

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Гильфанов А.Р.¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России», Уфа, e-mail: gilfanovazat@mail.ru

Статья посвящена проблеме комплексного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Цель исследования – повысить эффективность комплексного лечения язвенной болезни, осложненной кровотечением. Проанализированы данные лечения 272 пациентов с гастродуоденальными кровотечениями. Пациенты были разделены на 3 группы. В основной группе исследований пациентам проведена эндоскопическая антибактериальная фотодинамическая терапия. В качестве фотосенсибилизатора использован краситель метиленовый синий. Также с целью остановки гастродуоденальных кровотечений пациентам назначалось внутривенное введение антисекреторных препаратов, выполнялся эндоскопический гемостаз. В группе сравнения лечение язвенной болезни включало назначение трех- или четырехкомпонентной антихеликобактерной терапии, внутривенное введение антисекреторных препаратов, в контрольной группе антисекреторные препараты назначались в таблетированной форме. Установлено, что в основной группе достигнута более ранняя и эффективная эрадикация *H. pylori*, снижены сроки купирования перифокального воспаления и заживления язв, отмечено сокращение числа рецидивов язвенных кровотечений. У микроорганизмов *H. pylori* выявлена устойчивость к антибактериальным препаратам, входящим в традиционные схемы лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Включение в лечение пациентам с язвенным кровотечением внутривенного введения антисекреторных препаратов сразу с момента обращения за медицинской помощью и ранняя эрадикационная терапия путем использования антибактериальной фотодинамической терапии позволило сократить число ранних и поздних рецидивов.

Ключевые слова: язвенная болезнь, кровотечение, антисекреторные препараты, фотодинамическая терапия, метиленовый синий, *Helicobacter pylori*.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF GASTRIC ULCER AND DUODENAL ULCER, COMPLICATED BY BLEEDING

Gilfanov A.R.¹

¹Bashkir state medical University, Ufa, e-mail: gilfanovazat@mail.ru

The article is devoted to the problem of complex treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer. The aim of the investigation was to increase the effectiveness of complex treatment of ulcer disease complicated by bleeding. The data of treatment of 272 patients with gastro-duodenal bleeding were analyzed. The patients were divided into 3 groups. Endoscopic antibacterial photodynamic therapy was performed in the main group of studies. The methylene blue dye was used as a photosensitizer. Also, in order to stop gastro-duodenal bleeding, patients were prescribed intravenous administration of antisecretory drugs and endoscopic hemostasis was performed. In the comparison group, treatment of peptic ulcer disease included the appointment of three or four component antichelicobacter therapy, intravenous administration of anti-secretory drugs, in the control group, anti-secretory drugs were prescribed in tablet form. It was found that earlier and more effective *H. pylori* eradication was achieved in the main group, the terms of relief of peripheral inflammation and healing of ulcers were reduced, and the number of recurrence of ulcerative bleeding was reduced. *H. pylori* microorganisms showed resistance to antibacterial drugs included in the traditional regimens of treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer. Inclusion in the treatment of patients with peptic ulcer bleeding intravenous antisecretory drugs immediately after seeking medical care and early eradication therapy by the use of antibacterial photodynamic therapy allowed to reduce the number of early and late relapses.

Keywords: peptic ulcer, bleeding, antisecretory drugs, photodynamic therapy, methylene blue, *Helicobacter pylori*.

С учетом непреклонного роста антибиотикоустойчивости различных микроорганизмов методы антибактериальной фотодинамической терапии (АФДТ) интенсивно разрабатываются и внедряются в практику работы медицинских учреждений во

многих странах мира [1].

Одним из ведущих осложнений при язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) являются гастродуоденальные кровотечения (ГДК). Решающее значение в лечении и профилактике ГДК придается проведению консервативной гемостатической и противоязвенной терапии с учетом обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [2-4]. Эрадикация *H. pylori* у больных с язвенным кровотечением предупреждает развитие повторных кровотечений у всех без исключения больных, в то время как у больных, не получавших антихеликобактерной терапии, рецидивы язвенных кровотечений возникают в 30% и более случаев [5].

Бактерия *H. pylori* обволакивает слой слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, что является причиной хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В опытах установлено, что при культивировании *H. pylori* в жидкой среде накапливается значительное количество копропорфирина и протопорфирина IX в клетках и секретируется в среду. Эти фотоактивные порфирины приводит к гибели клетки от фотодинамического эффекта при освещении с низкими дозами видимого света. Данные показывают, что фототерапия может быть использована для лечения инфекции *H. pylori* в желудке человека, что может стать альтернативой лечения антибиотиками [6; 7].

Таким образом, одним из ведущих принципов современной патогенетической стратегии консервативного лечения больных с кровотечениями из язв желудка и двенадцатиперстной кишки следует считать эрадикационную терапию *H. pylori*-инфекции. Также в последние годы появились экспериментальные и клинические работы по изучению влияния фотодинамической терапии (ФДТ) на репаративные процессы, купирование микроциркуляторных нарушений, ускорению сроков заживления [1].

Цель исследования – повысить эффективность комплексного лечения ЯБЖ и ЯБДК, осложненных ГДК.

Материал и методы исследования. Выполнен анализ материалов собственных наблюдений и ретроспективное изучение историй болезни 272 больных с ГДК на фоне ЯБЖ и ЯБДК за период с 2012 по 2017 г.

Осуществлено рандомизированное, контролируемое исследование. Рандомизацию пациентов проводили по дню обращения (четный день/нечетный день), методом случайных чисел.

Для оценки клинической эффективности предложенных способов лечения были выделены 3 группы больных: основная группа - комплексное лечение ЯБЖ и ЯБДК с профилактикой ГДК в сочетании с эндоскопическим гемостазом и эндоскопической

антимикробной фотодинамической терапией (АФДТ); группа сравнения - для лечения язвенной болезни и ГДК использовали эндоскопический гемостаз, внутривенную антисекреторную и традиционную антихеликобактерную терапию; контрольная группа - лечение проводили по стандартной 3- или 4-компонентной схеме лечения.

Для включения пациентов в исследование были избраны следующие критерии:

- 1) больные ЯБЖ и ЯБДК;
- 2) применение фотодинамической терапии;
- 3) кровотечения из язв, описанных при фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС)

как хронические, так и без язвенного анамнеза;

- 4) кровотечения из хронических язв, с наличием язвенного анамнеза;

- 5) положительная реакция на *H. pylori*.

Для изучения особенностей клинической картины хронической ЯБ у пациентов с ГДК проанализированы данные лечения 272 пациентов.

Основная группа, группа сравнения и контрольная группа сопоставимы с основной по возрасту, полу, площади язвенных дефектов и сопутствующим заболеваниям.

Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных ЯБЖ и ЯБДК по возрасту и полу

Возраст	Пол	Основная группа, n=91	Группа сравнения, n=89	Контрольная группа, n=82
21-30 лет	Мужчины	3 (3,3%)	2 (2,25%)	1 (1,22%)
	Женщины	1 (1,1%)	1 (1,12%)	1 (1,22%)
31-40 лет	Мужчины	20 (21,98%)	19 (21,35%)	18 (21,95%)
	Женщины	8 (8,79%)	8 (8,99%)	6 (7,32%)
41-50 лет	Мужчины	29 (31,87%)	28 (31,46%)	26 (31,71%)
	Женщины	10 (10,99%)	11 (12,36%)	9 (10,97%)
51-60 лет	Мужчины	6 (6,59%)	7 (7,86%)	7 (8,54%)
	Женщины	14 (15,38%)	13 (14,61%)	14 (17,07%)
Всего	Мужчины	58 (63,74%)	56 (62,92%)	52 (63,42%)
	Женщины	33 (36,26%)	33 (37,08%)	30 (36,58%)

Полученные данные свидетельствуют, что среди данного контингента больных преобладают мужчины трудоспособного возраста от 30 до 50 лет, соответственно 53,85% в основной группе, 52,81% в группе сравнения и 53,56% в контрольной группе. А также женщины старше 50 лет – 15,38% в основной группе, 14,61% в группе сравнения и 17,07% в контрольной группе.

По длительности язвенного анамнеза наибольшее число случаев выпадает на сроки от 5 до 10 лет – 132 (48,53%).

Из приведенных данных установлено, что ГДК чаще наблюдаются у пациентов с длительным язвенным анамнезом, от 3 лет и более. Число больных с ГДК с длительностью язвенного анамнеза до 1 года составляет 13,6%, от 1 года до 2 лет – 11,4%.

Результаты позволяют заключить, что чаще всего встречается ЯБДК - 197 (72,42%) случаев. Язвы желудка констатированы в 61 (22,43%) наблюдении. Сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдались в 14 (5,15%) случаях.

По размеру язвенных дефектов пациенты с размерами язв до 1,0 см преобладали во всех группах. Число больных с размерами язв более 1,0 см было незначительным и составило в основной группе 12,09%, в группе сравнения 10,24% и в контрольной группе – 9,76%. Следует отметить, что в данную группу включались пациенты с размерами язв более 1,0 см, но менее 2,0 см.

Для определения степени активности ГДК использовали классификацию Forrest [8]. Классификация Forrest играет важную роль при оценке риска рецидива кровотечения. На основании эндоскопической картины можно определить объем эндоскопических манипуляций для достижения гемостаза или с показаниями к оперативному вмешательству.

Эндоскопические признаки кровотечения из язвы: F1A – струйное кровотечение; F1B – капельное кровотечение; F1A – тромбированные сосуды на дне язвы, F1B – сгусток крови, закрывающий язву, F1C – язва без признаков кровотечения, F1D – источники кровотечения не обнаружены.

По степени активности ГДК основной контингент больных приходился на F1A и F1B, т.е. с уже состоявшимся кровотечением. Пациенты с активностью кровотечения F1A – в исследование включены не были, т.к. они, по нашему мнению, нуждаются в экстренном хирургическом вмешательстве (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных по активности ГДК по Forrest

Степень активности кровотечения	Основная группа, n=91	Группа сравнения, n=89	Контрольная группа, n=82
F1A	Нет	Нет	Нет
F1B	11 (12,09%)	7 (7,87%)	4 (4,88%)
F1A	26 (28,57%)	27 (30,34%)	23 (28,05%)
F1B	29 (31,87%)	28 (31,46%)	29 (35,36%)
F1C	19 (20,88%)	20 (22,47%)	21 (25,61%)
F1D	6 (6,59%)	7 (7,86%)	5 (6,1%)

Для изучения медицинских карт пациентов с язвенной болезнью была разработана программа исследования, включающая анализ общих сведений о больном (пол, возраст),

данные анамнеза о язвенной болезни (давность заболевания, время развития его осложнений) и т.д., данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

Уреазную активность биологического материала применяли для инвазивного обнаружения инфекции *H. pylori*. Биопсийный материал, полученный в ходе эндоскопического обследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, помещается на сухую волокнистую поверхность Хелпил-теста. Оценивается изменение цвета теста через 3 минуты. Появление синего пятна означает положительный результат тестирования на *H. pylori*. Анализ проводится при комнатной температуре, тест не требует приготовления и инкубирования.

Оценку эффективности лечения проводили на основании регистрации количества рецидивов кровотечения, сравнений сроков заживления язв. Динамика заживления оценивалась по следующим критериям: диаметр, форма и глубина язвенного дефекта, рельеф и состояние краев язвы. Выраженность перифокальной воспалительной реакции.

Хромогастроскопия метиленовым синим (МС) - это эффективный метод наблюдения за динамикой заживления дефектов слизистой оболочки и оценки особенностей этого процесса (образование грануляций, эпителизация).

Метиленовый синий использовался также как фотосенсибилизатор для проведения антимикробной ФДТ. Максимум поглощения МС приходится на длину волны 630 нм. Экспозиция МС на слизистую оболочку составляла 5 минут. После этого проводилось лазерное облучение раны аппаратом «Ляхта Милон» модель Touch screen в непрерывном режиме, плотность мощности 0,1-2,5 Вт/см², длительность воздействия, в зависимости от площади язвы - 0,1-10 ВТ/см². Всего выполнено по 3 сеанса АФДТ.

Полученные данные статистически обработаны с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Язвенная болезнь, осложненная кровотечением, является абсолютным показанием для антихеликобактерной терапии после успешного эндоскопического или медикаментозного гемостаза. Патогенетически обоснованное лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, с применением адекватных антихеликобактерных средств, в случае успешной эрадикации *H.pylori*-инфекции, ведет к быстрому рубцеванию язвы через 8-14 суток. Отсутствие эрадикации *H.pylori*-инфекции замедляет темп рубцевания и задерживает эпителизацию дефекта в среднем на 7-10 дней.

Контроль заживления язв проводился эндоскопическим методом через 7 дней, 2, 3, 4 недели. Контроль эрадикации *H. pylori* проведен у всех больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, через 4-6 недель после окончания лечения.

Для оценки проводимой эрадикационной терапии нами было произведено тесты по

обнаружению *H. pylori* у больных с ЯБЖ и ЯБДК. При обращении за медицинской помощью всем пациентам с ГДК был проведен тест для определения уреазной активности биоптата. Установлено, что во всех группах слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки имела обсемененность *H. pylori* различной степени выраженности. В основной в группе у 53,85% пациентов была выявлена слабая степень обсемененности. У 29,67% - обсемененность *H. pylori* средняя и у 16,48% - выраженная форма. В группе сравнения аналогичные показатели составили: 53,93% - со слабой степенью, 31,46% - со средней и 14,61% - с выраженной. В контрольной группе результаты были сопоставимые с предыдущими группами: 54,88, 30,49 и 14,63% соответственно.

Через месяц после проведенной эрадикационной терапии было проведено повторное обследование для определения уровня обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori*. В основной группе для эрадикации *H. pylori* применяли АФДТ, в группе сравнения и контрольной группе традиционную 3- и 4-компонентную терапию.

В результате проведенного курса АФДТ у 89 пациентов основной группы достигнута полная эрадикация *H. pylori* ($p < 0,01$).

В группе сравнения у 18 (20,23%) выявлено состояние слабой степени обсемененности *H. pylori*, у 9 (3,37%) – средней степени и у 3 (3,37%) - выраженной степени. В контрольной группе также сохранились высокие уровни обсемененности *H. pylori*: у 4 (4,88%) – выраженная, у 7 (8,54%) – средняя и у 16 (19,51%) слабая степень.

По результатам проведенной эрадикационной терапии проведено исследование на выявление чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, используемым в различных схемах эрадикационной терапии. Посев *H. pylori* был осуществлен у всех больных в основной группе и группе сравнения (табл. 3).

Таблица 3

Антибиотикоустойчивость высеянных штаммов *H. pylori* в основной группе и группе сравнения

Антибиотик	Основная группа (M±m) (n=91)	Группа сравнения (M±m) (n=89)
Метронидазол	48±4,5	43±3,9
Амоксициллин	14±1,5	10±1,1
Кларитромицин	32±2,6	29±2,4
Тетрациклин	3±0,4	6±0,7
Левифлаксонин	24±2,1	27±2,3
Устойчивость к 2 препаратам	19±1,7	21±2,1
Устойчивость к 3 препаратам	12±1,1	10±0,8

Достоверных различий при исследовании антибиотикоустойчивости не выявлено. Штаммы *H. pylori* приобрели устойчивость к антимикробным препаратам, используемым в традиционных схемах антихеликобактерной терапии. После проведенной АФДТ удалось добиться полной эрадикации *H. pylori* у 89 (97,8%), в то время как у 30 (33,71%) пациентов группы сравнения сохранялся уровень обсемененности слизистой оболочки желудка, различной степени выраженности.

При визуальном эндоскопическом контроле на 7-е и 14-е сутки оценивалась динамика заживления язвенных дефектов у пациентов основной группы, группы сравнения и контрольной.

При контрольном осмотре на 7-е сутки в основной группе у 76 (83,52%) язвы зажили, купирование перифокального воспаления было достигнуто у 75 (82,42%) пациентов. В группе сравнения язвы зажили у 67 (75,28%), а воспаление купировалось у 65 (73,03%) больных. В контрольной группе эти показатели составили 53 (64,63%) и 50 (60,98%) соответственно.

На 14-е сутки в основной группе язвы зажили у всех без исключения пациентов, явления перифокального воспаления купированы у 98,1% ($p < 0,01$). В группе сравнения заживление язв достигнуто у 80 (89,89%). В контрольной группе через 2 недели после начала лечения лишь у 70 (85,37%) удалось добиться полного заживления язв.

Далее проводили исследование частоты рецидивов ГДК после проведенной антисекреторной и антихеликобактерной терапии. Сочетание внутривенного введения антисекреторных препаратов сразу с момента обращения за медицинской помощью и ранней эрадикационной терапии путем использования АФДТ позволило сократить число ранних рецидивов язвенных кровотечений. Так, в основной группе рецидивы были получены в 5 (5,5%) случаях, в то время как в группе сравнения число рецидивов было 15 (16,85%), а в контрольной группе 38 (46,34%).

Через 3, 6 и 12 месяцев произведен контрольный осмотр пациентов с ГДК. Определена частота рецидивов ГДК в основной группе, группе сравнения и контрольной группе, результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Частота рецидивов ГДК в отдаленный период в исследуемых группах

Сроки после лечения	Основная группа (n=91)	Группа сравнения (n=89)	Контрольная группа (n=82)
3 месяца	Нет	2 (2,25%)*	5 (6,1%)*
6 месяцев	Нет	5 (5,62%)*	11 (13,42%)*
1 год	1 (1,1%)	9 (10,11%)*	23 (28,05%)*

* - статистически значимые различия по сравнению с основной группой ($p < 0,01$).

Выводы

1. Применение АФДТ в комплексном лечении язвенной болезни позволяет добиться быстрой и эффективной эрадикации *H. pylori*. В основной группе эрадикация *H. pylori* достигнута у 89 (97,8%) пациентов. У пациентов группы сравнения у 30 (33,71%) человек сохранялся в различной степени выраженности уровень обсемененности слизистой оболочки желудка.

2. У микроорганизмов *H. pylori* выявлена устойчивость к антибактериальным препаратам, применяемым в трех- и четырехкомпонентной схеме лечения язвенной болезни.

3. На 7-е сутки в основной группе у 83,52% пациентов отмечается заживление язв, у 82,42% достигнуто купирование перифокального воспаления.

4. Эрадикационная терапия путем использования АФДТ в сочетании с парентеральным применением антисекреторных препаратов позволило сократить число ранних повторных ГДК. При изучении результатов лечения через 12 месяцев в основной группе отмечен 1,1% случаев рецидива ГДК, в то время как в группе сравнения этот показатель был 10,11%, в контрольной группе 28,05%.

Список литературы

1. Васильев Н.Е., Огиренко А.П. Антимикробная фотодинамическая терапия // Лазерная медицина. 2012. Т. 6, № 1. С. 32–38.
2. Малков И.С., Халикова Г.Р., Хамзин И.И. Об эффективности современных методов лечения больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Казанский мед.ж. 2010. №3. С.362-366.
3. Багненко С.Ф., Мусинов И.М., Курыгин А.А., Синенченко Г.И. Рецидивные язвенные желудочно-кишечные кровотечения СПб: Невский Диалект; М.: БИНОМ. Лабораторные знания, 2009. 256 с.
4. Федоров В.Э. Эндоскопическая диагностика и лечение больных с гастродуоденальными кровотечениями // Медицинский альманах. 2010. № 1. С. 116-117.
5. Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. От Маастрихта-1 до Маастрихта-4. Эволюция эрадикационной терапии // Практическая медицина. Гастроэнтерология. № 3. 2012.
6. Осадчук М.М., Купаев В.И., Осадчук А.М. Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения // Практическая медицина. Инфекционные болезни и антимикробная терапия. № 1. 2012. С. 16-21.
7. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *H.pylori*. Новое в медицине // Врач. № 1. 2012. С. 36-38.

8. Forrest J.A.N. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. Lancet. 1974. №11. P. 395-397.