

АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННЫМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

С.В. Доброквашин, Р.Р. Якупов

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. С.В. Доброквашин) Казанского государственного медицинского университета

Острое гастродуоденальное язвенное кровотечение (ОГДЯК) является наиболее грозным осложнением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Достижения клинической хирургии, эндоскопических методов диагностики и лечения, расширение арсенала медикаментозной противоязвенной терапии не привели к снижению летальности при этом заболевании. Общая летальность составляет 10—14%, послеоперационная — от 6 до 35%, при этом доля больных с рецидивом ОГДЯК среди всех умерших от гастродуоденального кровотечения варьирует от 60 до 80% [2, 6].

Задачи, подлежащие решению в процессе лечения больного с ОГДЯК, заключаются в остановке кровотечения, предупреждении рецидивов кровотечений, сокращении сроков рубцевания язвенного дефекта. Если две первые задачи относительно успешно решаются благодаря применению современной эндоскопии, комплексной гемостатической и противоязвенной терапии, то проблема предупреждения рецидивов заболевания остается чрезвычайно актуальной.

В последнем десятилетии появились факты, свидетельствующие о важной роли *H. pylori* в этиологии и патогенезе ОГДЯК. Язвенная болезнь, осложненная кровотечением, является абсолютным показанием к антихеликобактерной терапии после успешного эндоскопического и медикаментозного гемостаза [5]. Имеется ряд работ, в которых *H. pylori* рассматривается как один из факторов, повышающих риск возникновения рецидива кровотечения [1, 5]. По данным В.А. Исакова [5], ранняя эрадикация *H. pylori* у больных с язвенным кровотечением снижает риск развития повторных кровотечений у всех без исключения больных, в то время как у больных, не получавших антихеликобактерной терапии, рецидивы язвенных кровотечений возникают в 30% и более случаев.

В настоящее время сложность лечения и профилактики рецидивов ОГДЯК создает несколько проблем. Одной из них является включение в состав всех эрадикационных схем мощных антибиотиков последних поколений, имеющих как правило, широкий спектр действия. В большинстве случаев они оказывают подавляющее воздействие на рост и размножение не только патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, но и на представителей нормальной микрофлоры кишечника. Не все категории больных могут позволить себе использовать данные дорогостоящие схемы, что часто является причиной неэффективности редуцированного медикаментозного лечения.

Идеальна эрадикационная терапия, отвечающая следующим требованиям: постоянно высокий уровень эрадикации *H. pylori*, простой режим приема лекарственных средств, низкая частота побочных эффектов, экономичность, минимальное влияние резистентных штаммов на частоту рецидивов ОГДЯК, эффективное воздействие на язвенный процесс.

Учитывая, что эрадикационная терапия должна быть направлена не только на уничтожение возбудителя, но и на заживление язвы и купирование связанных с ней симптомов, мы разработали новый вариант противоязвенной терапии, включающий два препарата — блокатор протонной помпы омепразол и ксимедон [3]. По решению второго Маастрихтского соглашения по эрадикации *H. pylori* (2000) омепразол включен в схемы антихеликобактерной терапии и в настоящее время широко применяется в РФ. Второй препарат ксимедон, пиримидиновое производное, синтезированное в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН в 1966 г. У ксимедона — уникального отечественного медикамента — выявлены различные свойства: антистрессорное и мембраноста-

билизирующее, ангиопротекторное, регенераторное, противовирусное, антимутагенное, бактерицидное и бактериостатическое, иммуностимулирующее [4]. Нами также было установлено антихеликобактерное действие препарата [3].

Отдаленные результаты эрадикационной терапии и профилактики рецидива ОГДЯК изучены недостаточно. Наличие ряда сообщений о том, что эрадикация *H. pylori* приводит к значительному уменьшению частоты рецидивов ОГДЯК, не снимает ряда практических вопросов. Как часто происходят рецидивы инфекции *H. pylori* после проведения эрадикационной терапии? Как часто на фоне персистенции инфекции возникают рецидивы язвенной болезни и ОГДЯК? Всегда ли повторные обострения заболевания сопровождаются реинфекцией *H. pylori*? Исследования по данной проблеме крайне немногочисленны и демонстрируют противоречивые результаты.

В поиске ответов на эти вопросы мы обратились к изучению отдаленных результатов эрадикационной терапии больных с ОГДЯК. Нами проведен сравнительный анализ результатов лечения трех групп больных (всего 106 пациентов) с ОГДЯК, ассоциированных с *H. pylori*, которым были применены неоперативные методы лечения. Источниками кровотечений у всех пациентов были язвы желудка или двенадцатиперстной кишки размерами от 0,5 до 2,0 см в диаметре в стадии Forrest Ib, Forrest IIa и Forrest IIb. С целью остановки кровотечения всем больным была назначена гемостатическая терапия, включающая средства как общего воздействия на гемостаз (внутривенные инфузии плазмы, крови, аминокaproновой кислоты, инъекции этамзилата (дицинон), менадиона (викасол), так и местного влияния на источник кровотечения (промывание желудка холодной водой, введение в его полость раствора аминокaproновой кислоты, эндоскопическая диатермокоагуляция). При этом контролем за степенью кровотечения и наступившим гемостазом служили гемодинамические показатели, уровень гемоглобина в периферической крови, а также характер и количество отделяемого по назогастральному зонду и данные повторной фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС). В течение пер-

вых суток после госпитализации всем пациентам парентрально вводили препарат из группы H₂-блокаторов III поколения — фамотидин (квamatел) в дозе 20 мг 3 раза в сутки. После контрольной ФЭГДС на второй день при отсутствии противопоказаний приема таблетированных препаратов мы назначали больным разные варианты курса противоязвенной терапии.

Больные 1-й группы (18 мужчин и 5 женщин) получали только 20 мг фамотидина два раза в сутки. Пациентам 2-й группы (мужчин — 32, женщин — 9) была назначена одна из известных трехкомпонентных схем эрадикационной терапии, включавшая омепразол (20 мг два раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг два раза в сутки) и амоксицилином (1000 мг два раза в сутки). Для лечения больных 3-й группы (мужчин — 32, женщин — 10) мы применяли оригинальный вариант противоязвенной терапии, состоявший из двух лекарственных препаратов (20 мг омепразола 2 раза в день, 500 мг ксимедона 2 раза в день).

Комплексное обследование больных, помимо клинического, включало неоднократное проведение ФЭГДС с целью контроля за динамикой заживления язв и оценки результатов эрадикационной терапии. В ходе ФЭГДС извлекали биоптаты из антрального отдела и тела желудка для исследования на наличие *H. pylori*. Бактериологическая диагностика хеликобактериоза осуществлялась комплексным методом с одновременным использованием микроскопического, биохимического и культурального методов. Параллельно брали биоптаты из края язвы для сравнительной оценки морфологических изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Результаты лечения трех групп больных на 14-й день пребывания их в стационаре представлены в таблице. Как видно из данных таблицы, у больных 1-й группы было 100% отсутствие эрадикации. У 5 (21,7%) больных развился рецидив кровотечения, после которого все пятеро были прооперированы, двое из них умерли. Остальных больных этой группы выписывали из хирургического отделения в стадиях неполного заживления язв. Среди пациентов 2-й группы эффективность эрадикации отмеча-

Сравнительная оценка результатов лечения больных с ОГДЯК

Показатели	1-я группа (n=23)		2-я группа (n=41)		3-я группа (n=42)		Всего (n=106)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эффективность эрадикации <i>H. pylori</i>	0	0	38	92,7	40	95,2		
Количество рецидивов кровотечения	5	21,7	4	9,8	2	4,8	11	10,4
Количество летальных исходов	2	8,7	1	2,4	0	0	3	2,8

Примечание: разница достоверна при $p < 0,01$.

лась у 38 (92,7%) больных. У 4 (9,8%) развился рецидив кровотечения, что послужило причиной проведения экстренных оперативных вмешательств, и одно из них закончилось летальным исходом. В 3-й группе после контрольной бактериологической диагностики *H. pylori* выявлен только в двух случаях. Таким образом, эффективность эрадикации данной двухкомпонентной схемы составила, по нашим данным, 95,2%. У больных этой группы отмечался положительный клинический эффект с эндоскопическими и морфологическими признаками заживления язвы. Рецидив кровотечения развился у 2 (4,8%) пациентов, летальных случаев не было.

Через 12 месяцев были изучены отдаленные результаты лечения 46 больных. В 1-й группе (n=13), где в лечении использовалась монотерапия фамотидином, сум-

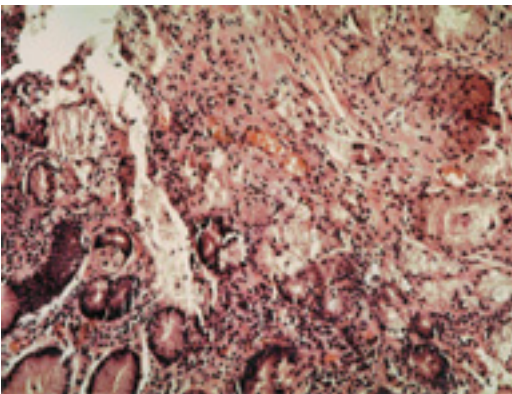


Рис. 1. Биоптат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки больного 1-й группы. Гематоксилин-эозин. х 200.

марное количество рецидивов язвенной болезни составило 53,8% (7 больных). У одного возникло повторное ОГДЯК. У остальных 6 пациентов язвы зажили грубой руб-

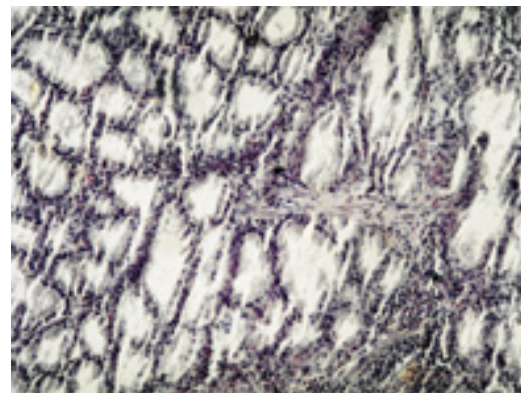


Рис. 2. Биоптат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки больного 2-й группы. Гематоксилин-эозин. х 200.

цовой тканью. Морфологическая картина биоптатов слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, полученных из края рубцовой ткани, характеризовалась сглаживанием и укорочением ворсин с уменьшением числа бокаловидных клеток. На поверхности ткани — серозно-слизистый экссудат. Подслизистый слой резко склерозирован. Имеется лимфогистиоцитарная инфильтрация (рис. 1).

Во 2-й группе (n=16) рецидив заболевания возник у 2 (12,5%) больных. У последних обострения были сопряжены с повторным выявлением *H. pylori*. У одного из остальных 14 пациентов повторное обнаружение *H. pylori* зарегистрировано при отсутствии клинико-эндоскопических признаков обострения заболевания. Повторных гастродуоденальных кровотечений не было. При анализе морфологических изменений отмечалось сохранение структуры слизистой, однако имели место лимфогистиоцитарная инфильтрация, атрофия желез и очаговый склероз (рис. 2).

В 3-й группе (n=17), в которой при лечении использовались омепразол и ксиме-

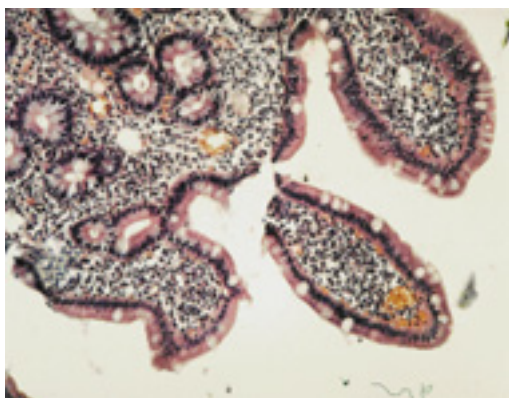


Рис. 3. Биоптат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки больного 3-й группы.
Гематоксилин-эозин. х 200.

дон, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки возникло только у одного (5,9%) больного. У него же обнаружилось повторное инфицирование *H. pylori*. Рецидивов ОГДЯК не произошло. Морфологическая картина показала практически нормальную структуру с хорошо выраженными ворсинками с бокаловидными клетками, небольшую лимфогистиоцитарную инфильтрацию без наличия лейкоцитов (рис. 3).

При изучении изменений состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки больных с ОГДЯК под влиянием ксимедона было отмечено ускорение процессов эпителизации язвенного дефекта, что объясняется репаративным воздействием на слизистую оболочку и антихеликобактерным действием данного препарата. Немаловажным является воздействие ксимедона на иммунную систему, принимающую участие в патогенезе развития хеликобактерзависимых заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. После достижения эрадикации *H. pylori* у пациентов с ОГДЯК заболевание приобретает благоприятный вариант течения, что находит отражение в снижении числа рецидивов.

2. Рецидивы язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие после завершения эрадикационной терапии, сопровождаются повторным выявлением *H. pylori*.

3. Высокая эффективность двухкомпонентной схемы лечения с применением омепразола и ксимедона больных с ОГДЯК расширяет возможности эрадикационной терапии и позволяет рекомендовать данную схему для лечения больных с ОГДЯК с целью улучшения результатов лечения и уменьшения количества рецидивов кровотечений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберзаде А.В., Липницкий Е.М., Мизгина Е.А. // Анн. Хир. — 2004. — № 1. — С.19–22.
2. Гостищев В.К., Евсеев М.А. // Хирургия. — 2004. — № 5. — С.46–51.
3. Доброквашин С.В., Поздеев О.К., Якупов Р.Р., Морозова Л.Г. Способ лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Патент на изобретение № 2250767 Российской Федерации.
4. Измайлов С.Г., Паршиков В.В. // Нижегород. мед. журн. — 2002. — № 3. — С.81–87.
5. Исаков В.А. // Практич. мед. — 2003. — № 4 (9). — С.5–8.
6. Красильников Д.М., Хайруллин И.И., Зефиров Р.А. // Практич. мед. — 2004. — № 4 (9). — С.39–41.

Поступила 10.09.06.

ANTIHILICOBACTER THERAPY IN THE TREATMENT OF ULCERATIVE GASTRODUODENAL HEMORRHAGES

S.V. Dobrokvashin, R.R. Yakupov

Summary

The comparative study of several regimens of eradication therapy was performed on 106 patients with ulcerative gastro-duodenal hemorrhages associated with *Helicobacter pylori*. A new eradication regimen was introduced which includes omeprazol together with ximidon. The eradication efficacy of such bi-component therapy was 95.2% and that associated with positive endoscopic and morphological signs of the recovery of ulcer.