Федеральное государственное учреждение здравоохранения
Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
им. А.М. Никифорова МЧС России

Саблин О.А., Дрыгина Л.Б., Ильчишина Т.А.

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Методическое пособие

Санкт-Петербург
2010

УДК

Саблин О.А., Дрыгина Л.Б., Ильчишина Т.А. Современная диагностика и лечение кислотозависимых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. - Методическое пособие.- СПб.,2010.- 131с.

В методическом пособии изложены современные представления о диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, хронического хеликобактерного гастрита и хронического панкреатита у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Представлена современная тактика лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с позиций этапности оказания помощи (самопомощь, врач общей практики, гастроэнтеролог). Важное место в методических рекомендациях отведено современной диагностике и лечению осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни - пищевода Барретта. Рассмотрены современные представления о взаимосвязи хронического хеликобактерного гастрита и рака желудка. Показаны возможности современных инструментальных и гистологических методов верификации предраковых изменений слизистой оболочки пищевода и желудка, позволяющие улучшить диагностику кислотозависимых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В рекомендациях представлены современные взгляды на возможности фармакологической профилактики опухолевой трансформации слизистой оболочки желудка и одна из современных классификаций хронического панкреатита, актуальные у данного контингента.

Настоящее пособие подготовлено в рамках «Программы совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на 2006 - 2010 гг.» (государственный контракт №22/СБР от 5.06.2008 г. «Практическое внедрение передовых и новейших медицинских технологий в диагностику и лечение участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС при соматических заболеваниях».

Решением Ученого совета при Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России рекомендовано в качестве методического пособия для аспирантов, клинических ординаторов, а также врачей специалистов (гастроэнтерологов, эндоскопистов, хирургов, врачей общей практики, терапевтов) и студентов медицинских вузов.

Рецензенты:

Симаненков В.И. – заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии ГОУ ДПО СПбМАПО, доктор медицинских наук, профессор.

Бацков С.С.– заведующий отделом гастроэнтерологии и диетологии ФГУЗ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, доктор медицинских наук, профессор.

ISBN© Саблин О.А., Дрыгина Л.Б., Ильчишина Т.А., 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений 6
ВВЕДЕНИЕ 7
ГЛАВА 1. ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ И ПИЩЕВОД БАРРЕТТА 9
1.1.Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта 9
1.2.Этиология и патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта 11
1.3. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС 13
1.4. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС 24
1.4.1. Препараты, использующиеся для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 24
1.4.2. Тактика лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 37
1.4.3. Эндоскопические и хирургические методы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС 44
1.5. Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС 47
ГЛАВА 2. ХРОНИЧЕСКИЙ HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГАСТРИТ И РАК ЖЕЛУДКА 50
2.1. Диагностика пренеопластических изменений СОЖ у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС 55
2.1.1. Основные методы диагностики HP-инфекции 55
Бактериологический метод диагностики HP-инфекции 58
Морфологический метод диагностики HP-инфекции 58

Дыхательный изотопный уреазный метод диагностики HP-инфекции 59
Экспресс-тесты диагностики HP-инфекции 60
Полимеразная цепная реакция в диагностике HP-инфекции 60
Серологическая HP-инфекции 61
2.1.2. Неинвазивная диагностика пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС 64
2.1.3. Инвазивная диагностика пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС 77
2.2. Эрадикация *Helicobacter pylori* и желудочный канцерогенез 82
2.2.1. Современные подходы к эрадикации Helicobacter pylori ливидаторов последствий аварии на ЧАЭС 85
2.2.2. Проблема резистентности Helicobacter pylori к антибиотикотерапии 92
ГЛАВА 3. КЛАССИФИКАЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА 105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 116
Литература: 117

Список сокращений

ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ИПП - ингибитор протонной помпы

ИФА - иммуноферментный анализ

МПК - минимальная подавляющая концентрация

НЭРБ - неэрозивная рефлюксная болезнь

ПЦР - полимеразная цепная реакция

СОЖ - слизистая оболочка желудка

СОП - слизистая оболочка пищевода

HP - Helicobacter pylori

ВВЕДЕНИЕ

Еще сравнительно недавно гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у практических врачей ассоциировалась лишь с рефлюкс-эзофагитом и на первый взгляд представлялась безобидным заболеванием с наиболее часто представленным симптомом - изжогой. В настоящее время достоверно установлено, что данное заболевание является триггером каскада сложных патогенетических механизмов, приводящих к развитию тяжелых осложнений и значительно осложняющих течение сопутствующих заболеваний.

Пищевод Барретта, обнаруживаемый у 5% больных рефлюкс-эзофагитом относится к числу наиболее опасных осложнений данного заболевания, поскольку при этом в 30-40 раз, повышается риск развития аденокарциномы пищевода. Именно с широкой распространенностью ГЭРБ и её осложнений (в частности пищевода Барретта) некоторые авторы связывают рост заболеваемостью аденокарциномой дистального отдела пищевода (до 97% среди всех случаев заболевания). В Санкт-Петербурге в 2009 году (рис.1), по данным комитета по здравоохранению администрации города, на 100 000 человек приходилось 6 больных раком пищевода.

Другой не менее актуальной проблемой для нашей популяции является рак желудка. Заболеваемость раком желудка в России в настоящее время одна из самых высоких в мире и составляет более 30 человек на 100 000 населения. В Санкт-Петербурге в 2009 году, по данным комитета по здравоохранению администрации города, на 100 000 человек приходилось 32 больных раком желудка.

В этой связи ранняя диагностика, профилактика и лечение пренеопластических изменений слизистой оболочки пищевода и желудка является чрезвычайно важной проблемой современного здравоохранения. Особенно актуальна данная проблема у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, ввиду их высокого «онкогенного» потенциала.

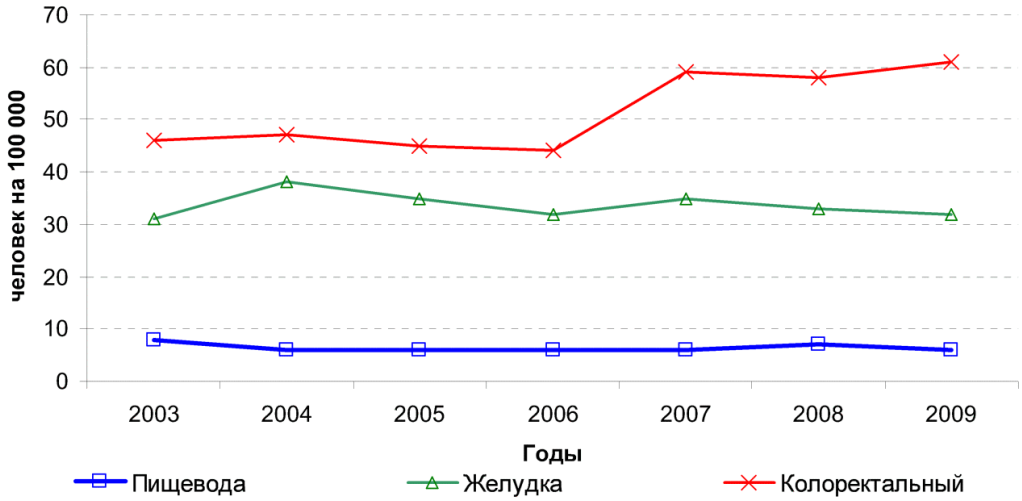


Рис. 1. Частота некоторых раков желудочно-кишечного тракта в Санкт-Петербурге

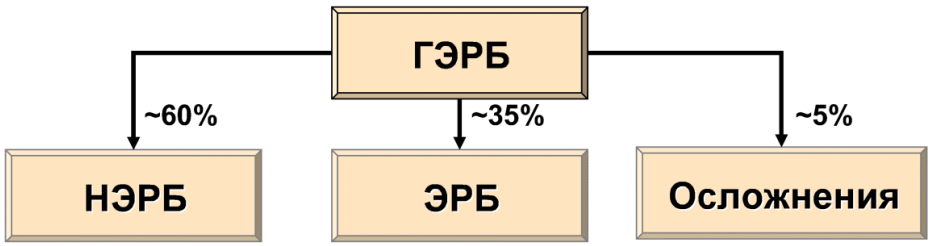
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ И ПИЩЕВОД БАРРЕТТА

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта

Согласно Монреальской классификации 2006 года под ГЭРБ подразумевают состояние, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает тревожащие симптомы и осложнения (Vakil N. et al., 2006).

Исследования, проведенные в России (исследование ARIADNA, с участием 18706 больных), показали, что основной симптом ГЭРБ – изжогу, изредка испытывает 59,5% населения, среди них часто или постоянно - 22,7% человек (Исаков В.А. с соавт., 2008). Согласно данным, полученным в результате исследования МЭГРЕ (обследовано 7812 респондентов) изжога когда-либо беспокоит россиян в 47,5% случаев, редкая изжога возникает у 38,5% респондентов, частая – у 9%. Распространенность ГЭРБ в России 13.3% (Лазебник Л.Б. с соавт., 2009). В мире наибольшая распространенность симптомов ГЭРБ регистрируется среди жителей Соединенных штатов Америки, минимальная распространенность – среди жителей азиатских государств (El-Serag H.B., 2007).

ГЭРБ включает в себя (рис.2) неэрозивную, эрозивную рефлюксную болезнь и осложнения. Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) составляет около 60% всех случаев заболевания и характеризуется наличием типичного рефлюксного синдрома при отсутствии эрозивных изменений пищевода (по данным эндоскопии). На долю эрозивной ГЭРБ приходится около 35% случаев заболевания. Около 5% составляют осложнения ГЭРБ (язва, стриктура, пищевод Барретта, рак пищевода).



Осложнения: **язва, стриктура, пищевод Барретта, рак пищевода**

Рисунок 2. Варианты течения ГЭРБ.

Приблизительно у 5 % больных ГЭРБ развивается осложнение - пищевод Барретта. Его относят к предраковым изменениям слизистой оболочки пищевода (СОП), поскольку при этом, в случае наличия неполной кишечной метаплазии, у 5% больных встречается дисплазия высокой степени, а у 34% - низкой степени. При этом аденокарцинома пищевода выявляется у 0,5% больных с пищеводом Барретта в год при дисплазии эпителия низкой степени, у 6% в год - при дисплазии высокой степени (Старостин Б.Д., 2003). 90-97% аденокарцином пищевода и более половины - пищеводно-желудочного перехода развиваются из пищевода Барретта. Частота развития аденокарцином у больных с пищеводом Барретта в 30, а по некоторым данным в 125 раз выше, чем в популяции (Cameron A.J., 2002). Это позволяет считать пищевод Барретта облигатным предраком с высоким (20-30%) индексом малигнизации (Cossentino M.J., Wong R.K., 2003).

Этиология и патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта

ГЭРБ является полиэтиологическим заболеванием, к предрасполагающим факторам которого относят:

- грыжу пищеводного отверстия диафрагмы;
- факторы питания;
- стресс;
- ожирение;
- беременность;
- курение;
- прием некоторых медикаментов.

К предрасполагающим факторам развития ГЭРБ и пищевода Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС можно отнести имеющиеся у них нарушения процессов свободно-радикального окисления в слизистой оболочке пищевода (СОП), дисбаланс в иммунной системе и реакции воспаления, а также нейроэндокринную дисфункцию (Алексанин С.С. и совт., 2008).

В настоящее время установлено, что воспалительно-деструктивные изменения СОП при щелочном (желчном) рефлюксе более выражены, чем при изолированной кислотной агрессии. Кроме того, присутствие желчи в рефлюксате повышает риск развития цилиндроклеточной метаплазии (пищевода Барретта) и малигнизации в пищеводе.

Важным патогенетическим фактором при желчном рефлюксе является интенсивность желудочной кислотопродукции и pH рефлюксата, так как известно, что желчные кислоты преципитируют в кислом желудочном содержимом. Поэтому наиболее выраженное повреждающее действие желчного рефлюкса определяется в условиях сниженного кислотообразования.

Перистальтика пищевода считается одним из главных механизмов объемного клиренса пищевода. Выделяют первичную (глотательную) и вторичную перистальтику. Кроме того, существуют третичные (неперистальтические) сокращения пищевода. Первичная перистальтическая волна инициируется глотком и начинается от мышц глотки, распространяясь в дистальном направлении до кардиального сфинктера. Вторичная перистальтика возникает в ответ на локальное раздражение слизистой оболочки дистальной трети пищевода, при растяжении его стенок. Она появляется, если первичная перистальтическая волна не смогла опорожнить пищевод. Вторичная перистальтическая волна не связана с глотанием и по форме манометрической кривой напоминает волны глотательных сокращений, отличаясь от них лишь меньшей амплитудой. Нарушения вторичной перистальтики пищевода являются одним из ведущих механизмов патогенеза ГЭРБ. Они отмечаются почти у половины больных ГЭРБ (49,4%), сопровождаются увеличением экспозиции хлористоводородной в пищеводе, и вследствие этого увеличивают продолжительность химического клиренса пищевода. В связи с этим у пациентов с нарушением объемного эзофагеального клиренса изжога носит более выраженный и торпидный характер, чаще встречаются внепищеводные проявления ГЭРБ.

При пищеводе Барретта кишечная метаплазия неполного типа гистологически характеризуется появлением бокаловидных и «небокаловидных» клеток. Подобные клетки, если они имеют кишечный фенотип и содержат смесь сиаломуцинов и сульфомуцинов, можно считать основным признаком неполной кишечной метаплазии. В этих клетках выявляются сукраза-изомальтаза, дипептидилпептидаза IV, а также цитокератины 7 и 20. Сукраза-изомальтаза – специфический маркер эпителия Барретта. Подобные кишечные ферменты и цитокератины, и почти с такой же частотой, находят в аденокарциноме пищевода (Аруин Л.И., 1998).

Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

В клинических проявлениях ГЭРБ по Монреальской классификации ГЭРБ выделяют (Vakil N. et al., 2006):

- пищеводные синдромы;
- синдромы повреждения пищевода;
- внепищеводные синдромы, связь которых с ГЭРБ доказана;
- внепищеводные синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается.

К пищеводным синдромам относят:

- типичный рефлюксный синдром, который проявляется изжогой или отрыжкой кислым;
- синдром рефлюксной боли в грудной клетке, характеризующийся болью за грудиной, ощущением кома за грудиной, одинофагией (болью при глотании).

Синдромы повреждения пищевода включают**:**

- рефлюкс-эзофагит;
- рефлюксную стриктуру;
- пищевод Барретта;
- аденокарцинома пищевода.

Данные синдромы нередко сопровождают симптомы тревоги:

- дисфагия (нарушения глотания);
- анемия, желудочно-кишечное кровотечение;
- анорексия и немотивированное похудание;
- лихорадка.

К внепищеводным синдромам (связь которых с ГЭРБ доказана) относят**:**

- синдром рефлюксного кашля;

- ❑ синдром рефлюксного ларингита;
- ❑ синдром рефлюксной астмы;
- ❑ синдром рефлюксного кариеса.

Внепищеводные синдромы (связь которых с ГЭРБ предполагается) включают**:**

- ❑ фарингит;
- ❑ синусит;
- ❑ идиопатический легочный фиброз;
- ❑ рецидивирующий средний отит.

Ведущим симптомом, встречающимся у 75-85% больных ГЭРБ, считается изжога. Отрыжка кислым, горьким или пищей, как один из ведущих симптомов ГЭРБ, встречается более чем у половины больных. Дисфагия (нарушения глотания), иногда сопровождающаяся одинофагией (болью при глотании), наблюдается почти у 20% пациентов ГЭРБ. Наличие дисфагии обычно связано с более длительным анамнезом заболевания. Характерной особенностью данного симптома при ГЭРБ является его перемежающийся характер.

Одним из симптомов ГЭРБ является боль в эпигастральной области, появляющаяся в проекции мечевидного отростка вскоре после еды и усиливающаяся при наклонах.

ГЭРБ может являться причиной болевого синдрома в грудной клетке у пациентов с неизмененными коронарными артериями, а также привести к возникновению экстрасистолии и нарушениям внутрисердечной проводимости в результате инициации эзофагокардиального рефлекса.

Большинство авторов придерживаются мнения об отсутствии связи тяжести заболевания с выраженностью внепищеводных синдромов, которые могут иметь место и при эндоскопически-негативном течении заболевания.

Характерно, что в большинстве случаев субъективная выраженность симптоматики ГЭРБ не соответствует степени эзофагита. Кроме того, наряду с симптоматичными формами существуют малосимптомные (латентные) формы ГЭРБ.

Существуют объективные трудности в клинической диагностике осложнения ГЭРБ - пищевода Барретта. Некоторые исследователи признают, что клиническими стигмами появления пищевода Барретта являются длительность заболевания, мужской пол, изжога, ночная боль и одинофагия (Gerson L.B. с соавт., 2001).

Многообразие пищеводных и внепищеводных клинических проявлений ГЭРБ в некоторых случаях существенно затрудняет её диагностику. Именно данный факт обуславливает широкий спектр диагностических методов, используемых для верификации ГЭРБ и ее осложнений.

Для диагностики ГЭРБ используются:

- эзофагогастродуоденоскопия;
- длительное интраэзофагеальное pH-мониторирование;
- эзофагеальная манометрия;
- импедансометрия пищевода;
- рентгенологическое исследование пищевода;
- билиметрия;
- эндоскопическая ультрасонография;
- радиоизотопное исследование пищевода.

Первичным методом инструментальной диагностики ГЭРБ является эндоскопический, с помощью которого можно выявить наличие рефлюкс-эзофагита, оценить степень его тяжести и осуществить забор материала для гистологического и бактериоскопического исследования.

В настоящее время ГЭРБ разделяют на неэрозивную и эрозивную форму заболевания. Видимые повреждения слизистой оболочки (эрозия или язва) – главный критерий эндоскопической диагностики рефлюкс-эзофагита и определения его тяжести. По результатам большинства научных консенсусов, так называемые, минимальные (поверхностные, катаральные, гиперемия и др.) изменения слизистой оболочки не могут использоваться как классификационные критерии, так как обладают недостаточной воспроизводимостью. Исследова-

ния, выполненные на принципах доказательной медицины, показывают, что они не могут быть признаками рефлюкс-эзофагита.

По степени распространенности эрозивных изменений СОП, в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией ГЭРБ (1997), различают 4 степени рефлюкс-эзофагита:

A - дефект слизистой менее 5 мм;

B - дефекты слизистой больше 5 мм, не выходящие за пределы 2 складок СОП;

C - дефекты слизистой, выходящие за пределы 2 складок слизистой, но захватывающие менее 75% окружности СОП;

D - дефекты слизистой, захватывающие более 75% окружности СОП.

В 2004 году, группой экспертов по изучению пищевода Барретта были представлены рекомендации по совершенствованию эндоскопической диагностики пищевода Барретта (Sharma et al., 2006). Основной целью данных рекомендаций является повышение доказательности эндоскопического диагноза пищевода Барретта и оптимизация выбора мест прицельной биопсии для морфологической верификации пищевода Барретта. На основании Пражских критериев имеется реальная возможность определения ориентиров, необходимых для правильного определения протяженности метаплазированного цилиндрического эпителия и доказательной эндоскопической диагностики пищевода Барретта (рис. 3).

При формировании эндоскопического диагноза чрезвычайно важно правильно верифицировать:

- уровень пищеводно-желудочного перехода, места, где анатомически оканчивается пищевод и начинается желудок;
- хиатус или пищеводное отверстие диафрагмы;
- протяженность циркулярной метаплазии слизистой оболочки пищевода;
- максимальную протяженность «языков» цилиндрического эпителия.

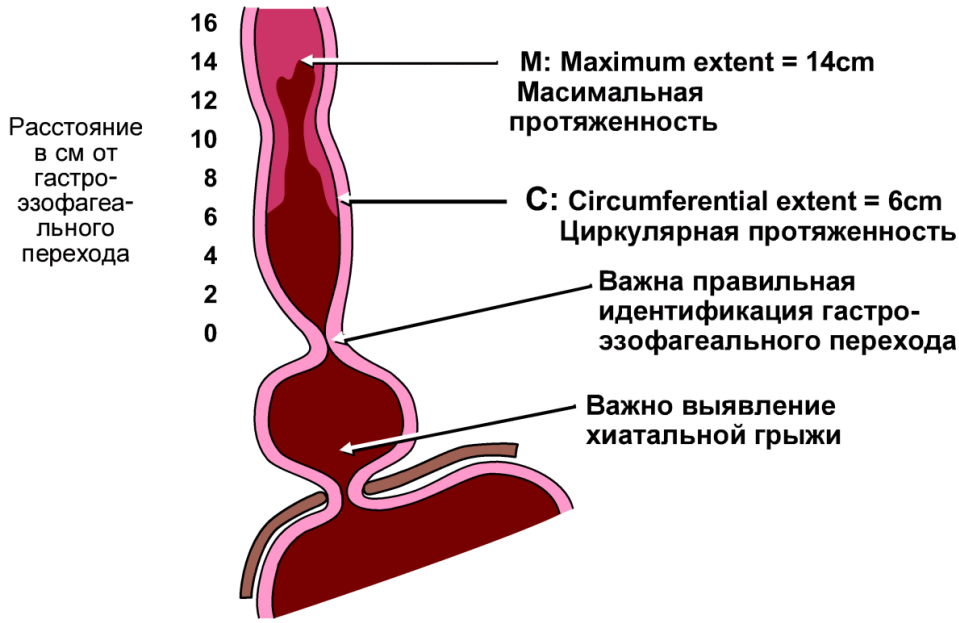


Рисунок 3. Распространенность пищевода Барретта оценивается Пражскими критериями C&M (2004г.).

В данном случае диагноз пациента: пищевод Барретта, C6/M14.

При пищеводе Барретта происходит смещение вверх Z-линии (линии перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический желудочный) относительно пищеводно-желудочного перехода. При этом Z-линия становится проксимальным, а пищеводно-желудочный переход дистальным уровнем цилиндрической метаплазии в пищеводе. Следовательно, определение уровня пищеводно-желудочного перехода, необходимо для оценки истинной длины распространения сегмента пищеводно-желудочного перехода. В соответствии с Пражскими критериями эндоскопической оценки пищевода Барретта рекомендовано определять пищеводно-желудочный переход по проксимальному уровню желудочных складок.

Одним из достоинств Пражских рекомендаций по диагностике пищевода Барретта является введение критериев «С» и «М». Учитывая расстояние до

циркулярного охвата Z-линией пищевода и максимально удаленной точки наиболее протяженного «языка» эти критерии позволяют более точно описать распространенность цилиндрического эпителия слизистой оболочки пищевода, повышая вероятность выявления специализированной кишечной метаплазии, дисплазии.

Прямую зависимость между распространенностью специализированной кишечной метаплазии и длиной соответствующего сегмента цилиндрического эпителия слизистой оболочки дистального отдела пищевода отмечают многие исследователи. S. Oberg с соавторами (1999) обнаружили, что если протяженность цилиндрического эпителия составляет не более 0,5 см, то специализированную кишечную метаплазию в его пределах можно выявить в 12% случаев. При длине сегмента пищевода Барретта до 3 см частота выявляемости специализированной кишечной метаплазии увеличивается до 50%, а при длине более 3 см - будет идентифицирована почти в 100% случаев (Menke-Pluymers M.B. et al., 1993).

Для лучшего выявления пре- и неопластических изменений СОЖ и выбора участков для прицельной биопсии используют методы хромоэзофагоскопии: нанесение на слизистую оболочку красящих веществ, по-разному прокрашивающих здоровые и пораженные ткани. Использование хромоэзофагоскопии позволяет выявить метапластические и диспластические изменения эпителия пищевода, что особенно важно у пациентов с пищеводом Барретта. В качестве витальных красителей для эндоскопической диагностики пищевода Барретта применяются растворы Люголя, метиленового синего, индигокармина, толуидинового синего, уксусной кислоты.

Фиброгастроскопия в режиме NBI (Narrow Band Imaging) – эндоскопическая оптическая технология повышения качества изображения, использующая узко-спектральное освещение слизистой оболочки, увеличивающая вследствие этого контрастность восприятия сосудистого русла на поверхности слизистой оболочки. NBI использует оптическое явление, при котором глубина

проникновения света в ткани зависит от длины волны; чем короче длина волны, тем проникновение более поверхностно (рис.4).

Метод позволяет наблюдать биологическую ткань в узкоспектральном свете, который полностью поглощается кровью и не распространяется вокруг, в отличие от обычного света широкого диапазона. Так, оптимальная длина волны для выявления капилляров, находящихся поверхностно в слизистой составляет 415 нм, а для вен , располагающихся глубже относительно поверхности слизистой оболочки - 540 нм. Капиллярные кровеносные сосуды на поверхности при наблюдении в NBI воспринимаются в коричневатом цвете, а сосуды в более глубокой части воспринимаются в голубом оттенке (Singh R. et al., 2008).

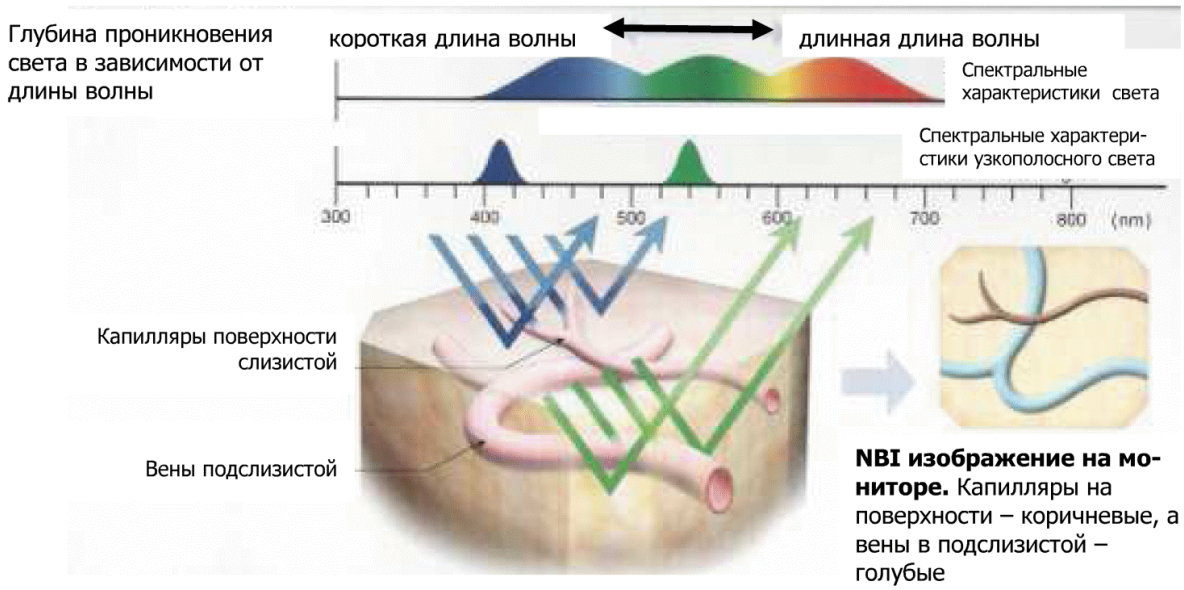


Рисунок 4. Принцип формирования изображения при эндоскопии в режиме NBI.

Применение режима NBI при исследованиях верхних отделов желудочно-кишечного тракта помогает обнаружить очаги кишечной метаплазии, а также идентифицировать рисунок, характерный для пищеводно-желудочного перехода, что является неоценимым диагностическим методом при пищеводе Барретта. Оценка структуры микрососудистого рисунка дает возможность определять

зоны с дисплазией высокой степени и выявлять злокачественные поражения на ранней стадии, в том числе carcinoma in situ (Lambert R. et al., 2007).

Во многих опухолях плотность кровеносных сосудов в поверхностном слое слизистой оболочки становится высокой. Так, например, в случае карциномы в многослойном плоском эпителии пищевода расширение, извилистость и изменение формы внутриэпителиальных папиллярных капиллярных петель intrapapillary capillary loop (IPCL) являются характерной особенностью данной патологии, и при NBI воспринимаются как коричневатые пятна.

Наряду с контрастированием мелких кровеносных сосудов, при NBI улучшается изображение структуры слизистой оболочки, обеспечивая отличную визуализацию поверхностных деталей слизистой оболочки. Так, узкоспектральная эндоскопия обеспечивает детальное исследование микроархитектоники слизистой оболочки в зоне сегмента цилиндроклеточной метаплазии, и с помощью этой методики определены 5 типов рисунка слизистой оболочки, соответствующие типу эпителия в сегменте цилиндроклеточной метаплазии, что актуально для диагностики пищевода Барретта.

Комбинированное применение увеличительной (x80-150) и NBI эндоскопии позволило разработать и апробировать на практике классификацию структурных изменений ямочного рисунка (pit pattern) слизистой оболочки пищеварительного тракта с выделением 5 типов (Imai Y. и соавт., 2001):

1/ круглые ямки - норма;

2/ астероидные ямки - норма;

3s/ маленькие тубулярные или круглые ямки;

3l/ тубулярные и маленькие вытянутые ямки;

4/ древовидные или извитые ямки;

5i/ нерегулярные структуры ямок;

5n/ потеря или уменьшение ямок с аморфной структурой.

Типы 3s, 3I и 4 характерны для очагов дисплазии I, II и III, тип 5i - указывает на высокую вероятность раннего рака с внутрислизистой инвазией

(m, sml) и возможностью эндоскопического лечения, тип 5n - характерен для инвазивного рака (sm2, 3) с высоким риском метастазирования. В данном случае показана хирургическая операция, независимо от размера первичной опухоли.

Одним из перспективных методов выявления в пищеводе злокачественных образований является флюоресцентная эндоскопическая диагностика. Она основана на преимущественном накоплении в злокачественной опухоли определенных веществ (фотосенсибилизаторов), которые под воздействием определенной длины волны светового спектра начинают усиленно флюоресцировать (Endlicher E. et al., 2001).

Биопсия СОП имеет определяющее значение для верификации пищевода Барретта и выявления возможных неопластических изменений. Высокоинформативной методикой выявления дисплазии слизистой оболочки пищевода является множественная 4-х квадрантная биопсия с интервалом в 1 см. Однако она трудоемка для врача, тяжела для пациента. Поэтому ее применение целесообразно в случаях невозможности использования высокотехнологичных современных методик магнификационной и узкоспектральной эндоскопии с прицельной биопсией.

Эндоскопическая оптическая когерентная томография применяется для диагностики дисплазии, раннего рака с целью определения степени инвазии стенки опухолью. Сканирование выполняется с помощью зонда, который вводится в пищевод через канал эндоскопа во время эндоскопического исследования. В качестве зондирующего излучения используется свет ближнего инфракрасного диапазона низкой интенсивности. Оценка отраженного рассеянного света в двух плоскостях позволяет получить компьютерное изображение слизистой и подслизистого слоя с высокой разрешающей способностью (Poneros J.M. et al., 2001).

Длительная (24, 48-часовая) pH-метрия пищевода позволяет судить о частоте, продолжительности и выраженности гастроэзофагеального рефлюкса. Это исследование обеспечивает получение достоверной информации о связи реф-

люксных симптомов с колебаниями внутрипищеводного pH. Наибольшей ценностью длительное интраэзофагеальное pH-мониторирование обладает при атипичных формах заболевания. Его проводят для верификации некардиальной боли за грудиной, при хроническом кашле и предполагаемой легочной аспирации желудочного содержимого, а также при рефрактерности пациента к проводимому лечению и подготовке больного к антирефлюксной операции. В норме pH в пищеводе составляет 5,5–7,0, а достоверным критерием гастроэзофагеального рефлюкса считается снижение pH ниже 4. Критерием патологического гастроэзофагеального рефлюкса считается частота эпизодов рефлюкса более 50 в сутки и суммарная продолжительность рефлюксов в течение суток, превышающая 4,7% от всего периода наблюдения.

Импедансометрия является одним из наиболее перспективных методов исследования моторики пищевода. Этот метод основан на динамическом измерении импеданса (комплексного электрического сопротивления) внутренней среды органа, которое изменяется при колебаниях размеров внутриполостного пространства. Основным преимуществом импедансометрии, в отличие от pH-метрии, является возможность регистрации нейтральных и щелочных рефлюксов. Метод основан на динамическом исследовании колебаний стенки органа, в отличие от манометрии, при которой основным регистрирующимся параметром является сила сокращения стенки органа.

Эзофагеальная манометрия позволяет исследовать тонус нижнего пищеводного сфинктера и перистальтику пищевода. Он позволяет регистрировать давление в различных отделах пищевода, во время дыхания и глотания, а также оценивать характер перистальтических волн. Давление в пределах 15–30 мм рт.ст. соответствует норме, снижение менее 10 мм рт.ст. свидетельствует о грубой патологии нижнего пищеводного сфинктера, от 10 до 15 мм рт.ст. – о его недостаточности, а выше 30 мм рт.ст. – об ахалазии пищевода.

Рентгенологическое исследование с контрастированием, при горизонтальном положении больного, целесообразно при выраженных степенях рефлюкс-эзофагита, наличии осложнений ГЭРБ. Оно позволяет оценить пропуль-

сивную способность пищевода, дискинетические изменения, выявить наличие язв, стриктур аденокарциномы пищевода. Кроме того, рентгенологическое исследование пищевода является информативным методом подтверждения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

В диагностике ГЭРБ также используются такие методы как билиметрия и сцинтиграфия. Билиметрия позволяет верифицировать щелочные (желчные) рефлюксы. Этот метод основан на интрапищеводной спектрофотометрии рефлюксата, он позволяет выявлять билирубин желчи по характерному пику абсорбции с длинной волны 453 нм. Сцинтиграфия же выявляет нарушения моторно-эвакуаторной функции пищевода и желудка, позволяет неинвазивно выявлять дуодено-гастро-эзофагеальные рефлюксы.

Применение ультрасонографии в диагностике раннего рака с использованием специальных эндоскопических ультразвуковых зондов или эндоскопов позволяет четко верифицировать все слои стенки, наличие в них и характер опухолевого процесса, степень инвазии, состояние регионарных лимфоузлов, а также определять наличие патологических образований вокруг органа. При проведении эндоскопической сонографии аденокарцинома пищевода выявляется в 89% случаев, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов – в 75% (Manabe N. et al., 2002).

Биопсия слизистой оболочки пищевода имеет важное значение для верификации пищевода Барретта и уточнения характера метаплазии. В то же время ее возможности ограничены в диагностике и прогностической оценке ГЭРБ. Высокоинформативной методикой выявления дисплазии слизистой оболочки пищевода является множественная 4-х квадрантная биопсия с интервалом в 1 см.

В некоторых случаях для диагностики ГЭРБ проводится так называемый омепразоловый тест. Он заключается в оценке регрессии клинических проявлений заболевания на фоне 7 дневного ежедневного приема 40 мг омепразола.

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Препараты, использующиеся для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Лечение ГЭРБ направлено на кислотосупрессию, нормализацию пищеводно-желудочной моторики и цитопротекцию. Оно включает коррекцию диеты и образа жизни, прием антацидов, прокинетиков и антисекреторных препаратов.

Изменение образа жизни является важной составляющей лечения больных ГЭРБ. Оно включает:

- Соблюдение диеты и режима питания, ограничение потребления продуктов, снижающих давление нижнего пищеводного сфинктера и оказывающих раздражающее действие (жиры, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусовые и др.).
- Исключение обильного приема пищи. Большая часть суточного рациона должна быть отнесена на первую половину дня. Исключение поздних и ночных приемов пищи.
- Прекращение курения.
- После приема пищи не ложиться, не работать в наклонном положении в течение 1,5-2 часов.
- Снижение массы тела, если она избыточна, избегать тесной одежды, тугих поясов.
- Исключение перееданий, в день не менее 4-5 необильных приемов пищи.
- Профилактику запоров.

- Осторожный, только по назначению врача, приём лекарственных средств, оказывающих отрицательное влияние на моторику пищевода и тонус кардиального жома (пролонгированные нитраты, антагонисты кальция, теофиллин и др.), повреждающих слизистую оболочку пищевода и желудка (аспирин, НПВС и др.).
- При необходимости, сон с приподнятым головным концом кровати.

Безусловно, данные рекомендации в некоторых ситуациях имеют большое значение, но нельзя переоценивать роль диеты и изменения образа жизни в лечении ГЭРБ. Прекращение приёма алкоголя и пищевых продуктов, провоцирующих симптомы рефлюкса, приводит к симптоматическому эффекту и в большинстве случаев не приводит к заживлению язв и эрозий СОП. Модификация образа жизни также обладает незначительным клиническим эффектом, по сравнению с терапией антисекреторными препаратами.

Прекращение курения в некоторых случаях оказывает положительное влияние на течение ГЭРБ и влияет на эффективность её лечения. Установлено, что сигаретный дым вызывает индукцию ферментов цитохрома Р450, приводит к ускорению метаболизма ингибиторов протонной помпы (ИПП) и вследствие этого к ослаблению их антисекреторных эффектов (Suzuki T. et all., 2007).

Препаратами симптоматического лечения ГЭРБ считаются антациды. У части пациентов они эффективно купируют проявления ГЭРБ, но играют минимальную роль в лечении рефлюкс-эзофагита. Антациды - группа лекарственных средств, содержащих в своем составе соли алюминия, магния, кальция, которые нейтрализуют соляную кислоту. Помимо этого, антациды способны адсорбировать пепсин, фосфолипазу А, желчные кислоты и лизолецитин – входящие в состав желчи и обладающие повреждающим действием на эпителий желудка и пищевода. Антациды при лечении ГЭРБ назначаются с целью снижения кислотно-протеолитической агрессии желудочного сока и кишечного содержимого.

Наиболее удобной фармацевтической формой для лечения ГЭРБ являются гели (альмагель, маалокс, фосфалюгель и др.). Целесообразно применять

антациды, содержащие альгиновую кислоту. К таким препаратам относятся топалкан (топаал), гавискон, которые наряду с гидрооксидом алюминия и карбонатом магния содержат альгиновую кислоту. Последняя образует пенную антацидную взвесь, плавающую на поверхности желудочного содержимого, которая при попадании в пищевод оказывает лечебное действие. Обычно препараты назначают 3 раза в день через 40-60 мин после приёма пищи, когда чаще всего возникают изжога и ретростернальные боли, а также на ночь.

Препаратами патогенетического лечения ГЭРБ считаются прокинетики, так как они устраняют непосредственную причину гастроэзофагеального рефлюкса – пищеводно-желудочную дисмоторику. Они нормализуют моторику верхних отделов пищеварительного тракта, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, пилорического сфинктера, усиливают перистальтику пищевода, желудка, 12-перстной кишки. Особенно показаны прокинетики для лечения ГЭРБ, развившейся на фоне системной склеродермии, сахарного диабета, сопровождающейся внепищеводными проявлениями. Кроме того, они устраняют симптомы нередко сопутствующие ГЭРБ желудочной диспепсии.

К прокинетикам относят группу фармакологических препаратов, которые на разных уровнях и с помощью различных механизмов усиливают двигательную, прежде всего пропульсивную активность желудочно-кишечного тракта.

Основные физиологические эффекты прокинетиков:

- повышение тонуса нижнепищеводного сфинктера;
- повышение эвакуаторной функции желудка;
- нормализация соотношения фаз мигрирующего моторного комплекса;
- повышение антродуоденальной координации;
- повышение продуктивной перистальтики кишки;
- повышение сократительной способности желчного пузыря.

Чрезвычайно важно, что прокинетики предотвращают не только кислый, но также нейтральный, и желчный («щелочной») гастроэзофагеальные рефлюк-

сы. В то время как атисекреторные препараты эффективны лишь в условиях сохраненной и повышенной секреторной функции желудка.

Прокинетики показаны больным ГЭРБ при стойком дуоденогастральном рефлюксе, особенно при послеоперационном рефлюкс-гастрите (после резекции желудка, пилоропластики и т.д.). Они должны использоваться и при антисекреторной терапии у данного контингента больных. Это обусловлено тем, что в кислой среде желчные кислоты (компонент рефлюксата при дуоденогастральном рефлюксе) преципитируют в желудочном соке, чем минимизируется их повреждающее действие на СОП. При назначении антисекреторных препаратов, в условиях желудочной гипо- и анацидности, желчные кислоты попадают через желудок в пищевод, повреждая СОП.

В таблице 1 представлены использующиеся в России в настоящее время прокинетики, их механизмы действия и физиологические эффекты.

Одним из первых препаратов этой группы был блокатор центральных и периферических D_2-дофаминовых рецепторов - метоклопрамид. Препарат повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряет эвакуацию содержимого желудка, положительно влияет на пищеводный клиренс и снижает гастроэзофагеальный рефлюкс. Блокируя центральные дофаминовые рецепторы, метоклопрамид воздействует на рвотный центр и центр регулирования желудочно-кишечной моторики. К существенным недостаткам метоклопрамида следует отнести его центральное действие (т.н. экстрапирамидные эффекты: головную боль, бессонницу, слабость, импотенцию, гинекомастию и т.д.).

В последнее время, наряду с метоклопрамидом, для лечения ГЭРБ используется домперидон, который является антагонистом преимущественно периферических D_2-дофаминовых рецепторов. Эффективность домперидона как прокинетического агента превышает таковую метоклопрамида, к тому же препарат в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер, и у пациентов реже возникают побочные эффекты (гинекомастия, галакторея, нарушение менструального цикла и пр.).

Таблица 1.

Механизмы действия и физиологические эффекты прокинетиков, используемых в России

Препарат	**Итоприд**	**Метоклопрамид**	**Домперидон**
Механизм действия	Двойной: ингибирование ацетилхолинэстеразы и блокада D_2 –дофаминовых рецепторов в области парасимпатического нервного окончания	Двойной: Блокада центральных и периферических D_2 – дофаминовых рецепторов и агонист 5-HT_4-серотониновых рецепторов	Одинарный: Блокада периферических и центральных D_2 – дофаминовых рецепторов
Противорвотное действие	Умеренное	Выраженное	Умеренное
Экстрапирамидные эффекты	Редко	Часто	Редко
Возможность лекарственного взаимодействия	Нет	Да	Да
Возможность повышения уровня пролактина	Нет	Да	Да

По результатам нашего опыта лечения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС признано, что наиболее эффективным препаратом при лечении ГЭРБ является гастроинтестинальный прокинетик – итоприд (Ганатон), восстанавливающий гастроинтестинальный тонус и координацию моторики. Препарат обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер.

Итоприд обладает двойным механизмом действия (рис. 5) обеспечивая:

- блокаду D_2- дофаминовых рецепторов в районе парасимпатического нервного окончания, вызывая увеличение высвобождения ацетилхолина;
- ингибирование ацетилхолинэстеразы гладких мышц ЖКТ, препятствуя его деградации.

Все это в конечном итоге усиливает пропульсивную моторику желудка, ускоряет его опорожнение. Кроме того, препарат оказывает противорвотный эффект, которой реализуется благодаря взаимодействию с D_2-дофаминовыми хеморецепторами триггерной зоны.

Взрослым назначают внутрь по 1 таблетке препарата Ганатон 50 мг 3 раза в сутки до еды. Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг.

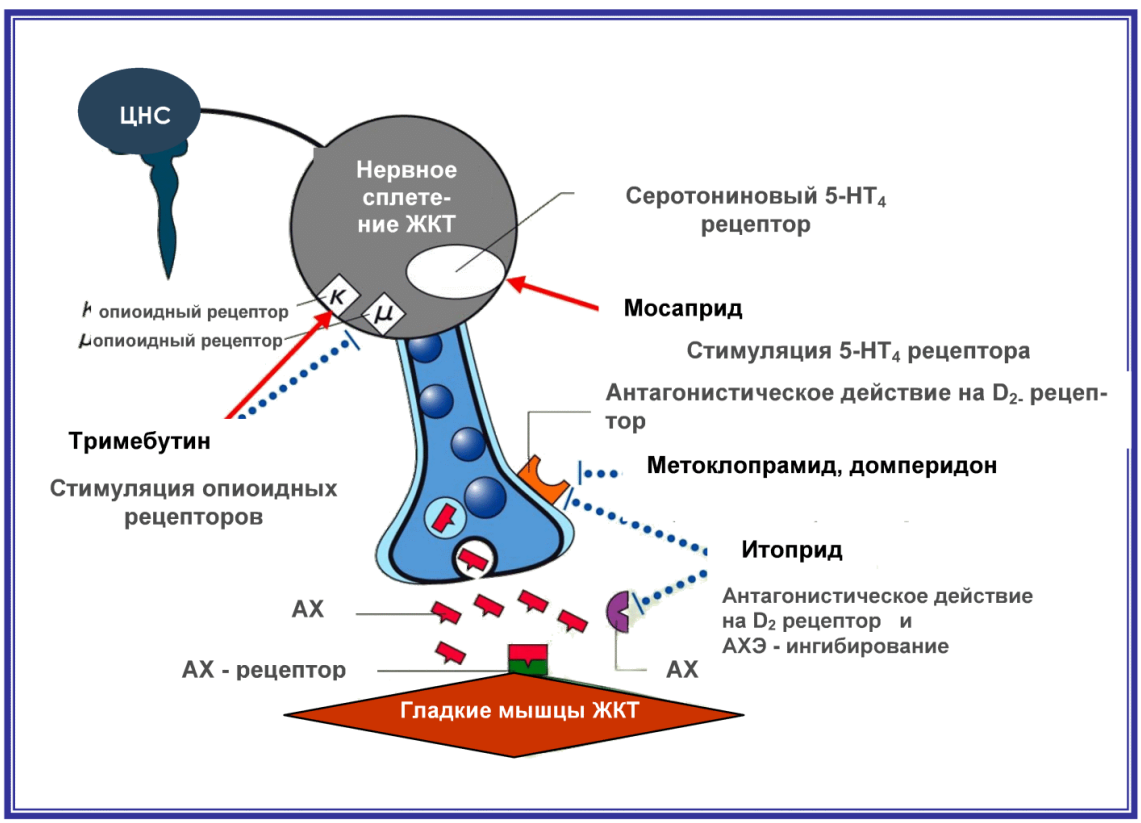


Рисунок 5. Механизмы действия современных прокинетиков.

Чрезвычайно важно, что метаболизм итоприда позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме лекарственных препаратов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома Р450.

В Японии, где итоприд применяется с 1995 г., он зарекомендовал себя как препарат, характеризующийся хорошей переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Результаты применения этого препарата более чем у 10 млн. больных не выявили ни одного случая удлинения интервала Q-T. При назначении препарата в обычных терапевтических дозах повышение уровня пролактина в крови встречается редко.

Итоприд выгодно отличается от остальных прокинетиков сочетанием двойного механизма действия (ингибирование D_2-рецепторов и ингибирование ацетилхолинэстеразы) и отсутствием серьезных побочных эффектов, характерных для других препаратов: метоклопрамида (экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия) и цизаприда (удлинение интервала Q-T). Итоприда гидрохлорид рассматривается как препарат первой линии в лечении двигательных нарушений пищевода и желудка.

Ведущим направлением фармакотерапии ГЭРБ считается подавление секреции хлористоводородной кислоты. Для этой цели используются ИПП: омепразол , лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол.

H_2-гистаминовые блокаторы практически не используются для курсового лечения ГЭРБ, ввиду снижения их антисекреторной активности при длительном приеме. Кроме того, их отличает менее выраженный антисекреторный эффект. ИПП, по сравнению с фамотидином, обеспечивают более быстрое заживление эзофагита и уменьшение субъективных признаков заболевания.

При сравнительной оценке эффективности лансопразола, рабепразола, пантопразола, ранитидина и плацебо продемонстрирована одинаковая эффективность всех ИПП в отношении купирования симптомов, частоты эпителизации эрозий и частоты рецидивов. При этом все ИПП превосходят по эффективности ранитидин и плацебо (Caro J., et al., 2001).

Ингибиторы H^+-K^+-АТФазы, или ИПП, являются группой препаратов, блокирующих образование соляной кислоты на уровне мембраны париетальных клеток. Все эти препараты могут в течение 24 часов блокировать выделение соляной кислоты, независимо от вида стимуляции, к ним не появляется толерантность.

Являясь слабыми основаниями, ингибиторы протонного насоса накапливаются в канальцах париетальных клеток, где pH может достигать значений ниже 1,0. Поступая в организм человека, они проходят определенный путь активации: в канальцах париетальных клеток происходит их превращение в тетрациклический сульфенамид.

Активация препарата пропорциональна величине pH: рабепразол > омепразол = лансопразол > пантопразол. При pH, равной 5,0, пантопразол, по сравнению с другими ингибиторами протонного насоса, наиболее химически стабилен и слабее всего активируется.

Ингибиторы протонного насоса существенно различаются по своей биодоступности. Так, биодоступность омепразола несколько снижается при повторном приеме, эзомепразола возрастает, а пантопразола, лансопразола и рабепразола не меняется во времени. Достаточно высокой биодоступностью характеризуется пантопразол. При этом важно, что прием пищи и антацидов на биодоступность этих препаратов не влияет. Все ингибиторы протонного насоса в крови более чем на 95% связаны с белками плазмы.

Одним из важнейших критериев эффективности ИПП является быстрая активизация основного вещества, быстрое начало действия. Эзомепразол в дозе 20 мг обеспечивает лучшее снижение желудочной секреции в первые 6 часов 1 дня применения по сравнению с рабепразолом в дозе 20 мг, а также обладает более длительным по сравнению с рабепразолом действием в течение суток после прекращения приема препарата (Морозов С.В. с соавт., 2003).

По сравнению с эзомепразолом пантопразол быстрее купирует симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Так, симптомы заболевания, беспокоящие больных в дневное время, проходили в среднем на 3,7 сутки лечения

при применении пантопразола и на 5,9 сутки при применении эзомепразола (p = 0,034), а в течение ночи — на 1,7 и 3,5 сутки соответственно (Бельмер С.В., 2009).

Исследование G. Keith с соавт. (2006) на здоровых добровольцах показало, что лансопразол 30 мг подавляет кислотность быстрее, чем рабепразол 20 мг. Среднее внутрижелудочное значение pH и процент времени с pH >4 были достоверно значительно выше в течение первых 5 часов после приема 30 мг лансопразола по сравнению с 20 мг рабепразола. Время достижения максимальной концентрации (t max) после приема 30 мг лансопразола (1,6 ч) было меньше, чем после приема 20 мг рабепразола (4,0 ч) как на 1-й, так и на 5-й день. Эти результаты свидетельствуют о более медленном растворении таблеток рабепразола в желудке по сравнению с быстрым высвобождением покрытых кишечнорастворимой оболочкой микросфер лансопразола. Капсулы Лансоптола (лансопразола) растворяются еще быстрее оригинальных, за счет усовершенствования фирмой КРКА этого процесса.

Лансопразол обладает более выраженным эффектом, по сравнению с рабепразолом, в течение первых пяти часов после первой и повторной доз. Более быстрое начало действия лансопразола дает ему преимущество перед рабепразолом в начале лечения и при лечении «по требованию» (Keith G. et al., 2006).

Важнейшим требованием к современному ИПП является сведение к минимуму взаимодействия с системой цитохрома P450. Метаболизм ингибиторов протонного насоса происходит главным образом в печени при участии цитохрома P450. Ключевыми изоферментами в деактивации ингибиторов протонного насоса являются:

- CYP2C19
- CYP3A4 (Сродство омепразола к CYP3A4 в 10 раз ниже, чем к CYP2C19). Меньшее сродство к CYP2C19 и CYP3A4 по сравнению с другими ИПП, имеет пантопразол. Он трансформируется, в основном, под влиянием сульфотрансферазы - фермента, не относящегося к системе цитохрома P450.

- CYP2D6 (омепразол является слабым, а лансопразол сильным ингибитором)
- CYP2C9

Данные ферменты обеспечивают процессы гидроксилирования и деалкилирования. Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма преимущественно с мочой (на 80%).

Пантопразол составляет исключение, т. к. его метаболизм проходит без участия указанных изоферментов, а путем конъюгации (в первую очередь сульфатирования), что обеспечивает его незначительное влияние на метаболизм других лекарственных препаратов. С этим же, связана постоянная величина его биодоступности после первого применения. Особый путь метаболизма имеет также рабепразол. Клиренс омепразола и эзомепразола значительно ниже, чем у других ингибиторов протонного насоса. С этим связано нарастание биодоступности омепразола и его стереоизомера эзомепразола.

В настоящее время установлено, что эффективность антисекреторного эффекта ИПП в значительной степени обусловлена вариабельностью гена одного из основных ферментов цитохрома Р450- CYP2C19. По скорости метаболизма ИПП среди популяции выделяют:

- HoEM - гомозигот, обе аллели гена у которых нормальны – метаболизм ИПП осуществляется быстро (быстрые инактиваторы);
- HetEM - гетерозигот, одна из аллелей гена- мутировала, характеризуются промежуточной скоростью метаболизма ИПП;
- PM - гомозигот, у которых мутантны обе аллели гена (m1/m1, m2/m2 или m1/m2) – медленные инактиваторы.

Подавляющее большинство россиян по фармакогенетике относятся к типу homEM — «быстрым метаболизаторам» (табл.2).

Эффект омепразола на интрагастральный pH у лиц с различным генотипом CYP2C19 представлен в таблице 3.

Лансопразол (30 мг) у быстрых метаболизаторов характеризуется более высокой концентрацией в сыворотке крови, более быстрым наступлением кислотосупрессивного эффекта, чем 10 мг рабепразола (Yamagishi H. et al., 2008).

Эффективность лекарственных средств может быть повышена выделением из смеси S- и R-форм препарата S-формы, устойчивой к метаболизму в печени. Так, известной S-формой омепразола является препарат эзомепразол. Представлялось, что он будет более эффективен по сравнению со стандартным омепразолом в отношении кислотоподавления и лишен присущих тому отрицательных свойств. Однако убедительных клинических данных о преимуществе эзомепразола перед другими ИПП в купировании клинических проявлений ГЭРБ и антисекреторном эффекте не получено. Известно, что лансопразол и эзомепразол одинаково эффективны в купировании изжоги с 1-го по 14-й день лечения (Chey W. et al.,2003).

Таблица 2.

Частота генотипа PM (медленных инактиваторов) CYP2C19 в различных рассовых группах (по P. J.Wedlund, 2000; И.В.Маеву, 2006).

Расовые группы	Частота выявления медленных инактиваторов (PM) в %
Россия	1 -2
Турки	1.0
Немцы	1.8
Темнокожие	3.9
Индусы	14.2
Китайцы	14.3
Корейцы	14.0
Японцы	21.3
Вануату, Тихоокеанские Острова	61

В целом, при длительном приеме большинства ИПП, после их отмены не развивается синдром «рикошета». В тоже время датскими учеными в 2009г.

выявлены подобные эффекты у некоторых ИПП. Они провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (включающее 60 добровольцев) для изучения вопроса о возможности развития синдрома «рикошета» кислотной гиперсекреции после прекращения 8-недельного курса ИПП. Для большей уверенности в том, что развитие клинических симптомов после отмены ИПП связано с синдрома «рикошета» кислотной гиперсекреции, а не с рецидивом имеющегося заболевания, в качестве участников приглашались практически здоровые добровольцы.

Таблица 3.

Интрагастральный pH, AUC (площадь распределения под кривой) на фоне приема омепразола у лиц с различным генотипом CYP2C19 (Furuta et al, 1999)

Генотип	Интрагастральный pH после лечения	Омепразол AUC (нг·ч/мл)	Метаболическое отношение (омепразол/ 5-OH)
Гомозиготы EM	2.04 - 2.14	421	0.52
Гетерозиготы EM	1.60 - 3.30	1403	1.83
Медленные инактиваторы PM	1.58 - 4.47	5109	13.7

После завершения 8-недельного курса эзомепразола у значительной части прежде бессимптомных практически здоровых добровольцев достоверно чаще отмечалась изжога, отрыжка кислым, симптомы желудочной диспепсии (Reimer C. et al., 2009), что возможно связано с развившейся у них гипергастринемией.

Показано, что применение S-формы пантопразола в дозе 20 мг достоверно более эффективно купирует симптомы и эндоскопические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, по сравнению с обычным рацемическим

пантопразолом в дозе 40 мг, что обуславливает перспективность его применения.

Рисунок 6. Схематическое изображение желудочного канцерогенеза (Каскад Корреа). Роль HP.

В настоящее время установлено, что эрадикация HP не вызывает и не усиливает симптомы ГЭРБ, не приводит к ремиссии и не позволяет предупре-

дить её рецидивы (Malfertheiner P.с соавт., 2007). При этом чрезвычайно важно, что она предотвращает развитие атрофии СОЖ у пациентов длительно применяющих ИПП для лечения ГЭРБ, на фоне НР-ассоциированного гастрита. Так в исследовании E.J. Kuipers с соавт. (1996) установлено, что при наличии хеликобактерной инфекции ежегодный рост развития атрофического гастрита на фоне постоянного приема ингибитора протонной помпы составляет 6,1%.Таким образом, эрадикационная терапия при длительном лечении ГЭРБ предотвращает развитие атрофического гастрита, который является триггером для каскада последующих возможных пренеопластических изменений СОЖ, на фоне хеликобактериоза (рис. 6).

Тактика лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Современные основные принципы лечения больных ГЭРБ сформулированы в рекомендациях, разработанных в 2007 г. на международном форуме, который состоялся в Швейцарии в г.Гштад. Основные положения данного документа базируются на позициях медицины, основанной на доказательствах.

Согласно данным рекомендациям выделяют три этапа оказания помощи (см. рис. 7): первый – самолечение; второй – врач общей практики; третий – гастроэнтеролог.

При наличии у пациента типичных симптомов ГЭРБ не чаще 1 раза в неделю (эпизодических жалоб) возможен самостоятельный прием лекарственных средств. При этом используются препараты безрецептурного отпуска: антациды (включая альгинаты), прокинетики, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, ИПП.

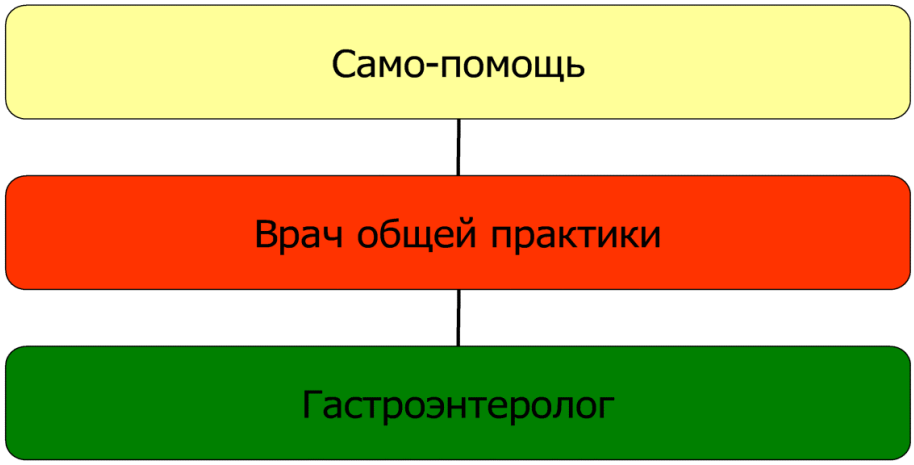


Рисунок 7. Новый алгоритм лечения ГЭРБ по Tytgat G. et al.(2007).

Как считают эксперты, наиболее приемлемым вариантом на этапе самолечения может быть использование антацидов или альгинатов (рис. 8). В то же время установлено, что антациды целесообразно использовать при эндоскопически негативной форме заболевания, а при лечении рефлюкс-эзофагита их эффективность минимальна (Dent J. с соавт., 1999).

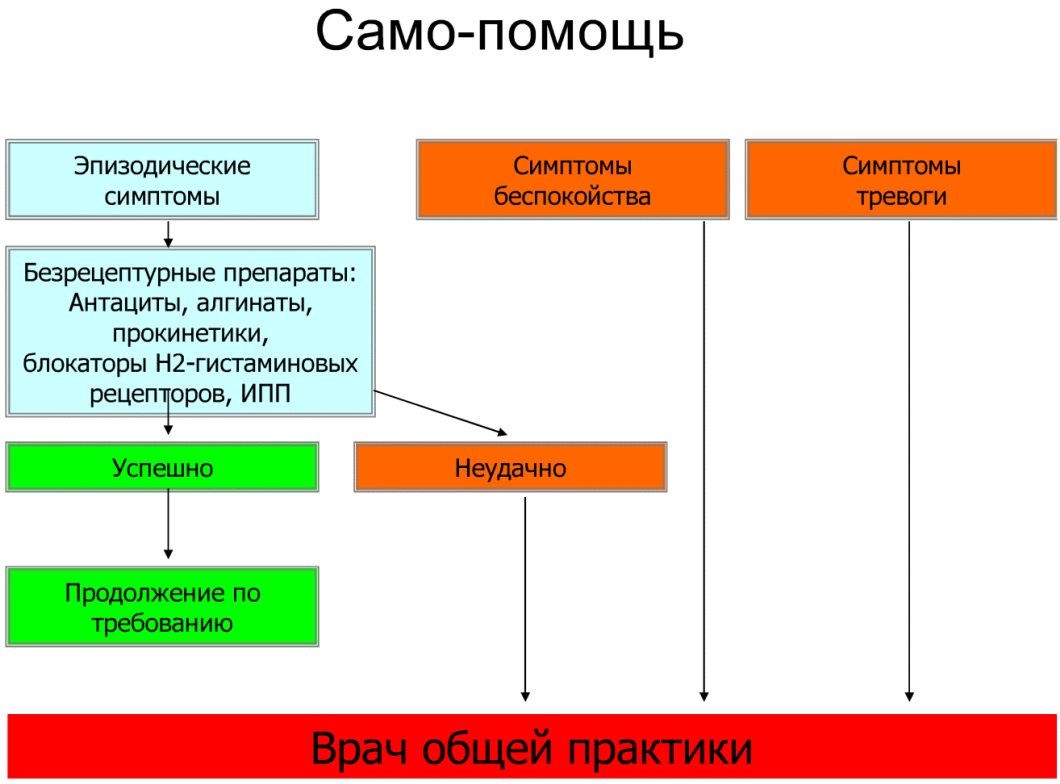


Рисунок 8. Само-помощь по новому алгоритму лечения ГЭРБ по Tytgat G. et al. (2007).

При неэффективности самолечения или в случае частого (более 2 раз в неделю) возникновения симптомов ГЭРБ, пациент обращается к врачу общей практики (рис. 9). Врач общей практики оценивает симптомы пациента, его образ жизни, исключает другую патологию, симптомы тревоги и оптимизирует терапию ГЭРБ. При этом он не проводит какие-либо диагностические исследования.

При выборе тактики ведения больных ГЭРБ врач общей практики может по своему усмотрению либо оптимизировать и продолжить ранее проводившуюся терапию, либо назначить ИПП с, или без, адъювантной терапии (прокинетики, антациды). Согласно новому алгоритму, рекомендуют первоначально

использовать препараты из группы антацидов или альгинатов и только при необходимости назначать комбинированную терапию.

Рисунок 9. Этап врача общей практики по новому алгоритму лечения ГЭРБ по Tytgat G. et al. (2007).

Кроме назначения препаратов, врач общей практики должен рекомендовать пациенту изменить некоторые пищевые привычки: уменьшить количество пищи, принимаемой за один прием, не ложиться сразу после еды, спать с поднятым головным концом кровати, не курить, не злоупотреблять алкоголем, не употреблять жирную, острую пищу. Эксперты отмечают, что врачам общей практики целесообразно использовать низкодозовые формы ИПП и рекомендовать прием препаратов этой группы 1 раз в сутки. В новых рекомендациях предусмотрена возможная длительность инициальной терапии – от 4 до 8 недель.

При необходимости (нет ответа на терапию, неудовлетворенность пациента результатами лечения, очень частое употребление препаратов) только после истечении указанного срока медикаментозного лечения можно рекомендовать прием ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки вместе или без адъювантной терапии на протяжении 4 недель.

Если пациент ответил на терапию, рекомендуют придерживаться стратегии step down & stop: уменьшить дозу ИПП наполовину и постепенно продолжать уменьшать дозу вплоть до прекращения медикаментозной терапии (длительность курса строго не фиксируется). Если после отмены медикаментозного лечения рецидивируют клинические проявления ГЭРБ, врач общей практики может рекомендовать пациенту продолжить прием препаратов в наименьшей эффективной дозе (продолжительность поддерживающей терапии также не регламентируется).

Некоторые фармацевтические фирмы выпускают широкий спектр дозировок омепразола по 10, 20 и 40 мг (Ультоп фирмы КРКА), что позволяет повысить копмлаентность врача и пациента, а также эффективно «оттитровать» кислотосупрессивный эффект препарата при длительной поддерживающей терапии ГЭРБ и пищевода Барретта.

Если же терапия неэффективна, пациенты неудовлетворенны результатами лечения второго уровня, необходимо направить больного к гастроэнтерологу (рис.10).

На этапе специализированной медицинской помощи возможно проведение эндоскопического и всех необходимых дополнительных исследований (манометрия, суточная pH-метрия, импедансометрия, билиграфия и др.). Гастроэнтеролог должен рассматривать только сложные клинические случаи ГЭРБ, то есть оказывать помощь тем пациентам, которые частично или полностью рефрактерны к проводимой терапии. Именно гастроэнтеролог должен установить диагноз, определить прогноз и подобрать приемлемую для такого пациента терапию.

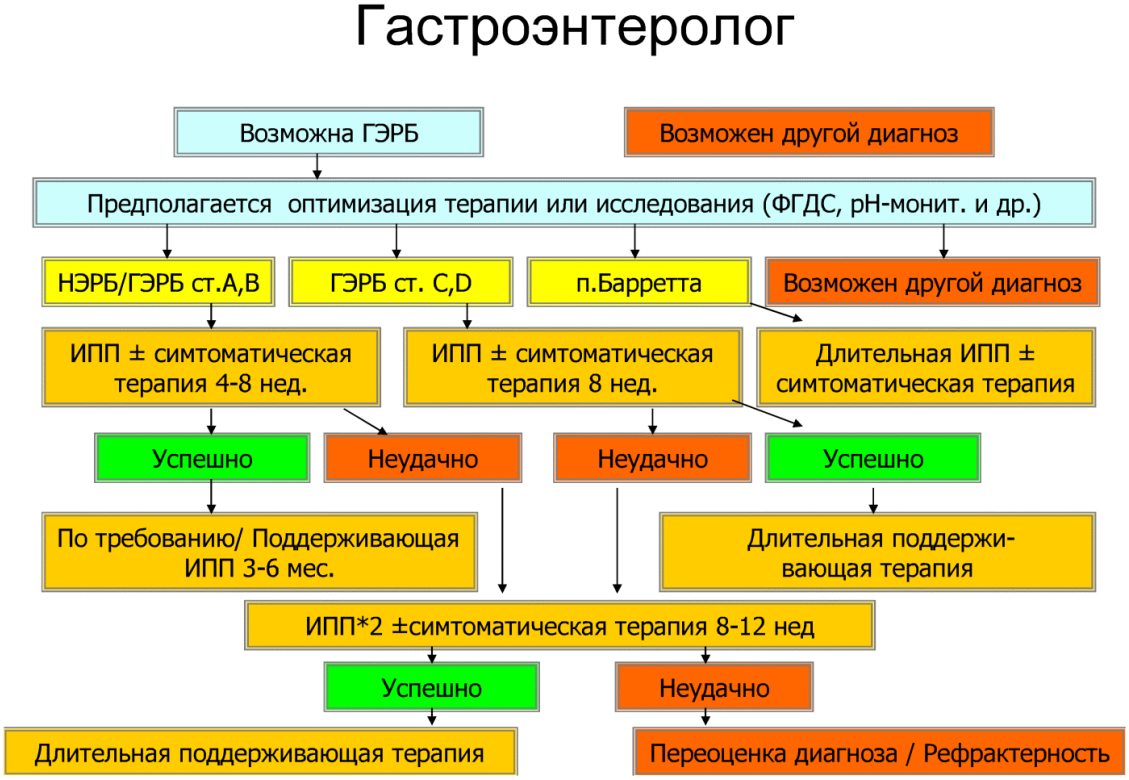


Рисунок 10. Этап гастроэнтеролога по новому алгоритму лечения ГЭРБ по Tytgat G. et al. (2007).

В случае диагностики неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), ГЭРБ (с эзофагитом) степени А, В и ГЭРБ степени С, D пациенту рекомендуют ИПП в стандартной дозе с или без адъювантной терапии. Длительность терапии зависит от степени повреждения слизистой оболочки пищевода: если нет видимых повреждений слизистой оболочки пищевода и при рефлюкс-эзофагите степени А, В продолжительность медикаментозного лечения колеблется от 4 до 8 нед; при рефлюкс-эзофагите степени С, D она составляет не менее 8 нед. В случае положительного ответа на терапию пациентам с НЭРБ/ГЭРБ степени А, В рекомендуют в дальнейшем лечение «по требованию»/поддерживающую терапию с использованием ИПП в стандартной дозе на протяжении 3-6 мес; больным с ГЭРБ степени С, D – длительную поддерживающую терапию с применением

ИПП в стандартной дозировке с/без адъювантной терапии (длительность ее не регламентируют).

При отрицательном ответе пациента на медикаментозную терапию как с НЭРБ/ГЭРБ степени А, В, так и с ГЭРБ степени С, D необходимо воспользоваться двойной дозировкой ИПП с/без адъювантной терапии, увеличив длительность приема препарата до 8-12 нед. При сохранении жалоб по истечении указанного срока гастроэнтеролог должен изучить причины рефрактерности к терапии (проведение pH-мониторинга, pH/импеданс мониторинга) и исключить другую патологию. В случае диагностики стойко рефрактерной ГЭРБ эксперты рекомендуют антирефлюксное хирургическое вмешательство (Мазуренко О. , 2009).

Если в ходе комплексного обследования пациента диагностирован пищевод Барретта, пациенту рекомендуют длительный прием ИПП в стандартной дозе с/без адъювантной терапии (длительность терапии, критерии эффективности или показания к проведению хирургического вмешательства, а также сроки наблюдения за пациентом в данном руководстве не указаны).

Лечение пищевода Барретта ИПП может привести к частичной регрессии заболевания и появлению островков плоскоклеточного эпителия. Тем не менее, считается, что пищевод Барретта не подвергается обратному развитию. Следует знать, что под ним может сохраниться метаплазированный эпителий. Поэтому в подобных случаях следует проводить повторные эндоскопические исследования с глубокими биопсиями.

Эндоскопические и хирургические методы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

В последние годы достигнут значительный прогресс в разработке эндоскопических методов лечения пищевода Барретта. К ним относятся:

- эндопликация гастроэзофагеальной зоны;
- радиочастотная абляция;
- имплантация инертных материалов;
- мультиполярная электрокоагуляция;
- лазерная деструкция;
- фотодинамическая терапия;
- коагуляция аргоновой плазмой;
- криодеструкция;
- резекция слизистой оболочки.

Показаниями к хирургическому лечению пищевода Барретта являются:

- сопутствующая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- отсутствие эффекта от длительной адекватной консервативной терапии;
- наличие некоррегируемых другими методами лечения осложнений (стриктуры, кровотечения и др.);
- наличие дисплазии СОП высокой степени или неоплазии.

В связи с тем, что в основе развития пищевода Барретта лежит гастроэзофагеальный рефлюкс, большинство хирургов считает необходимым выполнять антирефлюксные операции (разные виды фундопликации, крурорафию) традиционным или лапароскопическим методами. Суть антирефлюксных операций заключается в ушивании ножек диафрагмы и создании вокруг абдоминального отдела пищевода дополнительной муфты (манжетки) с помощью проксимальной части желудка.

Ведение пациентов с пищеводом Барретта предусматривает не только комплексное лечение, но и динамическое наблюдение. В соответствии с критериями Американского общества гастроэнтерологов определены группы диспансерного наблюдения и контрольные сроки повторного обследования больных пищеводом Барретта в зависимости от выявленных морфологических изменений слизистой оболочки пищевода и их выраженности:

- Кишечная метаплазия - 1 раз в год
- Кишечная метаплазия - с дисплазией слабой степени — Через 1,3 и 6 месяцев после первичной детекции
- Кишечная метаплазия – с дисплазией тяжелой степени — Через 1 месяц

Пациентам первой группы показана медикаментозная терапия, контрольное эндоскопическое исследование с уточняющими методиками и прицельной биопсией 1 раз в год.

Пациентам второй группы с дисплазией слабой степени показана медикаментозная терапия в течение 1 месяца. Затем повторное эндоскопическое исследование с уточняющими методиками и прицельной биопсией. Если при гистологическом исследовании и проточной цитометрии сохраняется дисплазия низкой степени без признаков неопластической прогрессии, то показано повторное обследование в указанном объеме через 3, 6 месяцев. При наличии признаков неопластической прогрессии показано эндоскопическое абляционное лечение.

Пациентам с тяжелой дисплазией (желательно получить заключение двух независимых патоморфологов) показана медикаментозная терапия в течение 1 месяца. Затем повторное эндоскопическое исследование с уточняющими методиками и прицельной биопсией. Если при гистологическом исследовании и проточной цитометрии выявляется дисплазия низкой степени, то показана так-

тика согласно мероприятиям второй группы пациентов. При подтверждении высокой степени дисплазии показана эндоскопическая резекция слизистой или хирургическое лечение в зависимости от степени распространенности дисплазии. В случаях развития осложнений пищевода Барретта (стриктура, кровотечение) также показано эндохирургическое или хирургическое лечение.

Пациентам с пищеводом Барретта, у которых выявлена аденокарцинома, в первую очередь необходимо провести эндоскопическое ультразвуковое исследование с целью определения глубины инвазии опухоли и состояния регионарных лимфатических узлов. В случаях, когда протяженность поражения слизистой менее 2 см, не носит мультифокальный характер, без изъязвления и инвазии в подслизистый слой, рекомендуется эндоскопическая мукозэктомия. В остальных случаях показано хирургическое лечение, лучевая, химиотерапия.

Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

ГЭРБ не является неуклонно прогрессирующим заболеванием. Это доказано результатами исследования ProGERD (2005г.) включавшего 6215 пациентов с ГЭРБ. Исследование заключалось в инициальном 4-недельном лечении неэрозивной ГЭРБ эзомепразолом 20 мг в сутки или в 8-недельном лечении эрозивной ГЭРБ эзомепразолом 40 мг в сутки последующем наблюдении пациентов в течение 5-10 лет (Labenz J., Morgner-Miehlke A., 2006).

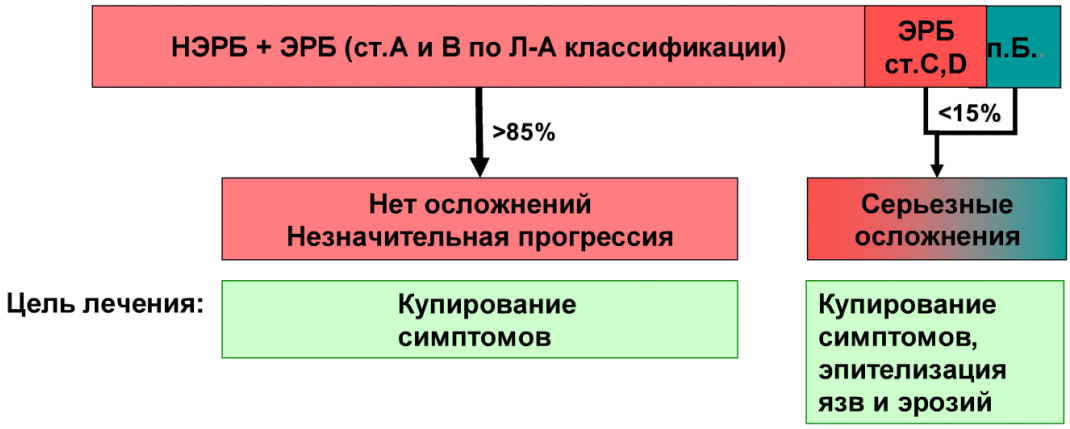


Рисунок 11. Концепция прогрессии ГЭРБ по результатам исследования ProGERD (2005г.) n=6215 (Labenz J., Morgner-Miehlke A., 2006)

Установлено, что неэрозивная форма заболевания, а также рефлюкс-эзофагиты степени А или В по Лос-Анджелесской классификации, которые встречаются более, чем в 85% случаев, характеризуется незначительной прогрессией и отсутствием осложнений (рис.11). Тяжелые рефлюкс-эзофагиты, степени С или Д, а также пищевод Барретта, встречающиеся менее, чем в 15% случаев, сопровождаются серьезными осложнениями. И если в первом случае

основная цель лечения состоит в купировании симптомов заболевания, то во втором – в купировании симптомов заболевания и лечении эрозий, язв и метаплазий СОП.

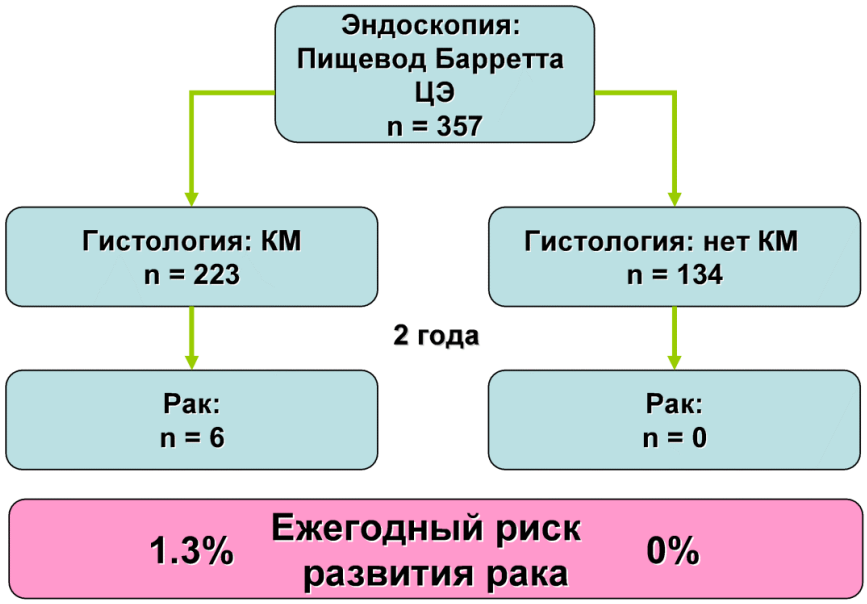
В рамках исследования ProGERD осуществлялось обычное проспективное наблюдение за 3507 пациентами ГЭРБ. За 2-летний период у большинства (74,5%) больных неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) отсутствовала отрицательная динамика в течение заболевания (см. табл. 4) и лишь у четверти пациентов отмечено появление рефлюкс-эзофагита степени A или B. Также, преимущественно положительная динамика течения заболевания была характерна как для пациентов с легкими (A и B), так и с тяжелыми (C и D) рефлюкс-эзофагитами.

Таблица 4.

Динамика тяжести рефлюкс-эзофагита за 2-летний период обычного проспективного наблюдения (исследование ProGERD, n=3507)

	Степень тяжести рефлюкс-эзофагита через 2 года		
	НЭРБ	A-B	C-D
НЭРБ →	74,5	24,9	0,6
A-B →	61,3	37,1	1,6
C-D →	50,4	41,8	7,8

Результаты исследования ProGERD еще раз подтвердили, что рак пищевода выявляется только при наличии кишечной метаплазии при пищеводе Барретта (см.рис. 12). При этом ежегодный риск развития рака пищевода составляет 1,3% в год.



Labenz et al (DDW 2006)

Обозначения: ЦЭ: цилиндрический эпителий
КМ: кишечная метаплазия

Рисунок 12. Риск развития рака пищевода при пищеводе Барретта (по результатам исследования ProGERD, 2005г.).

* * *

Таким образом, ГЭРБ в силу широкой распространенности и спектра внепищеводных проявлений является проблемой находящейся в призме пристальных интересов гастроэнтерологов, эндоскопистов, хирургов, врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, пульмонологов, стоматологов и отоларингологов. Чрезвычайно важным в этой связи является знание данными специалистами современных подходов к диагностике и лечению гастроэзофагеального рефлюкса и его проявлений.

ХРОНИЧЕСКИЙ HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГАСТРИТ И РАК ЖЕЛУДКА

Заболеваемость раком желудка в России в настоящее время одна из самых высоких в мире и составляет более 30 человек на 100 000 населения. В Санкт-Петербурге в 2008 году, по данным комитета по здравоохранению администрации города, на 100 000 человек приходилось 34,7 больных раком желудка.

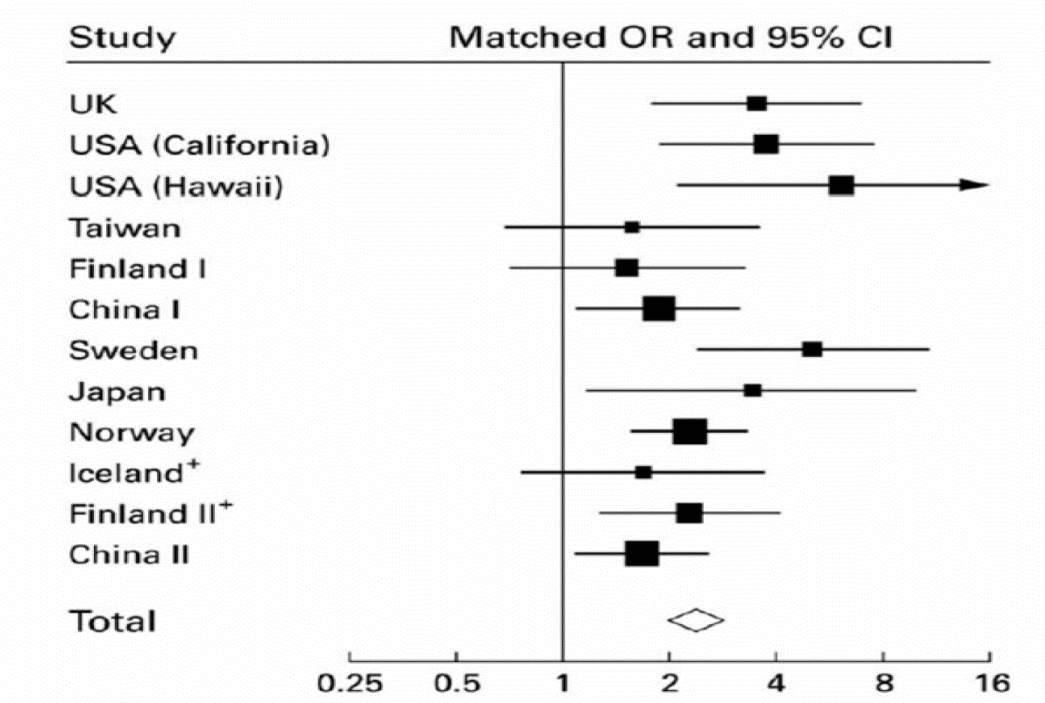


Рисунок 13. Взаимосвязь Helicobacter pylori и рака желудка (по данным группы по изучению Helicobacter pylori и рака, 2001).

Одной из причин развития рака желудка, особенно его дистальной, кишечной формы является заражение пациента инфекцией Helicobacter pylori (HP). Большое количество исследований убедительно показало достаточность доказательств канцерогенности инфекции HP (рис.13). Это позволило интернациональному агентству по изучению рака считать инфекционный процесс,

инициированный HP, канцерогеном 1-й группы (World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1994).

С учетом открытия важной роли бактерии HP в патогенезе кислотозависимых заболеваний желудка парадигма развития рака желудка выглядит следующим образом (рис.14). При заражении пациента хеликобактериозом в случае высокого уровня кислотопродукции в желудке, по мере увеличения возраста больного, возрастает риск развития антрального гастрита, дуоденальной язвы, MALT-лимфомы. В условиях желудочной гипоацидности, возникающей вследствие атрофического гастрита тела желудка, повышается риск развития язвы желудка, или через стадии кишечной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки желудка (СОЖ), с годами повышается риск развития рака желудка.

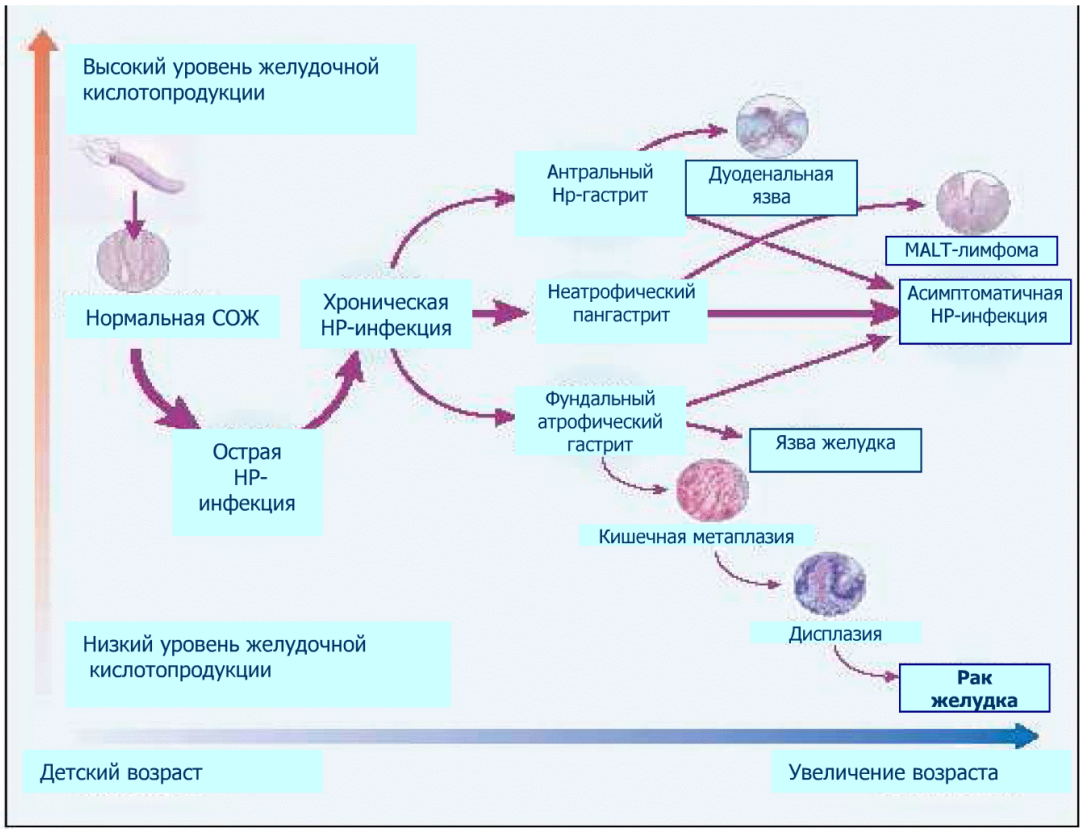


Рисунок 14. Современная парадигма развития кислотозависимых и онкологических заболеваний желудка.

Данную концепцию подтверждает ряд убедительных исследований, одно из которых провел N.Uemura с соавторами в 2001году. При наблюдении за 1536 HP-инфицированными пациентами оказалось, что в течение 8 лет рак желудка выявлялся только у инфицированных HP пациентов в 2,9 % случаях. При этом рак желудка не выявлялся у HP-негативных пациентов или у HP-позитивных пациентов с дуоденальной язвой.

В то же время в Индии все попытки выявить корреляцию между HP и желудочным раком были неудачными. Там регистрируется высокая распространенность HP и низкая частота рака желудка, в отличие от соседнего Китая и Японии (Akhter Y. et al., 2007). Вследствие этого исследователями не прекращаются поиски факторов канцерогенности HP. Было выявлено, что дополнительный риск развития рака желудка у пациентов, инфицированных (CagA+)-штаммами, по сравнению с неинфицированными увеличен до 15 раз (Brenner H., 2004; Held M., 2004) , при наличии у HP аллелей VacAs1 и VacAm1увеличен до 6 и 17 раз, соответственно (Figueiredo C., 2002). Но все эти штаммы почти в 100% случаев выявляются при дуоденальной язве, при которой рак желудка встречается крайне редко.

В желудочном канцерогенезе существенное значение имеют особенности местной воспалительной реакции СОЖ на инфекцию HP. В последние годы накоплена достаточная информационная база, подтверждающая взаимосвязь между раком желудка и полиморфизмом цитокинов IL-1, IL-10 и TNF, особенно в условиях инфицирования HP (Machado J., 2001; El-Omar E. et al., 2003).

Безусловно, негативное значение в канцерогенезе имеют внешние факторы:

- Избыточное употребление соленой пищи;
- Злоупотребление алкоголем;
- Недостаточное употребление свежих овощей и фруктов;
- Недостаток аскорбиновой кислоты в пище;
- Возраст;

- Определенные характеристики HLA (наличие локуса DQB 1*0301);
- Употребление копченой пищи;
- Низкий социально-экономический статус;
- I группа крови;
- Табакокурение;
- воздействие радиации;
- другие факторы.

Большое количество экспериментальных исследований демонстрируют, что соль является наиболее распространенным канцерогеном. Высокое содержание соли в рационе мышей, инфицированных HP, приводило к развитию более выраженной атрофии тела желудка с утратой париетальных клеток и усилением пролиферации (Fox J., 1999). Введение инфицированным HP монгольским песчанкам канцерогена в малых дозах, на фоне инфузии 10% раствора NaCl приводило к образованию аденокарциномы у 32% животных (против 11,2% без введения NaCl) (Nozaki K., 2002).

Алкоголь индуцирует развитие орофарингеального, пищеводного, желудочного и кишечного рака. Рак пищевода встречается значительно чаще у злоупотребляющих алкоголем лиц, чем в популяции. В то же время алкогольные напитки, вина большой выдержки, оказывают важное влияние на HP и другие энтеропатогенные бактерии. В результате контролируемого рандомизированного сравнительного популяционного исследования, включающего обследование 10537 человек, установлено, что употребление вина и пива (приблизительно 7 стаканов в неделю) на 11% снижает риск хеликобактериоза, способствует эрадикации HP (Murray L. et al., 2002). Регулярное употребление 3 кружек пива или 3 бокалов вина характеризуется протективным эффектом в отношении HP (Brenner H. et al., 1997).

Большое значение в канцерогенезе имеют генетические особенности макроорганизма. Так, риск дистального рака у близких кровных родственников больных раком желудка в 3 раза выше, чем в контроле. При наличии у них ин-

фекции HP - в 8 раза выше, чем в контроле (Пасечников В.Д., 2005; Аруин Л.И., 2006).

Доказано, что расовая принадлежность не влияет на частоту выявления рака желудка. Имеются существенные различия в частоте рака желудка между жителями юго-восточной части Индии и индусами в северной части страны; жителями северных районов Китая и Гон-Конга и китайцами США (Akhter Y. et al., 2007).

Таким образом, в настоящее время существует большое количество убедительных данных о взаимосвязи между HP и раком желудка. В целом, большинство исследователей признает, что только в условиях HP-инфекции возможна активизация генетических детерминант болезни и реализация внешних предрасполагающих факторов (Аруин Л.И., 2006).

Диагностика пренеопластических изменений СОЖ у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Учитывая важную роль HP-инфекции в желудочном канцерогенезе, одним из основных направлений оценки риска развития пренеопластических изменений СОЖ является диагностика хеликобактериоза.

Основные методы диагностики HP-инфекции

Все существующие на сегодняшний день методы лабораторной диагностики HP можно подразделить на две группы (табл.5). Прямые методы направлены на выявление бактерии HP, её антигенов или ДНК. Непрямые методы основаны на определении косвенных параметров, таких как антител в биологической жидкости или продуктов жизнедеятельности HP.

По способу взятия материала для исследования методы диагностики HP подразделяются на инвазивные и неинвазивные. Инвазивные методы диагностики предусматривают проведение эндоскопического исследования с последующим забором биопсийного материала. Неинвазивные методы включают в себя различного рода иммунологические исследования, позволяющие определять наличие антител в сыворотке крови или бактериального антигена в фекалиях, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с определением ДНК HP в фекалиях и уреазный дыхательный тест с ^{13}C меченым атомом углерода.

Неинвазивные методы имеют ряд преимуществ при скрининге пациентов, затруднениях при взятии биоптатов (например, язвенное кровотечение, применение антикоагулянтной терапии), оценке эффективности эрадикационной терапии, эпидемиологических исследованиях (Hirschl A. et al., 2005).

Большинством исследователей признается, что отсутствует метод, который мог бы использоваться в качестве «золотого стандарта» для диагностики HP. В настоящее время предложено много методов идентификации HP, однако их различная чувствительность и специфичность приводит к значительным разногласиям при оценке полученных результатов, что не дает возможность

оценить степень инфицирования слизистой оболочки на этапах диагностики заболеваний и оценить эффективность терапии. (Wildner-Christensen M., Schaffalitzky de Muckadell O., 2000).

Таблица 5

Методы диагностики HP-инфекции

Метод	Субстрат, особенности методики	Краткая характеристика метода
Бактериологический	Биоптаты СОЖ; сложные питательные среды; сложные анаэробные условия культивирования	Прямой инвазивный метод; специфичность 100%; выделение культуры; определение антибиотикорезистентности
Морфологический	Биоптаты СОЖ и мазки-отпечатки; окраска по Романовскому-Гимзе; по Грамму; серебрение по Warthin-Starry.	Прямой инвазивный метод; оценка состояния СОЖ
ПЦР	Слюна, кал, биоптаты СОЖ	Прямой метод; оценка патогенности HP по отдельным генам
Иммуноцитохимический	Биоптаты СОЖ и мазки-отпечатки; поликлональные антитела к лизатам HP	Прямой инвазивный метод; выявление коккоподобных форм HP; широко не используется
Иммуноферментный анализ (ИФА)	Лизаты HP; комбинация лизатов и рекомбинантных белков; синтетические пептиды	Непрямой неинвазивный метод; скрининговые исследования; определение IgA, IgM, IgG и антигенов HP
Блот-техники (Western-blot)	Рекомбинантные белки	Высокоспецифичен; используется в основном как подтверждающий метод
Экспресс-тесты (CLO-тест; «Biohit»-тест и др.)	Выявление уреазной активности бактерий в биоптате	Быстрый недорогой непрямой инвазивный экспресс-метод; ложноположительные реакции дают другие грамотрицательные бактерии
Уреазный дыхательный радиоизотопный	^{13}C-мочевина	Непрямой неинвазивный метод; требует дорогостоящего оборудования; основной в странах Западной Европы

Рекомендовано использовать два и более метода, базирующихся на различных принципах определения HP (Ивашкин В.Т. и соавт., 2004, Zuniga-Noriega J., 2006), при этом забор биоптатов должен осуществляться как из антрального, так и из фундального отделов желудка. Отдельные авторы (Bermejo San Jose F., 2000) с уверенностью говорят об отсутствии инфицированности HP только в случае наличия трех отрицательных результатов, полученных различными методами определения HP.

Особого внимания заслуживают работы, показывающие, что помимо HP, клинически некоторые заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта могут вызывать и другие бактерии, например, Helicobacter cinaedi, относящиеся к группе так называемых Helicobacter heilmanii – похожих микроорганизмов и способных передаваться через животных (Pena J. et al., 2002; De Groote D. et al., 2005). Необходимо отметить, что у больных с гипохлоргидрией в желудке могут присутствовать много уреазпозитивных бактерий помимо HP, и их сильная уреазная активность может служить причиной ложноположительных результатов при проведении быстрого уреазного теста или уреазного дыхательного теста у пациентов с подозрением на HP-инфекцию (Brandi G. et al., 2006).

Морфологи должны быть предупреждены о предшествующем применении ингибиторов протонной помпы или эрадикационной терапии, так как после этого может значительно уменьшиться обсеменение СОЖ HP, или бактерия может быть представлена кокковыми формами. У данных пациентов в этом случае окраска по Гимзе может оказаться не самым оптимальным методом определения HP (Goldstein N., 2002). В этой связи ряд авторов считает неэффективным взятие биоптатов для определение HP при эндоскопическом исследовании, если пациенту в предшествующие 6 месяцев проводилась эрадикационная терапия, за 4 недели до исследования назначались висмутсодержащие препараты, за 2 недели до исследования - ингибиторы протонной помпы или сукральфат (Graham D. et al., 2003; Kullavanijaya P., 2004).

Бактериологический метод диагностики HP-инфекции

Основным преимуществом метода является возможность выявления и идентификация HP, а также изучение морфологических, биохимических и биологических свойств возбудителя (Hirschl A. et al., 2007). Является единственным методом исследования, обладающим 100% специфичностью.

В последние годы усовершенствованы методы хранения и культивирования HP. Бактерию выделяют из биоптата СОЖ, слюны, кала и сыворотки крови. Микроорганизм быстро погибает в воздушной среде, т.к. является микроаэрофиллом. Биоптат СОЖ сразу после взятия должен быть помещен в транспортную среду. Данный метод сопряжен с определенными трудностями, обусловленными необходимостью наличия специальных сред, оптимальной температуры, влажности, качества атмосферного воздуха и т.д. Это приводит к тому, что рост колоний микроорганизмов удается получить далеко не всегда. Неудобство метода связано и с тем, что его результатов приходится ждать, как правило, не менее 10-14 дней.

Трудоемкость и дороговизна бактериологического метода ограничивает его широкое использование. В клинической практике он применяется при неэффективной эрадикации для определения антимикробной чувствительности и резистентности бактерии при планировании терапии второй линии (Fallahi G. et al., 2007).

Морфологический метод диагностики HP-инфекции

Производится окраска бактерии в гистологических препаратах СОЖ по Гимзе, толуидиновым синим, серебрением по Warthin-Starry. Преимущество метода заключается в возможности не только выявить бактерию, но и оценить состояние СОЖ. Существенным недостатком метода является продолжительность исследования, которая может доходить до 7 дней.

Для цитологического исследования используются мазки-отпечатки. Данный метод не дает полной информации о состоянии СОЖ.

В последнее время получили развитие иммуноцитохимические и иммуногистохимические методы исследования с использованием аффинных поликлональных антител к лизатам HP. Эти методы используются для выявления кокковидных форм микроорганизма.

Последним достижением в области гистологического исследования в настоящее время является использование fluorescence in situ hybridization (FISH), позволяющей с высокой точностью определять в биоптатах СОЖ не только наличие HP, но и штаммы бактерии, имеющие гены резистентности к кларитромицину (Can F. et al., 2005; Yilmaz O. et al., 2007).

Дыхательный изотопный уреазный метод диагностики HP-инфекции

Определение в выдыхаемом больным воздухе изотопов ^{13}C, образующихся в результате расщепления в желудке больного радиактивно-меченой мочевины под действием уреазы HP. Мочевина после попадания ее в желудок человека, инфицированного HP, под воздействием уреазы подвергается гидролизу, в результате которого образуется углекислый газ, содержащий меченый атом углерода. Он попадает в кровоток, а затем выделяется через легкие. Увеличение экскреции меченого углекислого газа в выдыхаемом воздухе используется как маркер наличия HP в желудке.

В развитых странах данный тест считается основным для выявления HP-инфекции, однако сдерживающими факторами для повсеместного использования этой методики являются высокая стоимость масс-спектрометров и изотопа (Кудрявцева Л.В. и соавт., 2004). Дыхательный тест может использоваться сразу после окончания эрадикационной терапии.

В последние годы появились новые разработки уреазного дыхательного изотопного теста, которые позволяют проводить тест во время эндоскопии в режиме реального времени у пациентов с наличием противопоказаний для забора биоптатов (Fruehauf H. et al., 2005).

Выявление антигена HP в кале

Для определения HP в кале используется иммуноферментный анализ выявления антигена HP и полимеразная цепная реакция с детекцией генов островка патогенности HP (ureC, cagA). Согласно Маастрихтским консенсусам 2000 и 2005 годов определение антигена HP в кале является, наряду с уреазным изотопным дыхательным тестом, стандартом в диагностике инфекции HP как у детей, так и у взрослых. При этом метод может использоваться до, и сразу после применения антихеликобактерной терапии (Malfertheiner P., Megraud F., 2000, 2005). Единственным ограничением широкого использования этого теста в клинической практике остается его высокая стоимость по сравнению с другими методами диагностики хеликобактериоза. Для достижения наилучшего результата контроль эрадикации рекомендуется проводить, по крайней мере, через 4 недели после окончания эрадикации или через 2 недели после антисекреторной терапии.

Экспресс-тесты диагностики HP-инфекции

Определение уреазной активности проводится в биоптате СОЖ путем помещения его в реакционную среду, содержащую мочевину и индикатор. Под действием уреазы HP мочевина разлагается на CO_2 и ионы аммония. При накоплении в реакционной среде ионов аммония, цвет индикатора меняется. Метод используется для экспресс-диагностики HP. К существенным недостаткам метода относится то обстоятельство, что уреазные тесты дают представление о наличии HP только на ограниченном участке СОЖ. Ложноположительные результаты уреазного теста могут быть связаны с присутствием в верхних отделах желудочно-кишечного тракта уреазо-позитивных микроорганизмов Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Staphylococcal species и представителей Helicobacter spp.

Полимеразная цепная реакция в диагностике HP-инфекции

ПЦР представляет собой многократно повторяющиеся циклы синтеза (амплификация) специфической области ДНК-мишени, что в дальнейшем по-

зволяет оценить как фенотипические, так и генотипические характеристики возбудителя. При этом данный метод способен идентифицировать ДНК как кокковых, так и спиралевидных форм HP (Shahamat M. et al. 2005).

Материалом для проведения ПЦР по выявлению ДНК-мишеней HP может служить биоптат слизистой оболочки желудка, кал, зубной налет, моча. В этом заключается универсальность метода. Двухпраймерный ПЦР анализ биопсийного материала позволяет добиться чувствительности 96% и специфичности 100%.

В последнее время ПЦР проводится не столько для выявления HP, сколько для выявления штаммов данной бактерии. ДНК-типирование позволяет определять полиморфизм генов, кодирующих уреазу или другие специфические белки HP.

Наиболее актуальной способностью метода ПЦР стала возможность определения мутаций в ДНК бактерии, которые ответственны за возникновение у HP резистентности к макролидам. В последние годы рост неудач эрадикационной терапии, связанных с резистентностью штаммов HP к антибиотикам, обусловил очередной виток популярности данной методики, в том числе, и в вариации с использованием кала в качестве биообразца (Noguchi N. et al., 2007).

Серологическая HP-инфекции

Серологические тесты широко используются в клинической практике, как на стадии выявления микроорганизма, так и после применения антихеликобактерной терапии.

Колонизация СОЖ HP вызывает появление различных классов антител против антигенов бактерии. Наличие антител к HP в сыворотке крови является следствием реактивного ответа и свидетельствует об инфицированности организма. Выявление антител к HP проводится серологическими методами. Самым распространенным серологическим методом является иммуноферментный анализ (ИФА). С помощью ИФА тест-систем в настоящее время можно проводить

не только определение различных классов специфических иммуноглобулинов, но и выявлять антитела к различным антигенам HP (табл.6).

Таблица 6

Антигены HP

H-антигены (жгутиковые)	Fla A Fla B	Фактор подвижности; Фактор подвижности
O-антигены (группоспецифические)	Lp	Липополисахарид
Основные видоспецифические антигены	CagA VacA UreA UreB Hsp60	Основной маркер патогенности – 128 кДа; Цитотоксин, фактор адгезии – 87 кДа; Малая субъединица уреазы; Большая субъединица уреазы; Белок теплового шока – 60 кДа

В России для диагностики HP зарегистрированы серологические тесты на основе сэндвич-метода ИФА. Характеристики некоторых тест-систем для выявления антител к HP представлены в табл. 3.

Преимуществом методик является простота выполнения. Это неинвазивные методы. Их используют для эпидемиологических исследований, при назначении терапии и скрининге пациентов групп риска.

При использовании лизатов культуры HP возможны ложноположительные реакции с антителами к роду хеликобактеров – H.felie, H.mustelae, H.heilmanii. В большинстве методов ИФА проводится определение антител класса IgG, некоторые методы позволяют выявлять IgA.

Перспективным материалом для ИФА являются слюна и моча. Специфичность определения IgG в моче хорошо коррелирует с уровнями HP в слюне и сыворотке у инфицированных пациентов. Чувствительность и специфичность определения IgG в моче методом ИФА составляет 95,9% и 90%, соответственно. Разработка ИФА методов определения уровня антител к HP в моче является перспективной в отношении диагностики инфекции, прогноза и мониторинга эффективности эрадикации

Таблица 7

Характеристика тест-систем ИФА для выявления антител к HP

Наименование тест-системы	Адсорбированные антигены	Результат определения	Ед.изм.
ELISA «BIOHIT»	Афинноочищенный белок Cag A	IgG/IgA к антигену CagA HP	Относительные единицы
IMMULITE 2000 «DPC»	Лизаты культуры HP	IgG к антигенам HP	Индекс позитивности
IMMUNOCOMB II «БИОГРАД-ОРДЖЕНИКС»	Лизаты культуры HP	IgG к антигенам HP	Титр антител
Хеликобактер-антитела «ВЕКТОРБЕСТ»	Рекомбинантный белок CagA	Суммарные антитела к антигену CagA HP	+/– (качественный анализ)

.

Большие перспективы в оценке патогенности штаммов HP получили методы анализа антител к цитотоксин-ассоциированному белку CagA. Возможность использования рекомбинантного антигена CagA (128 кДа) обеспечивает чувствительность и специфичность анализа более 96%, сопоставимую с Вестерн-блотом (Western-blot). Пациенты с наличием антител к CagA в большей степени подвержены риску развития язвенной болезни и рака желудка. Пациенты с язвой двенадцатиперстной кишки имели значительно более высокий ответ на этот антиген, чем пациенты с хроническими гастритами. После успешной эрадикации титр IgG снижается.

Обнаружение бактерии одним из перечисленных выше методов свидетельствует о наличии HP-инфекции и является основанием для проведения эрадикационной терапии.

Оценка эффективности эрадикации HP должна осуществляться как минимум двумя из указанных диагностических тестов, в целом не ранее, чем через 4–6 недель после окончания курса антихеликобактерной терапии. При этом в случае использования инвазивных тестов забор биоптатов должен производиться из тела и антрального отдела желудка.

Неинвазивная диагностика пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Учитывая высокую распространенность рака желудка, все большее значение приобретает проблема ранней диагностики предраковых состояний СОЖ (атрофий, метаплазий, дисплазий) с использованием современных неинвазивных клинико-лабораторных методов.

Известно, что риск развития рака желудка повышается параллельно степени тяжести атрофического гастрита. У лиц с атрофическим гастритом тела желудка он в 3-5 раза выше по сравнению с остальной популяцией (Sipponen P. et al., 2002).

В настоящее время морфологическое исследование биоптатов СОЖ является единственным способом достоверной диагностики атрофических и пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка. В то же время, основным недостатком данного метода является очаговость оценки СОЖ, она оценивается только в местах взятия биоптатов. Кроме того, в силу инвазивности и сложности исследования, необходимости высокого профессионализма морфолога, гистологический анализ не может быть скрининговым методом диагностики пренеопластических изменений СОЖ.

В настоящее время разработан неинвазивный метод диагностики пренеопластических изменений СОЖ, который базируется на определении в сыворотке крови четырех биомаркеров: пепсиногена I, пепсиногена II, гастрина-17 и

антител к HP, количественное определение которых дает информацию о функциональном состоянии различных участков СОЖ (табл.8). Этот комплекс показателей получил коммерческое название тест «Гастропанель» (GastroPanel, Biohit Diagnostics, Финляндия).

Таблица 8

Клинико-лабораторнае маркеры риска предраковых изменений СОЖ (Biohit GastroPanel)

Показатель	
Пепсиноген I	Маркер атрофии слизистой оболочки (СО) тела желудка
Пепсиноген II	Маркер воспаления и атрофии СОЖ
Гастрин-17 (стимулированный)	Маркер атрофии антральной СО
Гастрин-17 (базальный)	Маркер повышенной кислотности
Антитела к HP	Маркер наличия инфекции HP

Определение пепсиногена I, пепсиногена II, гастрина-17 проводится сэндвич-методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). H.Vaananen с соавторами (2003) провели мультицентровое исследование по использованию «Гастропанели» для неинвазивной диагностики заболеваний желудка. В исследование было включено 404 пациента с диспепсией. Результаты, полученные с помощью теста «Гастропанель», сравнивались с результатами гистологического метода (табл.9).

Таблица 9

Достоверность результатов диагностики атрофического гастрита с помощью теста «Гастропанель»

Метод	«Гастропанель»
Общая достоверность	81 %
Чувствительность	79 %
Специфичность	91 %
Положительное прогностическое значение	64 %
Отрицательное прогностическое значение	93 %

Авторами показана высокая достоверность верификации атрофического гастрита как при исследовании крови с помощью теста «Гастропанель», так и при проведении гастроскопии с гистологическим исследованием биоптатов. Также были получены сопоставимые результаты по определению здоровой СОЖ. Эти фундаментальные исследования финских ученых послужили отправной точкой к широкому использованию теста «Гастропанель» в клинической практике при скрининге пациентов групп риска.

Российскими исследователями (Котелевец С.М. и соавт., 2007) также было подтверждено, что метод определения пепсиногена I и гастрина-17 в сыворотке крови обладает достаточно высокой чувствительностью при диагностике неатрофического и выраженного атрофического антрального и фундального гастрита, при этом он характеризуется высокой позитивной и негативной прогностической ценностью.

Гастрин-17 синтезируется преимущественно антральными G-клетками – это доминирующая и сильнодействующая форма гастрина в здоровой СОЖ, поэтому было предложено использовать данный показатель в качестве биологического маркера атрофии антрального отдела желудка. При атрофии слизистой антрального отдела секреция гастрина-17 снижается.

Синтез гастрина стимулируется как белками, поступающими с пищей, так и растяжением желудка. В результате чего образуются α-амидированные биоактивные гастрины, имеющие одинаковые участки на С-конце полипептидной последовательности, состоящие из четырех аминокислотных остатков: -Trp-Met-Asp-PheNH2. Пятую позицию от С-концевого фенилаланиламида занимает глицин, а шестую – тирозин. Основная часть (90%) амидированных гастринов представлена амидом 17-членного пептида, его также называют малым гастрином; 5% - большим гастрином (34 остатка); остальные 5% - смесью большого-большого гастрина (71 и 52 остатка), минигастрина (14 остатков) и короткого гепта- и гексапептидного аминного фрагмента.

Синтез и высвобождение амидированных гастринов в кровеносное русло происходит максимально через 20 минут после белковой нагрузки, в этот момент гастрин-17 стимулирует секрецию хлористоводородной кислоты. Высокая кислотность (pH<2.5) угнетает дальнейшую секрецию гастрина-17 по механизму отрицательной обратной связи.

Гастрин-17 оказывает выраженное влияние на кислотную продукцию в теле желудка. Причем активность гормона антрального отдела желудка наивысшая из всех известных гастринов. Кроме того, гастрины регулируют регенерацию слизистой желудка, стимулируют пролиферацию ECL-клеток, моторику желудка, секрецию холецистокинина, секрецию поджелудочной железы, стимулируют злокачественную трансформацию.

В настоящее время разработан иммуноферментный высокоспецифичный метод (ELISA Biohit) количественного выделения гастрина-17 из его структурных аналогов в сыворотке крови пациентов.

Иммунологический метод определения пепсиногенов получил название «серологической биопсии» и является малоинвазивным способом оценки пептической секреции желудка.

Из слизистой желудка человека выделены два пепсиногена. Пепсиноген I или пепсиноген А является предшественником пепсина. Пепсиноген II или пепсиноген С относится к группе аспарагиновых протеаз, которые превращаются в пепсин под действием кислой среды желудочного сока. В процессе активации с N-конца пепсиногенов (неактивных форм) отщепляются аминокислотные остатки в виде смеси пептидов, некоторые из этих пептидов могут действовать как ингибиторы пепсина. Пепсиноген I синтезируется главными клетками слизистой оболочки тела желудка. Уровень пепсиногена I достоверно коррелирует с количеством главных клеток в слизистой тела желудка. В случае тяжелого атрофического гастрита происходит потеря главных клеток, что приводит к снижению сывороточного уровня пепсиногена I.

Клетки, секретирующие пепсиноген II, представлены практически в каждой железе желудка и Бруннеровых железах двенадцатиперстной кишки. Сыво-

роточный уровень пепсиногена II отражает в целом состояние СОЖ. В табл. 10 показано распределение пепсиногенов у человека.

Таблица 10

Распределение пепсиногенов в организме человека

	Пепсиноген I	Пепсиноген II
Тело и дно желудка	+	+
Антральный отдел желудка	-	+
Двенадцатиперстная кишка	-	+
Сыворотка крови	+	+
Моча	+	-
Семенная жидкость	-	+

Таким образом, пепсиноген I секретируется исключительно в области тела и дна, а пепсиноген II – во всех отделах желудка. Поэтому определение уровней пепсиноген I и пепсиноген II, а также их соотношение может дать важную информацию о гистологическом и функциональном состоянии слизистой желудка.

Секреция гастрина-17 регулируется с помощью отрицательной обратной связи между уровнем pH в просвете желудка и концентрацией пепсиногенов. Наличие высокого уровня гастрин-17 при низком уровне пепсиноген I подтверждает диагноз атрофического гастрита с поражением тела желудка. С другой стороны, высокая концентрация гастрина-17 может свидетельствовать о гипо- и ахлоргидрии. Напротив, низкий уровень сывороточного гастрина-17 отмечается у пациентов с атрофическим гастритом в антральном отделе желудка, чаще всего такие пациенты инфицированы HP. Низкие концентрации гастрина-17 и пепсиногена I могут подтверждать распространенное поражение стенки желудка. При аномально низком уровне сывороточного гастрина-17 повышается риск развития рака и язвенной болезни желудка.

Определение уровня гастрина-17 в сыворотке или плазме крови может использоваться при верификации диагноза гипергастринемий опухолевой или неопухолевой природы. При последних - уровень гастрина-17 не увеличивается, в отличие от форм гастрина с высокой молекулярной массой. Определение гастрина-17 также может быть использовано для наблюдения за пациентами, подвергшимися хирургическому лечению. После успешной антрумэктомии секреция гастрина-17 в кровь практически равна нулю.

Определение гастрина-17 и пепсиногена I в сыворотке крови позволяет выделить пациентов с различными рисками развития рака желудка, представленными на рисунке 15 (Котелевец С.М., 2007).

Представляют интерес результаты исследования, проведенного нами, для оценки динамики маркеров функциональной активности СОЖ и антител к HP в сыворотке крови в зависимости от эффективности эрадикационной терапии.

С этой целью обследовано 113 пациентов – ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с симптомами желудочной диспепсии, поступивших в клинику Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России. Обследование включало комплекс диагностических мероприятий, которые проводились при поступлении в клинику, через 2 месяца после окончания комплексной эрадикационной терапии и 12 месяцев после первичного обследования пациентов.

Эрадикационная терапия включала назначение омепразола по 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллина по 500 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней.

Пациентам с функциональной неязвенной диспепсией и отсутствием инфекции HP вместо эрадикационной терапии проводилась изолированная антисекреторная терапия омепразолом 20 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Разделение пациентов на группы осуществлялось через 2 месяца после окончания эрадикации HP. Было выделено 3 группы больных.

В первую группу (HP-отрицательные) вошли 12 больных ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с функциональной диспепсией и отсутствием инфекции HP, как до, так и через 2 месяца после окончания лечения.

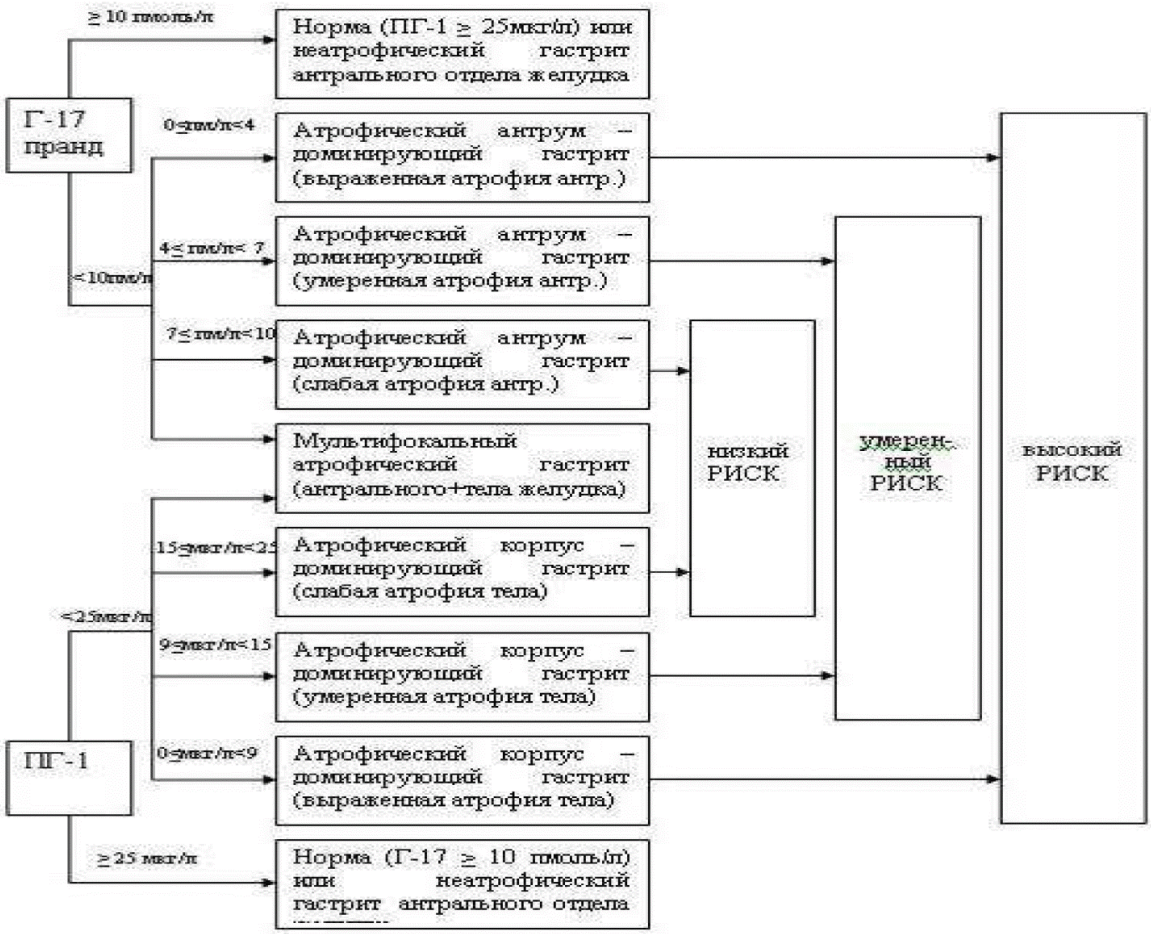


Рисунок 15. Выделение пациентов с различными рисками развития рака желудка по уровням пепсиногена I и гастрина-17 в сыворотке крови (по Котелевцу С.М., 2007).

Обозначения: ПГ-1 - пепсиноген I; Г-17 - гастрин-17.

Во вторую (эффективная эрадикация) вошли 43 больных ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с эндоскопическими признаками хронического гастрита хеликобактерной этиологии, у которых произошла эрадикация HP

через 2 месяца после окончания лечения, что подтверждалось отрицательными результатами ПЦР, гистологического и имуноцитохимического методов.

Третью группу (неэффективная эрадикация) составили 58 пациентов ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с эндоскопическими признаками хронического гастрита хеликобактерной этиологии, у которых не произошла эрадикация HP через 2 месяца после окончания лечения, что проявлялось выявлением инфекции HP методом ПЦР и другими методами, включенными в исследование.

При оценке результатов исследования использовали референтные интервалы показателей тест-систем «Biohit GastroPanel» для нормальной СОЖ, представленные в табл. 11.

Таблица 11

Референтные интервалы показателей тест-систем «Biohit GastroPanel» (данные Biohit Diagnostics, Финляндия)

Показатель	Референтный интервал, ед.изм.
Пепсиноген I	30 –120 мкг/л
Пепсиноген II	3 – 10 мкг/л
Пепсиноген I/II	3 – 20
Гастрин-17	2 – 10 пмоль/л
Антитела к антигену CagA HP(класс IgG)	0 – 42 относительные единицы (отн. ед.)

При сравнении динамики пепсиногена I в сыворотке крови в различных исследуемых группах (рис. 16) обращало на себя внимание то, что до лечения его уровень находился в пределах референтных значений (30-120 мкг/л) во всех группах, кроме группы HP-положительных пациентов с неэффективной эрадикацией ($p<0,05$).

Через 2 месяца после окончания лечения уровень пепсиногена I снижался в среднем на 20-30% по отношению к базовым значениям. Повышение концентрации пепсиногена I наблюдали только в группе HP-отрицательных пациентов, в которой проводилась монотерапия ингибитором протонной помпы.

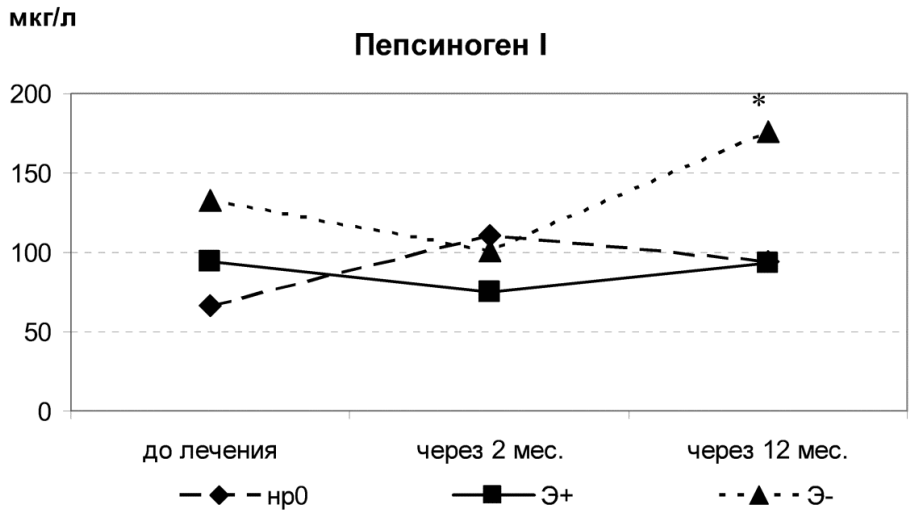


Рис. 16. Уровень пепсиногена I в сыворотке крови у пациентов до и после лечения.

Обозначения:

НР0 – НР-отрицательные; Э+ – эффективная эрадикация;

Э– – неэффективная эрадикация.

*- уровень значимости различий $p<0,05$ между пациентами с эффективной и неэффективной эрадикаций.

Чрезвычайно важно отметить, что через 12 месяцев после лечения сывороточный уровень пепсиногена I находился в пределах нормальных значений во всех группах, за исключением пациентов с неэффективной эрадикацией. В группе с неэффективной эрадикацией концентрация пепсиногена I в сыворотке крови была достоверно ($p<0,05$) более высокой по сравнению с предыдущим периодом, превышая уровень верхней границы референтного диапазона и значение в 120 мкг/л. Высокие значения пепсиногена I в сыворотке крови через год после неудачной эрадикации вероятно обусловлены колонизацией НР слизистой оболочки тела желудка и появлением в ней воспалительной реакции.

Таким образом, повышенная сывороточная концентрация пепсиногена I через год после эрадикационной терапии является одним из критериев эффективности лечения. При успешном лечении значения пепсиногена I не превышают пороговый уровень 120 мкг/л, а при наличии НР-инфекции остаются выше этой границы. Кроме того, высокий исходный уровень пепсиногена I на-

блюдался у пациентов с неудачной эрадикационной терапией. Можно предположить, что высокий исходный сывороточный уровень пепсиногена I является предиктором неэффективной эрадикации HP у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Изменения пепсиногена II в исследуемых группах в динамике представлены на рис. 17. Исходно концентрация пепсиногена II была достоверно ниже ($p<0,05$) у HP-отрицательных пациентов, чем у HP-положительных. Уровень пепсиногена II в группах HP-положительных более чем в 2 раза превышал референтные значения (3-10 мкг/л).

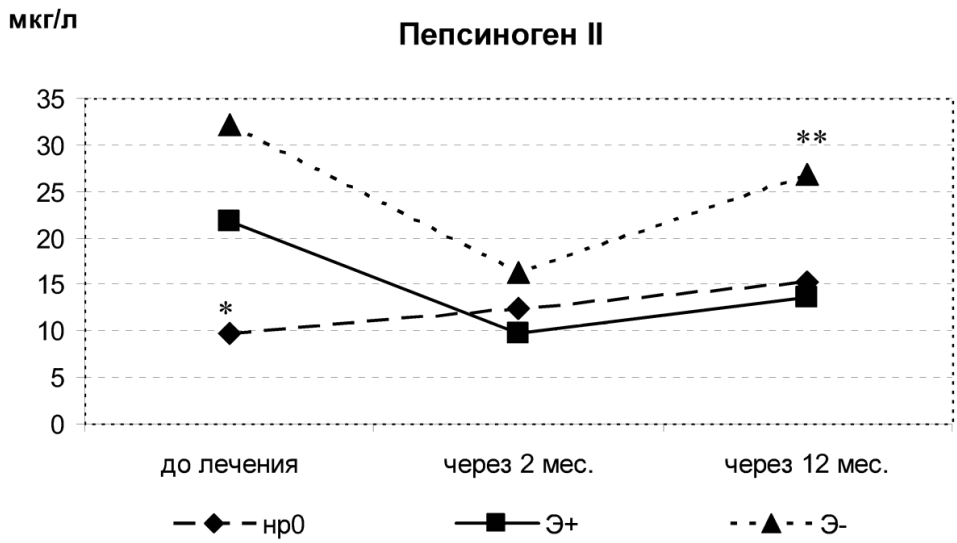


Рис. 17. Уровень пепсиногена II в сыворотке крови у пациентов до и после лечения.

Обозначения: HP0 – HP-отрицательные; Э+ – эффективная эрадикация;

Э– – неэффективная эрадикация.

*- уровень значимости различий $p<0,05$ между HP-отрицательными и HP-положительными пациентами;

** - уровень значимости различий $p<0,05$ между пациентами с эффективной и неэффективной эрадикацией.

Через 2 месяца после проведения эрадикационной терапии отмечалось значимое ($p<0,05$) снижение сывороточного пепсиногена II до нормальных значений в группе пациентов с эффективной эрадикацией, а также отмечалось уменьшение пепсиногена II у больных с неэффективной эрадикацией.

Через 12 месяцев сывороточная концентрация пепсиногена II в группах пациентов с эффективной эрадикацией не превышала уровень в 15 мкг/л. В группе пациентов с неэффективной эрадикацией концентрация пепсиногена II в крови значительно превышала верхнюю границу референтного интервала и пороговый уровень в 15 мкг/л и была достоверно ($p<0,05$) выше в сравнении с остальными группами.

Оценивая в динамике уровень пепсиногена II в сыворотке крови, выявлен важный критерий, позволяющий в определенной степени прогнозировать исход эрадикационной терапии у больных с хроническим HP-ассциированным гастритом. Высокая концентрация пепсиногена II в сыворотке крови до лечения является неблагоприятным фактором для исхода эрадикационной терапии, в то время как снижение через 2 месяца после лечения концентрации пепсиногена II до нормальных значений является предиктором успешной эрадикационной терапии.

Таким образом, через год наблюдения при эффективной эрадикации сывороточный уровень пепсиногена II не превышал пороговое значение 15 мкг/л, которое может быть рекомендовано в качестве критерия оценки эффективности лечения в отдаленные сроки.

Важной задачей исследования, было определение причин выявленной динамики пепсиногенов в сыворотке крови после успешной эрадикации. Чем обусловлены характерные изменения сывороточных концентраций пепсиногенов? Активностью воспалительного процесса в СОЖ или регрессией ее пренеопластических изменений (атрофии, метаплазии и дисплазии)? Для ответа на этот вопрос нами была проведена детальная оценка морфологических изменений СОЖ после эрадикации HP и сопоставление выявленных изменений с динамикой показателей теста «Гастропанель».

Детальный анализ морфологической картины СОЖ показал, что динамика пепсиногена I и пепсиногена II связана с уменьшением воспалительных изменений в СОЖ, т.к. у обследованных пациентов после лечения наблюдается

снижение выраженности мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации. Это подтверждалось результатами корреляционного анализа.

Рак желудка был выявлен у 1 пациента (0,88 %) ликвидатора последствий аварии на ЧАЭС. Это был перстневидноклеточный рак (T2 N0 M0) антрального отдела желудка (1см). При этом чрезвычайно важно отметить, что у данного пациента определялось выраженное снижение сывороточной концентрации пепсиногена I и составляло до лечения 5,3 пмоль/л, через 2 и 12 месяцев после лечения 4,4 пмоль/л и 7,3 пмоль/л. Такие низкие значения пепсиногена I в сыворотке крови свидетельствуют об атрофии слизистой оболочки тела желудка, которая также подтверждалась высоким уровнем Гастрина-17 (30,3 пмоль/л). Уровень пепсиногена II находился в пределах референтных значений (7,2 – 8,1 – 3,6 пмоль/л).

Наличие HP инфекции у больного раком желудка подтверждалось данными только серологической диагностики, при отрицательных результатах других, использующихся в работе методах. Так уровень антител составлял 177,1 отн. ед. и после оперативного лечения и эрадикации достоверно ($p<0,05$) снизился до 28,4 EIU. Соотношение пепсиногенов находилось ниже референтных значений и составляло 0,73, что также указывает на изолированное поражение тела желудка у данного пациента.

Оценивая результаты определения уровня IgG к HP серологическим методом (рис. 18), обращало внимание, что в группе пациентов с неэффективной эрадикацией уровень антител до лечения был достоверно выше ($p<0,05$), чем в других обследованных группах. Через 2 месяца после лечения, у данного контингента обследованных отмечалась тенденция к нарастанию титра антител. Через год было зарегистрировано незначительное снижение до 90 EIU, но уровень антител в 2,1 раза превышал референтный предел 42 отн. ед..

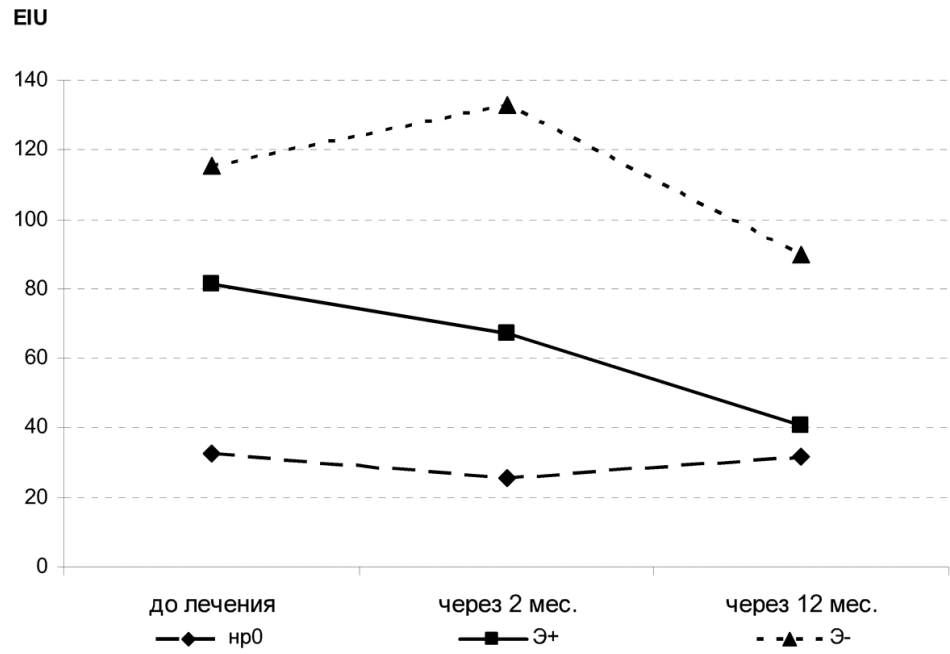


Рис. 18. Уровень IgG к HP в сыворотке крови в группах пациентов до и через год после лечения.

Обозначения: HP0 – HP-отрицательные; Э+ – эффективная эрадикация; Э– – неэффективная эрадикация.

При сравнении значений уровней IgG к HP в группах HP-положительных пациентов с эффективной эрадикацией выявили снижение титра антител уже через 2 месяца на фоне лечения в 1,27 раз.

Через 12 месяцев у пациентов в группах с эффективной эрадикацией уровень антител достоверно ($p<0,05$) снизился в 2,4 раза от первоначального и был близок к референтному значению 42 отн. ед. В группе пациентов с неэффективной эрадикацией средний уровень антител к HP превышал референтное значение в 2,1 раза и был достоверно ($p<0,05$) выше, чем в остальных группах.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что отсутствие снижения или повышение уровня IgG к HP через 2 месяца после окончания лечения хеликобактериоза, является прогностическим критерием неудачной эрадикации. Кроме того, возможно изначально высокий уровень антител IgG к HP является предиктором неэффективности эрадикационной терапии.

В целом по результатам исследования можно заключить, что эффективная эрадикационная терапия характеризуется стойкой регрессией болевого абдоминального синдрома и достоверным снижением через 2 месяца концентрации пепсиногена II в сыворотке крови. При этом у пациентов с успешной эрадикацией происходит нормализация данного показателя (менее 15 мкг/л), в то время как у пациентов с неэффективной эрадикацией HP уровень пепсиногена II остается повышенным (более 15 мкг/л). При успешной эрадикации HP сывороточные концентрации пепсиногена II сохраняется в пределах нормальных величин более года.

Снижение серологической концентрации пепсиногена II в течение года после эрадикации HP обусловлено в большей степени уменьшением активности воспалительных изменений в СОЖ (уменьшением нейтрофильной, лимоплазмоцитарной инфильтрации), чем динамикой ее атрофических и метапластических изменений.

Эрадикационная терапия характеризуется достоверным ($p<0,05$) снижением титра антител класса IgG к HP сыворотке крови через 12 месяцев у пациентов в группах с эффективной эрадикацией (в 2,4 раза), в то время как у пациентов с неэффективной эрадикацией HP уровень пепсиногена II остается повышенным.

Инвазивная диагностика пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Основным методом диагностики пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка, позволяющим макроскопически оценить СОЖ и получить ее биоптаты является эндоскопия желудка. Применение хромоскопии (окраски СОЖ метиленовым синим 0,5%) позволяет визуально оценить распространенность кишечной метаплазии в желудке (рис.19).

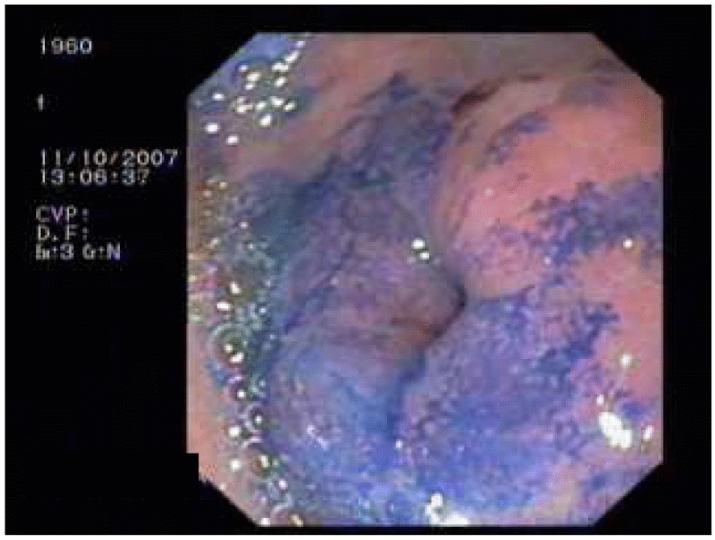


Рисунок 19. Результаты эндоскопического исследования желудка с хромоскопией (окраска метиленовым синим 0,5%)

Фиброгастроскопия в режиме NBI – одно из наиболее динамичных направлений диагностики пре- и неопластических изменений СОЖ. Детально данный метод описан в главе про ГЭРБ.

Основным методом ранней диагностики предраковых изменений СОЖ, с установлением атипии клеточной и структурной, является морфологический метод.

В настоящее время существуют методики позволяющие определять маркеры, которые характеризуют баланс апоптоза и пролиферации клеток, поддерживающий нормальное функционирование СОЖ.

Маркер пролиферативной активности - антиген кі-67 является ядерным регуляторным белком. В биоптатах СОЖ антитела к антигену кі-67 реагируют с пролиферирующими клетками (на стадии G1, S, G2 и M клеточного цикла). Антиген кі-67 не выявляется в покоящихся клетках (стадия G0). По современным представлениям антиген кі-67 может быть успешно использован в оценке пролиферативной активности новообразований и в изучении механизмов канцерогенеза.

Белок p16 INK4A (CDKN2/MTS1) - ингибитор циклин-зависимой киназы, которая действует как регулятор G1 фазы клеточного цикла, вызывая высвобождение транскрипционных факторов из комплекса с белком ретинобластомы pRb и их активацию. Предполагается, что метилирование - главный механизм инактивации белка p16, который может играть важную роль в раннем канцерогенезе желудка. На сегодняшний день известно, что метилированный белок p16 достаточно часто (до 42%) встречается в различных злокачественных опухолях человека (Копнин Б.П., 2008).

Онкобелок bcl-2 является протоонкогеном человека, локализованном в 18 хромосоме. Онкобелок bcl-2 играет важную роль в апоптозе, действуя как его ингибитор. Сверхэкспрессия онкобелка bcl-2 рассматривается как ранний маркер развития рака желудка (Anagnostopoulos G., Stefanou D. et al., 2005).

Онкобелок her-2/neu является представителем семейства трансмембранных тирозинкиназных белков. Рецепторы her-2/neu, связываясь с факторами роста, являются важнейшим звеном регуляторной системы передачи митогенного сигнала. Для раков различных локализаций повышенное содержание этого онкобелка на мембранах опухолевых клеток коррелирует с короткой продолжительностью жизни и является маркером лекарственной резистентности (Летягин В.П., 2004; Weiner D.B. et al., 1990).

P53 как ген-супрессор опухолей играет значительную роль в канцерогенезе и злокачественной трансформации СОЖ. Мутации гена p53 наблюдаются при раке желудка в 40% случаев. Мутации вызывают конформационные изменения в протеине, и тот накапливается в ядрах клеток, что позволяет определять его иммуногистохимическим методом. P53 регулирует цикл гена p21, который экспрессирует прямую супрессию клеточного цикла в позднюю G1-фазу и может индуцировать последовательно апоптоз. Дикий тип p53 индуцирует апоптоз, который может быть блокирован ингибитором регуляции протоонкогеном bcl-2. В нормальной слизистой его экспрессия снижена и наблюдается только в нескольких регенеративных эпителиальных клетках и шеечных отде-

лах желез. Ингибиторы апоптоза или маркер пролиферации ki-67 накапливаются в мутантных клетках при развитии гастритической неоплазии.

Сверхэкспресия bcl-2, отвечающего за иммортализацию трансформирующих клеток, наблюдается на ранних фазах возникновения опухоли. Экспрессию онкобелка-cer-B-2 онкогенов -p53, p21, p16, маркеров апоптоза- bcl-2 и пролиферации- ki-67 изучают иммуногистохимическими методами.

Молекулярные методы являются высокотехнологичными методами ранней диагностики предопухолевой патологии. Цитогенетический анализ хромосомных аберраций включает в себя постановку культуры лимфоцитов периферической крови с последующим анализом препаратов хромосом (метафазных пластинок) под микроскопом. Этот метод позволяет оценить общее состояние генома человека на цитогенетическом уровне: суммарную мутагенную нагрузку на организм, его реакцию на те или иные факторы внешней и внутренней среды, а также выявить первые признаки некоторых онкологических заболеваний.

Как известно, повышенная хромосомная ломкость рассматривается в качестве одного из основных механизмов канцерогенеза. Появление клеток со специфическими патологическими изменениями хромосом является сигналом онконастороженности и может свидетельствовать о скором развитии заболевания.

FISH (флюоресцентная гибридизация in situ) диагностика онкологических заболеваний – это метод молекулярной цитогенетики, который позволяет выявлять злокачественные новообразования различной локализации. Так как в основе процесса малигнизации лежат генетические нарушения, то регистрация первичных генетических изменений представляет собой способ ранней диагностики онкологических заболеваний. Методами молекулярной цитогенетики патологические клетки могут быть выявлены тогда, когда изменения еще не проявляются на цитологическом и гистологическом уровнях.

Сущность FISH-метода заключается в использовании гибридизации in situ исследуемых клеток со специфическими хромосомными зондами, позволяю-

щими визуально (под флюоресцентным микроскопом) регистрировать патологические клетки.

Применяются различные модификации FISH гибридизации, учитывающие специфику изучаемых тканей и характеристики применяемых молекулярных зондов.

Все вышеуказанные методы применялись для обследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и показали свою высокую эффективность.

Эрадикация *Helicobacter pylori* и желудочный канцерогенез

Одним из путей профилактики и предотвращения рака желудка является лечение желудочного хеликобактериоза. Данная проблема чрезвычайно актуальна для ливидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Маастрихтский консенсус 2005 года определил, что эрадикация HP потенциально может уменьшить риск развития предраковых изменений СОЖ. К настоящему времени накопилась достаточная доказательная база, свидетельствующая о том, что все стадии каскада канцерогенеза Корреа (хронический активный гастрит→ атрофический гастрит→ кишечная метаплазия→ дисплазия низкой степени→ дисплазия высокой степени→ рак желудка) до развития дисплазии (рис.20), на фоне эффек-

тивной эрадикации HP обратимы.

Рисунок 20. Схематическое изображение желудочного канцерогенеза (Каскад Корреа). Роль HP.

При этом чрезвычайно важно, что эрадикация HP предотвращает развитие атрофии СОЖ у пациентов, длительно применяющих ингибиторы протонной помпы, на фоне HP-ассоциированного гастрита. В исследовании E. Kuipers с соавт. (1996) установлено, что при наличии хеликобактерной инфекции ежегодный рост развития атрофического гастрита на фоне постоянного приема ингибитора протонной помпы составляет 6,1%.

Имеется большое количество исследований, посвященных проспективному наблюдению за пациентами после эрадикационной терапии (табл. 12). В целом, в большинстве работ отмечается регрессия атрофии и кишечной метаплазии после эрадикации HP.

Таблица 12

Исследования, посвященные проспективному наблюдению за распространенностью атрофии и кишечной метаплазии СОЖ у пациентов после эрадикационной терапии

	Регрессия		Период наблюдения
	Атрофия	Кишечная метаплазия	
Genta, 1993	--	Да	1 год
Witteman, 1995	Нет	Нет	1 год
Cayla, 1995	Да	Да	5 лет
El-Omar, 1997	Нет	Нет	6 мес.
Van der Hulst, 1997	Нет	Нет	1 год
Satoh, 1997	Нет	Нет	1 – 6 лет
Sung, 2000	Нет прогрессии	Нет прогрессии	1 год
Ohkusa, 2001	Да	Да	1 год
Correa, 2000	Да	Да	6 лет
Leung, 2004		Да	5 лет

Среди когорты HP-инфицированных больных с кислотозависимыми заболеваниями наибольшим карценогенным потенциалом, по данным Uemura с

соавт. (2001), обладают пациенты с неязвенной диспепсией. Они имеют самый высокий риск развития рака желудка (4,7% за 8 лет), более высокий, чем больные язвенной болезнью желудка и с гиперпластическими полипами в желудке. Это обосновывает применение у них эрадикационной терапии.

Успешная эрадикационная терапия снижает риск развития рака желудка. Так, у HP-негативных пациентов через 10 лет после эффективной эрадикации рак желудка был обнаружен лишь в 0,7 % случаев, в то время как у HP-позитивных он выявлялся в 3,2 % случаев (Terao S. et al., 2007). По данным B.C. Wong и соавторов (2004), при наблюдении за 1630 пациентами в течение 7,5 лет, после эрадикации частота появления рака желудка снижается на 37% по сравнению с плацебо (0,86 % и 1,35 %, соответственно). В другом исследовании наблюдали 1342 больных в течение 3,4 года. При успешной эрадикации HP рак желудка развился в 0,9% случаев, при неудовлетворительном результате терапии - в 2,3% случаев (Take S., 2005).

Постоянно активно осуществляется поиск других методов снижения риска опухолевой прогрессии при метапластических изменениях СОЖ. В литературе имеются данные о том, что на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств, в частности, целекоксиба отмечалась более выраженная (ОШ 1.2 против 1.8, $p < 0.005$) и полная (42 % против 20 %, $p = 0.027$), по сравнению с плацебо, регрессия кишечной метаплазии СОЖ в желудке у пациентов с хроническим гастритом (Yang H.B. et al., 2007). Но эти данные неоднозначны. Другое двойное-слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с использованием рофекоксиба (25 мг) в течение 2-х лет показало, что данный ингибитор циклооксигеназы-2 не вызывает регресса кишечной метаплазии СОЖ (Leung W.K. et al., 2006).

Итальянские исследователи из Болонского университета в 2009 г. в результате мета-анализа имеющихся публикаций пришли к выводу о снижении риска рака желудка после эрадикационной терапии. Поиск исследований проводился в базах данных Национальной медицинской библиотеке США MEDLINE, EMBASE, Кокрановской библиотеке, поисковой системе Google

Scholar, а также в online версии регистра клинических исследований вплоть до 31 января 2009 г.

В ходе поиска двумя независимыми экспертами отбирались и оценивались рандомизированные контролируемые исследований, в которых проводилось сравнение эрадикационной терапии у HP-положительных пациентов и в которых оценивалось возникновение рака желудка или прогрессирование предраковых очагов в ходе периода последующего наблюдения.

При проведении объединённого анализа 6 клинических исследований с общим числом участников 6695, находившихся под наблюдением в течение 4-10 лет, оказалось, что относительный риск развития рака желудка составил 0,65 (доверительный интервал 0,43-0,98). При этом рак желудка развился у 37 из 3388 пациентов (1,1%), после эрадикационной терапии, в сравнении с 56 из 3397 нелеченных пациентов (1,7%), составивших группу контроля.

Таким образом, в настоящее время получены убедительные данные, что эрадикация HP уменьшает относительный риск развития рака желудка на 35% (Fuccio L. et al., 2009).

Современные подходы к эрадикации Helicobacter pylori ливидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Эффективная эрадикация Helicobacter pylori (HP) при кислотозависимых заболеваниях остается важной проблемой общественного здравоохранения, особенно в свете появления новых данных о взаимосвязи данной бактерии и рака желудка, а также расширения показаний для антибиотикотерапии и роста антимикробной резистентности.

Согласно современным рекомендациям Европейской группы по изучению HP (Malfertheiner P. et al., 2005), схема первой линии предусматривает назначение ингибитора протонной помпы и двух антибиотиков в течение 7-14 дней:

- ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки +

- кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки +
- амоксициллин 500 мг 4 раза в сутки
- или метронидазол 500 мг 2 раза в сутки.

XXII конференция европейской группы по изучению Helicobacter pylori (Португалия, 2009 г.) подтвердила лидирующие позиции тройной терапии для эрадикации HP (O'Connor A. et al., 2009).

Эффективность схемы первой линии по данным анализа мультицентровых исследований проведенным D. Graham и A. Shiotani в 2008 году оказалась достаточно высокой и составляла от 69 до 88% (рис. 21).

Маастрихт III (2005) в качестве альтернативной терапии первой линии рекомендовал четырехкомпонентную схему (Malfertheiner P. et al., 2007).

Для лечения по этой схеме используются следующие препараты в течение 10 дней:

- ИПП в стандартной дозе 2 раза в день +
- амоксициллин 1000 мг 2 раза в день +
- кларитромицин 500 мг 2 раза в день +
- препараты висмута.

В ходящий с состав схему висмут способствует преодолению резистентности антибиотиков к HP.

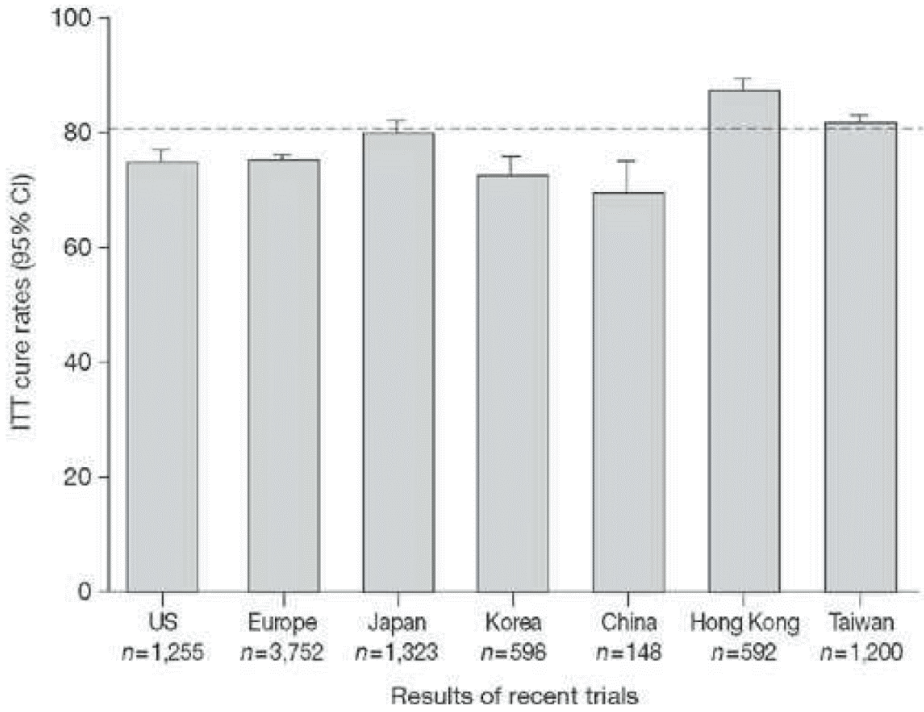


Рисунок 21. Эффективность эрадикационной терапии: ИПП+амоксициллин+кларитромицин (Graham D., Shiotani A., 2008).

Суммарный эффект ингибиторов протонной помпы и антибиотиков превосходит простую сумму антихеликобактерных эффектов каждого отдельного препарата схемы. Ингибиторы протонной помпы имеют с антибиотиками прямой синергизм, потенцируя эффекты, друг друга.

Основным антибиотиком большинства схем эрадикационной терапии является кларитромицин. Он единственный из многих антибиотиков, даже в составе монотерапии, обеспечивает эрадикацию почти в 40% случаев.

Очень важной особенностью кларитромицина является его способность разрушать матрикс биопленок различных бактерий. Матрикс составляет основу биопленки, 5-35% которой составляют бактерии. Матрикс чаще всего представляет собой экзополисахарид. По данным Американских центров контроля и профилактики заболеваний, до 65% всех бактериальных инфекций человека протекают с образованием биопленок.

Бактерия HP также обладает способностью формировать биоплёнки, способствующие невосприимчивости бактерии к антибиотикотерапии и защи-

щающие клетки бактерий от иммунного ответа хозяина. Предполагают, что это увеличивает их выживаемость в кислой и агрессивной среде желудка (Stark R. M. et al., 1999). Резистентность микроорганизма в составе биопленки может возрастать в 10-1000 раз.

Кларитромицин является единственным препаратом из числа рекомендуемых для эрадикации, обладающим специфическим действием на матрикс биопленки. Как известно, ранее, еще на этапе применения моноантибиотикотерапии с целью эрадикации, кларитромицин демонстрировал наивысшую эффективность, превосходящую таковую амоксициллина и метронидазола. Впоследствии при внедрении в практику многокомпонентной терапии, схемы, включающие кларитромицин, как правило, также обладали наибольшей эффективностью. Возможно, именно активность кларитромицина в отношении биопленок объясняет эту закономерность.

По данным ряда исследований, благодаря механизму действия, не связанному с прямым антибактериальным эффектом, кларитромицин способен разрушать биопленки, образованные резистентными к нему, возбудителями. Добавление кларитромицину в схему позволяет повысить эффективность других антибактериальных препаратов даже в том случае, если возбудитель не обладает чувствительностью к данному макролиду (Tanakaa G. et al, 2000; Tateda K. et al, 2007). Данный принцип применим и к эрадикационной схеме. Это подтверждается исследованиями, в которых была показана высокая эффективность эрадикационных схем, включающих кларитромицин, даже в отношении резистентных к нему штаммов HP (Aydin A., 2005).

Кроме того, одним из перспективных направлений преодоления резистентности HP к кларитромицину является адекватная желудочная кислотосупрессия при эрадикационной терапии. M. Sugimoto с соавторами (2008) установлено, что эрадикация HP оказывается эффективной, независимо от чувствительности HP к кларитромицину, если время с внутрижелудочным pH < 4,0 менее чем 10% в течение суток и среднесуточный pH в желудке составляет более 6 единиц.

Другим способом повышения эффективности эрадикационной терапии является проведение т.н. последовательной терапии, особенно у пациентов в группах с высоким риском неудачи эрадикации (курение и другие факторы) и с кларитромицин-резистентными штаммами HP. Последовательная терапия была рекомендована в 2008 г. Европейской группой по изучению HP в качестве терапии первой линии (Vaira D. et al., 2007).

Лечение проводится в 2 этапа. На первом этапе в первые 5 дней назначаются:

- ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки +
- амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки.

В последующие 5 дней:

- ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки +
- кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки +
- тинидазол 500 мг 2 раза в сутки.

Уровень эрадикации при хорошей переносимости лечения составил 91-95 %. Мета-анализ 10 исследований, посвященных оценке эффективности последовательной терапии у 2747 пациентов, показал, что данное лечение оказалось эффективнее стандартной тройной терапии для эрадикации инфекции HP у пациентов, впервые проходящих лечение. При последовательной терапии частота эрадикации HP составила 93,4% , при стандартной тройной терапии - 76,9%. Частота эрадикации у кларитромицин-резистентных пациентов при последовательной терапии составила 83,3%, а при тройной терапии — 25,9% (отношение шансов - 10,21; $p < 0,001$). Последовательная терапия оказалась эффективнее 10-дневной тройной терапии: отношение шансов 2,92; $p < 0,05$ (Jafri N., et al., 2008; Gatta L. et al., 2009).

При неэффективности терапии первой линии используется терапия второй линии:

- ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки +
- висмута субсалицилат/субцитрат 120 мг 4 раза в сутки +

- метронидазол 500 мг 2 раза в сутки +
- тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки

Курс лечения составляет 7-14 дней.

В то же время большинство авторов приходит к заключению, что данная квадротерапия в России не должна применяться в связи с тотальной резистентностью к метронидазолу (Цуканов В. В., Амельчугова О. С., Щербаков П. Л., 2010).

Альтернативой терапии второй линии может служить комбинация ИПП (два раза в день) + амоксициллин (2000 мг/сут) + левофлоксацин (1000 мг/сут). Она эффективна в качестве терапии второй линии и может иметь меньше побочных эффектов, чем традиционная квадротерапия (Gisbert J. P., De la Morena F., 2006).

Частота эрадикации по этой схеме в качестве терапии второй линии составляет 77%. Схема с левофлоксацином в настоящее время занимает ведущие позиции в качестве терапии второй линии (Gisbert J. P., et al., 2008).

XXII конференция Европейской группы по изучению Helicobacter (2009г.) рекомендовала в качестве терапии третьей линии схему с противотуберкулезным антибиотиком рифабутином (O'Connor A., et al., 2009):

- ИПП (два раза в день)+
- амоксициллин (1 г два раза в день) +
- рифабутин (150 мг два раза в день) в течение 10 дней.

Исследование более чем у 100 пациентов с одной предыдущей неудачной эрадикацией и резистентностью HP к метронидазолу и кларитромицину показало, что тройная терапия с эзомепразолом (40 мг), моксифлоксацином (400 мг) и рифабутином (300 мг 1 раз в день) в течение 7 дней эффективна в 77,7% случаев.

Дополнительная терапия пробиотиками увеличивает частоту эрадикации. Так мета-анализ 8 исследований показал, что частота эрадикации HP при использовании тройной терапия составила 77,0%, а при тройной терапии плюс

лактобактерии - 82,3% (p = 0,01) (Zou J., et al. Meta-analysis, 2009). Установлено, что пробиотики уменьшают воспаление и стабилизируют барьерную функцию слизистой оболочки желудка (СОЖ), уменьшают адгезию HP к эпителиоцитам, ингибируют рост HP и в конечном итоге уменьшают частоту побочных эффектов эрадикации.

Правилом антибактериальной терапии считается достижение эрадикации при снижении риска селекции резистентных штаммов. С этой целью и для повышения эффективности терапии в Маастрихтских рекомендациях 3 продолжительность лечения увеличена с 7 до 14 дней, так как, увеличение длительности традиционной трехкомпонентной терапии приводит к значительному увеличению уровня успешной эрадикации. А включение в схему пробиотиков достоверно уменьшает случаи реинфекции в течение последующих 12 месяцев (Franceschi F. et al., 2007;.Debretseni K. et al., 2006).

Не менее важной проблемой является выбор метода для оценки успешности эрадикации. Применение антибактериальных препаратов резко снижает количество HP в слизистой оболочке желудка, поэтому сразу после лечения даже в случае его неэффективности бактерия нередко не обнаруживается.

Появление бактерии в организме больного спустя год после лечения расценивается как рецидив инфекции (а не реинфекция) и требует назначения более эффективной эрадикационной схемы (Маев И.В., Самсонов А.А., 2006). Однако после эрадикационной терапии в ряде случаев встречаются штаммы HP, которые не были характерны для данного пациента до проведения антимикробного лечения. Наиболее частый вариант – переход метронидазол- и кларитромицин-чувствительных штаммов в резистентные (Nada T. et al., 2004), что диктует необходимость определения антимикробной чувствительности после неудачной эрадикации.

При наличии некоторых отличий в антисекреторных свойствах, эффективность комплексной эрадикационной терапии с применением современных ингибиторов протонной помпы практически не отличается (Keum B. et al.,

2005). Об этом свидетельствует большое количество мультицентровых исследований.

Прекращение курения в некоторых случаях оказывает положительное влияние на течение кислотозависимых заболеваний и влияет на эффективность эрадикационной терапии. Установлено, что сигаретный дым вызывает индукцию ферментов цитохрома Р450, приводит к ускорению метаболизма ингибиторов протонной помпы и, вследствие этого, к ослаблению их антисекреторных эффектов. T.Suzuki с соавторами (2007) при обследовании 142 человек установили, что курение является независимым фактором риска неудачной эрадикации HP (ОР=2,81). Эффективность эрадикации HP (лансопразол+аммоксициллин+кларитромицин) оказалась достоверно ниже у курящих пациентов, особенно у медленных метаболизаторов (табл. 13).

Таблица 13.

Эффективность эрадикации HP, полиморфизм Р450 2С19 и курение

	среди некурящих %	среди курильщиков %
Гомозиготы ЕМ	58,5	50,0
Гетерозиготы ЕМ	67,3	46,7
Медленные инактиваторы РМ	67,3	20,0

Проблема резистентности Helicobacter pylori к антибиотикотерапии

Современные научно обоснованные и стандартизованные схемы эрадикационной терапии, к сожалению, не приводят к полному уничтожению бактерии. Эффективность эрадикации HP варьирует в различных регионах мира от 30 до 90%.

Одной из основных причин неудач при ЭТ считается резистентность бактерии к используемым антибиотикам. В настоящее время описана резистентность HP ко всем группам антибиотиков, которые используются в схемах противохеликобактерной терапии: производным нитроимидазола, макролидам, лактамам, тетрациклинам и нитрофуранам.

В значительной степени прогноз эрадикационной терапии определяется резистентностью HP к кларитромицину (Lee J., 2005), так как именно данный препарат входит в состав наиболее эффективных схем терапии хеликобактериоза. Известно, что устойчивость HP к кларитромицину является ключевым предиктором неэффективности данных схем эрадикационной терапии в целом, поэтому использование кларитромицина в терапии 1-й линии, согласно Третьему Маастрихтскому соглашению, имеет смысл только в том случае, если первичная устойчивость к этому антибиотику составляет менее 15-20%.

Практическое значение резистентности HP к кларитромицину подчеркивается F. Megraud (2004) при анализе 20 европейских исследований, в которых проведена оценка результатов стандартной тройной терапии 1-й линии у 2751 пациента. В случае чувствительности штаммов HP к кларитромицину эрадикация достигалась в среднем у 88%, а при устойчивости – только у 18% пациентов.

Развитие первичной резистентности бактерий к макролидам, как и к другим антибиотикам, зависит от частоты их применения, в основном при инфекционных и респираторных заболеваниях. В то же время резистентность HP к кларитромицину в определенной степени определяется экономическими условиями. Так, низкие показатели резистентности HP к антибиотикам у населения развивающихся стран, вероятно, связаны с ограниченным применением данных средств, поскольку в большинстве случаев указанные препараты не производятся собственной промышленностью, а стоимость экспортируемых препаратов высока.

В то же время прямая взаимосвязь между увеличением частоты назначения кларитромицина и уровнем резистентности к нему HP существует не все-

гда. Так, например в Голландии, увеличение потребления кларитромицина не привело к значительному росту резистентности бактерии, что возможно объясняется осторожным отношением к антибиотикам в данной стране, отличающейся самым низким потреблением антибиотиков среди стран Европейского союза (Cars O., 2001).

Вторичная (приобретенная) резистентность HP к применяемым антибиотикам, как правило, обусловлена неадекватным лечением: заниженными дозами препаратов, применением неполных схем лечения, несоблюдением сроков лечения и кратности приема. При этом определенное значение имеют этнические особенности пациентов. Установлено, что статистически значимым фактором риска развития вторичной резистентности HP к кларитромицину является черная раса (Duck W., 2004).

Для оценки прогноза эрадикационной терапии существенное значение имеет индивидуальный антибактериальный анамнез пациента. Так, ретроспективное когортное исследование, проведенное в США, показало, что увеличение числа курсов лечения макролидными антибиотиками неизбежно влечет за собой рост резистентности HP к кларитромицину (McMahon B., 2003). Неблагоприятное влияние предшествующего приема антибиотиков на эффективность эрадикационной терапии была продемонстрирована недавно в исследовании, проведенном в Финляндии (Koivisto T., 2005).

Современные стандартизированные методы определения чувствительности к антибиотикам подразделяются на методы серийных разведении (в агаре и бульоне, метод микроразведений), диффузионные (диско-диффузионный метод и метод Е-тестов) и молекулярные методы.

Методы серийных разведений и Е-тесты (определение минимальной ингибирующей концентрации с помощью градиентных полосок) позволяют получить количественную характеристику чувствительности микроорганизмов – МПК (минимальную подавляющую концентрацию) антибиотика в отношении данного возбудителя. Диско-диффузионный метод – наиболее простой, удобный и широко используемый при рутинном микробиологическом исследовании

чувствительности. Он основан на регистрации диаметра зоны подавления роста микроорганизма вокруг бумажного диска с антибиотиком. В определенных пределах величина диаметра зоны подавления роста пропорциональна величине МПК, поэтому диско-диффузионный метод позволяет косвенно судить о её величине. Диско-диффузионный метод является полуколичественным и позволяет подразделить все штаммы на три категории – чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные, но при регистрации и анализе диаметра зон он в ряде случаев приближается к количественным методам. Оценка результатов проводится с использованием критериев интерпретации, разработанных на основе корреляции значений диаметров зон подавления роста и МПК антибиотика (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1999).

Молекулярные методы в свою очередь подразделяются на тесты, основанные на амплификации 23S рРНК или гибридизации (FISH-анализ).

Существует несколько механизмов формирования приобретенной резистентности к кларитромицину (Leclercq R., 2002):

-модификация мишени (метилирование рибосом, мутации в рРНК, мутации в рибосомальных белках L4, L16, L22);

-активное выведение антибиотика из бактерии;

-ферментативная инактивация.

Механизм формирования резистентности HP к кларитромицину заключается в точечных хромосомных мутациях, приводящих к замене нуклеотидов в различных участках 23S рРНК, что приводит к нарушению связывания антибиотика с мишенью действия. Большинство авторов придерживаются точки зрения о появлении резистентных штаммов как результата точечных мутаций ранее существующих чувствительных штаммов (Kim J.J., 2003; De Francesco V., 2006), а не как следствие обмена генетическим материалом между различными штаммами бактерии (Yakoob J., 2004).

В настоящее время описано более 20 мутаций определяющих резистентность HP к кларитромицину (табл. 14).

При этом наиболее часто выявляются мутации: A2143G, A2142G и A2142C, частота которых по сводным данным разных исследований, составляла 69,8, 11,7 и 2,6% соответственно (Рачина С.А., 2005). До сих пор дискутабельным остается вопрос о роли такой часто встречающейся мутации как T2182C в развитии резистентности к кларитромицину у HP. За последнее десятилетие опубликованы работы, результаты которых как подтверждают (Khan R., 2004; Chihu L., 2005; Posteraro P., 2006; Kim J.M., 2008), так и опровергают данную точку зрения (Burucoa C., 2005; Moder K., 2007).

Таблица 14

Мутации в рРНК HP, определяющие резистентность бактерии к кларитромицину

мутация	страна	автор, год	примечание
A2142G A2142C A2143G T2182C		Захарова Н.В., 2009 Garrido L., 2007 Schabereiter-Gurtner C., 2004	наиболее часто встречающиеся мутации
C2611A	Япония	Rimbara E., 2008	низкорезистентные штаммы
C2147G G1939A T1942C	Чили	Garrido L., 2007	низкорезистентные штаммы
C2195T	Италия	Posteraro P., 2006	обнаруживается совместно с A2143G
A2144T	Италия	Toracchio S., 2004	
A2142T T2269G T2221C C2695G T1944C	Япония	Kuwahara H., 2009	индуцированы воздействием пероксинитрита
T2717C	Италия	Fontana C., 2002	
T2190C C2195T A2223G	Корея	Kim J.M., 2008	обнаруживаются совместно с A2143G+T2182C

Чувствительными считаются штаммы HP с МПК от 0,016 мкг/мл до 0,125 мкг/мл. Резистентность к кларитромицину сопровождается значительным по-

вышением МПК. При этом наличие мутаций A2142G и A2142C характеризуется высоким уровнем МПК для кларитромицина (более 64 мг/мл), в то время как для мутации A2143G характерны более низкие показатели МПК.

HP содержит два 23S рРНК гена, и в большинстве случаев мутации обнаруживаются в обеих копиях. В то же время, описаны случаи гетерогенности в пределах одного штамма, что приводит к резистентности к кларитромицину, но характеризуется значительно меньшим уровнем МПК. Редкая распространенность гетерогенности штамма отражает высокую эффективность ДНК-рекомбинации, когда мутация в одной спирали переходит на вторую спираль 23S рРНК, что ведет к восстановлению высокого уровня резистентности к кларитромицину (Feydt-Schmidt A., 2002; van Doorn L., 2001; Megraud F., 2004).

Вопросы взаимосвязи HP-кларитромицин резистентных штаммов с различными генетическими факторами по-разному освещаются учеными различных географических зон. Так, в работе итальянских авторов (De Francesco V., 2006) не было найдено зависимости между резистентностью к кларитромицину и vacA/cagA генотипом, в то время как исследователи с Северного Уэльса сообщают о сильной корреляции между наличием кларитромицинрезистентных бактерий и присутствием одновременно cagA и s1m2 vacA аллельной комбинации (100% резистентных и менее 50% чувствительных штаммов) (Elviss N., 2004).

Чрезвычайно важно, что при оценке чувствительности HP к кларитромицину необходимо учитывать возможность сосуществования у одного пациента нескольких штаммов HP: чувствительных и резистентных (Posteraro P., 2006; Захарова Н.В., 2009). В этом случае, при определенном соотношении штаммов (10:1), «чувствительный» генотип может подавлять амплификацию мутантного (резистентного), что может привести к диагностическим ошибкам при использовании различных методов верификации мутации (Schabereiter-Gurtner C., 2004).

Помимо наличия одиночной мутации, в последнее время все чаще публикуются работы, свидетельствующие о возможности одновременного существо-

вания нескольких мутаций, ответственных за резистентность к кларитромицину у одного штамма HP. Так, в работе чилийских авторов (Garrido L., Toledo H., 2007) из 10 резистентных штаммов, только в 4 случаях была выявлена одиночная мутация, в то время как в оставшихся штаммах определялось 2 и более мутаций, ответственных за невосприимчивость к макролиду. В исследовании итальянских ученых, проведенных на бóльшем материале, приводятся данные о выявлении единичной мутации в 74%, в то время как в оставшихся 26% случаях выявлялась комбинация одного или более мутантных штаммов с диким типом (Toracchio S., 2004). Близкие значения (20,4%) были зафиксированы и в работе азиатских коллег (Noguchi N., 2007).

Особого внимания заслуживает работа Kim J. M. с соавторами (2008), где показано, что в первичных изолятах (от пациентов без предшествующего лечения) встречаются наиболее распространённые штаммы, такие как A2143G и T2182C. В то время как при вторичной резистентности наблюдается более выраженное разнообразие 23S рРНК мутантных штаммов, представленное не только двойными A2143G+T2182C, но и тройными (A2143G+T2182C+T2190C, A2143G+T2182C+C2195T и A2143G+T2182C+A2223G) мутациями. Наличие A2143G у всех вторично резистентных штаммов послужило основанием для выделения, так называемых главных и вспомогательных мутаций.

В то же время, существует предположение о ряде редко встречающихся мутаций, как о маркерах азиатских популяций, а не как о штаммах, играющих самостоятельную роль в развитие резистентности (Khan R., 2004). Существуют различия в частоте встречаемости отдельных штаммов по странам. Так, в штаммах, изолированных у корейских и китайских пациентов, не было выявлено A2142G мутации (Chen S., 2008; Kim J.M., 2008). Данные мутации у кларитромицинрезистентных штаммов HP также не выявлялись в работах других авторов (Khan R., 2004; Fontana C., 2003).

Уровень первичной резистентности HP к кларитромицину в различных регионах мира представлен в таблице 15. К странам, которые преодолели 20%-ный порог кларитромициновой резистентности относят Чили, некоторые рай-

оны Италии. В то же время в большинстве стран Европы и Азии по-прежнему возможно использование кларитромицина в схемах эрадикации HP первой линии.

Таблица 15.

Уровень первичной резистентности HP к кларитромицину в различных регионах мира

Страна	Метод	Количество образцов	Уровень первичной резистентности, %	Автор
Голландия	ДД	1123	1	Janssen M., 2006
Финляндия	Е-тест	342	2	Koivisto T., 2004
Хорватия	АД	816	8,2	Filipec Kanizaj T., 2009
Китай	ДД	108	8,3	Huang L., 2009
Англия	ДД	1310	8,3	Chisholm S., 2007
Ирландия	Е-тест	45	8,9	Hooton C., 2006
Иран	АД	106	9,4	Kohanteb J, 2007
Ю. Тайвань	АД+Е-тест	210	9,5	Hung K., 2008
Уэльс	ДД	1310	12,7	Chisholm S., 2007
Ю. Корея	АД+Е-тест	65	13,8	Kim J., 2006
Китай	ПЦР	260	13,8	Liu Z., 2008
Иран	ДД+Етест	100	16	Rafeey M, 2007
Ю-В. Турция	Е-тест	142	16,4	Tüzün Y., 2008
Северная и центральная Италия	Е-тест	255	16,9	Zullo A., 2007
Ю.Корея	ДД	93	17,2	Sung H., 2006
Венгрия	FISH	238	17,3	Buzás G, 2007
Болгария	Е-тест	613	17,8	Boyanova L., 2008
Италия	Е-тест	109	18	Romano M., 2008
Чили	АД	50	20	Garrido L., 2007
Центральная Италия	АД+Е-тест	235	21	Toracchio S., 2004
Италия	ПЦР	62	24,1	De Francesco V., 2006

Обозначения: АД – делюция в агаре, ДД – дисковый диффузионный метод, Е-тест – определение минимальной ингибирующей концентрации (градиентные полоски)

Данные российских исследователей в целом совпадают с европейскими тенденциями. С одной стороны наблюдается рост показателей резистентности HP к кларитромицину, а с другой наблюдаются существенные различия в антибиотико-резистентности по регионам России, с максимальными показателями в центральных мегаполисах России. При этом большинством авторов признается, что критический порог кларитромициновой резистентности в 20% не преодолен (Кудрявцева Л.В. и соавт., 1998; 2001; 2004; Лапина Т.Л., 2006).

Динамика резистентности HP к кларитромицину не характеризуется неуклонным прогрессивным ростом. В зависимости от эпидемиологических, экономических и других причин периодически отмечаются снижения кларитромициновой резистентности HP. Так, в 2001 году в России уровень резистентности HP к кларитромицину несколько снизился. Если в 1999 году в Москве он составлял 17,1%, в 2000 году – 16,6%, то в 2001 году –13,8% (Кудрявцева Л.В., 2001). В Казани в 2007 году резистентные штаммы HP определялись только в 15% случаев (Консолар М., 2007).

На этом фоне тревожными представляются данные исследователей из Санкт-Петербурга, представляющие критический уровень резистентности к кларитромицину в 22% и 39,2% у детей (Мишкина Т.В., 2007; Паролова Н.И., 2008) и 40% у взрослых (Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., 2008) по данным молекулярно-генетического метода ПЦР. К сожалению, в первом случае авторами не указаны определяемые мутации, а во втором – какую резистентность (первичную или вторичную) исследовали у пациентов.

Молекулярные методы, несмотря на их преимущества в быстроте, тем не менее, не лишены недостатков. Так, в одном из исследований (Feydt-Schmidt A., 2002) из 69 случаев в 11 были получены расходящиеся с диффузионным методом результаты, что было связано с наличием в культуре одновременно чувствительных и резистентных штаммов. Такие же трудности были обнаружены и для наиболее многообещающего в настоящее время ПЦР «реального времени», когда чувствительность теста при анализе биоптатов составила 82%, а при анализе образцов из кала 73%, что явилось следствием ошибок в диагностике слу-

чаев с присутствием одновременно мутантных и диких генотипов (Schabereiter-Gurtner C., 2004).

Кроме того, необходимо учитывать, что результаты любого исследования направлены на поиски именно той мутации, которая изучается в данной работе. Как результат, полученные данные могут не отражать реальный уровень конкретных мутаций, ответственных за возникновение резистентности (Megraud F., 2004; Sezgin O., 2008).

Оценивая чувствительность HP к кларитромицину молекулярными методами чрезвычайно важно помнить, что не всегда существует прямая зависимость между выявленной мутацией, ответственной за резистентность к кларитромицину, и фенотипическим проявлением данной мутации (Moder K., 2007; Noguchi N., 2007). Поэтому в таком важном вопросе, как определение резистентности к кларитромицину следует учесть, что точность более важный параметр, чем быстрота.

Одним из перспективных направлений преодоления резистентности HP к кларитромицину является использование адекватной желудочной кислотосупрессии при эрадикационной терапии. M. Sugimoto с соавторами (2008) установлено, что эрадикация HP оказывается эффективной независимо от чувствительности HP к кларитромицину, если время с внутрижелудочным pH < 4,0 менее чем 10% в течение суток и среднесуточный pH в желудке составляет более 6 единиц.

Таким образом, в настоящее время в России применение кларитромицина в составе первой линии эрадикационной терапии HP остается клинически оправданным. Убедительных исследований, свидетельствующих о преодолении в большинстве регионов России критического порога резистентности HP к кларитромицину на данный момент нет.

Очень важной особенностью кларитромицина является его способность разрушать матрикс биопленок различных бактерий. Матрикс составляет основу биопленки, 5-35% которой составляют бактерии. Матрикс чаще всего представляет собой экзополисахарид. Известно, что HP обладает способностью форми-

ровать биоплёнки способствующие невосприимчивости бактерии к антибиотикотерапии и защищающие клетки бактерий от иммунного ответа хозяина. Предполагают, что это увеличивает их выживаемость в кислой и агрессивной среде желудка (Stark R. M. et al., 1999).

Резистентность микроорганизма в составе биопленки может возрастать в 10-1000 раз (Hoyle B., Costerton J., 1991; Lewis K., 2001; Mah T., O'Toole G., 2001). По данным Американских центров контроля и профилактики заболеваний, до 65% всех бактериальных инфекций человека протекают с образованием биопленок.

Кларитромицин является единственным препаратом из числа рекомендуемых для эрадикации, обладающим специфическим действием на матрикс биопленки. Как известно, ранее, еще на этапе применения моноантибиотикотерапии с целью эрадикации, кларитромицин демонстрировал наивысшую эффективность, превосходящую таковую амоксициллина и метронидазола. Впоследствии при внедрении в практику многокомпонентной терапии, схемы, включающие кларитромицин, как правило, также обладали наибольшей эффективностью. Возможно, именно активность кларитромицина в отношении биопленок объясняет эту закономерность.

По данным ряда исследований, благодаря механизму действия, не связанному с прямым антибактериальным эффектом, кларитромицин способен разрушать биопленки, образованные резистентными к нему, возбудителями. Добавление кларитромицину в схему позволяет повысить эффективность других антибактериальных препаратов даже в том случае, если возбудитель не обладает чувствительностью к макролиду (Tanakaa G. et al, 2000; Daniel J., Keyser R., 2004; Tateda K. et al, 2007). Можно предположить, что данный принцип применим и к эрадикационной схеме. Это предположение подтверждает существование работ, в которых была показана высокая эффективность эрадикационных схем, включающих кларитромицин, даже в отношении резистентных к нему штаммов HP (Aydin A., 2005).

Другим способом повышения эффективности эрадикационной терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС является проведение т.н. последовательной терапии, особенно у пациентов в группах с высоким риском неудачи эрадикации (курение и др.) и с кларитромицин-резистентными штаммами HP. Лечение проводится в 2 этапа (Chey W. et al., 2007). На первом этапе в первые 5 дней назначаются:

- ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки +
- амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки.

В последующие 5 дней:

- ингибитор протонной помпы 2 раза в сутки +
- кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки +
- тинидазол 500 мг 2 раза в сутки.

Уровень эрадикации при хорошей переносимости лечения составил 91-95 %. Следует отметить, что в России крупных исследований последовательной терапии не проводилось.

Правилом антибактериальной терапии считается достижение эрадикации при снижении риска селекции резистентных штаммов. С этой целью и для повышения эффективности терапии в Маастрихтских рекомендациях 3 продолжительность лечения увеличена с 7 до 14 дней (O'Morain C.,2005), так как, согласно последним исследованиям, увеличение длительности традиционной трехкомпонентной терапии приводит к значительному увеличению уровня успешной эрадикации (Dore M. et al., 2006; Ford A. et al., 2002). А включение в схему пробиотиков достоверно уменьшило случаи реинфекции в течение последующих 12 месяцев (Franceschi F. et al., 2007;.Debretseni K. et al., 2006).

Не менее важной проблемой является выбор метода для оценки успешности эрадикации. Применение антибактериальных препаратов резко снижает количество HP в слизистой оболочке желудка, поэтому сразу после лечения даже в случае его неэффективности бактерия не обнаруживается.

Появление бактерии в организме больного спустя год после лечения расценивается как рецидив инфекции (а не реинфекция) и требует назначения более эффективной эрадикационной схемы (Маев И.В., Самсонов А.А., 2006). Однако после эрадикационной терапии в ряде случаев встречаются штаммы HP, которые не были характерны для данного пациента до проведения антимикробного лечения. Наиболее частый вариант – переход метронидазол- и кларитромицин-чувствительных штаммов в резистентные (Nada T. et al., 2004), что диктует необходимость определения антимикробной чувствительности после неудачной эрадикации.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Хронический панкреатит является одним из наиболее частых заболеваний встречающихся у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. При этом поиск классификации хронического панкреатита полностью удовлетворяющей клинические потребности гастроэнтерологов является одной их важнейших проблем современной гастроэнтерологии. В последние годы стало очевидно, что клинические классификации не могут основываться только на типе и степени патологических изменений. Они должны учитывать этиологию, особенности клинического течения заболевания (наличие боли, осложнений) и результаты функциональных, диагностических и визуализирующих тестов.

Среди предложенных в последнее время классификаций, известна этиологическая классификация TIGAR-O (Etemad B., Whitcomb D., 2001). Однако она базируется лишь на основных факторах риска хронического панкреатита, практически не учитывая особенности его клинического течения. В 2007 году A. Schneider и соавторами предложили классификацию M-ANNHEIM, но, к сожалению, по мнению большинства экспертов, она слишком детальная и поэтому несколько неудобная в клинической практике.

В 2009г. M. Büchler с соавторами предложили стадийную (A, B, C) систему классификации хронического панкреатита, учитывающую как клинические проявления заболевания, так и результаты визуализирующих методов. При этом в качестве успешного прототипа была выбрана система оценки цирроза печени по Child-Pugh, принимая во внимание появление сообщений о схожести механизмов развития печеночного и панкреатического фиброгенеза (Jaster R., 2004).

Для классификации хронического панкреатита, помимо учета этиологического фактора, авторы предлагают использовать как минимум один клинический критерий или наличие отчетливо выраженных осложнений заболевания в совокупности с патологическими изменениями, выявляемыми визуализирую-

щими методами или прямыми функциональными панкреатическими тестами (табл. 16).

Таблица 16.

Факторы, использующиеся при классификации хронических панкреатитов по системе A, B, C

Клинические критерии:	• Боль • Повторные атаки острого панкреатита • Наличие осложнений (см. ниже) • Стеаторея • Сахарный диабет
Осложнения:	• Обструкция желчного протока или стеноз с холестазом или желтухой • Дуоденальная обструкция или стеноз с клиническими проявлениями • Сосудистая обструкция или стеноз с клиническими или морфологическими признаками портальной гипертензии или гипертензии селезеночной вены • Наличие псевдокист в поджелудочной железе • Наличие панкреатической фистулы • Панкреатогенный асцит • Другие редкие осложнения
Визуализирующие критерии:	• Изменения в протоковой системе (нерегулярность просвета главного панкреатического протока или ветвей, дефекты наполнения, камни, стриктуры, расширение протока более 3 мм) • Паренхиматозные изменения (общее или локальное увеличение железы, наличие кист, кальцификатов, гетерогенность структуры)
Этиология:	• Алкоголь • Наследственность • Аутоиммунный характер • Тропический • Муковисцидоз • Обструкция • Лекарственный генез • Идиопатический

Стадия А хронического панкреатита определяется при начальных проявлениях заболевания, когда еще отсутствуют осложнения и нет клинических проявлений нарушения экзокринной и эндокринной функций (нет стеатореи, сахарного диабета). Однако при этом уже могут проявляться субклинические признаки заболевания (например, нарушение толерантности к глюкозе или снижение экзокринной функции без стеатореи).

Стадия В (промежуточная) определяется у пациентов с выявленными осложнениями заболевания, но без признаков стеатореи или сахарного диабета. В диагнозе обязательно требуется указание вида осложнения.

Стадия С является конечной стадией хронического панкреатита, когда наличие фиброза приводит к клиническим проявлениям экзокринной и эндокринной недостаточности, при этом осложнения могут не диагностироваться. Данная стадия подразделяется на субтипы С1 (пациенты с эндокринным расстройством), С2 (наличие экзокринных нарушений), С3 (наличие экзо- или эндокринного нарушения и/или осложнений).

Современной тенденцией является значительное увеличение случаев выявления аутоиммунного панкреатита. Возможно, это больше отражает растущее «узнавание» данного заболевания, чем истинный рост его распространенности. Среди пациентов с хроническим панкреатитом распространенность аутоиммунной формы заболевания колеблется от 4,6 до 6,0% (Kim K. et al., 2004; Finkelberg D. et al., 2006). Недавние исследования показали, что у 40% пациентов с идиопатическим хроническим панкреатитом присутствуют клинические и биохимические аутоиммунные стигмы (Nahon Uzan K. et al., 2005). При этом в 88% аутоиммунный панкреатит осложняется недостаточностью экзокринной функции, а в 67% случаев встречается эндокринная дисфункция поджелудочной железы (Pearson R.K. et al., 2003).

Панкреатическая экзокринная недостаточность развивается примерно у 50% больных хроническим панкреатитом в среднем через 10-12 лет от начала заболевания (Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., 2010).

В клинической практике чаще встречается вторичная или относительная недостаточность функции поджелудочной железы, как правило, вызываемая приемом необычной пищи, ее избыточным количеством или временными расстройствами функций поджелудочной железы.

Ведущими проявлениями поджелудочной экзокринной недостаточности являются:

1. Мальабсорбция жиров. Проявляется в виде стеатореи (более 7 г жира в кале при диете, содержащей 100 г жиров). Развивается у 50% пациентов через 10-12 лет после начала хронического панкреатита. Предшествует мальабсорбции других макронутриентов. Закисление двенадцатипертсной кишки дополнительно приводит к преципитации солей желчных кислот, уменьшению количества мицелл желчных и жирных кислот и снижению их всасывания.

2. Болевой абдоминальный синдром. Является результатом периневрального воспаления, висцеральной гиперальгезии, увеличения панкреатического протокового и паренхиматозного давления. Присоединение вторичного энтерита и синдрома избыточного бактериального роста приводит к появлению схваткообразных и дистензионных болей.

3. Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта. Проявляется ускорением опорожнения желудка, изменением постпрандиальной антродуоденальной активности, замедлением сокращения желчного пузыря и его неполным опорожнением. Двигательные дисфункции обычно связаны с нарушением нейрогуморальной регуляции (патологический уровень холецистокинина и панкреатического пептида). Нарушения моторики усугубляются после присоединения вторичного сахарного диабета с развитием диабетической миоэнтеральной полинейропатии.

4. Недостаточность питания (malnutrition). Характеризуется низким индексом массы тела. Нередко у таких больных выявляется дефицит жирорастворимых витаминов, что может приводить к ухудшению ночного зрения, церебральной атаксии, увеличению протромбинового времени, уменьшению мине-

ральной плотности костной ткани, увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений.

5. Инкреторный дисбаланс. Проявляется снижением постпрандиальной выработки инкретинов (глюкагон-подобного пептида-1 и глюкозо-зависимого инсулинотропного полипептида), что приводит к снижению выработки инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

Заместительная ферментная терапия является одним из ведущих направлений в терапии данных расстройств у больных хроническим панкреатитом с синдромом нарушенного пищеварения, особенно при невозможности устранения причин его развития. При этом важно учитывать, что симптоматический ответ на ферментную терапию (отсутствие диареи и потери в весе) не всегда предполагает нормализацию усвоения питательных веществ, что является основной целью терапии. Поэтому даже бессимптомные пациенты со стеатореей требуют назначения полиферментных препаратов (Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-García J., 2010).

Липаза является одним из основных ферментов, определяющих эффективность полиферментных препаратов. Это обусловлено тем, что при хроническом панкреатите наблюдается более раннее снижение синтеза и секреции липазы, снижается секреция бикарбонатов, приводящая к ускоренной инактивации липазы кислым желудочным содержимым, протеиназами (Коротько Г.Ф., 1994).

Применение полиферментных препаратов у больных – ликвидаторов аварии на ЧАЭС с хроническим панкреатитом способствует купированию вышеуказанных проявлений поджелудочной экзокринной недостаточности. Снижение мальабсорбции жиров происходит за счет улучшения энтерогепатической циркуляции желчных кислот и увеличения абсорбции жира. При этом важно, что ферментная терапия повышает уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови без влияния на уровень холестерина и триглицеридов (Trolli P., 2001; Dominguez-Munoz J.B., 2007; Vuoristo M., 1994). Все вышеуказанное приводит к уменьшению частоты стула и массы каловых масс, нормализации

консистенции стула и в конечном итоге к улучшению качества жизни (O'Keefe S., 2001; Safdi M., 2006; Czako L., 2003).

Купирование болевого абдоминального синдрома происходит за счет разрушения ферментами регуляторных белков - рилизинг-пептидов секретина и холецистокинина, секретирующихся в просвет двенадцатиперстной кишки. Вследствие этого снижается продукция ферментов поджелудочной железой. Снижение секреции поджелудочной железы сопровождается снижением давления в протоках и паренхиме органа, уменьшением его ишемии и напряжения капсулы, что вызывает исчезновение болевого синдрома.

Синхронизация моторики желудочно-кишечного тракта, проявляющаяся улучшением желудочного опорожнения и антродуоденальной координации на фоне ферментотерапии, обусловлена нормализацией секреции гастроинтестинальных гормонов (холецистокинина и панкреатического пептида). Некоторые авторы при заместительной терапии панкреатическими ферментами отмечают улучшение сократимости желчного пузыря, однако данные эффекты продемонстрированы не во всех исследованиях (Mizushima T., 2004).

Ферментная заместительная терапия корригирует недостаточность питания у больных хроническим панкреатитом и приводит к увеличению уровня сывороточного альбумина, ретинол-связанного протеина, а в конечном итоге к увеличению массы тела.

Заместительная ферментная терапия восстанавливает высвобождение глюкозо-зависимого инсулинотропного полипептида и глюкагон-подобного пептида-1 у больных хроническим панкреатитом с внутрисекреторной недостаточностью и способствует повышению уровня плазменного инсулина и С-пептида (Knop F., 2007).

В настоящее время в клинической практике имеется большое число ферментных препаратов, отличающихся комбинацией компонентов, энзимной активностью, способу производства и формам выпуска.

В клинической практике выбор и дозировка ферментных препаратов определяются следующими основными факторами:

- составом и количеством активных пищеварительных ферментов, обеспечивающих расщепление нутриентов;
- формой выпуска препарата:
    - обеспечивающей устойчивость ферментов к действию хлористоводородной кислоты;
    - обеспечивающей быстрое высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке;
    - обеспечивающей высвобождение ферментов в интервале 5-7 ед. pH;
- хорошей переносимостью и отсутствием побочных реакций;
- длительным сроком хранения.

В зависимости от состава ферментные препараты можно разделить на несколько групп (Саблин О.А., Бутенко Е.В., 2004):

- Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (абомин, ацидинпепсин)
- Панкреатические энзимы, представленные амилазой, липазой и трипсином (панзинорм форте 20000 в таблетках, панзинорм 10 000 в микрокапсулах, панкреатин, панцитрат, мезим-форте, креон)
- Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в комбинации с компонентами желчи, гемицеллюлозой и др. дополнительными компонентами (дигестал, фестал, энзистал).
- Растительные энзимы, представленные бромелаином, папаином, грибковой амилазой, протеазой, липазой и др. ферментами (пепфиз, ораза)
- Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим).
- Дисахаридазы (тилактаза)

Одним из важных факторов, определяющих успех лечения, является правильный выбор ферментного препарата, его дозы и продолжительности лечения. При выборе препарата учитывают характер заболевания и механизмы, лежащие в основе нарушения пищеварения.

Дозы препаратов и продолжительность лечения определяют индивидуально в зависимости от ведущего механизма данного нарушения. Крайне важно учитывать, что доза ферментных препаратов зависит от степени панкреатической недостаточности и от содержания в препарате липазы. При поступлении ферментов в тонкую кишку активность их резко падает и, уже за связкой Трейтца, остаются активными только 22% трипсина и 8% липазы. Следовательно, даже при умеренной панкреатической недостаточности имеется дефицит липазы.

Дозировка ферментных препаратов определяется следующими моментами:

- доза зависит от степени панкреатической недостаточности (при большей степени нужна большая доза препарата);
- доза зависит от содержания в препарате липазы (для обеспечения полноценного пищеварения, надо принимать 20 000 – 30 000 Ед. липазы с каждым приёмом пищи);
- для коррекции креаторея требуются меньшие дозы препаратов, так как секреция панкреатических протеаз длительное время остаётся сохранённой даже при выраженных структурных изменениях поджелудочной железы. Кроме того, в принятых внутрь ферментных препаратах в первую очередь снижается активность липазы, а затем протеаз;
- ферментные препараты назначаются на очень длительное время, часто пожизненно.

Тем не менее, у части больных симптомы нарушения пищеварения сохраняются и при использовании высоких доз ферментов. Дальнейшее увеличение дозы, в большинстве случаев, не улучшает результаты лечения.

Основными причинами неэффективности ферментной терапии являются:

- инактивация ферментов в двенадцатиперстной кишке в результате закисления ее содержимого;
- сопутствующие заболевания тонкой кишки (глистные инвазии, дисбиоз кишки и др.);
- дуоденостаз;
- невыполнение больными рекомендованного режима лечения;
- использование ферментов, утративших свою активность.

Активность ферментных препаратов в значительной степени зависит от таких факторов, как интрадуоденальный pH и моторика тонкой кишки, которые обеспечивают оптимальный по длительности контакт ферментов с пищевым химусом. При снижении pH в двенадцатиперстной кишке менее 4,0 происходит необратимая инактивация липазы, менее 3,5 – трипсина. При pH менее 5,0 наблюдается преципитация солей желчных кислот, что сопровождается нарушением эмульгирования жиров, уменьшением количества мицелл желчных и жирных кислот и снижением их всасывания.

Основными причинами закисления двенадцатиперстной кишки являются повышенная секреция хлористоводородной кислоты, снижение секреции бикарбонатов. В этих случаях вместе с ферментными препаратами для повышения интрадуоденального pH используют блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

Форма выпуска препарата является важным фактором, определяющим эффективность лечения. Большинство ферментных препаратов выпускаются в виде микрогранул в капсулах или таблеток в кишечнорастворимых оболочках, что защищает ферменты от высвобождения в желудке и разрушения хлористоводородной кислотой желудочного сока.

Важно учитывать, что при хроническом панкреатите ферментные препараты не должны снижать pH в желудке, стимулировать панкреатическую секрецию и усиливать диарею. Препаратами выбора в таких случаях являются те, которые не содержат желчь и экстракты слизистой оболочки желудка. Опти-

мальным выбором здесь может быть Панзинорм 10 000 или Панзинорм форте 20 000 (фирмы КРКА), которые:

- характеризуются оптимальным сочетанием и высоким содержанием активных ферментов поджелудочной железы;
- не содержат желчи и сахара;
- характеризуются доступностью курсового лечения, что особенно важно при длительном приеме ферментов.

Панзинорм 10 000 выпускается в твердых капсулах, заполненных микропеллетами (размером 1,6 мм), покрытыми пленочной оболочкой. В каждой капсуле содержится:

- 10 000 Ед. Ph. Eur липазы;
- 7 200 Ед. Ph. Eur амилазы;
- 400 Ед. Ph. Eur протеазы;

Панзинорм 10 000 может использоваться для:

- заместительной терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы, сопровождающейся симптомами ферментной недостаточности;
- для коррекции нарушений процессов пищеварения при переедании;
- для подготовки к рентгенологическим и ультразвуковым исследованиям органов брюшной полости

Панзинорм форте 20 000 выпускается в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. В каждой таблетке содержится:

- липазы 20000 ЕД Ph.Eur.
- амилазы 12000 ЕД Ph. Eur.
- протеазы 900 ЕД Ph. Eur.

Важно, что кроме вышеуказанных показаний Панзинорм форте 20 000 может использоваться для заместительной терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы, на фоне болевого синдрома. Установлено, что таблетированные ферментные препараты проявляют свою активность уже в же-

лудке и в двенадцатиперстной кишке разрушают рилизинг-пептиды, тем самым, подавляя секрецию поджелудочной железы. Это снижает давление в ее протоках и паренхиме, уменьшает ишемию органа и, соответственно, боль. Ферментные препараты в виде энтеросолюбильных микросфер (капсулированные ферментные средства) в некоторых случаях вследствие закисления не успевают активизироваться в проксимальных отделах двенадцатиперстной кишки – основном месте нейрогуморальной регуляции активности поджелудочной железы. Запаздывание активации ферментов приводит к тому, что не происходит, по механизму отрицательной обратной связи, снижения ферментной активности поджелудочной железы и вследствие этого - снижения внутрипротокового давления в поджелудочной железе, вызывающего болевой синдром (Шифрин О.С. с соавт., 2004; Маев И.В., Самсонов А.А., 2005).

Побочные эффекты при применении ферментных препаратов встречаются крайне редко (менее 1%) и носят чаще всего дозазависимый характер.

Применение панзинорма форте 20 000 ЕД 3 раза в сутки в течение 1 месяца у 101 ливидатора последствий аварии на ЧАЭС с диагнозом хронический панкреатит способствовало купированию абдоминального болевого синдрома у 68% больных, уменьшению или полному исчезновению синдрома малдигестии у 87% больных.

Таким образом, пациенты, ливидаторы последствий аварии на ЧАЭС, страдающие хроническим панкреатитом, должны быть обязательно оценены на наличие симптомов панкреатической экзокринной недостаточности. Заместительная полиферментная терапия является эффективным средством в коррекции стеатореи, уменьшение болевого синдрома, улучшении моторики и коррекции проявлений недостаточности питания. Наличие в распоряжении врача высокоактивных таблетированных и капсулированных микрогранулированных препаратов Панзинорм 10 000 и Панзинорм форте 20 000 позволяет повысить эффективность лечения хронического панкреатита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ранняя диагностика пре- и неопластических изменений СОЖ в настоящее время является одной из ключевых проблем обследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. При этом совершенно очевидно, что возможности современной морфологической диагностики весьма ограничены в силу своей инвазивности и сложности. В этой связи представленные направления диагностики хронического HP-ассоциированного гастрита, раннего выявления атрофических, метапластических, диспластических и неопластических изменений СОЖ могут способствовать совершенствованию лечебно-диагностической работы в отношении ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Совершенствование диагностики и лечения онкологических заболеваний различной локализации у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, подразумевает:

- динамическое наблюдение данного контингента, включающее:
  - ежегодную хромогастроскопию с обязательной биопсией из очагов прокрашивания;
  - серологический мониторинг функциональной активности СОЖ (Biohit GastroPanel)
  - контроль эффективности эрадикации HP (не менее 3-х методов);
  - ежегодную рентгенографию желудка для исключения диффузного рака желудка.
- раннюю диагностику нарушений клеточного обновления СОЖ (атрофии, метаплазий и дисплазий) методом хромогастроскопии, гистологическим исследованием биптотов слизистой оболочки;
- эффективную диагностику хеликобактериоза (не менее 3-х методов);
- эрадикационную терапию HP с использованием эффективных схем;
- Современное лечение хронического панкреатита.

Литература:

1. Аруин Л.И, Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника . - М. : «Триада-Х», 1998. – 496 с.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – С. 80-85, 272.
3. Бабак О.Я. Ингибиторы протонной помпы. Вопросы и ответы // Сучасна гастроетерологія. – 2003. – №3. – С. 4-8.
4. Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка // Рос. журн.гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 3. – С. 7-14.
5. Бельмер С.В. Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора // Лечащий врач. – 2009, № 8. – С. 11-15.
6. Данилова И.А., Мерабишвили В.М., Аничков М.Н., Чепик О.Ф. Анализ современного патоморфоза рака желудка на популяционном уровне // Медицинский академический журнал. – 2008. – №3. – С.35-45.
7. Денисов Л.Е., Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. и др. Формирование групп риска по раку желудка // Кремлевская мед. – 1999. – № 1. – С. 13-17.
8. Захарова Н.В. Helicobacter pylori-ассоциированные хронические гастриты (патогенез, возможности дифференцированной терапии): автореф. дис….докт. мед. наук. – СПб, 2009. – 41с.
9. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни (пособие для врачей). – М., 2004. – 89с.
10. Исаков В. А., Морозов С. В., Ставраки Е. С., Комаров Р. М. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – N 1. – С. 20-29.
11. Исаков В.А., Дамарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: Медиракти-ка-М, 2003. – 412 с.
12. Консолар М. Новые подходы к диагностике и элиминации Helicobacter pylori при язвенной патологии желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. … канд. биол. наук. – Казань, 2007. – 23с.
13. Копнин Б.П. Механизмы действия онкогенов и опухолевых супрессоров. Обзор. Российский онкологический WWW-сервер. Библиотека.
14. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Проблема антибиотикорезистентности Helicobacter pylori у детей и выбор терапии // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 1-4.
15. Коротько Г.Ф. Саморегуляция панкреатической секреции. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии.- 1994.- N 3.- С. 10 - 15.
16. Котелевец С. М. Хронический атрофический гастрит и проблема скрининга предраковых изменений слизистой оболочки желудка: автореф. дис. ... дра мед. Наук. – СПб, 2007. – 40 с.
17. Криволапов Ю. А., Леенман Е. Е. Морфологическая диагностика лимфом. – СПб.: «КОСТА», 2006. – 208 с.

18.Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. Резистентность H. pylori к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу в России и ее клиническое значение. Материалы II международного симпозиума "Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori". – М., 1999.– С. 17-18.

19.Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Иваников И.О. и др. Резистентность H.pylori к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001г. // Педиатрия. – 2002. – №2 (приложение). – С.61-63.

20.Кудрявцева Л.В., Щербаков П.Л., Иваников И.О., Говорун В.М. Helicobacter pylori-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии. Пособие для врачей. – М., 2004. – 145с.

21.Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А., Бутов М.А., Еремина Е.Ю., Зинчук Л.И., Цуканов В.В. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2009.- №6.- С4-13.

22.Летягин В.П. Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению. – М.: издательство «Миклош», 2004. – 27 с.

23.Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения. Руководство для врачей под общей ред. Алексанина С.С.- СПб:ЭЛБИ-СПб, 2008.- С.309-340.

24.Лукина А.С., Неустроев В.Г. Эндоскопическая диагностика и классификация пищевода Барретта. Современное состояние и история вопроса. // Клиническая эндоскопия. – 2008. – № 3(16). – С. 28-37.

25.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. – № 4. – С. 38-48.

26.Маев И.В., Самсонов А.А. Панзинорм форте-Н – эффективное средство для адекватной терапии синдрома мальдигестии/мальабсорбции // Consilium medicum.-2005.- Т.7,№1. –С. 16-21.

27.Мазуренко О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: где мы находимся сейчас и к чему стремимся? Здоровье Украины. // Медицинская газета. – 2009. - № 6/1. – С. 18-19.

28.Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. – СПб., 2007. –124с.

29.Мишкина Т.В. Диагностическая значимость метода полимеразной цепной реакции при генотипировании Helicobacter pylori у детей с хронической гастродуоденальной патологией :автореф. дис….канд. мед. наук. – СПб, 2007. – 23с.

30.Мозговой С.И., Яковлева Э.В., Линнинг Д.А., Кононов А.В. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: классификация, методика детекции и сложности гистопатологической интерпретации с позиции современной прак-

тической гистохимии // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 1 (внеочередной вып.). – С. 114-125.

31.Морозов С.В., Цодикова О.М., Исаков В.А., Гущин А.Е., Шипулин Г.А. Сравнительная эффективность антисекреторного действия рабепразола и эзомепразола у лиц, быстро метаболизирующих ингибиторы протонного насоса // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003, - № 6. – С. 28-31.

32.Паролова Н.И. Сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori у детей: автореф. дис….канд. мед. наук. – СПб , 2007. – 19с.

33.Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., Малихова О.А. и др. Пищевод Барретта: современное состояние проблемы. // Альманах эндоскопии. – 2002. - № 1. – С. 94-99.

34.Рачина С.А., Страчунский Л.С., Козлов Р.С. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического применения в XXI веке? // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2005. – № 4. – С. 369-392.

35.Решетникова О.В., Курилович С.А., Кротов С.А. и др. Неинвазивная диагностика хронического атрофического гастрита при помощи серологического исследования //Клин. лаб. диагностика. – 2007. –№11. – С.39-41.

36.Саблин О.А., Бутенко Е.В. Ферментные препараты в гастроэнтерологии // Consilium medicum. – 2004. – Прил. 1. – С. 11–17.

37.Симонов Н.Н., Мяукина Л.М., Филип А.В. Проблемы диагностики и лечения раннего рака желудка (TisN0M0 и T1N0M0) // Практ. онколог. – 2001. – №3. – С.25-29.

38.Склянская О.Л., Лапина Т.Л. Атрофический гастрит, вызванный Helicobacter pylori, как предраковое заболевания // Арх. патол. – 2004. – № 6. – С. 57-60.

39.Старостин Б.Д. Пищевод Барретта: выявление, мониторинг, лечение // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. –№ 3. – С. 84-91.

40.Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. – Смоленск: Русич, 1998. – 304 с.

41.Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Оптимизация диагностики и лечения больных заболеваниями, ассоциированными с инфекцией Helicobacter pylory / усовершенствованная медицинская технология. – СПб, 2008. – 18с.

42.Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю. Ивашкин В.Т. Клиническое применение пензитала при хроническом панкреатите // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.- 2004.-№1.- С.32–34.

43.Aboderin O., Abdu A., Odetoyin B. et al. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori from patients in Ile-Ife, South-west, Nigeria // Afr. Health. Sci. – 2007. – Vol. 3. – P. 143-147.

44.Anagnostopoulos G.K., Stefanou D. Bax and Bcl-2 protein expression in gastric precancerous lesions: Immunohistochemical study // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20. – P. 1674-1678.

45.Aydin A., Onder G.F., Akarca U.S., Tekin F., Tunçyürek M., Musoğlu A. The efficacy of two-week therapy with ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin on Helicobacter pylori eradication in clarithromycinresistant and- sensitive cases // Turk. J. Gastroenterol.- 2005.- Vol.16, N.4.- P.203-206.

46.Bermejo San Jose F., Boixeda de Miguel D., Gisbert J. et al. Efficacy of four widely used techniques of the diagnosis of Helicobacter pylori infection in gastric ulcer disease // Rev. Clin. Esp. – 2000. – Vol. 200. – P. 475-479.

47.Boyanova L., Gergova G., Nikolov R. et al. Prevalence and evolution of Helicobacter pylori resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 4. – P. 409-415.

48.Brandi G., Biavati B., Calabrese C. et al. Urease-Positive Bacteria Other than Helicobacter pylori in Human Gastric Juice and Mucosa // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 245-253.

49.Brenner H., Rothenbacher D., Bode G., Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active Helicobacter pylori infection: cross sectional study // BMJ. – 1997 – Vol. 315. – P. 1489-1492.

50.Büchler M., Martignoni M., Friess H., Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis // BMC Gastroenterol. – 2009. – Vol. 9. – P. 93-101.

51.Buttar N.S. , Want K.K. and Sebo T.J. et al. Extent of high grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. // Gastroenterology. – 2001. – № 120. – P. 1630-1639.

52.Buzás G., Lotz G., Kiss A. et al. The epidemiology of clarithromycin resistance of Helicobacter pylori infection in Hungary // Orv. Hetil. – 2007 – Vol. 31. – P. 1461-1467.

53.Cameron A.J. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma . Dis. Esophagus. – 2002. – Vol. 5, №2. – P. 106-108.

54.Cameron A.J. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma [review]. Gastroenterol Clin North Am. – 1997. – № 26. – P. 487-494.

55.Cameron A.J., Lomboy C.T. and Pera M. et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Barrett's esophagus. // Gastroenterology. – 1995. – № 109. – P. 1541-1546

56.Caro J, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated withe the newer proton pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine and placebo: evidence from randomized clinical trials. // Clinl Ther. – 2001. – № 23. – P. 998-101.

57.Cars O., Molstad S., Melander Z. Variation in antibiotic use in the European Union // Lancet. – 2001 – Vol. 357. – P. 1851-1853.

58.Chen S., Li Y., Yu C. Oligonucleotide microarray: a new rapid method for screening the 23S rRNA gene of Helicobacter pylori for single nucleotide polymorphisms associated with clarithromycin resistance // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008 – Vol. 1. – P. 126-131.

59.Chey W, Buang B, Jackson R. Lansoprazole and esomeprazole in symptomatic GERD: a double-blind, randomized, multicentre trial in 3000 patients confirms comparable symptom relief. // Clin Drug Invest. – 2003. – № 23. – P. 69–84.

60.Chisholm S., Teare E., Davies K., Owen R. Surveillance of primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori at centres in England and Wales over a six-year period (2000-2005) // Euro. Surveill. – 2007 – Vol. 7. – P. E3-4.

61.Correa P. A human model of gastric carcinogenesis // Cancer Res. – 1998 – Vol. 48. – P. 3554-3560.

62.Correa P. Helicobacter pylori and gastric cancer // Cancer Res. – 1988. – Vol. 48. – P. 3554-3560.

63.Correa P. Helicobacter pylori and gastric cancer: state of the art // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prew. – 1996 – Vol. 5. – P. 477-481.

64.Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. // Cancer. Res. – 1992. –Vol. 52. – P. 6735-6740.

65.Correa P., Haenszel W., Cuetlo C. et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up // Cancer Res. – 1990. – Vol. 52. – P.4737-4740.

66.Cossentino M.J., Wong R.K. Barrett esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma Semin. // Gastrointest. Dis. – 2003. – Vol.14, № 3. – P. 994-998.

67.Curvers W., Baak L., Kiesslich R. et al. Chromoendoscopy and narrow-band imaging compared with high-resolution magnification endoscopy in Barrett′s esophagus // Gastroenterology. – 2008 – Vol. 134. – P. 670-679.

68.Czaky L., Takocs T., Hegyi P. et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis // Can. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 17. – P. 597-603.

69.De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of Helicobacter pylori // Ann. Intern. Med. . – 2006. – Vol. 2. – P. 94-100.

70.De Groot D. L., Van Doorn P., Van den Bulck K. et al. Detection of non-pylori Helicobacter species in “Helicobacter heilmanii”-infected humans // Helicobacter. – 2005. – Vol. 10. – P. 398-406.

71.Debets-Ossenkopp Y., Herscheid A., Pot R. et al. Prevalence of Helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands // J. Antimicrob. Chemother. – 1999. – Vol. 43. – P. 511–515.

72.Dent J., Brun J., Fendrick et al. on behalf of the Genval Workshop Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report // Gut. – 1999. – Vol. 44, Suppl. 2. – P. S1-S16.

73.Devesa SS., Blot W.J., Rraumeni J.R. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. // Cancer. – 1998. – № 15(83). – P. 2049-2053.

74.Deviere J., Silverman D., Pastorelli A. et al. Endoscopic implantation of a biopolymer in the lower esophageal sphincter for gastroesophageal reflux: a pilot

study. Program and abstracts of Digestive Disease Week. – 2001. – May 20-23, 2001. Atlanta, Georgia. [ASGE Abstract #737].

75.Dominguez-Munoz J.B. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2007. – Vol. 9. – P. 116-122.

76.Dominguez-Munoz J.B., Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? // J.O.P. – 2010. – Vol. 2. – P. 158-162.

77.Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. et al. Photodynamic therapy. // J Natl Cancer Inst. – 1998. – № 90(12). – P. 889-905.

78.Duck W., Sobel J., Pruckler J. et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among Helicobacter pylori-infected persons, United States // Emerg. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 6. – P. 1088-1094.

79.El-Omar E., Rabkin C., Gammon M., et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms // Gastroenterol. . – 2003. – Vol. 5. – P. 1193-201.

80.El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – № 5. – P. 17-26.

81.Elviss N., Owen R., Xerry J. et al. Helicobacter pylori antibiotic resistance patterns and genotypes in adult dyspeptic patients from a regional population in North Wales // J. Antimicrob. Chemother. – 2004. – Vol. 2. – P. 435-440.

82.Endlicher E, Knuechel R, HauserTetal. Endoscopic fluorescence detection of low and high grade dysplasia in Barrett's oesophagus using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation. // Gut. – 2001. – № 48. – P. 314-319.

83.Endo T. Awakawa T., Takahashi H. et al. Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. // Gastrointest Endosc. – 2002. – № 55(6). – P. 641-647.

84.Etemad B., Whitcomb D. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 3. – P. 682-707.

85.Feydt-Schmidt A., Russmann H., Lehn N. et al. Fluorescence in situ hybridization vs. epsilometer test for detection of clarithromycin-susceptible and clarithromycin-resistant Helicobacter pylori strains in gastric biopsies from children // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 2073-2079.

86.Figueiredo C., Machado J., Pharoah P. et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma // J. Natl. Cancer. Inst. – 2002. – Vol. 22. – P. 1680-1687.

87.Filipec Kanizaj T., Katicic M., Skurla B. et al. Helicobacter pylori eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens // Helicobacter. – 2009. – Vol. 1. – P. 29-35.

88.Filipi C.J., Lehman G.A., Rothstein R. et al. Transoral, flexible, endoscopic suturing for treatment of GERD: a multicenter trial. // Gastrointest Endosc. – 2001. – № 53. – P. 416-422.

89.Finkelberg D., Sahani D., Deshpande V., Brugge W. Autoimmune pancreatitis.// N. Engl .J. Med – 2006. – Vol. 355. – P. 2670-2676.

90.Fontana C., Favaro M., Minelli S. et al. New site of modification of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance of Helicobacter pylori clinical isolates // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 12. – P. 3765-3769.

91.Fox J., Dangler C., Taylor N. et al. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances Helicobacter pylori colonization in C57BL/6 mice // Cancer Res. – 1999. – Vol. 19. – P. 4823-4828.

92.Fuccio L., Zagari R.M., Eusebi L.H., Laterza L., Cennamo V., Ceroni L., Grilli D., Bazzoli F. Meta-analysis: Can Helicobacter pylori Eradication Treatment Reduce the Risk for Gastric Cancer? // Ann. Intern. Med.- 2009.- Vol.151.- P.121-128.

93.Furuta et al. // Clin Pharmacol Ther. – 1999. – № 65. – P. 552-561.

94.Garrido L., Toledo H. Novel genotypes in Helicobacter pylori involving domain V of the 23S rRNA gene // Helicobacter. – 2007. – Vol. 5. – P. 505-509.

95.Genta R., Rugge M. Assesing risks for gastric cancer: New tools for pathologists. // World J. gastroenterol. – 2006 – Vol. 12. – P.5622-5627.

96.Gerson L.B., Edson R., Lavori P.W., Triadafilopoulos G. Use of a simple symptom questionnaire to predict Barrett's esophagus in patients with symptoms of gastroesophageal reflux // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, N7. – P. 2005-2012.

97.Gossner L., Stolte M., Sroka R. et al. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. // Gastroenterology. – 1998. – № 114(3). – P. 448-455.

98.Graham D., Opekun A., Hammoud F. et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 5. – P. 1005-1009.

99.Graham D., Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of Helicobacter pylori infections // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 6. – P. 321-31.

100.Gunther T., Schneider-Stock R., Pross M. et al Alteration of p16/MTS1-tumor suppressor gene in gastric cancer // Pathol. Res. Pract – 1998. – Vol. 194. – P.809-813.

101.Hermanek P., Wittekind C.The pathologist and the residual tumor classification // Path. Res. Pract. – 1994. – Vol.190. – P.115-123.

102.Hooton C., Dempsey C., Keohane J. et al. Helicobacter pylori: prevalence of antimicrobial resistance in clinical isolates // Br. J. Biomed. Sci.– 2006. – Vol. 3. – P.113-116.

103.Hoyle B., Costerton J. Bacterial resistance to antibiotics: the role of biofilms // Prog .Drug. Res. – 1991. – Vol. 37. – P. 91-105.

104.Huang L., Cui J., Wu C. et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of early esophageal cancer and precancerous lesions // Chin. Med. J. (Engl). – 2009. – Vol. 7. – P. 776-780.

105.Huang L., Zhuang M., Gu C. et al. Antimicrobial resistance of 36 strains of Helicobacter pylori in adolescents // Zhongguo. Dang. Dai. Er. Ke. Za. Zhi. – 2009. – Vol. 3. – P. 210-212.

106.Hung K.H., Sheu B.S., Chang W.L. et al. Prevalence of primary fluoroquinolone resistance among clinical isolates of Helicobacter pylori at a University Hospital in Southern Taiwan // Helicobacter. – 2009. – Vol. 1. – P. 61-65.

107.Imai Y, Kudo S., Tsuruta O. et al. Problems and clinical significance of V type pit pattern diagnosis: report on round-table consensus meeting // Early Colorectal. Cancer. – 2001. – Vol. 5 – P. 595–613.

108.Inadomi J.M., Sampliner R., Lagergren J. et al. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis //Ann. Intern. Med. – 2003. – № 138(3). – P. 1-41.

109.Janssen M., Hendrikse L. de Boer S. et al. Helicobacter pylori antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time // Neth. J. Med. – 2006. – Vol. 6. – P. 191-195.

110.Jaster R. Molecular regulation of pancreatic stellate cell function // Mol. Cancer – 2004. – Vol. 3. – P. 26.

111.Kara M.A., Peters F.R., RosmolenW. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. // Endoscopy. – 2005. – № 37. – P. 929-936.

112.Kara M.D., Peters F.R., Ten Kate F.J. et all. Endoscopic video autofluorescence imaging may improve the detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. // Gastrointest. Endosc. – 2005. – № 61. – P. 679-685.

113.Keith G. Tolman, Jorg Taubel, Steven Warrington et al. «Comparison of the Effects of Single and Repeated Oral Doses of Lansoprazole and Rabeprazole on Ambulatory 24–hour Intragastric pH in Healthy Volunteers» // Clin Drug Invest. – 2006.

114.Kelly S., Harris K.M., Berry E., et al. A systemic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastrooesophageal carcinoma // Gut. – 2001. – № 49. – P. 534-539.

115.Keum B., Lee S., Kim S. et al. Comparison of Helicobacter pylori eradication rate according to different PPI-based triple therapy--omeprazole, rabeprazole, esomeprazole and lansoprazole // Korean J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 6. – P. 433-439.

116.Khan R., Nahar S., Sultana J. et al. T2182C mutation in 23S rRNA is associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori isolates obtained in Bangladesh // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol. 9. – P. 3567-3569.

117.Kim J.J., Kim J.G., Kwon D. et al. Mixed-infection of antibiotic susceptible and resistant Helicobacter pylori isolates in a single patient and underestimation of antimicrobial susceptibility testing // Helicobacter. – 2003. – Vol. 3. – P. 202-206.

118.Kim J.M, Kim J.S., Kim N. et al. Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori strains isolated from Korean patients // J. Microbiol. Biotechnol. – 2008. – Vol. 9. – P. 1584-1589.

119.Kim K., Kim M., Lee Y. et al. Clinical characteristics of 17 cases of autoimmune chronic pancreatitis // Korean J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 43. – P. 112-119.

120.Knop F., Vilsboll T., Larsen S. et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 292. – P. E324-E330.

121.Kohanteb J., Bazargani A., Saberi-Firoozi M., Mobasser A. Antimicrobial susceptibility testing of Helicobacter pylori to selected agents by agar dilution method in Shiraz-Iran // Indian J. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 4. – P. 374-377.

122.Koivisto T., Rautelin H., Voutilainen M. et al. Primary Helicobacter pylori resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 9. – P. 1009-1017.

123.Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenderg-Knoll EC, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. // N Engl J Med. – 1996. – № 334. – P. 1018-1022.

124.Kullavanijaya P. , Thong-Ngam D., Hanvivatvong O. et al. Analysis of eight different methods for detection of Helicobacter pylori infection in patients with dyspepsia // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 19. – P. 1392-1396.

125.Kuwahara H., Kariu T., Fang J., Maeda H. Generation of drug-resistant mutants of Helicobacter pylori in the presence of peroxynitrite, a derivative of nitric oxide, at pathophysiological concentration // Microbiol. Immunol. – 2009. – Vol. 1. – P.1-7.

126.Labenz J, Morgner-Miehlke A. An update on the available treatments for nonerosive reflux disease. // Expert Opin Pharmacother. – 2006. – № 7. – P. 47-56.

127.Lambert R., Kuznetsov K.7, Rey J. Narrow-band imaging in digestive endoscopy // Scient. W. J. – 2007. – Vol. 7. – P. 449-465.

128.Leclercq R., Courvalin P. Resistance to macrolides and related antibiotics in Streptococcus pneumonia // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 9. – P. 2727-2734.

129.Lee J., Shin J., Roe I. et al. Impact of clarithromycin resistance on eradication of Helicobacter pylori in infected adults // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2005– Vol. 4. – P.1600-1603.

130.Lee Y., Kang S., Seo J. et al. Alterations of p16INK4A and p15INK4B genes in GC // Cancer (Phila) – 1997. – Vol. 80. – P. 1889-1896.

131.Lewis K. Riddle of biofilm resistance // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2001. – Vol. 4. – P. 999-1007.

132.Liu Z., Shen J., Zhang L. et al. Prevalence of A2143G mutation of H. pylori-23S rRNA in Chinese subjects with and without clarithromycin use history // BMC Microbiol. – 2008. – Vol. 8. – P. 81.

133.Machado J.C., Pharoah P., Sousa S. et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma //Gastroenterol. – 2001. – Vol. 4. – P. 823-829.

134.Mah T., O'Toole G.. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents // Trends Microbiol. – 2001. – Vol. 1. – P. 34-39.

135.Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of

Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. // Gut. – 2007. – Vol. 56, N6. – P. 772-781.

136.Malfertheiner P., Meagraud F., O'Morain C. Guidelines for the Management of Helicobacter Pylori Infection Berenson // Business briefing: European gastroenterology review. – 2005. – Vol. 59-60. – P. 998-999.

137.Manabe N., Haruma K., Hata J., Kusunoki H., Yoshida S., Futagami K., Tanaka S., Chayama K. Evaluation of esophageal motility by endosonography using a miniature ultrasonographic probe in patients with reflux esophagitis // Scand. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37, № 6. – P. 674-678.

138.McMahon B., Hennessy T., Bensler J. et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for Helicobacter pylori infections // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 6. – P. 463-469.

139.Mégraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // Gut. – 2004. – Vol. 9. – P.1374-1384.

140.Menke-Pluymers M.B., Hop W.C., Dees J., Van Blankenstein M., Tilanus H.W. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. // Cancer. – 1993. – № 72. – P. 1155-1158.

141.Mizushima T., Ochi K., Ichimura M. et al. Pancreatic enzyme supplement improves dysmotility in chronic pancreatitis patients // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 19. – P. 1005-1009.

142.Moder K., Layer F., König W., König B. Rapid screening of clarithromycin resistance in Helicobacter pylori by pyrosequencing // J. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 56. – P.1370-1376.

143.Mohammadi M., Doroud D., Mohajerani N., Massarrat S. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Iran // World. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 38. – P. 6009-6013.

144.Muller W., Schneiders A. Prognostic value of Bcl-2 expression in gastric cancer //Anticancer research. – 1998. – Vol. 8. – P.4699-4704.

145.Murray L., Lane A., Harvey I. et al. Inverse relationship between alcohol consumption and active Helicobacter pylori infection: the Bristol Helicobacter project // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 11. – P. 2750-2755.

146.Nahon Uzan K., Levy P., O'Toole D. et al. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease? // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P. 903-909.

147.Noguchi N., Rimbara E., Kato A. Detection of mixed clarithromycin-resistant and -susceptible Helicobacter pylori using nested PCR and direct sequencing of DNA extracted from faeces // J. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 9– P. 1174-1180.

148.O'Keefe S., Cariem A., Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis // J. Clin. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 32. – P. 319-323.

149.Oberg S., De Meester T.R., Peters J.H., et al. The extent of Barrett's esophagus depends on the status of the lower esophageal sphincter and the degree of

esophageal acid exposure. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1999. – № 117. – P. 572-580.

150.Overholt B.F., Panjehpour M. Barrett's esophagus: photodynamic therapy for ablation of dysplasia, reduction of specialized mucosa, and treatment of superficial esophageal cancer. // Gastrointest Endosc. – 1995. – № 42. – P. 64-70.

151.Oyedeji K., Smith S., Coker A., Arigbabu A. Antibiotic susceptibility patterns in Helicobacter pylori strains from patients with upper gastrointestinal pathology in western Nigeria // Br. J. Biomed. Sci. – 2009. – Vol. 1. – P. 10-13.

152.Paull A. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. // N Engl J Med. – 1976. – № 29. – P. 476-480.

153.Pearson R., Longnecker D.., Chari S.. et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? // Pancreas. – 2003. – Vol. 27. – P. 1-13.

154.Pena J., Mc Neil K., Versalovic J. Molecular evidence of Helicobacter cinaedi organism in human gastric biopsy specimens // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40– P. 1511-1513.

155.Poneros J.M., Terney G. J. et al. Diagnosis of displazia in Barrett oesophagus using optical coherence tomography. // Gastrointestinal endoscopy. – 2001. – № 53. – P. 3420.

156.Posteraro P., Branca G., Sanguinetti M. et al. Rapid detection of clarithromycin resistance in Helicobacter pylori using a PCR-based denaturing HPLC assay // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – Vol. 1– P. 71-78.

157.Rafeey M., Ghotaslou R., Nikvash S., Hafez A. Primary resistance in Helicobacter pylori isolated in children from Iran // J. Infect. Chemother. – 2007. – Vol. 5– P. 291-295.

158.Reid B.J. , Blount P. and Feng Z. et al. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high grade dysplasia. // Am J Gastroenterol.-2000. – № 95. – P. 3089-3096.

159.Reimer C., Søndergaard B., Hilsted L., Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. // Gastroenterology. – 2009. – № 137(1). – P.80-87.

160.Rimbara E., Noguchi N., Kawai T., Sasatsu M. Novel mutation in 23S rRNA that confers low-level resistance to clarithromycin in Helicobacter pylori // Antimicrob. Agents Chemother. – 2008. – Vol. 9– P. 3465-3466.

161.Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice. // Aliment Pharmacol Ther. – 2004. – № 20(7). – P. 751-760.

162.Safdi M., Bekal P., Martin S. et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebocontrolled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis // Pancreas. – 2006. – Vol. 33. – P. 156-162.

163.Samloff M. Relationship among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal histology. A study of relatives of patients with pernicious anemia // Gastroenterology. – 1982. – Vol. 83– P. 204-209.

164.Sampliner R.E., Faigel D., Fennerty M.B. et al.: Effective and safe endoscopic reversal of nondysplastic Barrett's esophagus with thermal electrocoagulation combined with high-dose acid inhibition: a multicenter study. // Gastrointest Endosc. – 2001. – № 53. – P. 554-558.

165.Sampliner R.E., Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. // Am J Gastroenterol. – 2002. – № 97. – P. 1888-1895.

166.Schabereiter-Gurtner C., Hirschl A., Dragosics B. et al. Novel Real-Time PCR Assay for Detection of Helicobacter pylori Infection and Simultaneous Clarithromycin Susceptibility Testing of Stool and Biopsy Specimens // J. Clinical. Microbiol. – 2004. – Vol. 42– P. 4512-4518.

167.Schneider A, Lohr J., Singer M. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42. – P. 101-119.

168.Serrano M., Hannon G., Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4 // Nature (Lond). – 1993. – Vol. 7– P. 704-707.

169.Sezgin O., Aslan G., Altintaş E. et al. Detection of point mutations on 23S rRNA of Helicobacter pylori and resistance to clarithromycin with PCR-RFLP in gastric biopsy specimens in Mersin, Turkey // Turk. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 3– P.163-167.

170.Shahamat M. Development of two PCR- based techniques for detecting helical and coccoid forms of Helicobacter pylori // J. Clin. Microbiol. –2004. –Vol. 42. – P. 3613-3619.

171.Sharma P. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. // Gastroenterology. – 2006. – № 131. – P. 1392-1399.

172.Sharma P., Jaffe P.E., Bhattacharyya A. et al. / Laser and multipolar electrocoagulation ablation of early Barrett's adenocarcinoma: long-term follow-up. // Gastrointest Endosc. – 1999. – № 49. – P. 442-446.

173.Sharma R. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. // Gastroenterology. – 2006. – № 131. – P. 1392-1399.

174.Sharma R. Topalovski M, Mayo MS, Weston AR Methylene blue chromoendoscopyfordetection of short-segment Barrett's esophagus. // Gastrointest. Endosc. – 2001. – № 54. – P. 289-293.

175.Sharma R. Weston AR Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. // Gut. – 2003. – № 52. – P. 24-27.

176.Singh R., Anagnostopoulos G., Yao K. et al. Narrow-band imaging with magnification in Barrett′s esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology // Endosc. – 2008. – Vol. 40– P. 457-463.

177.Sipponen P., Harkonen M., Alanko A. et al. Diagnosis of atrophic gastritis from serum samples // Clin. Lab. – 2002. – Vol. 48. –P.505-515.

178.Stark R., Gerwig G., Pitman R. et al. Letters in applied microbiology. – 1999. – Vol. 28– P.121-126.

179.Sugimoto M., Furuta T., Kodaira C. et al. The Degree and Duration of Acid Suppression During Treatment Is Related to Helicobacter pylori Eradication.- DDW, 2008.

180.Sung H., Chung H., Kim M., Lee G. Clinical Usefulness of Antimicrobial Susceptibility Test for Helicobacter pylori // Korean. J. Lab. Med. – 2006. – Vol. 3– P. 179-184.

181.Suzuki T., Matsuo K., Sawaki A., Wakai K., Hirose K., Ito H., Saito T., Nakamura T., Yamao K., Hamajima N., Tajima K. Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on H. pylori eradication success // Epidemiol Infect. – 2007. – № 135(1). – P. 171-176.

182.Takaoka A., Kakiuchi H., Itoh F. et al. Infrequent alterations of the p16 (MTS-1) gene in human gastric cancer // Tumour Biol. – 1997. – Vol. 18– P. 95-103.

183.Takeo Y., Yoshida T., Shigemitu T. et al.: Endoscopic mucosal resection for early esophageal cancer and esophageal dysplasia. // Hepatogastroenterology. – 2001. – № 48. – P. 453-457.

184.Tanaka G., Shigeta M., Komatsuzawa H., Sugai M., Suginaka H., Usui T. Effect of Clarithromycin on Pseudomonas aeruginosa Biofilms // Chemotherapy.- 2000.- Vol. 46,N.1.- P.36-42

185.Tateda K., Ishii Y., Kimura S., Horikawa M., Miyairi S., Yamaguchi K. Suppression of Pseudomonas aeruginosa quorum-sensing systems by macrolides: a promising strategy or an oriental mystery? // J. Infect. Chemother.- 2007.- Vol.13, N.6.- P.357–367.

186.Toracchio S., Aceto G., Mariani-Costantini R. et al. Identification of a novel mutation affecting domain V of the 23S rRNA gene in Helicobacter pylori // Helicobacter. – 2004. – Vol. 5– P. 396-399.

187.Triadafilopoulos G., DiBlaise J.K., Nostrant T.T. et al. Radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction for the treatment of GERD. // Gastrointest Endosc. – 2001. – № 53. – P. 407-415.

188.Trolli P., Conwell D., Zuccaro G. Pancreatic enzyme therapy and nutritional status of outpatients with chronic pancreatitis // Gastroenterol. Nurs. – 2001 – Vol. 24. – P. 84-87.

189.Tüzün Y., Bayan K., Yilmaz S. et al. The prevalence of primary and secondary Helicobacter pylori resistance to clarithromycin and probable contributing cofactors: data from southeastern Anatolia // Hepatogastroenterol. – 2008. – Vol. 81– P.289-293.

190.Tytgat G. et al. // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2007. – № 27 (3) – P. 249-256.

191.Vakil N., Veldhuyzen van Zanten S., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastro-esophageal reflux disease (GERD) - a

global evidence-based consensus. // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – № 101(8). – P. 1900-1920.

192.Van Doorn L., Glupczynski Y., Kusters J. et al. Accurate prediction of macrolide resistance in Helicobacter pylori by a PCR line probe assay for detection of mutations in the 23S rRNA gene: multicenter validation study // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2001. – Vol. 5– P.1500-1504.

193.Van Laethem J.L., Cremer M., Peny M.O. et al.: Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: immediate and mid term results. // Gut. – 1998. – № 43. – P. 7447-7451.

194.Vuoristo M., Vaananen H., Miettinen T. Cholesterol malabsorption in pancreatic insufficiency: effects of enzyme substitution // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 102. – P. 647-655.

195.Waring J.P. Barrett's esophagus: Current Concepts in diagnosis and Management. SAGES Annual Scientific Session & Postgraduate Course. – March 29-April 1. – 2000. – Atlanta Georgia.

196.Wedlund P.J. CYP2C19 Enzyme polymorphism // Pharmacology. – 2000. – Vol. 61. № 3. – P. 174—183.

197.Weiner D., Nordberg J., Robinson R. et al. Expression of the neu gene-encoded protein (p185 neu) in human non-small cell carcinomas of the lung //Cancer Res. – 1990. – Vol. 50– P. 421-425.

198.Weston A. , Badr A. and Hassanein R. Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histologic factors predictive of the development of Barrett's multifocal high grade dysplasia or adenocarcinoma. // Am J Gastroenterol. – 1999. – № 94. – P. 3413-3419.

199.Wildner-Christensen M. , Schaffalitzky de Muckadell O. Diagnosis of Helicobacter pylori infection – how, when and in whom? // Ugeskr. Laeger. – 2000. – Vol. 162– P.3743-3747.

200.Wozniak D., J., Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on Pseudomonas aeruginosa / /Chest.- 2004.- Vol.125,N.2.- P.62S-69S.

201.Wu M., Lin Y.W., Sheu J.C. et al. Intragenic homozygous deletions of MTS1 gene in gastric cancer in Taiwan // Jpn. J. Cancer Res. – 1996. – Vol. 87– P.1052-1055.

202.Yakoob J., Fan X., Hu G., Zhang Z. Genetic and phenotype changes following in vitro interactions between Helicobacter pylori strains // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 6– P. 626-631.

203.Yamagishi H., Koike T., Ohara S., Horii T., et al., Early effects of Lansoprazole orally disintegrating tablets on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers // World journal of gastroenterology. – 2008. – Apr, 07. – № 14(13). – P. 2049-54.

204.Yang H., Cheng H., Sheu B.S. et al. Chronic celecoxib users more often show regression of gastric intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 4– P.455-461.

205.Zullo A., Perna F., Hassan C. et al. Primary antibiotic resistance in Helicobacter pylori strains isolated in northern and central Italy // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 12– P. 1429-1434.

206.Zuniga-Noriega J., Bosques-Padilla F., Perez-Perez G. et al. Diagnostic utility of invasive tests and serology for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in different clinical presentations // Arch. Med. Res. – 2006. – Vol. 37. – P. 123-128.