

НОВЫЕ ПОДХОДЫ ЭРАДИКАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *HELICOBACTER PYLORI*

В статье приводятся результаты эрадикационного лечения 30 больных язвой двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с персистенцией *Helicobacter pylori* (HP). Использовали новую комбинацию препаратов: Контролок в дозе 80 мг/сут, Комбифлокс (комбинация орнидазола и офлоксацина) в течение 10 суток. Эрадикация достигнута у 80% больных. Побочные эффекты отмечены у 3% больных, нетяжелые, не потребовали изменения характера лечения.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*-инфекция, эрадикационное лечение, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, Комбифлокс, Контролок.

O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., I.V. ZVERKOV, MD, Prof.

Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

NEW APPROACHES TO ERADICATION TREATMENT OF PATIENTS WITH DUODENAL ULCER ASSOCIATED WITH *H. PYLORI* INFECTION

The article presents the results of eradication treatment of 30 patients with duodenal ulcer associated with *H. pylori* (HP) infection. A new combination of drugs was used: Controloc at a dose of 80 mg/day, Combiflox (combination of ornidazole and ofloxacin) for 10 days. 80% of patients achieved eradication. 3% of patients reported side effects, which were neither severe, nor required a change in the treatment pattern.

Keywords: *Helicobacter pylori* infection, eradication treatment, duodenal ulcer, Combiflox, Controloc.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Патогенетическая роль HP в развитии и хронизации язвы двенадцатиперстной кишки в настоящее время является общепризнанной [1–3]. Все пять международных рекомендаций (Маастрихт I, 1996 г., Маастрихт II, 2000 г., Маастрихт III, 2005 г., Маастрихт IV, 2010 г., Маастрихт V, 2016 г.) посвящены совершенствованию эрадикации [4]. Успешная эрадикация привела к тому, что у части больных рецидивы язвы стали реже, у части больных изменился тип течения ЯБДК на более благоприятный. Согласно Маастрихт-V продолжительность эрадикации увеличена до 14 дней (14 дней, если 10-дневная терапия не доказала свою эффективность).

В последнее время в России резистентность HP к кларитромицину достигла 28–29% [1, 4]. Поэтому стали использоваться антибиотики, замещающие кларитромицин в эрадикационной терапии: из макролидов – вильпрофен (джозамицин), левофлоксацин (Элефлокс) и из группы нитрофуранов – энтерофурил [4, 5]. Появились новые комбинации антибактериальных препаратов (например, Комбифлокс – орнидазол, офлоксацин), которые могут быть использованы в эрадикационном лечении. Это не противоречит принципиальному подходу к лечению и достигается экономической выгодой.

В этой связи целью настоящего исследования явилось оценить эффективность трехкомпонентной эрадикационной терапии (Контролок + Комбифлокс фирмы «Микро Лабс Лимитед») у больных ЯБДК, ассоциированной с HP, в стадии обострения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 30 больных ЯБДК, ассоциированной с HP, в стадии обострения. Обследование больных: ЭГДС с определением HP-инфекции в 2 биоптатах из пилорического отдела желудка – ПЖ (с окраской по Гимзе для проведения морфологического исследования одного биоптата и проведения быстрого уреазного теста (БУТ) другого биоптата) и в 1 биоптате из тела желудка – ТЖ (с окраской по Гимзе для проведения морфологического исследования биоптата), проведение эндоскопической pH-метрии; опрос (согласно протоколу исследования).

Критерии отбора: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет; язва двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с HP, в стадии обострения.

Критерии исключения:

■ язвенная болезнь желудка и язвенная болезнь сочетанной локализации;

- язвы диаметром меньше 5 мм или гигантские язвы (от 30 до 50 мм и более),
- наличие осложнений: кровотечения, риск перфорации и/или прободения, субкомпенсированный и декомпенсированный стеноз;
- декомпенсированные заболевания сердца, легких, печени, почек и злокачественные опухоли;
- беременность и лактация;
- проведение антибактериальной терапии в срок менее 4 нед. до исследования;
- наркомания.

Больные получали трехкомпонентную терапию (Контролок в дозе 40 мг 2 р/сут – 80 мг/сут, Комбифлокс в дозе по 1 таблетке (500 мг – орнидазол + 200 мг – офлоксацин в одной таблетке) 2 раза в день за 1 час до еды) в течение 10 дней. После 10-дневного курса трехкомпонентной терапии прием Контролока 80 мг/сут продолжался до полного рубцевания язвы.

Состав препарата Комбифлокс: комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав: орнидазол – противомикробное и противопрозоное средство, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы орнидазола внутриклеточными транспортными белками анаэробных бактерий. Компоненты орнидазола взаимодействуют с ДНК клеток микроорганизмов, ингибируя их синтез, что ведет к гибели бактерий. Офлоксацин является противомикробным препаратом широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Основным механизмом действия хинолонов является специфическое ингибирование бактериальной ДНК-гиразы. Ее ингибирование приводит к раскручиванию и дестабилизации бактериальной ДНК и вследствие этого к гибели микробной клетки. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг (орнидазол) + 200 мг (офлоксацин), 10 таблеток в блистере, по 2 блистера в упаковке.

В последнее время в России резистентность НР к кларитромицину достигла 28–29%

Критерии эффективности лечения:

- а) сроки рубцевания язвы – исходно ЭГДС с рН-метрией, контроль ЭГДС через 3 нед., 4–6 нед. от начала лечения, при рубцевании язвы – эндоскопическая рН-метрия;
- б) эффективность эрадикации НР – оценивали через 4–6 нед. от начала лечения в 2 биоптатах из ПЖ (в 1-м биоптате – БУТ и во 2-м – морфологическое исследование с окраской по Гимзе) и в 1-м биоптате из ТЖ (морфологическое исследование с окраской по Гимзе);
- в) степень обсемененности НР в слизистой оболочке желудка (СОЖ) исходно оценивалась по критериям, предложенным Л.И. Аруином и соавт. (1995), при этом выделяли: слабую степень обсемененности – до 20 микробов в поле зрения (п/з) (+), умеренную степень – от 20 до 50 микробов в п/з (++) и выраженную степень – 50 микробов и более в п/з (+++);

- г) активность уреазы оценивали с помощью БУТ в биоптате из ПЖ по изменению цвета раствора из желтого в малиновый: до 1 ч реакция считалась выраженной (+++), от 1 до 3 ч – умеренной (++) и от 3 до 24 ч – слабой (+);
- д) по динамике симптомов (боли в животе, изжога, отрыжка, тошнота, рвота, вздутие живота, послабления стула, запор) – исходно и в процессе лечения;
- е) безопасность и переносимость лечения оценивалась по фиксации побочных эффектов (по мере их развития).

Целью настоящего исследования явилось оценить эффективность трехкомпонентной эрадикационной терапии (Контролок + Комбифлокс фирмы «Микро Лабс Лимитед») у больных ЯБДК, ассоциированной с НР, в стадии обострения

Методы статистики

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ Stats Graphics 2000. Применялся метод анализа таблиц сопряженных признаков с вычислением критерия согласия χ^2 (хи-квадрат). Для сравнения цифровых данных двух выборок пользовались t-критерием Стьюдента и точным методом Фишера, считая достоверными различия на уровне значимости 95% при $p < 0,05$; для определения средней ошибки процентов целых чисел применяли таблицы В.С. Генеса. Границы нормы для изучаемых показателей определяли по формуле $M \pm 2\&$, где M – среднее арифметическое показателя в контрольной группе, $\&$ – среднее квадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ИСХОДНАЯ ПОЗИЦИЯ И ДИНАМИКА НАБЛЮДЕНИЙ)

А. Исходные данные: в исследование было включено 30 пациентов, страдавших ЯБДК, ассоциированной с НР, в стадии обострения. По полу больные распределились следующим образом: 19 мужчин и 11 женщин. Возраст пациентов колебался в пределах от 18 до 80 лет, составив в среднем $50,9 \pm 8,0$ года. Длительность заболевания у больных составила в среднем $7,7 \pm 0,9$ года. Характер язвы: впервые обнаруженная язва – у 11 (37%) пациентов, редко рецидивирующий тип течения – у 4 (13%) больных, умеренно и часто рецидивирующие типы течения – у 15 (50%) пациентов. Наследственность по язвенной болезни установлена у 4 (13%) больных. Злоупотребление курением фиксировалось у 8 (40%) пациентов. Осложнения течения ЯБДК в виде кишечного кровотечения отмечены у 5 (17%) больных, прободение язвы – у 1 (3%) больного в анамнезе. Сочетание ЯБДК и эрозивного антрального гастрита установлено у 10 (33%) больных.

Б. Наблюдение больных в динамике

1. Рубцевание язв. Исходно у 30 больных диаметр язв колебался в пределах от 5,0 до 20,0 мм, составляя в среднем $8,2 \pm 0,9$ мм. Одиночные язвы фиксировались у

Таблица 1. Динамика показателей эндоскопической рН-метрии и степеней обсемененности НР СОЖ больных (М ± м)

Методы и показатели	Исходно (%)	После терапии (%)
РН-метрия:		
• гиперацидность	11 (37%)	1 (3%*)
• нормоацидность	19 (63%)	12 (40%)
• гипоацидность	0 (0%)	16 (53%*)
• анацидность	0 (0%)	1 (3%)
БУТ на НР в ПЖ:		
• отрицат.	0 (0%)	24 (80%)
• слабая реакция (+)	4 (13%)	4 (13%)
• умеренная реакция (++)	15 (50%)	2 (7%*)
• выраженная реакция (+++)	11 (37%)	0 (0*)
Морфология СО и степени обсемененности НР		
ТЖ:		
• отрицат.	5 (17%)	27 (90%*)
• слабая (+)	10 (33%)	1 (3%*)
• умеренная (++)	12 (40%)	2 (7%*)
• выраженная (+++)	3 (10%)	0 (0)
ПЖ, степени НР:		
• отрицат.	0 (0%)	24 (80%*)
• слабая (+)	4 (13%)	3 (10%)
• умеренная (++)	15 (50%)	3 (10%*)
• выраженная (+++)	11 (37%)	0 (0*)
Морфология ТЖ:		
• норма	3 (10%)	3 (10%)
• неатрофический гастрит	20 (67%)	20 (67%)
• атрофический гастрит	7 (23%)	7 (23%)
ПЖ:		
• норма	0 (0%)	0 (0%)
• неатрофический гастрит	20 (67%)	20 (67%)
• атрофический гастрит	10 (33%)	10 (33%)

* Достоверные различия по сравнению с исходным (p<0,05).

26 больных (87%), множественные язвы – у 4 пациентов (13%). Через 3 нед. полное рубцевание язвенного дефекта установлено у 17 больных (56%), через 4 нед. – у 30 пациентов (100%). Средний срок рубцевания язвы ДК составил $24,3 \pm 4,0$ дня.

2. Влияние лечения на степень обсемененности слизистой желудка Н. pylori и кислотную продукцию. Результаты лечения представлены в таблице 1.

Исходно гиперацидность фиксировалась у 11 человек, нормоацидность – у 19 человек. Согласно данным БУТ и морфологической окраски по Гимзе, НР-инфекция фиксировалась у 30 больных в ПЖ и у 24 пациентов в ТЖ, при этом преобладали умеренная и выраженная степени обсемененности НР в СОЖ. Морфологически в ТЖ и – реже – в ПЖ отмечено преобладание ХНГ.

После курса эрадикационного лечения гиперацидность зафиксирована у 1 больного, нормоацидность – у 12 пациентов, гипоацидность – у 16 больных и анацидность у 1 больного. Эрадикация была достигнута у 24 пациентов (80%); НР продолжала определяться у 6 пациентов (у 3 человек в ТЖ, у 6 человек в ПЖ). Морфологические формы ХГ в желудке остались без изменений, при

этом с успешной эрадикации НР активность воспаления СОЖ стала менее интенсивной.

3. Влияние лечения на воспалительную активность СОЖ: у 3 больных с сохранившейся персистенцией НР в СОЖ степени активности воспаления и обсемененности НР остались прежними (в пределах умеренной степени выраженности), и у 3 пациентов отмечено снижение степени активности воспаления и обсемененности НР с умеренной до слабой степени выраженности. У остальных 24 больных степень активности воспаления в СОЖ стала значительно меньше.

Проведенное исследование показало, что комбинация препаратов, состоящая из Контролока и Комбифлокса, оказалась эффективной в достижении эрадикации у 80% больных при 10-дневном эрадикационном лечении

4. Влияние лечения на клинические проявления больных. Результаты лечения представлены в таблице 2.

Как видно из представленной таблицы, на фоне эрадикационного лечения клинические проявления купированы у всех больных. Сроки купирования разные: боли и тяжесть как эквивалент боли – в среднем на 4-й день; симптомы желудочной диспепсии – на 3-й день; отрыжка, которая фиксировалась у 6 больных, – на 6-й день.

5. Безопасность и переносимость лечения. У 1-го больного (3%) зафиксированы тошнота и горечь во рту, общая слабость. Вышеописанные побочные эффекты появились на 3–5-й дни лечения и не потребовали изменения характера лечения (прошли самостоятельно).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало, что комбинация препаратов, состоящая из Контролока и Комбифлокса, оказалась эффективной в достижении эрадикации у 80% больных при 10-дневном эрадикационном лечении. Рубцевание язвы ДК наступило у 40% больных за 3 нед. и у 100% пациентов за 4 нед. Эрадикация НР не была

Таблица 2. Динамика клинических симптомов у больных (М ± м) в процессе лечения

Симптомы	Исходно (%)	После терапии	
		Купированы (%)	Сроки, дни
Боли в животе	24 (80%)	24 (100%)	$3,6 \pm 0,4$
Тяжесть в животе	4 (13%)	4 (100%)	$4,1 \pm 0,5$
Изжога	12 (40%)	12 (100%)	$4,3 \pm 0,6$
Отрыжка	6 (20%)	6 (100%)	$6,8 \pm 0,8$
Тошнота	8 (27%)	8 (100%)	$3,4 \pm 0,9$
Рвота	2 (7%)	2 (100%)	на 3-й день

достигнута у 20% больных, при этом у 3 больных зафиксировано уменьшение интенсивности обсеменения НР, что позволило снизить активность воспаления СОЖ. Это свидетельствует о том, что эрадикационное лечение эффективно, но требует, по всей вероятности, большей продолжительности лечения; у 3 пациентов изменение активности воспаления и интенсивности обсеменения НР в СОЖ не наступило.

Безопасность и переносимость комбинации препаратов в целом хорошая. Тошнота, горечь во рту и общая слабость появились у одного пациента, были невыраженными и не потребовали изменения характера лечения.

Таким образом, проведенное эрадикационное лечение новой комбинацией препаратов (трехкомпонентная схема) оказалось эффективным у 80% больных. При этом отчетливо показано, что если бы продолжительность эрадикации была большей (14 суток), то и эффективность эрадикации составила бы 90% пациентов (у 3 больных уменьшилась степень обсемененности НР СОЖ).

Проведенное лечение показало также высокую безопасность лечения (осложнения зафиксированы у 3%, и связано это было, по всей вероятности, с эффективной блокадой желудочной секреции). Изложенное выше позволяет рекомендовать предложенное лечение для клинической практики.

ВЫВОДЫ

1. Предложенная комбинация препаратов для эрадикационного лечения эффективна.
2. Эффективность лечения составила 80%.
3. Побочные эффекты зафиксированы у 3% (один больной) и не потребовали отмены или изменения характера лечения.
4. Дальнейшее совершенствование эрадикационного лечения является задачей начатого внедрения в практику положений Маастрихт V.



ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium medicinum*, 2013, 8: 5-9.
2. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь: патологические аспекты и медикаментозное лечение. *Consilium medicinum*, 2002, 2: 4-10.
3. Исаков В.А. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* – Маастрихт 4. *Best clinical practice (русское издание)*, 2012, вып. 2: 4-23.
4. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Баркалова Ю.С. Опыт проведения эрадикационного лечения (последовательная схема) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Медицинский алфавит*, 2016, 34: 50-52.
5. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Володин Д.В., Иванова О.И. Оценка эффективности новой комбинации препаратов эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Медицинский совет*, 2015, 13: 46-49.

ФЕКАЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭФФЕКТИВНА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Процедура обеспечила ремиссию 33% пациентов с язвенным колитом и 50,2% пациентов с болезнью Крона.

Трансплантация фекальной микрофлоры (ТФМ) является эффективным подходом к терапии ряда воспалительных заболеваний кишечника, в особенности язвенного колита. К таким выводам пришли авторы систематического обзора исследований по данной теме, опубликованного в майском выпуске *Journal of Chron's and Collitis*.

В настоящее время считается доказанной крайне высокая эффективность ТФМ при псевдомембранозном энтероколите, однако результативность методики в терапии других заболеваний кишечника, связанных с нарушением состава кишечной микрофлоры, остается недостаточно изученной. Авторы нового исследования рассмотрели в общей сложности 53 публикации, посвященные результатам применения ТФМ при язвенном колите, болезни Крона и резервуарном илеите.

В 41 включенной в исследование работе изучалась терапия язвенного колита, в 11 – болезни Крона, в 4 – резервуарного илеита. Клинической ремиссии после ТФМ удалось достигнуть 36% пациентов с язвенным колитом (201 из 555 человек), 50,5% пациентов с болезнью Крона (42 из 83) и 21,5% пациентов с резервуарным илеитом (5 из 23). В объединенном анализе когортных исследований доля ремиссий среди пациентов с язвенным колитом составила 33%, среди пациентов с болезнью Крона – 52%. Также отдельно были рассмотрены 4 рандомизированных контролируемых исследования применения ТФМ при язвенном колите: вероятность наступления ремиссии у пациентов, получивших данную терапию, была в 2,89 раза выше, чем в группе контроля.

Как отмечают авторы публикации, вероятность ремиссии повышалась по мере увеличения числа процедур ТФМ, которые получал пациент. Подавляющее большинство побочных эффектов были связаны с нарушениями со стороны ЖКТ и носили преходящий характер. По словам ведущего автора исследования доктора Наталии Кастано-Родригес (Natalia Castano-Rodríguez) из Университета Нового Южного Уэльса в Сиднее, полученные данные вызывают оптимизм, однако механизм терапевтического действия трансплантации кишечной микрофлоры остается по-прежнему малоизученным. В частности, требуется установить, какие конкретно составляющие кишечного микробиома либо продукты их жизнедеятельности обеспечивают наступление ремиссии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Хотя в 24 из рассмотренных исследований проводилась оценка состава кишечной микрофлоры доноров и реципиентов до и после трансплантации, имеющихся данных достаточно только для того, чтобы подтвердить, что процедура действительно меняет состав и разнообразие микрофлоры кишечника. Для более детального понимания механизмов эффективности ТФМ необходимы новые рандомизированные контролируемые исследования с хорошим дизайном, включающие тщательное изучение генома, метагенома и метаболизма кишечной микрофлоры, отмечает Кастано-Родригес.

