

Антихеликобактерная терапия больных с хронической гастродуоденальной патологией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Ю. Л. Федорченко, М. В. Мартынюк

Основным постулатом лечения патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), является принцип эрадикации возбудителя. В соответствии с международным консенсусом Маастрихт V (2015), Киотским консенсусом (2015), рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых (2013), регламентированы стандарты антихеликобактерной терапии [1, 2]. Однако, как свидетельствуют многочисленные отечественные и зарубежные исследования, за последнее десятилетие эффективность классических схем первой и второй линии эрадикации упала [3]. Это связано с рядом проблем, главные из которых: рост резистентности *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину; побочные действия ингибиторов протонной помпы (ИПП) и антибактериальных препаратов [4].

Одной из новых схем эрадикационной терапии является последовательная схема (5 дней ИПП + амоксициллин, далее 5 дней ИПП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол). Эта схема в настоящее время — одна из самых изучаемых схем эрадикации во всем мире, что продиктовано высокими цифрами эффективности такой терапии [5]. В рамках консенсуса Маастрихт V данный протокол эрадикации регламентирован в качестве альтернативы схемы первой линии [2]. Данный консенсус рекомендует также для оптимизации лечения и увеличения эффективности эрадикации пролонгировать лечение схемами первой линии до 14 дней.

Для больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с хроническими гастродуоденальными заболеваниями (ГДЗ) также стоит актуальным вопрос об эрадикации *H. pylori*, так как доказана высокая степень инфицирования этих пациентов, от 70% до 90% [4]. Однако исследований, в которых изучались схемы эрадикации *H. pylori* у больных СД с ГДЗ, в нашей стране и за рубежом — единицы [7, 8]. В частности, в доступной литературе нами не найдены работы по использованию последовательной схемы у данных пациентов.

Актуальной является проблема переносимости больными эрадикационной терапии, ее влияние, положительное или отрицательное, на качество жизни пациентов, на состояние микробиоты кишечника. Это особенно важно с учетом модификации схем эрадикации, увеличения длительности лечения и числа антибактериальных препаратов в этих схемах.

Исходя из изложенного, цель исследования состояла в изучении эффективности и последствий тройной и оптимизированной последовательной схем антихеликобактерной терапии больных СД в сочетании с ГДЗ.

Материал и методы исследования

В открытое, сравнительное, контролируемое исследование, по принципу случайной выборки, были включены 118 пациентов, страдающих различными ГДЗ и инфицированные *H. pylori*, из них у 54 — имел место достоверно установленный СД 2 типа в стадии компенсации. Все пациенты наблюдались у гастроэнтеролога городской поликлиники, ГДЗ были диагностированы согласно имеющимся стандартам обследования с привлечением специальных методов: эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), взятие биопсии слизистой желудка и 12-перстной 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. Перед исходным исследованием больные в течение 2 недель не принимали ИПП и минимум 6 месяцев — антибиотики.

Из обследования были исключены лица, страдающие тяжелыми декомпенсированными заболеваниями сердца, легких, печени, поджелудочной железы, кишечника. От всех пациентов было получено письменное согласие на обследование и лечение, согласно Приказу Минздрава РФ № 173/1 от 25 июля 2012 г. «Об информированном добровольном согласии на медицинскую помощь».

Все пациенты были разделены на четыре группы: в 1-ю группу вошли больные без СД, которые получали стандартную тройную схему эрадикации *H. pylori* (омепразол 40 мг/сут + кларитромицин 1 г/сут + амоксициллин 2 г/сут) 10 дней. Во 2-ю группу — больные с СД, получавшие также тройную терапию. В 3-ю группу вошли больные без СД и в 4-ю — с СД, которым была назначена оптимизированная последовательная схема эрадикации. Ее формула представлена выше, дозировки препаратов такие же, как в тройной схеме + метронидазол — 1 г/сут. Оптимизация данной схемы состояла в увеличении продолжительности лечения: ИПП + амоксициллин 7 дней, далее ИПП + кларитромицин + метронидазол еще 7 дней. Кроме того, вместо омепразола в данной схеме использовался рабепразол, так как, согласно положению 10 рабочей группы 3 Маастрихта V, этот ИПП признан

как наименее подверженный влиянию генотипа CYP2C19 и метаболизирующийся преимущественно в результате неферментативного процесса [2]. 1-я и 3-я группы расценивались как контрольные по отношению к больным СД. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика всех четырех групп.

Как видно из табл. 1, пациенты четырех групп достоверно не различались между собой по таким показателям, как возраст, распределение по полу, по индексу массы тела, стажу заболевания, распределению по частоте ГДЗ, по методам оценки *H. pylori*. Единственное различие было между группами контроля и группами СД по частоте кардиальной патологии, которая встречалась чаще у больных СД. Но это не могло повлиять на дальнейший ход исследования.

Таблица 1

Исходная характеристика больных СД и контрольных групп, получавших тройную и последовательную антихеликобактерную терапию

Признак	Тройная терапия		Последовательная терапия		P 1-2	P 3-4	P 1-3	P 2-4
	1-я группа, контроль, n = 34	2-я группа, СД 2-го типа, n = 26	3-я группа, контроль, n = 30	4-я группа, СД 2-го типа, n = 28				
Возраст (лет)	52,4 ± 6,3	54,6 ± 4,2	47,3 ± 5,2	52,3 ± 4,1	0,458	0,438	0,265	0,722
Пол (абс. %):								
мужчины	14 (41,2)	10 (38,5)	8 (26,7)	11 (39,3)	0,376	0,321	0,244	0,558
женщины	20 (58,8)	16 (61,5)	22 (73,3)	17 (60,7)	0,621	0,458	0,332	0,416
ИМТ (кг/м ²)	27,5 ± 3,2	29,5 ± 2,8	26,4 ± 2,1	30,2 ± 3,1	0,578	0,345	0,389	0,421
Болезни (абс. %):								
НЗр. гастрит	11 (32,4)	8 (30,8)	13 (43,3)	9 (32,1)	0,434	0,465	0,433	0,211
Эр. гастрит	16 (47,1)	12 (46,1)	13 (43,3)	13 (46,4)	0,786	0,278	0,465	0,390
ЯБ	7 (20,6)	6 (23,1)	4 (13,4)	6 (21,4)	0,146	0,277	0,132	0,178
Средний стаж болезни (лет)	16,4 ± 4,2	14,2 ± 3,6	14,2 ± 3,6	15,8 ± 4,2	0,389	0,567	0,234	0,543
Сопутствующие болезни (абс. %):								
ГЭРБ	14 (41,2)	13 (59,1)	11 (36,7)	10 (55,5)	0,089	0,078	0,099	0,121
ПЭЗ	16 (47,1)	12 (54,5)	11 (36,7)	8 (44,4)	0,768	0,422	0,322	0,237
ИБС	8 (23,5)	10 (45,5)	5 (16,7)	12 (66,7)	0,034	0,021	0,235	0,267
ГБ	15 (44,1)	20 (90,9)	10 (33,3)	23 (82,1)	0,007	0,012	0,562	0,711
Исходная оценка Нр (абс. %):								
Уреазный тест	27 (79,4)	18 (69,2)	23 (76,7)	18 (64,3)	0,534	0,347	0,356	0,558
ИФА в кале	7 (20,6)	8 (30,8)	7 (23,3)	10 (35,7)	0,711	0,544	0,566	0,497

Примечания. ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; НЗр. — неэрозивный; Эр. — эрозивный; ЯБ — язвенная болезнь; ПЭЗ — панкреатобилиарные заболевания.

В задачи работы входило определение клиничко-эндоскопической и лабораторной эффективности эрадикационных схем. Для оценки клинической эффективности использовали методику оценки гастроэнтерологических жалоб по системе GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), разработанную I. Wiklund [9]. Русскоязычная версия опросника GSRS была создана исследователями Межнационального центра исследования качества жизни (Санкт-Петербург) [10]. Суть методики состоит из опроса больных по пяти 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 суммируются.

Для определения эндоскопической эффективности лечения, по его окончании, проводили ЭГДС с оценкой состояния слизистой желудка и 12-перстной кишки. Следует отметить, что больные помимо эрадикационной терапии получали антацидную и антисекреторную терапию (только тем ИПП, который был назначен первоначально) до 1 месяца.

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

В задачу нашего исследования входило и изучение влияния эрадикационных схем на микробиоту тонкого кишечника, на синдром избыточного роста бактерий (СИБР) в кишечнике. Последний встречается довольно часто у больных СД [7]. Для выявления СИБР использовали результаты водородного теста с лактулозой, который проводили исходно и через 1 месяц после окончания лечения. Водородный тест признан наиболее информативным для оценки наличия СИБР в кишечнике. В качестве прибора для проведения водородного теста применяли «Гастролайзер» (Великобритания), а сама методика не отличалась от стандартной [11].

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

Результаты тройной схемы антихеликобактерной терапии больных СД в сравнении с контрольной 1-й группой представлены в табл. 2.

Результаты лечения тройной антихеликобактерной схемой больных СД и контрольной группы

Таблица 2

Признак	Контроль (группа 1), n = 34		Больные СД (группа 2), n = 26	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Абс. и % больных с НР	34 (100)	11 (32,4)*	26 (100)	9 (34,6)*
Абс. и % больных с ремиссией по данным ЭГДС	–	24 (70,6)	–	16 (61,5)
Общий GSPS (баллы)	56,7 ± 4,3	38,1 ± 2,3*	79,6 ± 4,1**	54,6 ± 3,2*
Синдромы GSPS (баллы):				
DS (диарейный)	14,4 ± 2,4	10,4 ± 1,1	7,9 ± 1,2**	14,3 ± 1,1*
IS (диспепсический)	17,6 ± 2,1	10,7 ± 1,3*	26,6 ± 2,1**	11,6 ± 2,1*
CS (констипационный)	8,2 ± 1,8	14,8 ± 1,8*	13,1 ± 1,3	12,2 ± 2,4
AP (абдоминальных болей)	6,8 ± 1,1	3,1 ± 0,4*	13,2 ± 1,6**	4,2 ± 1,1*
RS (рефлюксный)	14,2 ± 1,3	4,1 ± 1,1*	20,8 ± 1,6**	8,3 ± 1,4*
СИБР (абс., %)	15 (44,1)	10 (29,4)	18 (69,2)**	13 (50)

Примечание. * Достоверность различий с исходными показателями в каждой группе, $p < 0,05$;
 ** достоверность различий в исходных показателях между группами, $p < 0,05$.

Результаты лечения оптимизированной последовательной антихеликобактерной схемой больных СД и контрольной группы

Таблица 3

Признак	Контроль (группа 3), n = 30		Больные СД (группа 4), n = 28	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Абс. и % больных с НР	30 (100)	3 (10)*	18 (100)	4 (14,2)*
Абс. и % больных с ремиссией по данным ЭГДС	–	28 (93,3)	–	23 (82,1)
Общий GSPS (баллы)	57,2 ± 3,8	30,2 ± 2,4*	76,4 ± 2,5**	38,6 ± 2,4*
Синдромы GSPS (баллы):				
DS (диарейный)	13,6 ± 1,4	4,4 ± 1,1*	9,4 ± 1,2**	3,1 ± 1,1*
IS (диспепсический)	18,2 ± 1,2	7,8 ± 1,4*	25,2 ± 2,6**	11,1 ± 1,3*
CS (констипационный)	7,8 ± 1,3	6,3 ± 1,2	10,8 ± 2,2	7,9 ± 2,1
AP (абдоминальных болей)	7,2 ± 1,4	3,1 ± 0,6*	12,8 ± 1,3**	5,2 ± 1,3*
RS (рефлюксный)	9,8 ± 1,2	3,6 ± 1,2*	18,2 ± 1,8**	8,4 ± 1,4*
СИБР (абс., %)	14 (46,7)	6 (20)*	22 (78,5)**	6 (21,4)*

Примечание. * Достоверность различий с исходными показателями в каждой группе, $p < 0,05$;
 ** достоверность различий в исходных показателях между группами, $p < 0,05$.

Следует отметить, что исходно у больных СД был достоверно выше общий балл GSRС, чем у пациентов без СД, а значит, более выраженная клиническая картина ГДЗ. У больных СД клинически достоверно чаще встречались диспептический, рефлюксный синдромы, синдром абдоминальных болей, чем в контрольной группе. В свою очередь, диарейный синдром достоверно чаще наблюдался в группе контроля. Запоры наблюдались примерно с одинаковой частотой в обеих группах.

Через 1 месяц лечения, в том числе антихеликобактерного, в группе без СД достоверно с исходным уменьшились проявления диспептического, рефлюксного синдромов, синдрома абдоминальных болей, но чаще стал наблюдаться констипационный синдром. По синдрому диареи существенных изменений не произошло. В целом общий средний балл GSRС стал достоверно меньше. В группе СД на фоне терапии также произошло значимое уменьшение проявлений диспептического, рефлюксного и болевого синдромов, но чаще стала наблюдаться у больных диарея. Общий балл гастроэнтерологических жалоб все же достоверно снизился с 79,6 до 54,6 ($p < 0,05$).

При проведении ЭГДС после завершения лечения оказалось, что в группе 1 в 70,6%, а в группе 2 — в 61,5% случаев имела место положительная динамика в виде заживления язв и эрозий, улучшения гистологической картины со стороны слизистой желудка и 12-перстной кишки. Эффективность эрадикации *H. pylori* при тройной антихеликобактерной терапии установлена следующая: в группе 1, у больных без СД, — 67,6%, а в группе 2, у пациентов с СД, — 65,3% ($p > 0,05$).

Исследование на СИБР в кишечнике показало, что исходно СИБР достоверно чаще встречался во 2-й группе с СД по сравнению с контрольной группой 1. При этом схема тройной терапии привела к уменьшению числа больных с СИБР в обеих группах, но снижение это не было достоверно значимым.

В табл. 3 представлены результаты лечения пациентов с ГДЗ оптимизированной последовательной схемой антихеликобактерной терапии.

Как видно из табл. 3, исходная клиническая картина, по общему среднему баллу GSRС, была достоверно более

выражена в группе 4 с СД, по сравнению с контрольной группой 3. У больных СД достоверно чаще наблюдался диспептический, болевой, рефлюксный синдромы, и реже диарейный. На фоне лечения с использованием последовательной схемы в группе 3 достоверно уменьшились проявления диарейного, диспептического, болевого и рефлюксного синдромов. Такие же положительные изменения произошли в группе 4 больных с СД, также с достоверной значимостью.

В ходе лечения эндоскопическая ремиссия была достигнута у 93,3% больных 3-й группы и у 82,1% пациентов 4-й группы. Эффективная эрадикация *H. pylori* на фоне оптимизированной последовательной схемы имела место у 90% пациентов из 3-й группы и у 85,7% больных 4-й группы.

Исходно СИБР в кишечнике, как и в случае с тройной схемой лечения, достоверно чаще наблюдали в группе 4 с СД по сравнению с группой контроля 3. Но в отличие от результатов лечения тройной терапией, при данной схеме, как в группе 3, так и в группе 4, имело место достоверное снижение числа больных с СИБР по окончании терапии.

Таким образом, результаты нашего исследования позволили сравнить эффективность тройной и оптимизированной последовательной схем антихеликобактерной терапии больных с ГДЗ при наличии СД и без него. Следует отметить, что согласно рекомендациям, посвященным проблеме хеликобактериоза, задача лечения заключается в более 80% эрадикации возбудителя, оптимальным считается от 85% до 90% [1]. Однако, как свидетельствуют многочисленные отечественные и зарубежные исследования, за последнее десятилетие эффективность классических схем первой и второй линии упала и редко превышает необходимый процент [3]. Как показали наши исследования в группе тройной терапии как у больных СД, так и без диабета, процент эрадикации *H. pylori* не достигал и 70%. Для больных с СД он был ниже (65,3%), чем в контрольной группе (67,6%), хотя и не достоверно. В группе пациентов, получающих оптимизированную последовательную терапию, получен больший эффект эрадикации *H. pylori*: у пациентов без СД — 90%, а с СД — 85,7%. Различия с тройной схемой лечения были достоверны: для больных без СД — $p = 0,035$, для больных с СД — $p = 0,044$.

Обе схемы лечения во всех группах привели к уменьшению клинической картины ГДЗ, но в большей степени это наблюдалось в группах оптимизированной последовательной терапии. Для больных СД Δ GSRS (уменьшение общей суммы баллов) при тройной терапии $25,1 \pm 3,2$ балла ($p < 0,05$), Δ GSRS при последовательной терапии — $38,4 \pm 2,5$ балла ($p < 0,05$).

Эндоскопическая ремиссия также была в большем проценте случаев получена во всех группах последовательной терапии по отношению к тройной терапии.

Интерес представляют данные по влиянию эрадикационной терапии на СИБР в кишечнике, который исходно имел место у 44–46% больных ГДЗ без СД (в зависимости от группы) и у 69–78% больных с СД. Только оптимизированная последовательная схема терапии позволила достоверно уменьшить число больных с СИБР в обеих группах.

Исходя из анализа полученных результатов исследования можно заключить, что использование оптимизированной последовательной схемы лечения больных с хеликобактерозом и ГДЗ имеет существенные преимущества перед классической тройной терапией. Это касается как пациентов без сопутствующего СД, так и с СД. Для последней группы данные результаты особо значимы, так как ранее таких исследований не проводили. В рамках консенсуса Маастрихт V протокол последовательной схемы регламентируется как терапия первой линии, особенно в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину [2]. Но так как в Хабаровском крае исследований по изучению данной резистентности не проводилось, последовательная схема приобретает особую актуальность.

Выводы

1. Применение у больных СД 2 типа в сочетании с ГДЗ в качестве антихеликобактерной терапии оптимизированной последовательной схемы позволило повысить эффективность эрадикации *H. pylori*, по сравнению с тройной схемой терапии, с 65,3% до 85,7%.
2. Использование оптимизированной последовательной схемы эрадикации у больных СД с ГДЗ имеет преимущества перед тройной схемой по степени уменьшения клинической картины и получения эндоскопической ремиссии у больных.
3. Назначение оптимизированной последовательной схемы терапии больным СД с ГДЗ, в отличие от тройной схемы терапии, позволяет достоверно уменьшить число больных с сопутствующим СИБР в кишечнике.

Литература

1. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с.
2. Malfertheiner P., Megraud F. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017; 66: 6–30.
3. Rimbara E., Fischbach L. A. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infection // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 8 (2): 79–88.
4. Симаненков С. В., Захарова Н. И., Савилова И. В. Сравнительное исследование препаратов Денол и

- Новобисмол в схемах эрадикации у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 1. С. 66–71.
5. *De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A.* Helicobacter pylori therapy: Present and future // World J. Gastroin. Pharmacol. Ther. 2012; 3 (4): 68–73.
 6. *Мкртумян А. М., Казюлин А. Н., Баирова К. И.* Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2-го типа // Сахарный диабет. 2010. № 1. С. 77–79.
 7. *Лейтес Ю. Г., Галстян Г. Р., Марченко Е. В.* Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета // Consilium-Medicum. 2007. № 2. С. 45–52.
 8. *Mehmet S. Oya Uygur-Bayramicli Haluk S.* Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori // World. J. Gastroenterol. 2003; 9 (5): 1126–1128.
 9. *Wiklund I., Bardhan K. D., Muller-Lissner S. et al.* Quality of life during acute and intermittent of gastroesophageal reflux disease with omeprazol compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group // Ital. J. Gastroenterology Hepatol. 1998; 30 (1): 19–27.
 10. *Новик А. А., Ионова Т. И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб: Издательский Дом «Нева»; М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. 320 с.
 11. *Ильченко А. А., Мечетина Т. А.* Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 3. С. 99–105.
-

Ю. Л. Федорченко*¹, доктор медицинских наук, профессор
М. В. Мартынюк**

*ФГБОУ ВО ДГМУ МЗ РФ, Хабаровск

** КГБУЗ ГП № 16, Хабаровск

¹ Контактная информация: ulfedmed@mail.ru

Антихеликобактерная терапия больных с хронической гастродуоденальной патологией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа/ Ю. Л. Федорченко, М. В. Мартынюк

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2018; Номера страниц в выпуске: 86-89

Теги: желудочно-кишечный тракт, инфекция, эрадикация
