

УДК 616.314.17

Влияние дополнительного назначения пробиотика «Нарине» на степень эрадикации, частоту реинфекции и рецидивов при терапии язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактериозом

К.Г. Инджигулян

*Национальный институт здравоохранения
им. акад. С.Х. Авдалбеяна МЗ РА
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: язвенная болезнь, пробиотик “Нарине”, терапия

В настоящее время проведение антихеликобактерной терапии и тест-контроль за эрадикацией *H. pylori* являются стандартом для лечения язвенной болезни (ЯБ), что отражается в решениях международных согласительных конференций (Маастрихт, 1996, 2000, 2005), в рекомендациях Гастроэнтерологической ассоциации России (2005) и Ассоциации терапевтов Армении (2007) [3,4,9,10]. В последние годы среди медиков растет неудовлетворенность классическими схемами эрадикации, так как каждый 3-4-й случай эрадикационной терапии бывает безуспешным и требует повторения курса с препаратами второй, иногда третьей линии [2,4,5,7]. Повышение результативности лечения *H. pylori* инфекции рациональней достигнуть либо путем поиска новых эффективных антибиотиков, либо путем усиления собственных антихеликобактерных защитных механизмов [7,8,11,12]. Второй путь представляется нам наиболее логичным и перспективным. Мы считаем, что необходимы новые исследования по созданию инновативных форм лечения с разработкой режимов с укороченными сроками антибиотикотерапии ЯБ, с меньшими побочными явлениями, по изучению роли иммунизации против *H.pylori*. Большой интерес, в связи с этим, вызывают, в частности, работы по использованию пробиотиков при лечении ЯБ, ассоциированной с хеликобактериозом [1].

В настоящей работе мы задались целью оценить эффективность, а именно: степень эрадикации, частоту реинфекции и рецидивов в течение года после эрадикационной терапии с дополнительным назначением пробиотика «Нарине» к стандартной общепринятой схеме лекарств и к такой же схеме, однако с укороченным курсом антибиотикотерапии.

Материал и методы

Для решения поставленных в работе задач больные были распределены нами на 3 группы в зависимости от схемы проводимой эрадикационной терапии: первая группа (контрольная) – 42 пациента получали традиционную схему лечения, составленную на основе рекомендаций Ассоциации терапевтов Армении, включающей 7 дней ИПП + амоксициллин (А) и кларитромицин (К) в общепринятых дозировках и последующие 14 дней Де-нол; вторая группа (опытная 1) – 44 пациента получали дополнительно к указанным медикаментам с 8 дня в течение 4 недель жидкое «Нарине» 200г, содержащее $2 \cdot 10^9$ живых бактерий штамма *Lactobacillus Acidophilus* Ер317/402., 1 раз в день; третья группа (опытная 2) – 40 пациентов получали укороченный до 4 дней курс антибиотикотерапии (в той же суточной дозе) с последующим назначением Де-нола (2 недели) и «Нарине»(4 недели) по той же схеме, что и в предыдущей группе.

Результаты проводимой нами эрадикации у больных всех трех групп исследования оценивали через 4-5 недель, 6 и 12 мес. после завершения лечения, используя дыхательный уреазный тест (ДТ). Повторная эндоскопия с уреазным и гистологическим тестированием биопсийного материала проводилась параллельно с ДТ через 4-5 недель после завершения лечения, а в отдаленные сроки – при выявлении жалоб, связанных с рецидивом ЯБ. Мы оценивали эрадикационную терапию положительно при полной эрадикации *H.pylori*. Статистическая обработка результатов включала определение достоверности разницы между относительными показателями по критерию значимости различий Стьюдента и установление значимости различий в группах путем использования критерия χ^2 , а также определения показателей относительного и непосредственного риска развития рецидивов.

Результаты и обсуждение

Благодаря эндоскопическому контролю установлено, что рубцевание язвы через 5-6 недель произошло у всех (в 100% случаев) больных контрольной и опытных групп. При этом, судя по данным дыхательного уреазного теста и гистологического контроля, полная эрадикация произошла в разных группах исследования с различной частотой (рис. 1).

При сравнении степеней эрадикации между двумя опытными группами с контролем разницы в обоих случаях были достоверны, с вероятностью ошибки $p < 0,05$, т.е. обе схемы с дополнительным назначением

«Нарине» оказались достоверно более эффективными. При сравнении степеней эрадикации между двумя опытными группами разница оказалась

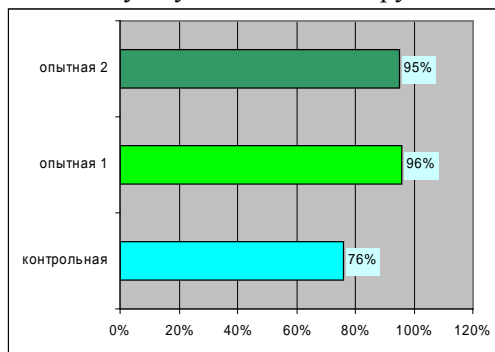


Рис. 1. Степень эрадикации через 5-6 недель после лечения

недостовойной ($p > 0,05$), это указывает на то, что по степени эрадикации укороченный 4-дневный курс антибиотикотерапии с 14-дневным Де-нолом не уступает 7-дневному курсу с той же схемой назначения Де-нола при дополнительном применении «Нарине».

Через 6 мес. после первого лечения в контрольной группе к оставшимся 4 из 9 больных с положительным *H.pylori* после проведения 2-й линии терапии присоединились 2 больных, у которых *H.pylori* стал положительным. Больных с положительным *H. pylori* в данной группе стало всего 6.

Через 12 мес. после первого лечения в контрольной группе к 6 больным с положительным *H.pylori* присоединились 4 пациента с заново выявленным *H.pylori*. Итого в контрольной группе больных с положительной *H.pylori* стало 10 пациентов (рис.2). При этом из десяти указанных больных двое лечились по поводу рецидива язвенной болезни, наступившего через 5-6 мес. после первого лечения, а у четырех пациентов развился рецидив болезни примерно через год после первого курса лечения. В опытных группах к 1 больному с положительным *H.pylori* присоединились через 12 мес. по одному больному в каждой группе с заново выявленным *H.pylori* (рис. 2).

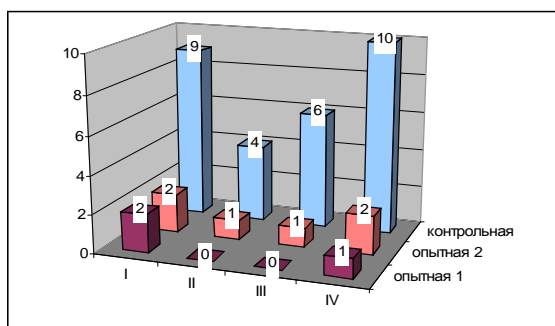


Рис.2. Число больных с положительным *H.pylori* после первой (I), второй (II) линий эрадикационной терапии, через 6 (III) и 12 мес. (IV) после лечения

Разница в частоте реинфекции в процентах через 12 мес. между контрольной ($23,8 \pm 6,3\%$) и двумя опытными группами ($2,4 \pm 2,2\%$ и $5 \pm 3,4\%$) достоверна ($p < 0,01$), а между обеими опытными группами нет ($p > 0,05$). У одного из больных, с давним положительным тестом на *H.pylori*, развился рецидив болезни. Данные о рецидивах в группах через 12 мес. приводятся в таблице.

Таблица
Развитие рецидивов в группах больных в течение 12 мес. после терапии

Рецидивы(Рц)	+ Наличие Рц	- Отсутст- вие Рц	χ^2	«р» по сравнению с контролем	Относительный риск (ОР) / непосредственный риск (НР)
Контрольная гр.	6	36			
Опытная 1 гр.	1	43	4,15	<0,05	7/ 12
Опытная 2 гр.	0	40	6,17	<0,01	- /14

При расчете показателей относительного (ОР) и абсолютного или непосредственного риска (НР) оказалось, что риск развития рецидивов в контрольной группе в 7 раз больше, чем в опытной 1 группе, при этом для контингента из 100 пациентов рецидивов в данной группе по сравнению с опытной 1 на 12 случаев, а по сравнению с опытной 2 группой – на 14 случаев ожидается больше.

Таким образом, у больных двух опытных групп, леченных по схемам с дополнительным назначением пробиотика «Нарине», по сравнению с контрольной, получавшей только традиционную базовую медикаментозную терапию, не только была выше степень эрадикации, но и реже возникали реинфекции и рецидивы ЯБ в течение года наблюдения.

Результаты, полученные нами, сопоставимы с известными данными о том, что при монотерапии пробиотиками, содержащими молочнокислые бактерии, удастся снизить степень инфицированности и выраженности воспалительных реакций в гастро-дуоденальной области, а у 45-55% больных добиться полной эрадикации *H.pylori* [6]. Антихеликобактерное воздействие в нашей схеме удлиняется до 3-5 недель, что повышает степень эрадикации, уменьшает вероятность рецидивов и, с другой стороны, уменьшает риск развития резистентных форм *H.pylori* к используемым на первом этапе антибиотикам.

Подытоживая, отметим следующее. У больных, леченных в последовательном режиме, с дополнительным назначением к стандартным схемам пробиотика «Нарине», по сравнению с больными, получавшими толь-

ко традиционную базовую медикаментозную терапию, выше степень эрадикации и меньше случаев реинфекции и рецидива язвенной болезни в течение года наблюдения.

С целью улучшения результатов эрадикации рекомендуется дополнительное назначение курса «Нарине» в последовательном режиме терапии язвенной болезни первой линии вместе с Де-нолом после классического 7-дневного курса эрадикационной тройной стандартной терапии.

В качестве стандарта практикующим врачам рекомендуется проводить укороченный курс антибиотикотерапии в последовательном режиме первой линии на первом этапе эрадикации в условиях дополнительного назначения на втором этапе пробиотика «Нарине», содержащего *Lactobacillus Acidophilus*. Кроме того, необходимо провести сравнительные многоцентровые рандомизированные исследования.

Поступила 27.01.11

Պրոբիոտիկ “Նարինե”-ի հավելյալ նշանակման ազդեցությունը հելիկոբակտերիոզով պայմանավորված խոցային հիվանդների մոտ էրադիկացիայի աստիճանի, ռեինֆեկցիայի և ռեցիդիվների հաճախականության վրա

Կ.Հ. Ինջիղույան

Ներկայացված աշխատանքում տրված է համեմատական գնահատական էրադիկացիոն թերապիայի էֆեկտիվության առանց պրոբիոտիկի և պրոբիոտիկ “Նարինե”-ով, որը պարունակում է 2109 կենդանի բակտերիաների շտամներ L.A.Եր 317/402, հավելյալ նշանակումով նրա ընդունված ընդհանուր ստանդարտ դեդորայքային սխեմային (7 օր ՊՊԻ, ամոքսացիլին և կլարիտրոմիցին) ընդունված դեղաչափերով և 14- օրյա Դե-նոլի (Վիամուտի տրիկալիի դիցիտրատ) նույնանման սխեմայով, սակայն կարճեցված (4 օր) անտիբիոտիկոթերապիայի կուրսով:

Ստացված տվյալները վկայում են էրադիկացիայի ավելի հավաստի արդյունքների, ռեինֆեկցիայի ռեցեդիվների փոքր հաճախականության մասին 1 տարի անց՝ կիրառելով սխեմա հավելյալ “Նարինե”-ի նշանակմամբ: Այս պարագայում այն հիվանդների մոտ, որոնք ստանում են կարճեցված անտիբիոտիկոթերապիայի կուրս, էրադիկացիայի աստիճանը, ռեինֆեկցիայի հաճախականությունը և ռեցեդիվները 1 տարի անց չէին տարբերվում այն հիվանդներից, որոնք ստանում էին հավելյալ “Նարինե” 7-օրյա անտիբիոտիկոթերապիայի կուրսին:

Խորհուրդ է տրվում համալրել կլասիկ հակաբակտերիալ էրադիկացիոն սխեման պրոբիոտիկներով, որոնք պարունակում են կաթնաթթվային բակտերիաներ, հատկապես L.A., որպեսզի բարձրացվի էրադիկացիայի աստիճանը և իջեցվի ռեինֆեկցիայի և ռեցիդիվների հաճախականության ռիսկը բուժումից հետո:

Effect of additional application of probiotic “Narine” on degree of eradication, frequency of reinfection and recurrences in therapy of ulcerous disease associated with helicobacteriosis

K.H.Injigoulyan

A comparative evaluation of eradication efficiency of standard scheme of medications (proton pump inhibitor, amoxicillin and claritromycin in standard doses, 7 days; De-nol, 14 days) and of the same scheme, but a shortened (4 days) course of antibiotics with and without probiotic “Narine” containing $2 \cdot 10^9$ of live *Lactobacillus Acidophilus* Ep 317/402 bacteria has been conducted in patients with ulcerous disease associated with *H.pylori*.

The data obtained demonstrate significantly better results of eradication, lower frequency of reinfection and recurrences in application of the scheme with additional appointment of “Narine”.

It should be noted that in the group receiving a shortened course of antibiotic therapy the degree of eradication, frequency of reinfection and recurrences after a year did not differ from those receiving “Narine” in addition to the 7-days course of antibiotic therapy.

It is recommended to include probiotic “Narine” into the traditional antibacterial therapy of UD patients for improvement of degree of eradication, decrease of the risk of reinfection and large intestine dysbiosis.

Литература

1. *Еганян Г.А., Инджигулян К.Г.* Целесообразность использования пробиотиков при лечении язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактериозом (обзор литературы). НМЖ НИЗ РА, 2010, 2, с. 51-61.
2. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.* Лечение язвенной болезни: новый век – новые достижения – новые вопросы. Болезни органов пищеварения, 2002, т. 4, 1, с.20-24.
3. *Лапина Т.Л.* Выбор антибиотика для эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*: доказательная медицина. Consilium-Medicum, 2005, 2, с. 19-22.
4. *Маев И.В.* Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Лечащий врач, 2009, 5, с. 93-99.
5. *Bago J., Pevec B., Tomić M., Marusić M., Bakula V., Bago P.* Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection based on moxifloxacin triple therapy: a randomized controlled trial. Wiener klinische Wochenschrift., 2009, 121, 1-2, p. 47-52.

6. *Canducci F., Cremonini F., Armuzzi A., Di Caro S., Gabrielli M., Santarelli L., Nista E., Lupaseu A., De Martini D., Gasbarrini A.* Probiotics and Helicobacter pylori eradication. *Dig. Liver Diseases*, 2002, Sep. 34, {Supple 2}, p. 81-83.
7. *Caro F. S., Franceschi Di., Mariani A., Thompson F., Raimondo D., Masci E., Testoni A., E. La Rocca and Gasbarrini A.* Second-line levofloxacin-based triple schemes for Helicobacter pylori eradication. *Digestive and Liver Disease*, 2009, 41, 7(July), p. 455-540.
8. *Carro P.G., Roldán F.P., Esteban A.De P, Huidobro, M. L Fernández S.S., Escribano RG., López-Jamar J. M E, Martin C.P, Carrillo F.R.* Efficacy of rifabutin-based triple therapy in Helicobacter pylori infected patients after two standard treatments. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2007; 22, 1, p. 60-63.
9. *Malfertheiner P., Megraud F., C.O'Morain et al.* Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection the Maastricht 22000 Consensus Report. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002, 16, p. 167-180.
10. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.* Guidelines for the Management of Helicobacter pylori infection. Summary of the Maastricht 3-2005 Consensus Report. www.touchbriefings.com/-pdf71489/Malfertheiner.pdf p. 1-4
11. *Tong J. L., Ran Z. H., Shen J., Zhang C. X., Xiao S. D.* Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2007, 25, 2, p.155-168.
12. *Zhang Li, Su P., Henriksson A., O'Rourke J., Mitchell H.* Investigation of the immunomodulatory effects of Lactobacillus casei and Bifidobacterium lactis on Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*, 2008 13, 3, p.183-190.