УДК 616.33/.34-002.44-022.7-085

Д.Н. Андреев*, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Т. Дичева

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ

D.N. Andreev*, I.V. Maev, Yu.A. Kucheryavyy, D.T. Dicheva

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

ASSESSMENT OF RELATED ANAMNESTIC AND CLINICAL FACTORS ON EFFICACY AND SAFETY OF ANTI-HELICOBACTER PYLORI THERAPY

Резюме

В статье представлены результаты проспективного клинического исследования в рамках которого было обследовано 100 пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью (ЯБ) желудка/двенадцатиперстной кишки (ДПК). Целью исследования была оценка влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на эффективность и безопасность эрадикационной терапии (ЭТ). Сопутствующий СД 2 типа является фактором, достоверно снижающим эффективность ЭТ с ОШ 0,21 (95% ДИ 0,06-0,69, p=0,0102). Использование до начала ЭТ на протяжении предыдущих 12 месяцев антибиотиков группы макролидов ассоциировано со снижением эффективности эрадикации *H. pylori* с ОШ 0,27 (95% ДИ 0,08-0,90, p=0,0342). Несмотря на отсутствие статистической достоверности отмечено негативное влияние на эффективность ЭТ таких факторов как курение и повышенный ИМТ. Курение, женский пол, возраст старше 50 лет и наличие СД 2 не оказывает достоверного влияния на профиль безопасности ЭТ.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori, язвенная болезнь, антихеликобактерная терапия, эрадикация, безопасность, побочные явления*

Abstract

The article presents the results of a prospective clinical study in which 100 patients with *H. pylori*-associated peptic ulcer disease of stomach/duodenum were examined. The aim of the study was to assess the effect of concomitant anamnestic and clinical factors on the efficacy and safety of eradication therapy (ET). Type 2 diabetes mellitus is a factor that significantly reduces the efficiency of ET with OR 0.21 (95% CI 0,06-0,69, p = 0,0102). Using a macrolide antibiotics prior to ET during the previous 12 months is associated with a reduction in the effectiveness of *H. pylori* eradication with OR 0.27 (95% CI 0,08-0,90, p = 0,0342). Despite the lack of statistical significance observed negative effect on the efficiency of ET factors such as smoking and increased BMI. Smoking, female gender, age over 50 years and the presence of type 2 diabetes mellitus had no significant impact on the safety profile of ET.

Key words: *Helicobacter pylori, peptic ulcer, anti-Helicobacter pylori therapy, eradication therapy, safety, side effects*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-29-33

ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМТ — индекс массы тела, ИПП — ингибитор протонной помпы, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, ЭТ — эрадикационная терапия, ЯБ — язвенная болезнь желудка

Введение

По современным представлениям, инфекция *H. pylori* — ключевой этиопатогенетический фактор развития хронического гастрита, язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), MALT-лимфомы, а также аденокарциномы желудка [3, 4, 16]. Помимо этого, текущие консенсусные рекомендации постановили, что имеются доказательства возможной ассоциации инфекции *H. pylori*

*Контакты. E-mail: dna-mit8@mail.ru. Телефон: (905) 524-25-53

с развитием ряда экстрагастродуоденальных заболеваний, представленных железодефицитной анемией неуточненной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина B_{12} [1, 14].

Эрадикационная терапия (ЭТ) является базисным методом лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [2, 14]. Все валидизированные протоколы ЭТ состоят из комбинации антибиотиков с ингибитором протонной помпы (ИПП) [3, 4, 14]. Многочисленными исследованиями было показано, что эффективность ЭТ находится в непосредственной зависимости от целого ряда факторов. При этом в клинической практике все чаще встречаются случаи, когда у одного пациента сочетается одновременно несколько независимых факторов, потенциально снижающих эффективность назначаемой ЭТ [4, 13, 21]. Безусловно, главенствующее место среди подобных факторов занимают резистентность к антибактериальным препаратам, а также низкий комплаенс пациента [4]. Помимо этого, эффективность ЭТ находится в зависимости от ряда генетических вариаций, обуславливающих изменение профиля фармакокинетики препаратов (*CYP2C19*, *MDR1)* и индивидуального иммунного ответа макроорганизма *(IL-1β*) [4, 13, 18, 21]. Однако существует и когорта анамнестических и клинических факторов, которые, согласно нескольким исследованиям, потенциально оказывают влияние не только на эффективность, но и на безопасность ЭТ. К таким факторам относят курение и его длительность, женский пол, возраст старше 50 лет, ИМТ, сопутствующий СД 2 типа, использование антибиотикотерапии до назначения ЭТ [6, 7, 17, 19]. Все перечисленные факторы возможно выявить в рутинной клинической практике.

Цель исследования

Оценить влияние сопутствующих анамнестических и клинических факторов (курение и его длительность, женский пол, возраст старше 50 лет, ИМТ, сопутствующий СД 2 типа, использование антибиотикотерапии за 12 месяцев до лечения) на эффективность и безопасность ЭТ.

Материалы и методы

Было проведено проспективное клиническое исследование в рамках которого было обследовано 100 пациентов с *H. pylori*-ассоциированной ЯБ желудка/ДПК. Диагноз ЯБ желудка или ДПК базировался на основании жалоб пациента на боли в эпигастрии и пилородуоденальной зоне, явлений диспепсии, анамнеза заболевания, данных объективного обследования больного с окончательной верификацией путем эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). В исследование также включались пациенты с ЯБ желудка или ДПК в стадии ремиссии, у которых на момент обследования была идентифицирована инфекция *H. pylori*, а ЭТ ранее не проводилась.

Общеклиническое обследование всех пациентов, включенных в исследование, выполнялось по унифицированной схеме, включающей сбор жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра больного. Сбор жалоб и их оценка проводились при поступлении в гастроэнтерологическое отделение, а в период госпитализации ежедневно для оценки динамики состояния пациентов и эффективности проводимого лечения. При оценке анамнеза у всех пациентов анализировался факт курения (включая возраст начала и стаж курения), а также наличие гастроэнтерологической патологии у родственников. По амбулаторной документации, предыдущим выписным эпикризам и по данным опроса пациента анализировался лекарственный анамнез. В индивидуальных регистрационных картах фиксировался факт применения антибиотиков группы макролидов (эритромицин, азитромицин, спирамицин, кларитромицин, диритромицин, рокситромицин и джозамицин) в период за 12 месяцев до включения в исследование. При объективном осмотре пациента проводилась регистрация основных антропометрических параметров больного (рост, вес, индекс массы тела).

Неинвазивная экспресс диагностика инфекции *H. pylori* при скрининге и контроле эрадикации осуществлялась при помощи дыхательной тест-системы ХЕЛИК с индикаторной трубкой («АМА», Россия). Контроль эрадикации микроорганизма производился не ранее, чем через 4 недели после проведенного лечения. Побочные явления назначенной ЭТ регистрировались в первичную документацию, после чего переносились в индивидуальные регистрационные карты.

Все пациенты получали 10-дневный курс ЭТ, состоящий из ИПП (20 мг 2 раза в сутки), амоксициллина (1000 мг 2 раза в день), кларитромицина (500 мг 2 раза в день) ± метронидазола (500 мг 2 раза в день).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью специализированного программного обеспечения Statistica® 8.0 (StatSoft, США) и MedCalc® 15.8 (MedCalc Software, Бельгия). Полученные результаты оценивались как статистически достоверные при значениях $p<0,05$.

Протокол настоящего исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных пациентов составил 47 (интерквартильный интервал 35; 56,5) лет. В гендерной структуре преобладали мужчины (n=77) по сравнению с женщинами (n=23). В обследованной когорте пациентов длительность заболевания по ЯБ ДПК составила 6,1±3,3 года, а по ЯБ желудка 4,9±2,5 года. В нозологической структуре пациентов преобладала ЯБ с локализацией в ДПК. У 40,3% больных была впервые выявленная ЯБ ДПК, у 37,6% рецидив, у 22,1% ремиссия. У пациентов с поражением желудка ЯБ была впервые выявленная в 56,6% случаев, у 17,3% был рецидив и 26,1% находились в состоянии ремиссии. В клинической картине пациентов с впервые выявленной ЯБ или ее рецидивом отмечено превалирование болевого абдоминального синдрома у 91%. У 9% пациентов не отмечалось наличия болей, однако имели место диспепсические жалобы, что послужило поводом для выполнения ЭГДС, при которой был выявлен язвенный дефект с локализацией в желудке или луковице ДПК.

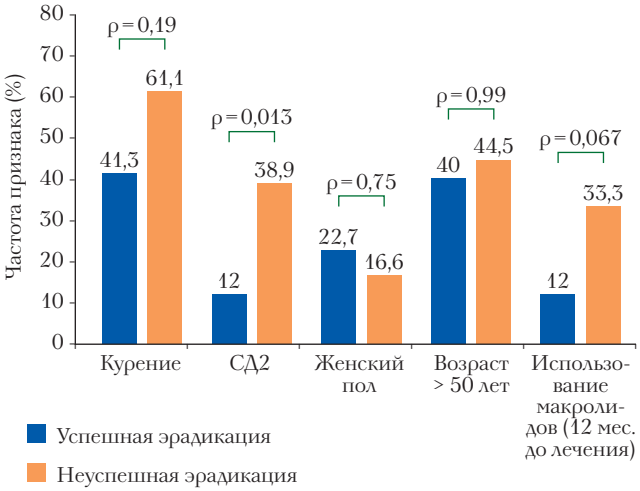

Рисунок 1. *Влияние сопутствующих факторов на эффективность ЭТ в исследуемой когорте пациентов*

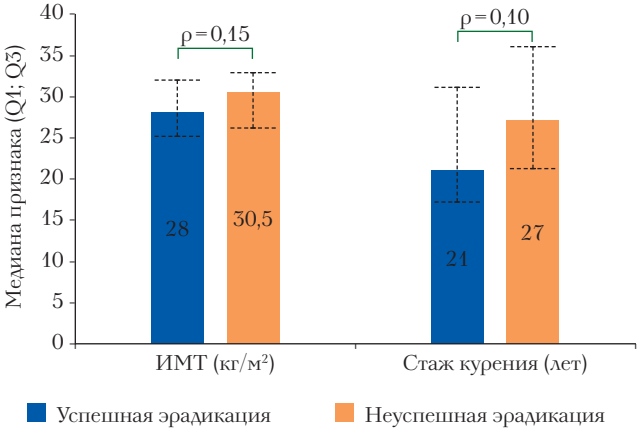

Рисунок 2. *Влияние ИМТ, а также стажа курения на эффективность ЭТ в исследуемой когорте пациентов*

Эффективность ЭТ в обследованной когорте пациентов составила 75% (ITT) и 79,8% (PP). Проведенный анализ безопасности ЭТ свидетельствует об удовлетворительной переносимости проводившейся терапии. Частота суммарно выявленных побочных эффектов составила 24%. Все отмеченные у пациентов побочные явления не требовали отмены терапии и купировались самостоятельно после ее окончания.

У обследованных нами пациентов мы анализировали влияние следующих факторов на эффективность ЭТ: курение и его длительность, женский пол, возраст старше 50 лет, ИМТ, сопутствующий СД 2 типа, использование антибиотикотерапии за 12 месяцев до назначения ЭТ (рис. 1, 2).

В целом, нами не было выявлено статистически значимых различий в частоте таких признаков как курение, стаж курения, женский пол, ИМТ, возраст старше 50 лет у пациентов с успешно проведенной ЭТ по сравнению с группой лиц у которых эрадикации *H. pylori* достичь не удалось.

Достоверно более часто неуспешная эрадикация наблюдалась у пациентов с сопутствующим СД 2 типа. В когорте пациентов с неэффективным лечением частота наличия СД 2 типа составила 38,9% по сравнению с 12% у лиц, достигших эрадикации (p=0.013).

Важной представляется полученная тенденция о снижении эффективности ЭТ у пациентов, получавших терапию макролидами по поводу других инфекционных заболеваний за год до начала ЭТ. В частности, пациенты с неуспешной эрадикацией на 21,3% чаще получали терапию антибактериальными препаратами группы макролидов за 12 месяцев до назначения ЭТ (p=0.067).

Хотя курение достоверно не оказывало влияния на успешность ЭТ, тем не менее, отмечалась тенденция к более низким показателям эффективности ЭТ в этой группе пациентов. При этом у курильщиков с большим стажем удавалось реже достичь успешной эрадикации. Достоверного гендерного влияния на эффективность ЭТ отмечено не было, хотя у женщин отмечался несколько более высокий показатель эрадикации. При оценке влияния ИМТ на эффективность ЭТ было продемонстрировано, что медиана данного признака оказалась несколько выше у пациентов с неуспешно проведенной ЭТ без достоверных различий (p=0.15).

Чтобы проиллюстрировать вышеописанные закономерности нами был проведен расчет ОШ эффективности ЭТ в зависимости от наличия перечисленных

факторов (рис. 3). Как видно из представленного графика СД 2 типа и использование макролидов (за 12 месяцев до лечения) достоверно снижают эффективность ЭТ с ОШ 0.21 (95% ДИ 0.06-0.69, p=0.0102) и 0.27 (95% ДИ 0.08-0.9, p=0.0342) соответственно. Для других факторов нами не было получено достоверных результатов, однако отмечена тенденциозная направленность. Так, курение снижает эффективность ЭТ с ОШ 0.44 (95% ДИ 0.15-1.28, p=0.1355). В свою очередь, эффективность ЭТ у лиц женского пола выше, с ОШ 1.46 (95% ДИ 0.37-5.66, p=0.5796). Возраст старше 50 лет фактически не влияет на эффективность ЭТ с ОШ 1.07 (95% ДИ 0.38-3.06, p=0.8975).

Полученные данные о роли СД 2 типа как факторе потенциально снижающем эффективность ЭТ согласуются с рядом иностранных и отечественных исследований [5, 11, 17]. Представляется, что такой негативный тренд может быть связан с диабетической ангиопатией слизистых оболочек ЖКТ, приводящей к нарушению абсорбции антибактериальных препаратов [17]. Помимо этого, пациенты с СД более склонны к бактериальным инфекциям, а, следовательно, чаще применяют антибиотики, провоцируя формирование резистентных штаммов [5].

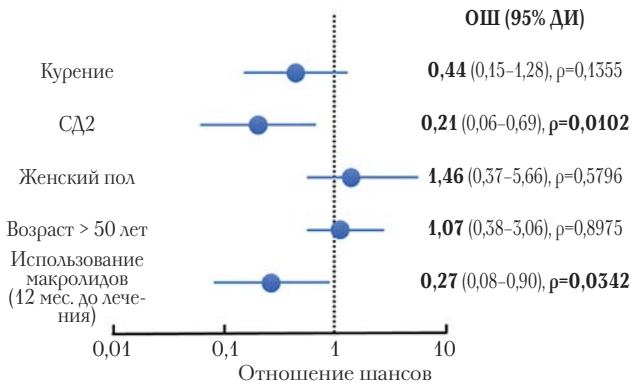

Рисунок 3. *ОШ эффективности ЭТ при наличии указанных факторов*

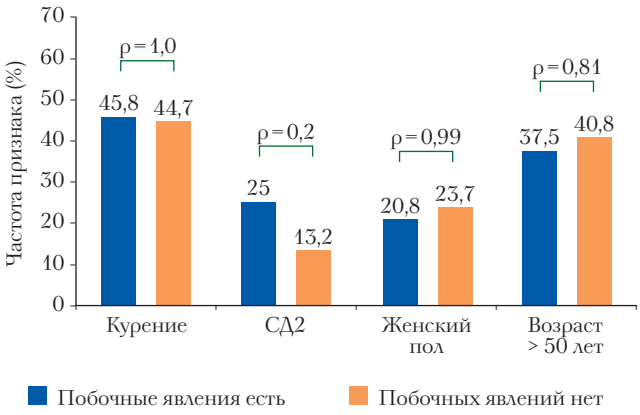

Рисунок 4. *Влияние сопутствующих факторов на безопасность ЭТ в исследуемой когорте пациентов*

В нашем исследовании предыдущее за год использование макролидов оказывало достоверную негативную динамику на эффективность ЭТ. Действительно, согласно ряду крупных популяционных исследований, нерациональное использование антибиотикотерапии является фактором, ведущим к прогрессированию антибиотикорезистентности *H. pylori* [8, 12, 15]. Макролиды активно используются в рамках терапии инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей, а также заболеваний, передающихся половым путем [9]. При этом для рассматриваемой группы препаратов характерна перекрестная резистентность, обуславливающая устойчивость ко всем существующим макролидным антибиотикам [22].

При оценке влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на безопасность ЭТ в исследуемых группах нами не было выявлено статистически значимых различий в частоте таких признаков как курение, женский пол, возраст старше 50 лет и наличие СД 2 типа у пациентов с наличием или отсутствием побочных явлений (рис. 4). Тем не менее, нами была отмечена определенная тенденция, заключающаяся в несколько большем риске развития побочных явлений у пациентов с СД 2 типа с ОШ 2.2 (95% ДИ 0.7-6.87, p = 0.1746). На наш взгляд подобный тренд может объясняться более высоким риском лекарственных взаимодействий в этой когорте больных, т.к. большинство пероральных антидиабетических препаратов метаболизируются в печени [10, 20].

Выводы

1. Сопутствующий СД 2 типа является фактором, достоверно снижающим эффективность ЭТ с ОШ 0,21 (95% ДИ 0,06-0,69, p=0,0102).

2. Использование до начала ЭТ на протяжении предыдущих 12 месяцев антибиотиков группы макролидов ассоциировано со снижением эффективности эрадикации *H. pylori* с ОШ 0,27 (95% ДИ 0,08-0,90, p=0,0342).

3. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, отмечено негативное влияние на эффективность ЭТ таких факторов как курение и повышенный ИМТ.

4. Курение, женский пол, возраст старше 50 лет и наличие СД 2 не оказывает достоверного влияния на профиль безопасности ЭТ.

Список литературы:

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Инфекция Helicobacter pylori и экстрагастродуоденальные заболевания. Терапевтический архив. 2015; 8: 103-110.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции Helicobacter pylori: обзор мировых тенденций. Терапевтический архив. 2014; 3: 94-99.
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 976 с.
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция Helicobacter pylori. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 256 с.
5. Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа. Сахар. диабет. 2010; 1: 77–79.
6. Abdullahi M., Annibale B., Capoccia D. et al. The eradication of Helicobacter pylori is affected by body mass index (BMI). Obes. Surg. 2008; 11: 1450–1454.
7. Almeida N., Donato M.M., Romãozinho J.M. et al. Beyond Maastricht IV: are standard empiric triple therapies for Helicobacter pylori still useful in a South-European country? BMC Gastroenterol. 2015; 15: 23.
8. Boyanova L., Ilieva J., Gergova G. et al. Numerous risk factors for Helicobacter pylori antibiotic resistance revealed by extended anamnesis: a Bulgarian study. J Med Microbiol. 2012; 61(Pt 1): 85-93.
9. Draganov V., Nikolov R., Lazarov S. Macrolides: pharmacology and clinical use. Vutr Boles. 2000; 32(4): 13-17.
10. Freeman J.S., Gross B. Potential drug interactions associated with treatments for type 2 diabetes and its comorbidities: a clinical pharmacology review. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2012; 5(1): 31-42.
11. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D. et al. Efficacy of different Helicobacter pylori eradication regimens in patients affected by insulindependent diabetes mellitus. Scand. J. Gastroenterol. 2000; 35: 260–263.
12. Liou J.M., Chang C.Y., Chen M.J. et al. The Primary Resistance of Helicobacter pylori in Taiwan after the National Policy to Restrict Antibiotic Consumption and Its Relation to Virulence Factors-A Nationwide Study. PLoS One. 2015; 10(5): e0124199.
13. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyi Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. World Applied Sci. J. 2014; 30: 134-140.
14. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of Helicobacter pylori infection — Maastricht IV / Florence Consensus Report. Gut. 2012; 61: 646–664.
15. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut. 2013; 62: 34–42.
16. Morgan D.R, Crowe S.E. Helicobacter pylori infection. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. — 10th ed. 2015: 856-884.
17. Sargýn M., Uygur-Bayramicli O., Sargýn H. et al. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori. World J. Gastroenterol. 2003; 9: 1126–1128.
18. Sugimoto M., Furuta T., Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of Helicobacter pylori. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 24: 1725–1732.
19. Suzuki T., Matsuo K., Ito H. et al. Smoking increases the treatment failure for Helicobacter pylori eradication. Am. J. Med. 2006; 119: 217–224.
20. Triplitt C. Drug Interactions of Medications Commonly Used in Diabetes. Diabetes Spectrum. 2006; 19(4): 202-210.
21. Uotani T., Miftahussurur M., Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on Helicobacter pylori eradication therapy. Expert Opin Ther Targets. 2015; 19(12): 1637-1650.
22. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent insights into antibiotic resistance in Helicobacter pylori eradication. Gastroenterol. Res. Pract. 2012; 2012: 723183.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Уважаемые коллеги!

КАФЕДРА ПСИХИАТРИИ, ПСИХОТЕРАПИИ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ
Факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института Российского университета дружбы народов
(Зав. кафедрой — профессор Н.Л. Зуйкова, зам. зав. кафедрой — доцент В.Э. Медведев)

Приглашает Вас принять участие
в межвузовской научно-практической конференции

"ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ-2016"

Место проведения: Поликлиника №1 Управления делами президента РФ, конференц-зал
Адрес: Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28 (вход через Калошин переулок, д.3)
Дата проведения: 24 марта 2016 г., четверг

Материалы и тезисы конференции будут опубликованы в специальном приложении включенного **в перечень ВАК РФ журнала «Архивъ внутренней медицины» (импакт-фактор 0,383).**

Требования к тезисам: шрифт TimesNewRoman, 12шр., интервал полуторный, объем — до 3600 знаков с пробелами и заголовком. Заглавие, авторы и учреждения, где выполнена работа, указываются на русском и английском языке.

Прием тезисов: до 26 февраля 2016 г. по e-mail: **melkorcord@mail.ru** и **sar_2003@mail.ru** либо на адрес редакции журнала **editor@medarhive.ru**

Оплата за публикацию **НЕ** взимается.