

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-15>

АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Ю. Федорченко, доктор медицинских наук, профессор,
М. Мартынюк

Дальневосточный государственный медицинский университет,
Хабаровск

E-mail: ulfedmed@mail.ru

Приводятся результаты антихеликобактерной терапии больных хроническими гастродуоденальными заболеваниями в сочетании с сахарным диабетом типа 2, а также данные о влиянии этого лечения на синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике у таких пациентов.

Ключевые слова: гастроэнтерология, хронические гастродуоденальные заболевания, сахарный диабет типа 2, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, синдром избыточного бактериального роста.

Для цитирования: Федорченко Ю., Мартынюк М. Антихеликобактерная терапия больных хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом типа 2: новые аспекты применения // Врач. – 2018; 29 (6): 66–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-15>

В основе лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* (*Hp*), лежит принцип эрадикации возбудителя. В соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Hp* у взрослых (2012), Международным консенсусом Маастрихт V (2015), Киотским консенсусом (2015), регламентированы стандарты антихеликобактерной терапии [1, 2]. Однако, как свидетельствуют многочисленные отечественные и зарубежные исследования, за последнее десятилетие эффективность классических схем 1-й и 2-й линии эрадикации снизилась. Это связано с рядом проблем, главные из которых – рост резистентности *Hp* к метронидазолу и кларитромицину, побочные действия ингибиторов протонной помпы и антибактериальных препаратов [3].

Для повышения эффективности антихеликобактерной терапии международные и российские сообщества врачей-гастроэнтерологов предлагают разные пути модификации классических схем лечения инфекции *Hp*. В частности, рекомендуются увеличение сроков эрадикационной терапии до 14 дней, включение в схемы лечения препаратов висмута и пробиотиков [2, 4].

Для больных сахарным диабетом типа 2 (СД2) с хроническими гастродуоденальными заболеваниями (ХГДЗ) тоже актуален вопрос об эрадикации *Нр*. Работ, посвященных изучению эффективности антихеликобактерной терапии у больных СД2, немного, результаты их противоречивы. В одном из таких исследований отмечалось, что у больных СД2 в сочетании с хроническим гастритом и язвенной болезнью (ЯБ) частота эрадикации *Нр* при применении классической тройной 7- или 10-дневной терапии составила лишь 50–60% [5, 6].

Частота выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке при различных заболеваниях – хроническом гастрите, ЯБ, хроническом холецистите – колеблется от 50 до 97% [7]. При СД2 нарушения состава микробиоты кишечника, дисбиотические изменения определялись, по данным разных авторов, в 30–80% случаев [8]. Что касается СИБР, то сведения о нем у больных СД2 очень ограничены. Отмечалось, что развитие СИБР у больных СД2 имело место в 65% случаев при декомпенсированном по уровню глюкозы течении заболевания [8].

В доступной литературе мы не встретили исследований, посвященных влиянию современных модифицированных схем антихеликобактерной терапии на СИБР в тонкой кишке у пациентов с ХГДЗ и СД2.

Авторами изучены эффективность разных современных схем антихеликобактерной терапии у больных ХГДЗ и СД2, а также влияние этих схем на СИБР в тонкой кишке у таких пациентов.

В открытое сравнительное рандомизированное исследование путем случайной выборки были включены 106 пациентов, страдающих различными ХГДЗ и инфицированных *Нр*; средний возраст больных – $53,7 \pm 6,4$ года. У всех пациентов имел место СД2, который в момент обследования был в стадии компенсации или субкомпенсации. ХГДЗ диагностированы согласно имеющимся стандартам обследования с привлечением специальных методов: эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС); биопсия слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с гистологическим исследованием. Инфицированность *Нр* определяли уреазным тестом (в биоптатах минимум из 2 мест – тела и антрума желудка) и методом иммуноферментного анализа (ИФА) с моноклональными антителами для выявления антигенов возбудителя в кале, причем последний метод был обязателен для контроля эрадикации, который осуществляли через 1 мес после окончания лечения.

Исходя из задач исследования, были отобраны пациенты со следующей гастроэнтерологической патологией: хронический неэрозивный гастрит/гастродуоденит – ХНЭГД; хронический эрозивный гастрит/гастродуоденит – ХЭГД; ЯБ. Данные заболевания были в фазе обострения.

В исследование не включали: лиц с тяжелыми заболеваниями сердца, легких, печени, поджелудочной железы, кишечника, почек; больных с декомпенсацией

СД2; с тяжелыми осложнениями диабета; принимавших в ближайшие 6 мес 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 терапию (ОТТ). Оптимизация классической тройной терапии, заключающаяся в замене омепразола на рабепразол и в продлении лечения до 14 дней, мотивирована рекомендациями Маастрихта V и Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА; 2017) [2, 4]. Схема ОТТ: рабепразол – 20 мг 2 раза в сутки; кларитромицин – 1 г/сут; амоксициллин – 2 г/сут. Во 2-ю группу были включены больные, которым назначали усиленную ОТТ (УОТТ): добавление на весь срок антихеликобактерного лечения к ОТТ 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 назначали рекомендованную тоже Маастрихтом V и экспертами РГА в качестве 1-й линии лечения квадротерапию без препарата висмута или сочетанную терапию (СТ). Как и в УОТТ, мы усилили СТ пробиотиком из бактерий *S. boulardii* и получили усиленную СТ (УСТ). Схема УСТ: рабепразол – 20 мг 2 раза в сутки; кларитромицин – 1 г/сут; амоксициллин – 2 г/сут; метронидазол – 1500 мг/сут; *S. boulardii* – 500 мг 2 раза в сутки, длительность лечения – 14 дней.

Помимо антихеликобактерной терапии, наши пациенты получали антациды и спазмолитики, а после курса эрадикации еще в течение 1 мес – ингибитор протонной помпы, который входил в схему антихеликобактерного лечения.

Для корректного сравнения результатов лечения больных ХГДЗ и СД2 нами проведена рандомизация всех 3 групп обследованных. Учитывались социально-демографические, клинические и другие параметры. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика групп наблюдаемых пациентов.

Установлено, что группы достоверно не различались между собой по таким показателям, как средний возраст больных, их распределение по полу, индексу массы тела – ИМТ, частоте ХГДЗ, среднему стажу этих заболеваний, частоте сопутствующей гастроэнтерологической патологии, стажу СД2, особенностям течения самого СД2. Таким образом, группы были рандомизированы в соответствии с задачами исследования, основным различием между ними было лечение с применением разных схем антихеликобактерной терапии.

Необходимо было определить клинко-эндоскопическую и лабораторную эффективность эрадикационных схем. Для определения клинической эффективности использовали оценку гастроэнтерологических жалоб по системе GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) [9]. Суть методики заключалась в опросе больных по 5 шкалам: DS – диарейный синдром; IS – диспепсический синдром; CS – констипационный

синдром; AP — абдоминальные боли; RS — рефлюксный синдром. Каждый синдром оценивался максимум в 14–28 баллов в зависимости от частоты симптомов. Для общей оценки жалоб баллы разных шкал суммировались. Эндоскопическая эффективность определялась по исчезновению эндоскопических и гистологических признаков обострения заболевания по данным ЭГДС через 1 мес от окончания лечения. Лабораторную эффективность эрадикационных схем констатировали, если при ИФА не обнаруживали антигенов *Hp* в кале через 1 мес после окончания лечения.

Изучение СИБР в тонкой кишке осуществляли по результатам водородного дыхательного теста с лактулозой, который проводили исходно и через 1 мес после окончания антихеликобактерного лечения. Водородный тест признан наиболее информативным для оценки СИБР в кишечнике. Для проведения водородного теста применяли прибор «Гастролайзер» (Великобритания), а сама методика не отличалась от стандартной [10].

Клиническая оценка наличия СИБР у больных осуществлялась с учетом жалоб пациентов, характерных для этого синдрома: абдоминальная боль/дискомфорт

(в мезогастрии); метеоризм; урчание; диарея; неустойчивый стул (чередование запоров и послабления); стеаторея; похудание (за последние 6 мес) [7]. Выраженность жалоб определяли по визуальной аналоговой шкале с подсчетом баллов от 1 (минимум) до 10 (максимум). Баллы суммировались для определения средней величины и ее ошибки.

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 $p < 0,05$.

На 1-м этапе анализа показателей сравнивали клинические и эндоскопические результаты лечения больных ХГДЗ и СД2 при разных вариантах антихеликобактерной терапии. Оказалось (табл. 2), что все 3 изученные схемы приводили у большинства больных к эндоскопической ремиссии. Наименьший положительный результат по этому показателю давала классическая схема ОТТ — 80,6%; выше процент эндоскопической ремиссии был при назначении УОТТ (разли-

Таблица 1

Характеристика	Исходная характеристика групп пациентов, включенных в исследование			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1-я группа	2-я группа	3-я группа			
	ОТТ n=36	УОТТ n=34	УСТ n=36			
Возраст, годы	52,3±4,1	53,4±5,2	55,6±5,8	0,265	0,722	0,723
Пол; n (%):						
мужчины	15 (41,7)	12 (35,3)	15 (41,7)	0,244	0,558	0,558
женщины	21 (58,3)	22 (64,7)	21 (58,3)	0,332	0,416	0,427
ИМТ, кг/м ²	30,2±3,1	31,2±2,8	31,8±3,2	0,389	0,421	0,521
Заболевания; n (%):						
ХНЭГД	16 (44,4)	14 (41,2)	15 (41,7)	0,433	0,211	0,711
ХЭГД	13 (36,1)	14 (41,2)	13 (36,1)	0,465	0,370	0,450
ЯБ	7 (19,4)	6 (17,6)	8 (22,2)	0,132	0,178	0,498
Средний стаж ХГДЗ, годы	15,8±4,2	14,2±4,8	16,3±5,1	0,234	0,543	0,653
Сопутствующие заболевания; n (%):						
ГЭРБ	15 (41,7)	14 (41,2)	14 (38,9)	0,099	0,121	0,181
ПБЗ	13 (36,1)	16 (47,1)	14 (38,9)	0,322	0,237	0,098
Инулиннезависимый СД; n (%)	18 (50)	14 (41,2)	15 (41,7)	0,456	0,276	0,157
Стаж СД2, годы	6,9±2,7	8,3±2,9	7,9±3,2	0,362	0,412	0,342

Примечание. ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ПБЗ – панкреатобилиарные заболевания.

Таблица 2

Признак	Результаты лечения больных ХГДЗ и СД2 с применением разных схем антихеликобактерной терапии (M±m)					
	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	ОТТ		УОТТ		УСТ	
	n=36		n=34		n=36	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения	исходно	после лечения
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*	22,2±1,2	5,2±1,4*	22,4±1,3	3,1±0,4*
CS (констипационный)	15,9±1,2	5,2±1,4*	16,1±1,1	4,1±1,2*	15,8±1,2	2,9±0,3*
AP (абдоминальных болей)	9,5±1,1	4,2±0,2*	9,1±0,8	3,3±0,3*	12,8±1,2	3,1±0,4*
RS (рефлюксный)	15,3±1,2	4,3±1,1*	12,3±1,1	3,8±0,6*	10,1±1,1	1,2±0,2*

Примечание. * – достоверность различий с исходными показателями в каждой группе; ** – достоверность различий между 3-й и 1-й группами; *** – достоверность различий между 3-й и 1-й, 2-й группами ($p < 0,05$).

чия с эффективностью ОТТ недостоверны). Наибольшую эффективность по данному параметру показала УСТ – 97,2%, что достоверно выше, чем при ОТТ.

Клиническая эффективность лечения тоже достигалась при назначении любой из 3 схем терапии. Общий показатель GSRS достоверно уменьшался по отношению к исходному по окончании лечения во всех группах, но больше всего – при использовании УСТ. В этом случае итоговый общий GSRS был достоверно ниже, чем в группах ОТТ и УОТТ. По отдельным анализируемым в работе синдромам GSRS отмечена достоверная положительная динамика по окончании терапии с применением ОТТ, УОТТ и УСТ.

При оценке эрадикации *Hp* по итогам использования разных схем антихеликобактерной терапии у больных ХГДЗ и СД2 отмечено, что наименьшую эффективность с этих позиций показала схема лечения ОТТ. Лишь в 80,6% случаев достигалась эрадикация *Hp*. Наиболее эффективной по результатам элиминации *Hp* показала себя УСТ. Результат был очень высоким – 97,2%, что достоверно выше, чем при использовании схемы ОТТ. УОТТ тоже была высокоэффективной, хотя и с меньшим процентом эрадикации, чем при УСТ – 94,1%, и оказалась достоверно эффективнее ОТТ.

Изучение СИБР в тонкой кишке у наших пациентов выявило высокую частоту встречаемости данного синдрома (табл. 3): во всех 3 группах относительное число таких пациентов было более половины – от 58,8 до 63,9%. В этих группах и среднее пиковое значение *ppm*, характеризующее степень бактериальной обсемененности тонкой кишки, было высоким. Что касается исходных жалоб, то во всех группах с разной выраженностью у больных отмечались абдоминальная боль/дискомфорт в животе, метеоризм, урчание в животе, диарея, неустойчивый стул, стеаторея; часть из них похудели за последние 6 мес. Но исходные показатели по среднему баллу и абсолютному числу больных в группах достоверно не различались.

После лечения с применением ОТТ уменьшилось число больных с СИБР на 27,8% (с 63,8 до 36,1%), но различия с исходными показателями не были достоверными. Уменьшился после лечения и средний показатель *ppm* в 1-й группе, но также недостоверно. Что же касается жалоб больных, то средние показатели в баллах всех жалоб, за исключением неустойчивого

стула и похудения, достоверно уменьшились в сравнении с исходными.

При использовании схем лечения УОТТ и УСТ произошло достоверное уменьшение числа больных с СИБР: во 2-й группе – на 35,3%, в 3-й группе – на 50%. В обеих группах через 1 мес после лечения достоверно снизился также показатель *ppm* по сравнению с исходным. Выраженность жалоб пациентов с СИБР во 2-й и 3-й группах также достоверно уменьшилась; исключение составила лишь жалоба на неустойчивый стул. Кроме того, большинство больных не заметили существенного изменения массы тела в процессе лечения и после него.

Таким образом, результаты нашего исследования позволили сравнить эффективность модифицированной тройной и сочетанной схемы антихеликобактерной терапии больных ХГДЗ и СД2. Следует отметить, что, согласно рекомендациям, посвященным проблеме хеликобактериоза, задача терапии заключается в эрадикации возбудителя >80%; оптимальным результатом считается 85–90%, а высоким – >90% [1]. Как показали наши исследования, в группе ОТТ эрадикация *Hp* достигла 80,6%, что можно считать достаточно низким показателем. И только 2 схемы – УОТТ и УСТ – позволили достичь высокой эрадикации *Hp* – >90%; при этом наиболее результативной оказалась УСТ – 97,2%. Причина такой эффективности схем УОТТ и УСТ, вероятно, связана с наличием в их составе пробиотика, препарата висмута (при УОТТ), метронидазола (при УСТ).

Наши результаты согласуются с данными литературы, посвященной лечению хеликобактериоза: неоднократно отмечалось, что добавление к классическим схемам 1-й линии эрадикации *Hp* препаратов висмута и пробиотиков позволяло повысить эффективность лечения на 10–15% [2].

Таблица 3

Наличие СИБР и влияние на него разных схем антихеликобактерной терапии больных ХГДЗ и СД2

Признак	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	ОТТ		УОТТ		УСТ	
	n=36		n=34		n=36	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения	исходно	после лечения
СИБР; n (%)	23 (63,8)	13 (36,1)	20 (58,8)	8 (23,5)*	23 (63,9)	5 (13,9)*
Жалобы, средний балл:						
абдоминальная боль/дискомфорт	6,6±1,4	1,8±1,2*	7,3±1,3	1,4±0,3*	6,3±1,3	1,5±0,2*
метеоризм	6,8±1,2	3,1±0,5*	6,6±1,1	2,2±0,4*	7,1±1,4	2,1±0,3*
урчание в животе	7,1±1,3	2,2±0,4*	6,9±1,2	1,3±0,2*	8,1±1,3	1,5±0,3*
диарея	5,7±1,3	1,2±0,2*	5,6±1,2	1,1±0,2*	6,6±1,2	1,4±0,2*
неустойчивый стул	8,4±1,5	5,2±1,4	8,4±1,4	5,6±1,1	7,9±2,1	5,1±1,2
стеаторея; n (%)	14 (70)	6 (35)*	13 (65)	2 (10)*	12(46,2)	4 (15,4)*
похудание, баллы	4,4±1,2	4,1±1,3	4,5±1,3	3,6±0,9	6,2±1,3	4,1±1,2
Средняя пиковая величина <i>ppm</i>	46,4±5,8	29,3±3,5	38,4±3,6	16,3±3,2*	35,9±3,2	12,4±2,1*

Примечание. *ppm* – показатель количества выделяемого водорода при проведении водородного теста; * – достоверность различий с исходными показателями в каждой группе ($p < 0,05$).

Представляли интерес данные о влиянии эрадикационной терапии *Нр* на СИБР в тонкой кишке. Назначение УОТТ и УСТ позволило достоверно уменьшить число пациентов с данным синдромом во 2-й и 3-й группах. Положительный результат лечения касался не только показателей водородного теста, но и клинической картины СИБР у этих больных. Следует отметить, что указанный характер влияния современных модифицированных схем антихеликобактерной терапии на микробиоту кишечника у больных ХГДЗ и СД2 нами определен впервые, что позволяет установить еще одно показание к данной терапии — наличие у больных с хеликобактериозом СИБР в тонкой кишке.

* * *

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Литература

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* / М.: ГЭОТАР-Медия, 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. 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 // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2015; 1: 66–71.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейстрим и новации // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2017; 4: 4–21.
5. Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. – 2010; 1: 77–9.
6. Kim Y., Kim S., Yoon J. et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy for *Helicobacter pylori* in Korea // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011; 9: 1098–105.
7. Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Синдромы избыточного бактериального роста в тонкой кишке и дисбиоза толстой кишки // Газета «Новости медицины и фармации». – 2009; 3–4: 269–270.
8. Плотникова Е.Ю., Борщ М.В., Краснова М.В. и др. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике // Лечащий врач. – 2013; 2: 52–6.
9. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 3-е изд., перераб. и дополн. Под ред. Ю.Л. Шевченко / М.: Издательство РАЕН, 2012; 528–30.
10. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С. и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2017; 2: 85–91.

ANTI-HELICOBACTER PYLORI THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRODUODENAL DISEASES AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: NEW ASPECTS OF USE

Professor **Yu. Fedorchenko**, MD; M. Martynyuk
Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

*The paper gives the results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with chronic gastroduodenal diseases concurrent with type 2 diabetes mellitus, as well as data on the impact of this treatment on small bowel bacterial overgrowth in these patients.*

Key words: gastroenterology, chronic gastroduodenal diseases, type 2 diabetes mellitus, *Helicobacter pylori*, eradication therapy, bacterial overgrowth.

For citation: Fedorchenko Yu., Martynyuk M. Anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with chronic gastroduodenal diseases and type 2 diabetes mellitus: new aspects of use // *Vrach.* – 2018; 29 (6): 66–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-15>