

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЭРАДИКАЦИОННОГО
ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ,
АССОЦИИРОВАННЫМИ С HELICOBACTER PYLORI**

Специальность: 3205.01 – Внутренние болезни

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Ильхама Тельман гызы Амирасланова**

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2022

Диссертационная работа выполнена на кафедре Внутренние болезни III Азербайджанского медицинского университета.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Алигусейн Алышан оглу Гидаятгов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук
Валех Агасафа оглу Мирзазаде

доктор медицинских наук
Эльдар Мурсал оглу Хатамзаде

доктор философии по медицине,
доцент

Хумар Ислам гызы Гурбанова

Диссертационный Совет ED 2.27 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующего на базе Азербайджанского медицинского университета

Председатель Диссертационного Совета:



доктор медицинских наук, профессор
Ягуб Зияддин оглу Гурбанов

Ученый секретарь Диссертационного Совета:



доктор философии по медицине, доцент
Тора Акиф гызы Садыгова

Председатель Научного семинара:



доктор медицинских наук, профессор
Тамфира Тамерлан гызы Алиева



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. На сегодняшний день *Helicobacter pylori* является одной из широко распространенных бактериальных инфекций человека, согласно эпидемиологическим данным около трех миллиарда человек заражено данным микроорганизмом¹.

Доказано, что *H.pylori*, колонизируя слизистую оболочку желудка приводит к ее повреждению и развитию таких серьезных заболеваний, как язвенная болезнь 12-перстной кишки и желудка, аденокарцинома желудка и MALT-лимфома (экстранодальная маргинальной зоны В-клеточная лимфома, ассоциированная со слизистыми оболочками)².

В целях оказания поддержки междисциплинарным исследованиям, направленных на изучение *H.pylori*-ассоциированных заболеваний, в 1987 году была создана Европейская группа по изучению инфекции *H.pylori*–European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHSg). Последние обновления рекомендаций по проведению антихеликобактерной терапии обусловлены проведением новых клинических исследований по эрадикации и появлением таких основных международных документов, как Киотский консенсус и Маастрихт V (2015) Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* и микробиоты (European *Helicobacter and Microbiota* Study Group - EHMSG)^{3,4}.

Хронический гастрит, язвенная болезнь, MALT-лимфома и аденокарцинома желудка являются прямым показанием к проведению эрадикационной терапии (ЭТ), так как уже более

¹ Mitchell, H, Katelaris, P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection // *Med J Aust.*, -2016. v.204. No 10, - p.376–380.

² Ford, A. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia / A.Ford, Y.Yuan, D.Forman [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* -July 6, 2020. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005583.pub3>.

³ Kuipers E.J, Sugano K., et al., Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / *Gut*, -2015. v. 64. No 9, -p.1353-1367.

⁴ Malfertheiner P., et al., Management of *Helicobacter pylori* infection- the Maastricht V/Florence Consensus Report/ *Gut*, -2017. v. 66, - p.6-30.

четверти века установлена этиопатогенетическая роль *H.pylori* инфекции в их развитии. Эффективность эрадикации должна быть не менее 80%, но ограниченный выбор предлагаемых антибиотиков в схемах лечения, неуклонный рост уровня резистентности *H.pylori* к ним, побочные эффекты антихеликобактерной терапии, низкая приверженность больного к проводимому лечению снижают ее⁵. Для повышения эффективности ЭТ в современной клинической практике, используется следующее: применение высоких доз ингибитора протонной помпы (ИПП), модернизация схем антихеликобактерной терапии путем применения более современных антибиотиков, добавления к ним пробиотиков и препаратов висмута, удлинения продолжительности ЭТ⁶.

К сожалению, в условиях нарастающей резистентности *H.pylori* у многих традиционно используемых антибиотиков в схемах первой линии наблюдается снижение эффективности эрадикации с 80–90% до 30–60% и даже до 12,5–18,3%⁷.

Согласно 19 положению Киотского консенсуса *«схемы эрадикации должны быть основаны на самой эффективной местной схеме, желательно с учетом индивидуальной чувствительности или чувствительности к антибиотикам в данной популяции (Уровень рекомендации: сильный. Уровень доказанности: высокий. Уровень согласованности: 100%)»*³.

За последние годы, появившиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что падение эффективности тройной терапии первой линии главным образом связано с нарастанием резистентности к макролидам⁸. Для *H.pylori* инфекции характерна

⁵ Yamaoka, Y., Tshibangu-Kabamba, E. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, - 2021, v.18, - p. 613–629.

⁶ Маев И.В. и др., Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H.pylori* в современной клинической практики / Тер.архив, -Москва: -2017. №2, -с. 84-90.

⁷ Thung I., et al., Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance // Aliment Pharmacol. Ther., -2016. v.43, - p. 514-533.

⁸ Megraud, F. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community / F. Megraud, R.

перекрестная резистентность к существующим макролидам, но замена их в эрадикационных схемах на более современных представителей этой группы обладает рядом преимуществ. К таким препаратам можно отнести джозамицин, имеющего в отличие от кларитромицина более сложную пространственную и химическую структуру, благодаря которой задерживается быстрая транслокация лекарства из бактериальной клетки наружу, в результате чего появляется возможность связаться с рибасомой бактериальной клетки⁹. Таким образом, к джозамицину не появляется резистентности, которая связана с экспрессией эффлюкс-помп, характерной для других представителей группы макролидов⁹.

При проводимой антибактериальной терапии у пациентов отмечается развитие побочных реакций, которые как правило нередко приводят к отказу больного от лечения и в результате вновь падает эффективность эрадикации данной инфекции. Одним из перспективных путей профилактики развития антибиотик-ассоциированных изменений в кишечной среде и улучшения комплайенса пациентов к антихеликобактерной терапии является добавление к схемам эрадикации пробиотиков, что подтверждено рекомендациями Маастрихтского консенсуса V (2015) EHMSG⁴. На сегодня сразу несколько мета-анализов демонстрируют, что добавление пробиотиков на основе *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* в стандартные схемы ЭТ увеличивает частоту эрадикации на 8,1-14,1%, а также снижает частоту побочных эффектов, связанных с ЭТ, особенно диарею и нарушения вкусового восприятия¹⁰.

Выбор ИПП последних поколений в качестве базового препарата в антихеликобактерных схемах является одним из вариантов повышения эффективности эрадикационной терапии

Bruyndonckx, S. Coenen [et al.] // Gut. BMJ - April 9, 2021, v.70, s.10. URL: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324032>.

⁹ Моисеев С. В., Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения // Клин. фармакол. и тер., - Москва: - 2005, № 4, - с.66-70.

¹⁰ Zhou X. Lv.Z., Wang B., Et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant for Helicobacter pylori infection: a meta-analysis // Exp Ther Med, 2015. v. 9, - p.707-716.

H. pylori. Эффективность ИПП зависит от скорости его метаболизма, что обусловлено полиморфизмом гена, кодирующего изоформу системы цитохрома P450-CYP2C19 и в зависимости от типов мутаций CYP2C19 популяция подразделяется на следующие фенотипические группы: “быстрые”, “ультрабыстрые”, “промежуточные”, “медленные” метаболизаторы⁶. Рабепразол, метаболизируясь неэнзиматическим путем, имеет более стабильный профиль фармакинетики, что обуславливает его минимальную зависимость от полиморфизмов CYP2C19⁶. Согласно одному из положений Маастрихта V (2015), предпочтение в применении рабепразола в странах Европы и Северной Америки объясняется высокой распространенностью фенотипа “быстрых” метаболизаторов⁴. Кроме того, рабепразол обладает свойством довольно быстро накапливаться в большом числе париетальных клеток, связывая при этом протонную помпу, приводя тем самым к быстрому и выраженному торможению продукции хлористоводородной кислоты, что уже с первых суток приема усиливает активность антибиотиков во время эрадикации *H. pylori*⁶. Нужно также отметить, что важность применения рабепразола в схемах эрадикационной терапии *H. pylori* объясняется еще и тем, что он обладает собственной антихеликобактерной активностью, которая достигается путем стимулирования муцинопомедованных антибактериальных механизмов защиты слизистой оболочки⁶.

В условиях отсутствия новых препаратов, применяемых при лечении инфекции *H. pylori*, актуализируется оптимизация предлагаемых стандартных схем антихеликобактерной терапии, которая на сегодня считается важной клинической задачей⁶. Сегодня можно утверждать, что включение препаратов, содержащих висмут трикалий дицитрат (ВТД) в состав схем АХТ также является одним из наиболее удачных способов оптимизации лечения инфекции *H. pylori*¹¹.

Применение ВТД эффективно не только в схемах классической квадротерапии, но и в качестве четвертого компонента в

¹¹ Dore M.P., Graham D.Y. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy // Gut, 2016. v. 65. No5, -p. 870-878.

схемах стандартной тройной АХТ¹². Таким образом, можно сказать, что использование ВТД помогает преодолеть резистентность *H.pylori* к кларитромицину, повышая тем самым эффективность антихеликобактерного лечения. Необходимо также помнить, что сущность оптимизации лечения - это не только повышения эффективности применяемых схем, но и безопасность их применения⁴. Мета-анализ 35 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4763 пациента, показал безопасность висмута трикалия дицитрата и хорошую переносимость такого лечения больными¹¹.

Все вышеописанные факты указывают на назревшую необходимость проведения собственных исследований в Азербайджане, которые позволили бы уточнить уровень резистентности к основным антибактериальным препаратам, используемым в предлагаемых стандартных схемах Маастрихтских рекомендаций и в зависимости от результатов этих исследований предложить адаптированные схемы антихеликобактерной терапии, оптимизировав тем самым эрадикационную терапию. Правильный прогноз эффективности антихеликобактерной терапии поможет повысить качество и продолжительность жизни больных, что является актуальной проблемой современной медицины.

Объект и предмет работы: Учебно-Терапевтическая клиника АМУ, пациенты с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori* инфекцией.

Цель работы: оптимизация и повышения эффективности антихеликобактерной терапии путем модификации стандартной трехкомпонентной схемы.

Задачи работы:

1. Бактериологическое исследование штаммов *H.pylori* и определение чувствительности к предлагаемым в международных рекомендациях антибактериальным препаратам.

¹² McNicholl A. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* infection in more than 90% of patients / D.Bordin, A.Lucendo, M.Fernandez [et al.] // ClinGastroenterolHepatol., -2020, v.18. No 1, -p. 89–98.

2. Сравнительная оценка эффективности классической тройной терапии и модифицированных схем лечения.
3. Анализ клинических, эндоскопических и морфологических составляющих гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с *H.pylori* инфекцией и влияние апробированных схем эрадикации *H.pylori* на их динамику
4. Оценка динамики показателей качества жизни у пациентов, применяющих исследуемые схемы лечения.

Методы работы: Клинико-диагностический, терапевтический, социологический (анкетирование), статистический.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- Улучшение клинико-эндоскопической картины заболевания наблюдается значительно меньше при применении классической тройной терапии по сравнению с модифицированными схемами антихеликобактерной терапии.
- Добавление пробиотика к исследуемым схемам приводит не только к уменьшению побочных действий при их применении, но и к улучшению эрадикационных показателей.
- Включение в стандартную тройную терапию висмута трикалия дицитрат в одной схеме и замена в ней кларитромицина на джозамицин в другой схеме имеет определенные преимущества перед классической тройной терапией, что подтверждается выраженной положительной динамикой заболеваний при изучении клинико- лабораторных, эндоскопических и морфологических результатов.
- Быстрое купирование основных симптомов язвенной болезни желудка и ДПК, ассоциированной с *H.pylori* приводит к повышению уровня качества жизни пациентов.

Научная новизна работы:

- На основе изучения эффективности примененных модифицированных схем выделены наиболее оптимальные схемы эрадикационной терапии с учетом региональной резистентности штаммов *H.pylori* к антибактериальным препаратам.

- Проведен сравнительный анализ морфологической картины до и после лечения модифицированными схемами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori* инфекцией.
- Комплексно изучены преимущества применения модифицированных схем антихеликобактерного лечения: с добавлением к стандартной трехкомпонентной схеме пробиотика (*Lactobacillus rhamnosus* GG-6мilyard, *Saccharomyces boulardii*-2,5 мilyard, *Bifidobacterium lactis* Bb-12), висмута трикалия дицитрат, с заменой кларитромицина на джозамицин.
- Методом анкетирования согласно опроснику SF-36 дана оценка качеству жизни у обследуемых пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori* инфекцией в результате применения эрадикационной терапии.

Теоритическая и практическая значимость работы:

Теоритическая значимость данного исследования заключается в том, что в условиях растущей резистентности *H.pylori* к предлагаемым антибактериальным препаратам на основе полученных в ходе исследования данных путем сравнительного анализа разработаны и предложены модифицированные схемы эрадикационного лечения. А в практическом плане использование предложенных модифицированных схем антихеликобактерной терапии с заменой кларитромицина на джозамицин в одной и с включением висмут трикалия дицитрат в другой приводит к более высокому уровню эрадикации, существенному улучшению клинко-эндоскопической и морфологической картины. За счет применения пробиотика в этих схемах практически сведены к минимуму побочные реакции от антибиотиков, улучшена переносимость терапии, повышен комплайнс пациентов и тем самым повышена эффективность апробируемых антихеликобактерных схем лечения.

Личный вклад автора: Автором проведены аналитический обзор литературы (100%); сбор и обработка первичного мате-

риала (доля участия более 95%), поставлены цель и задачи исследования, определены этапы и программа исследования (98%), проведена статистическая обработка результатов исследования (95%). Проведен анализ результатов исследования (100%), разработка выводов и практических рекомендаций (85,0%). Доля участия автора в подготовке публикаций составляет более 90%.

Апробация работы и внедрение результатов исследования в практику:

Первичное обсуждение диссертации прошло 29.11.2018 года на совместном заседании кафедр Внутренние болезни I, II, III Азербайджанского медицинского университета. Апробация работы прошла 14.06.2021 года на научном семинаре Апробационной Комиссии Диссертационного Совета ED.2.27 при Азербайджанском медицинском университете. Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику отделения ревматологии-гастроэнтерологии Учебной терапевтической клиники Азербайджанского медицинского университета. Данные, полученные в результате исследования включены, в материалы лекций и практических занятий кафедры Внутренние болезни III АМУ.

Место проведения исследования: Учебная терапевтическая клиника Азербайджанского медицинского университета, гистоморфологическая лаборатория Национального Онкологического Центра.

Структура и объем диссертации: Диссертация изложена на 167 страницах компьютерного текста: введение – 9 стр. (16579), 1 глава (обзор литературы – 26 стр. (51384), 2 глава (материалы и методы исследования) – 30 стр.(50175), 3 глава (результаты проведенных исследований) – 20 стр. (28416), 4 глава (сравнительная оценка эффективности схем антихеликобактерной терапии у больных, включенных в исследование)– 33 стр. (46638), заключение – 21 стр. (40884), выводы – 1 стр. (1415), практические рекомендации – 1 стр. (840), 158 работ, отражающих список использованной литературы- 17 стр., 6 таблиц и 22 рисунка. Объем диссертации без иллюстраций и списка литературы - 235491знаков.

Публикации: По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ (7 статей и 5 тезиса), из них 2 статьи и 2 тезиса за рубежом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена на базе Учебной терапевтической клиники Азербайджанского медицинского университета в период с января 2014 года по 2017 год. Для решения предусмотренных задач в исследование было включено 300 пациентов, которые были отобраны согласно критериям включения в исследование, то есть пациенты мужского и женского пола, возраст которых составил от 18 до 65 лет с неосложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori* инфекцией; пациенты не получавшие ранее ЭТ; отсутствие принятия пациентами за последние 4 недели до проведения диагностических тестов ингибиторов протонной помпы, препаратов висмута и антибиотиков. С целью сравнения эффективности примененных антихеликобактерных схем больные методом случайного отбора практически с одинаковыми жалобами были подразделены на пять групп по 60 пациентов в каждой. Для каждой группы были использованы соответствующие комбинации препаратов. Первую группу составили больные, принимавшие стандартную трехкомпонентную терапию – рабепразол по 20мг 2 раза в сутки + кларитромицин по 500мг 2 раза в сутки + амоксициллин по 1000мг 2 раза в сутки. У больных второй группы в стандартной трехкомпонентной терапии кларитромицин был заменен джозамицином- рабепразол по 20мг 2 раза в сутки + джозамицин по 500мг 2 раза в сутки + амоксициллин по 1000мг 2 раза в сутки. Во все остальные три группы был добавлен пробиотик (*lactobacillus rhamnosus* GG-6мilyard, *saccharomyces boulardii*-2,5 milyard, *bifidobacterium lactis* Bb-12) по 1 капсуле один раз в день. Таким образом, больные третьей группы принимали рабепразол по 20мг 2 раза в сутки + кларитромицин по 500мг 2 раза в сутки + амоксициллин по 1000мг 2 раза в сутки + пробиотик по 1 капсуле в сутки, а у больных четвертой группы наряду с добавлением пробиотика кларитромицин был заменен на джозамицин в той же

дозировке, что во второй группе. У больных пятой группы к стандартной трехкомпонентной терапии параллельно с пробиотиком был также добавлен ВТД 120 мг по 1 таблетке четыре раза в день. После окончания четырнадцатидневного курса АХТ больные в течение последующих двух недель продолжали прием рабепразола, а пациенты пятой группы наряду с рабепразолом принимали де-нол.

Все пациенты, включенные в исследование, прошли комплексное обследование, состоящее из клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования. Первичное выявление *H.pylori* проводилось следующими диагностическими методами: быстрым уреазным тестом, известным также как CLO-тест (англ. *Campylobacter-like organism test*), исследованием проб сывороток крови на *H.pylori* инфекцию иммуноферментативным методом на полуавтоматическом анализаторе «StatFax 303 Plus» с использованием тест системы «RioCheck, Inc 837 Cowan Rd Burlingame, CA 94010», а также уреазным дыхательным тестом (аппарат Headway HUBT-20) с мочевиной, меченной стабильным тринадцатым изотопом углерода (^{13}C). По истечению четырех недель после завершения лечения контроль эффективности ЭТ осуществляли уреазным дыхательным тестом, а также определением в кале антигенов *H.pylori*. В нашем исследовании был также использован бактериологический метод определения *H.pylori* инфекции с целью определения чувствительности этого микроорганизма к применяемым антибиотикам, так как определяющим фактором эффективности предложенных схем эрадикационной терапии Маастрихтских соглашений являются антибактериальные препараты. Для гистологического и бактериологического исследования во время фиброгастроуденоскопии производился забор биоптатов из антрального отдела по большой и малой кривизне, области угла желудка, тела по большой и малой кривизне. Для выделения *H.pylori* использовались два метода: классическое культивирование и микрокапиллярный метод. Исследование чувствительности *H.pylori* проводили в соответствии с рекомендациями Института по клиническим и лабораторным стандартам США (CLSI) диско-диффузионным методом

(KirbyBauer) в катион-сбалансированном агаре Мюллера-Хинтон (BBL, США), обогащенном 5% лошадиной кровью.

Из инструментальных методов обследований были использованы ультразвуковое исследование брюшной полости (УЗИ), фиброгастроуденоскопия (ФГДС). До лечения при проведении ФГДС определялось наличие воспалительного процесса (гиперемии, отечности), эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также локализация, размеры, форма, характер этих дефектов. Спустя восемь недель после эрадикационной терапии, проводилась контрольная ФГДС для оценки динамики эндоскопической картины.

С целью проведения сравнительной оценки состояния слизистой гастродуоденальной зоны при применении схем №4 (рабепразол+джозамицин+амоксициллин+пробиотик) и №5 (рабепразол+кларитромицин+амоксициллин+ВТД+пробиотик) относительно схемы №3 (рабепразол + кларитромицин + амоксициллин + пробиотик) изучалась морфологическая картина до и после лечения в третьей, четвертой и пятой группах (40 пациентов из каждой группы), при этом ФГДС сочеталась с прицельной биопсией из 5 точек слизистой оболочки, т.е. из области угла желудка, из антрума и тела желудка по большой и малой кривизне, а также из дна и краев язвенного дефекта желудка и ДПК. В гистоморфологической лаборатории Национального Онкологического Центра была дана морфологическая оценка состояния слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, которая проводилась в соответствии с визуально-аналоговой шкалой по модифицированной Сиднейской системе (1996), учитывая следующие показатели: активность, воспаление, атрофия, кишечная метаплазия.

Оценка качества жизни (КЖ) у больных с различными заболеваниями на сегодня является очень актуальной. Качество жизни пациентов, включенных в исследование, оценивалось до и после лечения с использованием международного опросника SF-36 (MOS-SF - Item Short Health Survey). Анализ качества жизни может быть использован в виде дополнительного критерия при подборе схем лечения и для сравнения их эффективности. А

также на основании этой анкеты можно определить переносимость пациентом заболевания, решить некоторые вопросы, возникающие в процессе лечения. Посредством тридцати шести вопросов, сгруппированных в восемь шкал, была дана оценка качеству различных сфер жизни пациента, таких как физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное и психическое здоровье. Данные обрабатывались с помощью специальной компьютерной программы for Windows. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с расчетом достоверности различий. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36, подготовлена компанией «Эвиденс»-клинико-фармакологические исследования.

Результаты исследования были анализированы методами вариационной статистики. Так, для групп, отличающихся качественными признаками были определены абсолютные численности, их доли в процентах и его средняя ошибка. Для сравнения исследуемых групп по частоте выявления определенного фактора риска был вычислен показатель отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ), статистическая оценка различия показателей между группами выполнена точным тестом Фишера. Для характеристики групп однородных единиц были определены их средние арифметические величины (M) и ее стандартная ошибка (m). В целях сравнения количественных данных в группах наблюдения был применен параметрический метод оценки различия показателей – t-тест Стьюдента. Статистическое различие между группами считалось достоверным при значении $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ MedCalc на персональном компьютере.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основном, жалобы состояли из болевого синдрома, диспепсических явлений и общей слабости.

При анализе субъективных признаков выявилось, что во

всех пяти группах доминирующей жалобой являлась боль.

Сравнивая характер болевого синдрома у пациентов каждой из пяти групп с гастродуоденальными заболеваниями, можно сказать, что достоверно существенной разницы между группами обследованных больных не наблюдалось ($p > 0,05$).

Из диспепсических явлений больные жаловались на наличие изжоги, отрыжки воздухом или остатками съеденной пищи, тошноту, рвоту, чувство распирания в эпигастрии после еды или быстрого насыщения вне зависимости от объема принятой пищи. Довольно часто пациенты отмечали метеоризм и вздутие живота, трудное отхождение газов, неустойчивый стул.

При объективном обследовании обращала на себя внимание болезненность в эпигастрии при пальпации и перкуссии передней брюшной стенки, наличие ограниченного мышечного напряжения над проекцией пораженных органов. Анализируя итоги результатов объективного исследования пациентов с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H.pylori* можно сказать, что выявленные признаки были характерны для классической клиники этих заболеваний, а также существенных различий между группами сравнения не выявилось.

При эндоскопическом обследовании на момент обострения гастродуоденального заболевания на слизистой оболочке желудка и ДПК были обнаружены признаки неспецифического воспаления в виде отека и гиперемии, истонченные или атрофированные складки слизистой, единичные или множественные эрозии, язвенные дефекты овальной и округлой формы, с гематинном или фибриновой пленкой на дне, сопутствующих воспалительной инфильтрации. Язвенная болезнь желудка была обнаружена у 155 пациентов (51,7% от общего числа больных), при чем дефект слизистой оболочки локализовался преимущественно в антральном отделе желудка. Язвенное поражение двенадцатиперстной кишки было зарегистрировано у 145 больных (48,3% от общего числа больных), при этом язвенный дефект чаще всего находился на передней стенке луковицы ДПК. Результаты эндоскопического исследования до лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Эндоскопическая картина у пациентов с эрозивно - язвенными поражениями желудка и ДПК, ассоциированными с *H. pylori*

Показатель	Схема №1, n=60		Схема №2, n=60		Схема №3, n=60		Схема №4, n=60		Схема №5, n=60	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гиперемия и отек	32	53,3	35	58,3	34	56,7	38	63,3	36	60,0
Эрозивно-язвенные дефекты	53	88,3	49	81,7	45	75,0	48	80,0	44	73,3

В общем, при анализе локализации, формы и размеров эрозивно-язвенных дефектов не было получено статистически достоверных различий между группами ($p > 0,05$).

До лечения морфологически по наличию воспаления и активности в гастродуоденальной зоне между группами сравнения достоверных различий не наблюдалось. У всех пациентов третьей, четвертой и пятой групп по 40 человек в каждой, включенных в морфологическое исследование воспаление фиксировалось как в фундальном, так и в антральном отделе желудка. У 30 (75,0%) пациентов третьей группы, у 26 (65,0%) пациентов четвертой группы и у 28 (70,0%) пациентов пятой группы в основном активность гастрита была более выражена в антральном отделе по сравнению с фундальным. Так в фундальном отделе желудка у 10 (25,0%) третьей, у 14 (35,0%) пациентов четвертой группы и у 12 (30,0%) пятой группы пациентов отмечалась активность процесса. Во всех трех группах сравнения активность воспаления в основном была сильной и средней степени. Атрофический процесс преимущественно регистрировался в антральном отделе желудка – в третьей группе у 32 (26,7%) человек, в четвертой у 30 (25,0%) человек, а в пятой у 33 (27,5%) больных. В фундусе атрофия наблюдалась у 8 (6,7%) пациентов третьей группы, у 5 (4,2%) четвертой группы и у 7 (5,8%) человек пятой группы. У определенного количества больных с атрофическим про-

цессом регистрировалась также кишечная метаплазия. При метаплазии по толстокишечному и тонкокишечному типу достоверных статистических различий не наблюдалось ($p > 0,05$). Таким образом, в антральном отделе желудка кишечная метаплазия отмечалась в третьей группе у 10 (31,3%) из 32 человек, в четвертой у 7 (23,3%) из 30 человек, а в пятой у 9 (27,3%) из 33 больных. А в фундусе кишечная метаплазия наблюдалась у 3 (37,5%) из 8 пациентов третьей группы, у 2 (40,0%) из 5 четвертой группы и у 3 (42,9%) из 7 человек пятой группы.

Во всех группах при ультразвуковом исследовании довольно часто наблюдались признаки диффузного изменения паренхимы поджелудочной железы. Размеры поджелудочной железы были в пределах нормы. При данном инструментальном исследовании печени у 35% пациентов были выявлены признаки неалкогольного стеатогепатоза.

Для изучения первичной антибиотикорезистентности штаммов *H.pylori*, выделенных от исследуемых пациентов бактериологическим методом были использованы гастробиоптаты 103 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. Бактериологическим методом микроорганизм выделен у 52 пациентов, что составило 50,5%. Чувствительность *H.pylori* к антимикробным препаратам удалось определить у 41 штаммов, выделенных микрокапиллярным методом, ввиду неуспешности классического метода культивирования. Среди анализируемых изолятов штаммов *H.pylori* 23 (56,1%) были резистентны к метронидазолу, 6 (14,6%) - к кларитромицину, 1 (2,4%) - к тетрациклину, 10 (24,4%) - к левофлоксацину. Кроме того, был выявлен 1 (2,4%) штамм, устойчивый к амоксициллину. В случаях выявления резистентности к двум и более группам антимикробных препаратов, штамм хеликобактера относили к полирезистентным. В ходе исследования 5 (12,2%) штаммов микроорганизма были полирезистентными. Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу обнаружена у 1 (2,4%) изолята, метронидазолу и левофлоксацину - у 4 (9,8%) микроорганизмов.

Гастродуоденальные заболевания оказывают отрицатель-

ное влияние на все стороны жизнедеятельности пациентов: эмоциональную, физическую и психологическую. Опрос при помощи опросника SF-36 был проведен в каждой группе у 20 человек до и после лечения. При анкетировании пациентов наблюдалось снижение показателей в основном по всем пунктам. Но как показал опрос до лечения, преимущественно была затронута эмоциональная сторона, то есть психологический компонент здоровья пациентов, учитывая выраженную клиническую симптоматику, а в основном это абдоминальная боль был выявлен на низком уровне. Результаты опроса до лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели КЖ по данным опроса теста SF-36 до лечения

Групп-пы	Физический компонент здоровья, РН				Психологический компонент здоровья, МН			
	Физ. функ. PF	Роле-вое функ. RP	Интен-сивн. боли ВР	Общес-здо-ровье GH	Жиз-ненная актив-ность VT	Соц. функ. SF	Роле-вое функ. RE	Псих. здор. МН
Групп-па 1	59,5± 5,04	43,8± 10,08	39,6± 5,16	44,3± 3,31	39,0± 3,47	41,3± 5,67	46,7± 8,85	45,2± 3,15
Групп-па 2	56,7± 5,21	47,0±5, 46	43,2±5,32	42,2± 1,23	37,1±3,2 3	36,3±5,34	49,9±7,35	39,4±7,34
Групп-па 3	52,3± 5,25	52,5± 11,17	35,3± 4,95	46,8± 2,52	38,0± 3,90	38,1± 6,12	53,3± 10,65	43,2± 3,57
Групп-па 4	52,8± 5,87	42,8± 10,37	39,2± 4,26	37,2± 2,38	31,3± 2,69	42,7± 4,59	63,5± 14,85	33,8± 3,12
Групп-па 5	54,3± 5,85	28,8± 8,94	38,5± 4,84	34,5± 3,34	34,0± 2,89	43,1± 4,30	26,7± 8,24	35,6± 2,49

Далее был проведен сравнительный анализ динамики клинической картины и лабораторно-инструментальных исследований в результате применения апробируемых схем в соответствующих группах. При оценки эффективности проводимого лечения учитывались следующие показатели: динамика болевого и диспепсического синдромов; эффективность эрадикационной терапии по данным уреазного дыхательного теста и определения в кале антигена *H.pylori*; динамика эндоскопической и морфологической картин; оценка качества жизни по данным опросника SF-36.

Количество РР-пациентов (*per-protocol*, прошедшие полностью лечение по протоколу исследования) менялось в зависимости от применяемой комбинации препаратов соответственно схеме лечения, т.е. при эрадикации по схеме №1 (рабепразол+кларитромицин+амоксициллин) n=39 (65,0%), схеме №2 (рабепразол+ джозамицин+амоксициллин) n=45 (75,0%),схеме №3 (рабепразол+кларитромицин+ амоксициллин + пробиотик) n=52 (86,7%), а в случае схем №4 (рабепразол+джозамицин+амоксициллин+пробиотик) n=57 (95,0%) и №5 (рабепразол + кларитромицин +амоксициллин +ВТД +пробиотик) n=58 (96,7%).

Контроль эффективности ЭТ по лабораторным показателям проводился через 4 недели после окончания курса эрадикационной терапии уреазным дыхательным тестом или определением в кале антигена *H.pylori*. Стандартная трехкомпонентная схема ЭТ была эффективна в 51,3% случаев. Учитывая, что эффективность эрадикации должна быть не менее 80%, была произведена замена в классической трехкомпонентной эрадикационной терапии первой линии кларитромицина на джозамицин. Это повысило эффективность схемы №2 относительно схемы №1 (51,3%, 20 из 39 РР-пациентов первой группы) до 75,6% (34 из 45 РР- пациентов), что оказалось достоверно эффективнее классической тройной терапии с ОШ 2,94 (95%ДИ 1,164- 7,409; p1=0,0225). Однако, при этом все же не удалось преодолеть рубеж восьмидесятипроцентной эффективности. В связи с этим в остальные три схемы был добавлен пробиотик (*lactobacillus rhamnosus GG-6milyard*, *saccharomyces boulardii-2,5 milyard*, *bifidobacterium lactis Bb-12*), в результате чего за счет уменьшения выраженности побочных явлений от применяемых антибиотиков и повышения количества РР-пациентов значительно улучшились показатели эрадикации. Так у пациентов третьей группы, получавших комбинацию препаратов согласно схеме №3 эффективность лечения относительно схемы №1 соответственно была равна 80,8% (ОШ 3,99; 95% ДИ 1,570 – 10,140; p1=0,0036) у 42 из 52 РР-пациентов. А эффективность эрадикации в четвертой группе, получавших схему №4 с джозамицином вместо кларитромицина, относительно третьей и

первой схемы была еще выше и составила 89,5% (ОШ 8,07; 95% ДИ 2,816-23,156; $p=0,0001$ и ОШ 2,02; 95% ДИ 0,679-6,028; $p=0,2055$) у 51 из 57 РР-пациентов. При использовании классической тройной терапии с ВТД и пробиотиком уровень эрадикации *H.pylori* инфекции в пятой группе вырос до 96,6% (ОШ 26,60; 95% ДИ 5,680-124,565; $p=0,0001$ и ОШ 6,67; 95% ДИ 1,387-32,046; $p=0,0179$) у 56 из 58 РР-пациентов.

При анализе побочных явлений от использованных схем эрадикационной терапии было отмечено, что при применении схем №1 и №2, где отсутствует пробиотик, частота побочных явлений (тошнота, вздутие, дискомфорт в области живота, дефекация более 3 раз в сутки с водянистым стулом) была достаточно высокой и составила 51,3% (у 20 из 39 РР-пациентов) и 51,1% (у 23 из 45 РР-пациентов) соответственно (ОШ = 1,00, $p>0,05$). А у пациентов получавших схемы лечения с добавлением пробиотика - №3, №4, №5 по сравнению с первыми двумя схемами встречаемость хотя бы одного побочного явления составило, соответственно, 11,5% (у 6-ти из 52, ОШ=8,07; 95% ДИ 2,803-23,232; $p=0,0001$), 5,3% (у 3-х из 57, ОШ=18,95; 95% ДИ 5,055-71,023; $p=0,0001$) и 3,4% (у 2-х из 58, ОШ=29,47; 95% ДИ 6,294-138,022; $p=0,0001$). При сравнении безопасности схем №3, №4, №5 статистически достоверных различий между группами не выявлено ($p>0,05$).

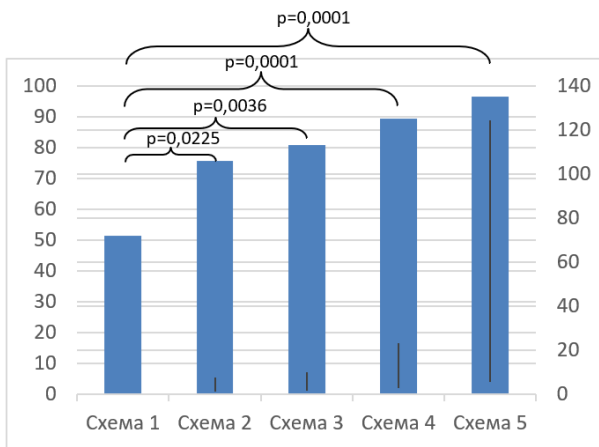


Рис. 1 Эффективность лечения

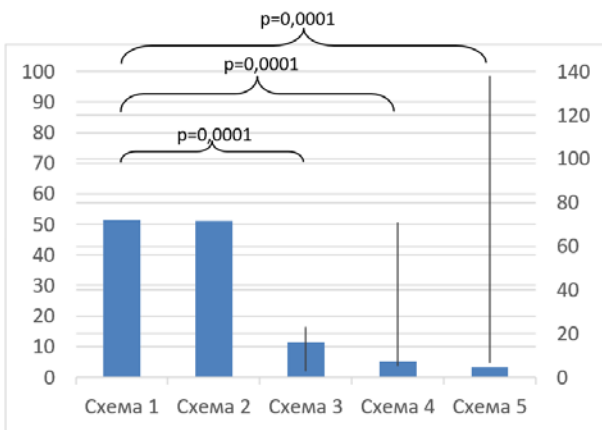


Рис.2 Побочные явления

При изучении динамики интенсивности болевого синдрома выявилось, что на фоне проводимой терапии в четвертой и пятой группах боль уже полностью прошла на шестой и пятой день лечения соответственно. В остальных трех группах болевой синдром значительно уменьшился только на десятый день лечения. Параллельно с болевым синдромом, была дана оценка изменению болезненности в эпигастральной и пилородуоденальной областях при пальпации, отсутствие мышечного напряжения. Как выяснилось, эти симптомы купировались одновременно с болями в 4 и 5 группах, а в 1, 2 и 3 группах они уменьшились на три-пять дней позже купирования болевого синдрома. При изучении синдрома желудочной диспепсии в динамике, было отмечено, что полное купирование синдрома диспепсии, т.е. у 100% пациентов 1,2 и 3 групп произошло к четвертой неделе от начала лечения, а на десятый день у 100% пациентов 4 и 5 групп практически отсутствовали жалобы на диспепсию. Анализ изменений симптомов кишечной диспепсии показал, что в основном стул нормализовался на восьмой день терапии в 4 и 5 группах, а в 1,2,3 группах у 100% пациентов на десятый день.

Для изучения эффективности апробируемых схем к восьмой неделе лечения была проведена контрольная фиброгастроуденоскопия, которая выявила, что во всех группах,

получавших модифицированные схемы эрадикационного лечения наблюдалась более выраженная положительная динамика по сравнению с первой группой, лечившихся классической тройной терапией (схема №1). Так, если в антруме уменьшение или исчезновение гиперемии и отека у пациентов первой группы составило 48,7% (схема №1), то в остальных группах по сравнению с ней отмечалось следующее: второй (схема №2) - 71,1% (ОШ 2,59; ДИ 1,054-6,372; $p_1=0,0381$) и в третьей (схема №3) - 80,0% (ОШ 4,21; ДИ 1,607-11,032; $p_1=0,0034$). Схемы №4 и №5 также оказались достоверно эффективнее схемы №1, т.е. 84,2% (ОШ 5,61; ДИ 2,173-14,506; $p_1=0,0004$) и 89,1% (ОШ 8,63; ДИ 2,814-26,477; $p_1=0,0002$) соответственно. Однако статистически эти схемы по эффективности не превзошли схему №3, т.е. схема №4 составила 84,2% (ОШ 1,33; ДИ 0,481-3,698; $p_3=0,5804$), а схема №5 - 89,1% (ОШ 2,05; ДИ 0,629-6,680; $p_3=0,2337$). Как видно из диаграммы, положительная динамика эндоскопической картины также наблюдается во всех группах и в фундальном отделе. При этом уменьшение или исчезновение гиперемии и отека в первой группе (схема №1) наблюдалось у 46,2% пациентов, во второй группе (схема №2) у 68,9% (ОШ 2,58; ДИ 1,059-6,300; $p_1=0,0369$), в третьей группе (схема №3) у 73,1% (ОШ 3,17; ДИ 1,315-7,623; $p_1=0,0101$), в то время как в четвертой группе (схема №4) - 86,0% (ОШ 7,15; ДИ 2,689-18,987; $p_1=0,0001$; ОШ 2,26; ДИ 0,858-5,932; $p_3=0,0988$) и в пятой группе (схема №5) - 90,2% (ОШ 10,73; ДИ 3,512-32,805; $p_1=0,0001$; ОШ 3,39; ДИ 1,119-10,263; $p_3=0,0308$). Что касается динамики в луковице 12п.к., то в 1 группе (схема №1) у 48,7% пациентов, во 2 группе (схема №2) у 73,3% (ОШ 2,89; ДИ 1,163-7,202; $p_1=0,0223$), в 3 группе (схема №3) у 61,1% (ОШ 1,65; ДИ 0,660-4,144; $p_1=0,2827$), а в 4 группе (схема №4) - 82,5% (ОШ 4,95; ДИ 1,957-12,507; $p_1=0,0007$; ОШ 2,99; ДИ 1,1494-7,784; $p_3=0,0248$) и в 5 группе (схема №5) - 86,1% (ОШ 6,52; ДИ 2,099-20,289; $p_1=0,0012$; ОШ 3,95; ДИ 1,239-12,562; $p_3=0,0202$) наблюдалось уменьшение или исчезновение гиперемии отека. В постбульбарном отделе эффективность лечения по эндоскопической картине была следующая: в первой группе пациентов, получавших лечение по схеме №1, составило 46,2%, во

второй группе со схемой №2 составило 68,9% (ОШ 2,58; ДИ 1,059-6,300; $p_1=0,0369$), в третьей группе со схемой №3 наблюдалось у 63,5% пациентов (ОШ 2,03; ДИ 0,870-4,720; $p_1=0,1016$), в то время как положительная динамика по сравнению с первой и третьей группами была более выражена среди пациентов четвертой группы (схема №4) - 86,0% (ОШ 7,15; ДИ 2,689-18,987; $p_1=0,0001$; ОШ 3,52; ДИ 1,382-8,997; $p_3=0,0084$) и пятой группы со схемой №5 - 87,9% (ОШ 8,50; ДИ 3,095-23,342; $p_1=0,0001$; ОШ 4,19; ДИ 1,589-11,076; $p_3=0,0038$). Судя по динамике эндоскопической картины, эпителизация эрозивно-язвенных дефектов в гастродуоденальной зоне наблюдалась у 15 (38,5%) из 39 пациентов первой группы (схема №1), во второй группе (схема №2) у 29 (64,4%, ОШ 2,90; ДИ 1,193-7,050; $p_1=0,0188$) из 45 пациентов, в третьей группе (схема №3) у 19 – (55,9%, ОШ 2,03; ДИ 0,796-5,163; $p_1=0,1387$) из 34 пациентов, в четвертой группе (схема №4) у 50 (87,7%, ОШ 11,43; ДИ 4,118-31,715; $p_1=0,0001$; ОШ 5,64; ДИ 1,991-15,972; $p_3=0,0011$) из 57 пациентов и в пятой группе (схема №5) - у 32 (94,1% ОШ 25,60; ДИ 5,339-122,742; $p_1=0,0001$; ОШ 12,63; ДИ 2,599-61,379; $p_3=0,0017$) из 34 пациентов. Все вышеописанное наглядно иллюстрировано на рис. 3.

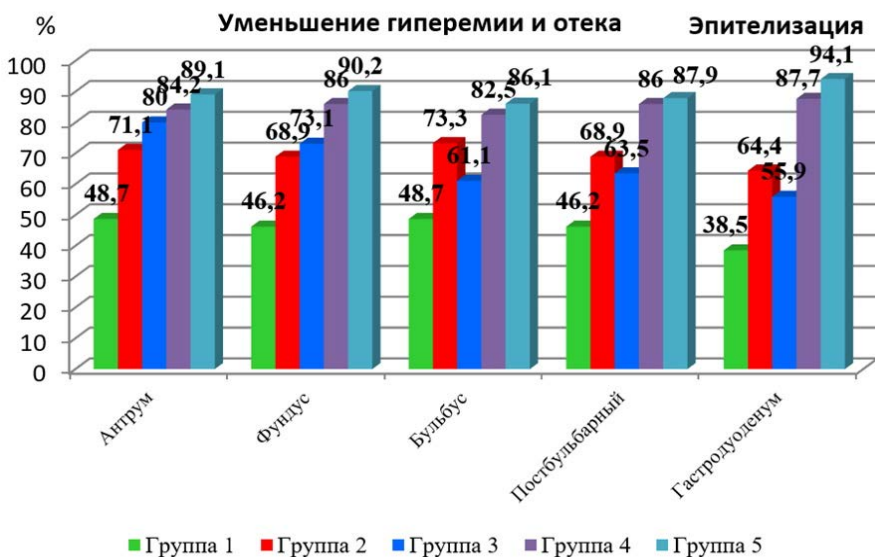


Рис. 3 Эндоскопическая картина после лечения

Гистологическое исследование биоптатов показало, что при использовании схемы №3 наблюдалось уменьшение воспаления – в антруме у 25 (62,5%) пациентов, у 26 (65,0%) пациентов в фундальном отделе желудка, уменьшение степени активности 23(57,5%) пациентов в антруме, 24 (60,0%) пациентов в фундальном отделе желудка. Морфологическое исследование показало при использовании схем №4 и №5 положительная динамика была более выражена относительно схемы №3. Так, при применении схемы №4 наблюдалось уменьшение воспаления в антруме у 34 (85,0%, ОШ 3,40; ДИ 1,156-9,996; $p=0,0261$), у 37(92,5%, ОШ 6,64; ДИ 1,732-25,466; $p=0,0058$) в фундусе, уменьшение степени активности-у 34 (85,0%, ОШ 7,38; ДИ 2,201-31,883; $p=0,0018$) в антруме, у 30 (75,0%, ОШ 2,00; ДИ 0,769-5,198; $p=0,1549$)– в фундусе. А при схеме №5 наблюдалось уменьшение воспаления – у 35 (87,5%, ОШ 4,20; ДИ 1,350-13,065; $p=0,0132$) больных в антруме, у 38 (95,0%, ОШ 10,23; ДИ 2,143-48,849; $p=0,0036$) больных в фундусе желудка, уменьшение степени активности – 36 (90,0%, ОШ 6,65; ДИ 1,987-22,271; $p=0,0021$) в антруме, у 31 (77,5%, ОШ 2,29; ДИ 0,866-6,089; $p=0,0948$) – в фундусе желудка. Уменьшение степени атрофии у больных, использовавших схему №3 было следующим - в антруме из 32 больных всего лишь у 15(46,9%), а в фундусе из 8 у 3 (37,5%) пациентов. Тенденция более выраженного уменьшения атрофии по отношению к схеме №3 наблюдалась у пациентов, принимавших схему №4 и №5. Так уменьшению атрофии наблюдалось при использовании схемы №5 с ВТД из 33 больных у 26 (78,8%, ОШ 4,21; ДИ 1,421-12,466; $p=0,0095$) в антруме, из 7 больных у 6 (85,7%, ОШ 10,00; ДИ 0,776-128,781; $p=0,0774$) в фундусе, а при применении схемы №4 из 30 у 24 (80,0%, ОШ 4,53; ДИ 1,461-14,068; $p=0,0089$) в антруме и из 5 у 3 (60,0%, ОШ 2,50; ДИ 0,253-24,720; $p=0,4332$) в фундусе.

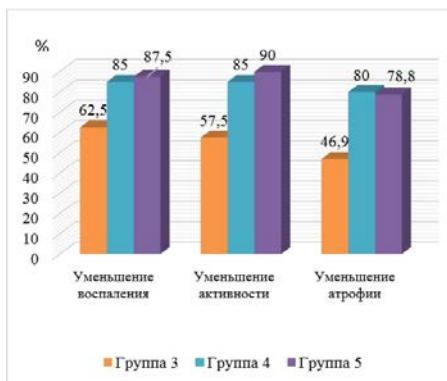


Рис.4 Гистологическая картина после лечения в антруме

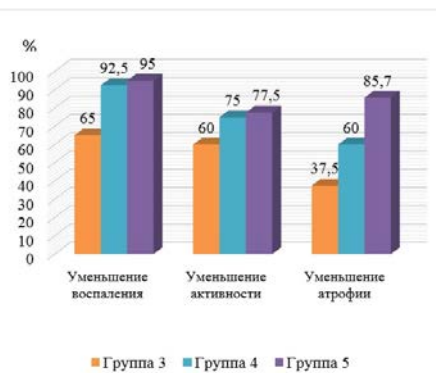


Рис.5 Гистологическая картина после лечения в фундусе

Во всех группах в конце исследования сравнивались физический и психический компоненты здоровья до и после лечения. К шестой неделе от начала терапии улучшение физического здоровья наблюдали пациенты в четвертой и пятой группах и соответственно показатель составил $54,2 \pm 1,55$ ($p < 0,001$) и $53,0 \pm 1,50$ ($p < 0,001$) по сравнению с показателями $36,3 \pm 2,06$ и $38,1 \pm 1,83$ в начале терапии. Во второй и третьей группах так же было отмечено повышение уровня физической стороны качества жизни, что составило соответственно $49,2 \pm 1,50$ ($p < 0,001$) и $48,3 \pm 1,51$ ($p < 0,001$) по сравнению с показателями $37,2 \pm 1,75$ и $36,0 \pm 1,09$ до начала лечения. На шестой неделе терапии показатели физического здоровья первой группы составили $44,6 \pm 1,20$ ($p < 0,01$) относительно $37,9 \pm 1,35$ к началу лечения.

При анализе динамики психического здоровья, обратил внимание на себя тот факт, что в четвертой и пятой группах был отмечен значительный скачок данного показателя по сравнению с таковым до начала терапии, т.е. $53,8 \pm 1,72$ ($p < 0,001$) и $53,5 \pm 2,16$ ($p < 0,001$) относительно 20 человек $34,7 \pm 2,54$ и $30,7 \pm 1,46$. Во второй группе также отмечалось улучшение психического здоровья, так показатель составил $50,1 \pm 1,65$ ($p < 0,001$) относительно результатов $38,1 \pm 1,32$ до лечения. А в первой и третьей группах показатели были ниже, соответственно $45,5 \pm 1,71$ ($p < 0,01$) и

48,7±1,48 ($p<0,01$) относительно 35,6±2,16 и 36,5±2,64.

Как видно из выше описанного улучшение показателей качества жизни у пациентов первой группы в динамике оказались значительно ниже по сравнению с четвертой и пятой группами ($p<0,01$).

Таким образом, согласно проведенному исследованию *H.pylori* оказался резистентным по отношению к трем используемым в настоящее время в традиционных схемах антибактериальным препаратам. Результаты бактериологических исследований выявили высокий уровень резистентности к метронидазолу (56,1%). Частота встречаемости штаммов *H.pylori* устойчивых к левофлоксацину и к кларитромицину составила соответственно 24,4% и 14,6%. При этом зарегистрирован низкий уровень резистентности *H.pylori* к амоксицилину и тетрациклину, который составил 2,4%. Установлена высокая активность амоксициллина и тетрациклина в отношении *H.pylori*. Согласно положениям Маастрихтского консенсуса V (2015), в регионах, где резистентность *H.pylori* к кларитромицину составляет более 15%, не рекомендуется использование этого препарата в эрадикационных схемах. В нашем исследовании резистентность к кларитромицину находится в пограничной зоне, в связи с чем применение стандартной трехкомпонентной и последовательной схем эрадикации в Азербайджане не может быть рекомендовано. Выявленная высокая резистентность *H.pylori* к метронидазолу ограничивает его использование в последовательной и гибридной схемах, а также в квадротерапии без препаратов висмута. Наличие резистентности к двум компонентам (метронидазолу и кларитромицину) может привести к значительному снижению эффективности всех эрадикационных схем, содержащих эти препараты (стандартная трехкомпонентная, гибридная). Проведенное исследование показало высокую резистентность *H.pylori* к левофлоксацину, что объясняет неоправданность использования фторхинолонов при эрадикации в местных условиях. Анализ эффективности стандартной трехкомпонентной схемы обнаружил, что она невысокая и составляет 51,3%. Произведенная замена кларитромицина на джозамицин повысила эффективность эрадикации до 75,6%, но

также не ответила предъявленным требованиям (согласно рекомендациям Маастрихт III эффективность эрадикационной терапии должна быть $\geq 80\%$). В целях повышения эффективности эрадикации стандартная трехкомпонентная схема была модифицирована в одном случае за счет введения в нее пробиотика, а в другом за счет добавления как пробиотика, так и препарата, содержащего висмут трикалий дицитрат. Схема же, в которой кларитромицин был заменен на джозамицин, была усилена только пробиотиком. Следует отметить, что важная роль пробиотиков в эрадикационной терапии нашла свое отражение и в рекомендациях Маастрихтского консенсуса IV и V. Маастрихт V рекомендует использование пробиотиков, содержащих *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* для повышения эффективности эрадикации и уменьшения побочных явлений, вызванных приемом антибактериальных средств.

В настоящее время еще одним способом повышения эффективности эрадикационной терапии является дополнение антихеликобактерных схем препаратами, содержащих висмут трикалий дицитрат, применение которых эффективно не только в схемах классической квадротерапии, но и в качестве четвертого компонента в схемах стандартной тройной терапии. Анализ эффективности после внесенных дополнений показал, что во всех трех модифицированных группах она возросла и составила соответственно 80,3%, 89,5%, 96,6%. Следует также подчеркнуть, что для повышения эффективности эрадикации важное значение имеет выбор ИПП, являющимся одним из базовых препаратов антихеликобактерных схем. Согласно современным представлениям, эффективность ИПП зависит от скорости его метаболизма, что обусловлено полиморфизмом гена, кодирующего изоформу системы цитохрома P450-CYP2C19. Так вот, используемый в нашем исследовании рабепразол, имея более стабильный профиль фармакинетики, минимально зависит от полиморфизма гена. А также, обладая выраженным кислотосупрессивным эффектом уже с первых суток приема усиливает активность антибиотиков во время эрадикации *H. pylori*.

Таким образом, несмотря на высокую резистентность

H.pylori к кларитромицину, добавление только комбинированного пробиотика в классическую эрадикационную схему уже повысило ее эффективность. А замена в стандартной трехкомпонентной схеме кларитромицина джозамицином и одновременное добавление пробиотика привело к повышению эффективности до 89,5%. Было также отмечено, что наиболее высокий результат был получен при применении модифицированной схемы, в которую был добавлен пробиотик и де-нол (96,6%), т.е. удалось существенно улучшить качество жизни за счет более быстрого купирования болевого и диспепсического синдромов, качественного заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК без образования деформаций и рубцов.

Также следует отметить, что предложенные нами модифицированные эрадикационные схемы хорошо переносились больными, при этом побочные явления наблюдались реже, чем при использовании стандартной тройной терапии. Следовательно, в условиях нарастающей резистентности *H.pylori* к антибактериальным препаратам эти эрадикационные схемы могут быть альтернативой широко используемым антихеликобактерным схемам лечения.

ВЫВОДЫ

1. В ходе проведенного исследования выявлен высокий уровень резистентности *H.pylori* к метронидазолу 56,1% и левофлоксацину 24,4%. Уровень первичной резистентности *H.pylori* к кларитромицину составил 14,6%. Тетрациклин и амоксициллин с низким уровнем резистентности 2,4% могут быть использованы в схемах эрадикационной терапии [10].
2. Эффективность классической тройной терапии (схема №1) оказалась низкой-51,3%, но замена в ней кларитромицина на джозамицин (схема №2) повысила уровень эрадикации до 75,6% ($p < 0,05$). Добавление пробиотика в стандартную эрадикационную схему повышает эффективность схемы №3 до 80,8% ($p < 0,01$), а в модифицированную джозамицином и про-

- биотиком схему №4 - до 89,5% ($p < 0,001$). Наиболее эффективной оказалась тройная схема №5 с добавлением пробиотика и висмута трикалия дицитрата - 96,6% ($p < 0,001$) [7, 9, 5, 4].
- Использование предложенных трех модифицированных схем антихеликобактерной терапии с добавлением ко всем трем пробиотика, с заменой кларитромицина на джозамицин в одной и с включением висмута трикалия дицитрата в другой привело к существенному улучшению клинико-эндоскопической и морфологической картины [9, 5, 4].
 - Оценка динамики качества жизни у пациентов, получавших модифицированные схемы лечения (схема №4, схема №5) показало значительное улучшение показателей физического и психического компонентов относительно классической тройной терапии – схема №1 ($p < 0,01$) [12].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Для нивелирования побочных эффектов от применения антибиотиков и повышения эффективности АХТ в применяемых схемах лечения возможно использование пробиотика, включающего *lactobacillus rhamnosus GG*- 6миллиард, *saccharomyces boulardii*-2,5 миллиард, *bifidobacterium lactis Bb-12*;
- Для повышения эффективности стандартной тройной терапии в качестве альтернативы кларитромицину может быть предложен джозамицин с добавлением пробиотика (рабепразол+амоксициллин+джозамицин+пробиотик);
- С целью преодоления возможной резистентности к кларитромицину, улучшения процессов регенерации в поврежденной слизистой желудка и профилактики образования деформирующей рубцовой ткани может быть рекомендовано добавление в стандартную тройную терапию препарата ВДТ (рабепразол+амоксициллин+ кларитромицин + ВТД+пробиотик).

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Əmiraslanova İ.T. Turşu asılı mədə-bağırısaq traktı xəstəliklərinin müalicə və diaqnostikasının müasir vəziyyəti // Sağlamlıq, - Bakı: - 2013. №1, - s.157-160.
2. Амирасланова И.Т. Антихеликобактерная терапия путь к канцеропревенции // АТУ-nun 90 illik Yubileyinə həsr olunmuş “Təbabətin Aktual Problemləri-2020” mövzusunda Beynəlxalq Elmi-Praktik Konqresin Materialları, - Bakı: -19-20 dekabr, - 2020, - s.166-167.
3. Амирасланова И.Т. Апробация оптимизированных схем эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Вестник проблем биологии и медицины, украинский научно-практический журнал, - Украина: -2019. Выпуск 4. Том 1 (153), - с. 65-69
4. Амирасланова И.Т. Повышение эффективности стандартной антихеликобактерной тройной терапии путем добавления пробиотика // General question of World Science. Collection of scientific papers on materials IX International Scientific Conference, -Luxembourg: - 30 november, - 2019, - p. 19-22.
5. Амирасланова И.Т. Результаты использования в классической тройной терапии джозамицина в качестве альтернативы кларитромицину // Şüa Diaqnostikasının Aktual Problemlərinə Nəsr Olunmuş Beynəlxalq Elmi Praktik Konfransın Materialları, - Bakı: -30-31 mart, - 2019, - s.195.
6. Амирасланова И.Т. Хронический гастрит и хеликобактериоз // Sağlamlıq, - Bakı: - 2013. №2, - s.175-179.
7. Амирасланова И.Т., Гидаятв А.А. Сравнительная характеристика эффективности стандартной тройной терапии и модифицированных антихеликобактерных схем //Медицинские новости, - Республика Беларусь: - 2016. №7, - с. 56-58.
8. Амирасланова И.Т., Гидаятв А.А. Эффективность антихеликобактерной терапии в условиях повышения резистентности к

антибиотикам // Материалы XXI ежегодного конгресса «Гепатология сегодня», Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии (приложение №47), - Москва: -18-20 марта, -2016, - с. 113.

9. Амирасланова И.Т., Гидаятов А.А., Аббасов Б.Э. Использование препаратов висмута трикалия дицитрата в составе тройной антихеликобактерной терапии // *Azərbaycan Əczaçılıq və Farmakoterapiya Jurnalı*, - Bakı: - 2016. №2, - s.31-36.
10. Амирасланова И.Т., Гидаятова Л.А., Джавадов Состояние первичной антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в Азербайджане // *Биомедицина*, - Баку: - 2015. №2, - с. 28-32.
11. Гидаятов А.А., Амирасланова И.Т. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, - Bakı: - 2014. №4, - s. 101-105.
12. Amiraslanova I.T., Akhundbeyli G.A. Analysis of the quality of life of patients with ulcer diseases and duodenal ulcer associated with *H.pylori* using antihelicobacter treatment // *Materials of the XVIII International Euroasian Congress of Surgery and Hepatogastroenterology*, - Baku: - 11-14 september, -2019, - p. 15.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

H.pylori	- Helicobacter pylori
ЭТ	- эрадикационная терапия
ИПП	- ингибиторы протонной помпы
ВТД	- висмут трикалий дицитрат
АХТ	- антихеликобактерная терапия
ДПК	- двенадцатиперстная кишка
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФГДС	- фиброгастродуоденоскопия
КЖ	- качество жизни
ОШ	- отношение шансов
ДИ	- доверительный интервал

Защита диссертации состоится «21» января 2022 года в «14⁰⁰» часов на заседании Диссертационного совета ЕД 2.27, действующего на базе Азербайджанского медицинского университета

Адрес: AZ 1022, г. Баку, Ул. А.Гасымзаде, 14 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета.

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на официальном сайте Азербайджанского медицинского университета (amu.edu.az)

Автореферат разослан по соответствующим адресам «16» декабря 2021 г.

Подписано в печать: 07.12.2021

Формат бумаги: 60 x 84 ¹/₁₆

Объем: 54 389

Тираж: 70