

DOI: 10.34921/amj.2021.3.007

İsayev H.B., İbrahimov M.R., Sadıqov B.İ.

HELICOBACTER PYLORI İLƏ ASSOSİASIYA OLUNMUŞ XRONİK QASTRİTLİ XƏSTƏLƏRDƏ 1-Cİ XƏTT ERADİKASİON TERAPİYANIN EFFEKTİVLİYİNİN YOĞUN BAĞIRSAĞIN DİVARYANI MİKROFLORASININ VƏZİYYƏTİNDƏN ASILILIĞI

*Akad. M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzinin
Terapevtik gastroenterologiya şöbəsi, Bakı*

Xülasə. Məqalədə *Helicobacter pylori* mənşəli xronik qastritli xəstələrdə amoksisillin-klaritromisin kompleksi daxil olmaqla üçlü sxemin effektivliyinin yoğun bağırsağın divaryanı mikroflorasının eradikasiyadan əvvəlki vəziyyətindən asılılığını müəyyən etmək məqsədi ilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqat 50 xəstə (24-72 yaş arasında, orta yaşı $46,2 \pm 3,7$ olan 27 kişi və 23 qadın) üzərində aparılmışdır. Diaqnozun təstiqlənməsi mədənin antral hissəsinin selikli qışasının biopsiyası və sonrakı histoloji müayinəsi ilə fibroqastroduodenoskopiya, eyni zamanda HP-ni aşkar etmək üçün ekspress ureaza testi ilə həyata keçirilmişdir. Yoğun bağırsağın divaryanı mikroflorasının vəziyyətinin qiymətləndirilməsi siqmayabənzər və kor bağırsaq selikli qışasından götürülmüş iki bioptatın bakterioloji müayinəsi ilə aparılmışdır. Bütün xəstələrə eradikasion terapiya şəklində rabeprazol 20 mq + amoksisillin 1 q + klaritromisin 500 mq daxil olmaqla (gündə iki dəfə 14 gün ərzində) üçlü sxemi təyin edilib. Eradikasiyanın effektivliyinə nəzarət müalicə kursunun bitməsindən 4 həftə sonra təkrar fibroqastroduodenoskopiya ilə ekspress ureaza testi vasitəsilə həyata keçirilmişdir. Aparılan tədqiqatlar eradikasion terapiyanın effektivliyinin bağırsaq disbiozunun ağırlıq dərəcəsinin artmasına uyğun olaraq progressiv azaldığını göstərmişdir. Beləliklə, birinci dərəcəli disbiozu olan xəstələrdə həmin göstərici maksimal səviyyədə (86,6%) idi. Disbiozun ikinci və üçüncü ağırlıq dərəcələrində eradikasion terapiya müvafiq olaraq 73,6% və 50% hallarda müsbət nəticə vermişdir, dördüncü dərəcə olan xəstələrdə isə tam effektivlik olmamışdır. Uğurlu eradikasiyası olan xəstələr arasında bifidobakteriyaların, laktobasilllərin və *E. coli* ştammlarının orta konsentrasiyalarının daha yüksək göstəriciləri qeyd edilmişdir.

Açar sözlər: *Helicobacter pylori*, eradikasiyanın effektivliyi, divaryanı mikroflora

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эффективность эрадикации, пристеночная микрофлора

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication efficiency, mucous microflora

Исаев Г.Б., Ибрагимов М.Р., Садыгов Б.И.

ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ 1-й ЛИНИИ ОТ СОСТОЯНИЯ ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С HELICOBACTER PYLORI- АССОЦИИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

*Отделение терапевтической гастроэнтерологии Научного центра хирургии
им. акад. М.А.Топчибаева, Баку*

В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью определения возможной зависимости эффективности амоксициллин-klarитромицин-содержащей тройной схемы эрадикационной терапии первой линии от исходного состояния пристеночной

микрофлоры толстого кишечника у пациентов с *Helicobacter pylori* (НР)-ассоциированным хроническим гастритом. Исследование проводилось на 50 больных (27 мужчин и 23 женщин, возраст от 24 до 72 лет, в среднем $46,2 \pm 3,7$ года). Верификация вышеуказанного диагноза осуществлялась посредством фиброгастродуоденоскопии (ФЭГДС) с биопсией слизистой антрального отдела желудка и последующим гистологическим исследованием и уреазным экспресс-тестом для выявления НР. Оценка состояния пристеночной микрофлоры толстого кишечника производилась посредством бактериологического исследования двух биоптатов слизистой сигмовидной ободочной и слепой кишки. Всем пациентам в качестве терапии первой линии назначалась тройная схема, включающая рабепразол 20 мг + амоксициллин 1 г + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки продолжительностью 14 дней. Контроль эффективности эрадикации осуществлялся в ходе повторной ФЭГДС и уреазного экспресс-теста, производимых не ранее чем через 4 недели после окончания курса лечения. Показатель эффективности эрадикационной терапии первой линии у пациентов с толстокишечным дисбиозом прогрессивно снижался при переходе к более высокой степени тяжести последнего. Так, он имел максимальное значение, равное 86,6%, в группе больных с дисбиозом первой степени. У пациентов со второй и третьей степенью тяжести дисбиоза назначенная терапия оказалась эффективной в 73,6 и 50% случаев соответственно, а среди больных с четвертой степенью тяжести дисбиоза случаев успешной эрадикации вовсе не отмечалось. Продemonстрированы достоверно более высокие значения содержания бифидо-, лактобактерий и типичных штаммов кишечной палочки среди пациентов с успешной эрадикацией.

Современная медикаментозная терапия большинства форм хронического гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки имеет целью элиминацию микроорганизма *Helicobacter pylori* (НР), рассматриваемого в качестве основного этиологического фактора указанных заболеваний [1, 2]. Оптимальные алгоритмы эрадикационной терапии с учетом географических особенностей того или иного региона, включая выбор оптимальных комбинаций, дозировок и продолжительности лечения, определяются протоколом маастрихтского консенсуса [3]. В соответствии с последним, в качестве эрадикационной терапии первой линии чаще всего используется сочетание амоксициллина и кларитромицина либо квадротерапия с препаратами висмута, назначаемые на срок 14 дней [4-6]. Важнейшей проблемой антихеликобактерной терапии является достаточно высокий и постоянно растущий уровень резистентности микроорганизма *Helicobacter pylori* практически ко всем используемым на сегодняшний день схемам лечения [1, 3, 5, 6]. Минимальным приемлемым уровнем эффективности той или иной схемы традиционно считается показатель 80-85%; иначе говоря, любая схема эрадикации может использоваться

лишь в том случае, если резистентность к ней в данном географическом регионе не превышает 15-20%. Однако эффективность подобных схем определяется не только резистентностью самого микроорганизма в узком смысле как генетической особенностью, но и целым рядом факторов, которые могут быть подразделены на зависящие от микроорганизма, пациента и врача. Примерами фоновых заболеваний, доказанно снижающих эффективность эрадикационной терапии, служат ожирение, сахарный диабет, фиброз печени, гиперсекреция соляной кислоты [7]. Наряду с этим, накапливается все больше данных, позволяющих предполагать, что состояние микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, и прежде всего толстого кишечника, также может являться фактором, самостоятельно влияющим на результативность антихеликобактерных схем [8]. Это косвенно подтверждается положительными результатами применения различных пробиотических препаратов в качестве средств адъювантной терапии [9]. Наибольшую эффективность здесь продемонстрировали определенные штаммы лактобацилл и микроорганизмов *Saccharomyces boulardii* [3]. Имеются исследования, продемонстрировавшие, по данным изучения

полостной микрофлоры толстого кишечника, гораздо более низкую частоту эффективной эрадикации у лиц с высокой степенью тяжести дисбиоза [11]. С учетом того обстоятельства, что именно мукозная микрофлора является наиболее стабильным и функционально значимым компонентом микробиоценоза толстого кишечника, изучение зависимости эффективности элиминационной терапии *Helicobacter pylori* от состояния именно пристеночной микробиоты представляется наиболее важным направлением в данном аспекте.

Целью исследования явилось определение возможной зависимости эффективности амоксициллин-кларитромицин-содержащей тройной схемы эрадикационной терапии первой линии от исходного состояния пристеночной микрофлоры толстого кишечника у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на 50 больных (27 мужчин и 23 женщин, возраст которых варьировал от 24 до 72 лет, составляя в среднем $46,2 \pm 3,7$ года. Все пациенты имели в качестве основного диагноза *Helicobacter pylori*-ассоциированный хронический гастрит в фазе обострения. Верификация данного диагноза осуществлялась посредством фиброгастродуоденоскопии с биопсией слизистой антрального отдела желудка и последующим гистологическим исследованием и уреазным экспресс-тестом для выявления хеликобактерий. Оценка состояния пристеночной микрофлоры толстого кишечника производилась посредством бактериологического исследования двух биоптатов слизистой сигмовидной ободочной и слепой кишки. Из полученных биоптатов путем гомогенизации готовилась суспензия в 0,1 мл физиологического раствора, из которой осуществлялись серийные разведения в диапазоне концентраций 10^{-1} - 10^{-9} . Из каждого разведения производился посев на питательные среды, включающие среды Эндо, Левина, Сабуро, кровяной агар и др. Исследование проводилось под контролем врача-бактериолога. Расчет концентрации микроорганизмов осуществлялся по формуле: $M = N \times 10^n / V$, где M – число колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г материала; N – количество колоний, выросших на чашке Петри; n – степень разведения посевного материала, V – его объем в миллилитрах.

Всем пациентам в качестве терапии первой

линии назначалась тройная схема, включающая рабепразол 20 мг + амоксициллин 1 г + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки продолжительностью 14 дней. Контроль эффективности эрадикации осуществлялся в ходе повторной фиброгастродуоденоскопии и уреазного экспресс-теста, производимых не ранее чем через 4 недели после окончания курса лечения. Статистическая обработка полученных результатов производилась при помощи программы Statistica for Windows v. 6.0. методами параметрической статистики. Проверка достоверности различий между сравниваемыми средними значениями независимых выборок осуществлялась на путем определения критерия Стьюдента. За достоверные принимались значения коэффициента доверительной вероятности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно результатам бактериологического исследования колонобиоптатов, диагноз толстокишечного дисбиоза был поставлен у 43 из 50 обследованных пациентов, то есть в 86% случаев. Чаще других встречалась 2-я степень тяжести дисбиоза – 44,1%, далее следовала 1-я степень – 34,8% случаев, 3-я и 4-я степени тяжести отмечались в 18,6 и 2,3% случаев соответственно.

Среди больных, имевших условно нормальное состояние микрофлоры толстого кишечника, эрадикация дала положительный результат в 100% случаев. Показатель эффективности эрадикационной терапии первой линии у пациентов с толстокишечным дисбиозом прогрессивно снижался при переходе к более высокой степени тяжести последнего. Так, он имел максимальное значение, равное 86,6%, в группе больных с дисбиозом первой степени. У пациентов со второй и третьей степенью тяжести дисбиоза назначенная терапия оказалась эффективной в 73,6 и 50% случаев соответственно, а среди больных с четвертой степенью тяжести дисбиоза случаев успешной эрадикации вовсе не отмечалось. Таким образом, индекс степени тяжести дисбиоза, определяемый как средняя арифметическая ее цифровых значений, выраженная в баллах от 1 до 4, в группе больных, у которых эрадикация была достигнута, составил 1,7 против значения 2,3 для совокупной группы пациентов, имевших положительный контрольный

Таблица. Средние значения содержания бифидобактерий, лактобактерий и кишечной палочки в пристеночном муцине толстой кишки у пациентов с успешной и неэффективной эрадикационной терапией 1-й линии

Показатель	Эрадикация (+)	Эрадикация (-)
Общее количество кишечных палочек	$4,31 \pm 0,26 \times 10^8$ КОЕ/г	$2,22 \pm 0,51 \times 10^8$ КОЕ/г
Бифидобактерии	$3,6 \pm 1,34 \times 10^8$ КОЕ/г	$1,14 \pm 1,16 \times 10^8$ КОЕ/г
Лактобактерии	$9,25 \pm 0,94 \times 10^7$ КОЕ/г	$1,7 \pm 0,57 \times 10^7$ КОЕ/г

тест на НР. Были сопоставлены средние значения концентраций основных представителей облигатной кишечной микрофлоры в данных двух группах. Полученные результаты представлены в таблице.

Как видно из данной таблицы, указанное сравнение продемонстрировало достоверно более высокие значения содержания бифидо-, лактобактерий и типичных штаммов кишечной палочки среди пациентов с успешной эрадикацией (бифидобактерии – $3,6 \times 10^8$ КОЕ/г, лактобактерии – $9,25 \times 10^7$ КОЕ/г, кишечная палочка – $4,31 \times 10^8$ КОЕ/г). Среди больных, у которых амоксициллин-кларитромицин-содержащая тройная схема оказалась неэффективной, данные показатели составляли соответственно $1,14 \times 10^8$, $1,7 \times 10^7$, $2,22 \times 10^8$ КОЕ/г (достоверность различий $p < 0,05$ в первых двух случаях и $p < 0,001$ в третьем).

Таким образом, изучение эффективности кларитромицин-содержащей эрадикационной терапии 1-й линии при наличии *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита выявило обратную зависимость данного показателя от степени дисбиотических расстройств пристеночной микрофлоры толстого кишечника. Данный вопрос достаточно мало исследован, и имеющиеся единичные публикации касаются состояния полостной, а не мукозной микрофлоры. Полученные нами данные, в

целом согласуются с данными, приводимыми другими авторами [5-7]. В отношении механизма подобного влияния можно предположить, что под влиянием дисбаланса толстокишечного микробиома снижается активность иммунологических реакций, ограничивающих потенциал хеликобактерий к размножению и колонизации. Нельзя исключить и антагонистические отношения резидентной флоры толстого кишечника и *Helicobacter pylori*, реализуемые через продукцию бактериоцинов или модифицирующее влияние на гастродуоденальную микробиоту.

Выводы

1. Эффективность тройной терапии 1-й линии с кларитромицином у больных хроническим гастритом типа В имеет обратную зависимость от степени тяжести толстокишечного дисбиоза, присутствовавшего до начала лечения (I – 86,6%, II – 73,6%, III – 50%, IV – 0%).

2. Средняя концентрация бифидобактерий, лактобактерий и типичных штаммов кишечной палочки в пристеночном муцине толстого кишечника достоверно выше в группе больных, у которых эрадикационная терапия 1-й линии имела положительный результат ($p < 0,05$ для бифидо- и лактобактерий, $p < 0,001$ для кишечной палочки).

Литература/References

1. Jung H., Kang S.J., Lee Y.C. et al. Evidence-Based Guidelines for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea 2020. Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research // Gut. Liver, 2021 Mar 15; 15(2): 168-195.
2. Aslanova X.R. *Helikobakterioz olan qastrit xəstələrində mədənin selikli qışasının histomorfoloji göstəriciləri* // Azerbaijan Medical Journal, 2020, № 1, s. 157-161.
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V. Florence Consensus Report // Gut, 2017, v. 66, № 1, pp. 6-30.
4. Song Z., Fu W., Zhou L. Cefuroxime, levofloxacin, esomeprazole, and bismuth as first-line therapy for eradicating *Helicobacter pylori* in patients allergic to penicillin // BMC Gastroenterol., 2019; 19: 132.

5. Hu Y., Zhu Y., Lu N. Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance // *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 168.
6. Ayala G., Escobedo-Hinojosa W.I., Cruz-Herrera C.F., Romero I. Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection // *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 14; 20(6): 1450-1469.
7. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 252 с. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Infekciya *Helicobacter pylori* // Moscow: GEOTAR-Media, 2016, 252 p.].
8. He C., Yang Z., Lu N. Imbalance of Gastrointestinal Microbiota in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-Associated Diseases // *Helicobacter.* 2016 Oct;21(5):337-48. doi: 10.1111/hel.12297. Review.
9. Ji J., Yang H. Using Probiotics as Supplementation for *Helicobacter pylori* Antibiotic Therapy // *Int J Mol Sci.* 2020 Feb; 21(3): 1136.
10. Исаев Г.Б., Ибрагимов М.Р., Салимов Т. Г. Изучение зависимости эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки от исходного состояния микробиоценоза толстого кишечника // Вестник Хирургии Казахстана, 2018, №1 (54), с. 12-15 [Isaev G.B., Ibragimov M.R., Salimov T.G. Izuchenie zavisimosti effektivnosti eradikacionnoj terapii *Helicobacter pylori* pri yazvennoj bolezni dvenadcatiperstnoj kishki ot iskhodnogo sostoyaniya mikrobiocenoza tolstogo kishechnika // Vestnik Hirurgii Kazahstana, 2018, Vol. 1 (54), p. 12-15].

Isaev H.B., Ibragimov M.R., Sadigov B.I.

DEPENDENCE OF THE EFFICIENCY OF THE 1-ST LINE ERADICATION THERAPY ON THE STATE OF THE MUCOUS MICROFLORA OF THE COLON IN PATIENTS WITH *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED CHRONIC GASTRITIS

*Department of Therapeutic Gastroenterology, Scientific Center of Surgery
named after akad. M. A.Topchibashev, Baku*

Summary. The article presents the results of a study conducted to determine the possible dependence of the efficacy of amoxicillin-clarithromycin-containing triple scheme of first-line eradication therapy on the initial state of the mucous microflora of the colon in patients with *Helicobacter pylori* (HP)-associated chronic gastritis. The study was carried out on 50 patients (27 men and 23 women, age from 24 to 72 years, on average 46.2±3.7 years). Verification of the above diagnosis was carried out by fibrogastrroduodenoscopy (FGDS) with biopsy of the mucous membrane of the antrum of the stomach and subsequent histological examination and rapid urease test to detect HP. Assessment of the state of the parietal microflora of the large intestine was carried out by means of bacteriological examination of two biopsies of the mucous membrane of the sigmoid colon and cecum. All patients received a triple regimen as first-line therapy, including rabeprazole 20 mg + amoxicillin 1 g + clarithromycin 500 mg 2 times a day for 14 days. The control of the eradication efficiency was carried out in the course of repeated FGDS and rapid urease test, performed not earlier than 4 weeks after the end of the course of treatment. The indicator of the effectiveness of first-line eradication therapy in patients with colonic dysbiosis progressively decreased with the transition to a higher severity of the latter. Thus, it had a maximum value of 86,6% in the group of patients with first degree dysbiosis. In patients with the second and third degree of severity of dysbiosis, the prescribed therapy was effective in 73,6 and 50% of cases, respectively, and among patients with the fourth degree of severity of dysbiosis, there were no cases of successful eradication at all. Significantly higher values of the content of bifidobacteria, lactobacilli and typical strains of *E. coli* among patients with successful eradication was demonstrated.

Автор для корреспонденции:

Ибрагимов Мурад Рагим оглы – доктор философии по медицине, врач-гастроэнтеролог отделения терапевтической гастроэнтерологии Научного центра хирургии им. акад. М.А.Топчибашева, Баку, Азербайджан

E-mail: doctor.murad84@mail.ru