

ПОСТЭРАДИКАЦИОННЫЙ ГАСТРИТ — TERRA INCOGNITA СОВРЕМЕННОЙ ГASTРОЭНТЕРОЛОГИИ

Н. Б. Губергриц, И. В. Василенко, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко, А. Н. Агibalов, К. Ю. Линеvская
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького



Резюме. Авторы провели подробный анализ литературных данных о патогенезе и клинико-морфологических проявлениях постэрадикационного периода гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Приведено патогенетическое обоснование дифференцированного включения в терапию постэрадикационного гастрита препаратов Доктовит и Пангаст в зависимости от особенностей морфологии слизистой желудка и клинических проявлений.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, постэрадикационный синдром, факторы риска, лечение

*Никогда не думайте, что вы уже все знаете.
И как бы высоко ни оценили вас, всегда имейте мужество сказать себе: «Я — невежда!».*
И. П. Павлов [12]

Инфекция *Helicobacter pylori* (Hр) широко распространена на всех континентах Земли и во всех этнических группах. Инфицирование начинается с детского возраста и достигает 60% популяции всей планеты. В развивающихся странах Африки, Азии и Латинской Америки контаминация населения Hр достигает 90%. Hр является одной из наиболее частых причин хронического гастрита, а также пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), мальтомы и рака желудка [14].

Особенно тревожным является тот факт, что хронические гастриты и гастродуодениты диагностируют у каждого третьего ребенка. Причем, на современном этапе произошло изменение морфогенеза и характера патологического процесса в гастродуоденальной зоне, что проявляется в отсутствии типичной клиники, в малосимптомном течении заболевания, в увеличении частоты деструктивных, в т.ч. язвенных, поражений слизистой [13].

Hр взаимодействует с организмом человека вот уже 10–50 тыс. лет [4, 14]. За это время сложились определенные механизмы этих взаимоотношений, которые дают возможность бактерии выживать, влияя на состояние кислотопродуцирующей функции желудка, поддерживая воспаление слизистой желудка [6].

Эрадикация Hр — лишь один из этапов лечения пациентов с хеликобактериозом, принципиальная

мера канцеропревенции. Хроническое воспаление слизистой оболочки желудка не исчезает вместе с элиминацией возбудителя, а риск рецидива клинических симптомов в течение года сохраняется у 40–60% больных хроническим гастритом после эрадикации Hр [5, 11, 21]. Сохранение воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка в постэрадикационном периоде, в том числе и с клиническими проявлениями диспепсии, обозначают терминами: «постэрадикационный синдром», «постэрадикационный гастрит», «экс-хеликобактерный гастрит» [8, 9, 11, 24]. Таких терминов нет в МКБ-10, но они, по мнению М. А. Ливзан с соавт. (2008, 2010), не противоречат общепринятым понятиям, а расширяют представления об Hр-ассоциированном хроническом гастрите [8, 9]. Наличие проблемы постэрадикационного гастрита подтверждается тем, что у большинства детей с эрозивными и неэрозивными гастритами, гастродуоденитами и после эрадикационной терапии в течение 6 лет сохранялись гистологические признаки воспаления слизистой желудка и ДПК, выявленные до лечения, причем выраженность этих признаков в ряде случаев возрастала [13]. У взрослых наличие гистологически подтвержденного гастрита наблюдали в течение года после эрадикации Hр [8, 9].

Интересно, что в современных классификациях хронического гастрита (Сиднейская, 1990; Хьюстон-

ская, 1994; классификация OLGA, 2008) нет раздела, отражающего клиническую характеристику. Но морфологическая характеристика хронического гастрита дает возможность врачу использовать ее для прогноза, индивидуализировать тактику наблюдения и лечения больного с хроническим гастритом [16]. Клинические проявления постэрадикационного синдрома зависят от нарушений желудочной секреции, гастродуоденальной моторики, висцеральной чувствительности, в ряде случаев связанных с нервно-психическими факторами [5].

Персистенция воспалительного инфильтрата после эрадикации Нр — биологический феномен, имеющий глубокое патофизиологическое значение [22]. Так, показано, что у детей клеточная плотность инфильтрата в слизистой антрального отдела желудка через 1–2 года и через 3–6 лет после эрадикации Нр уменьшается по сравнению с исходной незначительно [13]. Сохранение воспаления означает сохранение риска повреждения слизистой оболочки желудка. Так, инфильтрация слизистой оболочки нейтрофильными лейкоцитами сопровождается выработкой активных форм кислорода («оксидативный стресс»), что приводит к прямому и опосредованному через цитокины повреждению эпителия слизистой и служит фактором риска образования язв и эрозий. С другой стороны, длительное воздействие активных форм кислорода приводит к необратимым повреждениям ДНК, которые накапливаются с течением времени и создают «стартовую площадку» для развития рака желудка [6].

Действительно, сохраняющаяся определенное время воспалительная инфильтрация слизистой оболочки желудка ассоциирована с возможностью повреждения клеток [18], в том числе и за счет повышенной активности ферментов перекисного окисления липидов — циклооксигеназы-2 (COX-2) и индуцибельной синтазы окиси азота (INOS) — белков, участвующих в канцерогенезе в течение года после состоявшейся эрадикации [5, 15].

Важно понять, прогрессирует ли атрофия слизистой желудка после эрадикации Нр, или выраженность атрофии уменьшается. Данные исследований по этому вопросу разноречивы [9, 27].

Интересно, что недигестивные проявления, которые связывают с хеликобактериозом (например, атерогенный липидный профиль крови и др.), также не подвергаются быстрому обратному развитию после эрадикации бактерии [19].

Академическое исследование по клинко-морфологической оценке течения постэрадикационного течения хронического гастрита проведено проф. М. А. Ливзан [7, 10]. Его в проспективном когортном исследовании с включением 181 больного Нр-ассоциированным гастритом с синдромом диспепсии выполнено наблюдение с клинко-биопсийным контролем в динамике в течение 1 года. Через месяц после эрадикации Нр было отмечено снижение активности гастрита при более медленной редукции мононуклеарной воспалительной инфильтрации. Выявлено, что выраженность признаков хронического воспаления в слизистой оболочке желудка уменьшалась медленнее у больных атрофическим гастритом.

Далее происходило достоверное снижение индекса пролиферации и индекса апоптоза в эпителиоцитах слизистой оболочки желудка [6, 7].

Через 4 недели и через год после эрадикации индекс апоптоза в группе с атрофией был достоверно выше, т. е. происходило смещение процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка в сторону преобладания апоптоза. В отличие от лиц с поверхностным гастритом при атрофическом гастрите индекс пролиферации через год после эрадикации по сравнению с исследованием через 4 недели после эрадикации Нр существенно не снижался. Через год после эрадикации Нр индекс метки Bcl-2 (супрессора апоптоза) в воспалительном инфильтрате при поверхностном гастрите достоверно снижался, чего не наблюдалось при атрофическом гастрите, где аналогичный показатель продолжал оставаться высоким [6, 7].

Характерным для постэрадикационного периода через год было «исчезновение» феномена неопределенной атрофии, что было связано с уменьшением плотности воспалительной инфильтрации и уходом пациентов в рубрику с истинной атрофией или без таковой. Вероятно, результаты ряда исследований, в которых у части пациентов обнаружено исчезновение атрофии слизистой оболочки желудка в течение 1–2 лет после эрадикации Нр, обусловлены именно тем, что из наблюдения не были исключены пациенты с феноменом неопределенной атрофии [6]. Обращает на себя внимание сохранение исходной частоты слабой и умеренной атрофии желез через год после эрадикации Нр (табл. 1).

Анализ результатов гистологического исследования слизистой желудка через 1 год от эрадикации инфекции позволил выявить три группы больных (рис. 1) [6, 7, 9]:

- восстановление структуры слизистой оболочки желудка (полная редукция воспалительных изменений слизистой оболочки желудка) отмечено у 24 (13,2%) пролеченных;
- частичный регресс воспалительных изменений при гистологическом исследовании биоптатов выявлен у 106 (58,6%) больных;
- сохранение выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка спустя 1 год после элиминации возбудителя зафиксировано у 51 (28,2%) пациента.

Что касается клинических проявлений заболевания, они соответствовали функциональной диспепсии, причем проявления по типу постпрандиального дистресс-синдрома (чувство тяжести после приема обычного объема пищи, быстрая насыщаемость) [23] имели практически такую же выраженность, что и до эрадикации Нр (соответственно $1,581 \pm 0,142$ баллов и $1,480 \pm 0,182$ баллов; $p < 0,05$). Причем, рецидивирование жалоб в течение года после лечения отмечено в 54,3% случаев, т. е. более чем у половины больных [6, 7].

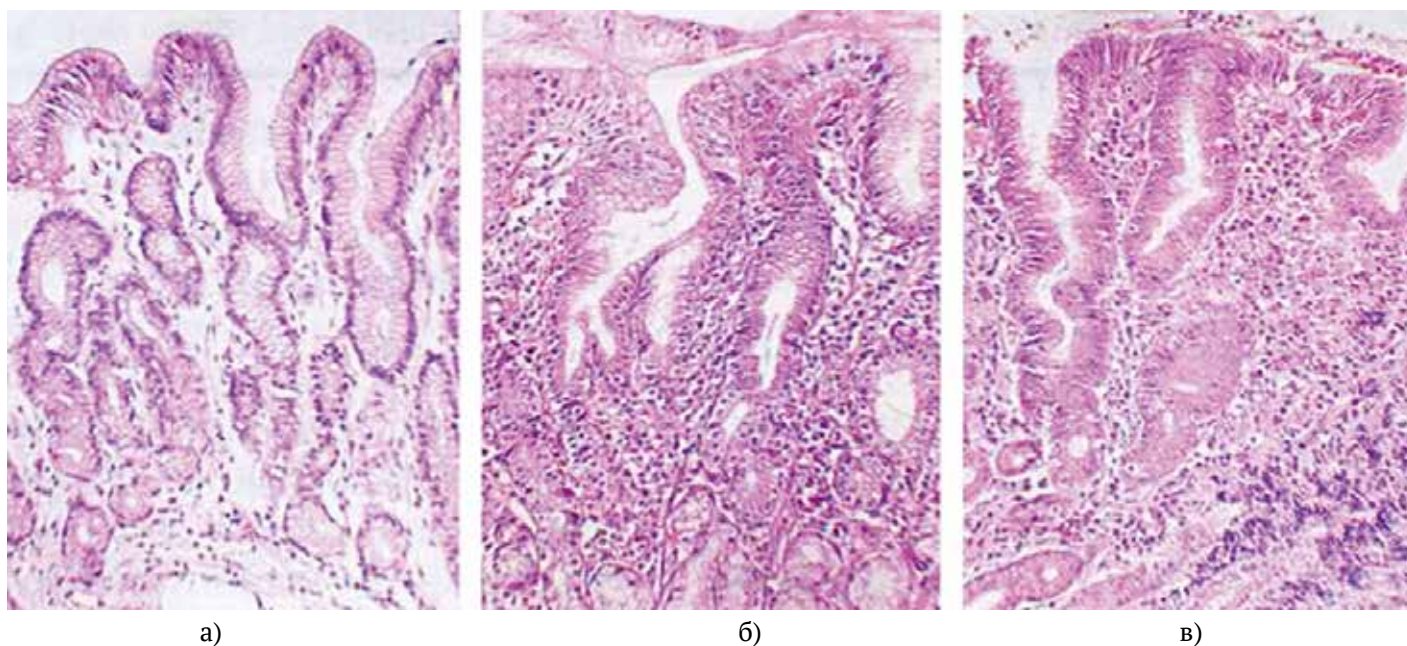
М. А. Ливзан в своем исследовании установила предикторы неблагоприятного течения постэрадикационного периода:

- пациенты с персистенцией воспалительного инфильтрата (имели достоверно более высокий риск развития рецидива клинической симпто-

Гистологические изменения в слизистой оболочке желудка в динамике в течение года под влиянием эрадикационной терапии (по М. А. Ливзан, 2006 [7])

Признак	Количество пациентов (n=181) в исследовательской точке		
	До эрадикации	Через 4 недели от эрадикации	Через 12 месяцев от эрадикации
Отсутствие признаков воспаления	0	0	24
Уменьшение степени воспаления	0	36	106
Сохранение степени воспаления	0	145	51
Распространенность гастрита: пангастрит анtrum-гастрит	87 94	56 119	37 120
Нр-колонизация: антрального отдела анtrum+тело	108 73	0 0	0 0
Атрофия желез (в антральном отделе желудка), степень: слабая умеренная выраженная неопределенная атрофия	36 22 0 51	43 7 0 29	43 14 0 0
Лимфоидные фолликулы: анtrum тело	43 7	23 0	2 0
Кишечная метаплазия: полная (тип I) неполная (тип II)	29 7	27 7	27 7

Рисунок 1. Биоптат слизистой оболочки больного: а — с редукцией воспалительного инфильтрата через 1 год после эрадикации Нр; б — с частичной редукцией воспалительного инфильтрата через 1 год после эрадикации Нр; в — с сохранением степени воспалительной инфильтрации через 1 год после эрадикации Нр (по М. А. Ливзан, 2010 [9]).



Диагностическая таблица для прогноза неблагоприятного течения постэрадикационного периода у больного Нр-ассоциированным хроническим гастритом (по М. А. Ливзан, 2006 [7])

Признак	Величина признака	Диагностические коэффициенты
Длительность заболевания	до 5 лет 10 лет и более	-3 +2
Частота обострений заболевания в течение года до эрадикации инфекта 2 раза и более	Да Нет	+5 -4
Эрозии слизистой оболочки желудка в текущем обострении	Да Нет	+3 -2
Пангастрит	Да Нет	+2 -2
Выраженность воспаления при исследовании гастробиоптатов через 4 недели от окончания антихеликобактерного лечения	Выраженная Умеренная Минимальная	+3 +2 -5
Сохранение уровня индекса апоптоза мононуклеарного инфильтрата через 4 недели от окончания эрадикационной терапии	Да Нет	+5 -6

матики после успешно проведенного антихеликобактерного лечения);

- пациенты с регрессом пангастрита до антрум-гастрита (в данной категории отмечена наибольшая частота встречаемости диспепсии, а у пациентов с редукцией антрум-гастрита — наименьшая);
- часто рецидивирующее течение заболевания (обострения за последний год 2 раза и более);
- длительность заболевания 10 лет и более;
- эрозии слизистой желудка до лечения;
- сохранение имевшегося до эрадикации индекса апоптоза в клетках мононуклеарного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки желудка [6, 7].

Была разработана диагностическая таблица для прогноза неблагоприятного течения постэрадикационного периода (табл. 2). Коэффициент со знаком «+» указывает на повышение риска неблагоприятного течения постэрадикационного периода (максимум «+22»), а коэффициент со знаком «-» свидетельствует о снижении риска такого течения (максимум «-22»).

Таким образом, согласно результатам исследования проф. М. А. Ливзан через год после эрадикации Нр сохраняется прежняя частота атрофии слизистой желудка, для которой характерно сохранение индекса апоптоза выше, чем у пациентов без атрофии. Это фактор риска в отношении неблагоприятного течения постэрадикационного периода сопряжен с проявлениями постпрандиального дистресс-синдрома и снижением качества жизни пациентов. Действительно, в группе пациентов с рецидивом синдрома диспепсии показатель ролевого эмоционального функционирования (SF-36) через год был достоверно ниже, чем до эрадикации [7].

Полученные проф. М. А. Ливзан данные соответствуют результатам проспективного рандомизирован-

ного плацебо-контролируемого исследования, в которое были включены 720 пациентов с функциональной диспепсией. Показано, что эрадикация Нр не привела к облегчению проявлений диспепсии в течение года после лечения [17].

Результаты исследования И. Сичинава с соавт. (2011) с наблюдением 114 детей в течение 6 лет после успешной эрадикационной терапии свидетельствуют о сохранении у большинства пациентов хронического воспалительного процесса слизистой желудка с прогрессированием с возрастом от антрального гастрита до мультифокального атрофического гастрита [13]. Возможно, именно с постэрадикационным гастритом связано увеличение в последние годы у детей частоты тяжелых форм гастритов с диффузной субатрофической и атрофической перестройкой, кишечной метаплазией гастродуоденальной слизистой [26].

Следовательно, после эрадикации Нр необходимо диспансерное наблюдение, а индивидуализированная тактика лечения пациентов в зависимости от особенностей клинических проявлений должна предусматривать курсы муко/цитопротективной терапии для защиты клеток слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления с целью профилактики прогрессирования гастрита [25]. В случае атрофии слизистой желудка для устранения симптомов постпрандиального дистресс-синдрома необходимо назначать препараты, стимулирующие желудочную секрецию [14].

Для выбора цитопротектора мы проанализировали данные литературы и результаты собственного исследования [2, 3]. Напомним основные аспекты механизма действия Доктовита, по которому нами ранее было проведено исследование с изучением динамики гистологических изменений слизистой желудка у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны [3]. Данный препарат — си-

нергичная комбинация декспантенола (провитамин B_5) и метилметионина (витамин U), которая позволяет обеспечить эффективное протекание таких клеточных функций, необходимых для цитопротекции и регенерации, как [1]:

1. Превращение метионина (витамина U) в активную форму — SAM требует энергии АТФ. Донором предшественников АТФ в биохимическом цикле Кребса является пантотеновая кислота (витамин B_5).

2. Деконденсация хроматина. Происходит в процессе метилирования отдельных участков ДНК (обеспечивается метилметионином, витамином U и в меньшей степени пантотеновой кислотой — витамином B_5) и с обязательным участием энергии АТФ (пантотеновая кислота — витамин B_5). Роль деконденсации хроматина в старте регенераторного клеточного цикла непреложна. Известно, что, несмотря на микроскопические размеры клетки, общая протяженность упакованных в ее ядре молекул ДНК составляет до 2 километров. Компактное расположение ДНК обеспечивается формированием сложных и плотных пространственных «клубков» хроматина. При этом упакованная в хроматине ДНК является неактивной, и только после «распаковывания», или деконденсации, подлежит репликации (удвоению), тем самым обеспечивая процесс клеточного деления и, следовательно, регенерацию.

3. После завершения репликации происходит метилирование нуклеотидных остатков вновь образованных цепей ДНК (метилметионин, витамин U). Метильные группы присоединяются ко всем остаткам аденина в последовательности -GATC-, при этом образуется N_6 -метиладенин, а также возможны метилирование цитозина в последовательности -GC- и образование N_5 -метилцитозина. Количество метилированных оснований равно примерно 1–8%. Модификация происходит при участии энергии АТФ (пантотеновая кислота — витамин B_5). В качестве источника метильных групп используется SAM. Присоединение метильных групп к остаткам аденина и цитозина не нарушает комплементарности цепей. Наличие метильных групп в цепях ДНК необходимо для формирования структуры хромосом, а также для регуляции транскрипции генов. В течение непродолжительного времени в молекуле ДНК последовательности -GATC- метилированы по аденину только в матричной, но не в новой цепи. Это различие используется ферментами репарации для исправления ошибок, которые могут возникать при репликации.

4. Синтез белка. Молекулы белков по существу представляют собой полипептидные цепочки, составленные из отдельных аминокислот. Но аминокислоты недостаточно активны, чтобы соединиться между собой самостоятельно. Поэтому, прежде чем соединиться друг с другом и образовать молекулу белка, аминокислоты должны активироваться. Эта активация происходит под действием особых ферментов. Причем, каждая аминокислота имеет свой, специфически настроенный на нее фермент. Источником энергии для этого служит АТФ. В результате активирования аминокислота становится более лабильной и под действием того же фермента связывается с транспортной РНК

для дальнейших этапов клеточного метаболизма. Каждая из 20 аминокислот белка соединяется ковалентными связями с определенной т-РНК, также используя энергию АТФ. В свою очередь, S-аденозилметионин участвует во всех реакциях, где метильная группа используется в биосинтетических реакциях: например, в синтезе адреналина, креатинина, тимина, фосфатидилхолина, бетаина и др. Образовавшийся после отщепления метильной группы S-аденозилгомоцистеин подвергается гидролизу на аденозин и гомоцистеин; последний используется в синтезе серина (это основной путь превращения). Таким образом, оба витамина необходимы в синтезе белка.

5. Некоторые мембранные белки участвуют в транспорте малых молекул через мембрану клетки, изменяя ее проницаемость. Липидный компонент мембраны водонепроницаем (гидрофобен), что предотвращает диффузию полярных или заряженных (ионы) молекул. Мембранные транспортные белки принято подразделять на белки-каналы и белки-переносчики. Белки-каналы содержат внутренние заполненные водой поры, которые позволяют ионам (через ионные каналы) или молекулам воды (через белки-аквапорины) перемещаться внутрь или наружу. Многие ионные каналы специализируются на транспорте только одного иона; так, калиевые и натриевые каналы часто различают эти сходные ионы и пропускают только один из них. Белки-переносчики связывают, подобно ферментам, каждую переносимую молекулу или ион и, в отличие от каналов, для осуществления активного транспорта нуждаются в использовании энергии АТФ. «Электростанция клетки» — АТФ-синтаза, которая осуществляет синтез АТФ за счет протонного градиента, также может быть отнесена к мембранным транспортным белкам.

6. Синтез фосфатидилхолина из фосфатидилэтаноламина в клеточной мембране проходит через два последовательных этапа метилирования, осуществляемых путем переноса метильных групп с S-аденозилметионина под контролем двух ферментов, называемых фосфометилтрансферазами I и II. Первый фермент переносит одну метильную группу, образуя фосфатидилмонометилэтаноламин; как субстрат фосфатидилэтаноламин, так и первый метилтрансферазный фермент локализуются на цитоплазматической стороне клеточной мембраны. Второй фермент переносит еще две метильные группы опять-таки с S-аденозилметионина, образуя фосфатидилхолин. Как продукт фосфатидилхолин, так и вторая метилтрансфераза располагаются на наружной поверхности мембраны. Такое асимметричное распределение ферментов и их субстратов способствует быстрому переносу фосфолипидов через плазматическую мембрану в ходе последовательного метилирования. Внутримембранный синтез промежуточного продукта фосфатидилмонометилэтаноламина вызывает резкие изменения текучести мембраны, создавая условия для ускоренного латерального движения собственных мембранных белков. «Полярная головка» фосфатидилхолина превращается за счет энергии АТФ в активную форму — фосфохолин, который затем присоединяется к ЦТФ с одновременным удалением PP_i ,

что сдвигает равновесие реакции вправо. Образовавшийся ЦДФ-холин — донор холина для синтеза молекул фосфатидилхолинов.

Таким образом, совместно катализируя эти биохимические реакции (и ряд других), синергичное сочетание витаминов B₅ и U обеспечивает выраженное действие на слизистую желудка и ДПК за счет следующего кумулятивного эффекта [1]:

- стимуляции деления стволовых клеток эпителиального слоя слизистой оболочки;
- обеспечения ускоренной дифференцировки и активного функционирования вновь образованных клеток.

Важно, что витамин U также обладает антигистаминными свойствами. Метилируя гистамин, витамин U превращает его в неактивную форму, что способствует уменьшению секреции желудка, ускорению заживления язв и оказывает дополнительное обезболивающее действие.

Таким образом, на основании анализа фармакологических свойств Доктовита, а также опираясь на результаты проведенных нами ранее клинических исследований, логично говорить о его патогенетической обоснованности при течении постэрадикационного периода по типу функциональной диспепсии с эпигастральной болью [23].

В качестве стимулятора желудочной секреции при атрофических изменениях слизистой желудка и течении постэрадикационного периода с клиникой постпрандиального дистресс-синдрома мы считаем целесообразным назначение препарата Пангаст, который включает янтарную и лимонную кислоты.

Метаболические эффекты янтарной кислоты разнообразны. Она ускоряет оборот дикарбоновой части цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса) и снижает концентрацию лактата, пирувата и цитрата, которые накапливаются в клетках при гипоксии. Таким образом янтарная кислота увеличивает объем энергии для синтеза АТФ и оказывает антигипоксическое действие. Кроме того, янтарная кислота оптимизирует потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, усиливает отдачу кислорода тканям, поддерживает энергозависимые процессы [1].

За счет повышения активности сукцинат-дегидрогеназы и уровня коэнзима Q₁₀ янтарная кислота подавляет активность перекисного окисления липидов, оказывает выраженный детоксикационный эффект (отсюда одно из показаний — алкогольная интоксикация). Янтарной кислоте присущи поддержание активности симпато-адреналовой системы, антиастеническое действие. Важнейшее действие янтарной кислоты — активация ренин-ангиотензиновой системы, результатом чего является поддержание адекватного кровотока и перфузии тканей, улучшение микроциркуляции [1].

Результатом действия янтарной кислоты является нормализация компенсаторно-метаболических, окислительно-восстановительных и репаративных процессов, механизмов детоксикации в органах и тканях.

В эксперименте с участием здоровых добровольцев показано, что янтарная кислота участвует в активации пепсиногена, стимулирует активность главных и обкладочных клеток слизистой желудка. При этом происходит гастрин-опосредованное увеличение желудочной секреции без роста содержания гастрина в крови, по своей выраженности сравнимое с эффектом пентагастрина [20].

Лимонная кислота, являясь главным промежуточным продуктом метаболического цикла трикарбоновых кислот, играет важную роль в системе биохимических реакций клеточного дыхания. Эта кислота участвует в дезинтоксикации, ускоряет целый ряд метаболических процессов, повышает неспецифическую резистентность организма, стимулирует желудочную секрецию [1].

Следовательно, препарат Пангаст также может быть использован для оптимизации регенерации, улучшения микроциркуляции и уменьшения клинических проявлений постпрандиального дистресс-синдрома, обусловленных снижением желудочной секреции.

Таким образом, проблема постэрадикационного гастрита является актуальной, недостаточно изученной и требует разработки принципиальной стратегии наблюдения и лечения пациентов. В постэрадикационном периоде препарат Доктовит является патогенетически обоснованным в терапии функциональной диспепсии по типу эпигастральной боли, а препарат Пангаст — в лечении функциональной диспепсии с постпрандиальным дистресс-синдромом при наличии атрофических изменений слизистой желудка. Необходимы клинические исследования для подтверждения теоретических предпосылок.

Надеемся, что результаты приведенных в статье исследований хотя бы отчасти прояснили сущность постэрадикационного синдрома и дадут в перспективе практическому врачу «власть» над ним. И в завершение приводим мудрое высказывание И. П. Павлова: «Без понимания, без объяснения фактов быть невозможно. Однако объяснение — это не цель науки, это — средство науки. Задачей науки является приобретение власти над явлениями» [12].

Литература

1. Бышевский А. Ш. Биохимия для врача / А. Ш. Бышевский, О. А. Терсенов. — Екатеринбург : Уральский рабочий, 1994. — 383 с.
2. Губергриц Н. Б. И снова репаранты... / Н. Б. Губергриц, С. В. Налетов, П. Г. Фоменко // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 1. — С. 55–65.
3. Доктовит: ефективність на рівні гістології / Н. Б. Губергриц, И. В. Василенко, П. Г. Фоменко [и др.] // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 1. — С. 55–60.
4. Исаков В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. — Хеликобактериоз. — М. : Медпрактика-М, 2003. — 412 с.
5. Кононов А. В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней: от гастрита — до рака желудка / А. В. Кононов // Труды II съезда Российского общества патологоанатомов. — М., 2006. — С. 229–231.
6. Кононов А. В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* — простые следы или серьезные последствия? / А. В. Кононов, М. А. Ливзан, С. И. Мозговой // Леч. врач. — 2011. — № 7.
7. Ливзан М. А. Клинико-морфологическая характеристика *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита в условиях эрадикационной терапии : автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.00.15, 14.00.05 / М. А. Ливзан. — Омск, 2006. — 39 с.
8. Ливзан М. А. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* / М. А. Ливзан, А. В. Кононов, С. И. Мозговой // Consilium medicum. — 2008. — № 8. — С. 15–20.
9. Ливзан М. А. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* / М. А. Ливзан, А. В. Кононов, С. И. Мозговой // Consilium medicum Ukraina. — 2010. — № 3. — С. 36–40.
10. Ливзан М. А. Течение хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* в постэрадикационном периоде / М. А. Ливзан, А. В. Кононов, С. И. Мозговой // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2007. — № 5. — С. 116–123.
11. Морфология поверхностного и трофического хронического гастрита при эрадикации *Helicobacter pylori* / А. В. Кононов [и др.] // Арх. патологии. — 2005. — № 3. — С. 17–21.
12. Мудрые мысли о медицине и врачевании / Сост. Я. С. Циммерман. — 4-е изд., доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 256 с.
13. Сичинава И. Патоморфоз хронического гастрита (гастроудоденита) у детей в течение 6 лет после антихеликобактерного лечения / И. Сичинава, И. Горелов, А. Шершевская // Врач. — 2011. — № 8. — С. 11–14.
14. Циммерман Я. С. Трудный диагноз и лечение в гастроэнтерологии / Я. С. Циммерман. — М. : Мед. информ. агентство, 2015. — 256 с.
15. The change of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in the gastric mucosa one year after eradication of *Helicobacter pylori* / S. S. Kim, Y. J. Sung, M. K. Park [et al.] // Korean J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 52. — P. 286–292.
16. Dai Y. C. How to assess the severity of atrophic gastritis / Y. C. Dai, Z. P. Tang, Y. L. Zhang // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17, No 13. — P. 1690–1693.
17. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in Iranian patients with functional dyspepsia : a prospective, randomized, placebo-controlled trial / A. Yazdanbod, S. Salimian, S. Habibzadeh [et al.] // Arch. Med. Sci. — 2015. — Vol. 11, No 5. — P. 964–969.
18. Gastric mucosal inflammation and epithelial cell turnover are associated with gastric cancer in patients with *Helicobacter pylori* infection / T. Yoshimura, T. Shimoyama, M. Tanaka [et al.] // J. Clin. Pathol. — 2000. — Vol. 53. — P. 532–536.
19. *Helicobacter pylori* eradication has no effect on metabolic and inflammatory parameters / S. H. Park, W. K. Jeon, S. H. Kim [et al.] // J. Nat. Med. Assoc. — 2005. — Vol. 97, No 4. — P. 508–513.
20. Maleic acid and succinic acid in fermented alcoholic beverages are the stimulants of gastric acid secretion / S. Teyssen, G. González-Calero, M. Schimiczek, M. V. Singer // J. Clin. Invest. — 1999. — Vol. 103, No 5. — P. 707–713.
21. Pre- and posteradication gastric inflammation in *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer / D. Kumar [et al.] // Indian J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 21. — No 1. — P. 740.
22. The role of luminal factors in the recovery of gastric function and behavioral changes after chronic *Helicobacter pylori* infection / E. F. Verdu, P. Bercik, X. X. Huang [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2008. — Vol. 295, No 4. — P. 664–670.
23. Rome III. The functional gastrointestinal disorders / Ed. D. A. Drossman. — 3rd ed. — McLean : Degnon Associates, 2006. — P. 369–418.
24. Stolte M. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*? / M. Stolte, S. Eidt // J. Clin. Pathol. — 1989. — Vol. 42. — P. 269–271.
25. Tulassay Z. Gastric mucosal defense and cytoprotection / Z. Tulassay, L. Herszenyi // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 24, No 2. — P. 99–108.
26. Veres G. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics / G. Veres, E. Pehlivanoglu // *Helicobacter*. — 2007. — Vol. 12, № 1. — P. 38–44.
27. Xia H. H. *Helicobacter pylori* infection, reflux esophagitis, and atrophic gastritis: an unexplored triangle / H. H. Xia, N. J. Talley // Am. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93, No 3. — P. 394–400.

Доктовит®

при кислотозависимых
заболеваниях



метилметионин 100 мг
противоязвенный фактор

+

декспантенол 50 мг
источник энергии клеток

- ▶ Является донатором метильных групп
- ▶ Способствует заживлению

- ▶ Участвует в синтезе АТФ
- ▶ Обеспечивает энергию, необходимую для деления

Влияние на процесс репарации и муцинпродуцирующую функцию доказаны на уровне гистологии¹

Пангаст

при гипоацидных состояниях

**Янтарная
кислота**

**245
мг**

**Лимонная
кислота**

**98
мг**

Окисление лимонной и янтарной кислот (как энергоемких веществ, необходимых для синтеза HCl)

Активация главных и обкладочных клеток путем стимуляции гастриновых рецепторов (выработка HCl и пепсина)

Стимуляция синтеза желудочного сока доказана в исследованиях²

1 Н. Б. Губергриц, И. В. Василенко, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Э. Н. Станиславская Доктовит: эффективность на уровне гистологии // Сучасна гастроентерологія, № 1 (75); 2014. – С. 55-59.

2 Teyssen S, González-Calero G, Schimiczek M, Manfred V. Singer Maleic acid and succinic acid in fermented alcoholic beverages are the stimulants of gastric acid secretion // The Journal of Clinical Investigation | March 1999 | Volume 103 | Number 5. – P. 707-713.

Производитель:



ООО «Апосан»
02095, Киев, ул. Княжий Загон, 21, офис 12
тел/факс: 044 577-57-37 (38, 39)
Информация для специалистов