

ИММУНОЛОГИЯ

© ЭСЕДОВ Э.М., АКБIEВА Д.С., 2019

Эседов Э.М., Акбиева Д.С.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ ПРИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДО И ПОСЛЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра госпитальной терапии № 2, 367000, Махачкала, Россия

Цель исследования: оценить эффективность влияния схем эрадикационной терапии на цитокиновый статус желудочного сока у больных с хроническим неатрофическим гастритом (ХНГ) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ двенадцатиперстной кишки), ассоциированных с Helicobacter pylori. Клинические наблюдения и лабораторно-инструментальные исследования проведены у 95 больных в возрасте от 20 до 55 лет с ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки с определением содержания цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в натощаковой порции желудочного сока. Наиболее выраженное снижение содержания провоспалительных цитокинов в желудочном соке на фоне лечения выявлено у пациентов 1-й группы, получивших комбинированную терапию по схеме омепразол+кларитромицин+амоксциллин. Анализ содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных с обострением ЯБ показал, что концентрация их у всех 8 пациентов после проведенных курсов терапии превышала норму ($p < 0,05$) и составляли IL-1 β – 30,30 \pm 1,15 пг/л, IL-6 – 10,4 \pm 0,83 пг/л и TNF- α – 32,5 \pm 1,13 пг/л. При этом уровень провоспалительных цитокинов в желудочном соке коррелировала со степенью обсемененности H. pylori в слизистой оболочке гастроудоденальной зоны. Хеликобактерная инфекция на процессы воспаления и язвообразования в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, возможно, помимо других механизмов, влияет через активацию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в желудочном соке. Неполная эрадикация H. pylori после лечения в период клинико-эндоскопической ремиссии у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в подавляющем большинстве случаев сопровождается сохранением повышенного уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке, что может служить одной из причин рецидива заболевания.

Ключевые слова: хронический гастрит; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; цитокины.

Для цитирования: Эседов Э.М., Акбиева Д.С. Провоспалительные цитокины в желудочном соке при кислотозависимых заболеваниях до и после стандартной терапии. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (8): 484-489.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-8-484-489>

Esedov E.M., Akbieva D.S.

PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE GASTRIC JUICE IN ACID-RELATED DISEASES BEFORE AND AFTER STANDART THERAPY

Federal State Budgetary and Educational Institution of Higher Education of the Russian Federation "Dagestan State Medical University", Department of Hospital Therapy No. 2, 367000, Makhachkala, Russian Federation

The aim of research was to evaluate the effectiveness of the effect of eradication therapy on the cytokine status of gastric juice in patients with chronic non-atrophic gastritis (CNG) and duodenal ulcer (DU) associated with Helicobacter pylori. Clinical observations and laboratory-instrumental studies performed in 95 patients aged 20 to 55 years with CNG and duodenal ulcer with determination of cytokine content of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the fasting portion of gastric juice. The most pronounced decrease in the content of proinflammatory cytokines in gastric juice on the background of treatment was found in patients of the 1st group who received combined therapy according to the scheme omeprazole + clarithromycin + amoxicillin.

Analysis of the content of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF- α) in gastric juice in patients with acute exacerbation showed that their concentration in all 8 patients after the course of therapy exceeded the norm ($P < 0.05$) and was IL-1 β - 30,30 \pm 1,15 pg/l, IL-6 - 10,4 \pm 0,83 pg / l and TNF- α - 32,5 \pm 1,13 pg / l. At the same time, the level of proinflammatory cytokines in gastric juice correlated with the degree of dissemination of H. pylori in the mucosa of the gastroduodenal zone. Helicobacter pylori infection in inflammation and ulceration in the mucous membrane of the stomach and duodenum, possibly in addition to other mechanisms, affects the activation of pro-inflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha) in gastric juice. Incomplete eradication of H. Pylori after treatment during clinical endoscopic remission in patients with duodenal ulcer in the vast majority of cases is accompanied by the preservation of an increased level of pro-inflammatory cytokines in gastric juice, which may be one of the reasons for the relapse of the disease.

Key words: chronic gastritis; peptic ulcer of duodenum; cytokines.

For correspondence: Akbieva D.S., Assistant of the Department of Hospital Therapy No 2; e-mail: dina.akbieva@mail.ru

For citation: Esedov E.M., Akbieva D.S. Proinflammatory cytokines in the gastric juice in acid-related diseases before and after standart therapy. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (8): 484-489 (in Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-8-484-489>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 12.06.2019
Accepted 25.06.2019

Для корреспонденции: Акбиева Дина Саликовна, ассистент каф. госпитальной терапии № 2; e-mail: dina.akbieva@mail.ru

Введение. Повышенный интерес к изучению патологии органов пищеварения, и в частности кислотозависимых заболеваний гастродуоденальной области, прежде всего, обусловлен рецидивирующим характером течения со склонностью к прогрессированию морфофункциональных изменений и сочетанному поражению органов пищеварения, а в ряде случаев недостаточной эффективностью проводимой терапии и формированием осложненных форм, приводящих к ранней инвалидизации со снижением качества жизни пациентов [1]. Все это указывает на то, что в настоящее время проблемы заболеваний пищеварительного тракта, включая и гастродуоденальную патологию, далеки от разрешения [2, 3].

Тем не менее, за последние 20-30 лет накоплен обширный фактический материал, касающийся патогенетической роли ключевых, наиболее значимых цитокинов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Цитокины, будучи начальным звеном активации иммунного ответа, а также неспецифической воспалительной реакции, определяют эффективность и тип иммунного реагирования на инфекционные и неинфекционные агенты, принимают непосредственное участие в регуляции иммунологической защиты.

В настоящее время имеется огромное количество опубликованных клинических исследований, в которых подтверждена патогенетическая роль хеликобактерной инфекции в развитии таких заболеваний как хронический неатрофический гастрит (ХНГ) и язвенная болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки. Рядом исследователей также установлены особенности цитокинового статуса при хеликобактер-ассоциированных заболеваниях гастродуоденальной локализации [4, 5]. Считается, что хеликобактер пилори (*H.pylori*) потенцирует синтез провоспалительных цитокинов, под действием которых происходит угнетение секреции соляной кислоты [6, 7]. Последнее способствует прогрессированию воспалительного процесса, атрофических изменений слизистой оболочки желудка, созданию условий для колонизации *H.pylori* в слизистой оболочке пилоро-дуоденальной зоны [8, 9]. Однако имеется не мало исследований [10], в которых не обнаружили достоверных различий в содержании ИЛ-6 сыворотки крови между *H.Pylori*-положительными и *H.Pylori*-отрицательными группами при обострении ЯБ.

Патогенность *H.pylori* стала основой для разработки лечебных подходов к заболеваниям, которые ассоциируются с этой инфекцией. В свете Маастрихтских Консенсусов 1996 и 2000 гг. [11], базисная терапия этих заболеваний заключается в эффективном уничтожении (полной эрадикации) хеликобактерной инфекции [12]. В настоящее время существует большое количество терапевтических схем лечения хеликобактерной инфекции, наиболее эффективными являются трехкомпонентные с блокатором протонной помпы и двумя антибактериальными препаратами [13-16]. Тем не менее, выполнение любой схемы лечения на практике не всегда сопровождается стопроцентной эффективностью и механизмы таких результатов изучены недостаточно [17-19].

С учетом вышеизложенного, определенный интерес представляет как до, так и на фоне эрадикационной терапии изменяется цитокиновый статус в пораженном органе у *H. pylori* -ассоциированных больных, что является целью исследования.

В настоящем исследовании нами предпринята попытка оценить в сравнительном аспекте влияние эффективности общепринятых схем эрадикационной терапии

на уровне провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у пациентов с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны (ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки), ассоциированными с *H. pylori*, до и после проведения курсов лечения с применением стандартных схем терапии.

Материал и методы. Нами было исследовано 95 пациентов с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны (ХНГ и ЯБ двенадцатиперстной кишки), ассоциированными с *H. pylori*.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и одобрено местным этическим комитетом. В исследование включались больные, давшие письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения пациентов в программу исследования:

1. Хронический гастрит или ЯБ двенадцатиперстной кишки по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС);
2. Возраст более 18 лет;
3. Подписанное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Сопутствующая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
2. Прием любых антибиотиков в течение месяца до начала текущего лечения;
3. Проведенная ранее эрадикационная терапия;
4. Прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) за 2-4 нед до включения в исследование;
5. Непереносимость антибиотиков, ИПП, используемых в схемах эрадикационной терапии;
6. Осложнения ЯБ, развившиеся во время текущего обострения (перфорация, кровотечения), а также стеноз выходного отдела желудка;
7. Наличие в анамнезе оперативных вмешательств на пищевод, желудке или двенадцатиперстной кишке;
8. Наличие противопоказаний к плановой ФГДС (сердечная, почечная, печеночная, дыхательная недостаточность, тяжелые неврологические заболевания, психические нарушения);
9. Злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков и других психотропных веществ;
10. Беременность и лактация.

Критерии выхода пациентов из исследования:

1. Пациенты, которые не могли пройти все его стадии исследования или отказывались от дальнейшего участия в исследовании;
2. Пациенты, отказавшиеся от выполнения каких-либо диагностических процедур;
3. Пациенты, у которых в процессе проведения исследования выявлялись противопоказания к каким-либо видам обследования, при отсутствии таковых на этапе предварительного отбора;
4. Пациенты, которые не могут продолжать участвовать в исследовании по причине развития у них нежелательных явлений на фоне терапии;
5. Несоблюдение требований протокола исследования.

В зависимости от варианта применяемого лечения они были разделены на 3 группы: 1-ую группу составил 31 пациент (15 – с ХНГ, 16 - с ЯБ двенадцатиперстной кишки).

ки). Больные этой группы получали омепразол по 20 мг 2 раза в день в течение 14 дней; кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней; во 2-ую группу вошли 32 больных (15 - с ХНГ, 17 - с ЯБ двенадцатиперстной кишки), которым назначали омепразол по 20 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней; кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней; 3-ю группу - 32 больных (16 - с ХНГ, 16 - с ЯБ двенадцатиперстной кишки). Больным этой группы давали омепразол по 20 мг 2 раза в течение 14 дней; амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней [20-22].

Возрастно-половой состав сравниваемых групп также был вполне сопоставим. В 1-й группе мужчин было 15, женщин-16, во 2-й группе - соответственно 16 и 16, в 3-й группе - соответственно 17 и 15. Средний возраст больных в группах составил соответственно $36,6 \pm 3,4$; $36,0 \pm 4,0$ и $35,8 \pm 3,7$ лет. Диаметр язвенных дефектов дуоденальной зоны у пациентов исследованных групп составил 4-10 мм.

Диагнозы хронического гастрита и язвенной болезни устанавливали на основании анамнестических и клинических данных, результатов лабораторно-инструментальных (эндоскопических и морфологических) методов исследования [23, 24].

Эзофагогастродуоденоскопию (ФГДС) проводили при помощи эндоскопа фирмы «Olympus GIF-G20» по общепринятой методике до и после курса антихеликобактерной терапии. С целью уточнения характера и степени выраженности морфологических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны выполняли биопсию фундального, антрального отделов желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки с последующим их гистологическим исследованием на кафедре патологической анатомии ДГМУ зав. каф., д-ром мед.наук, проф. А.М. Шахназаровым (рис. 1, 2, см.обложку).

Наличие и степень инфицированности *H. pylori* определяли в гистологических препаратах биоптатов, полученных при эндоскопии из участков слизистой оболочки фундального, антрального отделов желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (при язвенных дефектах) с наиболее выраженными эндоскопически морфологическими изменениями (гиперемия, отек и сглаженность складок слизистой оболочки) до и после лечения. Окрашивание мазков проводили по Гимзе. Диагностику эрадикации (контрольные исследования) проводили через 3 нед после окончания курса антихеликобактерной терапии.

При оценке гистологических препаратов выделяли 3 степени обсемененности слизистой оболочки: слабая степень - до 20 микробных тел в поле зрения (при увеличении X 630); средняя степень - от 20 до 50 микробных тел в поле зрения; высокая степень - более 50 микробных тел в поле зрения [25, 26].

Уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в тощачковой порции желудочного сока до и через 24 дня после курсового лечения определяли методом иммуноферментного твердофазного анализа с помощью наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) в соответствии с инструкцией производителя [27]. Желудочный сок забирали натощак, до завтрака, не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи, без применения стимуляторов. Средние концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в желудочном соке у здоровых лиц - 30 человек (группа контроля) составили соответственно $24,8 \pm 1,6$ пг/мл, $6,2 \pm 0,3$ пг/мл и $27,9 \pm 1,8$ пг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили на компьютере с помощью статистического пакета программы «Биостат» с вычислением значений средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической (m). Различия оценивали как значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В таблице представлена степень обсемененности *H. pylori* у пациентов сравниваемых групп.

Как видно из данных таблицы, по степени обсемененности *H. pylori* группы существенно не различались.

При изучении влияния различных схем медикаментозных препаратов на эрадикацию *H. pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны было установлено, что используемые комбинации препаратов отличаются различным элиминационным эффектом. При применении первой схемы лечения эрадикация микроорганизма отмечена у 28 (90,3%) из 31 больного, во 2-й группе - у 26 (81,3%) из 32 больных и в 3-й группе - у 24 (75%) из 32 больных.

Необходимо отметить, что частота эрадикации в группах коррелировала с клинической эффективностью схем медикаментозной терапии: у пациентов 1-й группы, у которых отмечалась высокая эрадикация (90,3% случаев), клинические проявления (болевой и диспепсические синдромы) заболеваний исчезли раньше ($3,4 \pm 0,2$ сутки), чем в других группах со сравнительно меньшей эрадикацией *H. pylori*: во 2-й группе - $4,3 \pm 0,2$ сутки, в 3-й группе - $4,9 \pm 0,3$ сутки.

Динамика уровней провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов при различных видах комплексной эрадикационной терапии до и после лечения представлена на рис. 3 (уровень IL-1 β), рис.4 (уровень IL-6) и рис.5 (уровень TNF- α).

Рисунок 3

Из данных рисунков видно, что уровни провоспалительных цитокинов в желудочном соке у пациентов до лечения были сопоставимыми друг с другом: концентрации IL-1 β , IL-6 и TNF- α в 1-й, 2-й и 3-й группах существенно не отличались между группами ($p > 0,05$). После окончания курса лечения показатели интерлейкинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) снизились во всех группах,

Степень обсемененности *H. pylori* у пациентов сравниваемых групп

Степень обсемененности <i>H. pylori</i>	Группа		
	1-я группа (омепразол+кларитромицин+ амоксициллин) (n=31)	2-я группа (омепразол +кларитромицин+ метронидазол) (n=32)	3-я группа (омепразол+амоксициллин+ метронидазол) (n=32)
НР (+++)	12	12	11
НР (++)	11	12	10
НР (+)	8	8	11

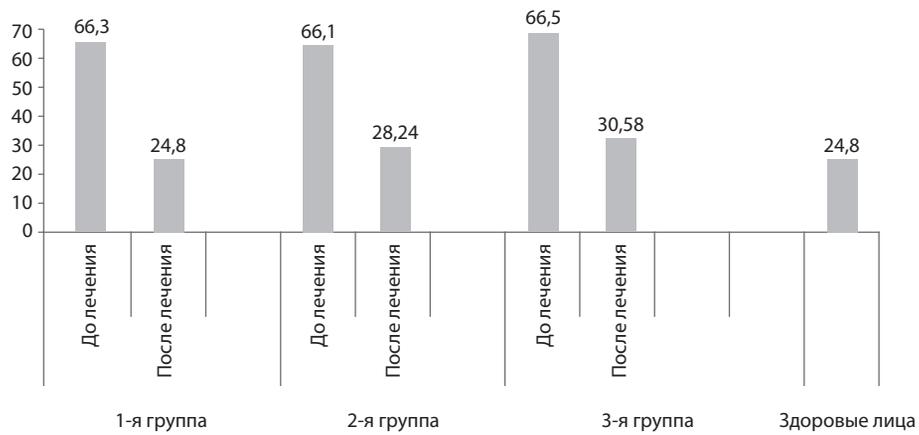


Рис. 3. Динамика содержания IL-1β в желудочном соке (пг/мл) у пациентов с гастродуоденальной патологией при различных видах тройной эрадикационной терапии.

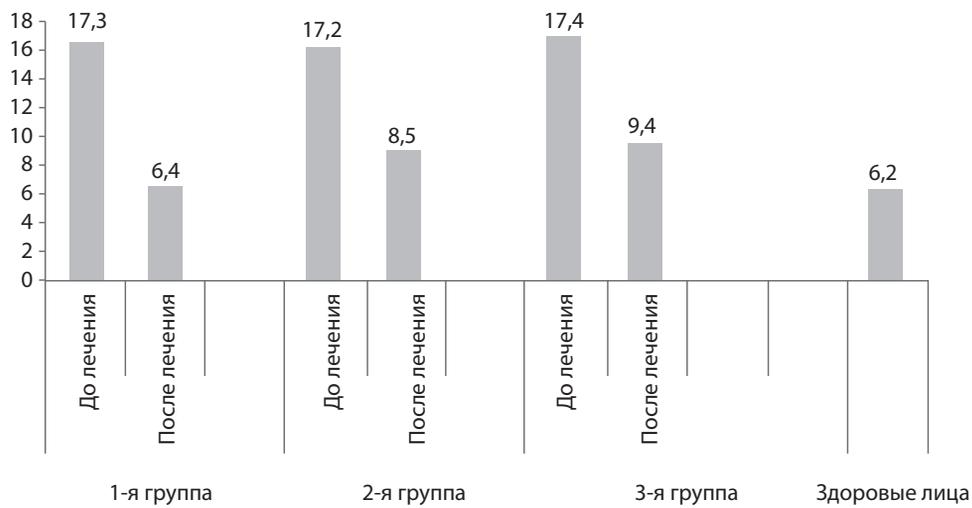


Рис. 4. Динамика содержания IL-6 в желудочном соке (пг/мл) у пациентов с гастродуоденальной патологией при различных видах тройной эрадикационной терапии.

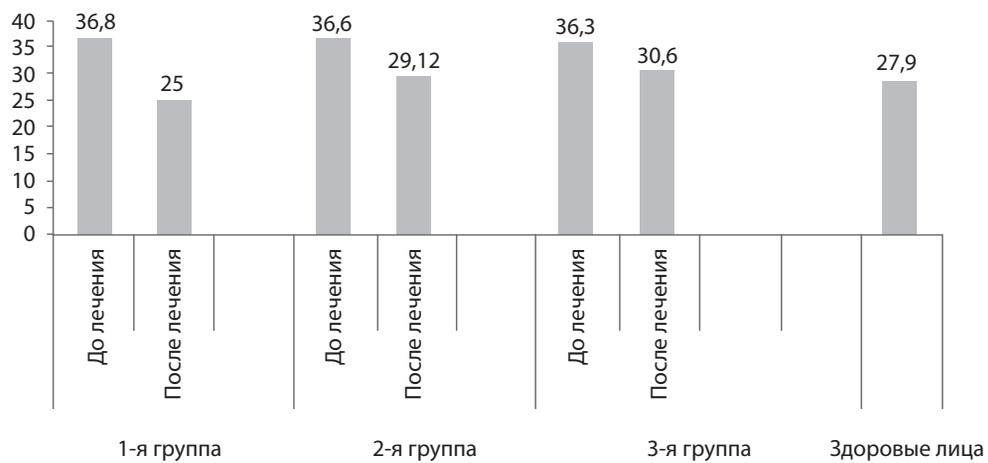


Рис. 5. Динамика содержания TNF-α в желудочном соке (пг/мл) у пациентов с гастродуоденальной патологией при различных видах тройной эрадикационной терапии.

однако уровни их нормализовались у пациентов только 1-й группы ($p < 0,05$). Во 2-й и в 3-й группах уровни цитокинов в секрете, хотя заметно снизились ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения, но оставались несколько выше уровня здоровых лиц ($p > 0,05$).

Таким образом, наиболее выраженное снижение содержания провоспалительных цитокинов в желудочном соке на фоне лечения выявлено у пациентов 1-й группы, получивших комбинированную терапию по схеме омепразол + кларитромицин + амоксициллин. У больных 2-й группы (омепразол + кларитромицин + метронидазол) по окончании курса лечения сохранялись незначительные изменения исследуемых интерлейкинов в желудочном соке по сравнению с контролем. У больных 3-й группы (омепразол + амоксициллин + метронидазол) в конце курса лечения, хотя показатели провоспалительных цитокинов также снижались, но оставались на достаточно высоком уровне по сравнению с показателями здоровых лиц.

32 больных ЯБ двенадцатиперстной кишки, из которых у 17 после проведенной терапии в слизистой оболочке сохранялся *H. pylori*, мы наблюдали в динамике в течение 6 месяцев. Из *H. pylori*-положительных больных у 8 определялся *H. pylori* слабой степени, у 6 – умеренной степени и у 3 – высокой степени обсемененности. 3 пациентов получали лечение по первой схеме, 6 пациентов – по второй схеме и 8 пациентов – по третьей схеме.

Результаты исследования показали, что сохранение повышенного уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке у *H. pylori*-положительных больных коррелирует с высокой частотой рецидивов ЯБ – обострение заболевания (клинико-эндоскопически подтвержденное) чаще наблюдалось у больных, у которых в слизистой оболочке выявлялся *H. pylori*: у 8 (53,3%) из 15 больных: у 1 с легкой, у 4 – с умеренной и у 3 с высокой степенью обсемененности. Из них 1 пациент получал лечение по первой схеме, 2 пациента – по второй схеме и 5 пациентов – по третьей схеме. Из 17 пациентов с *H. pylori*-негативной формой заболевания обострение за 6 мес возникло у 4 (22,5%).

Анализ содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в желудочном соке у больных с обострением ЯБ показал, что концентрация их у всех 8 пациентов после проведенных курсов терапии превышала норму ($p < 0,05$) и составляли IL-1 β – 30,30 \pm 1,15 пг/мл, IL-6 – 10,4 \pm 0,83 пг/мл и TNF- α – 32,5 \pm 1,13 пг/мл. При этом уровень провоспалительных цитокинов в желудочном соке коррелировала со степенью обсемененности *H. pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

Следовательно, выявление *H. pylori* в конце курсов лечения у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в подавляющем большинстве случаев сопровождается сохранением повышенного содержания провоспалительных цитокинов в желудочном соке, что свидетельствует о незавершении репаративных процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Подводя резюме вышеизложенному, можно отметить, что хеликобактерная инфекция на процессы воспаления и язвообразования в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, возможно, помимо других механизмов, влияет через активацию и повышенную секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в желудочном соке. Неполная эрадикация *H. pylori* после лечения в период клинико-

эндоскопической ремиссии у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки в подавляющем большинстве случаев сопровождается сохранением повышенного уровня провоспалительных цитокинов в желудочном соке, что может служить одной из причин рецидива заболевания и это диктует необходимость пересмотра существующих схем стандартов эрадикационной терапии *H. pylori*.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-3,5, 9-11, 13, 14, 18, 21,23-26 см. REFERENCES)

- Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В. Ассоциация полиморфизмов генов G-174 C IL6 и T-251A IL8 с язвенной болезнью у хакасов. *Иммунология*. 2010; 31 (3): 131-3.
- Осадчук М.М., Купаев В.И., Осадчук А.М. Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения. *Практическая медицина*. 2012; 1 (56): 16-21.
- Степченко А.А., Филиппенко Н.Г., Прибылова Н.Н., Поветкин С.В. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori*. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2010; 3: 134-9.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 4: 17-26.
- Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. *Consilium Medicum*. Приложение: *Гастроэнтерология*. 2006; 1: 3-8.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и комитет экспертов. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2018; 28 (1): 55-70.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации, 19 мая 2017г.); *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017; 27 (4): 4-21.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2016; 26 (6): 40-54.
- Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А., Алимов А.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2011; 21 (2): 37-42.
- Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Савилова И.В., Ферман Р.С. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. *Лечащий врач*. 2015; (4): 91-5.
- Лапина Т.Л., Мутигулина Э.Р., Ивашкин В.Т. Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2013; 23 (5): 74-80.
- Орадова А.Ш., Устенова Г.О., Стабаева Г.С. Методы исследования цитокинов. *Medicine*. 2014; 10: 84-7.

REFERENCES

1. Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Digestive Diseases*. 2011; 29: 459-64.
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64(9): 1353-67.
3. Suzuki H., Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013; 10:168-74.
4. Ageeva E.S., Shtygasheva O.V., Rjazantseva N.V. Association of polymorphisms of genes G-174 C IL6 and T-251A IL8 with peptic ulcer in the Khakas. *Immunologiya*. 2010; 31 (3): 131-3. (in Russian)
5. Kasifoglu N., Akdun Y, Saricam T. IL8 serum levels in patients with *Helicobacter pylori* infection and relation between serological markers. *African journal of microbiology research*. 2009; 3 (11): 822-5.
6. Osadchuk M.M., Kupaev V.I., Osadchuk A.M. Helicobacter pyloriosis. Actual and unsolved problems of pathogenesis and treatment. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 1(56): 16-21. (in Russian)
7. Stepchenko A.A., Filippenko N.G., Pribylova N.N., Povetkin S.V. The level of pro- and anti-inflammatory cytokines, the phenotype of oxidative metabolism in patients with peptic ulcer disease associated with different strains of *Helicobacter pylori*. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek I ego zdorov'e"*. 2010; 3: 134-9. (in Russian)
8. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev N.G., Andreev D.N. The level of pro- and anti-inflammatory cytokines, the phenotype of oxidative metabolism in patients with peptic ulcer disease associated with different strains of *Helicobacter pylori*. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii I koloproktologii*. 2010; 3: 134-9. (in Russian)
9. Ford A.C., Qume M., Moayyedi P. et al. Helicobacter pylori "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology*. 2005; 128: 1838-44.
10. Bayraktaroglu T., Aras A.S., Aydemir S. Serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and interleukin-8 are not increased in dyspeptic patients with *Helicobacter pylori* -associated gastritis. *Mediators of inflammation*. 2004; 13 (1): 25-8.
11. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. European Helicobacter Pylori Study Group. *Gut*. 1997; 41(1): 8-13.
12. Maev I.V., Samsonov A.A. Current standards for the treatment of acid-related diseases associated with Helicobacter pylori. *Consilium Medicum: Gastroenterology*. 2006; 1: 3-8. (in Russian)
13. Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. European Helicobacter Pylori Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61(5): 646-64.
14. Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66(1): 6-30.
15. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Truhmanov A.S. and an expert committee. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii I koloproktologii*. 2018; 28 (1): 55-70. (in Russian)
16. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Truhmanov A.S., Abdulkhakov R.A. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Literature review and resolution of the Expert Council of the Russian Gastroenterological Association, May 19, 2017). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii I koloproktologii*. 2017; 27 (4): 4-21. (in Russian)
17. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V., Baranskaja E.K., Truhmanov A.S., Lapina T.L. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of peptic ulcer. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii I koloproktologii*. 2016; 26 (6): 40-54. (in Russian)
18. Thung I., Aramin H., Vavinskaya V. et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2016; 43: 514-33.
19. Dehnich N.N., Kostjakova E.A., Punin A.A., Alimov A.V., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. *H. pylori* antibiotic resistance: a microbiological regional study. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii I koloproktologii*. 2011; 21 (2): 37-42. (in Russian)
20. Simanenkov V.I., Zaharova N.V., Zhebrun A.B., Svarval' A.V., Savilova I.V., Ferman R.S. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance based on bacteriological testing. *Lechashchiy vrach*. 2015; 4: 91-5. (in Russian)
21. Ince A.T., Tozlu M., Baysal B. et al. Yields of dual therapy containing high-dose proton pump inhibitor in eradication of *H. pylori* positive dyspeptic patients. *Hepatogastroenterology*. 2014; 61: 1454-8.
22. Lapina T.L., Mutigulina E.R., Ivashkin V.T. Rational choice of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii I koloproktologii*. 2013; 23 (5): 74-80. (in Russian)
23. Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: choices, opportunities and pitfalls. *United European Gastroenterol. J*. 2015; 3: 429-31.
24. Tongtawee T., Dechsukhum C., Leeanansaksiri W. et al. Improved detection of *Helicobacter pylori* infection and premalignant gastric mucosa using "site specific biopsy": a randomized control clinical trial. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2015; 16: 8487-90.
25. Kong Y.J., Yi H.G., Dai J.C. et al. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20: 5903-11.
26. Delgado S., Cabrera-Rubio R., Mira A. et al. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microb. Ecol*. 2013; 65: 763-72.
27. Oradova A.Sh., Ustenova G.O., Stabaeva G.S. Methods for the study of cytokines. *Medicine*. 2014; 10: 84-7. (in Russian)

Поступила 12.06.19

Принята к печати 25.06.19

К ст. Сарибекян Е.К. и соавт.

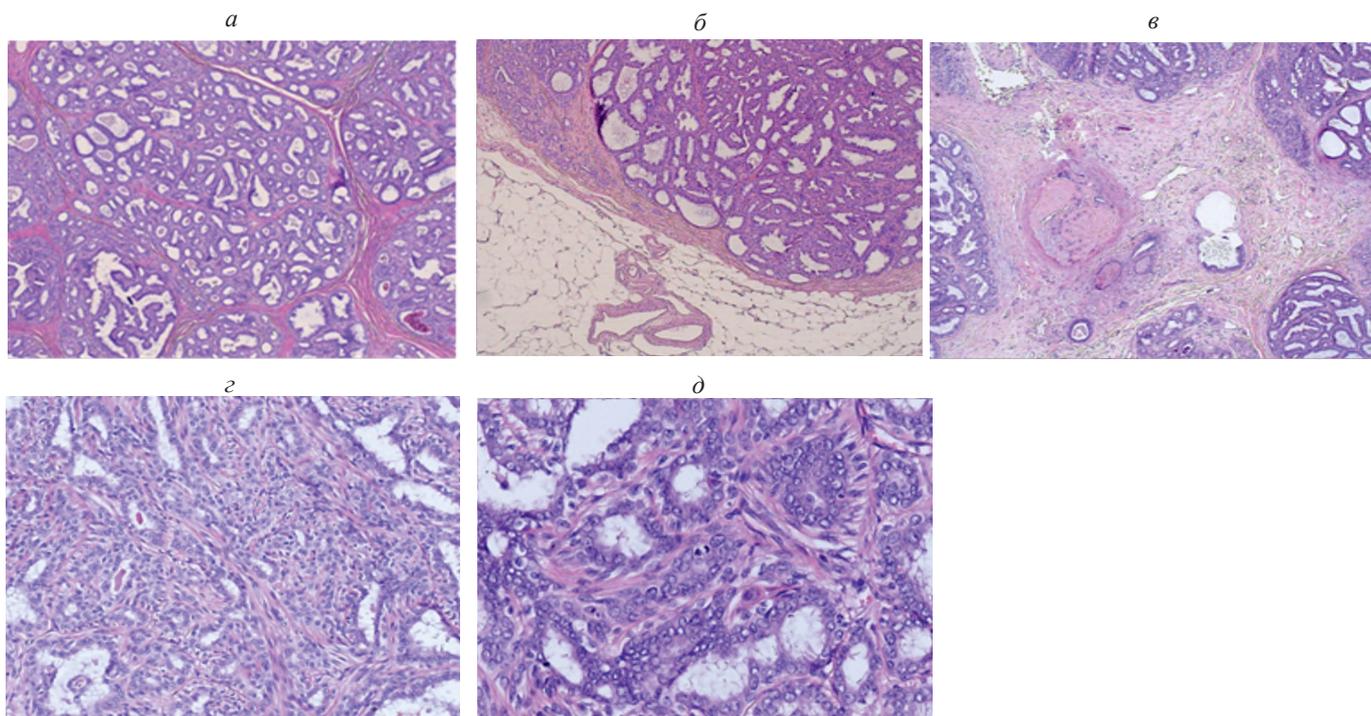


Рис. 4. Гистологическая структура ССПГ: сливающиеся протоки, создающие узловой вид образования (а), экспансивные края (б), в центре поражения преобладает строма с фиброзом и эластозом (в). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$. В структуре образования можно выявить участки аденозного строения (г). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. В миоэпителии и эпителии определяются рассеянные фигуры митоза (д). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

К ст. Эседова Э.М. и соавт.

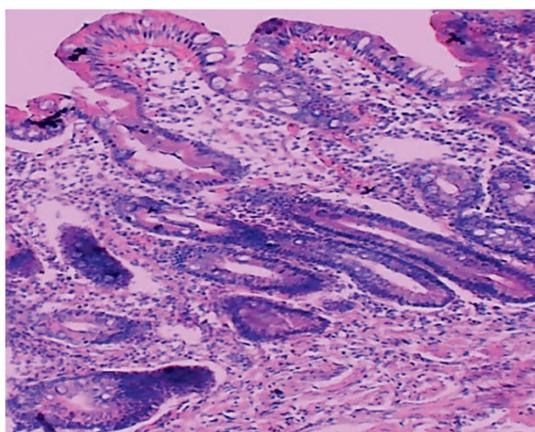


Рис. 1. Хронический продуктивный поверхностный антрумгастрит с диффузной лимфоцитарной инфильтрацией собственной пластинки с примесью гранулоцитов, а также ангиогенезом с гиперемией и отеком. Покровно-ямочный эпителий с повышенной секрецией мукоида. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 20×10 .

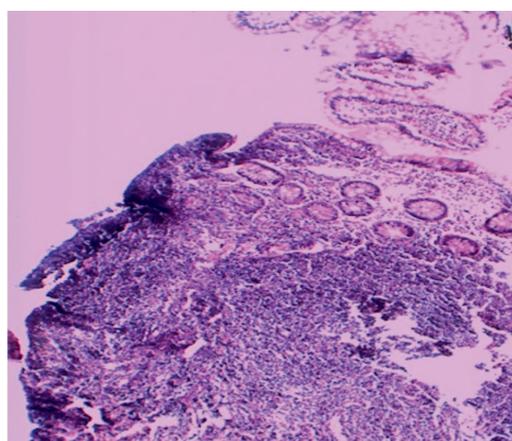


Рис. 2. Хронический продуктивный язвенный дуоденит с зоной некробиоза, массивной лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрацией, формированием фолликулоподобных солидных комплексов без светлых центров. Воспалительный инфильтрат распространяется на подслизистую основу. В краевых участках определяются атрофичные ворсинки и дезорганизованные крипты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20×10 .