

**Никонов Евгений Леонидович**

## **Клинико-патогенетические особенности различных видов антисекреторной терапии у больных кислото-зависимыми заболеваниями**

---

На правах рукописи.

14.00.05 - внутренние болезни.

**АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2004.**

Работа выполнена в Российском государственном медицинском университете и Дальневосточном государственном медицинском университете, институте повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края.

**Научный консультант:** доктор медицинских наук С.А. Булгаков.

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор О.Ш. Ойроткинова, доктор медицинских наук, профессор А.В. Калинин, доктор медицинских наук, профессор С.И. Рапопорт.

**Ведущая организация:** Московский медико-стоматологический университет.

Защита диссертации состоится 06 сентября 2004 г. на заседании диссертационного совета Д 208.072.01 по защите диссертаций при Российском государственном медицинском университете (119774, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан 29 июня 2004 года.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук, профессор П.Х. Джанашия.

---

### **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

#### **Актуальность проблемы**

Кислото-зависимые заболевания, в основе своей имеющие избыточную продукцию соляной кислоты, затрагивают интересы более 30% населения России. Лечение больных кислото-зависимыми заболеваниями является одним из наиболее важных направлений в клинике внутренних болезней (В.Т. Ивашкин, 2001; П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко, 2002; Л.Б. Лазебник, 2003). Несмотря на существующие успехи в лечении данных заболеваний (I. Modlin, 2003), есть резервы для улучшения результатов лечения, связанные, прежде всего, с максимально возможной индивидуализацией подходов к лечению больных с учетом показателей качества жизни, генетических особенностей пациента и состояния слизистой оболочки пищевода и желудка.

Интегративным показателем, позволяющим оценить эффективность и безопасность лечения, является качество жизни пациента (J. Ware, 1992; А.А. Новик, 2002). В отечественной литературе сведения о показателях качества жизни у больных кислото-зависимыми заболеваниями (гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, язвенной болезнью и поражениями слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов) являются отрывочными и не систематизированы.

В центре внимания исследователей находится разработка принципов индивидуализации лечения кислото-зависимых заболеваний (А.В. Калинин, 2000; G. Tytgat, 2000). Определение типа метаболизма лекарственных препаратов, используемых в лечении кислото-зависимых заболеваний, с помощью генотипирования мутаций генов цитохрома P450 2C19 дает возможность по-новому оценить процессы лекарственного патоморфоза слизистой оболочки пищевода и желудка. Однако полиморфизм генов цитохрома P450 2C19 является не единственным генетически детерминированным фактором, определяющим эффективность лечения.

Недавние исследования T. Furuta et al. (2003, 2004) показали, что полиморфизм генов интерлейкина-1 $\beta$  влияет на эффективность антихеликобактерной терапии, которая имеет ключевое значение в лечении ряда кислото-зависимых заболеваний (G. Tytgat, 2000; D. Graham, 2002). S. Morre et al. (2003) полагают, что полиморфизм генов TLR4 (toll-like 4 receptors) рецепторов к липополисахариду *Helicobacter pylori* является ключевым в отношении характера взаимодействия между инфекционным агентом и степенью тяжести воспалительного ответа. В настоящее время имеются лишь единичные зарубежные исследования, выполненные преимущественно на японской популяции (T. Saitoh et al., 2002; T. Furuta et al, 2003, 2004) и посвященные изучению влияния полиморфизма генов интерлейкина-1 $\beta$  и TLR4 рецепторов к липополисахариду *Helicobacter pylori* на эффективность эрадикационной терапии.

Современные исследователи существенное значение при кислото-зависимых заболеваниях придают динамике процессов клеточного обновления в эпителии слизистой оболочки пищевода и желудка под влиянием патогенных факторов и различных видов фармакотерапии. Показатели пролиферативной и апоптозной активностей эпителия являются важными критериями оценки регенераторного потенциала слизистой оболочки желудка, что имеет особое значение в процессах развития адаптации слизистой оболочки желудка при длительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (Л.И. Аруин, 1981, В. Alderman et al., 2002). Недостаточно изучены особенности влияния на процессы клеточного обновления эпителия слизистой оболочки желудка нестероидных противовоспалительных препаратов нового поколения - селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, что определяет существующие в настоящее время противоречивые данные о клинической безопасности коксибов (С. Hawkey, 2001; Е.Л. Насонов, 2002; M. Mamdani et al., 2004).

Таким образом, вопросы, относящиеся к разработке принципов индивидуализации лечения больных кислото-зависимыми заболеваниями и особенностям процессов клеточного обновления эпителия слизистой оболочки желудка при использовании различных видов антисекреторной терапии, остаются мало изученными, дискуссионными или не подвергавшимися изучению.

---

## Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования являлось улучшение результатов лечения больных кислото-зависимыми заболеваниями (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и поражения слизистой оболочки желудка, ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов) на основании комплексного подхода к оценке клинической эффективности антисекреторных препаратов с учетом генетических особенностей пациента, показателей качества жизни, данных длительной рН-метрии и морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка.

Исходя из этого, в исследовании решались следующие задачи:

1. Изучить влияние полиморфизма генов CYP2C19 на течение кислото-зависимых заболеваний при использовании различных антисекреторных препаратов.
2. Изучить влияние антисекреторного эффекта препаратов, входящих в схемы антихеликобактерной терапии, и полиморфизма генов CYP2C19 на эффективность эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.
3. Изучить влияние полиморфизма генов интерлейкина-1 $\beta$  и TLR4 рецепторов к полисахариду *Helicobacter pylori* на эффективность тройной эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.
4. Оценить влияние различных видов антисекреторной терапии на показатели качества жизни у больных с кислото-зависимыми заболеваниями.
5. Оценить клиническую картину заболевания, качество жизни и динамику морфофункционального состояния слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки через 1 год после комплексного лечения (антихеликобактерная терапия и дуоденопластика, антихеликобактерная терапия и резекция желудка) при проведении поддерживающей антисекреторной терапии и без нее.
6. Сопоставить показатели качества жизни в зависимости от класса используемого нестероидного противовоспалительного препарата с эндоскопическими, морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка и показателями продолжительной рН-метрии у больных, длительно получающих различные нестероидные противовоспалительные препараты.
7. Изучить динамику клеточного обновления эпителия слизистой оболочки желудка в процессе

адаптации к длительному приему различных нестероидных противовоспалительных препаратов, а также при проведении комбинированной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и ингибиторами протонной помпы.

---

### **Научная новизна работы.**

В результате проведенных исследований получены новые сведения о клинико-патогенетических особенностях различных видов антисекреторной терапии у больных кислото-зависимыми заболеваниями.

Впервые, на основе современных методов исследования:

1. Изучено влияние полиморфизма генов CYP2C19 на течение различных кислото-зависимых заболеваний при использовании различных антисекреторных препаратов.
2. Установлено, что антисекреторный эффект препаратов, входящих в схемы антихеликобактерной терапии, зависит от полиморфизма генов CYP2C19 и оказывает влияние на эффективность эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.
3. Проведено сравнение показателей качества жизни у больных кислото-зависимыми заболеваниями в зависимости от вида получаемой антисекреторной терапии.
4. Получены данные о распространенности функционально важных мутаций генов цитохрома CYP2C19, интерлейкина-1 $\beta$  и TLR4 Asp299Gly рецепторов к полисахариду *Helicobacter pylori* у европеоидов и монголоидов. На примере российской популяции установлены показатели распространенности мутаций гена CYP2C19 (wt/wt, wt/mt, mt/mt), кодирующего метаболизм ингибиторов протонной помпы, для представителей европеоидной расы они составили - 50,6%, 40,5% и 3,3%, для представителей монголоидной расы - 34,0%, 47,6% и 18,4%, соответственно.
5. Определен характер влияния полиморфизма генов интерлейкина-1 $\beta$  и TLR4 Asp299Gly рецепторов к липополисахариду *Helicobacter pylori* на эффективность антихеликобактерной терапии.
6. Выявлена динамика клеточного обновления эпителия слизистой оболочки желудка в процессе адаптации к длительному приему различных классов нестероидных противовоспалительных препаратов, а также при проведении комбинированной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и ингибиторами протонной помпы.
7. Описано влияние длительного приема различных классов нестероидных противовоспалительных препаратов на показатели интрагастральной кислотности с помощью метода длительной рН-метрии.
8. Соотнесены морфофункциональные изменения слизистой оболочки желудка у больных, принимающих препараты различных классов нестероидных противовоспалительных препаратов, в зависимости от наличия хеликобактерной инфекции.

---

### **Практическая значимость работы.**

Сформулированы принципы оптимизации антисекреторной и антихеликобактерной терапии у больных кислото-зависимыми заболеваниями по данным рН-метрической оценки и генотипирования мутаций генов цитохрома CYP2C19, цитокина интерлейкина-1 $\beta$ .

Данные о распространенности функциональных мутаций генов цитохрома 2C19 могут быть использованы для проведения фармакокинетических исследований и нашли отражение в наших рекомендациях по выбору доз ингибиторов протонной помпы для российской популяции.

Установленные особенности процессов клеточного обновления эпителия слизистой оболочки желудка у больных, длительно принимающих различные нестероидные противовоспалительные препараты, подтверждают необходимость применения ингибиторов протонной помпы для профилактики нестероидной гастропатии, как при использовании селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, так и традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов. Иммуногистохимические методы определения пролиферативной и апоптозной активности эпителия слизистой оболочки желудка могут использоваться как показатели состоятельности процессов адаптации слизистой оболочки желудка при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.

Определение результатов лечения и влияния различных видов антисекреторной терапии на течение кислото-зависимых заболеваний следует проводить с использованием опросника качества жизни общего характера SF-36V.2, обращая особое внимание на шкалы боли, социального и ролевого функционирования.

---

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 39 печатных работ, в том числе - 16 в центральной печати и 11 - за рубежом.

## **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены на IV, V, VI, VII, IX Российских гастроэнтерологических неделях в Москве (1998, 1999, 2000, 2001, 2003), XII Всемирном конгрессе гастроэнтерологов (Бангкок, 2002), VII, VIII, X, XI российско-японских медицинских симпозиумах (Благовещенск, 2000; Канадзава, 2001; Якутск, 2003, Ниигата, 2004), VII и VIII Европейских конгрессах ревматологов (Прага, 2001; Стокгольм, 2002), IX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2002), IX и XI европейских гастроэнтерологических неделях (Амстердам, 2001; Мадрид, 2003), XXX юбилейной сессии Центрального НИИ гастроэнтерологии (Москва, 2003), конгрессе "EuroMedLab-2003" (Барселона, 2003); I, II и III Геллеровских чтениях (Хабаровск, 2000, 2001, 2002), XVI международной рабочей группы по гастроинтестинальной патологии и хеликобактерной инфекции (Стокгольм, 2003), I и II международных симпозиумах «Доказательная медицина - основа современного здравоохранения» (Хабаровск, 2002, 2003), IV съезде научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2004), Дальневосточной региональной научно-практической конференции «Профилактика и лечение предраковых заболеваний желудочно-кишечного тракта» (Хабаровск, 2004), заседаниях Хабаровского краевого гастроэнтерологического общества (1998, 1999, 2001, 2002, 2003, 2004).

## **Внедрение результатов работы в клиническую практику**

Лечение больных кислото-зависимыми заболеваниями с учетом данных нами практических рекомендаций проводится в Краевой клинической больнице № 1 имени проф. С.И. Сергеева, Дорожной клинической больнице и лечебно-профилактических учреждениях ДВЖД, Хабаровской больнице ГУ «ДВОМЦ Министерства здравоохранения России», лечебно-профилактических учреждениях Минюста России по Хабаровскому краю.

Результаты исследований и выводы диссертации, а также практические рекомендации используются в учебном процессе на кафедрах терапии Дальневосточного государственного медицинского университета и института повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края: в лекционных курсах и на практических занятиях со студентами, клиническими ординаторами и врачами - терапевтами, гастроэнтерологами и ревматологами.

## **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЙ**

1. Эффективность лечения рефлюкс-эзофагита и показатели качества жизни по данным опросника SF-36 version 2,0 при использовании омепразола и лансопризола зависят от исходной степени тяжести поражения слизистой оболочки пищевода и определяются полиморфизмом генов цитохрома 2C19.
2. Показатели эффективности антихеликобактерной терапии достоверно не отличаются при использовании различных ингибиторов протонной помпы (омепразола, лансопризола, эзомепразола).
3. Полиморфизм генов цитохрома 2C19 и интерлейкина-1 $\beta$  оказывают влияние на результативность тройной антихеликобактерной терапии.
4. Полиморфизм генов TLR4 Asp299Gly рецепторов к полисахариду *Helicobacter pylori* не оказывает влияния на эффективность тройной терапии.

5. Частота выявления быстрых метаболизаторов омепразола среди пациентов с осложненными формами язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в среднем в 2 раза выше, чем у больных, не имевших осложнений.

6. Терапия селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (мелоксикамом, целекоксибом) и традиционными нестероидными противовоспалительными препаратами (диклофенаком) в течение месяца достоверно не изменяет среднесуточные показатели базального pH в фундальном отделе желудка.

7. У больных, достигнувших состояния адаптации слизистой оболочки желудка к длительному приему НПВП, эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка отсутствуют, а данные иммуногистохимических исследований слизистой оболочки желудка показывают отсутствие достоверных изменений пролиферативной и апоптозной активности эпителия до начала терапии и через 4 недели приема препарата. У пациентов с эрозивно-язвенными повреждениями слизистой оболочки желудка показатели апоптозной и пролиферативной активности достоверно повышены при сравнении с показателями до начала терапии.

8. Применение ингибиторов протонной помпы у пациентов, длительно получающих селективные ингибиторы ЦОГ-2 или традиционные нестероидные противовоспалительные препараты, позволяет снизить до уровня, сопоставимого с применением плацебо, частоту развития диспепсии и эрозивно-язвенных поражения слизистой оболочки желудка и сопровождается улучшением показателей качества жизни.

9. Исследование качества жизни с помощью широко распространенного опросника общего типа SF-36v2.0 является простым и приемлемым для клинической практики методом определения эффективности лечения и особенностей течения заболевания на его любой стадии у больных кислото-зависимыми заболеваниями.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 238 страницах машинописного текста, иллюстрирована таблицами и рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 379 литературных источников, в том числе 306 - иностранных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Клиническая характеристика больных

Под нашим наблюдением находились 792 пациента, проходивших комплексное обследование и лечение в стационарных и амбулаторных условиях при клиниках кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Дальневосточного государственного медицинского университета и кафедры гастроэнтерологии и клинической лабораторной диагностики института повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края (гастроэнтерологическом отделении краевой клинической больницы № 1 имени профессора С.И. Сергеева).

В таблице 1 представлена информация о количестве обследованных больных. В исследование были включены больные от 19 до 68 лет.

**Таблица 1. Группы обследованных больных**

Нозологическая форма	Количество пациентов	Мужчины/ Женщины
<b>Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь</b>	<b>86</b>	<b>55/31</b>
- Рефлюкс-эзофагит А стадии	43	25/17
- Рефлюкс-эзофагит В стадии	31	22/10
- Рефлюкс-эзофагит С, D стадий	12	8/4
<b>Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки</b>	<b>507</b>	<b>394/113</b>
- Без осложнений	393	309/84
- Осложненные формы: состояние после	114	85/29

комбинированного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки		
Резекция желудка + антихеликобактерная терапия	45	39/6
Дуоденопластика + антихеликобактерная терапия	69	46/23
<b>Остеоартрит и длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов</b>	<b>199</b>	<b>71/128</b>
I Диклофенак	62	25/37
II Мелоксикам	34	11/23
III Целекоксиб	29	12/17
IV Целекоксиб и омепразол	24	8/16
V Диклофенак и лансопризол	26	8/18
VI Плацебо	24	7/17

Для исследования кислотности желудка нами был использован метод суточного мониторирования интрагастрального рН. Для оценки интрагастральной кислотности использовали аппарат «Гастроскан-24» («Исток-Система», г. Фрязино Московской области). Во время исследования больные вели дневник самоконтроля, где фиксировали время нахождения в положении лежа и стоя, время приема пищи и препаратов, курения, физических нагрузок, а также время появления жалоб (С. Stendal, 1997). Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки проводили не менее чем за 3 дня до исследования. Во время проведения рН-мониторинга больному назначалась диета №1 по Певзнеру. Прием пищи в 08<sup>00</sup>, 14<sup>00</sup>, 18<sup>00</sup>. Время начала исследования 10<sup>00</sup> - 12<sup>00</sup>. Степень выраженности интрагастральной кислотности оценивали следующим образом (А.В. Яковенко, 1993): рН 0,9 - 1,2 - выраженная гиперацидность; рН 1,3- 1,5 - гиперацидность; рН 1,6 - 2,2 - нормацидность; рН 2,3 - 2,5 - умеренная гипоацидность; рН 2,6 - 3,5 - гипоацидность; рН 3,6 - 6,9 - выраженная гипоацидность; рН 7,0 - 7,5 - анацидность.

У всех обследованных больных осуществлялась фиброгастродуоденоскопия с прицельной биопсией гастродуоденальной слизистой оболочки. Биопсийные материалы из фундального и антрального отделов желудка были подвергнуты морфологическому исследованию. Анализ морфологических изменений в биоптатах гастродуоденальной слизистой оболочки осуществлялся в соответствии с Сиднейской классификацией (1990) и рекомендациями Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (Л.И. Аруин, 1991). Для выявления хеликобактерной инфекции использовано несколько методов в соответствии с рекомендациями Российской группы по диагностике и лечению *Helicobacter pylori*-инфекции (1998).

Для оценки пролиферативной активности проводили иммуногистохимическое определение уровня экспрессии антигена Ki-67 (Dako, Glostrup, Denmark). Индекс Ki-67-позитивных клеток рассчитывался как процент позитивно-окрашенных эпителиоцитов после подсчета в среднем 300 клеток. Для оценки апоптозной активности эпителия слизистой оболочки использовали иммуногистохимический набор M30CytoDeath (моноклональные антитела к цитокератину-18, Roche Diagnostics). Расчет апоптозного индекса осуществлялся аналогично расчету индекса пролиферативной активности. Биоптаты от больных (n=8), перенесших холецистэктомию, для проведения иммуногистохимических исследований нами не использовались.

Генотипирование CYP2C19, интерлейкина-1 $\beta$  и TLR 4 рецепторов к полисахариду *Helicobacter pylori* было проведено в ПЦР-лаборатории НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича РАМН (заведующий лабораторией - к.б.н. В.И. Федченко, директор института - академик РАМН А.И. Арчаков).

По данным генотипирования цитохрома 2C19 с помощью PCR-RFLP выявлено пять вариантов полиморфизма: wt/wt (wt - дикий тип, нет мутации), wt/m1, wt/m2, m1/m1 и m1/m2. Все пациенты были разделены на три группы: гомозиготы по дикому типу или быстрые метаболизаторы омепразола при отсутствии мутаций (wt/wt), гетерозиготы по дикому типу при наличии одной мутации (wt/m1, wt/m2) и

медленные метаболизаторы омепразола при наличии двух мутаций (m1/m1 и m1/m2).

Полиморфизм гена TLR 4 рецепторов к липополисахариду *Helicobacter pylori* был представлен следующими вариантами: гомозиготы по дикому типу при отсутствии мутаций (wt/wt), гетерозиготы по дикому типу при наличии одной мутации (wt/mt) и гомозиготы по мутантному типу (mt/mt). Мутантный тип гена TLR4 связывают с высокой частотой развития *Helicobacter pylori*-ассоциированных повреждений желудочно-кишечного тракта.

Для оценки качества жизни пациента использовали опросник SF-36 version 2,0 (QualityMetric Co., Tufts University, USA). Обработка полученных данных проводилась с использованием программы MAP-R 1.0 for Windows и SAS 6.12 for WindowsXP.

Исследование было одобрено этическим комитетом Российского государственного медицинского университета. Каждый пациент подписал бланк информированного согласия.

**Автором настоящей диссертации лично были реализованы следующие компоненты фактической части работы:**

1. Обследование и лечение больных.
2. Исследование кислотности верхних отделов желудочно-кишечного тракта и показателей моторики с обработкой полученных результатов.
3. Анкетирование с помощью опросника SF-36 и обработка полученных результатов.
4. Иммуногистохимические исследования пролиферативной и апоптозной активности эпителия слизистой оболочки желудка на базе ЦНИЛ Российского государственного медицинского университета (директор - профессор, д.м.н. А.П. Эттингер).

**Методы статистической обработки результатов**

При статической обработке результатов исследований мы использовали критерии Стьюдента, критерий согласия хи-квадрат, а также методы корреляционного анализа Спирмена и Пирсона (С. Гланц, 1998). Все статистические расчеты осуществлялись с помощью IBM совместимого компьютера по программе SPSS version 11.0. Статистически достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

**План работы и ход обследования больных** был принят по согласованию с ученым советом института повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края и ЦНИЛ Российского государственного медицинского университета. Получено разрешение этического комитета Российского государственного медицинского университета.

**Сравнительная характеристика антисекреторного эффекта различных секретолитиков у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки**

Антисекреторный эффект омепразола (Омез, Лосек), лансопразола (Ланзап), пантопразола (Контролок), эзомепразола (Нексиум), фамотидина (Квамател), ранитидина (Ранитидин ICN) и пирензепина (Гастроцепин) изучали с помощью 2-суточного мониторинга интрагастрального pH у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (19-68 лет). Период без приема каких-либо препаратов составлял не менее 6 дней. В 1-е сутки больные не получали антисекреторных препаратов. В начале 2-х суток pH-метрии всем пациентам однократно было назначено: в I группе (n=76) - 20 мг омеза, во II группе (n=34) - 20 мг лосека, в III группе (n=54) - 30 мг лансопразола, в IV группе (n=25) - 40 мг пантопразола, в V группе (n=19) - 40 мг нексиума, в VI группе (n=56) - 40 мг кваматела, в VII группе (n=47) - 300 мг ранитидина, в VIII группе (n=23) - 100 мг гастроцепина, в IX группе (n=54) - 20 мг внутривенной формы выпуска кваматела.

Распределение больных по группам осуществлялось методом случайной выборки. Пациенты, у которых не наблюдалось достоверного увеличения времени регистрации интрагастрального pH выше 3,0 в сравнении с исходными показателями, считались резистентными к антисекреторному действию однократно принятой дозы секретолитика. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2.

**Блокаторы H2-рецепторов гистамина и гастроцепин.**

Число больных, резистентных к действию однократно принятой дозы блокаторов H2-рецепторов гистамина, по данным мониторинга интрагастрального pH в течение вторых суток составило при приеме фамотидина 40 мг per os - 12,5 %, ранитидина ICN 300 мг per os - 17,0 %, фамотидина 20 мг внутривенно - 11,1 %.

Антисекреторная эффективность однократно принятой дозы фамотидина внутривенно является высокой и сопоставима с таковой у ингибиторов протонной помпы. Тем не менее, ранее нами было показано (С.А. Алексеенко, Е.Л. Никонов, 2001), что длительное применение фамотидина



сопровождается достоверным снижением времени регистрации pH выше 3,0 уже к 7-му дню приема препарата. Развитие феномена толерантности к блокаторам H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина резко ограничивает применение последних в качестве препаратов для длительной поддерживающей антисекреторной терапии.

При использовании гастроцепина феномен резистентности наблюдался в 86,9 % случаев, а у трех пациентов было зарегистрировано непродолжительное (в пределах 2-3 часов) повышение интрагастрального pH до 3,0-4,0. Таким образом, низкая антисекреторная эффективность гастроцепина не позволяет использовать данный препарат в схемах базисной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и других кислото-зависимых заболеваний.

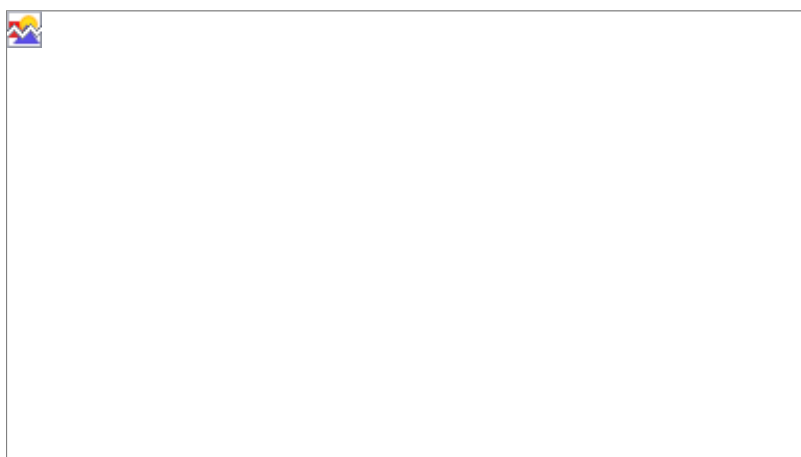
### Ингибиторы протонной помпы.

Эзомепразол и пантопразол при сравнении с омепразолом (омезом и лосеком) и лансопразолом дают наиболее продолжительный и выраженный антисекреторный эффект (табл. 2).

В зависимости от времени регистрации интрагастрального pH >3 в течение 2 суток были выделены группы пациентов с удовлетворительным антисекреторным эффектом (pH >3 более 25% времени 2-х суток) и хорошим антисекреторным эффектом (pH >3 более 50%).

При хорошем антисекреторном эффекте средние показатели регистрации интрагастральных pH >3, pH >4, pH >5 в процентах от времени наблюдения составили в I группе (n=32) - 64, 48, 30; во II группе (n=19) - 66, 54, 32; в III группе (n=27) - 62, 46, 28; в IV группе (n=14) - 70, 51, 31; в V группе (n=19) - 78, 60, 37. При удовлетворительном антисекреторном эффекте средние показатели регистрации интрагастральных pH >3, pH >4, pH >5 составили в I группе (n=30) - 31, 23, 14; во II группе (n=8) - 38, 26, 20; в III группе (n=19) - 29, 20, 13; в IV группе (n=6) - 34, 23, 16; в V группе (n=3) - 35, 26, 20.

На рис. 1 представлены данные о распределении пациентов в зависимости от длительности и выраженности антисекреторного эффекта однократно принятой стандартной дозы различных ингибиторов протонной помпы.



**Рис. 1. Распределение пациентов в группах в зависимости от выраженности антисекреторного эффекта (АЭ) однократно принятой стандартной дозы различных ингибиторов протонной помпы.**

**Таблица 2. Сравнительная характеристика эффекта однократно принятой дозы антисекреторных препаратов по результатам суточного мониторинга интрагастрального pH у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки**

Группа и название антисекреторного препарата с указанием дозировки	Количество пациентов	Латентное время действия, мин в сутки	Средняя длительность регистрации pH >3,0 у больных с хорошим и удовлетворительным антисекреторным эффектом; мин в сутки		Количество больных, резистентных к действию однократно принятой дозы антисекреторного препарата, (%)
			Первые сутки	Вторые сутки	
I   Омез 20 мг	76	189±55	123±19	455±72*	14 (18,4 %)



II	Лосек 20 мг	34	152±47	130±28	532±85*	7 (20,5 %)
III	Лансопризол 30 мг	54	198±67	122±25	475±60*	8 (14,8 %)
IV	Пантопризол 40 мг	25	228±46	103±21	922±114*	5 (20,0 %)
V	Эзомеппризол 40 мг	24	105±23	117±27	941±120*	2 (8,3 %)
VI	Фамотидин 40 мг	56	172±39	123±34	463±60*	7 (12,5 %)
VII	Ранитидин 300 мг	47	198±28	128±20	356±67*	8 (17,0 %)
VIII	Пирензепин 100 мг	23	103±39	117±21	168±87	20 (86,9 %)
IX	Фамотидин внутривенно 20 мг	54	42±13	112±29	780± 7*	6 (11,1%)

Примечание: \* -  $p < 0,05$ .

Количество больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, резистентных к действию однократно принятой дозы ингибитора протонной помпы, существенно не меняется и составляет от 8,3 % до 20,5 %. У 2-х пациентов, принимавших эзомеппризол, нами был установлен феномен резистентности к однократно принятой дозе препарата. Принимая во внимание, что теоретически при приеме эзомеппризола феномен резистентности практически не должен регистрироваться, мы решили провести генотипирование у всех пациентов, резистентных к однократно принятым дозам ингибиторов протонной помпы.

Генотипирование для определения гомозигот CYP 2C19 по наиболее часто встречающимся мутациям 1 и 2 было проведено с помощью PCR-RFLP. Результаты этого исследования представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Результаты генотипирования больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на наличие мутации CYP2C19m1 и CYP2C19m2, у которых не наблюдалось достоверного увеличения времени интрагастрального pH>3 в сравнении с исходными значениями после однократного приема ингибитора протонной помпы.**

Больные, у которых не наблюдалось достоверного увеличения времени интрагастрального pH>3 в сравнении с исходными значениями		I (n=76)	II (n=34)	III (n=56)	IV (n=25)	V (n=24)
		Омез	Лосек	Ланзап	Контролок	Нексиум
		14	7	8	5	2
2c19m1	HomEM	14	5	8	4	1
	HetEM	-	2	-	1	1
	PM	-	-	-	-	-
2c19m2	HomEM	12	7	4	5	2
	HetEM	2	-	4	-	-
	PM	-	-	-	-	-

Примечание: HomEM - гомозигота дикий тип, HetEM - гетерозигота, PM - гомозигота мутантный тип.

Таким образом, среди пациентов, резистентных к однократно принятой дозе ИПП, преобладали гомозиготы по дикому типу, которые характеризуются быстрым метаболизмом ингибиторов протонной помпы. Однако дальнейший мониторинг интрагастрального pH на 5-й день терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов, резистентных к действию однократно принятой дозы ИПП, показал значимое снижение регистрации случаев регистрации резистентности к этим антисекреторным

препаратам у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (табл. 4).

Следовательно, оценка антисекреторной эффективности различных блокаторов желудочной секреции, проведенная перед назначением терапии, не позволяет судить об антисекреторной эффективности препарата через 5 дней и более с момента его назначения. Полученные нами данные объясняются с позиций фармакокинетики ингибиторов протонной помпы (I. Modlin, 2002). Вне зависимости от величины первой дозы ингибиторы протонной помпы не могут блокировать все молекулы протонного насоса, так как в реакцию вступают лишь те молекулы протонной помпы, которые находятся на поверхности мембраны клетки в активном состоянии. Требуется повторное назначение препарата до тех пор, пока большинство молекул протонной помпы будет заблокировано.

Для достижения оптимальной антисекреторной активности ингибиторов протонной помпы и повышения эффективности антихеликобактерной терапии рекомендуется назначение монотерапии ингибиторами протонной помпы за 3-5 дней до начала лечения.

**Таблица 4. Интрагастральный мониторинг pH на 5-е сутки терапии ингибиторами протонной помпы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, резистентных к однократно принятой дозе ингибитора протонной помпы.**

Группа и название ингибитора протонной помпы, мг/сутки	Количество пациентов, резистентных к однократно принятой дозе	Пятые сутки терапии		
		Феномен резистентности сохранился	Удовлетворительный антисекреторный эффект	Хороший антисекреторный эффект
I Омес, 20	14	2	7	5
II Лосек, 20	7	1	6	-
III Ланзап, 30	8	2	4	2
V Нексиум, 40	2	-	1	1

Среди пациентов, принимавших различные ингибиторы протонной помпы, были зарегистрированы случаи резистентности и на 5-й день терапии среди тех, кто не ответил на впервые назначенный препарат. Феномен резистентности на 5-й день терапии сохранился у пациентов, принимавших омепразол (омез, n=2), омепразол (лосек, n=1) и лансопразол (ланзап, n=2). При приеме эзомепразола феномен резистентности на 5-й день терапии зарегистрирован не был.

#### **Влияние наличия мутации генов цитохрома CYP2C19 на эффективность монотерапии различными ингибиторами протонной помпы у больных рефлюкс-эзофагитом**

С целью оценить влияние полиморфизма генов цитохрома P450 2C19 на показатели клинической эффективности терапии ингибиторами протонной помпы у больных эндоскопически-позитивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью было обследовано 86 больных. Эндоскопическое исследование было выполнено до лечения и через 4 недели терапии ингибиторами протонной помпы. Определение степени тяжести эзофагита проведено в соответствии с Лос-анджелесской классификацией (1997). В конце 4-й недели лечения всем больным была выполнена суточная интрагастральная pH-метрия и проведена оценка показателей качества жизни с помощью опросника SF36 version 2,0. На рисунке 2 представлены результаты данного исследования.



## **Рисунок 2. Влияние наличия мутации генов цитохрома P450C19 на эффективность длительной монотерапии различными ингибиторами протонной помпы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью**

Полученные данные свидетельствуют, что эффективность терапии омепразолом и лансопризолом зависит от исходной степени тяжести рефлюкс-эзофагита и определяется полиморфизмом генов цитохрома CYP2C19.

Время регистрации интрагастрального pH более 3 менее 25 % времени наблюдения у пациентов, длительно (4 недели) принимающих ингибиторы протонной помпы, является показателем, с высокой вероятностью указывающим на гомозиготное состояние по дикому типу генов цитохрома CYP2C19 или быстрый метаболизм омепразола.

В рамках данного исследования нами была проведена оценка показателей качества жизни с использованием опросника SF-36 version 2,0. Достоверных различий между показателями качества жизни у больных рефлюкс-эзофагитом в зависимости от вида принимаемого ингибитора протонной помпы не обнаружено. Показатели качества жизни определялись следующими факторами: достижением ремиссии ( $p < 0,001$ ), исходной степенью тяжести поражения слизистой оболочки ( $p < 0,001$ ), полиморфизмом генов CYP2C19 ( $p < 0,05$ ), дозы ингибитора протонной помпы ( $p < 0,05$ ) и не зависят от вида последнего ( $p = 0,7$ ).

Все 86 больных рефлюкс-эзофагитом наблюдались в течение года. С целью поддержания ремиссии больным назначали омепразол в суточных дозировках 20 и 40 мг, лансопризол - 30 и 60 мг, эзомепразол - 20 и 40 мг. Отмечено, что адекватное поддержание ремиссии возможно лишь при использовании стандартных доз ингибиторов протонной помпы - омепразол 40 мг, лансопризол 60 мг и эзомепразол 40 мг в сутки. Пациентам с эзофагитом C-D стадий, у которых ремиссия не была достигнута при использовании омепразола в дозе 60 мг/сутки, с целью индукции ремиссии были назначены омепразол в суточной дозировке 120 мг ( $n=4$ ) и эзомепразол в суточной дозировке 80 мг ( $n=5$ ). В течение последующего месяца ремиссия была отмечена у всех 9 больных. В дальнейшем эти больные получали терапию эзомепразолом в суточной дозировке 40 мг. Эзомепразол в суточной дозировке 40 мг является препаратом выбора для поддерживающей терапии у больных эзофагитом C и D стадий. Клинически значимых побочных эффектов при проведении терапии ингибиторами протонной помпы с использованием различных дозировок у больных рефлюкс-эзофагитом зарегистрировано не было.

## **Влияние полиморфизма генов CYP2C19 на эффективность антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: результаты открытого рандомизированного исследования**

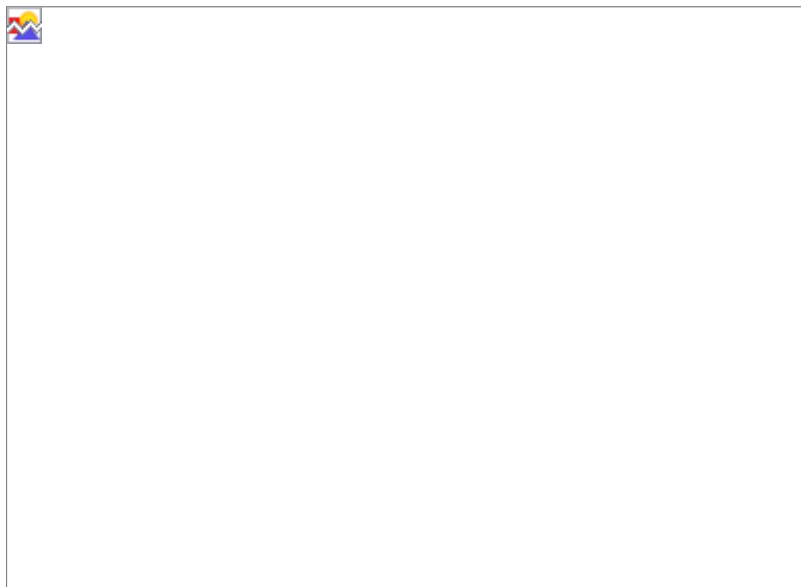
Известно, что частота эрадикации хеликобактерной инфекции у гомозигот по дикому типу (быстрых метаболизаторов омепразола) достоверно ниже, чем в целом в популяции. Разница в частоте эрадикации HP-инфекции между быстрыми и медленными метаболизаторами составляет 25% и более (T. Furuta et al., 2001). С целью оценить влияние полиморфизма генов CYP2C19 на показатели эффективности 1-недельной тройной терапии, включающей различные ИПП (омепразол, лансопризол, эзомепразол), у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки представителей европеоидной и монголоидной рас было проведено открытое рандомизированное исследование.

Естественная модель народонаселения Хабаровского края (европеоиды - пришлое население и монголоиды - корейцы и нанайцы) стала основой для построения выводов о влиянии полиморфизма генов цитохрома 2С19 у представителей различных рас на показатели эффективности антихеликобактерной терапии.

В исследовании приняли участие 393 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией, из них 157 пациентов европеоидной расы, 236 монголоидов (152 представителя корейской национальности и 84 представителя одной из коренных народностей Приамурья нанайцев).

Все пациенты методом случайной выборки были разделены на три группы в зависимости от ингибитора протонной помпы, используемого в схеме тройной терапии: омепразол (О), лансопризол (Л), эзомепразол (Э). В схеме тройной терапии у всех пациентов использовались следующие антибиотики: кларитромицин (К) 1,0 г в сутки и амоксициллин (А) 2,0 г в сутки.

Перед включением в исследование всем пациентам было выполнено эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки желудка. Диагностика хеликобактерной инфекции была проведена с использованием гистологического и цитологического методов, а также быстрого уреазного теста. По окончании 1-недельного курса тройной терапии поддерживающая терапия антисекреторными препаратами не назначалась. Оценка эффективности антихеликобактерной терапии была проведена через 6-7 недель после окончания лечения. На рис. 3 представлена схема проведения исследования.



Комплаентность пациентов была в пределах от 93,5% до 100%, без четких закономерностей в распределении по группам. Общее количество больных с впервые выявленной язвенной болезнью составило 50 человек (12,7%), из них 33 (66,0%) мужчин и 17 (34,0%) женщин.

Частота развития побочных эффектов в целом составила 40,2% (ОАК - 38,3%, ЛАК - 44,1%, ЭАК - 38,4%). Различия между группами не достоверны. Наиболее частыми побочными эффектами терапии являлись нарушения стула (диарея) 20,1% и головная боль 8,1%. В целом показатель эффективности тройной терапии составил 77,2 %, при использовании схемы ОАК - 73,9%, ЛАК - 78,0%, ЭАК - 84,6% (без достоверных различий между группами).

Результаты исследования представлены в таблице 5.

**Таблица 5. Влияние антисекреторного эффекта препаратов, входящих в схемы антихеликобактерной терапии, и наличия мутации цитохрома 2С19 на эффективность эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки представителей европеоидной и монголоидной рас**

Поли- мор- физм СУР 2С19	ОАК, %			ЛАК, %			ЭАК, %			Все паци- енты, %
	Евро- пеоиды	Монго- лоиды	Итого	Евро- пеоид ы	Монго- лоиды	Итого	Евро- пеоид ы	Монго- лоиды	Итого	
	70	106	176	52	89	141	31	34	65	382
Wt/Wt	62,9 [22/35]	66,7 [24/36]	64,8 [46/71]	73,3 [22/30]	68,8 [22/32]	71,0 [44/62]	81,0 [17/21]	80,0 [8/10]	80,6 [25/31 ]	70,1 [115/1 64]

Wt/Mt	75,8 [25/33]	78,4 [40/51]	77,4 [65/84]	73,7 [14/19]	81,8 [36/44]	82,0 [50/61]	90,0 [9/10]	87,5 [14/16]	88,5 [23/26]	80,7 [138/171]
Mt/Mt	100 [2/2]	89,5 [17/19]	90,5 [19/21]	100 [3/3]	86,7 [13/15]	88,9 [16/18]	- [0/0]	87,5 [7/8]	87,5 [7/8]	89,4 [42/47]
Итого	70,0 [49/70]	76,4 [81/106]	73,9 [130/176]	75,0 [39/52]	79,8 [71/89]	78,0 [110/141]	83,9 [26/31]	85,3 [29/34]	84,6 [55/65]	77,2 [295/382]

Примечание: wt/wt - гомозигота по дикому типу (нормальное распределение), wt/mt - гетерозигота, mt/mt - гомозигота по мутантному типу, ОАК - антихеликобактерная терапия на основе омепразола, амоксициллина и кларитромицина, ЛАК - антихеликобактерная терапия на основе лансопразола, амоксициллина и кларитромицина, ЭАК - антихеликобактерная терапия на основе эзомепразола, амоксициллина и кларитромицина, n - количество пациентов, [115/164] - абсолютные значения.

Частота выявления медленных метаболизаторов среди пришлого населения составляет 3,3 %, нанайцев - 16,25%, корейцев - 19,5%. Показатели распределения вариантов мутаций генов цитохрома CYP2C19 у нанайцев и корейцев достоверно между собой не отличались и представлены в таблице 5 в одной рубрике.

Частота выявления быстрых метаболизаторов ингибиторов протонной помпы у больных-представителей европеоидной расы в 4 и более раз выше, чем среди больных - представителей монголоидной расы.

Эффективность лечения быстрых метаболизаторов при применении омепразола и лансопразола была достоверно ниже, чем у гетерозигот и медленных метаболизаторов, в то время как при применении эзомепразола имела место лишь тенденция.

Таким образом, общий показатель эффективности антихеликобактерной терапии достоверно не отличается при использовании различных ингибиторов протонной помпы. Тем не менее, полиморфизм генов CYP2C19 оказывает достоверное влияние на эффективность антихеликобактерной терапии.

Быстрый прогресс в изучении генетического полиморфизма и развитии технологий генотипирования приближает реальные возможности для пациентов в плане генотипирования и идентификации ключевых генов, ответственных за лекарственный метаболизм.

### **Влияние полиморфизма генов IL-1 $\beta$ 511 и TLR4 Asp299Gly рецепторов на показатели результативности эрадикации Helicobacter pylori-инфекции у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки**

Анализ данных генотипирования CYP2C19, IL-1 $\beta$ , TLR4 Asp299Gly с помощью полимеразной цепной реакции RFLP был выполнен у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки европеоидов и монголоидов. Мы использовали естественную модель народонаселения Хабаровского края (пришлого население - европеоиды и коренная народность (нанайцы) - монголоиды) для построения выводов о влиянии полиморфизма генов интерлейкина-1бета и TLR4 рецепторов к липополисахариду Helicobacter pylori у представителей различных рас.

В этих группах больных показатель комплаентности составил 96,6 % (n=233). В таблице 6 представлены результаты генотипирования CYP2C19, IL-1 $\beta$ , TLR4 Asp299Gly у европеоидов и монголоидов в связи с успешностью проведенного курса антихеликобактерной терапии.

**Таблица 6. Результаты генотипирования CYP2C19, IL-1 $\beta$ , TLR4 Asp299Gly рецепторов у европеоидов и монголоидов в зависимости от успешности проведенного курса антихеликобактерной терапии (показатели выражены как M  $\pm$  SD или количество (процент)).**

Группа пациентов	Европеоиды (n=153)			Монголоиды (n=80)		
	+	-	p	+	-	p
Средний возраст, годы	42,6 $\pm$ 7,9	43,3 $\pm$ 8,1	0,7	44,3 $\pm$ 7,8	42,9 $\pm$ 8,2	0,6
Индекс массы тела	26,3 $\pm$ 3,5	27,1 $\pm$ 3,4	0,6	27,0 $\pm$ 3,8	26,4 $\pm$ 3,7	0,7
<b>Пол</b>						
Мужчины	86 (75)	28 (25)	0,7	52 (81)	12 (19)	0,5

(n=178)						
Женщины (n=55)	28 (72)	11 (28)	0,7	11 (69)	5 (31)	0,5
<b>Ингибитор протонной помпы</b>						
Омепразол (n=113)	49 (70)	21 (30)	<0,001	32 (75)	11 (25)	0,4
Лансопризол (n=89)	39 (75)	13 (25)	<0,001	31 (84)	6 (16)	0,4
Эзомепразол (n=31)	26 (84)	5 (16)	<0,001	Нет данных		
<b>CYP2C19 полиморфизм</b>						
WT/WT (n=114)	61 (71)	25 (29)	<0,001	20 (71)	8 (29)	<0,001
WT/MT (n=101)	48 (77)	14 (23)	<0,001	32 (82)	7 (18)	<0,001
MT/MT (n=18)	5 (100)	0 (0)	<0,001	11 (85)	2 (15)	<0,001
<b>IL-1<math>\beta</math>-511 полиморфизм</b>						
CC (n=118)	69 (77)	21 (23)	0,07	21 (75)	7 (25)	<0,001
CT (n=91)	38 (73)	14 (27)	0,07	30 (77)	9 (23)	<0,001
TT (n=24)	7 (64)	4 (36)	0,07	12 (92)	1 (8)	<0,001
<b>TLR4 Asp299Gly полиморфизм</b>						
Wild type (n=88)	49 (77)	14 (23)	0,5	21 (84)	4 (16)	0,4
WT/MT (n=67)	31 (73)	11 (27)	0,5	18 (72)	7 (28)	0,4
MT/MT (n=78)	34 (71)	14 (29)	0,5	24 (80)	6 (20)	0,4

Статистический анализ представленных данных позволяет считать, что полиморфизм генов интерлейкина-1 $\beta$  -511 оказывает достоверное влияние на эффективность тройной терапии у монголоидов. Эзомепразол является более эффективным в сравнении с омепразолом и лансопризолом для достижения успешной эрадикации хеликобактерной инфекции в схемах тройной терапии у европеоидов. Полиморфизм генов TLR4 Asp299Gly рецепторов не влияет на эффективность тройной терапии, как у европеоидов, так и у монголоидов.

#### **Профилактика рецидивов у больных после проведения комплексного лечения осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки**

Развитие тяжелых и жизнеугрожающих осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки является показанием к проведению комплексного лечения. Комплексное лечение осложненных форм язвенной болезни включает в себя оперативное пособие и антихеликобактерную терапию.

Показания к хирургическому лечению возникают также и в случаях неэффективной консервативной терапии (длительно нерубцующийся язвенный дефект, непрерывно-рецидивирующее течение язвенной болезни). Неэффективность консервативного лечения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки наблюдается в 10-23,2 % случаев (В.И. Оноприев, 1995; М.П.Королев и соавт., 1995; 1996).

Резекция желудка как универсальная операция при любых осложнениях дуоденальной язвы постепенно вытесняется минимальными по травматичности и выгодными по функциональному результату оперативными вмешательствами на двенадцатиперстной кишке, такими, как радикальная дуоденопластика (С.С. Колтунов, 2000). Многочисленными исследованиями, выполненными в последние 10 лет, были убедительно продемонстрированы преимущества функциональных оперативных вмешательств.

Несомненно, что одним из ключевых параметров в оценке преимуществ одного вида хирургического вмешательства в сравнении с другим являются показатели качества жизни. Как правило, после оперативного лечения осложнений язвенной болезни, больные более не попадают поле внимания хирургов, а наблюдаются гастроэнтерологами. В течение 1 года после выполнения оперативного

пособия по поводу осложнения язвенной болезни мы наблюдали за 114 больными, из них у 49 была выполнена резекция желудка, а у 65 - дуоденопластика.

Оценка качества жизни больных производилась на основании анкетирования опросником SF-36. Группу сравнения составили 36 здоровых добровольцев (24 мужчины и 12 женщин, средний возраст - 42 года). Сравнительная оценка показателей качества жизни у больных через 1 год после выполнения функциональных операций по сравнению с резекцией желудка по данным опросника SF-36 показала достоверное улучшение показателей по всем шкалам опросника за исключением трех шкал: общего здоровья, витальности и психического здоровья. По данным трем шкалам значения показателей качества жизни достоверно не отличались от значений, имевших место у пациентов после выполнения резекции желудка. Это дает основания делать вывод, во-первых, о меньшем травматичном эффекте органосохраняющих операций по сравнению с резекцией желудка, во-вторых, лучшей адаптацией больных. Полученные нами результаты подтверждают данные, полученные ранее А.И. Крыловым (1999) и А.А. Рудиком (2002).

У наблюдавшихся нами больных, перенесших резекцию желудка, язва анастомоза была отмечена в 3 случаях (6,1 %), а у пациентов после функциональных операций рецидивы заболевания наблюдались в 14 случаях (21,5%). Во всех 14 случаях у больных эрадикация НР-инфекции не была достигнута.

Изучение гистологических препаратов у больных с тяжелым течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки до лечения и через один год после изолированной дуоденопластики с антихеликобактерной терапией выявило умеренную корреляцию ( $p < 0,05$ ) между воспалением, активностью гастродуоденита и степенью обсемененности слизистой оболочки *Helicobacter pylori*. При сохранении хеликобактерной инфекции в гистологических препаратах наблюдалась инфильтрация эпителия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки полиморфно-ядерными лейкоцитами, лимфоцитами и плазматическими клетками. У больных с успешной эрадикацией *Helicobacter pylori*-инфекции выявлено снижение степени лимфоцитарной инфильтрации и исчезновение нейтрофилов. Таким образом, *Helicobacter pylori*-инфекция может оставаться причиной рецидивов в послеоперационном периоде. Хирургическое устранение хронической язвы, рубцовой ткани, грубых деформаций пилородуоденальной зоны и вызываемых ими нарушений моторики позволяет перевести заболевание в более легкую форму, но не обеспечивает достаточного противорецидивного эффекта.

В тоже время у 24 пациентов, в том числе у 12 с неудачной эрадикацией хеликобактерной инфекции, но в условиях применения омепразола в поддерживающей дозе 20 мг в сутки в течение 1 года рецидивы не регистрировались, и только у 1 пациента после неудачной эрадикации НР на фоне проводимой поддерживающей антисекреторной терапии был отмечен рецидив.

В связи с установленной зависимостью эффективности антихеликобактерной терапии от генотипа цитохрома CYP2C19 мы провели исследование с целью установления частоты выявления гомозигот по дикому типу - быстрых метаболизаторов омепразола у данных 114 больных с осложненной формой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В качестве группы сравнения нами были использованы результаты генотипирования обсуждаемых ранее 393 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, не имевших в анамнезе осложнений язвенного процесса. У всех обследованных прооперированных больных длительность заболевания превышала 3 года. Результаты исследования отражены в таблице 7.

**Таблица 7. Частота выявления гомозигот по дикому типу CYP2C19 у больных с осложненными и неосложненными формами язвенной болезни двенадцатиперстной кишки**

Группа пациентов	Количество больных	Гомозиготы по дикому типу
Больные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, не имевшие в анамнезе осложнений	393	164 (41,7 %)
Больные после оперативного лечения осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, из них:	114	84 (73,6%)



- Кровотечение	67	49 (73,1 %)
- Перфорация, пенетрация	12	8 (66,7 %)
- Рубцово-язвенный стеноз	30	22 (73,3 %)
- Язвенный дефект, не рубцующийся в течение 12 недель	5	5 (100,0 %)

Частота выявления быстрых метаболойзеров омепразола среди пациентов с осложненными формами язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в среднем почти в 2 раза выше, чем у больных, не имевших осложнений ( $p < 0,001$ ). Таким образом, быстрый метаболизм омепразола - фактор риска неудач при проведении эрадикации хеликобактерной инфекции и, соответственно, рецидивирования язвенной болезни (в том числе и после выполнения функциональных оперативных вмешательств по поводу обострения). Эрадикация хеликобактерной инфекции снижает риск рецидива заболевания после функциональных операций. Контроль кислотно-пептического фактора для снижения частоты рецидивов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у больных после проведения дуоденопластики возможен поддерживающей терапией антисекреторными препаратами. Этим больным рекомендуется проводить генотипирование для выявления быстрых метаболойзеров омепразола и, соответственно, в процессе лечения с помощью суточного мониторинга интрагастрального pH выполнять корректировку дозировки ингибитора протонной помпы.

#### **Клиническая эффективность и безопасность длительной терапии различными нестероидными противовоспалительными препаратами у больных остеоартритом в условиях профилактического применения ингибиторов протонной помпы**

Основную группу наблюдения составили 175 больных, страдавших остеоартритом и получавших терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, и 24 больных остеоартритом, принимавших плацебо. Среди включенных в исследование мужчин было 71 и женщин 128. В зависимости от класса селективности нестероидных противовоспалительных препаратов по отношению к ЦОГ-2, больные методом случайной выборки были разделены на 5 групп. Режим приема препаратов был следующий: в I группе ( $n=62$ ) - диклофенак 50 мг 2 раза в сутки, во II группе ( $n=34$ ) - мелоксикам 7,5 мг 2 раза в день, в III группе ( $n=29$ ) - целекоксиб 100 мг 2 раза в сутки, в IV группе ( $n=24$ ) - диклофенак 50 мг 2 раза в сутки + лансопризол 60 мг в сутки, в V группе ( $n=26$ ) - целекоксиб 100 мг 2 раза в сутки + омепразол 40 мг в сутки. Указанные дозы являются среднетерапевтическими и широко используются в клинической практике (В.А. Насонова, 2000, М.Д. Машковский, 2001). Нестероидные противовоспалительные препараты были назначены больным впервые или после 1-2 недель без приема лекарств.

Пациенты, принявшие участие в исследовании, были рандомизированы по полу, возрасту, индексу массы тела, длительности заболевания, его выраженности и преимущественной локализации процесса. У обследованных пациентов до начала лечения не было выявлено достоверных различий по результатам оценки интенсивности болевого синдрома с помощью визуально-аналоговой шкалы и состояния здоровья с помощью шкалы Ликерта. В критерии рандомизации был включен тест на прохождение 15 метров. Наиболее значимыми в клиническом плане и для целей исследования сопутствующими патологиями были хронический хеликобактерный поверхностный гастрит (56,6 %), остеохондроз позвоночника (57,7 %) и артериальная гипертензия (28,0%). У каждого десятого обследованного больного было выявлено алиментарно-конституциональное ожирение II-III степеней.

Дозировка препарата оставалась неизменной в течение 4 недель, далее при необходимости дозу препарата увеличивали для повышения клинической эффективности или отменяли, заменяя другим нестероидным противовоспалительным препаратом.

Всем больным с остеоартритом проводилось исследование контаминации *Helicobacter pylori* слизистой желудка, морфологического состояния слизистой оболочки антрального и фундального отделов желудка до лечения и через 4 недели терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Всем больным проводили эндоскопическое исследование в динамике - до начала лечения и через 4 недели терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. В группах больных, принимавших диклофенак и целекоксиб, эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта проводили также в конце 1 недели терапии.

В рамках нашего исследования у всех пациентов до начала лечения и через 4 недели терапии было проведено изучение функционального статуса и анкетирование с помощью опросника качества жизни SF-36 version 2,0. Регистрация побочных эффектов и отмена препарата не являлась основанием отказа от исследования показателей качества жизни.

Исходные значения показателей времени прохождения 15 метров, интенсивности боли по данным визуально-аналоговой шкалы и качества жизни у пациентов, принимавших различные нестероидные противовоспалительные препараты и плацебо, не имели достоверных отличий. Таким образом, условия рандомизации групп по данным показателям были выполнены. Оценивая показатели качества жизни больных остеоартритом до лечения, можно отметить, что более всего страдают показатели ролевого функционирования. Имеется выраженное снижение показателей физического функционирования и болевой шкалы. Показатели социального функционирования и психического здоровья являются лучшими в сравнении с остальными показателями качества жизни.

Через 4 недели терапии показатели визуально-аналоговой шкалы и функционального теста времени прохождения 15 м улучшились у всех больных, независимо от класса принимаемого нестероидного противовоспалительного препарата. Применение плацебо не оказывало достоверного влияния на показатели теста времени прохождения 15 метров, визуально-аналоговой шкалы и шкал опросника SF-36.

При оценке побочных эффектов согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (1991) были выделены легкие, умеренные и тяжелые побочные эффекты. Группа тяжелых побочных эффектов включала язвенные дефекты слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и множественные эрозии с индексом тяжести поражения слизистой оболочки желудка по A. Euler (1989) более 15 баллов. Других тяжелых побочных эффектов (пневмония, рвота и т.д.) при проведении 4-недельного курса терапии различными классами нестероидных противовоспалительных препаратов зарегистрировано не было. Частота развития тяжелых побочных эффектов не имела статистически значимых различий у пациентов, принимавших мелоксикам, диклофенак и целекоксиб и нестероидные противовоспалительные препараты в комбинации с ингибиторами протонной помпы.

По результатам контрольной фиброгастродуоденоскопии, проведенной через 4 недели терапии нестероидными противовоспалительными препаратами различных классов, эрозии гастродуоденальной слизистой оболочки были выявлены у 67 больных. При приеме нестероидных противовоспалительных препаратов в комбинации с ингибиторами протонной помпы частота развития эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка составила 12 %. Применение ингибиторов протонной помпы сопровождалось достоверным снижением индекса тяжести поражения слизистой оболочки желудка. Случаев развития желудочно-кишечных кровотечений ни в одной группе не было зарегистрировано.

Анализ частоты и характера зарегистрированных побочных эффектов показал, что хеликобактерная инфекция не влияет на эти показатели. Достоверных отличий в частоте развития гастроинтестинальных побочных эффектов у больных остеоартритом с наличием или отсутствием хеликобактерной инфекции не выявлено ( $r=0,94$ ).

При сравнении изменений показателей качества жизни по группам выявлено, что у пациентов, принимавших диклофенак и мелоксикам, зарегистрировано достоверное улучшение показателей по всем шкалам оценки качества жизни за исключением шкалы эмоционально-ролевого функционирования в обеих группах и шкал общего здоровья и витальности у больных, принимавших целекоксиб. Основным фактором, детерминирующим показатели качества жизни при использовании различных нестероидных противовоспалительных препаратов и их комбинаций с ингибиторами протонной помпы, являлась диспепсия.

Достоверных отличий эффективности лечения и показателей качества жизни через 4 недели терапии между группами пациентов, принимавших целекоксиб+омепразол и диклофенак+лансопризол, отмечено не было.

### **Роль кислотно-пептического фактора в генезе повреждений слизистой оболочки желудка при длительном приеме различных нестероидных противовоспалительных препаратов**

В нашем исследовании было проведено сопоставление показателей внутрипищеводного и внутрижелудочного pH у больных до назначения и через 4 недели лечения нестероидными противовоспалительными препаратами различных классов. Обследовано 58 больных остеоартритом, получавших в течение 4 недель мелоксикам, диклофенак или целекоксиб. Из I группы в pH-метрических исследованиях приняло участие 18 пациентов (мелоксикам 15 мг в сутки), из II группы - 24 пациента (диклофенак 100 мг в сутки) и из III группы - 16 пациента (целекоксиб в суточной дозе 200 мг). Группу сравнения составили 12 больных из группы, принимавших плацебо. Результаты исследования показателей суточного мониторинга базального среднесуточного pH в фундальном отделе желудка у больных, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты различных классов, представлены в таблице 8.

### **Таблица 8. Показатели интрагастрального среднесуточного pH до и через 4 недели приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов (мелоксикама, диклофенака,**

целекоксиба)

Нестероидный противовоспалительный препарат	Хелико-бактерная инфекция	Количество больных	Базальный среднесуточный pH фундального отдела желудка	
			До лечения НПВП	Через 4 недели терапии НПВП
Мелоксикам (n=18)	(+)	7	1,5±0,2	1,7±0,2*
	(-)	11	1,6±0,3	1,4±0,3*
Диклофенак (n=24)	(+)	12	1,5±0,2	1,4±0,2*
	(-)	12	1,8±0,2	1,6±0,2*
Целекоксиб (n=16)	(+)	7	1,4±0,3	1,5±0,3*
	(-)	9	1,5±0,4	1,5±0,4*
Группа сравнения (n=12)	(-)	12	1,8±0,2	-

Примечание: \* -  $p > 0,05$  при сравнении с показателями до назначения терапии

Представленные данные свидетельствуют, что терапия нестероидными противовоспалительными препаратами в течение месяца достоверно не изменяет среднесуточные показатели базального pH в фундальном отделе желудка. Следовательно, кислотно-пептический фактор нельзя рассматривать как фактор в развитии нестероидных повреждений слизистой оболочки.

В ранее проводимых нами исследованиях (Е.Л. Никонов, С.А. Алексеенко, 2001) было показано, что применение некоторых традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацина) может сопровождаться нарушениями антродуоденальной моторики. Установить причинно-следственную связь между явлениями диспепсии и моторными нарушениями помогает симптоматический индекс (С. Stendal, 1998). Симптоматический индекс рассчитывается как соотношение количества зарегистрированных клинически значимых симптомов (диспепсия, изжога и т.п.) при  $pH < 4$  (при проведении внутрипищеводного мониторирования pH) или при  $pH > 8$  (при проведении интрагастрального мониторинга pH) к общему количеству симптомов, умноженное на 100). По данным pH-метрического исследования при нарушениях моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта выявляются патологические рефлюксы, достоверное увеличение времени регистрации показателей pH в антральном отделе выше 8,0 ( $p < 0,05$ ) и в нижней трети пищевода ниже 4,0 ( $p < 0,05$ ). При приеме мелоксикама, диклофенака и целекоксиба независимо от хеликобактерного статуса пациентов статистически и клинически значимых изменений показателей антродуоденальной моторики отмечено не было.

**Показатели клеточного обновления эпителия слизистой оболочки желудка при длительном приеме различных нестероидных противовоспалительных препаратов и в условиях профилактического применения ингибиторов протонной помпы**

Новые факты получены клиницистами о характере взаимодействия нестероидных противовоспалительных препаратов и эпителия слизистой оболочки желудка. Получены данные о гиперэкспрессии циклооксигеназы-2 в клетках аденокарциномы и участках дисплазии желудка, в то же время по данным популяционных исследований, прием аспирина ассоциируется со значительным уменьшением риска развития злокачественных новообразований пищевода и желудка (Farrow D. et al., 1998). Исследователи рассматривают возможность использования нестероидных противовоспалительных препаратов как средств химиопрофилактики рака желудочно-кишечного тракта. В этой связи предпринятое нами исследование, посвященное изучению пролиферации и апоптоза в процессе адаптации слизистой оболочки желудка к длительному приему нестероидных противовоспалительных препаратов, представляется актуальным.

Иммуногистохимические исследования проведены у 120 больных остеоартритом, получавших терапию диклофенаком 100 мг/сутки (35 пациентов из I группы), мелоксикамом 15 мг/сутки (16 пациентов из II группы), целекоксибом 200 мг/сутки (29 пациентов из III группы), диклофенаком и лансопразолом (18 пациентов из IV группы), целекоксибом и омепразолом (22 пациента из V группы)).

Фиброгастродуоденоскопию проводили до назначения диклофенака и целекоксиба, через 1 и 4

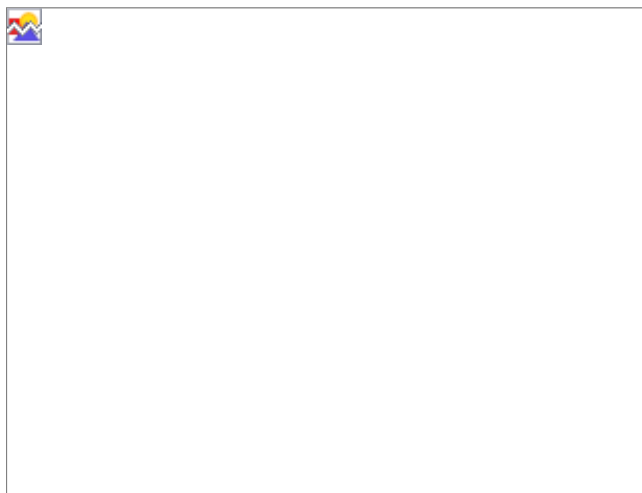
недели терапии. В группах больных, получавших терапию мелоксикамом, целекоксибом и омепразолом, диклофенаком и лансоприазолом эндоскопические исследования были проведены до начала терапии и через 4 недели лечения.

Изучение пролиферативной и апоптозной активности эпителия слизистой оболочки желудка проводили с помощью иммуногистохимического метода выявления Ki-67-позитивных клеток и клеток, позитивно окрашенных при использовании моноклональных антител к цитокератину 18, соответственно.

Установлено, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов независимо от селективности по отношению к циклооксигеназе-2 по окончании первой недели приема препарата сопровождается достоверным увеличением апоптозной активности эпителия, а по окончании месячного курса терапии нестероидными противовоспалительными препаратами имеет место достоверное увеличение показателей пролиферативной активности. Частота развития эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка к концу 1 недели при приеме диклофенака и целекоксиба достоверно не отличается (28,5 vs. 27,6 %,  $p > 0,05$ ).

Динамика показателей пролиферативной и апоптозной активности эпителия слизистой оболочки желудка при приеме мелоксикама достоверно не отличается от динамики, имеющей место при приеме диклофенака ( $p > 0,05$ ).

У больных, достигнувших состояния адаптации слизистой оболочки желудка к длительному приему нестероидных противовоспалительных препаратов, эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка отсутствуют, а данные иммуногистохимических исследований эпителия слизистой оболочки желудка показывают отсутствие достоверных изменений пролиферативной и апоптозной активности эпителия до начала терапии и через 4 недели приема препарата. У пациентов с эрозивно-язвенными повреждениями слизистой оболочки желудка показатели апоптозной и пролиферативной активности повышены при сравнении с показателями до начала терапии (рис. 4).



**Рис. 4. Индексы пролиферативной (ИП) и апоптозной активности (АИ) эпителия слизистой оболочки желудка после 4-недельного курса лечения диклофенаком и целекоксибом у больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка (ЭЯП) и без них.**

По нашим данным применение ингибиторов протонной помпы (лансоприазола и омепразола) позволяет достичь состояния адаптации слизистой оболочки желудка к приему нестероидных противовоспалительных препаратов практически в 100 % случаев.

Таким образом, показатели апоптозной и пролиферативной активности эпителия можно рассматривать как показатели состоятельности адаптационных процессов в эпителии слизистой оболочки желудка при длительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.

## **ВЫВОДЫ**

1. Успех современной терапии кислото-зависимых заболеваний определяется комплексным подходом к назначению препаратов, снижающих кислотно-пептический фактор, включая определение генетических особенностей пациента, данные динамической длительной pH-метрии и тщательного учета показателей качества жизни с использованием современных критериев, предложенных в универсальной схеме SF-36.
2. Препараты из группы ингибиторов протонной помпы неоднозначны по своему воздействию на

больных, скорости наступления и длительности антисекреторного эффекта, что определяется фармакокинетическими особенностями этих препаратов и полиморфизмом генов системы цитохрома 2C19, влияющих на активность процессов метаболизма омепразола. От 8,3 до 20,5% больных являются резистентными к однократно принятой дозе ингибиторов протонной помпы. При однократном применении блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов показатель развития резистентности составил 11,1-17,0 %. В тоже время блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов обладают свойством у подавляющего большинства больных к развитию толерантности в течение 7-10 суток, что резко ограничивает их применение в качестве препаратов для поддерживающей антисекреторной терапии.

3. Существует три состояния мутаций генов цитохрома 2C19, определяющих метаболическую активность в отношении ингибиторов протонной помпы и, в конечном итоге, скорость распада этих препаратов. При этом выявление у больных гомозиготного состояния по дикому типу диктует необходимость увеличения суточных дозировок препаратов, в случае установления мутантного состояния по обоим аллелям достаточно применение обычных доз.

4. Антисекреторный эффект является важной составляющей комплексного лечения кислото-зависимых заболеваний, причем оценивать влияние препаратов на показатели продукции соляной кислоты целесообразно с помощью длительного динамического наблюдения за показателями интрагастрального pH по данным суточной pH-метрии в течение первой недели лечения.

5. Среди факторов, влияющих на результаты лечения и показатели качества жизни больных рефлюкс-эзофагитом, по степени значимости выделяют: исходную степень поражения слизистой оболочки пищевода, сроки достижения ремиссии, генетически детерминированную скорость метаболизма и дозировку ингибиторов протонной помпы. Результат лечения рефлюкс-эзофагита не зависит от вида используемого ингибитора протонной помпы.

6. Для достижения стойкой ремиссии у больных рефлюкс-эзофагитом А и В стадий целесообразно применение ингибиторов протонной помпы в стандартных дозах (не ниже 40 мг в сутки для омепразола и 60 мг в сутки для лансопризола), более низкие дозы малоэффективны.

7. Выявление у больных с хеликобактерной инфекцией гомозиготного состояния по дикому типу генов цитохрома 2C19 и СС-мутации генов, кодирующих синтез интерлейкина-1бета, является фактором, определяющим низкую эффективность антихеликобактерной терапии. Различные генетические варианты распределения генов, ответственных за синтез TLR4 рецепторов к липополисахариду *Helicobacter pylori*, не оказывают влияния на результат антихеликобактерной терапии.

8. Больные осложненными формами язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (кровотечение, перфорация, пенетрация, рубцово-язвенный стеноз, более 12 недель на фоне противоязвенной терапии не рубцующийся язвенный дефект слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки) чаще всего являются гомозиготами до дикому типу генов цитохрома 2C19, что определяет быстрый метаболизм ингибиторов протонной помпы, что является возможной причиной неудовлетворительных результатов антисекреторной и антихеликобактерной терапии.

9. Эффективным методом снижения уровня продукции соляной кислоты и, соответственно, частоты рецидивирования после оперативного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки является использование ингибиторов протонной помпы в качестве поддерживающей терапии (омепразол 20 мг в сутки), что особенно показательно после выполнения операций с дуоденопластикой, когда на фоне такого лечения частота рецидивов снижается с 21,5 до 4,2 % в год.

10. Наиболее характерным признаком побочного действия при приеме селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 и других нестероидных противовоспалительных препаратов являются эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка, что имеет в своей основе общий механизм, заключающийся в нарушении процессов пролиферации и апоптоза желудочного эпителия. Адекватным способом предотвращения этих повреждений слизистой оболочки желудка является назначение ингибиторов протонной помпы (омепразол 40 мг в сутки) на протяжении всего курса лечения нестероидными противовоспалительными препаратами.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Тактика ведения больных кислото-зависимыми заболеваниями, несмотря на существующие успехи консервативной терапии, с очевидностью требует более индивидуализированного подхода с учетом основных факторов: генетических особенностей пациента, результатов динамической суточной pH-метрии на протяжении первых 7-10 дней лечения, дифференцированного подхода к назначению препаратов из групп ингибиторов протонной помпы и блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов.

2. При лечении больных рефлюкс-эзофагитом А и В стадий целесообразно использовать препараты группы ингибиторов протонной помпы в удвоенных дозировках (омепразол 80 мг в сутки, лансопризол

120 мг в сутки, эзомепразол 80 мг в сутки). Более тяжелые С и D стадии рефлюкс-эзофагита требуют увеличения доз в три раза (омепразол 120 мг в сутки, лансопразол 180 мг в сутки). После наступления ремиссии у больных рефлюкс-эзофагитом А и В стадий целесообразно применение стандартных доз ингибиторов протонной помпы (омепразол 40 мг в сутки, лансопразол 60 мг в сутки) в течение года, для больных с эзофагитом С и D стадий препаратом выбора для поддерживающей терапии является эзомепразол в дозе 40 мг в течение года.

3. Сравнительный анализ действия различных препаратов из группы ингибиторов протонной помпы в отношении хеликобактерной инфекции в 1-недельной комплексной терапии, включающей, кроме того, антибиотики (кларитромицин 1,0 г в сутки и амоксициллин 2,0 г в сутки), показал наибольшую эффективность эзомепразола в суточной дозировке 80 мг.

4. Наибольший эффект по данным суточной рН-метрии оказывает подключение к терапии ингибиторами протонной помпы антибиотиков (кларитромицина 1,0 г в сутки и амоксициллина 2,0 г в сутки) через 3-5 дней после монотерапии омепразолом и другими препаратами этого ряда.

5. Анализ последовательности генов цитохрома 2С19 с помощью PCR-RFLP демонстрирует, что у представителей монголоидной расы в связи со сравнительно медленной метаболической активностью в отношении омепразола для лечения рефлюкс-эзофагита достаточными являются стандартные дозы ингибиторов протонной помпы (омепразол 40 мг в сутки, лансопразол 60 мг в сутки).

6. Исследование желудочной секреции с помощью суточной рН-метрии продолжает оставаться наиболее информативным методом оценки действия антисекреторных препаратов. Наиболее рациональной для проведения динамического наблюдения в процессе лечения кислото-зависимых заболеваний является схема, при которой суточная рН-метрия проводится в 1-й и на 5-7 дни терапии.

7. Ингибиторы протонной помпы являются действенными средствами поддерживающей терапии для профилактики рецидивов после выполнения органосберегающих операций по поводу осложненным форм язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при назначении в дозах 20 мг для омепразола в течение 1 года с контрольным посещением врача-гастроэнтеролога 1 раз в 6 месяцев.

8. Препараты группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 и другие нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак) следует использовать в схемах противовоспалительной терапии в обязательном порядке в комбинации с ингибиторами протонной помпы (омепразол 40 мг в сутки и лансопразол 60 мг в сутки) в течение всего периода приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

9. Важным диагностическим и прогностическим методом для оценки состояния эпителия слизистой оболочки желудка является иммуногистохимическое определение пролиферации с использованием моноклональных антител к ядерному антигену Ki-67 и апоптоза с применением моноклональных антител к цитокератину-18 в биоптатах слизистой оболочки желудка, что особенно актуально при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.

10. Эффективность лечения кислото-зависимых заболеваний наряду с результатами инструментальных исследований наиболее целесообразно оценивать по показателям качества жизни, используя универсальную схему вопросов общего характера SF-36V.2, которая позволяет достаточно просто и быстро оценить результаты терапии на любом этапе лечения и при ремиссии.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:  
[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)