Available online at http://www.csjonline.org/

CSJ
The Caspian Sea Journal

**Каспий теңізі журналы**
**Көлемі 2, Мәселесі 1 (2008) 01-07**

**С.С. КУРМАНГАЛИЕВА**

# ФАРМАКОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ

Казахстанский медицинский университет, г. Алматы

**Актуальность.** Маастрихтское соглашение предусматривает две тактики печения больных со штаммами H.pylori, резистентными к антибиотикам - использование квадротерапии и тройной терапии, включающей антибиотики, к которым штамм H.pylori чувствителен [1,2]. Не вызывает сомнения, что эрадикационная эффективность схем лечения ежегодно снижается и имеет свои географические, популяционные и этнические особенности [3]. Решение проблемы заключается в использовании схем лечения, резистентность к которым развивается медленно или вообще отсутствует (тетрациклин, фуразолидон, КСВ) [4]. Попытки использовать в качестве препаратов первой линии вместо кларитромицина другие макролиды хоть и увенчались успехом [5,6], однако не решили проблемы в целом. В качестве альтернативы целесообразно создать региональные рекомендации, как это сделано для Восточного региона Украины, Москвы и Санкт-Петербурга [3,7].

**Цель исследования** - изучение чувствительности H.pylori к антибиотикам, наиболее часто рекомендуемых в схемах эрадикационной терапии, оптимизация схем эрадикационной терапии.

**Материалы и методы исследования.** Исследовано 42 больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, из них мужчин - 29 (69,0%), женщин - 13 (31,0%), средний возраст - 32,4 года. Диагноз у всех пациентов верифицирован эндоскопический. Среди них у 2 (4,8%) впервые выявленная язва 12-перстной кишки.

На всех больных была заполнена специальная карта обследования больного, составленная на основе Case report form Protocol Number:HE-001-02 (проф. dr. Graham D.Y. - зарубежный коллаборатор), имеющая разделы: демографические данные, основные жалобы, анамнез болезни и жизни, физикальное обследование, лабораторные (клинические, биохимические, микроскопические, бактериологические, серологические методы диагностики Helicobacter pylori) и инструментальные исследования (эндоскопия с прицельной биопсией, проведение уреазного теста с желудочным содержимым), при первом и повторных (контрольных) посещениях, схема лечения.

**Результаты исследования и их обсуждениях.** Клиническая картина заболевания у больных была типичной и соответственно характеризовалась болевым симптомом и различными проявлениями желудочной и кишечной диспепсии. Болевой синдром у больных встречался в 92,8% случаев, боли преимущественно режущего, сжимающего характера, у большинства больных ночные и голодные. Изжога постоянного характера беспокоила 71,4% больных. Отрыжка воздухом беспокоила в 66,7%. На нарушение аппетита, в основном на повышение, жаловались 28,6% больных. Тошнота, в основном натощак, беспокоила 35,5% больных. На нарушение стула (преимущественно запоры) жаловались 33,3% больных. 35,7%. больных жаловались на горечь во рту. Рвота, преимущественно однократная, беспокоила 7,1% больных.

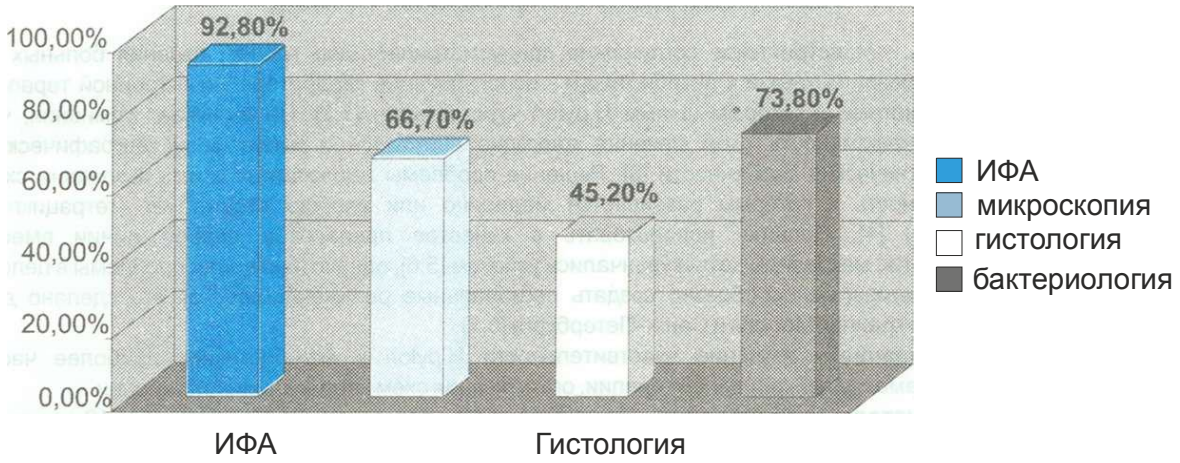
При эндоскопическом исследовании больных язвы у всех больных находились в луковице 12- перстной кишки, У 6(11,1%) больных язвы находились в состоянии ремиссии, у 19 (39,6%)-на передней стенке луковицы ДПК, у 24 (50,0%) - на задней стенке и у 5 (10,4%) - на обеих стенках луковицы. У19 (39,6%) больных размеры язв составили 0,5-1,0 см, у 24 (50,0%)- 0,5-1,0 см и у 5 (10,4%) больных - 0,5 см и менее Высокая чувствительность ИФА дает основание предложить тест определения антител к H.pylori как скрининговый метод для выделения групп риска заболеваний гастродуоденальной зоны. Положительные результаты - у39 (92,8%).

При микроскопии нативного материала клетки H.pylori обнаружены у 28 (66,7%) больных, причем у 8 (28,6%) бактерия обнаружена во всех 3 биоптатах, у 15 (53,6%) больных - только в биоптатх из антрального отдела и у 5 (17,8%) больных - из тела желудка. Биоптаты этих больных дали положительную уреазную реакцию.

Гистологическим методом H.pylori обнаружена у 19 (45,2%) больных. При этом отмечалась высокая однородность выделенных штаммов: в культуре выделено 90% этих бактерий. Наиболее часто бактерии обнаруживали в слизистой оболочке антрального отдела желудка в зоне расположения пилорических желез. Располагались они исключительно в толще слизи, покрывающей поверхностный эпителий или в ямках желез. В межуточной ткани слизистой оболочки, в местах нахождения бактерий отмечалась клеточная инфильтрация представленная лимфоцитами. В некоторых случаях лейкоциты обнаруживались в толще поверхностного эпителия. В участках кишечной метаплазии слизистой оболочки антрального отдела желудка H.pylori не обнаруживались. Скопление H.pylori наблюдалось на месте бывших эрозий слизистой оболочки пилорического отдела желудка, там, где наряду с изложенными изменениями, отмечалась гиперплазия желез и более выраженная лейкоцитарная инфильтрация межуточной ткани с преобладанием эозинофильных лейкоцитов в инфильтрате.

***Рисунок 1***

**Эффективность различных методов диагностики H.pylori**




Наибольшую информацию о H.pylori возможно получить только при выделении его из прижизненных биопсийных образцов. Это единственный метод исследования, обладающий 100% специфичностью. При этом виде исследовании возможно выделение чистой культуры H.pylori и ее идентификация, то есть изучение морфологических, биохимических и биологических свойств возбудителя. Бактериологический метод исследования дает возможность определять антибиотикорезистентность у H.pylori и проводить за ней динамические исследования. Бактериологическим методом инфекция выявлена у 31 (73,8%)

больных, из них у 10 (32,3%) больных бактерия выделена во всех трех биоптатах, у 16 (51,6%) - в антральном отделе и у 5 (16,1%) - из тела желудка. Колонии определялись визуально на 4-7 сутки, были мелких размеров, круглыми, гладкими с ровными краями, прозрачными, мягкой консистенции. Выделенные культуры были оксидазо-и каталазоположительными, расщепляли мочевину (положительный тест на уреазу), давали положительный тест на сероводород и были чувствительны к налидиксовой кислоте. Все выделенные культуры не ферментировали глюкозу, не продуцировали нитраты и не образовывали индол. Из других биоптатов культуры, похожие на H.pylori, не выделены.

При определении резистентности H. pylori к различным группам антибиотиков, у культур была выявлена различная чувствительность к антибактериальным препаратам. Отмечено, что наиболее часто определяется высокая чувствительность к кларитромицину (высокочувствительность 100%), амоксициллину (высокочувствительность - 83,0%, устойчивость - 17,0%) фуразолидону, метронидозолу (высокочувствительность - 72,4%, чувствительность - 4,1%, устойчивость - 23,5%) абакталу (высокочувствительность - 55,2%, чувствительность - 44,8%). Устойчивость к ампициллину (100%), оксациллину (100%), кефзолу(100%). (Таблица I. Антибиотикограмма выделенных культур).

В соответствии с III Маастрихтским консенсусом (февраль 2005 г.) в качестве терапии первой линии предлагается хорошо зарекомендовавшая себя трехкомпонентная схема: ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), амоксициллин (1000 мг 2 раза в день). Схема пролонгирована до 14 дней, что повышает эффективность эрадикации на 12%. Причем кларитромицин не желательно назначать в конкретной популяции при наличии данных о резистентности H. pylori к этому антибиотику свыше 30%. Это же касается метронидазола и амоксициллина, хотя резистентность к последнему у H. pylori встречается значительно реже.
Таким образом, выбором эрадикационной терапии явилась схема первой линии, рекомендуемая II – III

***Таблица 1***

**Антибиотикограмма выделенных культур**

| Название препарата | Кол-во исследованных культур | Количество культур | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | высокочувствительные | | чувствительные | | устойчивые | |
| | | абс | % | абс | % | абс | % |
| Амоксициллин | 272 | 226 | 83,0 | 0 | 0 | 46 | 17,0 |
| Кларитромицин | 272 | 272 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Метронидозол | 272 | 196 | 72,4 | 12 | 4,1 | 64 | 23,5 |
| Абактал | 272 | 150 | 55,2 | 122 | 44,8 | 0 | 0 |
| Гентамицин | 272 | 0 | 0 | 260 | 95,6 | 12 | 4,4 |
| Фуразолидон | 272 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ампициллин | 272 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 |
| Оксациллин | 272 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 |
| Кефзол | 272 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 |

Маастрихтскими консенсусами:
- омепрозол 20 мг 2 раза вдень;
- кларитромицин (500 мг 2 раза в день);
- амоксициллин (1000 мг2 раза вдень).

Продолжительность схемы 7 дней, учитывая высокую чувствительность антибиотикограммы выделенных культур.

Комплексным препаратом 7-дневной эрадикационной терапии, включающим все три компонента является Пилобакт Нео фирмы Ранбакси Лабораториз Лимитед.

Контроль эрадикационной терапии. Важно отметить, что применение антибактериальных препаратов резко снижает количество H. pylori в слизистой оболочке и поэтому сразу после окончания курса терапии, даже в случае малой эффективности курса, H. pylori не обнаруживается в биоптатах и, как правило, тесты дают ложноотрицательный ответ (при использовании инвазивных методов диагностики, особенно если

биоптаты берутся только из антрального отдела желудка). Применение современных ингибиторов желудочной секреции приводит к перераспределению НР по слизистой оболочке, - бактерии элиминируются из антрального отдела в тело и дно желудка. Невозможно судить об эффективности проведенного лечения без надежной идентификации отсутствия бактерий. С учетом этого необходимо придерживаться следующих рекомендаций по диагностике эффективности эрадикации:

- диагностика эрадикации должна осуществляться не ранее 4-6 недель после окончания курса антихеликобактерной терапии;
- диагностика эрадикации осуществляется, как минимум, двумя из указанных диагностических методов, причем при использовании методов с использованием биопсии (бактериологической, морфологической, уреазной) необходимо исследование 2-х биоптатов из тела желудка и 1-го из антрального отдела.

Полный курс терапии прошли 41 (97,6%) больных, 1 пациент не прошел лечение по причине аллергической реакции (крапивница), после прекращения приема препарата все явления аллергии прошли.

Контрольное обследование на 45 день после завершения эрадикационной терапии было проведено всем больным. Использовались те же методы диагностики, которые применялись при первичном обследовании. Были использованы фиброгастроскопический, серологический, микроскопический, гистологический и бактериологический методы диагностики H.pyiori-инфекции. При эндоскопическом исследовании больных ЯБДПК (всего 41 больной):

- рубцовая деформация луковицы 12-перстной кишки обнаружена у 38 (92,7%) больных;
- язва в стадии рубцевания у 3 (7,1%) больных, у 2 (66,7%) рубцевание на обеих стенках луковицы 12-перстной кишки, у 1 (33,3%)- на задней поверхности.

Положительные результаты ИФА получены у 32 (76,2%), причем у большинства больных отмечается снижение титра антител. Из 28 первично- положительных больных H. pylori обнаружена у 3 (10,7%) больных. При контрольном исследовании гистологическим методом у 2 (10,5%) больных обнаружена H.pylori. При бактериологическом контроле у 3 (9,7%) больных из 31 первично-положительных больных выделены культуры H.pylori.

**Выводы.** 1. Принимая во внимание, что бактерии Helicobacter pylori почти в 100% случаев присутствуют при язвенной болезни 12-перстной кишки, и оценку степени обсемененности до лечения можно было бы и не проводить, было бы достаточным подтверждение наличия инфекции с помощью ИФА. При сравнительной характеристике различных методов диагностики инфекции H.pylori былы выявлены: эффективность серологического метода - 90,5%, бактериологического - 73,8%, микроскопического - 66,7%, гистологического-45,2%.

2. Отмечено, что наиболее часто определяется высокая чувствительность к кларитромицину (высокочувствительность - 100%), амоксициллину (высокочувствительность - 83,0%, устойчивость - 17,0%).

3. Эрадикационная терапия 1-й линии, рекомендуемая Маастрихтским консенсусом: омепрозол 20 мг 2 раза в день, кларитромицин (500 мг 2 раза в день), амоксициллин (1000 мг 2 раза в день), в течение 7 дней составляет более 80%, что является хорошим показателем. Проведенное исследование позволяет говорить о значительной результативности и безопасности комплексной эрадикационной терапии препаратом Пилобакт Нео.

***Литература:***


1. Златкина А.Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения. Москва, 1994, С. 335.
2. Borody T., Andrews P., Shortis N.et al. Optimal Helicobacter pylori therapy: a combinations of omeprozole and triple therapy (abstract)//Gastroenterol. 1994, № 106, P. 55.
3. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки (методические рекомендации). Харьков, «Основа», 1997, С. 238.
4. Dore M.P., Marras L., Maragkoudakis E. и соавт. Терапия выбора после двух и более неудачных попыток лечения хеликобактерной инфекции: наилучшая схема лечения // Helicobacter. 2003, Vol. 8, P. 307-309.
5. Иванников И.О. Преодоление резистентности Helicobacter pylori к антибиотикам: возможности и перспективы. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori. Материалы II Международного симпозиума (1-2 апреля, 1999). Москва, 1999, С. 50-53.
6. Сидоренко С.В. Азитромицин и другие макролидные антибиотики II Клиническая антибиотикотерапия. 2002, №1 (15), С. 11-14.
7. Кудрявцева Л.В., Довгань С.Г., Щербаков П.Л., Иванников И.О. Первичная антибиотикорезистентность штаммов Helicobacter pylori, выявляемых в г. Москве и г. Санкт-Петербурге // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000, № 2 (приложение 10), С. 41.