

иммунодефицит клеточного и дисбаланс гуморального иммунитета у больных может способствовать прогрессированию течения ЯБДК.

### Литература

1. Копьев В.Ю., Шентулин А.А. // Клиническая медицина. — 1998. — № 5. — С. 20–24.
2. Мягкова Л.П., Белокриницкий Д.В. Алекперов Р.Т. // Клиническая медицина. — 1998. — № 5. — С. 75–80.

3. Недвецкая Л.М., Прозоровская К.Н., Ахмедов М.М. // Советская медицина. — 1991. — № 2. — С. 32–36.

4. Rotter J.J., Heiner D.C. // Clin. Lab. Immunol. — 2004. — Vol. 7. — P. 1–6.

## Антациды в профилактике обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения

В.В. Балыкина, О.И. Иванова, Т.С. Шиндина, О.Н. Минушкин, Д.В. Володин  
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Обследовано 140 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) часто рецидивирующего типа течения, из них 50 пациентов, получавших с целью профилактики обострений ЯБДК антациды (Магалфил), 90 пациентов, у которых профилактическое лечение базировалось на проведении различных схем (6) эрадикации. Проведен анализ клинических проявлений в двух группах, изучены показатели кислотной продукции, степени обсемененности *Helicobacter pylori* (Hr), проведено сравнение частоты побочных эффектов в двух группах. Существенных различий в клинических проявлениях болезни, показателях кислотопродукции, степени обсемененности Hr в 1-й и 2-й группах не обнаружено. Результаты проведенных исследований помогли выявить высокую эффективность антацидов в поддержании ремиссии ЯБДК часто рецидивирующего типа течения, показали преимущества длительной поддерживающей терапии антацидами по сравнению с эрадикацией в выраженности и количестве побочных эффектов.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения, профилактика обострений ЯБДК, антациды.

140 patients with duodenal ulcer disease (DUD) having frequent recurrent episodes have been taken into the study: 50 patients received antacids to prevent DUD exacerbations; 90 patients had prophylactic therapy with six various eradication schemes. Clinical manifestations, indexes of acid production and degree of *Helicobacter pylori* contamination were analyzed in both group. The rate of side-effects was compared in both groups too. The obtained results have not revealed any considerable difference in clinical manifestations, in acid production indexes or in the degree of *Helicobacter pylori* contamination in groups 1 and 2. Results of the present study have revealed high effectiveness of antacid preparations for supporting remission of DUD with frequent recurrent episodes. These results also helped to demonstrate advantages of long-lasting supporting therapy with antacids comparing to eradication therapy, namely in parameters of markedness and side-effect level.

**Key words:** duodenal ulcer disease with frequent recurrent episodes, prophylactics of disease recurrences, antacids.

Профилактика обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения является одной из важных проблем современной гастроэнтерологии, особенно среди лиц, имеющих в анамнезе серьезные осложнения язвенной болезни.

В последние годы вопросам профилактики уделяется большое внимание, о чем свидетельствуют многочисленные клинические и экспериментальные исследования в этом направлении. Однако, несмотря на значительные успехи, многие аспекты данной проблемы в современной литературе освещены недостаточно. В большинстве случаев в основе профилактического лечения лежит использование различных схем эрадикации, которые проводят в соответствии с основными требованиями Маастрихтских соглашений [5]. Однако предложенные варианты профилактики обострений язвенной болезни показали не только высокую эффективность, но и ряд издержек: высокий процент развития побочных эффектов при назначении антихеликобактерной терапии и использования блокаторов желудочной секреции для предупреждения обострений [6, 7].

В связи с этим в настоящее время идет поиск более экономически выгодных схем с меньшим числом побочных эффектов.

Имеющиеся данные о возможности применения антацидов в профилактике обострений язвенной болезни до последнего времени не рассматривались: с одной стороны, считалось, что антациды по эффективности значительно уступают другим противоязвенным средствам, а с другой — высказывалось мнение, что для лечения обострений язвенной болезни требуются очень высокие дозы антацидов, их частый прием. Работы, опубликованные в последние годы, показали, что при применении антацидов рубцевания язвы двенадцатиперстной кишки в течение 4 нед удавалось добиться в 70–80% случаев и что дозы антацидов при этом оказались не такими высокими, как предполагалось ранее [4, 9, 10–12]. В настоящее время предпочтение отдается невсасывающимся антацидам, которые лишены многих недостатков всасывающихся препаратов и к тому же дают новые эффекты по отношению к кислотозависимым заболеваниям, которые позволяют им воздействовать

вать на несколько факторов, участвующих в процессе язвообразования [7, 8].

Чаще всего в последнее время используются комплексы — алюминево-магниевые антациды, содержащие несколько соединений, что позволяет варьировать скорость наступления терапевтического эффекта, продолжительность воздействия препарата, а также свести к минимуму его побочные эффекты.

С клинической точки зрения важно, что комбинированные антацидные препараты дополнительно оказывают влияние на двигательную функцию кишечника, в зависимости от соотношения Al/Mg. Препараты, содержащие относительно большие количества алюминия, чаще способствуют развитию запоров (альмагель), в то время как препараты с относительно большим содержанием магния (маалокс, магалфил-800) дают умеренный послабляющий эффект.

Эффективность использования антацидов с целью профилактики обострений язвенной болезни серьезно не оценивалась. Остаются не уточненными возможность их использования в профилактике обострений язвенной болезни, длительность поддерживающей профилактической терапии, дозы антацидных препаратов, необходимые для поддержания ремиссии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация профилактики язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения с использованием различных фармакологических подходов.

Основные задачи настоящего исследования:

1. Оценить эффективность профилактического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения антацидными препаратами.
2. Сравнить эффективность различных доз антацидов в профилактике обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения.
3. Оценить эффективность эрадикационного лечения с позиций профилактики обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения.
4. Изучить и сравнить частоту побочных эффектов при лечении антацидами и эрадикационной терапии.

### Материалы и методы

Для решения поставленных задач было обследовано 140 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения (98 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 18 до 67 лет.

В соответствии с задачами исследования были сформированы две группы больных в зависимости от того, какое профилактическое лечение они получали.

В 1-ю группу вошли 50 больных, которые в течение года получали для профилактики обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки антацидный препарат Магалфил-800 (производство фирмы Philopharm GmbH Quendlinburg). Действующим веществом Магалфила является магалдрат, который состоит из кристаллов гидрохлорида алюминия и магния в форме слоев решеток. Фармакологические свойства Магалфила определяются не только его химическими

компонентами, но и его структурой, которая определяет его поэтапное реагирование с соляной кислотой и позволяет установить уровень pH в желудке между 3 и 5 продолжительностью 2—2,5 ч. Кроме того, Магалфил обладает и другими свойствами: адсорбирует пепсин и стабилизирует его протеолитическую активность; быстро и длительно связывает желчные кислоты и лизолецитин; обладает цитопротективными свойствами (стимулирует секрецию слизи, повышает эндогенный синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка, повышает секрецию бикарбонатов); улучшает микроциркуляцию; связывает эпителиальный фактор роста, фиксируя его в области язвы, что ведёт к стимуляции регенерации и клеточной пролиферации. В зависимости от дозы используемого препарата эта группа была разделена на 2 подгруппы: в 1-ю подгруппу вошли 22 пациента, получавших 2 таблетки антацида в сутки, во 2-ю подгруппу — 28 человек, получавших антациды в дозе 4 таблетки в сутки. Лечение антацидами проводилось в течение года.

Во 2-ю группу включили 90 больных ЯБДПК часто рецидивирующего типа течения, которым проводилось эрадикационное лечение, рассматриваемое нами как средство профилактики обострений язвенной болезни. В зависимости от схемы эрадикационного лечения пациенты этой группы были разделены на 6 подгрупп: 1-я подгруппа (10 человек) — омепразол (омез 40 мг/сут) + кларитромицин (клацид 500 мг/сут) + тинидазол (1000 мг/сут); 2-я подгруппа (20 человек) — пилобакт, включающий: омепразол (40 мг/сут) + кларитромицин (500 мг/сут) + тинидазол (1000 мг/сут); 3-я подгруппа (18 человек) — омепразол (ромесек 40 мг/сут) + кларитромицин (фромилит 1000 мг/сут) + фуразолидон (400 мг/сут); 4-я подгруппа (12 человек) — коллоидный субцитрат висмута («Де-нол» 480 мг/сут) + амоксициллин (флемоксин солютаб 2000 мг/сут) + омепразол (ромесек 40 мг/сут) + фуразолидон (400 мг/сут); 5-я подгруппа (15 человек) — рабепразол (париет 40 мг/сут) + кларитромицин (клацид 1000 мг/сут) + амоксициллин (флемоксин солютаб 2000 мг/сут); 6-я подгруппа (15 человек) — висмута нитрат (викрам 700 мг/сут) + кларитромицин (фромилит 1000 мг/сут) + омепразол (омез 40 мг/сут). Эрадикация проводилась в соответствии с положениями Маастрихтских соглашений, дозы препаратов были стандартные, длительность лечения составила 7 дней.

1-я и 2-я группы не имели каких-либо достоверных различий по характеру осложнений и сопутствующей патологии в анамнезе. Сопутствующая патология у пациентов обеих групп находилась в стадии ремиссии и не оказывала влияния на течение болезни и качество терапии.

Помимо общеклинических исследований и оценки динамики клинических симптомов, обследование пациентов включало: ЭГДС (до лечения, через 4 нед, затем каждые 3 мес в течение года и через год.); гистологическое исследование (до и после профилактического лечения); быстрый уреазный тест (до и после профилактического лечения); морфологическое исследование (до и после профилактического лечения); серологическое исследование (исследование крови на наличие антител к Hp); исследование гастрина сыворотки крови (до и после профилактического лечения); исследование кислотности желудочного содержимого (методом вну-

трижелудочной рН-метрии до и после профилактического лечения).

### Результаты и обсуждение

Клиническое обследование пациентов включало оценку болевого и диспепсического синдромов. Следует отметить, что при первичном обследовании жалобы на боль предъявляли 93 (66%) пациента из 140, при этом боли, как правило, локализовались в эпигастральной области. 38 (27%) больных отмечали иррадиацию болей. Диспепсический синдром выявлен у 128 (91,4%) больных из 140. Наиболее частыми были жалобы на отрыжку воздухом и кислым, изжогу, тяжесть в эпигастрии.

Всем 140 пациентам была выполнена ЭГДС с целью оценки исходного состояния слизистой оболочки желудка и ДПК, а также сроков рубцевания язвенного дефекта.

У большинства пациентов – 76% (38) из 1-й группы и 69% (62) из 2-й группы – язвы были среднего размера, большая язва – 2 см в диаметре – была обнаружена у 4% человек (4) 2-й группы, малые язвы (до 0,5 см) – у 6% (3) больных 1-й группы и у 19% (17) пациентов 2-й группы.

Пациенты 1-й группы получали в период обострения (до начала профилактического лечения)  $H_2$ -блокаторы секреции (ранитидин в дозе 300 мг в сутки и квамател в дозе 80 мг в сутки). Средние сроки рубцевания язвенного дефекта у пациентов 1-й группы составили  $22,5 \pm 2,5$  дня.

Пациенты 2-й группы получали эрадикационную терапию (см. в разделе Материалы и методы). Всем пациентам, включенным в исследование, эрадикационное лечение проводилось впервые. Пациенты этих групп получали стандартные дозировки препаратов независимо от уровня инфицированности *H.p.* Средний срок рубцевания язвы составил  $25,4 \pm 2,4$  дня.

Определение пилорического хеликобактера у всех больных проводили двумя методами: гистологическим и быстрым уреазным тестом.

Уреазная активность *H.p.* в антральном отделе желудка была зарегистрирована у всех 140 пациентов: у 50 – 1-й группы и у 90 – 2-й. В теле желудка у пациентов 1-й группы уреазный тест был отрицательным, а у больных 2-й группы уреазная активность изучалась только у 20 пациентов. Из 20 биоптатов положительная реакция зарегистрирована у 17 больных (85%).

До начала профилактического лечения в антральном отделе желудка преобладала выраженная и умеренная реакция.

При гистологическом исследовании *H.p.* был обнаружен у всех 140 больных. Из них частота обнаружения пилорического хеликобактера в теле желудка составила 93,6% (126 человек), в антральном отделе – 100%, при этом в теле желудка чаще наблюдали слабую и умеренную степени обсеменения, в то время как в антральном отделе преобладали умеренная и выраженная обсемененность *H.p.* Достоверных различий по результатам статистического анализа между группами не получено ( $p > 0,05$ ).

Определение кислотности проводили 130 больным, 100 из них – методом эндоскопической рН-метрии (80 больным из 2-й группы и 20 больным из 1-й группы). У 30 пациентов 1-й группы кислотность определяли методом суточного мониторинга рН. Следует отметить, что данные, полученные при суточном исследовании кислотности, позволили установить хорошую

кислотонейтрализующую способность антацидов (в среднем кислотонейтрализующий эффект сохранялся 2 ч).

Установлено, что у 76% больных 1-й группы имеет место гиперацидность, у 20% – нормаацидность и только у 4% – гипоацидность, у пациентов 2-й группы – у 67,5; 26,25 и 6,25% соответственно.

Главным критерием клинической эффективности профилактического лечения служило состояние слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки (обострение, ремиссия), фиксируемое эндоскопически.

Как показало динамическое наблюдение (в течение года) за пациентами 1-й группы, не возникло обострений у 38 больных (76%). У 12 (24%) человек из этой группы фиксировали обострение ЯБ, при этом эндоскопическим субстратом обострения явились эрозии слизистой луковицы ДПК. Обострение язвенной болезни не зависело от дозы получаемого препарата: доза Магалфила 2 таблетки в сутки в профилактическом отношении была так же эффективна, как и доза 4 таблетки в сутки.

Наблюдение за пациентами 2-й группы выявило наличие обострений у 19 человек, что составило 21%, и отсутствие обострений – у 71 (79%) пациента.

Представленные данные демонстрируют хороший профилактический эффект как антихеликобактерной терапии, так и приема антацидов, что в свою очередь позволяет нам рассматривать антациды как весьма эффективное средство профилактики обострений ЯБДПК.

Мы оценивали частоту побочных эффектов в сравниваемых группах. Побочные эффекты наблюдались у 66 (47,14%) из 140 пациентов: в 1-й группе побочные эффекты были выявлены у 11 больных (22%), во 2-й группе побочные эффекты наблюдались значительно чаще, они были выявлены у 55 человек (61,11%). Таким образом, при использовании антацидов побочные эффекты наблюдаются реже, чем при проведении эрадикационного лечения.

Характер побочных эффектов в обеих группах был невыраженный, не повлиял на исход лечения и не потребовал его отмены.

Результаты динамического наблюдения показали, что морфологическим субстратом обострения в большинстве случаев у пациентов 1-й и 2-й групп явились эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки: у пациентов 1-й группы в период обострения были выявлены только эрозии в 24% случаев (12 больных), при этом это не зависело от дозы Магалфила. У пациентов 2-й группы эрозии выявлены в 18% случаев (16 больных), у 1 (1,1%) пациента была обнаружена язва, у 2 (2,2%) – язва + эрозии. Это является важным достоинством профилактического лечения, потому что от характера морфологического субстрата обострения зависят и продолжительность лечения обострения, и осложнения обострений. Эрозии не предполагают пенетраций, перфораций и не оставляют грубых рубцов после заживления.

Клинические проявления обострений были мало выражены (как боль, так и диспепсия), да и купирование их потребовало меньших сроков. Так, купирование болей отмечено на 2–3-и сутки у пациентов 2-й группы и на 4–5-й день у пациентов 1-й группы.

У пациентов 1-й группы динамических изменений в персистенции *H.p.* не зарегистрировано. Показатели степени обсемененности после профилактического лечения антацидами соответствовали таковым до лечения.

У пациентов 2-й группы быстрый уреазный тест выявил наличие Нр у 9 человек (10 %), по результатам изучения уреазного теста степень обсемененности считалась слабой (3–24 ч), в то время как до лечения чаще всего фиксировалась выраженная уреазная активность (менее 20 мин).

Гистологический метод установил наличие Нр у 10 пациентов, при этом в антральном отделе Нр определялся у всех 10 больных, а в теле желудка — у 7 пациентов. Следует отметить, что как в теле желудка, так и в антральном отделе преобладала слабая степень обсеменения, в то время как до лечения в теле желудка наиболее часто обнаруживали слабую и умеренную степень обсеменения, а в антральном отделе — умеренную и выраженную. Наличие Нр-инфекции по результатам динамического наблюдения мы связали с повторным обсеменением.

Одним из критериев эффективности профилактического лечения явилось изменение показателей кислотности. У пациентов 1-й и 2-й групп до проведения профилактического лечения преобладала гиперацидность — 76 и 67,5% случаев соответственно, а на фоне профилактического лечения преобладала гипоацидность — 60 и 59,5% случаев. При этом у пациентов 1-й группы различий по результатам исследования кислотности желудочного содержимого в зависимости от используемой дозы Магалфила (2 и 4 таблетки в сутки) не получено.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что профилактическое лечение антацидами по эффективности не уступает антихеликобактерной терапии: изменился характер течения язвенной болезни (уменьшилась частота обострений), получена хорошая динамика клинических проявлений болезни, морфологическим субстратом обострения стали эрозии слизистой оболочки желудка, подтвержден хороший кислотонейтрализующий эффект антацидов.

При сравнении эффективности двух доз антацидов оказалось, что доза антацида 2 таблетки в сутки так же способна поддерживать ремиссию, как и доза 4 таблетки в сутки. Проведенное исследование показало также преимущества профилактического лечения антацидами перед эрадикацией в выраженности и количестве побочных эффектов. Учитывая все вышеизложенное, следует констатировать, что антацидные препараты можно использовать для профилактики обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения в случаях, когда провести эрадикацию не представляется возможным (отказ пациентов от эрадикации, высокая стоимость препаратов, входящих в эрадикационные схемы, непереносимость антибиотиков).

### Выводы

1. Эффективность профилактического лечения антацидами (Магалфил-800) в течение года составила 76%. Морфологическим субстратом клинического обострения у 24% больных явились эрозии слизистой двенадцатиперстной кишки.
2. Эффективной дозой Магалфила-800 являются 2 таблетки в сутки, которая в профилактическом отношении не уступает 4 таблеткам в сутки и более предпочтительна в экономическом отношении.
3. Эффективность профилактики обострения ЯБ проведением эрадикационного лечения составила

79%. Морфологическим субстратом клинического обострения также оказались эрозии слизистой двенадцатиперстной кишки.

4. Частота нежелательных эффектов при лечении антацидами (Магалфил) составила 22%, что достоверно ниже, чем при проведении эрадикационного лечения, при котором нежелательные эффекты зарегистрированы в 61,1% случаев.
5. Обострения ЯБ в период проведения профилактического лечения носят малосимптомный (бессимптомный) характер.

### Литература

1. Васильев Ю.В. — Антацидные препараты в современной терапии заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. — Конс. мед. (приложение), №7, 2003. — С. 3–7.
2. Гребенев А.Л., Шентулин А.А. Современные принципы антацидной терапии. // *Клин. Мед.* — 1993. — Т. 71, №3. — С. 1215.
3. Ильченко А.А., Селезнёва Э.Я. Внутрижелудочная рН-метрия в оценке эффективности антацидных препаратов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 1995. — Т. 5, №3. Приложение № 1. — С. 103.
4. Ивашкин В.Т. Антациды: монотерапия или компонент противоязвенного лечения в клинике внутренних болезней. // *Сборник «Новые эффективные лекарственные средства»*, М.: ГОП-Мед. — 1997 г. — Вып. 1. — С. 31.
5. Лапина Т.Л. Современные подходы к лечению кислото-зависимых и *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* — 2001. — № 1. — С. 21–25.
6. Минушкин О.Н. — Место современных антацидных препаратов в лечении кислото-зависимых заболеваний. — *Леч. врач.* — 2001, 5–6. — С. 8–10.
7. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. — Антациды в современной терапии кислото-зависимых заболеваний. — *Консилиум*, №7, 2003. — С. 8–10.
8. Минушкин О.Н. Антацидные препараты в практике гастроэнтеролога // *РМЖ.* — 2004, № 1. — С. 43–47.
9. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Магалфил-800 в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Доклад на 5-й Славяно-балтийской конференции. — 2003.
10. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Булгаков С.А., Елизаветина Г.А., Масловский Л.В. Магалфил-800 и сукрафил в лечении обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Материалы 4-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. Москва. — 1997. — С. 84.
11. Thomson A.B., Kirdeikis P., Zuk L. Comparison of 200 mg cimetidine with multiple doses of antacid on extent and duration of rise in gastric pH in volunteers. *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Oct; 44 (10). — P. 20515.
12. Wilson P., Clark G.W., Anselmino M., Welch N.T., Singh S., Perdakis G., Hinder R.A. Comparison of an intravenous bolus of famotidine and Mylanta II for the control of gastric pH in critically ill patients. *Am J Surg.* — 1993. Dec; —166 (6): 6214; discussion 6245.