

# Отдаленные результаты успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

О.Н. Минушкин<sup>1</sup>, А.П. Осокина<sup>1</sup>, А.Г. Шулепова<sup>1</sup>, Т.С. Шиндина<sup>1</sup>, Е.Г. Бурдина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

<sup>2</sup>ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

В статье представлены результаты 11-летнего наблюдения 50 пациентов (мужчин – 25, женщин – 25) в возрасте от 20 до 89 лет, страдавших язвенной болезнью, ассоциированной с *HP*, которым была проведена успешная эрадикация. Изучалась частота рецидивов язвенной болезни по данным клинических проявлений, данным эндоскопии и биопсии слизистой. Оценивалась связь рецидива с повторным инфицированием слизистой *HP*.

Повторное инфицирование *HP* за 11-летний срок наблюдения было отмечено у 58 % больных, в первые 5 лет - у 28 % больных, во вторые 5 лет - у 30 %. Остались не инфицированными 42 % больных. Возврат клинической симптоматики, характеризующей обострение язвенной болезни, был зарегистрирован у 25 больных (50 %).

Больных язвенной болезнью, ассоциированной с *HP*, после успешной эрадикации целесообразно наблюдать в связи с возможным реинфицированием.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*, эрадикация.

The article presents results of 11-year follow-up of 50 patients (male – 25, female – 25) aged 20- 89 who suffered of ulcer disease associated with *Helicobacter pylori* (*HP*) and had successful *HP* eradication. Recurrence incidence of ulcer disease has been studied in this group using findings of clinical picture, endoscopic and biopsy findings. Recurrence incidence with repeated *HP* infectioning has been assessed as well.

Repeated *HP* infectioning was seen in 58 % of these patients: first five years - 28 % ; second five years - 30 %. Without infectioning - 42 % . Recurrence of clinical symptoms indicating aggravation of ulcer disease was seen in 25 patients (50 %).

Thus, it is recommended to follow-up patients with ulcer disease associated with *HP* even after successful eradication because of possible reinfectioning.

**Key words:** duodenal ulcer disease, *Helicobacter pylori*, eradication.

В 1983 г. В. Marshall и J. Warren описали и культивировали бактерии, которые были обнаружены ими в пилорическом отделе желудка и названы *Campylobacter pylori* (позднее они были отнесены к отдельному роду *Helicobacter*). Авторы впервые указали на связь *Helicobacter pylori* (*HP*) с хроническим гастритом, язвенной болезнью и доказали, что данный возбудитель отвечает всем постулатам Коха в отношении хронического гастрита [24, 28].

С этого момента прошло уже достаточно времени, но дискуссии до сих пор идут довольно активные, в основном они посвящены проведению эрадикационного лечения, его важности и усовершенствованию этой терапии. Рекомендации Маастрихт-1, 2, 3 также посвящены только этим аспектам.

Эрадикация *HP* у больных язвенной болезнью проводится с 1996 г. и является в настоящее время основным стандартом лечения язвенной болезни.

Веским аргументом в пользу эрадикационной терапии (ЭТ) является резкое падение частоты рецидивов заболевания после элиминации бактерий [4, 5, 8, 26, 29]. По данным ряда исследователей, успешная ЭТ дает лучший клинический и экономический эффект на протяжении 12 мес после ее окончания, чем длительная антисекреторная терапия в течение того же периода времени [11].

В работах последних лет определены основные принципы и наиболее эффективные схемы лечения, направленные на эрадикацию *HP*-инфекции, и гораздо меньше внимания уделяется проблеме отдаленных результатов ЭТ и дальнейшему течению язвенной болезни.

Цель настоящего исследования – оценить влияние успешной эрадикации на дальнейшее течение язвенной болезни.

## Материалы и методы

В исследование были включены 50 пациентов (мужчин – 25, женщин – 25) в возрасте от 20 до 89 лет, страдавших язвенной болезнью, ассоциированной с *HP*, которым была проведена успешная эрадикация. Период дальнейшего наблюдения составил 11 лет. Изучалась частота рецидивов язвенной болезни по данным клинических проявлений, данным эндоскопии и биопсии слизистой. Оценивалась связь рецидива с повторным инфицированием слизистой *HP*.

В работе использовались методы:

- анализ клинической картины;
- динамическое эндоскопическое исследование;
- морфологическое изучение биоптатов с оценкой интенсивности обсеменения слизистой *HP*;
- быстрый уреазный тест;
- серологические исследования (антитела – АТ к *HP* в сыворотке крови).

В работе за 11-летний период наблюдения оценивали:

- продолжительность ремиссии;
- причины рецидива язвенной болезни;
- динамику клинических проявлений (исходно и сравнительно по мере обострений язвенной болезни);
- результаты динамического эндоскопического исследования;
- динамику морфологического состояния слизистой (исходно и по мере наблюдения);
- динамику быстрого уреазного теста;
- динамику серологических исследований (АТ к *HP* в сыворотке крови).

## Результаты и обсуждение

Повторное инфицирование НР за 11-летний срок наблюдения отмечено у 58 % больных, в первые 5 лет – у 28 % больных, во вторые 5 лет – у 30 %, остались не инфицированными 42 % больных.

Что касается возврата клинической симптоматики, характеризующей обострение язвенной болезни, то он зарегистрирован у 25 больных (50%). Причем 22 (44%) из них отметили в клинической картине болезни уменьшение интенсивности болей, у 2 больных (4%) боли оставались прежними, а у 1 больного (2%) – усилились по сравнению с исходными. У 18 (36%) из них было отмечено реинфицирование НР, у 7 больных (14%) возврат клинических симптомов язвенной болезни не сопровождался повторным инфицированием. В первые 5 лет обострение наступило у 21 больного (42%), у 14 из них имелась НР-инфекция (НР+), а у 7 пациентов НР не обнаружен. Во вторые 5 лет обострение наступило у 4 больных (8%), причем у всех диагностировано повторное инфицирование НР.

При эндоскопическом исследовании установлено, что морфологическим субстратом обострения явились:

- язва луковицы двенадцатиперстной кишки у 9 больных,
- язва бульбодуоденального перехода у 1 больного,
- эрозивный гастрит у 1 больного,
- эрозивный дуоденит у 1 больного,
- эрозивный гастродуоденит у 3 больных.

У 10 больных отсутствовал морфологический субстрат обострения.

Серологические исследования, проведенные у 37 больных, показали, что АТ выявились у 8 больных, у 29 АТ были отрицательными.

В таблице представлены результаты изучения анамнеза и физикальных данных больных обоего пола, долго страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР, срок наблюдения за которыми в среднем составил 11 лет. Локализация болей, в принципе, не изменилась. Единственное, что можно отметить: большая часть болей сохранилась в верхней части живота, также увеличилось количество ощущений, которые мигрировали в предсердечную область.

Интенсивность болей имеет очень важное значение, так как она претерпела значительные изменения. Исходно больные страдали часто рецидивирующим типом (ЧРТ) течения болезни с выраженным болевым синдромом. После успешной эрадикации проявления клинической симптоматики стали носить слабый характер, сильная боль почти отсутствовала.

Что касается времени возникновения болей, то они в большей степени стали носить дневной характер и возникали после еды. Ночные боли сохранились у незначительного количества больных.

Таблица

## Результаты изучения анамнеза и физикальных данных у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Показатели	n	До эрадикации НР (n=50)	n	После эрадикации НР (n=50)
Возраст, годы	50	42,1±3,3	50	54,6±3,3
Пол:	50		50	
м	25	50%	25	50%
ж	25	50%	25	50%
Длительность заболевания, годы	50	9,94±6,9	50	16,7±5,2
Локализация болей:			25	
- эпигастральная область	49	98%	25	50%
- правое подреберье			4	8%
- левое подреберье	1	2%	1	2%
- предсердечная область	10	20%	14	28%
Иррадиация болей:				
- нет	34	68%	48	86%
- есть,	16	32%	3	6%
из них:				
- спина	14	28%	2	4%
- правое подреберье				
- левое подреберье	1	2%		
- область сердца	1	2%	1	2%
Интенсивность болей:				
- слабая	11	22 %	15	30%
- умеренная	25	50 %	8	16%
- сильная			1	2%
- очень сильная	13	26 %	1	2%
Возникновение болей:				
- натощак	27	54%	8	16%
- дневные	46	92%	25	50%
- ночные	32	64%	3	6%
- после еды ранние	30	60%	22	44%
- после еды поздние	6	12%		
Диспепсические проявления:				
- изжога	39	78%	14	28%
- тошнота	11	22%		
- отрыжка	25	50%	16	32%
- рвота	1	2%		
- другие (тяжесть, дискомфорт)	31	62%	22	44%
Кишечные симптомы:				
- запоры	24	48%	14	28%
- послабления	4	8%	1	2%
- чередование запоров/ послаблений	1	2%	1	2%
Астеноневротические реакции	21	42%	11	22%
Тип течения:				
ЧРТ	30	60%	3	6%
УРТ	6	12%	2	4%
РРТ	3	6%	45	90%
Осложнения язвы:				
- прободение	1	2%		
- кровотечение	5	10%		
Сезонность обострения:				
- есть	42	84%	6	12%
Данные эндоскопии:				
- гастрит	50	100%	39	78%
- множественные язвы	2	4%		
- одиночные язвы	48	96%	11	22%
Локализация язв:				
- двенадцатиперстная кишка	50	100%	10	20%
- бульбодуоденальный переход			1	2%

Диспепсические проявления (желудочные и кишечные) стали значительно меньше в группе больных, у которых была проведена успешная эрадикация. Также уменьшились астеноневротические реакции.

Если исходно 72% больных страдали ЧРТ и умеренно рецидивирующими типом течения язвенной болезни (УРТ), то после эрадикационного лечения у 90% больных тип течения болезни стал редко рецидивирующим (РРТ). Количество обострений болезни в год после эрадикации было сведено почти к минимуму (1 раз) у 6% больных.

Также исходно у некоторых больных имели место осложнения в виде кровотечений и прободений, но после эрадикации болезнь протекала без осложнений. Исчезла сезонность обострений.

Приведенные данные позволяют считать, что эрадикационное лечение эффективно. Это доказывается в первую очередь увеличением продолжительности ремиссии язвенной болезни. У части больных не наступает излечения болезни, но на это сегодня уже никто не претендует. Персистенции НР отведена патогенетическая роль, и трансформация болезни, выражающаяся в изменении характера течения (малосимптомность и бессимптомность), увеличение продолжительности ремиссии, изменение морфологического субстрата обострения — все это факты, которые подтверждают не только патогенетическую роль персистенции НР, но и целесообразность проведения эрадикации.

Вторым важным аспектом проводимого исследования является факт, отвергающий этиологическую роль НР (11-летний срок наблюдения за больными с успешной эрадикацией показал, что далеко не у всех больных обострения болезни связаны с повторным инфицированием НР). Это очень важное обстоятельство, которое заставляет искать и рассматривать другие факторы патогенеза язвенной болезни, на которые можно и нужно влиять, чтобы добиться успеха в лечении и профилактике обострений язвенной болезни.

Второй, не менее важный вопрос: как долго сохраняется достигнутый эффект? По нашим данным у 84% больных обострения возникают в первые 5 лет. Данные, опубликованные И.И. Бураковым, показывают, что частота рецидива язвы в первые 5 лет составляет 37,5%, за 10 лет — 71,4%, т.е. по существу у большинства больных, страдающих язвенной болезнью, которым проведена успешно эрадикация НР, язвенная болезнь рецидивирует. Причем рецидив НР-инфекции возникает в 82,85% за первые 5 лет наблюдения, в 91,4% случаев за 10 лет [2]. Почти у всех больных происходит повторное инфицирование НР.

По данным исследования С.А. Чорбинской, рецидив язвенной болезни в первый год наступил у 21,9% больных, во второй год — у 16% больных; общее число случаев рецидива составило 37,9% [13]. Эти результаты незначительно отличаются от данных дальневосточных, среднеазиатских и европейских исследований, в которых наблюдался приблизительно такой же процент обострений язвенной болезни после проведенной успешной эрадикации [21].

Большинство авторов говорят о значительном уменьшении числа рецидивов и удлинении периода ремиссии заболевания [15, 17, 26]. Исследования, проведенные в Европе и США, показали значительное снижение количества рецидивов язвенной болезни после успешной эрадикации НР — от 1 до 10% в течение одного года [14, 19, 20, 22, 25, 27]. В результате 11 контролируемых исследований, проведенных в США, частота рецидивов язвенной болезни в течение 6 — 18 мес составила 6% в группе больных с достигнутой эрадикацией НР и 54% в группе

больных, у которых инфекция НР персистировала [25]. Однако в странах с высоким уровнем инфицированности населения показатель частоты рецидивов язвенной болезни после завершения успешной эрадикационной терапии, как правило, оказывался значительно выше, чем в странах с высоким социально-экономическим уровнем, и достиг 24% в течение 2 лет наблюдения [18].

Мультицентровое исследование, проведенное в Корее в 1998 г., продемонстрировало довольно высокую частоту реинфекции НР — 12,8% в год и 44,4% за период 3,5 года [19]. По данным исследований в Юго-Восточной Азии, частота реинфекции НР составила 44,8% в течение 2 лет наблюдения, причем у 24% больных в указанный период времени возникли обострения заболевания [18].

По данным за 2009 г., в развитых странах ежегодно реинфицируются НР 1,6%, в Бангладеш — 23,4%, в Корее — 13,5%, в Иране — 10,2% [29].

Проведенное в Великобритании исследование показало, что в 1-й год после успешной эрадикации повторное инфицирование происходит в 14% случаев, в последующем: 2-й год — в 0,6%, 3-й год — в 0,4%, 4-й год — в 0,4%, 5-й год — в 0,6%. В среднем ежегодно реинфицируются 0,4% больных, но обострение язв не всегда связано с повторным инфицированием НР. Общий удельный вес инфицированных НР составил 32% [16].

С нашей точки зрения, необходимо уделять особое внимание тем больным, у которых эрадикация не была достигнута. Эти больные подлежат дальнейшему активному наблюдению. В РФ выполнены 3 диссертационные работы, в которых в течение года наблюдали больных, прошедших безуспешную эрадикацию. Но при этом степень обсемененности НР у этих больных после эрадикационного лечения снизилась. Через некоторое время НР у этих больных перестал определяться. Это было связано с изменением степени обсемененности, изменением взаимоотношений антиген — иммунная система, которая в новых взаимоотношениях оказалась более состоятельной для того, чтобы справиться с НР-инфекцией [1, 3, 12].

### Заключение

1. Успешная эрадикация НР у больных язвенной болезнью приводит к:

- удлинению периода ремиссии заболевания;
- изменению типа течения язвенной болезни;
- изменению клинических проявлений, которые становятся менее выраженными;
- изменению субстрата обострения язвенной болезни, который не всегда является «язвой».

2. 10-летний срок наблюдения больных с эффективной эрадикацией показывает рецидив инфекции у большинства больных.

3. Что делать? Вопрос о бесконечном повторении эрадикации пока не обсуждается ни в одной из имеющихся рекомендаций. В 2005 г. — «Маастрихт-3» — этот вопрос тоже не обсуждался. Хорошим дополнением к эрадикационному лечению может оказаться стимуляция, модуляция иммунной системы. В Европе принята специальная программа по иммунизации против *Helicobacter pylori*.

В 2007 г. в контролируемом простом слепом рандомизированном исследовании I фазы оценивалась иммуногенность и безопасность вакцины, состоящей из рекомбинантных компонентов (вакцинирующего цитотоксина А, цитотоксинсвязанного антигена и нейтрофил-



активирующего белка), с использованием алюминия гидрохлорида в качестве адъюванта, у неинфицированных здоровых лиц. Вакцину вводили внутримышечно 57 НР-отрицательным добровольцам. Все участники исследования наблюдались на протяжении 5 мес. 36 пациентов получили бустерную дозу вакцины спустя 18-24 мес после завершения курса первичной вакцинации.

Местные и системные нежелательные реакции на вакцинацию были слабо выражены и сопоставимы с наблюдаемыми в группе плацебо. Все вакцинируемые ответили на 1 или 2 антигена, и 86% всех введенных вакцин вызвали антительный ответ (IgG) на все 3 антигена. Кроме того, при введении вакцины отмечался и антигеноспецифический клеточный иммунный ответ. Вакцинация спустя 18-24 мес вызывает гуморальный и клеточный иммунные ответы.

Данное исследование показало, что вводимая внутримышечно вакцина против *Helicobacter pylori* демонстрирует хорошую безопасность и иммуногенность и стимулирует антигеноспецифическую Т-клеточную иммунологическую память. Для уточнения вышеуказанных свойств антихеликобактериальной вакцины требуется проведение дальнейших клинических исследований [23].

Таким образом, роль эрадикации НР в предупреждении рецидивов язвенной болезни изучена недостаточно и оценивается не всеми авторами однозначно. Мало изучен этот вопрос и по материалам наблюдений в нашей стране. Ни одна из используемых в настоящее время схем ЭТ не привела к уничтожению НР-инфекции в 100% случаев; нередко степень эрадикации НР при применении апробированных методик терапии оказывается неудовлетворительной. Это диктует необходимость дальнейших научных исследований, направленных как на усовершенствование лекарственных схем, так и на создание новых лечебных технологий. Определение терапевтического эффекта ЭТ в отдаленном периоде у больных часто рецидивирующей язвенной болезнью до настоящего времени не являлось предметом изучения. Исследования в данном направлении являются актуальными как для определения в целом эффективности антихеликобактерной терапии, так и для разработки рекомендаций по проведению эффективных противорецидивных мероприятий при язвенной болезни.

Появление вакцины и вакцинация против НР должны приветствоваться во всех случаях. Подлежать вакцинации должны будут лица, у которых нет персистенции НР-инфекции, и лица, у которых достигнута эффективная эрадикация. Это будет главной возможностью не допустить возврата НР-инфекции и обострения язвенной болезни.

#### Литература

1. Аронова О.В. Влияние эрадикационной терапии на дальнейшее течение язвенной болезни. // Дис. ... канд. мед. наук. М., – 2003.
2. Бураков И.И. Результаты долгосрочного наблюдения за больными язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, после эрадикации микроорганизма. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2002. - № 3. – С. 45 – 48.
3. Демина Е.А. Прогнозирование течения впервые выявленной язвы двенадцатиперстной кишки. // Дис. ... канд. мед. наук. М., – 2000.
4. Ивашкин В.Т., Положенцев С.Д., Султанов В.К. с со-

авт. О патологической роли *Helicobacter pylori*. // *Терапевт. арх.* – 1993. - № 2. – С. 11 – 13.

5. Ивашкин В.Т. Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* и ремиссия язвенной болезни: однозначны ли эти состояния? В кн.: *Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии /под редакцией Ивашкина В.Т., Мегро Ф., Лапиной В.Л. – «Триада – Х», М., 1999. – С. 81 – 87.*

6. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Елизаветина Г.А., Масловский Л.В. // *Язвенная болезнь. М., – 1995. С. 9.*

7. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Некоторые современные представления о факторах агрессии при язвенной болезни. // *Клин. медицина. -1990, № 8.-с. 36-40.*

8. Минушкин О.Н. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori* // *Кремлевская медицина. Клин. вестн.-1998, № 2.-с. 7-9.*

9. Минушкин О.Н., Васильева Н.Ю. Диагностика *Helicobacter pylori* –инфекции у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. // *Кремлевская медицина. Клин. Вестник.-1998.-№ 2.- с. 9-11.*

10. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Демина Е.А. *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. семилетний период наблюдения. // *Рос. Гастроэнтерол. журн. – 1998. - № -2. – С. 68.*

11. Минушкин О.Н., Аронова О.В. Современный взгляд на эрадикацию *Helicobacter pylori*. // *Практикующий врач. – 2002. - № 1. – С. 52 – 54.*

12. Товбушенко Т.М. Эрадикационная терапия больных часто рецидивирующей язвенной болезнью: ближайшие и отдаленные результаты. // *Дис. ... канд. мед. наук. М., – 2001г.*

13. Чорбинская С.А., А. Н. Вахлаков, Т. М. Товбушенко, Н. Ф. Покутний, Л. В. Кудрявцева, Ю. П. Грибунов, А. И. Данько. Отдаленные результаты эрадикационной терапии больных язвенной болезнью. // *Кремлевская медицина. - Клинический вестник. – 2000. - № 1. – С. 21 – 24.*

14. Abu-Mahfouz M.Z., Prasad V.M., Santogade P., Cutler A.F. *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication: 5-year follow-up in the United States. // *Am. J. Gastroenterol. - 1997. – Vol. 92. - № 11. – P. 2025 – 2028.*

15. Borody T.J., Cole P., Noonan S. et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. // *Med. J. Austr. - 1989. – Vol. 151. – P. 431 – 435.*

16. Cameron E.A.B.; G.D. Bell; L. Baldwin; K.U. Powell; S.G.J. Williams. Long-Term Study of Re-Infection Following Successful Eradication of *Helicobacter pylori* Infection. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2006. – Vol. 23. - № 9. – P. 1355-1358.*

17. George L.L., Borody T.J., Andreuws P., Devine M. et al. Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. // *Med. J. Austr. - 1990. – Vol. 153. – P. 145 – 149.*

18. Graham DY. Therapy of *Helicobacter pylori*: current status and issues. // *Gastroenterology. 2000. – Vol. 118. – S2-S8.*

19. Kim N., Lim S.Y., Lee K.H. *Helicobacter pylori* reinfection rate and duodenal ulcer recurrence in Korea. // *J. Clin. Gastroenterol. – 1998. Vol. 27. – № 4. – P. 321 – 326.*

20. Labenz J., Gyenes E., Ruhe G.H. et al. HP reinfection and clinical course of ulcer disease in the first year after amoxicillin/omeprazole treatment [abstract]. // *Ir. J. Med. Sci. – 1992. – Vol. 161. – Supple 10. – P. 15 – 16.*

21. Laine L., Hopkins R., Garardi L. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? *Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93. – № 9. – P. 1409 – 1415.*

И др. авторы.