качества рубцевания гастродуоденальной язвы при различных методах терапии // Санкт-Петербург – Гастро-2008: Материалы 10-го юбил. славяно-балтийского науч. форума // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – №2-3. – С. М6.
5. Бабак О.Я. Повышение эффективности лечения пептических язв // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №4. – С. 82-85.
6. Белова И.М., Белова О.Л. Фармакотерапевтическая эффективность антисекреторных и эрадикационных схем в лечении язвенной болезни, ассоциирующей с *Helicobacter pylori* // Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы. Материалы науч.-практ. конф. – М., 2004. – С. 23-25.
7. Васильев Ю.В. Патогенетические аспекты терапии язвенной болезни // Русс. мед. журнал. – 2011. – Т. 19, №28. – С. 8-13.
8. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. – 1998. – №7. – С. 46-51.
9. Гаврилюк Н.С. Состояние окислительного гомеостаза при хронических эрозивных состояниях желудка с обоснованием патогенетической терапии // Укр. тер. журн. – 2008. – №4. – С. 80-86.
10. Гаженко А.И., Насибуллин Б.А., Кохно Ю.С. Активность NO-синтазы слизистой оболочки желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Вестн. РАМН. – 2000. – №7. – С. 8-11.
11. Гриненко Е.В. Перекисное окисление липидов у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с нерубцующимися язвенными дефектами // Новое в профилактике, диагностике и лечении основных заболеваний внутренних органов: Сб. науч. тр. – Харьков, 2004. – С. 42-44.
12. Гришкина О.П. Исследование антиульцерогенной эффективности комбинированного применения омеза и сайтотека с мексидолом в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2006. – 18 с.

13. Дегтярева И.И. Язвенная болезнь // Заболевания органов пищеварения. – Киев, 2000. – С. 41-44.

14. Денисова Е.В., Назаров В.Е. Статистический анализ многолетней заболеваемости как метод оценки эффективности эрадикационной терапии в лечении язвенной болезни и её осложнений // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. - 2012. - № 144. - С. 66-75.

15. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // Рос. жур. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – №2. – С. 37-42.

16. Жебрун А.Б., Александрова В.А., Гончарова Л.Б., Ткаченко Е.И. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*-инфекцией. – СПб, 2002. – 44 с.

17. Журавель Е.В. Экспериментальное обоснование коррекции лилоливом лекарственных поражений печен // Провизор. – 1998. – № 14. – С. 13-16.

18. Зверхшановский Ф.А., Жилияев Н.И. Антиоксидантная недостаточность у больных язвенной болезнью // Тер. арх. – 1994. – №2. – С. 26-28.

19. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Дахер Дж.М. Патогенетические механизмы липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии язвенной болезни // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – №1 (7). – С. 49-52.

20. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока // ГЭОТАР-Медиа. М., 2011. – 2011. – 369 с.

21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГГК, 2020;30(4):70–97.

22. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика, 2003. – 412 с.

23. Калинин А.В. Хронический гастрит // Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. – М.: Миклош, 2007. – С. 59-92.

24. Кирнус Н.И., Артамонов Р.Г., Смирнов И.Е. Оксид азота и хронические болезни пищеварительного тракта у детей // Педиатрия. – 2007. – №7. – С. 113-116.

25. Климов П.К., Барашкова Г.М. Физиология желудка. Механизмы регуляции. – Л.: Наука, 1999. – 256 с.

26. Коган А.Х., Погромов А.П. Активные формы кислорода, лейкоциты и патогенез гастродуоденальной язвенной болезни: Уч. пособие. – М.: ММА им. И.М.Сеченова, 1999. – 27 с.

27. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – №5. – С. 2-7.

28. Лобанков В.М. Язвенная болезнь: концепция популяционной хирургической активности // Вестн. хир. гастроэнтерол. – 2010. – №3. – С. 29-39.

29. Магомедэминова А.С., Эседов Э.М. Влияние эрадикационной терапии на активность оксида азота в желудочном соке у больных с хроническом гастритом и язвенной болезнью // Клин. мед. – 2009. – №7. – С. 50-52.

30. Маев И.В., Голубев Н.Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита // Болезни органов пищеварения: Рус. мед. журн. – 2010. – №28. – С. 1702-1706.

31. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, №4. – С. 38-47.

32. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов // Лечащий Врач – 2014. – №2. – С.34–39.

33. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* // Клиническая медицина. — 2013. — Т. 91, № 8. — С. 4-12.

34. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010) // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – №4. – С. 80-89.

35. Маев И. В., Самсонов А. А., Коровина Т. И. и др. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии // Эксперимент и клин гастроэнтерол. – 2012. – №8. – С.92–97.

36. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Эффективность новой четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии первой линии с включением висмута трикалия дицитрата // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – №3. – С. 41-43.

37. Макаренко Т.Н., Дудченко А.М. Лукьянова Л.Д. Изучение содержания митохондриальных и микросомальных цитохромов в ткани печени

при экспериментальном лекарственном жировом гепатозе // Бюл. exper. биол. и медицины. – 1992. – №12. – С. 11-13.

38. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. и др. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. – 2006. – Т. 84, №1. – С. 5-11.

39. Малиновская Н.К., Рапопорт С.И., Жернакова Н.И., Рыбникова С.Н. Антихеликобактерные эффекты мелатонина // Клин. мед. – 2007. – Т. 85, №3. – С. 40-43.

40. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Труднорубцующиеся гастродуоденальные язвы // Лечащий врач. – 2011. – №7. – С. 25-28.

41. Миронычев Г.Н., Логинов А.Ф., Калинин А.В. Психосоматические аспекты язвенной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т. 6, №3. – С. 39-40.

42. Морозов В.П., Перельгин В.Г., Савранский В.М. и др. Перекисное окисление липидов в крови и тканях у больных язвенной болезнью // Клин. мед. – 1992. – №2. – С. 75-77.

43. Мурадова В.Р. Роль ферментативной антиоксидантной системы и *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни и эффективности лечения // Тер. арх. – 1999. – №2. – С. 87.

44. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Балашов А.В. и др. Патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника с позиций нарушения диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – Т. 18, №1. – С. 52-58.

45. Павленко О.А., Самойлова А.В., Кривова Н.А. и др. Состояние слизиобразующей функции желудка как фактор защиты у больных язвенной болезнью желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Сиб. мед. журн. – 2007. – №1. – С. 35-39.

46. Палій І.Г., Заїка С.В. Вісмуту субцитрат: роль і місце у фармакотерапії захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – №3. – С. 64-69.

47. Паттахова М.Х., Якубов А.В., Саидова Ш.А. Влияние некоторых ингибиторов протонной помпы на биорегуляторную систему образования оксида азота в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве // Человек и лекарство: Материалы конгресса. – М., 2008. – С. 736-737.

48. Паттахова М.Х., Якубов А.В., Саидова Ш.А. Эффективность некоторых производных нитроимидазола на ферментативные механизмы цитозащиты в слизистой желудка при экспериментальной язве // Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 5-й науч.

международ. конф. (Паттайя (Таиланд), 2008) // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – №3. – С. 90.

49. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Кожевников А.Н., Пучков К.С. Опыт применения препарата висмута в схеме первой линии эрадикации *Helicobacter pylori* // Здоров'я України XXI сторіччя. – 2009. – № 6 (211). – С. 58-59.

50. Переслегина И.А., Жукова Е.А. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни у детей // Педиатрия. – 1999. – №9. – С. 24-28.

51. Поставный В.Е. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система в динамике лечения больных хроническим гастритом // Лікарська справа. – 2005. – №8. – С. 33-38.

52. Рафальский В.В. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности *H. pylori* // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – №6 (68). – С. 7-14.

53. Руденко С.А., Чепур С.В., Саблин О.А., Старосельская Н.А. Влияние антисекреторной терапии на метаболизм оксида азота у больных кислотозависимыми заболеваниями // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – №2-3. – С. 124-125.

54. Саблин О.А., Старосельская Э.А., Стариков В.Н. и др. Некоторые особенности метаболизма оксида азота у больных гастроэзофагеальной язвенной болезнью // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – №5. – С. 168.

55. Сверчкова Г.А. Оценка показателей иммунной системы, липоперекисного гомеостаза и их коррекция у больных язвенной болезнью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2004. – 25 с.

56. Сернеховская Н.Е., Шишло В.К., Черепянчев Д.М. и др. Комплексное лечение язвенной болезни с помощью оксида азота // Аллергол. и иммунол. – 2005. – №2. – С. 253.

57. Сидоренко С.В. Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия // Рус. мед. журн. – 1998. – №6 (11). – С. 717-725.

58. Скворцов В.В., Скворцова Е.М., Фомина Н.Г. Вопросы фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Поликлиника. – 2012. – №4. – С. 61-64.

59. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (4-е Московское соглашение), принятые 10-м съездом НОРГ 5 марта 2010 г. // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – №5. – С. 113-118.

60. Старожук П.Г., Старожук А.П. Побочное действие противоязвенных препаратов на активность ферментов антирадикальной

защиты эритроцитов // Рос. жур. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1997. – №5 (Прил. 4). – С. 28-34.

61. Судаков К.В. Функциональные системы организма в динамике патологических состояний // Клин. мед. – 1997. – №10. – С. 4-11.

62. Тананян А.О. Язвенная болезнь и оксид азота: обзор литературы // Вестн. хир. Армении. – 2001. – №1. – С. 6-9.

63. Тихонов С.Н., Ротов К.А., Алексеев В.В. Активность некоторых ферментов печени экспериментальных животных при введении липосомального комбинированного препарата тетрациклина и стрептомицина // Бюл. экспер. биол. и медицины. – 2010. – №1. – С. 53-55.

64. Ткач С.М. Современные подходы к оптимизации терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – №5. – С. 83-90.

65. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Суворов А.Н. Анализ мировых данных по резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину // Вестн. практ. врача. – 2012. – Т. 2, №1. – С. 20-27.

66. Учайкин В.Ф., Даминов Т.А., Камиллов А.И. Гепатит С у детей. – Ташкент, 1999. – С. 30.

67. Фадеенко Г.Д., Куринная Е.Г. Антихеликобактерная терапия: акцент на препараты висмута // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – №1. – С. 110-119.

68. Фадеенко Г.Д., Куринная Е.Г. Новые тенденции в антихеликобактерной терапии // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – №6. – С. 124-130.

69. Хамраев А.А. Некоторые механизмы рубцевания язвы желудка при применении различных схем противоязвенной терапии // Самарский мед. журн. – 2005. – №1-2. – С. 75-76.

70. Хуцишвили М.Б., Рапопорт С.И. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения // Клин. мед. – 2002. – №10. – С. 10-16.

71. Циммеман Я.С., Белоусов Ф.В., Трегубова Л.З. Состояние психической сферы больных язвенной болезнью // Клин. мед. – 2004. – № 3. – С. 37-42.

72. Циммерман Я. С. Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии / Клин. фармакол. и тер., 2016; 5: 5–12.

73. Циммерман Я.С. Проблема этиологии и патогенеза язвенной болезни перечитывая В.Х. Василенко // Клин. мед. – 2011. – №1. – С. 14-19.

74. Циммерман Я.С. Гастродуоденальные заболевания и *H. pylori*-инфекция: общее обозрение проблемы // Клин. мед. – 2009. – №5. – С. 9-15.

75. Циммерман Я.С. Маастрихтский консенсус-4 (2011): основные положения и комментарии к ним // Клин. мед. – 2012. – №9. – С. 28-34.
76. Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
77. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 816 с.
78. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения // Клин. мед. – 2012. – №8. – С. 11-18.
79. Циммерман Я.С., Субботина Л.В., Несчисляев В.А. Микробный антагонизм и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний // Клин. мед. – 2010. – №4. – С. 35-42.
80. Цуканов В.В., Амельчугова О.С., Буторин Н.Н. и др. Современные аспекта эрадикации *Helicobacter pylori* // Тер. арх. – 2013. – №2. – С. 73-75.
81. Щербинина М.Б. Де-Нол в современной терапии гастроэнтерологических заболеваний // Здоров'я України. – 2009. – №12/1. – С. 44-45.
82. Эседов Э.М. Влияние различных схем эрадикационной терапии на активность оксида азота в желудочном соке у больных хеликобактер-ассоциированными заболеваниями гастродуоденальной зоны // Врач XXI века: сегодня и завтра: Съезд терапевтов Юга России. – Ростов н/Дону, 2009. – С. 96-97.
83. Эседов Э.М., Мурадова В.Р., Мамаев С.Н. Роль ферментной антиоксидантной системы и инфекции *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни и их влияние на эффективность лечения // Тер. арх. – 1999. – №2. – С. 19-22.
84. Юмашкина А.Г., Белоусов А.С., Иваницкая В.В. и др. Ультроструктура микроциркуляторного русла слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни // Тер. арх. – 1982. – №3. – С. 120-124.
85. Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. и др. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2006. – № 2. – С. 1-4.
86. Яковлева Л.В., Сахарова Т.С., Бунтян Л.Д. и др. Перекисне окислення ліпідів та антиоксиданти при виразковій хворобі шлунка // Клін. фармація. – 1999. – Т. 3, №1. – С. 27-29.
87. Якубов А.В., Паттахова М.Х. Влияние компонентов и некоторых схем противоязвенной терапии на содержание и активность ферментов

монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве // *Врач. дело.* – 2009. – №3-4. – С. 86-90.

88. Abate S., Freshini A., Ferulano C.P. The effect of pirenepepini on gastric mucosal blood flow in duodenal ulcer patients // *Clin. Trials. S.* – 2002. – Vol. 20. – P. 255-265.

89. Allen A., Carroll N.J.H. Adherent and soluble mucus in the stomach and duodenum // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 30. – P. 55-62.

90. Allen A., Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 1-19.

91. Allen A., Pearson J.P. The gastrointestinal adherent mucous gel barrier // *Glycoprotein Methods and Protocols: The Mucins*; Ed. A.P. Corfield Totowa. – N.Y.: Humana, 2000. – P. 57-64.

92. Arakawa T., Watanabe T., Tanigawa T. et al. Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: Its pathophysiology and clinical relevance // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18 (35). – P. 4811-4822.

93. Arisawa T., Harata M., Kamiga Y. et al. Is omeprazole or misoprostol superior for improving indometacin induced delayed maturation of granulation tissue in rat gastric ulcers? // *Digestion.* – 2006. – Vol. 73, №1. – P. 32-39.

94. Axon A.T. The role of acid inhibition in the treatment *Helicobacter pylori* infection // *Scand. S. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 92. – P. 16-23.

95. Bagchi D., McGinn T.R., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // *Dig. Dis. Sci.* – 1999. – Vol. 44. – P. 2419-2428.

96. Bansal S., Chhibber S. Curcumin alone and in combination with augmentin protects against pulmonary inflammation and acute lung injury generated during *Klebsiella pneumoniae* B5055-induced lung infection in BALB/c mice // *J. Med. Microbiol.* – 2010. – Vol. 59, №4. – P. 429-437.

97. Best L.M., Takwoingi Y., Siddique S., et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(3):CD012080.

98. Blaser M.J. Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 179. – P. 1523-1530.

99. Boyanova L. Prevalence of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* in Bulgaria // *J. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol. 58. – P. 930-935.

100. Brzozowska I, Strzalka M, Drozdowicz D, et al. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease. // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20. – P. 4807-4815.

101. Bubenik G.A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59, №2. – P. 33-51.
102. Burkley J.B. The role of oxygen free radicals in human disease processes // *Surgery.* – 2003. – Vol. 94, №3. – P. 407-411.
103. Bytzer P., Taglbiaerd P.S. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer: Prevalence, clinical characteristics and prognosis: Results from a randomized trial with 2-year follow-up // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 1409-1416.
104. Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic ulcer disease. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. Chap 14.
105. Cho C.H. Current roles of nitric oxide in gastrointestinal disorders // *Physiol. Paris.* – 2001. – Vol. 95, №16. – P. 253-256.
106. Chuah S.K., Wu D.C., Suzuki H., Goh K.L., Kao J., Ren J.L. Peptic ulcer diseases: genetics, mechanism, and therapies. // *Biomed Res Int.* – 2014. – Vol 10. – P. 348-349.
107. Cooke C.L., An H.J., Kim J. et al. Modification of gastric mucin oligosaccharide expression in Rhesus macaques after infection with *Helicobacter pylori* // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 137. – P. 1061-1071.
108. Corfield A.P. Mucins: a biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1. – P. 236-252.
109. De Francesco V., Lerardi E., Hassan C., Zullo A. Helicobacter pylori therapy: Present and future // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 3. – P. 68-73.
110. De Francesco V., Zullo A., Giorgio F, et al. Change of point mutations in *Helicobacter pylori* rRNA associated with clarithromycin resistance in Italy. // *J. Med. Microbiol.* – 2014. – Vol. 63, №3. – P. 453-457.
111. Demir S., Yilmaz M., Köseoğlu M. et al. Role of free radicals in peptic ulcer and gastritis // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 14, №1. – P. 39-43.
112. El-Demerdash E., El-Mesallamy H.O., Abu-Zaid N.M., Gad M.Z. The potential therapeutic effect of nitric oxide modulators in experimentally-induced gastric ulcers // *Drug Discov. Ther.* – 2010. – Vol. 4, №4. – P. 276-284.
113. Essa A.S., Kramer J.R., Graham D.Y., Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three antibiotic, non-bismuth-containing «concomitant therapy» versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter.* – 2009. – Vol. 14. – P. 109-118.
114. Farrar F.C. Management of Acute Gastrointestinal Bleed. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018;30(1):55–66.

115. Farrell J., Taupin D., Koh T.J. et al. TFF2/SP-deficient mice show decreased gastric proliferation, increased acid secretion, and increased susceptibility to NSAID injury // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 193-204.

116. Galaktinova L.P., Molchanov A.V., El'chaninova S.A., Varshavski B. Lipid peroxidation in patients with gastric and duodenal peptic ulcers // *Klin. Lab. Diagn.* – 1998. – Vol. 6. – P. 10-14.

117. Ge R., Chen Z., Zhou Q. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update // *Metallomics: integrated Biometal Sci.* – 2012. – Vol. 4, №3. – P. 239-243.

118. Gerrits M.M. et al. Multiple mutations in or adjacent to the conserved penicillin-binding protein motifs of the penicillinbinding protein 1A confer amoxicillin resistance to *Helicobacter pylori* // *Helicobacter.* – 2006. – Vol. 11. – P. 181-187.

119. Goida M., Graisman S.D. About the mechanism of gastric mucosa ischemia in pathogenesis ulcerogenesis // *New approaches to pharmacotherapy for hepatic and gastrointestinal ulcerative and inflammatory disorders.* – Haly, 1996. – 37 p.

120. Goodwin C.S., Armstrong J.A., Chilvers T. et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen Nov as *Helicobacter pylori* comb. nov. respectively // *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1999. – Vol. 39. – P. 397-405.

121. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1143-1153.

122. Greenberg E.R., Anderson G.L., Morgan D.R. et al. 14-day triple, 5-day concomitant, 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378 (9790). – P. 507-514.

123. Guth P.H. Gastric mucosal flew and resistance to injury // *Advances in ulcer disease.* – N. Y., 1990. – P. 101-109.

124. Hamlet A., Thoresen A.-C.E., Nilsson O. et al. Duodenal *Helicobacter pylori* infection differs in CagA-genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcer // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 116, №2. – P. 259-268.

125. Hanisch F.G., Muller S. MUC 1: the polymorphic appearance of human mucin // *Glycobiology.* – 2000. – Vol. 10. – P. 439-449.

126. Heep M., Rieger U., Beck D., Lehn N. Mutations in the beginning of the rpoB gene can induce resistance to rifamycins in both *Helicobacter pylori* and *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2000. – Vol. 44, №4. – P. 1075-1077.

127. Hu Z.H., Shi A.M., Hu D.M., Bao J.J. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2017;23(1):11–9.

128. International Agency for Research on Cancer (IARC), Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. – Lyon, 1994. – 241p.

129. Islami F., Kamangar F., Boffetta P. Use of proton pump inhibitors and risk of progression of Barrett's esophagus to neoplastic lesions // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 2646-2648.

130. Iwai A., Nacooto M., Hironaka A., Body temperature dependency of gastric regional blood flow, acid secretion and ulcer formation in resrain- water immersion stressed rats // *Sap. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 40. – P. 501-504.

131. Jaworek J., Brzozowski T., Konturek S.J. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas // *J. Pineal Res.* – 2005. – Vol. 38, №2. – P. 73-83.

132. Jin X., Tang S., Chen Q. Furazolidone induced oxidative DNA damage via up-regulating ROS that caused cell cycle arrest in human hepatoma G2 cells // *Toxicol. Lett.* – 2011. – Vol. 201, №3. – P. 205-212.

133. Kadayifci A., Uygun A., Polat Z. et al. Comparison of bismuth-containing quadruple and concomitant therapies as a first-line treatment option for *Helicobacter pylori* // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 23, №1. – P. 8-13.

134. Kamada T., Kawana S., Sato N. Gastric mucosal blood didtribution and its changes in the healing process of gastric ulcer // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 84. – P. 1541-1546.

135. Kate V., Ananthakrishnan N., Tovey F.I. Is *Helicobacter pylori* Infection the Primary Cause of Duodenal Ulceration or a Secondary Factor? A Review of the Evidence // *Gastroenterol. Res. Practv.* – 2013. – Vol.10. –P.425-427.

136. Kato S., Kitamura M., Korolkiewicz R., Takuechu K. Role of nitric oxide in regulation of gastric acid secretion in rats: effects of NO donors and NO synthase inhibitor // *Brit. J. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 123, №5. – P. 839-846.

137. Kaye J.A., Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors // *Pharmacotherapy.* – 2008. – Vol. 28. – P. 951-959.

138. Kearney D.J., Brousal A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice in the United States // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – Vol. 45. – P. 265-71.

139. Kim H. Diagnostic and treatment approaches for refractory ulcers. *Clin Endoscop.* 2015;(4):285–90.

140. Klinkenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J. et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118. – P. 661-669.

141. Kobayashi M., Lee H., Nakayama J., Fukuda M. Carbohydrate-dependent defense mechanisms against *Helicobacter pylori* infection // *Curr. Drug Metab.* – 2009. – Vol. 10, №1. – P. 29-40.

142. Konturek S.J., Brzozowski T., Majka J. et al. Implications of nitric oxide in the action of cytoprotective drugs on gastric mucosa // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 17 (Suppl 1). – P. 140-145.

143. Kusters J.G., van Vliet A.H.M., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2006. – Vol. 19. – P. 449-490.

144. Kwon D.H. et al. Analysis of rdxA and involvement of additional genes encoding NAD (P) H flavin oxidoreductase (FrxA) and ferredoxin-like protein (FdxB) in metronidazole resistance of *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. – Vol. 44. – P. 2133-2142.

145. Laine L., Schoenfeld P., Fennerty M.B. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia: A meta-analysis of randomized, controlled trial // *Arm. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134. – P. 361-369.

146. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613–24.

147. Lee B.H., Kim N., Hwang T.J. et al. Bismuth containing quadruple therapy as second line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea // *Helicobacter*. – 2010. – Vol. 15, №1. – P. 38-45.

148. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M. et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – P. 676–682.

149. Li W., Zeng S., Yu L.S., Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2013. – Vol. 9. – P. 259-271.

150. Lichtenberger L.M. Role of phospholipids in protection of the GI mucosa. // *Dig Dis Sci.* – 2013. – Vol. 58, №4. – P. 891-893.

151. Lin YH, Tsai SC, Lai CH. et al. Genipin-cross-linked fucose-chitosan/heparin nanoparticles for the eradication of *Helicobacter pylori* // *Biomaterials*. – 2013. – Vol. 34, 18. – P. 4466-4479.

152. Malfertheiner P. Bismuth improves PPI-based tripletherapy for *H. pylori* eradication // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 538-539.

153. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 167-180.

154. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht III Consensus Report // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 772-781.

155. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report // *Gut.* – 2012. – Vol. 61. – P. 646-664.

156. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6–30.

157. McColl K. *Helicobacter pylori* infection // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1597-604.

158. Megivud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // *Gut.* – 201. – 2013 – Vol. 62. – P. 34-42.

159. Mégraud F., Bénéjat L., Ontsira Ngoyi E.N., Lehours P. Molecular Approaches to Identify *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance. // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2015. – Vol.44. (3). – P.577-596.

160. Merrell D.S., Stintzi A. Research advances in the study of *Campylobacter*, *Helicobacter*, and related organisms // *Front Cell Infect. Microbiol.*– 2012. – Vol. 19. – P. 159.

161. Miyake A., Mochizuki S., Kawashima H. Characterization of cloned human cholecystokinin B receptor as a gastrin receptor // *Biochem. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 47. – P. 1339-1343.

162. Moran A.P., Gupta A., Joshi L. Sweet talk: role of host glycosylation in bacterial pathogenesis of the gastrointestinal track // *Gut.* – 2011. – Vol. 60. – P. 1412-1425.

163. Nagashima K., Tominaga K., Fukushi K., et al. Recent trends in the occurrence of bleeding gastric and duodenal ulcers under the Japanese evidence-based clinical practice guideline for peptic ulcer disease. *JGH Open* 2018; 2 (6): 255–61.

164. Oda M., Nakomura M., Vatanabe N. et al. Microcirculatory changes in the experimental gastric ulcer formation // *IV International conference for ulcer.*– Tokyo, 1990. – P. 45.

165. Olokoba A.B., Obateru O.A., Bojuwoye M.O. *Helicobacter pylori* eradication therapy: A review of current trends // *Niger Med. J.* – 2013. – Vol. 54, №1. – P.1-4.

166. Pelisser M.A., Morteau P., Pochart P. Antioxidant effects of metronidazole in colonic tissue // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52, №1. – P. 40-44.

167. Puiac S., Sem X., Negrea A., Rhen M. Small-molecular virulence inhibitors show divergent and immunomodulatory effects in infection models of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2011. – Vol. 38, №5. – P. 409-416.

168. Qureshi N.N., Morikis D., Schiller N.L. Contribution of specific amino acid changes in penicillin binding protein 1 to amoxicillin resistance in clinical *Helicobacter pylori* isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55, №1. – P. 101-109.

169. Radziejewska I. The role of gastric mucins in interactions with *Helicobacter pylori* // *Postepy Hig. Med. Dosw (Online)*. – 2012. – Vol. 66. – P. 60-66.

170. Rimbara E., Fischbach L., Graham D. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 79-88.

171. Sato N., Kawano S., Kamonda T. Hemodynamics of the gastric mucosa and gastric ulceration in rat and patients with gastric ulcer // *Dig. Dis. Sci.* – 1999. – Vol. 31. – P. 35-41.

172. Scally B., Emberson J.R., Spata E., et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):231–41.

173. Sellers L.A., Allen A., Morris E., Ross-Murphy S.B. Mucus glycoprotein gels. Role of glycoprotein polymeric structure and carbohydrate side-chains in gel-formation // *Carbohydr. Res.* – 1988. – Vol. 178. – P. 93-110.

174. Sheu B.S., Yang H.B., Yeh Y.Ch., Wu J.J. *Helicobacter pylori* colonization of the human gastric epithelium: a bug's first step is a novel target for us // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 26-32.

175. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter.* – 2010. – Vol. 15. – P. 233-238.

176. Sung J.J., Kuipers E.J., El-Serag H.B. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 938-946.

177. Suzuki Y., Ishihara M., Segami T. et al. Anti-ulcer effects of antioxidants, quercetin, alpha-tocopherol, nifedipine and tetracycline in rats // *Japan J. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 78, №4. – P. 435-441.

178. Taupin D., Podolsky D.K. Trefoil factors initiators of mucosal healing // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2003. – Vol. 4. – P. 721.

179. Topaloglu B., Bicakci U., Tander B. et al. Biochemical and histopathologic effects of omeprazole and vitamin E in rats with corrosive esophageal burns // *Pediatr. Surg. Int.* – 2008. – Vol. 24, № 5. – P. 555-560.

180. Tursi A., Elisei W., Goirgetti G. et al. Efficacy, tolerability and factors affecting the efficacy of sequential therapy in curing *Helicobacter pylori* infection in clinical setting // *J. Investig. Med.* – 2011. – Vol. 59, №6. – P. 917-920.

181. Walecka-Kapica E., Knopik-Dabrowicz A., Klupińska G. et al. The assessment of nitric oxide metabolites in gastric juice in *Helicobacter pylori* infected subjects in compliance with grade of inflammatory lesions in gastric mucosa // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2008. – Vol. 24 (140). – P. 95-100.

182. Warren J.R., Marshall B.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // *Lancet.* – 1983. – Vol. 1. – P. 1311-1315.

183. Wlodarska M., Willing B., Keeney K.M. et al. Antibiotic treatment alters the colonic mucus layer and predisposes the host to exacerbated *Citrobacter rodentium*-induced colitis // *Infect. Immun.* – 2011. – Vol. 79, №4. – P. 1536-1545.

184. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2012. – July 5. doi: 10.1155/2012/723183.

185. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 7, №11. – P. 629-641.

186. Yoshimura K., Delbarre S.G. Kraus E. Boland C.R. The effects of omeprazole and famotidine on mucin and PGE₂ release in the rat stomach // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 10, №1. – P. 111-117.

187. Zullo A., Ierardi E., Hassan C., De Francesco V. Furazolidonebased therapies for *Helicobacter pylori* infection: a pooled data analysis. *Saudi journal of gastroenterology* // *J. Saudi Gastroenterol. Ass.* – 2012. – Vol. 18, №1. – P. 11-17.

ПУЛАТОВА Н.И. ЯКУБОВ А.В.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ДИСКУТАБЕЛЬНЫЕ СТОРОНЫ ЛЕЧЕНИЯ

(монография)

Бош мухаррир **О. Козлова**
Бадий мухаррир **Ж. Хамдамов**
Компютерда сахифаловчи **С. Султанова**

NASH.lits. AA № 8798
«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» MЧЖ
Toshkent shahri, Olmazor tumani, Shifokorlar, 21



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

Объем – 5,2 а.л. Тираж – 20. Формат 60x84. 1/16. Заказ № 2294-2023.
Отпечатано «TIBBIYOTNASHRIYOTIMATBAAUYI» MЧЖ
100109. Ул. Шифокорлар 21, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru
№ СВИДЕТЕЛЬСТВА: 7716