



Поражение опорно-двигательного аппарата при эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* с применением левофлоксацина

Куприянова И. Н.¹, Веденский В. А.², Валиева Э. Я.¹, Синицина М. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, Россия

² Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, 19991, ул. Колмогорова, 1, г. Москва, Россия

Для цитирования: Куприянова И. Н., Веденский В. А., Валиева Э. Я., Синицина М. А. Поражение опорно-двигательного аппарата при эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* с применением левофлоксацина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;193(9): 114–118. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-114-118

✉ Для переписки:

**Куприянова
Инесса Николаевна**
237380@mail.ru

Куприянова Инесса Николаевна, кафедра факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, доцент, кандидат медицинских наук

Веденский Всеволод Александрович, факультет фундаментальной медицины, студент

Валиева Элина Ягфаровна, лечебно-профилактический факультет, студент

Синицина Марина Александровна, лечебно-профилактический факультет, студент

Резюме

Эрадикационная терапия является основой лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Представлен случай развития тендинита собственной связки левого надколенника при проведении эрадикационной терапии с использованием тройной схемы с левофлоксацином в течение 14 дней по поводу обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, левофлоксацин, тендинит, побочные действия лекарств

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-114-118>

Damage to the musculoskeletal system during eradication therapy of *Helicobacter pylori* with levofloxacin

I. N. Kupriyanova¹, V. A. Vedensky², E. Ya. Valieva¹, M. A. Sinitsina¹¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation² Moscow State University M.V. Lomonosov, 19991, Kolmogorova st., 1, Moscow, Russia

For citation: Kupriyanova I. N., Vedensky V. A., Valieva E. Ya., Sinitsina M. A. Damage to the musculoskeletal system during eradication therapy of *Helicobacter pylori* with levofloxacin. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;193(9): ...-... (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-...-...

Inessa N. Kupriyanova, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences; ORCID: 0000-0002-9464-6560

Vsevolod A. Vedensky, Faculty of Fundamental Medicine, student

Elina Ya. Valieva, medical and preventive faculty, student

Marina A. Sinitsina, medical and preventive faculty, student

✉ Corresponding author:

Inessa N. Kupriyanova
237380@mail.ru

Summary

Eradication therapy is the mainstay of treatment for *H. pylori*-associated diseases. A case of the development of tendinitis of the left patellar ligament proper during eradication therapy using a triple regimen with levofloxacin for 14 days for exacerbation of duodenal ulcer is presented.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication, duodenal ulcer, levofloxacin, tendonitis, side effects of drugs

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Распространенность инфекции *H. pylori* (HP) у взрослого населения нашей страны составляет 65–92% [1]. Эрадикационная терапия (ЭТ) является основой лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний и проводится с применением схем терапии, в которые включены ингибиторы протонной помпы (ИПП), антибактериальные препараты (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, тетрациклин, левофлоксацин), висмута трикалия дицитрат [2]. При проведении ЭТ важными аспектами являются безопасность, переносимость, развитие побочных эффектов на каждый из препаратов. Частота побочных эффектов при использовании схем тройной терапии составила 19,8–59% по данным разных авторов [3,4]. Риск побочных эффектов повышался при увеличении длительности терапии с 7 до 14 дней (15,5% против 19,4%; отношение рисков (ОР) = 1,21, 95%, ДИ 1,06–1,3) [5]. Изучены гастроинтестинальные, кардиоваскулярные, ренальные и нейропсихические побочные эффекты ЭТ [6]. Одним из недостаточно изученных побочных эффектов при ЭТ является

влияние лекарственных препаратов на опорно-двигательный аппарат. При использовании ИПП в 1% случаев возникали мышечные судороги, миалгия, арталгии, боли в нижних конечностях [7]. Фторхинолоны (ФХ) способны вызывать поражение связочного аппарата с развитием тендинопатии, разрывами сухожилий (чаще ахиллова), что может потребовать ортопедического вмешательства [8]. В период 2010–2020 гг. в базе PubMed найдена 61 печатная работа с указанием побочных явлений при ЭТ с использованием левофлоксацина (ЛФ), на прием которого в 1% случаев развивался тендинит [9, 10, 11]. Практикующим врачам, которые занимаются лечением HP-ассоциированных заболеваний необходимо знать о возможном осложнении лечения ЛФ, чтобы выбор ЭТ рассматривался с учетом факторов риска острого и хронического повреждения сухожилий. Для профилактики потенциально возможного поражения сухожилий при наличии факторов риска необходимо использовать альтернативные антибактериальные препараты в схемах ЭТ *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

Клиническое наблюдение

Больная 46 лет в ноябре 2019 г. обратилась с жалобами на постоянные ноющие боли в подколенной

ямке и внутренней поверхности левого колена, усиливающиеся при разгибании коленного сустава,

на невозможность выпрямить ногу. С 2000 г. страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), *НР*-ассоциированной, по поводу которой была проведена ЭТ препаратами омепразол, амоксициллин, метронидазол, висмута трикалия дицитрат в течение 7 дней. В 2016 г. в связи с рецидивом ЯБ ДПК назначен второй курс ЭД (омепразол, джозамицин, амоксициллин, висмута трикалия дицитрат) в течение 10 дней. Контроль эффективности ЭТ в обоих случаях не был проведен. В 2019 г. третий рецидив ЯБ ДПК, подтвержденный по ФГДС 27.05.2019 г. В гастробиоптате выявлен *НР*. Гастроэнтерологом назначено лечение: эзомепразол 40 мг 2р/сут., висмута трикалия дицитрат 240 мг 2р/сут., амоксициллин 1000 мг – 2 р/сут, левофлоксацин (Таваник) 500 мг-2р/сут- курс 14 дней. На 3 день терапии у пациентки появились интенсивные ноющие боли при движении во всех крупных суставах, но больше в левом коленном, ощущение скованности в этих суставах. Видимого изменения суставов не отмечала. Самостоятельно применяла НПВП местно. Лечащему врачу о появлении болей в суставах не сообщила, т.к. считала, что это не в его компетенции. Ограничила себя в передвижении в пределах квартиры, много лежала, терпела боли. НПВП принимать внутрь не стала, т.к. знала об их ulcerогенном эффекте. По окончании курса ЭТ через 14 дней принимала ребамипид 200 мг 3 р/сут в течение трех месяцев. Жалоб со стороны органов ЖКТ не было. Через 1,5 месяца боли в крупных суставах прошли, но сохранялась постоянная интенсивная боль в области левого коленного сустава, которая усиливалась при минимальной физической нагрузке, появилась невозможность полностью разогнуть данный сустав, ощущение его тугоподвижности. Ограничена была в движении, стала пользоваться тростью при ходьбе. Эффект от местного применения НПВП был

низким. В сентябре 2019 г. обратилась к ревматологу, который провел обследование для исключения дебрюта СКВ и ревматоидного артрита. Общий анализ крови, биохимический, серологический анализы крови были без патологии. Рентгенография коленных суставов в 2-х проекциях от 25.09.2019 костной патологии не выявила. Травматологом в октябре 2019 г. установлен диагноз: Тендинит собственной связки левого надколенника, вероятно на прием левофлоксацина. Гипертонус мышц коленного сустава. Назначено лечение: толперизон 150 мг 2 раза в сутки 10 дней, избегать переохлаждений, перегреваний, исключить нагрузки на суставы, использовать коленные ортезы при нагрузках, массаж, ЛФК. В ноябре 2019 г. обратилась к терапевту для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения ЯБ ДПК. Из анамнеза жизни заслуживают внимание занятия большим теннисом с 15 до 35 лет, ушибы коленных суставов. При объективном обследовании: пальпаторная болезненность по медиальной поверхности левого коленного сустава по ходу сухожилий, в левой подколенной ямке, невозможность полностью выпрямить левую ногу. Патологии со стороны внутренних органов не было выявлено. Живот мягкий, безболезненный. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ без патологических изменений. По ФГДС от 25.10.19 г. деформация луковицы ДПК. Хелик-тест – отрицательный. В гастробиоптате *НР* не обнаружен. Больной был установлен клинический диагноз: ЯБ ДПК, ремиссия. Эрадикационная терапия тройной схемой с левофлоксацином в мае 2019 г. Осложнение: Тендинит собственной связки левого надколенника, вероятно на прием левофлоксацина. Рекомендовано продолжить ношение надколенника, массаж, ЛФК. Через 9 месяцев боли в коленном суставе были купированы, пациентка полностью восстановила двигательную активность.

Обсуждение

В 1983 г. был опубликован первый случай тендинопатии при приеме ФХ [12]. Левофлоксацин ассоциируется высокой частотой развития повреждение сухожилий в сравнении с другими ФХ [13]. Выделены факторы риска тендинитов и разрывов сухожилий на прием ФХ [13, 14]. К основным факторам риска относят: возраст старше 60 лет, мужской пол, ХБП, гемодиализ, прием глюкокортикостероидов, ХОБЛ, трансплантация органов, применение ЛФ. К дополнительным факторам относят: ревматоидный и псориатический артриты, синдром Рейтера, анкилозирующий спондилит, подагра, ожирение, низкая мышечная масса, ВЗК, прием диуретиков, заболевания периферических сосудов, респираторные заболевания, гиперпаратиреоз, гипотиреоз, сахарный диабет, дефицит магния в пище, занятия спортом, тендинопатия (ТП) в анамнезе. В приведенном случае у пациентки факторами риска развития ТП на прием ЛФ в составе ЭТ можно считать занятия теннисом в течение 20 лет, спортивные травмы коленных суставов. Клиника ТП может появляться через 2 часа после приема первой дозы препарата, чаще развивается в первый месяц терапии, также в течение шести месяцев после прекращения

приема препарата [15]. Степень тяжести поражения сухожилий прямо пропорциональна продолжительности терапии ФХ [16]. У данной больной боли во всех крупных суставах, резкое ограничение в движении появились на 3-й день лечения, которое не было прекращено и составило 14 дней. Патогенез фторхинолон-индуцированной тендинопатии до конца не ясен. ФХ имеют тропность к соединительной ткани, причем химическая структура ЛФ делает его более токсичными для хрящей и сухожилий по сравнению со «старыми» ФХ (норфлоксацин, цiproфлоксацин) [17]. ФХ вызывают количественные и качественные изменения коллагеновых волокон за счет повышения активности матриксных металлопротеиназ (ММП) [18]. Повышенная экспрессия ММП-2 вызывает уменьшение синтеза коллагена I типа [18,19], а ММП-3 способствует деградациии внеклеточного матрикса, избыточной продукции воспалительных цитокинов (эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), лейкотриенов и простагландина E2 [20,21]. В митохондриях активируется синтез радикальных форм кислорода [18, 22]. В условиях гипоксии происходит экспрессия сосудистого эндотелиального фактора

роста, нарушается ангиогенез, усиливается синтез ММП с изменением структуры коллагеновых волокон и свойств сухожилия [23,24]. Одновременно активизируются механизмы репарации, которые включают избыточную продукцию PDGF и EGF, синтазы оксида азота [21]. У здоровых лиц теноциты отвечают за синтез, обновление коллагеновых и эластических волокон сухожилий, основного вещества соединительной ткани. При применении ФХ происходит торможение размножения теноцитов (на стадиях G2/M) вследствие снижения активности циклина В, киназы CDK-1 (cyclin-dependent kinase-1), CHK-1 (checkpoint kinase-1), PLK-1 (PoloLike kinase-1) и увеличение концентрации протеинкиназы-1 [18]. Происходит замедление миграции теноцитов из-за уменьшения фосфорилирования киназы фокальной адгезии (ФАК) [18,25]. Хондротоксичность ЛФ объясняется хелатирующими свойствами ФХ для ионов магния Mg^{2+} , которые вызывают образование радикалов в незрелом суставном хряще. Из-за нарушения функции бета 1-интегрина на поверхности хондроцитов возникает дисбаланс питательных веществ и электролитов в хондроцитах и тендоцитах, приводящий к апоптозу клеток с клиникой

тендинопатии [26]. ЛФ способен хелатировать ионы железа Fe^{2+} , которые являются кофакторами 2-кетоглутарат-зависимой диоксигеназы [27]. Диоксигеназа (или пролил-4-гидроксилаза) катализирует посттрансляционное гидроксилирование пролиновых остатков в коллагене и тем самым завершает синтез коллагена, который является одним из важнейших компонентов синтеза теноцитов и внеклеточного матрикса. Таким образом, создаются условия для повреждения коллагеновых волокон при применении ЛФ.

Лечение тендинопатии, вызванной ФХ, заключается в отмене препарата, разгрузке больного сустава, ношении ортезов, физиотерапии, ЛФК, массаже. В случае надрыва или полного разрыва сухожилия проводится хирургическое вмешательство для восстановления его целостности. Купирование симптомов тендинопатии происходит в срок от 3 недель до 3 месяцев даже в случае своевременной и ранней диагностики, лечения [16]. Более 25% больных могут испытывать постоянные боли, ограничения в движении, приводящие к инвалидности [28]. В нашем случае у пациентки наступило выздоровление через 9 месяцев после окончания 14-дневного курса приема левофлоксацина.

Заключение

Эрадикационная терапия с использованием тройной схемы с левофлоксацином сопряжена с риском развития побочных эффектов со стороны опорно-мышечного аппарата, что требует индивидуального подхода к назначению препаратов, с учетом данных анамнеза, факторов риска, динамического наблюдения за больными в ходе

лечения. Наличие 20-летнего периода занятия спортом, травмы коленных суставов, очевидно, способствовали развитию тендинита собственной связки левого надколенника на прием левофлоксацина в течение 14-дневной эрадикационной терапии с длительным выздоровлением в течение 9 месяцев.

Литература | References

- Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L., Sheptulin A. A., et al. *Helicobacter pylori* infection treatment: mainstream and novations. *Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology*. 2017; 27(4): pp 4–21 (in Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. и соавт. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(4): 4–21. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21.
- Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L., Sheptulin A. A., et al. *Helicobacter pylori* infection treatment: mainstream and novations. *Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology*. 2018; 28(1): pp 55–70 (in Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(1):55–70. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
- Perri F., Festa V., Clemente R., et al. Randomized study of two “rescue” therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jan;96(1):58–62. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03452.x.
- Durey A., Baek Y. S., Park J. S. et al. Levofloxacin-Induced Achilles Tendinitis in a Young Adult in the Absence of Predisposing Conditions. *Yonsei Medical Journal*. 2010; 51(3):454. doi: 10.3349/ymj.2010.51.3.454.
- O'Connor A. J. P., O'Morain C. A., Ford A. C. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Nature reviews. Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 14: 230–240. doi: 10.1038/nrgastro.2016.195.
- Dyadyk A. I., Kugler T. E. Cardiovascular, renal and neuropsychical side effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lechaschiy vrach*. 2017; 13:36. (in Russ.)
Дядык А. И., Куглер Т. Е. Кардиоваскулярные, ренальные и нейropsychические побочные эффекты эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*// *Лечащий врач*. 2017; 13:36.
- Conforti A., Chiamulera C., Moretti U., et al. Musculoskeletal Adverse Drug Reactions: A Review of Literature and Data from ADR Spontaneous Reporting Databases. *Curr Drug Saf*. 2007; 2(1):47–63. doi: 10.2174/157488607779315516.
- Lewis T, Cook J. Fluoroquinolones and tendinopathy: a guide for athletes and sports clinicians and a systematic review of the literature. *J Athlet Train*. 2014; 49: 422–427. doi: 10.4085/1062-6050-49.2.09.
- Simona D. C., Lucia F., Yayha D., et al. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. *World J*

- Gastroenterol.* 2012; 18(40): 5669–5678. doi: 10.3748/wjg.v18.i40.5669.
10. Stasiak M., Gluszek P., Acute Achilles tendon rupture after treatment with levofloxacin in a patient with giant cell arteritis. *Reumatologia.* 2019; 57(6): 343–346. doi: 10.5114/reum.2019.91277.
 11. Ladrón-de-Guevara L., Bornstein-Quevedo L., González-Huezo S. et al. *Helicobacter pylori* eradication in Mexico with a levofloxacin-based scheme versus standard triple therapy: Results from an open-label, randomized, noninferiority phase iii trial. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019; 84(3): 274–283. doi: 10.1016/j.rgmx.2018.04.005.
 12. Bailey R. R., Kirk J. A., Peddie B. A. Norfloxacin-induced rheumatoid disease. *N Z Med J.* 1983 Jul 27;96(736):590. PMID: 6223241.
 13. Bidell M. R., Lodise T. P. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: Does Levofloxacin Pose the Greatest Risk? *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2016; 36(6): 679–693. doi: 10.1002/phar.1761.
 14. Hall M. M., Finnoff J. T., Smith J. Musculoskeletal Complications of Fluoroquinolones: Guidelines and Precautions for Usage in the Athletic Population. *PM R.* 2011; 3(2): 132–42. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.10.003.
 15. Khaliq Y., Zhanel G. G. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1404–1410. doi: 10.1086/375078.
 16. Connelly S., Bayliff C., Mehta S. Levofloxacin-induced bilateral Achilles tendinopathy. *Canad J Hosp Pharm.* 2002; 55: 212–214.
 17. Lado Lado F. L., Rodríguez M. C., Velasco G. M., et al. Roturaparcial bilateral aquileaasociada a levofloxacino. *An Med Interna (Madrid).* 2005; 22: 28–30. doi: 10.4321/s0212-71992005000100007.
 18. Bisaccia, D. R., Aicale, R., Tarantino, D., et al. Biological and chemical changes in fluoroquinolone-associated tendinopathies: a systematic review. *British Medical Bulletin.* 2019; 130(1): 39–49. doi: 10.1093/bmb/ldz006.
 19. Fox A. J.S., Schär M. O., Wanivenhaus F., et al. Fluoroquinolones impair tendon healing in a rat rotator cuff repair model: a preliminary study. *Am J Sports Med.* 2014; 42: 2851–9. doi: 10.1177/0363546514545858.
 20. Kjaer M., Langberg H., Magnusson P. Overuse injuries in tendon tissue: insight into adaptation mechanisms. *UgeskrLaeger.* 2003; 165: 1438–1443.
 21. Fredberg U., Bolvig L. Significance of ultrasonographically detected asymptomatic tendinosis in the patellar and achilles tendons of elite soccer players: a longitudinal study. *Am J Sports Med.* 2002; 30: 488–491. doi: 10.1177/0363546514545858.
 22. Kaleagasioglu F., Olcay E. Fluoroquinolone-induced tendinopathy: etiology and preventive measures. *Tohoku J Exp Med.* 2012; 226: 251–8. doi: 10.1620/tjem.226.251.
 23. Petersen W., Pufe T., Zantop T., et al. Hypoxia and PDGF have a synergistic effect that increases the expression of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor in Achilles tendon fibroblasts. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003; 123: 485–488. doi: 10.1007/s00402-003-0493-0.
 24. Pufe T., Petersen W. J., Mentlein R., Tillmann B. N. The role of vasculature and angiogenesis for the pathogenesis of degenerative tendons disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2005; 15: 211–222. doi: 10.1111/j.1600-0838.2005.00465.x.
 25. Tsai W-C, Yang Y-M. Fluoroquinolone-associated tendinopathy. *Chang Gung Med J.* 2011 Sep-Oct;34(5):461–7. PMID: 22035890.
 26. Stahlmann R., Kuhner S., Shakibaei M. et al. Effects of magnesium deficiency on joint cartilage in immature beagle dogs: immunohistochemistry, electron microscopy, and mineral concentrations. *Arch Toxicol.* 2000; 73: 573–80. doi: 10.1007/s002040050010.
 27. Badal S., Her Y. F., Maher L. J. Nonantibiotic effects of fluoroquinolones in mammalian cells. *J Biol Chem.* 2015; 290: 22287–97. doi: 10.1074/jbc.M115.671222.
 28. Tam P. K., Ho C. T. Fluoroquinolone-induced Achilles tendinitis. *Hong Kong Med J.* 2014; 20: 545–547. doi: 10.12809/hkmj134105.