

ВОЗМОЖНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ В ВИТЕБСКОМ РЕГИОНЕ

ПИМАНОВ С.И.*, МАКАРЕНКО Е.В.*, КОРОЛЕВА Ю.И.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра терапии № 2 ФПКС и ПК*,
Новополоцкая городская поликлиника № 2**

Резюме. В соответствии с Маастрихтским-II Консенсусом 2000 г. эрадикационная терапия при гастродуоденальных язвах осуществляется в случае диагностики инфекции *Helicobacter pylori* (*H.pylori*).

Цель работы – проанализировать возможность назначения эмпирической эрадикационной терапии больным дуоденальными язвами на основании изученной частоты инфицирования *H.pylori* данной категории пациентов в Витебском регионе.

Обследовано 147 больных гастродуоденальными язвами. В результате применения критериев исключения (курс эрадикационной терапии в анамнезе, применение нестероидных противовоспалительных средств или других ulcerогенных препаратов и симптоматический характер язвы) в исследование вошли 139 больных дуоденальными язвами. Наличие хеликобактерной инфекции устанавливалось при положительных результатах по меньшей мере двух из четырех используемых методов определения *H.pylori*: морфологическое исследование гастробиоптата, метод полимеразной цепной реакции для определения *H.pylori* в гастробиоптате; быстрый уреазный метод и определение антител к *H.pylori* (IgG) в сыворотке крови методом ИФА.

Хеликобактерная инфекция была обнаружена у 138 из 139 больных дуоденальными язвами, т.е. в 99,3% случаев. Следует использовать эмпирическую эрадикационную терапию больным дуоденальной язвой при следующих условиях: ранее антихеликобактерное лечение не проводилось; пациент не использовал нестероидные противовоспалительные препараты перед выявлением язвы; в регионе проживания отмечается высокая распространенность *H.pylori*, причем она близка к абсолютной среди субпопуляции больных дуоденальной язвой.

Ключевые слова: дуоденальная язва, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия.

Abstract. According to the Maastricht-II 2000 Consensus Report eradication therapy in patients with peptic ulcer may be used when the diagnosis of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection is made.

The aim of the study was to analyze possibility of empirical eradication therapy in duodenal ulcer patients on the basis of investigated prevalence of *Helicobacter pylori* among these patients in Vitebsk region.

147 patients with duodenal ulcer were examined. As a result of using exclusion criteria (eradication therapy in anamnesis, administration of non-steroid anti-inflammatory drugs, or other ulcerogenic drugs and symptomatic ulcer) 139 duodenal ulcer patients were included in the investigation. The presence of *H.pylori* infection was determined if the results of at least two out of four methods of *H.pylori* diagnosis (morphology, PCR, rapid urease test and serum antibody to *H.pylori* (IgG) by ELISA) were positive.

H.pylori infection was found in 138 out of 139 patients with duodenal ulcer, i.e. in 99,3% of cases. Empirical eradication therapy must be used under the following conditions: antihelicobacter treatment was not used earlier; non-steroid anti-inflammatory drugs were not taken before ulcer revealing; regional prevalence of *H.pylori* infection is very high, near to absolute among subpopulation of patients with duodenal ulcer.

Несмотря на успехи современной гастроэнтерологии, в Республике Беларусь и в Витебской области до сих пор не снижается частота осложнений гастродуоденальных язв. Это происходит из-за ряда причин, в том числе вследствие недостаточно широкого применения эффективной эрадикационной терапии.

В соответствии с Маастрихтским-II Консенсусом 2000 г. эрадикационная терапия при гастродуоденальных язвах осуществляется в случае диагностики инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1,6]. Такое условие вполне оправдано для США и большинства стран Западной Европы, где инфицированность больных дуоденальными язвами микроорганизмом *H. pylori* составляет 34-60% [5,8]. В то же время в рекомендациях по лечению диспепсии Британского общества гастроэнтерологов (British Society of Gastroenterology, April, 2002) допускается проведение эмпирической эрадикационной терапии, т.е. эрадикации без предшествующего определения инфекции *H. pylori*, при язвах двенадцатиперстной кишки. Возможность эмпирической эрадикационной терапии представляется достаточно заманчивой, особенно для пациентов сельских врачебных амбулаторий и поликлиник малых городов, где не налажена диагностика хеликобактерной инфекции.

В России (Западная Сибирь) инфицированность взрослого населения составляет 92% [3]. Если в Западной Европе и США частота обнаружения *H. pylori* среди населения в возрасте 20-30 лет составляет 12-30%, то в Республике Беларусь – около 60-70% [2,8,9,11,12]. Еще более высокую распространенность хеликобактерной инфекции следует ожидать среди больных гастродуоденальными язвами. Если частота отсутствия инфекции среди субпопуляции ниже частоты ошибки методов диагностики, использование эмпирической эрадикации представляется правомочной. Учитывая, что ошибка современных методов диагностики хеликобактерной инфекции составляет около 2-5% [10], идеальным условием эмпирической эрадикации субпопуляции следует считать ее инфицированность около 95% и выше.

Цель работы – проанализировать возможность назначения эмпирической эрадикационной терапии больным дуоденальными яз-

вами на основании изученной частоты инфицирования *H. pylori* данной категории пациентов в Витебском регионе.

Методы

Обследовано 147 больных гастродуоденальными язвами в возрасте 18-60 лет (96 мужчин и 51 женщина) из Витебского региона в период с 2002 по 2004 гг. Критериями включения в исследование являлось эндоскопическое обнаружение дуоденальной язвы непосредственно перед исследованием или в течение последних 3 лет, размеры язвы 5 мм и более. Критерии исключения: курс эрадикационной терапии в анамнезе, применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или других ulcerогенных препаратов и симптоматический характер язвы (синдром Золлингера-Эллисона, полицитемия и др.). В результате применения критериев исключения в исследование вошли 139 больных дуоденальными язвами (93 мужчины и 46 женщин).

Для определения инфекции *H. pylori* до лечения осуществлялось одновременное использование 4-х методов диагностики: морфологическое исследование гастробиоптата (окраска гематоксилин-эозином, по Гимзе и альциановым синим, 2 гастробиоптата получали из антрального отдела и 2 – из тела желудка); метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением наборов фирмы «Литех» (Россия) и «Амплисенс» (Россия) для определения *H. pylori* в гастробиоптате; быстрый уреазный метод с полуколичественными тест-системами «ProntoDry» (Швейцария) для выявления *H. pylori* в гастробиоптате; определение антител к *H. pylori* (IgG) в сыворотке крови системой «BioHit» (Финляндия) методом ИФА. Наличие хеликобактерной инфекции устанавливалось при положительных результатах по меньшей мере двух используемых методов определения *H. pylori* [6].

Результаты и обсуждение

Хеликобактерная инфекция была обнаружена у 138 из 139 больных дуоденальными язвами, т.е. в 99,3% случаев. Использовался стандартный критерий диагностики по двум положительным тестам. В одном случае все четыре

метода диагностики были отрицательные. Позитивные три из четырех методов оценки инфицированности *H.pylori* имели место у 130 из 139 больных (93,5%), что указывает на высокую точность диагностики.

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте инфицирования больных дуоденальными язвами. При выявлении *H.pylori*-инфекции в условиях поликлиники и даже специализированного отделения больницы результаты определения будут занижены, т.к. диагностика проводится не четырьмя методами, а в лучшем случае двумя (уреазным и/или морфологическим). Кроме того, из-за перегруженности эндоскопической службы морфологическая оценка проводится не каждому обследуемому пациенту с гастродуоденальными язвами, а только в том случае, если возникает подозрение на наличие злокачественного новообразования или при язве желудка. Во время планового обследования больного дуоденальной язвой в лучшем случае берут на исследование 1-2 биоптата, а не 4-5 как рекомендуется. Следует отметить, что проведение гистологического исследования, а тем более ПЦР требует значительных дополнительных материальных затрат и специального оборудования, что не всегда возможно в условиях нашего здравоохранения.

Принимая во внимание погрешности методов диагностики *H.pylori*-инфекции пациентам, страдающим дуоденальной язвой и не получавшим ранее антихеликобактерной терапии, можно провести эрадикационное лечение без предшествующего определения *H.pylori*. Выбор эрадикационного протокола следует осуществлять, руководствуясь Маастрихтским-II Консенсусом 2000 г. [1, 6]. Наиболее оптимальным вариантом первой линии является тройная терапия в течение 7-14 дней (ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день). По данным мета-анализа 32 рандомизированных исследований последних лет (3226 пациентов) частота успешной эрадикации при использовании данного протокола составила 83,2% [4]. В качестве протокола второй линии рекомендован следующий: ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день + де-нол 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетра-

циклин 500 мг 4 раза в день; длительность лечения 7-14 дней. Учитывая высокую стоимость кларитромицина, в настоящее время дискутируется возможность применения в странах с низким уровнем жизни в качестве первой линии протокола, рекомендованного Консенсусом для второй линии [7].

Приведенные нами данные о распространении инфекции *H.pylori* среди популяции и больных дуоденальной язвой соответствуют результатам исследований в соседних странах [2,3,9,11]. Вместе с тем должна учитываться локальная эпидемиология хеликобактерной инфекции. Как известно, распространенность инфекции *H.pylori* зависит от возраста изучаемой группы и экономического уровня жизни. Предлагаемые рекомендации по проведению эмпирической эрадикации действительны только в ближайшие несколько лет. При активной широкой эрадикационной терапии эпидемиологическая ситуация изменится. В этом случае использовать эмпирическое лечение *H.pylori*, исключая необходимость предварительного выявления микроорганизма, будет невозможно.

В исследование не включались пациенты с НПВС-гастропатией, так как применение нестероидных противовоспалительных средств является независимым ulcerогенным фактором. Использование эмпирической эрадикационной терапии у данной категории больных нецелесообразно.

Показания к эмпирической эрадикационной терапии определяются медицинскими, психологическими, экономическими и социальными причинами. Ошибки при эмпирическом лечении будут встречаться не чаще, чем при диагностике микроорганизма *H.pylori* и последующей терапии в соответствии с правилами, определенными Маастрихтским-II Консенсусом 2000 г. [1,6]. Таким образом, возможность проведения эмпирической эрадикации с медицинской точки зрения представляется достаточно обоснованной. Психологический аспект позитивного значения эмпирической эрадикационной терапии заключается в следующем. Нередко пациент избегает обследования, необходимого для диагностики хеликобактерной инфекции, в то время как при эмпирической эрадикации потребности в таком обследовании до лечения нет. Отсутствие необходимости опре-

деления *H.pylori* у значительной категории больных уменьшит материальные затраты, что даст существенный экономический эффект. В то же время, появится возможность проведения эрадикационной терапии врачами на селе и в малых городах, где диагностика хеликобактерной инфекции пока затруднительна. Таким образом, круг больных, которым будет осуществлена эрадикация, будет существенно расширен. В свою очередь, успешная эрадикация должна привести к снижению количества рецидивов, кровотечений и перфораций язвы у большинства пациентов. Снижение таких показателей как временная нетрудоспособность и выход на инвалидность обеспечит значительный экономический эффект.

Выводы

1. В Витебской области инфицированность *H.pylori* больных дуоденальной язвой, не получавших эрадикационную терапию дуоденальной язвой, составляет 99,3% случаев.

2. Высокий процент распространенности хеликобактерной инфекции у пациентов с дуоденальной язвой является основанием для проведения эмпирической эрадикационной терапии больным язвенной болезнью, проживающим в Витебской области. При этом следует соблюдать следующие условия: язва не вызвана использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, пациент не проходил ранее антихеликобактерное лечение.

Литература

- Ивашкин В.Т., Исаков В.А., Лапина Т.Л. Какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *H.pylori*, нужны в России? Анализ основных положений Маастрихтского соглашения-2. / Библиотека последипломного образования. – М., 2000. – 28 с.
- Исаков В.А., Доморадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: ИД Медпрактика, 2003. – 412 с.
- Курилович С.А., Решетников О.В., Шлыкова Л.Г. Некоторые итоги и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции в Западной Сибири // Педиатрия. – 2002. – № 2, Прилож. – С. 65-71.
- Пиманов С.И., Попов С.А., Макаренко Е.В. Мета-анализ эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* по протоколу «омепразол-кларитромицин-амоксациллин» // Consilium Medicum. – 2003. – Прилож., вып. № 2. – С. 11-13.
- Chiorean M., Locke III R., Zinsmeister A. et al., Changing rates of *Helicobacter pylori* testing and treatment in patients with peptic ulcer disease // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol.97, № 12. – P. 3015-3022.
- Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report / P.Malfertheiner, F.Megraud, C.O'Morain et al. / Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol.16. – P. 167-180.
- Fischbach L. A., Van Zanten S. V., Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20. – P.1071-1082.
- Jyotheeswaran S., Shah A.N., Jin H.O. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol.93, № 4. – P. 574-578.
- Kalach N., Desrame J., Bonnet C. et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in asymptomatic pregnant women in France // Clin. Diagn. La. Immun. – 2002. – Vol. 9, № 3. – P. 736-737.
- Kullavanijaya P., Duangporn T.-N., Hanvivatvong O. et al. Analysis of eight different methods for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with dyspepsia // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol.19, P. 1392-1396.
- Pimanau S., Makarenka A., Voropaeva A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among asymptomatic young adult population and patients with duodenal ulcer: study in Belarus // *Helicobacter*. – 2004. – Vol.9, №5. – P. 516.
- Pimanov S.I., Makarenko A., Voropaeva A. et al. Prerequisites for empirical eradication therapy in patients with duodenal ulcer: Study in Belarus // *Helicobacter*. – 2003. – Vol.8, № 4– P. 475.

Поступила 28.01.2005 г.
Принята в печать 29.03.2005 г.