

6. Романов ДВ. Экзистенциальные кризы в дебюте небредовой ипохондрии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008. 24 с.

7. Смуглевич АБ. Расстройства личности. Траектория в пространстве психической и соматической патологии. Москва, РФ: Медицинское информационное агентство; 2012. 223 с.

8. Психосоматические расстройства в клинической практике. Под ред. акад. РАН Смуглевича АБ. Москва, РФ: МЕДпресс-информ; 2016. 776 с.

9. Hall JR, Benning SD. The "successful psychopath". Adaptive and Subclinical Manifestations of Psychopathy in the General Population. In: Handbook of Psychiatry. Ed Ch J Patrick. 2006. p. 459-478.

REFERENCES

1. Volel' BA. Nebredovaja ipohondrija (obzor literatury). *Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2009; 02: 49-62. (in Russ.)

2. Smulevich AB, Volel' BA, Romanov DV. Postaddiktivnaja ipohondrija kak projavlenie dinamiki dissocial'nogo rasstrojstva lichnosti. *Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2008; 03: 4-11. (in Russ.)

3. Smulevich AB, Tiganov AS, Dubnickaja JeB i dr. Cit. po kn. Ipohondrija i somatoformnye rasstrojstva. Pod red. A. B. Smulevicha; AMN, NII klinich. psixiatrii. Moskva, RF: Logos; 1992. 175 s. (in Russ.)

4. Tolkanec SV. Postaddiktivnaja ipohondrija. Klinicheskie illjustracii. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2017; 3:53. (in Russ.)

5. Dubnickaja JeB, Romanov DV. Tranzitomye psihozy s kartinoj jekzistencial'nyh krizov. *Psihiatrija*. 2007; 4 (28):24-34. (in Russ.)

6. Romanov DV. Jekzistencial'nye krizy v debjute nebredovoj ipohondrii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2008. 24 s. (in Russ.)

7. Smulevich AB. Rasstrojstva lichnosti. Traektorija v prostanstve psicheskoj i somaticheskoj patologii. Moskva, RF: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. 2012. S. 223. (in Russ.)

8. Psihosomaticheskie rasstrojstva v klinicheskoj praktike. Pod red. akad. RAN Smulevicha AB. Moskva, RF: MEDpress-inform; 2016. 776 s. (in Russ.)

9. Hall JR, Benning SD. The "successful psychopath". Adaptive and Subclinical Manifestations of Psychopathy in the General Population. In: Handbook of Psychiatry. Ed Ch J Patrick. 2006. p. 459-478.

Поступила 13.12.2018

УДК 616.33-002

ВЛИЯНИЕ ЭРАДИКАЦИИ МИКРООРГАНИЗМА *HELICOBACTER PYLORI* НА РИСК РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Дикарева

Учреждение образования

«Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

г. Витебск, Республика Беларусь

Цель: провести проспективную оценку эндоскопической картины слизистой оболочки (СО) желудка после выполненной эрадикационной терапии среди пациентов с ревматоидным артритом (РА), длительно принимающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Материал и методы. В исследование было включено 116 пациентов с РА, которые в течение длительного времени принимали НПВС и имели хеликобактерную инфекцию. Повторное обследование для выявления гастропатии, индуцированной приемом НПВС (НПВС-гастропатии), после проведенного лечения выполнено у 45 пациентов, получавших эрадикационную терапию, и у 16 обследованных из группы сравнения через 0,50 (0,25; 0,91) года.

Результаты. При оценке результатов эндоскопического исследования СО желудка не было выявлено статистически значимых различий между группой с успешной эрадикацией *H. pylori* и группой сравнения по частоте возникновения НПВС-гастропатии ($\chi^2=0,03$; $p=0,863$; 1,63; 95% ДИ: 0,30–8,89).

Заключение. Успешная эрадикация микроорганизма *H. pylori*, проведенная на фоне длительного приема НПВС у пациентов с РА, которые и в дальнейшем продолжали принимать эти лекарственные средства, не влияла на частоту развития гастродуоденальных эрозий и язв.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, нестероидные противовоспалительные средства, эрадикация, *Helicobacter pylori*.

Objective: to perform the prospective assessment of the endoscopic picture of the gastric mucous membrane (MM) after the performed eradication therapy among patients with rheumatoid arthritis (RA) who have been taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for a long time.

Material and methods. The study included 116 RA patients who had been taking NSAIDs for a long time and were infected with *Helicobacter pylori*. The re-examination aimed at the identification of gastropathy induced by the intake of NSAIDs (NSAIDs-gastropathy) after the treatment was performed in 45 patients who had undergone the eradication therapy and in 16 patients from the comparison group after 0.5 (0.25; 0.91) year.

Results. During the assessment of the results of the endoscopic examination of the gastric MM, no statistically significant difference was found in the incidence rates of NSAID gastropathy between the group with the successful eradication of *Helicobacter pylori* and the comparison group ($\chi^2=0.03$; $p=0.863$; 1.63; 95% CI: 0.30–8.89).

Conclusion. The successful eradication of the *Helicobacter pylori* microorganisms, which was performed against the background of the long-term intake of NSAIDs in the RA patients who continued to take them did not affect the frequency of occurrence of gastroduodenal erosions and ulcers.

Key words: rheumatoid arthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, eradication, *Helicobacter pylori*.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 30-35

The Effect of Eradication of the *Helicobacter Pylori* Microorganisms on the Risk of the Development of Gastropathy Associated with the Intake of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs

S. I. Pimanov, E. V. Makarenko, E. A. Dikareva

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) занимают одно из основных мест в симптоматическом лечении у пациентов с ревматологическими заболеваниями [1, 2]. В последние годы прием данных лекарственных средств увеличился в связи с их способностью оказывать выраженный противовоспалительный и анальгетический эффекты [3, 4].

В то же время прием НПВС может приводить к развитию эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки. Также использование НПВС может сопровождаться развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений, таких как перфорация, кровотечение, пенетрация [5, 6, 7, 8, 9].

Микроорганизм *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) приводит к развитию эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки и сейчас рассматривается как независимый фактор риска развития гастропатии, индуцированной приемом НПВС (НПВС-гастропатии) [10, 11].

В настоящее время НПВС и *H. pylori* являются двумя основными причинами эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны [12]. В то же время вопрос об одновременном влиянии НПВС и микроорганизма *H. pylori* на риск развития эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны остается предметом многочисленных дискуссий [13, 14].

Использование НПВС и наличие хеликобактерной инфекции являются независимыми факторами риска возникновения пептических язв, однако механизмы взаимодействия между ними нуждаются в дальнейшем изучении. Характер влияния взаимосвязи между этими двумя факторами на риск развития повреждения слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны и возникновения морфологических изменений СО желудка противоречив. Данные выполненных исследований показали, что микроорганизм *H. pylori* может как способствовать неблагоприятному воздействию НПВС и приводить к развитию эрозивно-язвенных осложнений, так и оказывать защитное действие. В настоящее время существуют различные механизмы взаимодействия между микроорганизмом *H. pylori* и приемом НПВС в развитии эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки [15, 16, 17, 18].

Современные международные рекомендации гласят о том, что эрадикация микроорганизма *H. pylori* необходима всем пациентам при планировании терапии НПВС [10]. В настоящее время имеются многочисленные доказательства тесной взаимосвязи между микроорганизмом *H. pylori* и приемом НПВС. В то же время существует небольшое количество данных о воздействии эрадикации *H. pylori* на частоту развития НПВС-гастропатии среди пациентов, дли-

тельно принимающих НПВС. Также пока еще остается нерешенным вопрос о необходимости проведения эрадикационной терапии среди тех, кто уже в течение длительного времени применяет НПВС.

Цель исследования

Провести проспективную оценку эндоскопической картины СО желудка после проведенной эрадикационной терапии среди пациентов с ревматоидным артритом (РА), нуждающихся в длительном использовании НПВС.

Материал и методы

В проспективное исследование было включено 116 пациентов с РА, которые использовали НПВС постоянно в течение длительного времени. Среди них было 94 женщины и 22 мужчины. Все участники исследования были старше 18 лет и имели хеликобактерную инфекцию. Для постановки диагноза РА применялись критерии Американской коллегии ревматологов (1987) [19]. Критерии включения в исследование: отсутствие приема антисекреторных лекарственных средств за две недели до исследования и эрадикации микроорганизма *H. pylori* в анамнезе. Также за четыре недели до начала исследования пациенты не должны были принимать антибактериальные лекарственные средства и/или препараты, содержащие висмут. Все пациенты подписали информированное согласие. Данная работа была одобрена этическим комитетом.

Средний возраст участников исследования был 50,5 (45,5; 56,5) года. В работе для описательной статистики применялась медиана (Me) и интерквартильный интервал (25; 75). Все пациенты, включенные в исследование, длительное время использовали НПВС в стандартной дозе и продолжали принимать данные лекарственные средства в дальнейшем. Участники исследования принимали следующие НПВС: нимесулид, диклофенак, мелоксикам или индометацин. Длительность приёма НПВС была 5,0 (3,0; 10,0) года. Медиана длительности заболевания РА составила 6,0 (3,0; 10,0) года.

Всем обследованным проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с выполнением биопсии СО желудка. При выявлении на ЭГДС эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны диагностировали наличие НПВС-гастропатии.

Для идентификации микроорганизма *H. pylori* применялся быстрый уреазный тест производства УП «Семпер» (Республика Беларусь) и морфологический анализ биоптатов, которые были получены во время выполнения ЭГДС.

Хеликобактерная инфекция диагностировалась при позитивном результате быстрого уреазного теста и/или при выявлении микроорганизма *H. pylori* хотя бы в одном биоптате СО желудка.

Для разделения пациентов на группы применялась рандомизация методом жребия. После проведения рандомизации были сформированы две группы пациентов. Обследованным, включенным в первую группу (I группа), была проведена эрадикация микроорганизма *H. pylori*. Пациентам, вошедшим во вторую группу (II группа), антихеликобактерная терапия не выполнялась. Обследованные I и II групп до включения в исследование принимали НПВС постоянно в течение длительного времени и продолжили их использование после его завершения.

Участникам исследования I группы, в которую было включено 57 пациентов, была проведена антихеликобактерная терапия. Для проведения эрадикации микроорганизма *H. pylori* применялось лечение трехкомпонентными антихеликобактерными схемами. В первую схему (схема ОКА) был включен омепразол в стандартной дозе по 20 мг два раза в сутки + 500 мг кларитромицина два раза в сутки + амоксициллин по 1000 мг два раза в сутки. Во вторую схему (схема ЛКО) вошел лансопризол в стандартной дозе 30 мг два раза в сутки + кларитромицин по 500 мг два раза в сутки и орнидазол по 500 мг также по два раза в сутки. В соответствии с данными схемами пациенты принимали одновременно все три лекарственных средства в течение семи дней. 40 обследованных получали антихеликобактерную терапию в соответствии с протоколом ОКА, а 17 участников исследования принимали лечение в соответствии со схемой ЛКО.

В группу сравнения было включено 59 участников исследования (II группа), которые принимали ингибитор протонной помпы (20 мг омепразола один раз в сутки). Обследованным из группы сравнения эрадикационная терапия не проводилась.

Пациенты обеих групп (группа, где выполнялась эрадикационная терапия, и группа сравнения) не различались по возрасту ($p > 0,05$), длительности течения РА ($p > 0,05$) и продолжительности использования НПВС ($p > 0,05$).

Контроль успешности эрадикации микроорганизма *H. pylori* выполняли не ранее, чем через 2 месяца после проведения эрадикационной терапии. При этом за две недели до выполнения повторной ЭГДС с биопсией участники исследования не должны были принимать антисекреторные и антибактериальные лекарственные средства. Успешная эрадикация определялась при одновременном отрицательном результате быстрого уреазного теста и гистологического исследования биоптатов СО желудка.

Оценка эндоскопических эффектов влияния эрадикационной терапии на риск возникновения эрозий и язв гастродуоденальной зоны

у обследованных, которые длительное время используют НПВС, проводилась через 0,50 (0,25; 0,91) года после эрадикации *H. pylori* у 45 участников исследования I группы и у 16 пациентов группы сравнения (II группа), где антихеликобактерная терапия не выполнялась.

Для статистической обработки данных, полученных в ходе выполнения исследования, применялась система для статистического анализа данных «Statistica», 10.0 (разработчик корпорация «Dell»). Оценка соответствия нормальному распределению осуществлялась с применением W-теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk W-test) и теста Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov one-sample test). Использовалась следующая описательная статистика: медиана (Me), 25-й и 75-й перцентили (P25; P75). Анализ двух групп по количественному признаку осуществлялся методом непараметрической статистики U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney). При статистическом анализе бинарных переменных применялся непараметрический метод с использованием χ^2 и точный критерий Фишера (Fisher exact). Если было необходимо, то использовалась поправка Йетса. Различия между двумя группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Повторное исследование было проведено через 0,50 (0,25; 0,91) года после эрадикационной терапии. В ходе оценки результатов эрадикационной терапии было выявлено, что у 8 (17,8 %) из 45 пациентов определялся микроорганизм *H. pylori*. Следовательно, частота успешной антихеликобактерной терапии равнялась 82,2 %.

Таким образом, в данной работе была проведена оценка эндоскопических эффектов у пациентов с успешной эрадикационной терапией (37 человек, I группа) и среди участников исследования, которым не выполняли эрадикацию микроорганизма *H. pylori* (16 участников группы сравнения, II группа).

Исходно в I группе НПВС-гастропатия была выявлена у 14 (37,8 %) из 37 участников исследования, у которых была диагностирована успешная эрадикация микроорганизма *H. pylori*. Эрозии гастродуоденальной зоны были определены у 10 обследованных (27 %), из них у 7 пациентов (18,9 %) выявлялись эрозии желудка, а у 3 (8,1 %) — двенадцатиперстной кишки. В двух случаях (5,4 %) были зарегистрированы язвы желудка, а в одном (2,7 %) — язва двенадцатиперстной кишки. Также у 1 пациента (2,7 %) в ходе проведения ЭГДС одновременно была диагностирована и эрозия желудка, и эрозия двенадцатиперстной кишки.

Исходно в группе сравнения, где антихеликобактерная терапия не проводилась (II груп-

па), эрозивно-язвенные повреждения СО гастродуоденальной зоны были диагностированы у 7 (43,8 %) человек из 16 обследованных. Эрозии желудка или двенадцатиперстной кишки были выявлены у 6 (37,5 %) участников исследования. Язва желудка была определена у 1 (6,3 %) пациента. У 9 (56,2 %) обследованных эрозии и язвы гастродуоденальной зоны не были диагностированы. До начала лечения статистически значимые различия между двумя группами по частоте развития НПВС-гастропатии отсутствовали ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,922$; $0,78$; 95 % ДИ: 0,24–2,57).

В группе обследованных с успешной антихеликобактерной терапией через 0,50 (0,25; 0,91) года НПВС-гастропатия была определена у 7 (18,9 %) из 37 участников исследования. У 6 (16,2 %) пациентов выявлены эрозии СО желудка, а у 1 (2,7 %) участника исследования диагностирована язва двенадцатиперстной кишки. У 30 (81,1 %) обследованных НПВС-гастропатия отсутствовала.

Через 0,50 (0,25; 0,91) года среди участников исследования из группы сравнения (II группа) НПВС-гастропатия, а именно, эрозия СО желудка была определена у 2 (12,5 %) из 16 пациентов. В целом же через 0,50 (0,25; 0,91) года между группой сравнения и группой с успешной антихеликобактерной терапией статистически значимые различия по частоте возникновения эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированных постоянным длительным использованием НПВС, отсутствовали ($\chi^2 = 0,03$; $p = 0,863$; $1,63$; 95 % ДИ: 0,30–8,89).

Таким образом, полученные данные указывают на то, что успешная эрадикация *H. pylori* не приводит к снижению частоты НПВС-гастропатии.

Ф. К. Chan и соавт. [20, 21] оценивали эффект антихеликобактерной терапии среди тех, кто только начинал лечение НПВС. В одной работе Ф.К. Chan и соавт. был выявлен положительный эффект эрадикации микроорганизма *H. pylori* у пациентов до начала терапии НПВС, который проявлялся в уменьшении случаев развития НПВС-индуцированных язв [20]. В другой — оценивался эффект антихеликобактерной терапии, которая была выполнена до назначения НПВС, по сравнению с лечением омепразолом. В данной работе было определено значительное снижение риска развития язв гастродуоденальной зоны среди лиц с успешной эрадикацией *H. pylori* по сравнению с теми, кому для профилактики эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны, индуцированных использованием НПВС, было рекомендовано принимать омепразол [21].

В настоящее время существуют противоречивые данные о совместном влиянии микроорганизма *H. pylori* и продолжительном использовании НПВС на частоту возникновения НПВС-гастропатии. В мета-анализе J.Q. Huang и соавт. было показано, что отношение шансов риска развития язв у пациентов, принимающих НПВС, у которых был выявлен микроорганизм *H. pylori*, составляет 61,1 (9,98–373) в сравнении с теми обследованными, у которых не диагностировалась хеликобактерная инфекция и отсутствовал прием НПВС. Среди пациентов, использующих НПВС, присутствие микроорганизма *H. pylori* сопровождалось возрастанием риска развития язв в 3,53 раза. А у участников исследования, имеющих микроорганизм *H. pylori*, применение НПВС приводило к увеличению риска развития язв в 3,55 раза [1].

С другой стороны, в исследовании N. Ishikawa и соавт. не было выявлено различий по частоте встречаемости НПВС-гастропатии среди пациентов с РА, использующих НПВС, в зависимости от присутствия или отсутствия хеликобактерной инфекции [22]. В другом проспективном исследовании также не определялось различий по частоте возникновения НПВС-индуцированных повреждений гастродуоденальной зоны через 4–7 лет между группой, в которой была выполнена успешная эрадикация микроорганизма *H. pylori*, и группой обследованных, которым не проводили антихеликобактерную терапию [23].

Также существует вероятность того, что при длительном применении НПВС микроорганизм *H. pylori* может оказывать протективный эффект на СО желудка и двенадцатиперстной кишки. В работе М. Kunovská и соавт. было определено, что у пациентов, принимающих НПВС, у которых был выявлен микроорганизм *H. pylori*, наблюдалось снижение эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки по сравнению с теми обследованными, у которых было диагностировано отсутствие хеликобактерной инфекции [24].

Данные противоречия, полученные в различных работах, возможно связаны со сложным взаимодействием между микроорганизмом *H. pylori* и использованием НПВС, методической неоднородностью этих исследований и разнообразными ответами хозяина. Следовательно, проблема совместного влияния хеликобактерной инфекции и НПВС на риск развития НПВС-гастропатии имеет как мировую актуальность, так и региональное значение.

Заключение

1. Успешная эрадикация *H. pylori* у пациентов с РА, длительно использующих НПВС, составила 82,2 %.

2. Успешная антихеликобактерная терапия у пациентов, постоянно принимающих НПВС до эрадикации микроорганизма *H. pylori* и продолжавших их прием в дальнейшем, не сопровождалась уменьшением частоты развития НПВС-гастропатии ($\chi^2 = 0,03$; $p = 0,863$).

ЛИТЕРАТУРА

- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359(9300):14-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2.
- Дикарева ЕА, Макаренко ЕВ, Пиманов СИ. Оценка риска развития гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств, на основе международных согласительных документов. *Вестн ВГМУ*. 2015;14(5):39-45.
- Пиманов СИ, Дикарева ЕА, Макаренко ЕВ. Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2014;16(2):95-99.
- Пиманов СИ, Семенова ЕВ, Макаренко ЕВ, Руселик ЕА. Гастроудоденальные язвы, вызываемые антиагрегантными и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям. *Consilium Medicum Гастронэтерол*. 2009;11(8):13-20.
- Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-514. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
- Дикарева ЕА, Макаренко ЕВ, Пиманов СИ. Прогнозирование развития гастропатии, индуцируемой нестероидными противовоспалительными средствами у пациентов с ревматоидным артритом. *Вестн ВГМУ*. 2015;14(5):46-56.
- Дикарева ЕА. Влияние приверженности лечению ингибиторами протонной помпы на частоту возникновения гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств. *Вестн ВГМУ*. 2015;14(1):41-47.
- Пиманов СИ, Макаренко ЕВ, Руселик ЕА. Профилактика неблагоприятных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов: правила выбора. *Мед Совет*. 2012;(9):68-71.
- Пиманов СИ, Макаренко ЕВ, Дикарева ЕА. Антисекреторная терапия: убедительная польза и потенциальный риск. *Мед Совет*. 2018;(3):26-31.
- Пиманов СИ, Макаренко ЕВ. Рекомендации Маастрихт V Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции. *Consilium Medicum Гастронэтерол*. 2017;19(8.1):8-27.
- Пиманов СИ, Семенова ЕВ, Макаренко ЕВ, Королева ЮИ. Рекомендации международных согласительных документов по профилактике рака желудка и рецидивов гастроудоденальной язвы. *Consilium Medicum*. 2008;10(8):9-15.
- Пиманов СИ, Макаренко ЕВ, Руселик ЕА. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний: проверенные истины и новые рекомендации. *Мед Совет*. 2012;(3):22-28.
- Kono Y, Okada H, Takenaka R, Miura K, Kanzaki H, Hori K, et al. Does Helicobacter pylori exacerbate gastric mucosal injury in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? A multicenter, retrospective, case-control study. *Gut Liver*. 2016;10(1):69-75. doi: 10.5009/gnl14372.
- Дикарева ЕА, Воропаева АВ, Макаренко ЕВ, Пиманов СИ. Значение генов *Helicobacter pylori* в развитии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных средств. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;(2):37-41.
- De Leest HTJ, Steen KS, Bloemena E, Lems WF, Kuipers EJ, Van de Laar MAFJ, et al. Helicobacter pylori eradication in patients on long-term treatment with NSAIDs reduces the severity of gastritis: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(2):140-146. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181595b40.
- Frezza M, Gorji N, Melato M. The histopathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastroudodenal damage: correlation with Helicobacter pylori, ulcers, and haemorrhagic events. *J Clin Pathol*. 2001;54(7):521-525.
- Caselli M, LaCorte R, DeCarlo L, Aleotti A, Trevisani L, Ruina M, et al. Histological findings in gastric mucosa in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol*. 1995;48(6):553-555.
- McCarthy DM. Helicobacter pylori infection and gastroudodenal injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;187:91-97.

19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-324.

20. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997;350(9083):975-979.

21. Chan FKL, To KF, Wu JCY, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9300):9-13.

22. Ishikawa N, Fuchigami T, Matsumoto T, Kobayashi H, Sakai Y, Tabata H, et al. Helicobacter pylori infection in rheumatoid arthritis: effect of drugs on prevalence and correlation with gastroudodenal lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):72-77.

23. Дикарева ЕА, Матвеев МЕ, Пиманов СИ, Макаренко ЕВ. Клинические, эндоскопические и морфологические эффекты эрадикации Helicobacter pylori у пациентов, длительно использующих нестероидные противовоспалительные средства. *Вестн ВГМУ*. 2014;13(5):52-59.

24. Kunovská M, Díte P, Lata J, Dolina J, Prásek J. Helicobacter pylori negative gastroudodenal lesions in subjects treated with NSAID. *Vnitř Lek*. 2000;46(7):384-386.

REFERENCES

- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359(9300):14-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2.
- Dikareva EA, Makarenko EV, Pimanov SI. Ocenka riska razvitiya gastropatii, inducirovannoj priyomom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv, na osnove mezhdunarodnyh soglasitel'nyh dokumentov. *Vestn VGMU*. 2015;14(5):39-45. (in Russ.)
- Pimanov SI, Dikareva EA, Makarenko EV. Kak umen'shit' gastrointestinal'nyj risk pri ispol'zovanii nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov. *Consilium Medicum*. 2014;16(2):95-99. (in Russ.)
- Pimanov SI, Semenova EV, Makarenko EV, Ruselik EA. Gastroudodenal'nye yazvy, vyzvaemye antiagregantnymi i nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami: profilaktika po novym rekomendacijam. *Consilium Medicum Gastroehnterol*. 2009;11(8):13-20. (in Russ.)
- Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-514. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
- Dikareva EA, Makarenko EV, Pimanov SI. Prognozirovanie razvitiya gastropatii, inducirovannoj nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami u pacientov s revmatoidnym artritom. *Vestn VGMU*. 2015;14(5):46-56. (in Russ.)
- Dikareva EA. Vliyanie priverzhenosti lecheniyu ingibitorami protonnoj pompy na chastotu vozniknoveniya gastropatii, inducirovannoj priyomom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv. *Vestn VGMU*. 2015;14(1):41-47. (in Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV, Ruselik EA. Profilaktika neblagopriyatnyh ehffektov nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov: pravila vybora. *Med Sovet*. 2012;(9):68-71. (in Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Antisekretornaya terapiya: ubeditel'naya pol'za i potencial'nyj risk. *Med Sovet*. 2018;(3):26-31. (in Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV. Rekomendacii Maastriht V Florentijskogo konsensusa po lecheniyu helikobakternoj infekcii. *Consilium Medicum Gastroehnterol*. 2017;19(8.1):8-27. (in Russ.)
- Pimanov SI, Semenova EV, Makarenko EV, Koroleva YUI. Rekomendacii mezhdunarodnyh soglasitel'nyh dokumentov po profilaktike raka zheludka i recidivov gastroudodenal'noj yazvy. *Consilium Medicum*. 2008;10(8):9-15. (in Russ.)
- Dikareva EA. Vliyanie priverzhenosti lecheniyu ingibitorami protonnoj pompy na chastotu vozniknoveniya gastropatii, inducirovannoj priyomom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv. *Vestn VGMU*. 2015;14(1):41-47. (in Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV, Ruselik EA. Profilaktika neblagopriyatnyh ehffektov nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov: pravila vybora. *Med Sovet*. 2012;(9):68-71. (in Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Antisekretornaya terapiya: ubeditel'naya pol'za i potencial'nyj risk. *Med Sovet*. 2018;(3):26-31. (in Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV. Rekomendacii Maastriht V Florentijskogo konsensusa po lecheniyu helikobakternoj infekcii. *Consilium Medicum Gastroehnterol*. 2017;19(8.1):8-27. (in Russ.)
- Pimanov SI, Semenova EV, Makarenko EV, Koroleva YUI. Rekomendacii mezhdunarodnyh soglasitel'nyh dokumentov po profilaktike raka zheludka i recidivov gastroudodenal'noj yazvy. *Consilium Medicum*. 2008;10(8):9-15. (in Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV, Ruselik EA. Farmakoterapiya kislotozavisimyh zabozevanij: proverennye istiny i novye rekomendacii. *Med Sovet*. 2012;(3):22-28. (in Russ.)
- Kono Y, Okada H, Takenaka R, Miura K, Kanzaki H, Hori K, et al. Does Helicobacter pylori exacerbate gastric mucosal injury in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? A multicenter, retrospective, case-control study. *Gut Liver*. 2016;10(1):69-75. doi: 10.5009/gnl14372.
- Dikareva EA, Voropaeva AV, Makarenko EV, Pimanov SI. Znachenie genov Helicobacter pylori v razvitiy gastropatii, inducirovannoj priyomom nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv. *Problemy zdorov'ya i ehkologii*. 2015;(2):37-41. (in Russ.)

15. De Leest HTJ, Steen KS, Bloemena E, Lems WF, Kuipers EJ, Van de Laar MAFJ, et al. Helicobacter pylori eradication in patients on long-term treatment with NSAIDs reduces the severity of gastritis: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(2):140-146. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181595b40.
16. Frezza M, Gorji N, Melato M. The histopathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastroduodenal damage: correlation with Helicobacter pylori, ulcers, and haemorrhagic events. *J Clin Pathol*. 2001;54(7):521-525.
17. Caselli M, LaCorte R, DeCarlo L, Aleotti A, Trevisani L, Ruina M, et al. Histological findings in gastric mucosa in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol*. 1995;48(6):553-555.
18. McCarthy DM. Helicobacter pylori infection and gastroduodenal injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;187:91-97.
19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-324.
20. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997;350(9083):975-979.
21. Chan FKL, To KF, Wu JCY, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9300):9-13.
22. Ishikawa N, Fuchigami T, Matsumoto T, Kobayashi H, Sakai Y, Tabata H, et al. Helicobacter pylori infection in rheumatoid arthritis: effect of drugs on prevalence and correlation with gastroduodenal lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):72-77.
23. Dikareva EA, Matveenko ME, Pimanov SI, Makarenko EV. Klinicheskie, ehndoskopicheskie i morfologicheskie ehffekty eh-radikacii Helicobacter pylori u pacientov, dlitel'no ispol'zuyushchih nesteroidnye protivovospalitel'nye sredstva. *Vestn VGMU*. 2014;13(5):52-59. (in Russ.)
24. Kunovská M, Dite P, Lata J, Dolina J, Prásek J. Helicobacter pylori negative gastroduodenal lesions in subjects treated with NSAID. *Vnitř Lek*. 2000;46(7):384-386.

Поступила 06.02.2019

УДК 618.14-07:618.177

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ FoxP3 И CD56 В ЭНДОМЕТРИИ

Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: оценить клинические особенности пациенток с бесплодием и определить иммуногистохимические показатели эндометрия с использованием маркеров локального иммунитета.

Материалы и методы. Изучены клинико-анамнестические особенности, экспрессия FoxP3 и CD56 в эндометрии у пациенток с бесплодием. Биопсию эндометрия у пациенток проводили в зависимости от длительности менструального цикла на 7–9-й день после овуляции с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь).

Результаты. Всего обследовано 55 пациенток репродуктивного возраста. В основную группу вошли 40 (72,73 %) пациенток с бесплодием, группу сравнения составили 15 (27,27 %) пациенток без патологии репродуктивной функции, проходивших обследование с целью прегравидарной подготовки. У пациенток с бесплодием отмечена высокая частота внутриматочных манипуляций — 22,50 % ($\chi^2 = 4,04$; $p = 0,05$), у пациенток группы сравнения указанные хирургические операции не проводились. При иммуногистохимическом исследовании эндометрия хронический эндометрит диагностирован у 37 (92,50 %) пациенток с бесплодием и у 2 (13,33 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 33,14$; $p < 0,001$). Экспрессия CD56 в эндометрии составила 15,30 (12,60; 18,60) у пациенток с бесплодием и 4,90 (4,00; 5,60) — у пациенток группы сравнения ($z = 4,96$, $p < 0,001$). Экспрессия FoxP3 составила 3,00 (2,30; 3,70) в основной группе, в группе сравнения данный показатель не определен ни у одной пациентки ($p < 0,001$).

Заключение. Частота встречаемости хронического эндометрита у пациенток с бесплодием более чем в 7 раз ($p < 0,001$) превышала аналогичный показатель у женщин в группе сравнения. У женщин основной группы в эндометрии определялись более высокие значения ($p < 0,001$) показателей локального иммунитета CD56 и FoxP3. Высокая экспрессия FoxP3 и CD56 в эндометрии у пациенток с бесплодием, вероятно, обуславливает локальные нарушения иммунного ответа, что ухудшает прогноз наступления и вынашивания беременности. Фактором риска хронического эндометрита являются частые внутриматочные манипуляции, что необходимо учитывать при выборе методов обследования пациенток с бесплодием.

Ключевые слова: бесплодие, хронический эндометрит, CD56, FoxP3.

Objective: to evaluate the clinical features of infertile female patients and to determine the immunohistochemical parameters of the endometrium using local immunity markers.

Material and methods. The clinical and anamnestic features, FoxP3 and CD56 expression in the endometrium have been studied in infertile patients. Endometrial biopsy was performed depending on the duration of the menstrual cycle on 7–9 days after ovulation using the ProfiCombi aspiration curette (Simurg, Belarus).

Results. 55 female patients of the reproductive age altogether were examined. 40 (72.73 %) infertile patients were included in the main group, and the control group consisted of 15 (27.27%) patients with no reproductive malfunction who had undergone preconception checkup. The infertile patients had a high rate of intrauterine manipulation — 22.50 ($\chi^2 = 4.04$; $p = 0.05$), the patients of the comparison group had not undergone these surgical operations. During the immunohistological investigation, chronic endometritis was diagnosed in 37 (92.50 %) infertile patients and in 2 (13.33 %) patients of the control group ($\chi^2 = 33.14$; $p < 0.001$). The expression of CD56 in the endometrium was 15.30 (12.60; 18.60) in the infertile patients and 4.90 (4.00; 5.60) in the patients of the control group ($z = 4.96$, $p < 0.001$). FoxP3 expression was 3.00 (2.30; 3.70) in the main group, FoxP3 was not expressed in any patients of the control group ($p < 0.001$).