

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Полозова Э.И.¹, Трохина И.Е.¹, Куркина Н.В.¹, Горшенина Е.И.¹

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: ellanac78@mail.ru

В работе на основе изучения в динамике эндоскопической картины двенадцатиперстной кишки, уровня показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при сопоставлении клинических данных и результатов биохимических исследований крови определена эффективность комбинированной (лазеро-, антиоксидантной и традиционной) терапии у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Отмечено, что применение комбинированной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки способствует увеличению эффективности репарации слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки по сравнению со стандартной тройной традиционной терапией, применяемой при классической схеме лечения данного заболевания. Использование комплексной терапии при язвенной болезни существенно корригирует изменения перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса крови, обуславливая тем самым и сравнительно лучшие клинико-лабораторные характеристики больных.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, перекисное окисление липидов, комбинированная терапия.

EVALUATION OF EFFICIENCY OF COMBINED THERAPY APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF PULMONARY DISEASE OF THE TWELFTH DIAGNOSTIC

Polozova E.I.¹, Trokhina I.E.¹, Kurkina N.V.¹, Gorshenina E.I.¹

¹Mordvinian State University, Saransk, e-mail: ellanac78@mail.ru

In work based on the study of the dynamics of the endoscopic picture of the duodenum, the level of indices of lipid peroxidation and antioxidant protection, when comparing clinical data and the results of biochemical blood tests, the efficacy of combined (laser, antioxidant and traditional) therapy in patients with duodenal ulcer is determined. It is noted that the use of combination therapy in patients with duodenal ulcer helps to increase the efficiency of repair of the duodenal mucosa compared with the standard triple traditional therapy used in the classical treatment of this disease. The use of complex therapy for peptic ulcer significantly corrects the changes in lipid peroxidation and antioxidant status of blood, thus causing comparatively better clinical and laboratory characteristics of patients.

Keywords: peptic ulcer of the duodenum, lipid peroxidation, combination therapy.

Известно, что распространенность язвенной болезни в человеческой популяции достигает 7-10%. Язвенная болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) регистрируется в 4 раза чаще, чем ЯБ желудка. Частота ассоциации ЯБ ДПК с *H. pylori* превышает 90-95% [1; 2; 4].

Данные клинических исследований показывают, что полная эрадикация *H. Pylori* способствует предупреждению у многих пациентов рецидивов язвы, как дуоденальной, так и желудочной, и предотвращению ее осложнений [3; 7].

При этом главной проблемой заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *H. Pylori*, при проведении исследований и в реальной клинической практике, выступает постепенное снижение в последние годы эффективности

эрадикационной терапии. Преимущественно это применимо к наиболее широко назначаемой тройной схеме первой линии противоязвенной терапии, включающей кларитромицин, амоксициллин и ингибитор протонной помпы. Уровень эрадикации *H. Pylori* при ее использовании уже не достигает минимально установленного Маастрихтским соглашением стандарта в 80-90% [5].

Существует определенный ряд причин, уменьшающих клиническую эффективность данной схемы эрадикационной терапии: низкая приверженность к лечению со стороны пациентов, развитие побочных эффектов на фоне проводимой терапии, курение и др. Однако главным препятствием для назначения вышеуказанной схемы лечения служит постоянно нарастающая резистентность *H. pylori* к кларитромицину, который является основным компонентом классической тройной схемы эрадикационной терапии [1; 8].

Если посмотреть на проблему лечения ЯБ с позиции системного подхода, то особого внимания заслуживают физиотерапевтические методы лечения, в том числе и лазеротерапия, поскольку они позволяют эффективно воздействовать на различные стороны патологического процесса, повышая адаптационные возможности организма. Их дополнительными плюсами можно считать практически полное отсутствие побочных реакций и относительно невысокую стоимость, что немаловажно с экономической точки зрения, а также сочетаемость с фармакотерапией [6]. Кроме того, в последнее время активно обсуждается возможность использования антиоксидантной терапии в комплексном лечении различных заболеваний, в том числе и язвенной болезни.

Цель настоящего исследования заключается в изучении эффективности комбинированной (лазеро-, антиоксидантной и традиционной) терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы исследования. В работе проведен анализ и обобщение результатов собственных наблюдений за 60 пациентами в возрасте от 18 до 72 лет с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в фазе рецидива, разделенными на две группы. Больные группы сравнения (I группа) (30 человек) получали только традиционную эрадикационную терапию в течение 10 дней. Больные основной группы (II группа) (30 человек) получали эрадикационную терапию: амоксицилин (1000 мг x 2 раза в день), кларитромицин (500 мг x 2 раза в день), омепразол 20 мг x 2 раза в день, продолжительностью 10 дней в сочетании с лазеротерапией и антиоксидантной терапией. Лазеротерапию проводили аппаратом «Матрикс» по следующей методике: 10 процедур лазерного излучения (длина волны 0,89 мкм, частота 80 Гц, мощность 40 Вт, время экспозиции 1,5 мин на поле) последовательно на эпигастральную область под мечевидным отростком грудины, область проекции язвенного дефекта на переднюю брюшную стенку, на

спине в области Th_x-Th_{xII} паравертебрально симметрично. С антиоксидантной целью больным основной группы дополнительно назначали эмоксибел 1% - 2 мл в/м 10 дней. Все пациенты находились на лечении в поликлиническом отделении ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 5» г. Саранска в 2015-2017 гг. За показатели нормы принимали данные 10 практически здоровых добровольцев.

Диагноз ЯБ устанавливался в соответствии с Международной классификацией болезней и подтверждался данными клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, достоверный диагноз ЯБ ДПК в стадии рецидива, согласие пациента на исследование. Критерии исключения из исследования: дебют заболевания в возрасте до 18 лет; острая язва ДПК; наличие осложненного течения ЯБ (кровотечение, пенетрация, перфорация); диспластические изменения слизистой оболочки желудка по данным морфобиопсии, расцениваемые в настоящее время как предраковые; онкопатология любой локализации; предшествующее хирургическое лечение с выполнением резекции желудка, гастрэктомии, ваготомии; наличие психических заболеваний; отсутствие согласия пациента на исследование.

Из общего числа обследованных пациентов основной группы с ЯБ ДПК 59,2% составили мужчины, а женщины соответственно - 40,8%. В группе сравнения мужчин было 61,7%, женщин - 38,3%.

Всем больным выполнялось комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Подробно изучались жалобы, анамнез и объективный статус пациентов, оценивались пищевые и вредные привычки, наследственная отягощенность по язвенной болезни.

Содержание диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК) в клеточных липидах и липопротеинах крови оценивали спектрофотометрическим методом по наличию максимумов поглощения при $\lambda=232$ и $\lambda=275$ нм, уровень ТБК-активных продуктов (МДА) – по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по способности фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана (Гуревич В.С. и др., 1990; Досон Р. и др., 1991).

Для выявления инфекции *Helicobacter pylori* применялся уреазный дыхательный тест. Эндоскопическое исследование проводилось всем больным до лечения и на 10-й день курса антисекреторной терапии. В случае сохранения язвенного дефекта повторные эндоскопические исследования выполнялись каждые 7 дней до полного рубцевания язвы.

Рандомизацию больных в исследованных группах проводили с учетом возрастного и полового состава, причин возникновения, клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по следующим показателям:

1. Динамика субъективных жалоб пациента и объективных проявлений заболевания.
2. Состояние слизистой оболочки ДПК, эффективность рубцевания по результатам эндоскопического исследования.
3. Эффективность эрадикации *H. pylori* по данным быстрого уреазного дыхательного теста.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с помощью специализированных компьютерных программ на базе Statistica 5.5 for Windows, Excel for Windows XP Professional. Данные проверялись на нормальность распределения и представлялись в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — средняя ошибка среднего арифметического анализируемых показателей. Достоверность различий определяли параметрическим критерием t Стьюдента и непараметрическим критерием χ^2 . За достоверные отличия принимались значения при достоверности нулевой гипотезы менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что у пациентов как основной группы, так и группы сравнения по данным эндоскопического исследования имела место свежая язва. В обеих группах преобладали язвы размерами от 5 до 10 мм. Средние размеры язвенных дефектов в основной группе составили $7,69 \pm 0,87$ мм, в группе сравнения - $7,25 \pm 0,69$ мм (таблица 1).

Таблица 1

Эндоскопическая характеристика язвенных дефектов у пациентов анализируемых групп

Эндоскопические параметры		Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
Эндоскопическая стадия		Свежая язва	Свежая язва
Размеры язвенных дефектов	< 5 мм	4	1
	5-10 мм	25	27
	> 10 мм	1	2
Средние размеры язвенных дефектов, мм		$7,69 \pm 0,87$	$7,25 \pm 0,69$

До лечения в основной группе эпигастральная боль отмечалась у всех 30 больных, изжога - у 27 пациентов, тошнота - у 15 человек. В группе сравнения соотношение клинических симптомов достоверно не отличалось от данных основной группы: жалобы на

эпигастральную боль отмечали 30 пациентов, тошноту – 25 человек, изжогу – 17 больных. После 10-дневного курса лечения как в основной группе, так и в группе сравнения наблюдалось устранение основных симптомов болезни (боль, изжога, тошнота). При этом сроки устранения основных клинических симптомов были достоверно более ранними, как видно из таблицы 2, при проведении комбинированной терапии по сравнению с пациентами, получающими стандартную терапию.

Таблица 2

Средние сроки устранения основных клинических симптомов у пациентов анализируемых групп

Симптомы	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
Боль	5,8±0,33	7,2±0,49*
Изжога	5,2±0,38	8,1±0,56*
Тошнота	6,7±0,24	7,3±0,48

* – достоверность изменений по отношению к данным группы сравнения при $p < 0,05$.

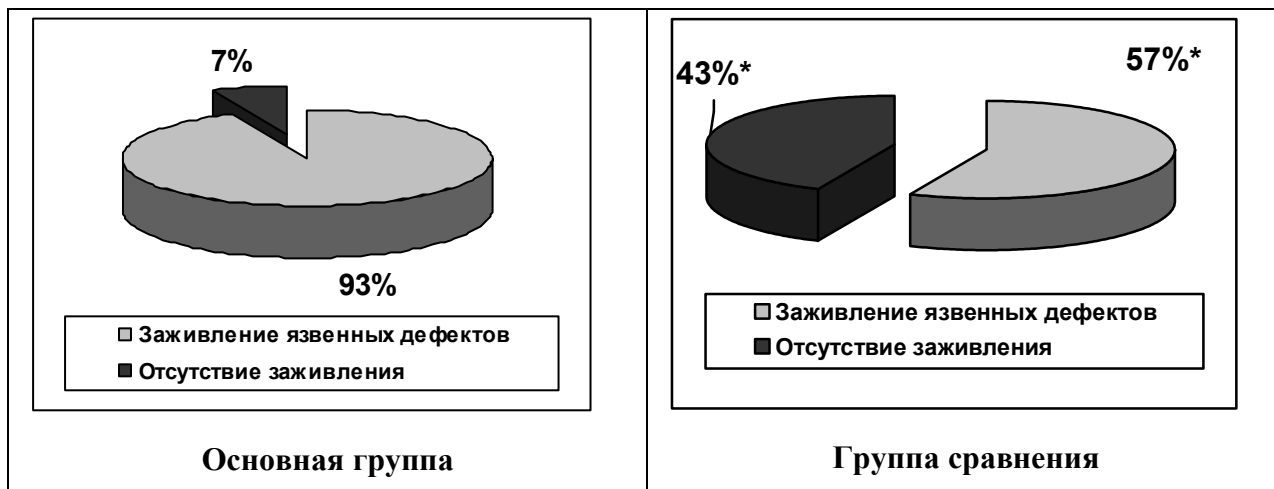
При оценке данных уреазного дыхательного теста, как показали результаты проведенного исследования, эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании классической тройной схемы антихеликобактерной терапии составила 76,7% (у 23 из 30 пациентов). В основной группе пациентов при использовании комбинированной терапии уровень эрадикации составил 90,0% (у 27 пациентов из 30).

Особого внимания заслуживает сравнение эффективности репаративного действия комбинированной терапии и трехкомпонентной схемы лечения (рис.). Было установлено, что после десятидневного курса комбинированной терапии (I группа больных) полное заживление язвенных дефектов наступило у 28 больных из 30 (93,3%). У оставшихся 2 пациентов отмечена выраженная положительная эндоскопическая динамика в виде уменьшения размеров язвы в 2-3 раза (средний размер остаточного язвенного дефекта составил 2,3±0,3 мм).

При контрольной эзофагогастроуденоскопии у больных II группы (трехкомпонентная терапия) через 10 дней от начала лечения полное рубцевание язвенного дефекта произошло лишь у 17 больных из 30 наблюдаемых (56,7%). У 13 больных (43,3%) отмечено уменьшение размеров язвы в 2-3 раза (в среднем до 2,7±0,6 мм). Эти наблюдения демонстрируют значительное репаративное действие комбинированной терапии: заживление язвы за 10 дней лечения отмечалось практически у 93% больных.

Установлено, что при проведении комбинированной терапии у 5 пациентов из 30 (16,7%) произошла эпителизация язвы. Следует подчеркнуть, что во всех 5 случаях не было каких-либо «благоприятных» условий для эпителизации (у всех больных язвы были средних

размеров, глубокие, течение болезни - среднетяжёлое). В группе сравнения эпителизации язвенных дефектов не наблюдалась ни у одного больного.



Распределение пациентов анализируемых групп по наличию заживления язвенных дефектов через 10 дней терапии (- достоверность различий между данными основной группы и группы сравнения при $p_{\chi^2} < 0,05$)*

Таким образом, результаты исследования отчасти подтверждают данные о возможности комбинированной терапии повышать степень дифференцировки вновь образованной слизистой и способствовать эпителизации язвенного дефекта.

В обеих анализируемых группах пациентов с ЯБ ДПК отмечалась прямая зависимость эффективности рубцевания язвенных дефектов от их исходных размеров. При проведении тройной терапии язвы малых размеров рубцевались в 100% случаев, средние - в 43,3%, большие – не рубцевались. На фоне комбинированной терапии отмечена такая же частота рубцевания язв малых и больших размеров, но более высокий процент заживления язв средних размеров (93,3%).

При анализе частоты рубцевания язв в зависимости от тяжести течения ЯБ ДПК в целом по группам было выявлено прогрессивное уменьшение частоты рубцевания с утяжелением течения болезни. Но при одинаковой частоте рубцевания язв в случаях лёгкого и тяжёлого течения (100% и 0%) комбинированная терапия оказалась в 2,2 раза эффективнее тройной терапии (93,3% в основной группе и 43,3% - в группе сравнения) у больных со среднетяжёлым течением болезни. Эти наблюдения ещё раз подтверждают превосходящий репаративный эффект комбинированной терапии и позволяют прогнозировать процесс заживления язв.

Известно, что в патогенезе многих заболеваний, в том числе и язвенной болезни, имеет место дисбаланс в антиоксидантно-прооксидантной системе. В связи с чем на

следующем этапе работы мы проанализировали показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы в анализируемых группах больных. Исследования показали, что при язвенной болезни наблюдается активация процессов ПОЛ, что подтверждалось ростом содержания ДК и ТК, уровня МДА и снижением антиоксидантного потенциала плазмы крови, оцененного показателем СОД (таблица 3).

Установлено, что при комбинированной терапии язвенной болезни у пациентов основной группы происходит снижение интенсивности процессов ПОЛ и рост активности СОД. Динамика анализируемых показателей была более существенной в основной группе по отношению к группе сравнения. Так, количество диеновых и триеновых конъюгатов у больных в основной группе было меньше по сравнению с данными пациентов группы сравнения на 35,2 и 42,1% ($p < 0,05$) соответственно к 10-м суткам терапии (табл. 1).

Таблица 3

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных язвенной болезнью ДПК на фоне применения комбинированной терапии ($M \pm m$, $n=30$)

Показатель	Группа	Норма	До начала лечения	10-е сутки терапии
Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	I	0,27±0,01	0,51±0,02#	0,54±0,01#
	II			0,35±0,01#
Триеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	I	0,21±0,01	0,44±0,02#	0,38±0,01#
	II			0,22±0,01
Малоновый диальдегид, нМоль/г белка	I	2,28±0,12	5,73±0,18#	4,47±0,24#
	II			3,46±0,11#
Супероксиддисмутаза (усл.ед./мг белка)	I	5,32±0,15	4,21±0,24#	4,29±0,13#
	II			4,68±0,15#

Примечание: # - достоверность различия по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность различия по отношению к данным I группы при $p < 0,05$.

Под влиянием комбинированной терапии уровень МДА был ниже относительно группы сравнения на 22,6% ($p < 0,05$). На фоне применения комбинированной терапии активность супероксиддисмутазы увеличивалась относительно данных I группы больных на 9,1% ($p < 0,05$).

Выводы

1. Применение комбинированной терапии у больных язвенной болезнью ДПК способствует увеличению эффективности репарации слизистой оболочки ДПК по сравнению со стандартной тройной традиционной терапией, применяемой при классической схеме лечения данного заболевания.

2. Использование комплексной терапии при язвенной болезни существенно корригирует изменения перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса крови, оцененного показателем СОД, обуславливая тем самым и сравнительно лучшие клинико-лабораторные характеристики больных.

Список литературы

1. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 848 с.
2. Ивашкин В.Т. Школа клинициста. Язвенная болезнь - история медицины // Медицинский вестник. – 2006. - № 19. – С. 9-10.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский медицинский журнал. - 2012. – Т. 3, № 1. - С. 87-89.
4. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 2. - С. 3-7.
5. Маев И.В., Самсонов А.А. Болезни двенадцатиперстной кишки. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 512 с.
6. Циммерман Я.С., Кочурова И.А., Владимирский Е.В. Физиотерапевтическое лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 2003. - № 7. – С. 8-15.
7. Konturek S.J., Konturek P.C. *Helicobacter pylori* and its involvement in gastritis and peptic ulcer formation // J. Physiol Pharmacol. - 2006. - Vol. 57, № 3. - P. 29-50.
8. Lin Z., Chen J.D.Z. Prevalence of gastric myoelectrical abnormalities in patients with nonulcer dyspepsia and Hp infection resolution after Hp eradication // Dig. Dis. Sci. - 2011. - Vol. 46. - P. 739-745.