



¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

³ Городская поликлиника № 36, Москва

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Повреждения слизистой оболочки желудка у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом.

Часть II: значение лекарственных препаратов и *Helicobacter pylori**

Т.М. Решетняк, д.м.н., проф.^{1,2}, И.А. Дорошкевич, к.м.н.³, Ф.А. Чельдиева^{1,2}, Е.Л. Насонов, д.м.н., проф., акад. РАН¹, А.М. Лиля, д.м.н., проф.^{1,2}, И.В. Маев, д.м.н., проф., акад. РАН⁴, В.И. Решетняк, д.м.н., проф.⁴

Адрес для переписки: Татьяна Магомедовна Решетняк, t_reshetnyak@yahoo.com

Для цитирования: Решетняк Т.М., Дорошкевич И.А., Чельдиева Ф.А. и др. Повреждения слизистой оболочки желудка у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Часть II: значение лекарственных препаратов и *Helicobacter pylori* // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 24–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-24-33

Цель – определить роль *Helicobacter pylori*, вирусов семейства *Herpesviridae* (часть I) и лекарственных препаратов (часть II) в развитии повреждений слизистой оболочки желудка (СОЖ) при системной красной волчанке (СКВ) и антифосфолипидном синдроме (АФС).

Материал и методы. Проведено проспективное исследование 85 пациентов с СКВ и АФС.

Все участники исследования были опрошены по специально составленной карте, учитывавшей наличие гастроэнтерологических жалоб (за весь период болезни и на момент включения в исследование). Всем пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия на аппарате Olympus XP-20 с прицельной биопсией слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка. Позитивность *H. pylori* в биоптате СОЖ оценивали методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Частота колонизации *H. pylori* в СОЖ у пациентов с СКВ и АФС соответствует таковой в общей популяции. У пациентов с СКВ и АФС прямая корреляционная зависимость между выявленными изменениями в СОЖ и инфицированием *H. pylori* не установлена. Показано, что прием глюкокортикостероидов (ГКС), низких доз аспирина (НДА), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антикоагулянтов (АК) при СКВ и АФС ассоциирован с повреждением СОЖ. На фоне применения препаратов достоверно чаще регистрировали антральный гастрит. У пациентов с СКВ и АФС *H. pylori* в СОЖ чаще выявляли при использовании АК и НДА, реже – на фоне применения ГКС и НПВП.

Заключение. Применение пациентами с СКВ и АФС таких препаратов, как ГКС, НДА, НПВП и АК, сопровождается повреждением СОЖ. Частота выявления *H. pylori* при использовании АК или НДА превышает таковую на фоне применения ГКС или НПВП. Необходимо проведение дальнейших исследований для выяснения влияния лекарственных средств на обсеменение СОЖ *H. pylori*.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, повреждения слизистой оболочки желудка, *Helicobacter pylori*, антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные препараты, аспирин, глюкокортикостероиды

* Окончание. Начало см. в журнале «Эффективная фармакотерапия». 2020. Т. 16. № 1. С. 20–28.



Введение

Слизистая оболочка желудка (СОЖ) выполняет не только пищеварительную, но и защитную функцию [1]. Характер и частота повреждения СОЖ при системной красной волчанке (СКВ) и антифосфолипидном синдроме (АФС) до конца не изучены. Выявляемые повреждения СОЖ у пациентов с СКВ и АФС могут зависеть от активности заболевания, наличия *Helicobacter pylori* и проводимой терапии [2–8].

Препаратами выбора при СКВ являются глюкокортикостероиды (ГКС). Ряд авторов полагают, что вероятность развития желудочно-кишечных осложнений на фоне применения ГКС невелика и связана с их общей дозой, длительностью применения, а также одновременным использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе низких доз аспирина (НДА) [7, 9, 10]. Вопросы, касающиеся причин и характера изменений СОЖ, остаются дискуссионными [2, 3, 11–13].

Цель данного исследования – определить роль *H. pylori*, вирусов семейства *Herpesviridae* (часть I) и лекарственных препаратов (часть II) в развитии повреждений СОЖ при СКВ и АФС.

Материал и методы

В проспективном исследовании участвовало 85 пациентов с СКВ и АФС. У 65 из них диагностирована СКВ (диагностические критерии 1997 г. [14]), у 26 из 65 пациентов с СКВ – достоверный АФС (критерии 2006 г., Сидней [15]). У 20 из 85 обследованных верифицирован первичный АФС (ПАФС) [16]. Критериями включения в исследование стали достоверность диагноза СКВ, АФС и ПАФС и письменное информированное согласие пациентов. Возраст больных на момент обследования варьировался от 15 до 68 лет (средний возраст – $36,7 \pm 13,1$ года), длительность заболевания – от шести месяцев до 33 лет (средняя продолжительность заболевания – $11,6 \pm 5,6$ года). Пациенты были разделены на три группы в зависимости от диагноза. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Все пациенты были опрошены по специально составленной карте, учитывавшей наличие гастроэнтерологических жалоб (за весь период болезни

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Значение параметра в группах		
	ПАФС (n = 20)	СКВ + АФС (n = 26)	СКВ (n = 39)
Возраст, лет \pm SD	34,0 \pm 10,8	40,0 \pm 11,8	35,5 \pm 13,1
Продолжительность заболевания, лет \pm SD	8,1 \pm 7,3	16,0 \pm 11,6 ¹	10,2 \pm 10,0
Пол: жен./муж., абс.	12/8	22/4	36/3
Активность заболевания, шкала SLEDAI (средние значения \pm SD)	–	19,4 \pm 8,6	20,0 \pm 12,1
Тромбоз в анамнезе, абс. (%)	16 (80)	18 (69)	–
Акушерская патология, абс. (%) ²	5 (20)	11 (42,3)	–
<i>Терапия на момент включения в исследование</i>			
Преднизолон, абс. (%)	0	23 (89)	21 (54)
Антикоагулянты (НМГ, АВК), абс. (%)	20 (100)	26 (100)	3 (7,7)
Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирина), абс. (%)	20 (100)	26 (100)	14 (36)
НПВП, абс. (%)	1 (5)	9 (34,6)	10 (25,6)
Группа пациентов, не получавших в течение шести и более месяцев (до включения в исследование) глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, аспирина в низких дозах, НПВП + аспирин в низких дозах (группа сравнения), абс. (%)	–	–	12 (30,8)

¹ $p < 0,005$ по сравнению с пациентами с ПАФС.

² Процент рассчитан от количества беременных женщин в период заболевания.

Примечание. SD – стандартное отклонение, НМГ – низкомолекулярные гепарины, АВК – антагонисты витамина К, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

и на момент включения в исследование), факторы риска развития изменений СОЖ, лекарственную терапию за весь период болезни и на момент исследования. Активность СКВ оценивали в баллах по шкале SLEDA [17]. На момент включения в исследование 41 (48,2%) (18 пациентов с СКВ, трое с СКВ и АФС, 20 с ПАФС) из 85 пациентов не принимал ГКС. Семеро из них ранее получали ГКС, но по разным причинам за год до включения в исследование прекратили их прием. Длительность терапии ГКС у 44 пациентов составила $5,6 \pm 7,2$ года. НДА (50–100 мг/сут) принимали 60 пациентов (все больные АФС (n = 46) и 14 пациентов с СКВ). 20 из 60 пациентов одновременно с НДА периодически получали НПВП. Средняя продолжительность использования НПВП колебалась от шести месяцев до трех лет.

49 пациентов получали антикоагулянты (АК), 16 (десять пациентов с ПАФС, трое с СКВ и АФС, трое с СКВ) из 49 – низкомолекулярные гепарины (НМГ). 13 из 16 пациентов до назначения НМГ принимали антагонисты витамина К (варфарин). Средняя продолжительность терапии

НМГ не превышала 30 дней. Впоследствии пациенты вновь переходили на терапию варфарином. Три пациента с СКВ получали НМГ для профилактики тромбоза в связи с гиперкоагуляционным состоянием на фоне волчаночного гломерулонефрита. 33 пациента с ПАФС и СКВ + ПАФС на момент включения в исследование принимали варфарин.

12 (30,8%) из 39 пациентов с СКВ без АФС за шесть и более месяцев до включения в исследование не принимали ГКС, НДА, НПВП, АК. Основные клинические проявления СКВ у них были связаны с поражением кожи и слизистых оболочек и сопровождалась иммунологическими нарушениями, не требовавшими терапии. Эти пациенты составили группу сравнения.

Критериями исключения из исследования послужили синдром Золлингера – Эллисона, недостаточность кровообращения II–III стадии, легочная недостаточность II–III стадии, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени.

Всем пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) на аппарате Olympus XP-20 (Япония)



Таблица 2. Частота выявления повреждений СОЖ и *H. pylori* в зависимости от проводимой терапии

Препарат	<i>H. pylori</i>	Измененная СОЖ	Неизмененная СОЖ	p; ОШ; 95% ДИ			
Пациенты, получавшие на момент включения в исследование лекарственные средства (n = 73)							
ГКС, абс. (%)	+	43 (62,3)	30 (69,8)	1 (100,0)	1 (25,0)	p ₁ = 0,0059; ОШ 21,50; 95% ДИ 2,12–218,27	p ₂ = 0,70 Нд
	-		13 (30,3)	0			
АК, абс. (%)	+	47 (68,1)	41 (87,2)	1 (50,0)	2 (50,0)	p ₁ = 0,011; ОШ 11,75; 95% ДИ 1,84–75,15	p ₂ = 0,27 Нд
	-		6 (12,8)	1 (50,0)			
НДА, абс. (%)	+	37 (53,6)	33 (89,2)	2 (66,7)	3 (75,0)	p ₁ = 0,041; ОШ 6,17; 95% ДИ 1,15–33,11	p ₂ = 0,34 Нд
	-		4 (10,8)	1 (33,3)			
НДА + НПВП, абс. (%)	+	19 (27,5)	13 (68,4)	0	1 (25,0)	p ₁ = 0,05; ОШ 9,5; 95% ДИ 0,91–98,81	p ₂ = 0,35 Нд
	-		6 (31,6)	1 (100,0)			
Пациенты, не принимавшие в течение шести и более месяцев до включения в исследование ГКС, АК, НДА, НПВП + аспирин, абс. (%) (группа сравнения, n = 12)							
-	+	8 (66,7)	5 (62,5)	2 (50,0)	4 (33,3)	-	-
	-		3 (37,5)	2 (50,0)			

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, Нд – недостоверно. Процент пациентов с измененной или неизменной СОЖ рассчитывался из числа всех пациентов, получавших и не получавших лечения. Процент позитивности по *H. pylori* определяли из числа пациентов, получавших соответствующий препарат, с измененной или неизменной СОЖ соответственно. p₁ – сравнение между группой пациентов с измененной и неизменной СОЖ, принимавших соответствующий препарат, и группой пациентов, не получавших лечения. p₂ – сравнение пациентов, принимавших соответствующий препарат, с измененной и неизменной СОЖ в зависимости от наличия или отсутствия *H. pylori*.

с прицельной биопсией слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка.

Позитивность *H. pylori* в биоптате СОЖ оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Выделение и детекцию ДНК *H. pylori* из биоптата СОЖ проводили на основании методики и инструкции к ПЦР-тест-системам ДиаГен-*Helicobacter*[®] (ЗАО «Лаборатория гено-инженерных систем ЛАГИС», Россия). Для определения ДНК *H. pylori* использовали праймеры генов *UreC* и *CagA* (ДиаГен-*Helicobacter*[®]).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием непараметрических методов статистической программы VassarStats: Website for Statistical Computation, «Статистика» и «Эпидинфо». При сравнении количественных значений использован метод Манна – Уитни. Показатели считались статистически значимыми при p < 0,05. Качественные показатели в двух несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности 2 × 2 с помощью теста χ². При количестве наблюдений менее пяти применяли точный критерий Фишера.

Результаты

Эндоскопические изменения СОЖ в зависимости от выявления *H. pylori* и терапии ГКС, НДА, НПВП, АК

На момент включения в исследование 73 (85,9%) из 85 пациентов в зависимости от показаний принимали разные лекарственные средства: ГКС, НДА, НПВП, АК. У 69 (94,5%) из 73 пациентов, получавших ГКС, НПВП, НДА и АК, были обнаружены изменения в СОЖ. Только у четырех (5,5%) из 73 пациентов СОЖ была неизменной. 12 (14,1%) из 85 пациентов за шесть и более месяцев до включения в исследование не принимали ГКС, НПВП, НДА, АК. Изменения СОЖ выявлены у восьми (66,7%) из 12 пациентов, у четырех (33,3%) СОЖ была неизменной. Пациенты, не принимавшие ГКС, НПВП, НДА, АК в течение шести и более месяцев до включения в исследование, составили группу сравнения (контроля).

Повреждения СОЖ в группе пациентов, принимавших ГКС, НПВП, НДА, АК, регистрировались достоверно чаще (69 (94,5%) из 73), чем в группе сравнения (восемь (66,7%) из 12) (p = 0,012; отношение шансов

(ОШ) 0,12; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,02–0,56; относительный риск (ОР) 0,71; 95% ДИ 0,47–1,06) (табл. 2).

Изменения СОЖ достоверно чаще отмечались при сравнении пациентов из группы контроля (восемь из 12) с пациентами, принимавшими конкретный препарат: ГКС (43 из 44) (p₁ = 0,0059), АК (47 из 49) (p₁ = 0,011), НДА (37 из 40) (p₁ = 0,041), НДА + НПВП (19 из 20) (p₁ = 0,05) (табл. 2).

В группе сравнения частота выявления *H. pylori* у пациентов с измененной СОЖ составила 62,5% (у пяти из восьми). У пациентов с неизменной СОЖ позитивность по *H. pylori* зарегистрирована в 50,0% случаев (в двух из четырех) (p > 0,05). При межгрупповом сравнении количества пациентов с измененной и неизменной СОЖ по наличию или отсутствию *H. pylori* у тех, кто принимал определенный препарат, достоверно значимые отличия отсутствовали (p₂, табл. 2). Не выявлены достоверно значимые отличия по наличию или отсутствию *H. pylori* и при межгрупповом (группа конкретного препарата и группа сравнения) сопоставлении количества пациентов с измененной СОЖ.

У пациентов с повреждением СОЖ, принимавших НДА и АК (НМГ и варфарин), зафиксирована высокая частота обнаружения *H. pylori* – 89,2 и 87,2% случаев соответственно. На фоне применения ГКС и НПВП + НДА изменения в СОЖ сопровождалось выявлением *H. pylori* в 69,8 и 68,4% случаев соответственно. У пациентов с измененной СОЖ, принимавших НДА (33 пациента с *H. pylori*+ и четыре с *H. pylori*-; p = 0,031; ОШ 3,58; 95% ДИ 1,05–12,17) и АК (41 пациент с *H. pylori*+ и шесть с *H. pylori*-; p = 0,038; ОШ 2,96; 95% ДИ 1,01–8,68), *H. pylori* выявляли достоверно чаще, чем у пациентов, получавших ГКС (30 пациентов с *H. pylori*+ и 13 с *H. pylori*-). На момент исследования ни одному из этих пациентов антихеликобактерная терапия не проводилась. Прослеживалась тенденция (p = 0,06) к увеличению числа пациентов с изменениями в СОЖ и *H. pylori*+ в группе НДА (33 из 37) относительно группы НДА + НПВП (13 из 19), пациенты которой были также положительны в отношении *H. pylori*.

Таблица 3. Изменения СОЖ, по данным ЭГДС, в группах пациентов в зависимости от приема ГКС и частоты выявления *H. pylori*

Изменения СОЖ	<i>H. pylori</i>	Терапия ГКС (n = 44)		Без терапии ГКС (n = 21)		Группа сравнения (n = 12)		p; ОШ; 95% ДИ			
		+	-	+	-	+	-	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
Антральный гастрит, абс. (%)	+	31 (85,9)	39 (88,6)	10 (71,4)	14 (66,7)	3 (60,0)	5 (41,7)	p ₁ =0,0017; ОШ 10,92; 95% ДИ 2,49–47,87	p ₂ =0,32 Нд	p ₃ =0,039; ОШ 3,9; 95% ДИ 1,06–14,31	p ₄ =0,39 Нд
	-	8 (14,1)		4 (28,6)		2 (40,0)					
Пангастрит, абс. (%)	+	4 (100,0)	4 (9,1)	2 (100,0)	2 (9,5)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ =0,38 Нд	p ₂ =1 Нд	p ₃ =0,64 Нд	p ₄ =1 Нд
	-	0		0		0					
Эрозии СОЖ, абс. (%)	+	9 (75,0)	12 (27,3)	3 (75,0)	4 (19,1)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ =0,37 Нд	p ₂ =0,60 Нд	p ₃ =0,27 Нд	p ₄ =0,73 Нд
	-	3 (25,0)		1 (25,0)		0					
Геморрагии СОЖ, абс. (%)	+	3 (100,0)	3 (6,8)	1 (50,0)	2 (9,5)	1 (100,0)	1 (8,3)	p ₁ =0,63 Нд	p ₂ =1 Нд	p ₃ =0,52 Нд	p ₄ =0,40 Нд
	-	0		1 (50,0)		0					
Неизменная СОЖ, абс. (%)	+	1 (100,0)	1 (2,3)	2 (40,0)	5 (23,8)	2 (50,0)	4 (33,3)	p ₁ =0,006; ОШ 21,5; 95% ДИ 2,12–218,27	p ₂ =0,6 Нд	p ₃ =0,011; ОШ 0,07; 95% ДИ 0,008–0,69	p ₄ =0,5 Нд
	-	0		3 (60,0)		2 (50,0)					

Примечание. Процент пациентов с соответствующими изменениями СОЖ в группах ГКС, без ГКС и группе сравнения рассчитывался из общего числа пациентов в соответствующей группе. Процент позитивности по *H. pylori* исчисляли из числа пациентов с соответствующими изменениями в СОЖ в группах ГКС, без ГКС и группе сравнения.

p₁ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой сравнения и группой ГКС.

p₂ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой сравнения и группой ГКС.

p₃ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой ГКС и группой без ГКС.

p₄ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой ГКС и группой без ГКС.

В таблице 3 представлена информация о характере изменений СОЖ, по данным ЭГДС, в группе пациентов с СКВ (n = 65), получавших ГКС, группе пациентов, не принимавших ГКС, и группе сравнения, а также о взаимосвязи изменений с наличием или отсутствием *H. pylori*. ГКС принимали 44 (73,3%) из 65 пациентов с СКВ и СКВ + АФС.

На фоне приема ГКС только у одного из 44 пациентов СОЖ была неизменной. Изменения в СОЖ у пациентов, принимавших ГКС (у 43 из 44), встречались достоверно чаще, чем в группе пациентов, не принимавших ГКС (у 16 из 21; p = 0,011; ОШ 13,44; 95% ДИ 1,46–124,03), и группе сравнения (у восьми из 12; p = 0,006; ОШ 21,5; 95% ДИ 2,12–218,27). Отсутствовали достоверные различия в отношении изменений в СОЖ между группой пациентов, не принимавших ГКС, и группой сравнения.

Не получено достоверных отличий по частоте выявления *H. pylori* в группе сравнения и группе ГКС (табл. 2). Кроме того, не выявлено достоверных отличий у пациентов с соответствующими изменениями в СОЖ в зависимости от статуса (позитивный или негативный) *H. pylori* между группой ГКС, группой без

ГКС (p₂) и группой сравнения (p₄) (табл. 3).

Частота изменения СОЖ ассоциировалась с приемом ГКС. На фоне их применения отмечалось достоверное увеличение числа пациентов с антральным гастритом (у 39 из 44) относительно группы сравнения (у пяти из 12) (p₁ = 0,0017) и группы пациентов, не принимавших ГКС (у 14 из 21) (p₂ = 0,039).

Пангастрит выявляли примерно с одинаковой частотой в группе ГКС (9,1% случаев) и группе без ГКС (9,5% случаев). При этом в группе сравнения пангастрит зарегистрирован у 16,7% пациентов.

Частота выявления эрозий в СОЖ у тех, кто принимал ГКС (27,3%), была выше, чем у пациентов, не получавших их (19,1%), и в группе сравнения (16,7%). Эрозии СОЖ в группе ГКС и группе без ГКС сопровождалась инфицированием *H. pylori* в 75% случаев. В группе сравнения два пациента с эрозиями СОЖ были позитивны по *H. pylori*. Эрозии СОЖ выявлены у 12 пациентов, принимавших ГКС, неизменная СОЖ – у одного больного. Частота выявления эрозий достоверно превысила таковую в группе сравнения (p = 0,017; ОШ 24,0; 95% ДИ 1,69–341,01) и группе

без ГКС (p = 0,023; ОШ 15,0; 95% ДИ 1,32–169,88): эрозии зарегистрированы у двух и четырех пациентов, неизменная СОЖ – у четырех и пяти пациентов соответственно. Геморрагии СОЖ выявлены у трех (6,8%) пациентов из группы ГКС (все трое с *H. pylori*+) и одного (8,3%) пациента с *H. pylori*- из группы сравнения. В группе пациентов, не принимавших ГКС, геморрагии СОЖ зарегистрированы у двух (9,5%) пациентов (один из них с *H. pylori*+) . Согласно стандартам профилактики и лечения тромбозов, у пациентов с АФС патогенетически обоснованным является назначение антикоагулянтной терапии. В таблице 4 представлена информация о характере изменений в СОЖ, по данным ЭГДС, в группе АК, группе без АК и группе сравнения, а также их взаимосвязи с наличием или отсутствием *H. pylori*.

В момент включения в исследование АК принимали 49 (57,6%) из 85 пациентов – 46 пациентов с АФС (20 с ПАФС и 26 с СКВ + АФС) и трое с СКВ. 36 пациентов с СКВ не получали антикоагулянтной терапии.

На фоне приема АК только у двух из 49 пациентов СОЖ была неизменной. Изменения в СОЖ у пациентов, получавших АК (у 47 из 49), встре-



Таблица 4. Изменения СОЖ, по данным ЭГДС, в зависимости от приема антикоагулянтов и частоты выявления *H. pylori*

Изменения СОЖ	<i>H. pylori</i>	Терапия АК (n = 49)		Без терапии АК (n = 36)		Группа сравнения (n = 12)		p; ОШ; 95%ДИ			
		+	-	+	-	+	-	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
Антральный гастрит, абс. (%)	+	40 (88,9)	45 (91,8)	16 (72,7)	22 (61,1)	3 (60,0)	5 (41,7)	p ₁ = 0,0004; ОШ 15,75; 95% ДИ 3,39–73,26	p ₂ = 0,14 Нд	p ₃ = 0,00076; ОШ 7,16; 95% ДИ 2,11–24,31	p ₄ = 0,09 Нд
	-	5 (11,1)		6 (27,3)		2 (40,0)					
Пангастрит, абс. (%)	+	2 (100,0)	2 (4,1)	5 (100,0)	5 (13,9)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ = 0,17 Нд	p ₂ = 1 Нд	p ₃ = 0,11 Нд	p ₄ = 1 Нд
	-	0		0		0					
Эрозии СОЖ, абс. (%)	+	10 (90,9)	11 (22,4)	8 (80,0)	10 (27,8)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ = 0,50 Нд	p ₂ = 0,85 Нд	p ₃ = 0,38 Нд	p ₄ = 0,46 Нд
	-	1 (9,1)		2 (20,0)		0					
Геморрагии СОЖ, абс. (%)	+	4 (100,0)	4 (8,2)	2 (66,7)	3 (8,3)	1 (100,0)	1 (8,3)	p ₁ = 0,68 Нд	p ₂ = 1 Нд	p ₃ = 0,64 Нд	p ₄ = 0,43 Нд
	-	0		1 (33,3)		0					
Неизменная СОЖ, абс. (%)	+	2 (100,0)	2 (4,1)	4 (66,7)	6 (16,7)	2 (50,0)	4 (33,3)	p ₁ = 0,011; ОШ 11,75; 95% ДИ 1,84–75,15	p ₂ = 0,4 Нд	p ₃ = 0,057 Нд	p ₄ = 0,54 Нд
	-	0		2 (33,3)		2 (50,0)					

Примечание. Процент пациентов с соответствующими изменениями СОЖ в группе антикоагулянтов, группе без антикоагулянтов и группе сравнения высчитывался из общего числа пациентов в соответствующей группе. Процент позитивности по *H. pylori* высчитывался из числа пациентов с соответствующими изменениями в СОЖ в указанных группах.

p₁ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой сравнения и группой АК.

p₂ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой сравнения и группой АК.

p₃ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой АК и группой без АК.

p₄ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой АК и группой без АК.

чались достоверно чаще, чем в группе сравнения – у четырех из 12 (p₁ = 0,011). Отсутствовали достоверные различия по частоте выявления изменений в СОЖ в группе пациентов, не получавших АК, и группе сравнения, а также между группами пациентов, принимавших и не принимавших АК. В группе АК *H. pylori* в СОЖ выявлен у 42 (85,7%) из 49 пациентов, что достоверно чаще, чем в группе сравнения – у семи из 12 пациентов (p = 0,047; ОШ 4,29; 95% ДИ 1,06–17,36) и группе без АК – у 20 (55,6%) из 36 (p = 0,002; ОШ 4,8; 95% ДИ 1,70–13,52). Отсутствовали отличия по частоте выявления *H. pylori* в СОЖ в группе сравнения (у семи из 12) и группе без АК (у 20 из 36). Не установлено достоверных отличий в зависимости от статуса (позитивный или негативный) *H. pylori* между группами пациентов, получавших и не получавших АК, и пациентами группы сравнения с соответствующими изменениями СОЖ (p₂ и p₄) (табл. 4). На фоне приема АК отмечалось достоверное увеличение числа пациентов с антральным гастритом (45 из 49) относительно группы сравнения (пять из 12) (p₁ = 0,0004) и группы пациентов, не принимавших АК (22 из 36) (p₃ = 0,00076).

Частота других изменений СОЖ в группах с антикоагулянтной терапией и без нее, а также в группе сравнения была статистически незначи-

ма. В то же время изменения СОЖ во всех группах регистрировались на фоне высокого процента инфицирования *H. pylori*.

Пангастрит отмечался в группе АК в 4,1% случаев, в то время как в группе без АК и группе сравнения – в 13,9 и 16,7% случаев соответственно.

Эрозии СОЖ в группе АК и группе без АК (22,5 и 27,8% случаев соответственно) фиксировались чаще, чем в группе сравнения (16,7%). В группе АК эрозии СОЖ выявлены у 11 пациентов, неизменная СОЖ – у двух пациентов, в группе сравнения – у двух и четырех пациентов соответственно (p = 0,046; ОШ 11,0; 95% ДИ 1,14–106,43).

Частота выявления геморрагий в СОЖ у пациентов, принимавших АК (8,2%), была сопоставима с таковой в группе сравнения (8,3%) и группе без АК (8,3%).

Отсутствовали достоверные различия по изменениям в СОЖ между пациентами, не принимавшими АК, и пациентами группы сравнения.

Лечение пациентов с СКВ и АФС нередко требует назначения НДА и НПВП. 60 (70,6%) из 85 обследованных пациентов принимали НДА и НПВП+НДА. НДА получали 46 пациентов с диагнозом АФС и 14 – с СКВ без АФС. 40 из 60 пациентов принимали только НДА

без НПВП. 25 из 85 пациентов на момент обследования не получали НДА, НДА+НПВП. У этих пациентов, равно как и у пациентов группы сравнения, оценивали влияние НДА на состояние СОЖ.

В таблице 5 представлена информация о характере изменений в СОЖ, по данным ЭГДС, в группе НДА (n = 40), группе без НДА+НПВП (n = 25) и группе сравнения (n = 12), а также их взаимосвязи с наличием или отсутствием *H. pylori*.

В группе НДА неизменная СОЖ имела место у пяти (12,5%) из 40 пациентов, что чаще, чем при использовании ГКС (2,3%), АК (4,1%) и НДА+НПВП (5,0%). *H. pylori* выявлен у четырех из пяти пациентов, получавших аспирин и имевших неизменную СОЖ.

Изменения в СОЖ у пациентов, принимавших НДА (у 37 из 40), встречались достоверно чаще, чем у пациентов группы сравнения – у восьми из 12 (p = 0,041; ОШ = 6,17; 95% ДИ 1,15–33,11). Отсутствовали достоверные различия по частоте выявления изменений СОЖ в группе без НДА+НПВП и группе сравнения, а также между группой НДА и группой без НДА+НПВП.

Колонизация *H. pylori* в СОЖ выявлена у 35 из 40 пациентов, получавших НДА, семи из 12 пациентов группы сравнения (p = 0,038; ОШ 5,0; 95%

Таблица 5. Изменения СОЖ, по данным ЭГДС, в зависимости от приема НДА и частоты выявления *H. pylori*

Изменения СОЖ у всех пациентов	<i>H. pylori</i>	Терапия НДА (n=40)		Без терапии НПВП+НДА (n=25)		Группа сравнения (n=12)		p; ОШ; 95%ДИ			
		+	-	+	-	+	-	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
Антральный гастрит, абс. (%)	+	27 (84,4)	32 (80,0)	14 (70,0)	20 (80,0)	3 (60,0)	5 (41,7)	p ₁ =0,016; ОШ 5,6; 95% ДИ 1,40–22,36	p ₂ =0,23 НД	p ₃ =0,63 НД	p ₄ =0,19 НД
	-	5 (15,6)		6 (30,0)		2 (40,0)					
Пангастрит, абс. (%)	+	0	0	5 (100,0)	5 (20,0)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ =0,05; ОШ 0; 95% ДИ 0	p ₂ =1 НД	p ₃ =0,006; ОШ 0; 95% ДИ 0	p ₄ =1 НД
	-	0		0		0					
Эрозии СОЖ, абс. (%)	+	10 (90,9)	11 (27,5)	3 (60,0)	5 (20,0)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ =0,36 НД	p ₂ =0,85 НД	p ₃ =0,35 НД	p ₄ =0,21 НД
	-	1 (9,1)		2 (40,0)		0					
Геморрагии СОЖ, абс. (%)	+	3 (75,0)	4 (10,0)	2 (100,0)	2 (8,0)	1 (100,0)	1 (8,3)	p ₁ =0,68 НД	p ₂ =0,80 НД	p ₃ =0,58 НД	p ₄ =0,67 НД
	-	1 (25,0)		0		0					
Неизменная СОЖ, абс. (%)	+	4 (80,0)	5 (12,5)	1 (50,0)	2 (8,0)	2 (50,0)	4 (33,3)	p ₁ =0,11 НД	p ₂ =0,40 НД	p ₃ =0,45 НД	p ₄ =0,52 НД
	-	1 (20,0)		1 (50,0)		2 (50,0)					

Примечание. Процент пациентов с соответствующими изменениями СОЖ в группе НДА, группе без НПВП + НДА и группе сравнения рассчитывали из общего числа пациентов в соответствующей группе. Процент позитивности по *H. pylori* определяли из числа пациентов с соответствующими изменениями в СОЖ в группе НДА, группе без НПВП + НДА и группе сравнения.

p₁ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой сравнения и группой НДА.

p₂ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой сравнения и группой НДА.

p₃ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой НДА и группой без НПВП + НДА.

p₄ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой НА и группой без НПВП + НДА.

ДИ 1,14–22,00) и 16 из 25 пациентов группы без НПВП + НДА (p=0,028; ОШ 3,94; 95% ДИ 1,14–13,65). Отсутствовали отличия по частоте выявления *H. pylori* в СОЖ у пациентов группы сравнения (семь из 12) и пациентов группы без НПВП + НДА (16 из 25). Не установлено и достоверных отличий по определению *H. pylori* при различных изменениях в СОЖ между группой НДА, группой без НДА + НПВП и группой сравнения (p₂ и p₄) (табл. 5).

При использовании НДА наблюдалось достоверное увеличение числа пациентов с антральным гастритом (32 из 40) относительно группы сравнения (пять из 12) (p₁=0,016). Отсутствовали достоверные различия по частоте выявления антрального гастрита у пациентов, принимавших НДА, и пациентов, не получавших НДА + НПВП (табл. 5). В группе без НДА + НПВП антральный гастрит зарегистрирован у 20 из 25 пациентов, в группе сравнения – у пяти из 12 пациентов (p=0,026; ОШ 5,6; 95% ДИ 1,24–25,33).

Пангастрит не ассоциировался с приемом НДА. Не зафиксировано ни одного случая пангастрита на фоне применения НДА без НПВП. Частота выявления пангастрита достоверно

отличалась от таковой в группе сравнения – два случая из 12 (p₁=0,05) и группе без НДА + НПВП – пять случаев из 25 (p₃=0,006). Частота других изменений СОЖ в группе НДА и группе без НДА + НПВП, а также в группе сравнения была статистически незначима (табл. 5).

НПВП нерегулярно принимали 20 (33,3%) из 60 пациентов, получавших НДА. Из них десять (25,6%) пациентов были с СКВ без сопутствующего АФС, девять (34,6%) – с СКВ в сочетании с АФС и один (5,0%) – с ПАФС. 19 (95,0%) из 20 пациентов с ПАФС на момент обследования не получали НПВП. У этих пациентов оценивали влияние НПВП на изменения СОЖ. В таблице 6 представлена информация о характере изменений в СОЖ, по данным ЭГДС, в группе НПВП + НДА (n=20), группе без НДА + НПВП (n=25) и группе сравнения (n=12), а также их взаимосвязи с наличием или отсутствием *H. pylori*.

В группе пациентов, принимавших НПВП + НДА, неизменная СОЖ выявлена лишь в одном случае из 20. У пациента, получавшего НПВП + НДА и имевшего неизменную СОЖ, *H. pylori* не обнаружен.

Изменения в СОЖ у пациентов, принимавших НПВП + НДА (19 из 20), встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения – восемь из 12 (p=0,05; ОШ 9,5; 95% ДИ 0,91–98,81) и группе без НДА + НПВП – 16 (64,0%) из 25 (p=0,014; ОШ=10,69; 95% ДИ 1,22–93,64). Отсутствовали достоверные различия по частоте выявления изменений в СОЖ в группе пациентов, не принимавших НПВП + НДА, и группе сравнения. В группе НПВП + НДА *H. pylori* в СОЖ выявлен у 13 (65,0%) из 20 пациентов. Частота выявления инфекции достоверно не отличалась от таковой в группе сравнения и группе без НДА + НПВП. Не установлено достоверных отличий по выявлению *H. pylori* при различных изменениях в СОЖ между группой НПВП + НДА, группой без НПВП + НДА и группой сравнения (p₂ и p₄) (табл. 6).

Антральный гастрит в группе НПВП + НДА отмечался достоверно чаще, чем в группе сравнения, – 16 из 20 и пять из 12 соответственно (p₁=0,034; ОШ=5,6; 95% ДИ 1,15–27,37). Отсутствовали достоверные различия по частоте выявления антрального гастрита

Таблица 6. Изменения СОЖ, по данным ЭГДС, в зависимости от приема НПВП + НДА и частоты выявления *H. pylori*

Изменения СОЖ у всех пациентов	<i>H. pylori</i>	НПВП + НДА (n = 20)		Без НПВП + НДА (n = 25)		Группа сравнения (n = 12)		p; ОШ; 95%ДИ			
		+	-	+	-	+	-	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
Антральный гастрит, абс. (%)	+	11 (68,8)	16 (80,0)	14 (70,0)	20 (80,0)	3 (60,0)	5 (41,7)	p ₁ = 0,034; ОШ 5,6; 95% ДИ 1,15–27,37	p ₂ = 0,56 Нд	p ₃ = 0,6 Нд	p ₄ = 0,61 Нд
	-	5 (31,2)		6 (30,0)		2 (40,0)					
Пангастрит, абс. (%)	+	2 (100,0)	2 (10,0)	5 (100,0)	5 (20,0)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ = 0,48 Нд	p ₂ = 1 Нд	p ₃ = 0,31 Нд	p ₄ = 1 Нд
	-	0		0		0					
Эрозии СОЖ, абс. (%)	+	4 (80,0)	5 (25,0)	3 (60,0)	5 (20,0)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ = 0,47 Нд	p ₂ = 0,71 Нд	p ₃ = 0,48 Нд	p ₄ = 0,50 Нд
	-	1 (20,0)		2 (40,0)		0					
Геморрагии СОЖ, абс. (%)	+	0	1 (5,0)	2 (100,0)	2 (8,0)	1 (100,0)	1 (8,3)	p ₁ = 0,62 Нд	p ₂ = 0,5 Нд	p ₃ = 0,58 Нд	p ₄ = 0,33 Нд
	-	1 (100,0)		0		0					
Неизменная СОЖ, абс. (%)	+	0	1 (5,0)	1 (50,0)	2 (8,0)	2 (50,0)	4 (33,3)	p ₁ = 0,05; ОШ 9,5; 95% ДИ 0,91–98,81	p ₂ = 0,60 Нд	p ₃ = 0,58 Нд	p ₄ = 0,67 Нд
	-	1 (100,0)		1 (50,0)		2 (50,0)					

Примечание. Процент пациентов с соответствующими изменениями СОЖ в группе НПВП + НДА, группе без НПВП + НДА и группе сравнения рассчитывали из общего числа пациентов в соответствующей группе. Процент позитивности по *H. pylori* определяли из числа пациентов с соответствующими изменениями в СОЖ в группе НПВП + НДА, группе без НПВП + НДА и группе сравнения.

p₁ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой сравнения и группой НПВП + НДА.

p₂ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой сравнения и группой НПВП + НДА.

p₃ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой НПВП + НДА и группой без НПВП + НДА.

p₄ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой НПВП + НДА и группой без НПВП + НДА.

в группе НПВП + НДА и группе без НПВП + НДА (табл. 6).

Частота выявления пангастрита, эрозий и геморрагий в СОЖ в группе НПВП + НДА и группе без НПВП + НДА, а также в группе сравнения была статистически незначима (p₁ и p₃) (табл. 6). Отсутствовали достоверные различия по частоте выявления пангастрита, эрозий и геморрагий в СОЖ между пациентами, не принимавшими НПВП + НДА, и пациентами группы сравнения.

Обсуждение

Изменения СОЖ могут быть следствием не только активности основного заболевания, воздействия инфекционных агентов, но и проводимой лекарственной терапии. Наряду с наличием *H. pylori* одной из возможных причин развития изменений в СОЖ при СКВ и АФС может быть применение лекарственных средств. Пациентам с СКВ и АФС по жизненным показаниям назначают ГКС, АК, НДА, НПВП, антитромбоцитарные препараты. Как правило, при СКВ и АФС эти препараты принимают длительно, иногда пожизненно, что может способствовать повреждению СОЖ. Считается, что терапия ГКС, АК, НДА, НПВП негативно отражается на состоянии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Несмотря на актуальность данного вопроса, исследования о влиянии ука-

занных препаратов на СОЖ у пациентов с СКВ и АФС сводятся к описанию отдельных случаев [12, 18].

ГКС широко используются в клинической практике для лечения системных аутоиммунных заболеваний. Между тем наличие ряда побочных эффектов, зависящих от времени приема и дозы ГКС, ограничивает их клиническую значимость [19–21]. Побочные эффекты приобретают особую актуальность, когда речь идет о хронических заболеваниях, требующих длительной гормональной терапии [22, 23]. Пациенты с СКВ обычно получают высокие дозы ГКС не только перорально, но и в виде пульс-терапии (1000 мг/сут – дватри дня) для подавления активности заболевания. Доза ГКС может более чем в 100 раз превышать их физиологическую концентрацию в крови [23–25]. Фактором риска образования стероид-индуцированных язв желудка является прием высоких доз преднизолона в течение 30 и более дней, а также указание на язвенную болезнь в анамнезе на фоне приема ГКС [18, 23, 26–28].

Согласно нашим данным, терапия ГКС, назначаемая пациентам с СКВ, приводит к достоверному увеличению числа случаев эндоскопически выявленных изменений в СОЖ. При этом, чем дольше пациенты не принимают ГКС, тем меньше частота выявления антрального гастрита (88,6 > 66,7 > 41,7%)

и эрозий (27,3 > 19,1 > 16,7%) в СОЖ на фоне СКВ (табл. 3). Напротив, частота обнаружения пангастрита и геморрагий не зависит от сроков отмены ГКС. Мы не анализировали изменения СОЖ у обследованных пациентов в зависимости от дозы ГКС, но все они принимали эти препараты более года (5,6–7,2 года).

Такие проявления СКВ, как поражение опорно-двигательного аппарата и серозиты, нередко требуют назначения НПВП. Обычно применяются напроксен, салицилаты, сулиндак и ибупрофен [29]. Для купирования болевого синдрома, снятия воспаления и в качестве антиагрегантной терапии при АФС используют НДА [30, 31]. При оценке эффективности и безопасности НПВП у пациентов с СКВ большинство исследователей указывают на осторожное применение НПВП и НДА при этом заболевании [6, 10, 29]. НПВП в дозах, эффективно контролирующих воспаление, несут в себе риск серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как кровотечение, язва, перфорация [6]. Подобные осложнения являются основной причиной госпитализации пациентов, принимающих НПВП.

В большинстве случаев при описании поврежденных СОЖ у пациентов с СКВ выявленные изменения (гастрит и/или язвенная болезнь) связывают с приемом противовоспалительных препара-



тов, прежде всего НПВП [6, 10, 29, 32]. Миф о том, что среди НПВП имеются более безопасные, не подтвержден [29]. Безопасных НПВП не существует, все НПВП дозозависимы в отношении повреждающего действия на СОЖ [33, 34]. Кроме того, мнение о том, что при длительном применении НПВП возможна адаптация к ним СОЖ, опровергнуто [33].

Ежедневный прием НДА (75–325 мг) обычно назначается в целях профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. В настоящее время число пациентов, принимающих НДА для профилактики сосудистых осложнений, растет. Частота повреждения СОЖ, по данным японских проспективных и ретроспективных исследований, на фоне длительного приема НДА колеблется от 48 до 62% [35]. К факторам риска повреждения СОЖ при терапии НДА относятся возраст, сопутствующий прием препаратов, таких как АК, НПВП, ГКС, антитромбоцитарные средства.

Мы не проводили многофакторный анализ из-за незначительного числа пациентов в группах. Тем не менее, согласно полученным данным, повреждение СОЖ у пациентов с СКВ и АФС чаще отмечается на фоне сочетанной терапии ГКС, НДА, НПВП, АК. Между тем одновременное применение лекарственных препаратов (ГКС, НДА, НПВП, АК) не исключает повреждающего действия на СОЖ собственно заболевания.

Проведен комплексный анализ влияния *H. pylori* и препаратов патогенетической терапии на изменения СОЖ у пациентов с СКВ и АФС. На фоне приема ГКС, АК, НДА и НПВП отмечалась высокая частота поврежденных СОЖ – 90,6% случаев.

При сравнении групп пациентов с измененной и неизменной СОЖ установлено, что повреждения СОЖ достоверно чаще имели место при использовании ГКС, АК, НДА, НДА + НПВП. Результаты нашего исследования согласуются с данными M.R. Griffin и W.E. Smalley [33]. Авторы показали, что комбинация НПВП, НДА + НПВП, ГКС, АК в любом сочетании является дополнительным фактором риска повреждения СОЖ. При этом выявленные у обследованных нами пациентов повреждения

СОЖ – антральный гастрит, пангастрит, эрозии и геморрагии не ассоциировались с наличием *H. pylori*. Данные эндоскопии и ПЦР позволяют говорить об отсутствии значимой роли *H. pylori* в повреждении СОЖ при СКВ и АФС, что согласуется с данными литературы [4, 36, 37]. Можно говорить о колонизации *H. pylori* в СОЖ пациентов с СКВ и АФС. *H. pylori* способен вести себя как комменсал или симбионт в зависимости от обстоятельств [38–40]. Высказывалось предположение о благотворном влиянии *H. pylori* на человека [41]. Эта идея вызвала значительную полемику среди исследователей. Информация о потенциальной пользе *H. pylori* для здоровья представлена и проанализирована в обзоре T.L. Cover и M.J. Blaser [40]. Имеются сведения о защитной роли *H. pylori* в отношении развития СКВ [42]. H. Amal и соавт. предположили, что *H. pylori* играет определенную роль в иммунорегуляторных событиях [38]. При анализе группы пациентов, не получавших лечения, и группы больных, принимавших ГКС, АК, НДА, НДА + НПВП, отмечалось достоверно более частое выявление *H. pylori* в СОЖ пациентов, принимавших НДА и АК. Кроме того, у пациентов с измененной СОЖ, применявших НДА и АК, *H. pylori* выявляли достоверно чаще, чем у пациентов, получавших ГКС. При этом частота выявления *H. pylori* при использовании ГКС, НДА + НПВП, АК и НДА была сопоставима с таковой в общей популяции – 69,8, 68,4, 87,2 и 89,2% соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что прием ГКС и НПВП сопровождается более низкой выявляемостью *H. pylori* в СОЖ пациентов с СКВ и АФС. Учитывая отсутствие антихеликобактерной терапии на момент обследования у этих пациентов, можно сделать вывод, что АК и НДА скорее всего не влияют на частоту обнаружения *H. pylori* в СОЖ и являются факторами, способствующими сохранению *H. pylori* в СОЖ у пациентов с СКВ и АФС. При этом одновременное применение НДА и НПВП приводит к снижению частоты выявления *H. pylori* в СОЖ у пациентов с СКВ и АФС, что не исключает воздействие на него НПВП. Вероятно, ГКС и НПВП одинаково влияют на *H. pylori*.

При анализе изменений СОЖ в зависимости от приема конкретного препарата установлено, что развитие антрального гастрита у пациентов с СКВ и АФС достоверно ассоциировано с использованием ГКС, АК, НДА и НПВП. Соответственно применение ГКС, АК и НПВП сопровождается достоверным уменьшением числа пациентов с неизменной СОЖ. И лишь прием НДА не приводит к значимому уменьшению числа пациентов с неизменной СОЖ. Учитывая, что у пациентов с неизменной СОЖ и антральным гастритом на фоне применения препаратов *H. pylori* присутствует примерно в одинаковом соотношении, можно говорить об отсутствии значимой роли *H. pylori* в повреждении СОЖ при СКВ и АФС. Подтверждение тому – данные литературы. Так, J. Luo и соавт. отмечают, что НПВП/аспирин, а не инфицирование *H. pylori* увеличивает повреждение СОЖ у пациентов, получающих метилпреднизолон в виде пульс-терапии [42].

Пангастрит развивается у пациентов с СКВ и АФС на фоне применения ГКС, АК, НПВП + НДА и достоверно не ассоциируется с использованием НДА. Эрозии и геморрагии чаще отмечаются у пациентов с АФС и скорее всего имеют сложный генез, связанный одновременно с сосудистой патологией, наличием инфекционных агентов и лекарственной терапией.

Заключение

Согласно результатам исследования, у пациентов с СКВ и АФС лекарственная терапия ГКС, НДА, НПВП и АК ассоциирована с развитием повреждений СОЖ. Антральный гастрит у пациентов, принимавших указанные препараты, выявляли достоверно чаще, чем у пациентов, которые в течение шести и более месяцев до включения в исследование не получали лекарственной терапии (группа сравнения). Достоверно значимые различия по частоте выявления *H. pylori* зависят от применяемых препаратов. На фоне применения АК и НДА инфекция *H. pylori* фиксировалась чаще, чем при использовании ГКС и НПВП.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что изменения СОЖ при СКВ и АФС имеют сложный многофакторный механизм и требуют дальнейшего изучения. ●



Литература

1. Niv Y, Banić M. Gastric barrier function and toxic damage // *Dig. Dis.* 2014. Vol. 32. № 3. P. 235–242.
2. Witt M., Zecher D., Anders H.J. Gastrointestinal manifestations associated with systemic lupus erythematosus // *Eur. J. Med. Res.* 2006. Vol. 11. № 6. P. 253–260.
3. Li Z., Xu D., Wang Z. *et al.* Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2017. Vol. 26. № 11. P. 1127–1138.
4. Nakao S., Akimoto K., Inamori M. Antiphospholipid syndrome manifested by gastrointestinal bleeding: can we overlook endoscopically revealed small lesions? // *Digestion.* 2008. Vol. 77. № 3–4. P. 139–140.
5. Horizon A.A., Wallace D.J. Risk: benefit ratio of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus // *Expert Opin. Drug Saf.* 2004. Vol. 3. № 4. P. 273–278.
6. Butler E., Møller M.H., Cooketal O. *et al.* Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding in critically ill adults: protocol for a systematic review // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2018. Vol. 62. № 9. P. 1321–1326.
7. Iwamoto J., Saito Y., Honda A., Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy // *World J. Gastr.* 2013. Vol. 19. № 11. P. 1673–1682.
8. Дорошкевич И.А., Раденска-Лоповок С.Г., Новикова А.В., Решетняк Т.М. Морфологические особенности слизистой оболочки желудка при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме // *Архив патологии.* 2004. Т. 66. № 1. С. 7–10.
9. Lim Y.J., Lee J.S., Ku Y.S., Nahm K. Rescue strategies against non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 24. № 7. P. 1169–1178.
10. Ефимов А.Л., Сиуа Б.В., Филаретова Л.П. Острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: этиология, патогенез, лечебная тактика // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2017. № 1 (57). С. 198–204.
11. Ebert E.C., Hagspiel K.D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus // *J. Clin. Gastroenterol.* 2011. Vol. 45. № 5. P. 436–441.
12. Collins-Yoder A. Gastrointestinal manifestations of autoimmune diseases requiring critical care // *Crit. Care Nur. Clin. North Am.* 2018. Vol. 30. № 1. P. 1–12.
13. Ramos-Casals M., Cuadrado M.J., Alba P. *et al.* Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature // *Medicine.* 2008. Vol. 87. № 6. P. 311–318.
14. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 1997. Vol. 40. № 9. P. 1725.
15. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. № 2. P. 295–306.
16. Danowski A., de Azevedo M.N., de Souza Papi J.A., Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus // *J. Rheum.* 2009. Vol. 36. № 6. P. 1195–1199.
17. Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B. *et al.* Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients // *Arthritis Rheum.* 1992. Vol. 35. № 6. P. 630–640.
18. Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T., Morozova O. From gastroprotective to ulcerogenic effects of glucocorticoids: role of long-term glucocorticoid action // *Curr. Pharm. Des.* 2014. Vol. 20. № 7. P. 1045–1050.
19. Buckley L., Humphrey M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. № 26. P. 2547–2556.
20. Paredes S., Alves M. Management and treatment of glucocorticoid-induced hyperglycemia // *Acta Med. Port.* 2016. Vol. 29. № 9. P. 556–563.
21. Silver E.M., Ochoa S.W. Glucocorticoid-induced myopathy in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE): a case report and review of the literature // *Am. J. Med. Case Rep.* 2018. Vol. 19. P. 277–283.
22. Harris E., Tigancescu A., Tubeuf S., Mackie S.L. The prediction and monitoring of toxicity associated with long-term systemic glucocorticoid therapy // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015. Vol. 17. № 6. P. 513.
23. Ruiz-Irastorza G., Danza A., Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE // *Rheumatology (Oxford).* 2012. Vol. 51. № 7. P. 1145–1153.
24. Thong B., Olsen N.J. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management // *Rheumatology (Oxford).* 2017. Vol. 56. Suppl. 1. P. i3–i13.
25. Van Vollenhoven R.F., Petri M., Wallace D.J. *et al.* Cumulative corticosteroid dose over fifty-two weeks in patients with systemic lupus erythematosus: pooled analyses from the phase III belimumab trials // *Arthritis Rheum.* 2016. Vol. 68. № 9. P. 2184–2192.
26. Каратеев А.Е., Мороз Е.В. Влияют ли глюкокортикоиды на развитие язв и эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных, принимающих НПВП? // *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90. № 5. С. 50–54.
27. Подвижина Т.Т., Филаретова Л.П. Двойственные эффекты глюкокортикоидных гормонов на слизистую оболочку желудка // *Успехи физиологических наук.* 2014. Т. 45. № 4. С. 19–33.
28. Подвижина Т.Т., Филаретова Л.П. Влияние глюкокортикоидных гормонов на процессы заживления в слизистой оболочке желудка // *Успехи физиологических наук.* 2016. Т. 47. № 1. С. 3–14.
29. Østensenand M., Villiger P.M. Nonsteroidal-antiinflammatory drugs in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2001. Vol. 10. № 3. P. 135–139.



30. Cuadrado M.J., Bertolaccini M.L., Seed P.T. et al. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS) // *Rheumatology*. 2014. Vol. 53. № 2. P. 275–284.
31. Abheiden C.N., Blomjous B.S., Kroese S.J. et al. Low-molecular-weight heparin and aspirin use in relation to pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a cohort study // *Hypertens. Pregnancy*. 2017. Vol. 36. № 1. P. 8–15.
32. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? // *Physiol. Rev*. 2008. Vol. 88. № 4. P. 1547–1565.
33. Griffin M.R., Smalley W.E. Drug and ulcers: clues about mucosal protection from epidemiologic studies // *J. Clin. Gastroenterol*. 1995. Vol. 21. Suppl. 1. P. S113–S119.
34. Laine L., Connors L., Griffin M.R. et al. Prescription rates of protective co-therapy for NSAID users at high GI risk and results of attempts to improve adherence to guidelines // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009. Vol. 30. № 7. P. 767–774.
35. Tamura I., Fujita T., Tsumura H. et al. Low-dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in Japanese patients with arteriosclerotic disease // *Int. Med*. 2010. Vol. 49. № 23. P. 2537–2545.
36. Francis L., Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe? // *Int. J. Clin. Rheumatol*. 2010. Vol. 5. № 1. P. 59–74.
37. Yildirimand T., Yildirim O. The relationship of systemic lupus erythematosus and helicobacter pylori // *Med. Sci*. 2015. Vol. 4. № 2. P. 2344–2347.
38. Amital H., Govoni M., Maya R. et al. Role of infectious agents in systemic rheumatic diseases // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2008. Vol. 26. № 48. P. S27–32.
39. Cover T.L., Blaser M.J. Helicobacter pylori in health and disease // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. № 6. P. 1863–1873.
40. Reshetnyak V.I., Reshetnyak T.M. Significance of dormant forms of Helicobacter pylori in ulcerogenesis // *World J. Gastroenterol*. 2017. Vol. 23. № 27. P. 4867–4878.
41. Mattson A., Lönnroth H., Quiding-Järbrink M., Svennerholm A.M. Induction of B cell responses in the stomach of Helicobacter pylori – infected subjects after oral cholera vaccination // *J. Clin. Invest*. 1998. Vol. 102. № 1. P. 51–56.
42. Luo J., Chang F., Chen T. et al. Gastric mucosal injury in systemic lupus erythematosus patients receiving pulse methylprednisolone therapy // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2009. Vol. 68. № 2. P. 252–259.

Damage to the Gastric Mucosa in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. Part II: Importance of Drugs and *Helicobacter pylori*

T.M. Reshetnyak, MD, PhD, Prof.^{1,2}, I.A. Doroshkevich, PhD³, F.A. Cheldiyeva^{1,2}, Ye.L. Nasonov, MD, PhD, Prof., RAS Acad.¹, A.M. Lila, MD, PhD, Prof.^{1,2}, I.V. Mayev, MD, PhD, Prof., RAS Acad.⁴, V.I. Reshetnyak, MD, PhD, Prof.⁴

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

³ Moscow City polyclinic № 36

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Tatyana M. Reshetnyak, t_reshetnyak@yahoo.com

Purpose – to define the role of *Helicobacter pylori* (part I) and drugs (part II) in the development of gastric mucosa (GM) damages in systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS).

Material and methods. A study was conducted on 85 patients with SLE and APS. All the patients underwent esophagogastroduodenoscopy with targeted biopsy of the mucosa of the gastric body and antrum. The presence of *H. pylori* in the gastric biopsy specimens was determined using polymerase chain reaction.

Results. The frequency of colonization of *H. pylori* in the GM in patients with SLE and APS corresponds to the frequency in the general population. SLE and APS patients showed no direct correlation between the found GM damages and the presence of *H. pylori*. The use of glucocorticoid, low-dose acetylsalicylic acid, nonsteroidal anti-inflammatory drug, and anticoagulant in SLE and APS patients is accompanied by GM damage. Antral gastritis was significantly more often detected while taking drugs. There was a different detection of *H. pylori* in the GM in patients with SLE and APS while taking drugs: a more frequent detection of *H. pylori* when taking anticoagulant, low-dose acetylsalicylic acid, a decrease in the frequency of detection while taking glucocorticoid, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Conclusion. It has been shown that taking glucocorticoid, low-dose acetylsalicylic acid, nonsteroidal anti-inflammatory drug, and anticoagulant in patients with SLE and APS is accompanied by damage to the GM. More frequent detection of *H. pylori* was observed in anticoagulants or low-dose acetylsalicylic acid users than in glucocorticoids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs ones. Our findings suggest that the found GM damage in SLE and APS have a complex multifactorial mechanism and require further investigation.

Key words: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, damage to the gastric mucosa, *Helicobacter pylori*, anticoagulants, non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, glucocorticoids