

А.К. Жангабылов, Г.С. Татыбаева
Казахстанско-Российский медицинский университет

Н. PYLORI, РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИЙ, ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

В рамках настоящей работы было проведено комплексное обследование 103 пациентов, язвенной болезнью желудка и 12 перстной кишки. Определены причина и частота рецидивов гастродуоденальной патологии, ассоциированной *H. pylori* инфекцией. Предложены варианты эрадикационных схем для достижения стойкой ремиссии и снижения частоты рецидивов.

Ключевые слова: *H. pylori*, пациент, язвенная болезнь, эрадикация, рецидив.

Введение.

Актуальность проблемы. Достиженные в последние годы успехи в изучении этиологии и патогенеза язвенной болезни и хронических гастритов заставили коренным образом пересмотреть существовавшие прежде подходы к фармакотерапии данных заболеваний. Так, лечение хронических гастритов и язвенной болезни, ассоциированными *Helicobacter pylori* предполагает обязательное проведение эрадикационной терапии. Согласно Консенсусам (Маастрихт III-IV), в качестве препаратов первой линии используют ингибиторы протонной помпы в комплексе с двумя антибиотиками, что рассматривается как «золотой стандарт» в лечении хеликобактериоза. В качестве альтернативы можно применять схемы, содержащие коллоидный субцитрат висмута (4., 6., 14.).

«Ахиллесовой пятой» консервативного лечения язвенной болезни является, как известно, высокая частота рецидивов язв после прекращения курсового лечения обострения заболевания, которая в течение первого года достигает 70% (5., 7.).

Наличие ряда сообщений о том, что *Helicobacter pylori* приводит к значительному уменьшению частоты рецидивов и осложнений ЯБ, не снимает целого ряда вопросов. Среди них – основные: какова частота рецидивов инфекции *Helicobacter pylori* на фоне персистенции инфекции, частота рецидивов после проведения эрадикационной терапии, все ли повторные обострения заболевания сопровождаются реинфекцией *Helicobacter pylori*.

Изучение особенностей распространения бактерии *Helicobacter pylori*, у больных с заболеваниями желудка и 12 перстной кишки, выбор лечебной тактики, изучение факторов, способствующих возникновению рецидивов, прогнозирование течения заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, являются актуальными и требуют дальнейшего изучения (10., 13.).

Цель исследования: Определить причины и частоту рецидивов гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori* инфекцией, дать клинико-лабораторную оценку эффективности эрадикационной терапии.

Задачи исследования:

- Определить частоту и степень контаминации *Helicobacter pylori* у обследованных пациентов с гастродуоденальной патологией.
- Выявить медико-биологические и санитарно-гигиенические, клинические факторы риска, влияющие на рецидивирование гастродуоденальной патологии на фоне персистенции и эрадикации бактерии *Helicobacter pylori*.

Материал и методы исследования.

В рамках настоящей работы было проведено комплексное обследование 103 пациентов. Язвенная болезнь желудка выявлена у 35 (16,1%) пациентов, средний возраст составил $44,8 \pm 1,8$ лет. Язвенная болезнь 12 перстной кишки выявлена у 68 (31,3%), средний возраст больных составил $43,2 \pm 1,5$ лет.

На всех пациентов заполнена специальная карта обследования, составленная на основе Case report form Protocol Number: HE-001-02 (prof. Dr. Graham D., проф. Жангабылов А.К.), включающих в себя следующие разделы: демографические данные, основные жалобы, анамнез болезни и жизни, физикальное обследование, инструментальные исследования (эндоскопия с прицельной биопсией) при первом и повторных (контрольных) посещениях (1., 2.). Лабораторные: клинические, биохимические, микроскопические, бактериологические (с определением чувствительности к антибиотикам), гистологические, серологические исследования и схемы лечения. В раздел демографические данные были включены следующие моменты: пол, возраст, место рождения, проживания, социальный статус, среднемесячный доход на каждого члена семьи.

Для исключения симптомов тревоги назначался общий анализ крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, цветной показатель крови). Биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, аминотрансферазы, тимоловая проба, билирубин). Общий анализ мочи (количество, цвет, прозрачность, удельный вес), микроскопия мочевого осадка: количество лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров.

С целью установления диагноза, контроля над заживлением слизистой гастродуоденальной зоны, оценки результатов эрадикационной терапии обследование включало неоднократное проведение ЭФГДС. Согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт III ЭФГДС проводили: в 1-й день исследований, на 45-й день (контроль эрадикационной терапии). В течение года после эрадикационной терапии у пациентов с рецидивом заболевания (3., 11.).

Микроскопическим, гистологическим, бактериологическим методом исследованы биоптаты, взятые при проведении диагностических ЭФГДС. Исследование проводилось трижды: при первичном обследовании, при контроле эрадикационной терапии на 45-й день и в течение 12 месяцев после лечения у пациентов с рецидивом заболевания.

Результаты клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования обработаны методом вариационной статистики. Определялась средняя арифметическая (M), ее ошибки (m), степени достоверности с использованием критерия t Стьюдента. Риск возникновения рецидивов оценивался методом шансов – отношением

шансов (ОШ) (odds ratio) (OR). Для каждого параметра найдены доверительные интервалы (ДИ). Для определения статистической значимости сравниваемых совокупностей был использован критерий χ^2 Пирсона.

Результаты исследований и их обсуждение.

Этиологическая роль *H.pylori* – инфекции была установлена у 26 (74,3%) пациентов ЯБЖ, 58 (85,3%) пациентов ЯБДПК.

Наибольшей чувствительностью среди сравниваемых методов диагностики инфекции *H.pylori* обладал тест определения антител методом ИФА: ЯБЖ – 74,3±7,4%, ЯБДПК – 85,3±4,3%. Высокая чувствительность этого метода дает основание предположить тест определения антител к *H.pylori*, как скрининговый метод для выявления группы риска заболеваний гастродуоденальной зоны (гастрит тип В, язвенная болезнь).

Чувствительность бактериологического метода составила: ЯБЖ – 68,6±7,8%, ЯБДПК – 77,9±5,0%. Обладая достаточно хорошей чувствительностью, он требует больших материальных затрат, продолжителен во времени.

Проведенный сравнительный анализ различных методов диагностики *Helicobacter pylori* показал, что частота выявления *H. pylori*-инфицированных лиц варьирует от 40,0% до 84,6% и существенно зависит от применяемого метода исследования. Диагностику инфекции *H.pylori* необходимо проводить не менее двух методов исследования, для исключения, как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Рекомендуется метод иммуноферментного анализа и гистологический метод. Иммуноферментный анализ обладает высокой чувствительностью. Гистологический метод удобен тем, что при нем параллельно с обнаружением *Helicobacter pylori* происходит оценка выраженности воспалительных, атрофических изменений в слизистой оболочке.

Результаты исследования были сопоставимы, достоверных различий ($p>0,05$) результатов микробиологического, гистологического, бактериологического и серологического методов исследования по всем трем нозологическим формам выявлены не были.

Бактерией *H.pylori* были заражены 74,8% пациентов, живущих в городе, среди сельских жителей инфицированность составила 97,3% случаев. Риск инфицированности значительно повышается у жителей сельской местности (ОШ) – 12,1 (ДИ: 0,77-0,87; $p<0,01$) с 95% достоверностью. При изучении особенностей распространения бактерии *H.pylori* было акцентировано внимание на благоустроенность квартир, выясняли источник питьевой воды, качество употребляемой пищи, местонахождение сан. узлов.

При изучении этнических особенностей, достоверных различий по частоте инфицированности выявлено не было. Среди казахов бактерия выделена у 83,1% пациентов, среди русских *H.pylori* выделена у 81,9% пациентов (ОШ) – 1,07 (ДИ: 0,77-0,87) с 95% достоверностью. Не выявлено зависимости инфицированности от пола пациентов. Бактерия *H.pylori* выявлена у 81,8% мужчин и 80,7% женщин (ОШ) – 1,07 (ДИ: 0,77-0,87; $p>0,05$) с 95% достоверностью.

Имеется обратная связь с социально-экономическим уровнем жизни, чем ниже уровень, тем выше зараженность *H.pylori*. В наших исследованиях инфицированность в 1 группе (хороший социально-экономический уровень, с хорошим доходом на каждого члена семьи) среди пациентов ЯБЖ составила 50,0±25,0%, ЯБДПК – 63,6±14,5%. Во 2 группе (средний социально-экономический уровень, со средним доходом на каждого члена семьи) среди пациентов ЯБЖ инфицированность *H.pylori* составила 76,0±8,5%, ЯБДПК – 86,8±5,5%. Высокая инфицированность была выявлена среди пациентов 3 группы (низкий социально-экономический уровень, с низким доходом на каждого члена семьи): ЯБЖ – 83,3±15,25%, ЯБДПК – 94,7±15,2%.

Для оценки эффективности эрадикационной терапии контрольные обследования было рекомендовано пройти всем пациентам на 45 день после завершения лечения (Маастрихт III – IV) (12., 8.). Удалось выяснить состояние здоровья у всех наблюдаемых больных, но контрольные обследования были проведены 78,4% пациентам, 21,6% пациентов от дальнейших исследований отказались, обосновывая отказ удовлетворительным состоянием и нежеланием прохождения эндоскопического обследования. Таким образом, обследование было проведено 26 (100%) пациентам ЯБЖ, 42 (72,4%) пациентам ЯБДПК. Контроль эрадикационной терапии проводился микроскопическим, гистологическим, бактериологическим методами исследования. Недостатком иммунологического метода обнаружения *H.pylori* является невозможность определения момента прекращения элиминации микроорганизма из-за «инерционности» ответа иммунной системы.

Антихеликобактерная терапия оказала санирующий эффект у подавляющего большинства больных. По данным микроскопического метода эрадикация *H.pylori* среди пациентов ЯБЖ – 83,3±8,8%, ЯБДПК – 88,9±6,0%. Показатель эрадикации *H.pylori* гистологическим методом ЯБЖ – 85,7±9,4%, ЯБДПК – 86,4±7,3%. Бактериологический метод эрадикации составил: ЯБЖ – 87,0±7,0%, ЯБДПК – 84,84±5,7%.

Эрадикационная терапия прошла успешно у 23 (88,5%) пациентов ЯБЖ, 37 (88,1%) пациентов ЯБДПК. У 3 (11,5%) пациентов ЯБЖ, 5 (11,9%) пациентов ЯБДПК. При контроле эрадикационной терапии была выявлена бактерия *H.pylori*. Чувствительность *H.pylori* к исследуемым антибактериальным препаратам существенно не изменилась, достоверных ($p<0,05$) различий изменения чувствительности к препаратам выявить не удалось. И все же в 1-ой (3,4%) культуре *H.pylori* появилась устойчивость к кларитромицину, чего ранее не наблюдалось. К амоксициллину чувствительность не изменилась. Таким образом, можно сделать заключение, что после неэффективно проведенной эрадикационной терапии с применением кларитромицина и амоксициллина у *H.pylori* быстро развивается устойчивость к кларитромицину.

Успех терапии во многом определяется приверженностью (комплаентность) пациента лечению. Особое место в определении причин неэффективности эрадикационной терапии было уделено соблюдению схемы, доз терапии, регулярности. Практически все 15 пациентов отмечали нарушение схемы эрадикационной терапии. При подробном изучении анамнеза жизни и заболевания пациентов с неэффективностью эрадикационной терапии было выяснено, достоверное преобладают лиц мужского пола – 10 (66,7±12,2%, $p<0,05$). Средний возраст составляет 34,8±2,7 лет, средняя продолжительность анамнеза составила 6,8±0,9 лет. Сопутствующая патология была у 3 (20,0±10,3%) пациентов, у всех патология пищеварительной системы. Обнаружилось достоверное преобладание лиц с высокой степенью контаминации бактерии *H.pylori* – 11 (73,7±11,4%; $p<0,05$). У 10 (66,7±12,2%) пациентов с неэффективной эрадикационной терапией имели место психоэмоциональный фактор и вредные привычки. Для оценки частоты

рецидивов после проведения эрадикационной терапии контрольные обследования проводились в течение 12 месяцев. Удалось выяснить состояние здоровья в течение года у всех **103** наблюдаемых пациентов.

С рецидивами заболеваний желудка и 12 перстной кишки обратился **21 (17,1)** пациент: язвенная болезнь желудка – **6 (26,1%)**, язвенная болезнь 12 перстной кишки – **7 (18,9%)**.

Таким образом, выверенное отношение шансов снижения частоты рецидивов после проведения эрадикационной терапии для пациентов ЯБЖ (ОШ – 34; $p < 0,001$), для пациентов ЯБДПК (ОШ – 78,6; $p < 0,001$).

Все пациенты с рецидивом заболевания были обследованы на геликобактериоз. Несмотря на обоснованность эрадикационной терапии полной эрадикации не произошло, отмечаются рецидивы заболевания, ассоциированные с *H.pylori* – инфекцией у **3 (13,1%)** пациентов ЯБЖ, **4 (10,8%)** пациентов ЯБДПК. У **8 (38,1%)** пациентов обострения заболеваний желудка и 12 перстной кишки не имеют связи с геликобактериозом.

Были изучены факторы, влияющие на *H.pylori* – ассоциированные и *H.pylori* – неассоциированные рецидивы заболеваний желудка и 12 перстной кишки после эрадикационной терапии. При *H.pylori*-ассоциированных рецидивах достоверно ($p < 0,05$) чаще встречались мужчины – 7 (53,8±13,8%) случаев, преобладали лица молодого возраста, средний возраст составил – 31,3±3,2 лет. Длительность анамнеза в подавляющем большинстве (84,6%) не превышала 10 лет, в среднем составила – 4,8±1,1 лет. Высокая степень контаминации *H.pylori*, наблюдалась среди пациентов с *H.pylori*-ассоциированными рецидивами в 10 (76,9±11,7%; $p < 0,05$) случаях. Отягощенная наследственность встречалась в 7 (53,8±13,8%; $p < 0,05$) случаях. У 5 (38,5±13,5%) пациентов встречалась сопутствующая патология, в 100% случаях пищеварительной системы. Обострение язвенного процесса, также было характерно для *H.pylori*-ассоциированных рецидивов – 71,4±17,1%.

Таким образом, факторами риска рецидивирования заболеваний желудка и 12 перстной кишки, ассоциированными с *H.pylori* на фоне персистенции бактерии являются высокая степень контаминации геликобактериоза (84,6%), отягощенная наследственность (53,8%), мужской пол (53,8%).

Основными факторами риска рецидивов на фоне эрадикации бактерии являются сопутствующая патология (87,5%), длительность заболевания (более 10 лет) (75,0%), возраст (старше 50 лет) (62,5%). Психоэмоциональный, алиментарный факторы, вредные привычки являются факторами риска развития рецидивов, как на фоне персистенции, так и на фоне эрадикации бактерии *H.pylori*. В научной литературе рассматривается также вопрос, что полость рта может быть источником реинфекции, следовательно и рецидива после эрадикации *H.pylori* в желудке. Доказано, что *H.pylori* присутствует в десневых карманах и полость рта является постоянным резервуаром этой инфекции (9.).

Всем пациентам с рецидивом заболеваний была подобрана эрадикационная терапия с учетом чувствительности к антибактериальным препаратам и строго индивидуализированная терапия с учетом механизмов формирования рецидивирующего течения заболевания, продолжительностью 10 дней. Обязательным условием проведения эрадикации являлось строгое соблюдение схемы, доз и кратности терапии.

I.

Пантопризол 40 мг x 2 раза в сутки

Амоксициллин 1000 мг x 2 раза в сутки

Фуразолидон 100 мг x 2 раза в сутки

Препараты висмута 120 мг x 4 раза в сутки

симптоматическая терапия (прокинетики)

II.

Пантопризол 40 мг x 2 раза в сутки

Метронидазол 500 мг x 3 раза в сутки

Тетрациклин 500 мг x 4 раза в сутки

Препараты висмута 120 мг x 4 раза в сутки

симптоматическая терапия (антипсихотические средства)

Терапия I назначена 5 пациентам факторами риска рецидивирования являлись эзофагогастральный и/или дуоденогастральный рефлюксы. Терапия II назначена 8 пациентам, фактором риска рецидивирования являлись психоэмоциональные расстройства. Больным, имеющим вредные привычки, рекомендовано полное исключение алкоголя, прекращение курения табака.

В целом пациенты перенесли эрадикационную терапию хорошо. Случаев отмены эрадикационной терапии не было. На контрольном сроку на 45 день при клиническом обследовании пациенты жалоб не предъявляли. Диагностическая ЭФГДС после АХБТ, с взятием биопсийного материала была проведена 100% пациентам. У всех обследованных больных отмечалась положительная эндоскопическая динамика. У 2 (33,3%) пациентов ЯБЖ язва в стадии рубцевания. У всех обследованных больных микроскопическим, гистологическим, бактериологическим методами бактерия *H.pylori* выявлена не была. В течение года наблюдения лишь у 3 (14,3%) отмечались симптомы желудочной и кишечной диспепсии, связанные с сопутствующей патологией пищеварительной системы.

Таким образом, отмечается уменьшение частоты рецидивов заболеваний желудка и 12-перстной кишки на фоне применения эрадикационной терапии в комплексе с индивидуализированным лечением, подобранным с учетом механизмов формирования рецидивирующего течения заболевания (ОШ – 8,2; $p < 0,001$).

Выводы.

1. Риск инфицированности *H.pylori* значительно повышается у жителей сельской местности. Бактерией *H.pylori* были заражены 74,8% людей живущих в городе, среди сельских жителей инфицированность составила 97,3%.

2. Выявлена связь инфицирования *H.pylori* и социально-экономического уровня населения: при хорошем уровне жизни инфицированность составляла 55,9%, среднем уровне 84,8%, низком уровне 95,6% (доход на каждого члена семьи).

3. Наибольшей чувствительностью среди сравниваемых методов диагностики – инфекции *H.pylori* обладал тест определения антител методом ИФА.

4. Рецидивы в течение первого года после проведения эрадикационной терапии у пациентов ЯБЖ составила 26,1%, ЯБДП – 18,9%. Рецидивы в течение года после проведения эрадикационной терапии в 61,9% случае сопровождалась

хеликобактериозом, в 38,1% случаях причинами рецидивов выступали различные экзогенные и эндогенные причины.

5. Наиболее значимыми факторами являлись высокая степень контаминации геликобактериоза, мужской пол, присутствие сопутствующей патологии, длительность заболевания (более 10 лет) возраст (старше 50 лет), алиментарные погрешности, психоэмоциональные расстройства, вредные привычки, наследственность.

6. Включение в эрадикационную терапию индивидуализированная лечение, подобранное с учетом механизмов формирования рецидивирующего течения заболевания приводит к уменьшению частоты рецидивов и позволил добиться стойкой ремиссии заболеванию желудка и 12 перстной кишки, ассоциированными *H.pylori*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Abai Zhangabylov. Helicobacter pylori infection in Kazakhstan effect of water Source and Housenoud Hygiene // The American Society of Tropical Medecine and Hygiene. – 2002. - №67(2). – P. 201-206.
- 2 Graham D.Y., Lu H., Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy // Helicobacter. – 2007. - №12. – P. 275-278.
- 3 Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. Helicobacter pylori: perspectives and time trends // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2014. - №11(10). – P. 628-638.
- 4 Graham DY, Dore MP. Helicobacter pylori therapy: a paradigm shift // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2016. - №14(6). – P. 577-585. doi:10.1080/14787210.2016.1178065
- 5 Maev IV, Kucheryavy Yu.A., Andreev DN Actual opportunities for optimization of antihelicobacter therapy // Therapist. – 2014. - №4. – P. 73-79.
- 6 Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy // Gut. – 2016. - №65(5). – P. 870-878. doi:10.1136/gutjnl-2015-311019.
- 7 Zimmermann J.S., Vologzhanina L.G. Commitment of patients to adherence to recommendations as an effective factor in increasing the effectiveness of treatment // Clinical Medicine. – 2015. - Vol. 93, №3. – P. 5-13.
- 8 Tepes B, O'Connor A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection // Helicobacter. – 2012. - №17, Suppl.1. – P. 36-42. doi:10.1111/j.1523-5378.2012.00981.x
- 9 Базикян Э.А., Маев И.В., Николаева Е.Н., Лукина Г.И., Мухина Е.В. Сравнение инвазивных и неинвазивных методов выявления Helicobacter pylori в желудке и полости рта у больных с кислотозависимыми заболеваниями // РЖГГК. – 2008. - №4. –С. 32-37.
- 10 Никитин Г.А., Руссиянов В.В. Оптимизация фармакотерапии у больных язвенной болезнью, ассоциированной с Helicobacter pylori, на терапевтическом участке // Фарматека. -2008. - №10. –С. 65-68.
- 11 Malfertheiner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht iV / Florence Consensus Report // Gut. – 2012. - №61. – С. 646-664.
- 12 Степанаов Ю.М., Будзак И.Я. Маастрихтский консенсус – 5: аналитический обзор положении // Новости медицины и фармации. – 2017. - №10(622). – С. 12-13.
- 13 Трехкомпонентные режимы ингибиторов протонного насоса в сочетании с амоксицилином и кларитромицином в эрадикационной терапии заболеваний, ассоциируемых с Helicobacter pylori // Lancet. – 2011. - №2. – С. 88-96.
- 14 Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Ткач С.М. – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Лечение хеликобактер-ассоциированных заболеваний в Украине, место препарата коллоидного висмута субцитрата в комплексной терапии таких больных // Гастроэнтерология. – 2015. - №58. – С. 169-175.

А.К. Жангабылов, Г.С. Татыбаева
Қазақстан-Ресей медицина университеті

Н. PYLORI, ЭРАДИКАЦИЯДАН КЕЙІН ҚАЙТАЛАУЫ, ОНЫ ОҢТАЙЛЫ ЕМДЕУ МҮМКІНДІКТЕРІ

Түйін: Тақырыптың жоспарланған шектеріне сәйкес, асқазан, 12 елі ішек ойық жаралары бар 103 науқас жиынтық тексерістен өткен. *H.pylori* ассоциацияланған гастроэнтерологиялық патологиялардың жиілігі, қайталану себептері анықталған. Эрадикациялық үлгілердің тұрақты әсерлі, кесел қайталануын біржола тежейтін нұсқаулар көрсетілген.

Түйінді сөздер: *H.pylori*, пациент, науқас жарасы, жою, рецидив

A.K. Zhangabylov, G.S. Tatybaeva
KRMU

H.PYLORI, RECURRING AFTER ERADICATIONS, TREATMENT OPTIMIZATION OPPORTUNITIES

Resume: Complete physical examination of 103 patients suffering from gastroduodenal ulcer has been performed within this work. The cause and frequency of recurrences of gastroduodenal pathology associated with H.pylori infection have been identified. Eradication schedules variants have been offered for sustained remission achievement and recurrences frequency reduction.

Keywords: H.pylori, patient, peptic ulcer, eradication, recurrence.