

Мартынюк Марина Владимировна

врач-гастроэнтеролог

КГБУЗ «Городская поликлиника №16»

г. Хабаровск, Хабаровский край

Федорченко Юрий Леонидович

д-р мед. наук, профессор

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный

медицинский университет» Минздрава России

г. Хабаровск, Хабаровский край

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

***Аннотация:** в данной статье рассматривается проблема лечение инфекции Helicobacter Pylori у больных сахарным диабетом 2 типа с хроническими гастродуоденальными заболеваниями. В сравнительное, рандомизированное исследование включены 106 пациентов с СД2 и ХГДЗ. У всех была выявлена инфекция Helicobacter pylori (H.pylori) уреазным, бактериоскопическим методом и определением антигенов возбудителя в кале. Клиническую картину заболевания оценивали по системе GSRS. Диагноз ХГДЗ устанавливали анамнестическим, эндоскопическим и гистологическим методами. Назначали три схемы лечения хеликобактериоза: оптимизированную тройную (ОТР) с рабепразолом; усиленную препаратом висмута и пробиотиком оптимизированную тройную (УОТР), сочетанную терапию, усиленную пробиотиком (УСТ). Длительность всех схем – 14 дней. Наибольший эрадикационный эффект имела УСТ – 97,2%, несколько меньший УОТР схема – 94,1%. Самую низкую эффективность по эрадикации H.pylori показала ОТР терапия – 80,6%. Клиническую и эндоскопическую эффективность продемонстрировали все назначенные схемы терапии, но более высокой она была при использовании УСТ схемы.*

Ключевые слова: *хронические гастродуоденальные заболевания, сахарный диабет 2 типа, Helicobacter pylori, эрадикационная терапия.*

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в настоящее время считается одним из основных факторов, приводящих к развитию хронических воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта [6]. В разных регионах России, инфицированность хеликобактериозом у взрослого населения достигает: 65–92% [2].

Больные сахарным диабетом 2 типа (СД2) относятся к группе риска по инфекции *H. pylori* [1]. В ряде работ показана высокая встречаемость данной инфекции у этих пациентов, страдающих хронической гастродуоденальной патологией: от 70 до 90% [4].

Основным постулатом лечения патологии, ассоциированной с хеликобактериозом, является принцип эрадикации возбудителя. В соответствие с международным консенсусом Маастрихт V (2015), рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *H.pylori* у взрослых (2012), регламентированы стандарты антихеликобактерной терапии [2,10]. Однако за последнее десятилетие эффективность классических схем первой линии эрадикации упала. Это связано с рядом проблем, главная из которых: рост резистентности *H.pylori* к метронидазолу и кларитромицину [7]. Для повышения эффективности антихеликобактерной терапии Международные и Российские сообщества врачей – гастроэнтерологов предлагают удлинять сроки эрадикационной терапии до 14 дней, включать в схемы лечения препараты висмута и пробиотики [2; 10].

Для больных СД2 с хроническими гастродуоденальными заболеваниями (ХГДЗ) вопрос об эрадикации *H.pylori* остается актуальным. Работ, посвященных изучению эффективности антихеликобактерной терапии у больных СД2 немного, результаты их противоречивы [4; 9].

Целью нашего исследования было изучение эффективности различных современных схем антихеликобактерной терапии больных СД2 и ХГДЗ.

Материал и методы исследования

В открытое, сравнительное, рандомизированное исследование, по принципу случайно выборки, были включены 106 пациентов, страдающих различными ХГДЗ и инфицированные *H. pylori*. У всех пациентов имел место СД2, который в момент обследования был в стадии компенсации или субкомпенсации. ХГДЗ были диагностированы согласно имеющимся стандартам обследования с привлечением специальных методов: эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), взятия биопсии слизистой желудка и 12-п кишки с гистологическим исследованием. Инфицированность *H. pylori* определяли уреазным тестом (в биоптатах минимум из двух мест – тела и антрума желудка), и методом ИФА с моноклональными антителами для выявления антигенов возбудителя в кале. Причем последний метод был обязателен для контроля за эрадикацией, который осуществляли через 1 месяц после окончания лечения.

Исходя из задач нашего исследования, были отобраны пациенты со следующей гастроэнтерологической патологией: хронический неэрозивный гастрит/гастродуоденит, хронический эрозивный гастрит/гастродуоденит, язвенная болезнь. Данные заболевания были в фазе обострения.

Из обследования были исключены лица, страдающие тяжелыми заболеваниями сердца, легких, печени, поджелудочной железы, кишечника, почек, декомпенсированные по СД2, с тяжелыми осложнениями диабета, принимавшие в ближайшие 6 месяце антибиотики по любой причине.

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от схемы антихеликобактерной терапии: в 1-ю группу вошли больные, получавшие оптимизированную тройную (ОТР) терапию. Данная оптимизация классической тройной терапии, заключающаяся в замене омепразола на рабепразол и в удлинении лечения до 14 дней, была мотивирована рекомендациями Маастрихта V и Экспертным советом Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) (2017) [2; 10]. Рецепт этой схемы был следующим: рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 1 г в сутки, амоксициллин 2 г в сутки. Во 2-ю группу были включены больные, которым назначалась усиленная ОТР схема терапии (УОТР). Она

представляла собой добавление на весь срок антихеликобактерного лечения к ОТР схеме препарата висмута трикалия дицитрата, 240 мг 2 раза в сутки, и пробиотического препарата из бактерий *Saccharomyces boulardii* – 500 мг 2 раза в сутки. В 3-ю группу вошли пациенты, которым назначалась, рекомендованная так же Маастрихтом V и Экспертами РГА в качестве первой линии лечения, квадротерапия без препарата висмута или сочетанная терапия (СТ). По примеру УОТР схемы, мы усилили СТ пробиотиком из бактерий *Saccharomyces boulardii*, и получили усиленную СТ (УСТ). Рецепт УСТ: рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 1 г в сутки, амоксициллин 2 г в сутки, метронидазол 1500 мг в сутки, *Saccharomyces boulardii* 500 мг 2 раза в сутки. Длительность лечения 14 дней. Помимо схем антихеликобактерной терапии наши пациенты получали антациды и спазмолитики, а после курса эрадикации, еще в течение 1 месяца, назначали ингибитор протонной помпы, который входил в схему антихеликобактерного лечения.

Для корректного сравнения результатов лечения больных ХГДЗ и СД2, нами проведена рандомизация всех 3-х групп обследованных. По социально-демографическим, клиническим и другие параметрам данные группы были сопоставимы, и основным различием между ними было лечение разными схемами антихеликобактерной терапии.

Необходимо было определить клинико-эндоскопическую и лабораторную эффективности эрадикационных схем. Для оценки клинической эффективности использовали методику оценки гастроэнтерологических жалоб по системе GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) [5]. Суть методики заключалась в опросе больных по 5 шкалам: DS – диарейный синдром, IS – диспептический, CS – констипационный, AP – абдоминальных болей, RS – рефлюксный. За каждый синдром можно получить максимум от 14 до 28 баллов в зависимости от частоты симптомов. Для общей оценки жалоб баллы разных шкал суммировались. Эндоскопическая эффективность определялась исчезновением эндоскопических и гистологических признаков обострения заболевания по данным ЭГДС через 1 месяц от окончания лечения. Лабораторной эффективностью эрадикационных схем

считались отрицательные результаты ИФА на антигены *H.pylori* в кале через 1 месяц после окончания лечения.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistic 10», «Excel 2014». Абсолютные величины сравнивали с расчетом средних значений, ошибки средних, с использованием критерия Стьюдента. Для относительных величин применяли точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные по сравнению клинических, лабораторных и эндоскопических результатов лечения разными вариантами антихеликобактерной терапии больных ХГДЗ и СД2 представлены в таблице.

Таблица

Результаты лечения разными схемами антихеликобактерной терапии больных ХГДЗ и СД2

Признак	Группа 1, ОTR схема, n=36		Группа 2, УОТР схема, n=34		Группа 3, УСТ n=36	
	<i>исходно</i>	<i>После лечения</i>	<i>ис- ходно</i>	<i>после лечения</i>	<i>ис- ходно</i>	<i>после ле- чения</i>
Ремиссия по данным ЭГДС (n, %)	–	29 (80,6)	–	31 (91,2)	–	35 (97,2)#
Общий GSPS (баллы)	84,1±5,1	26,6±3,1*	82,1±5,4	20,6±2,2*	85,7±4,3	13,4±1,3* #
Синдромы GSPS (баллы):						
DS (диарейный)	18,7±1,2	7,3±1,1*	17,4±1,2	3,3±0,5*	18,3±1,2	2,2±0,4*
IS (диспепсический)	21,1±1,2	6,6±2,1*	2	5,2±1,4*	2	3,1±0,4*
CS (констипационный)	15,9±1,2	5,2±1,4*	22,2±1,2	4,1±1,2*	22,4±1,2	2,9±0,3*
AP (абдоминальных бо- лей)	9,5±1,1	4,2±0,2*	2	3,3±0,3*	3	3,1±0,4*
RS (рефлюксный)	15,3±1,2	4,3±1,1*	16,1±1,1	3,8±0,6*	15,8±1,2	1,2±0,2*
			1		2	
			9,1±0,8		12,8±1,2	
			12,3±1,1		2	
			1		10,1±1,1	
					1	
Больные с наличием <i>H.pylori</i> (n, %)	36 (100)	7 (19,4)*	34 (100)	2 (5,9)*#	36 (100)	1 (2,8)* #

Примечания: * достоверность различий с исходными показателями в каждой группе, $p < 0,05$; # – достоверность различий между 2-й, 3-й группами и 1-й

группой, $p < 0,05$; ____ – достоверность различий между 3-й группой и 1-й, 2-й группами, $p < 0,05$.

Оказалось, что все 3-и изученные схемы приводили у большинства больных к эндоскопической ремиссии. Наименьший положительный результат по этому показателю имела классическая ОТР схема- 80,6%. Был выше процент эндоскопической ремиссии при назначении УОТР, но недостоверно по отношению к ОТР. Наибольшую эффективность по данному параметру показала УСТ – 97,2%, что достоверно было выше, чем при ОТР схеме лечения.

Клиническая эффективность лечения так же имела место при назначении любой из 3-х схем терапии. Общий показатель GSRS достоверно уменьшался по отношению к исходному, по окончании лечения во всех группах, но больше всего при лечении УСТ. В этом случае итоговый общий GSRS был достоверно ниже, чем в группах ОТР и УОТР терапии. По отдельным, анализируемым в работе, синдромам GSRS отмечена достоверная положительная динамика по окончании терапии ОТР, УОТР и УСТ схемами лечения.

При оценке эрадикации *H. pylori* по итогам использования различных схем антихеликобактерной терапии у больных ХГДЗ и СД2 отмечено, что наименьшую эффективность с этих позиций показала ОТР схема лечения: лишь 80,6%. Наиболее эффективной по результатам элиминации хеликобактерной инфекции была УСТ. Имел место очень высокий результат – 97,2%, что достоверно выше, чем при использовании ОТР схемы лечения. УОТР терапия была так же высокоэффективной, хотя и с меньшим процентом эрадикации, чем при УСТ – 94,1%, и достоверно отличалась в лучшую сторону, по сравнению с ОТР схемой лечения.

Таким образом, результаты нашего исследования позволили сравнить эффективность модифицированной тройной и сочетанной схем антихеликобактерной терапии больных ХГДЗ и СД2. Следует отметить, что согласно рекомендациям, посвященным проблеме хеликобактериоза, задача терапии заключается в более 80% эрадикации возбудителя, оптимальным результатом считается: 85 – 90%, а высоким – более 90% [3]. Как показали наши исследования, в группе ОТР антихеликобактерной терапии процент эрадикации *H. pylori* был низким. И

только две схемы: УОТР и УСТ позволили достичь высокого значения эрадикации инфекции *H. pylori* – более 90%, при этом наиболее результативной оказалась УСТ. Причина такой эффективности УОТР и УСТ схем лечения, вероятно, связана с наличием в их составе пробиотика и препарата висмута (в УОТР схеме), пробиотика и метронидазола (в УСТ). Наши результаты согласуются с данными литературы, посвященной лечению хеликобактериоза, где неоднократно отмечалось, что добавление к классическим схемам первой линии эрадикации *H. pylori* препаратов висмута и пробиотиков позволяло повысить эффективность лечения на 10–15% [8,10].

Проведенное исследование и его результаты могут оказаться полезными при решении вопроса о выборе схем антихеликобактерной терапии больным СД 2 в сочетании с гастродуоденальной патологией.

Список литературы

1. Дедов И.И. Экономические проблемы сахарного диабета в России / И.И. Дедов, Ю.И. Сунцов, С.В. Кудрякова // Сахарный диабет. – 2000. – №3. – С. 56–58.
2. Ивашкин В.Т. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейстрим и новации / В.Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2017. – №4. – С. 4–21.
3. Маев И.В. Инфекция *Helicobacter pylori* / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2016. – 256 с.
4. Мкртумян А.М. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа / А.М. Мкртумян, А.Н. Казюлин, К.И. Баирова // Сахарный диабет. – 2010. – №1. – С. 77–79.
5. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: Изд-во РАЕН. – 2012. – С. 528–530.
6. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека / Е.А. Полуэктова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2017. – №2. – С. 85–91.

7. Симаненков С.В. Сравнительное исследование препаратов Денол и Новобисмол в схемах эрадикации у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями / С.В. Симаненков, Н.И. Захарова, И.В. Савилова // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. – 2015. – №1. – С. 66–71.

8. Georgopolos S.D. Helicobacter pylori eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy / S.D. Georgopolos, V. Papastergiou, S. Karatapanis // Gastroenterol. Res. Pract. – 2012.

9. Kim Y.S., Kim S.J., Yoon J.H. et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy for Helicobacter pylori in Korea // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – №9. – P.1098–1105.

10. Malfertheiner P., Megraud F. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report // Gut. – 2017. – №66. – P. 6–30.