



УДК 616.33-002.2:616.-053.5

**А.А. НИЖЕВИЧ, Э.Н. АХМАДЕЕВА, Е.С. КУЧИНА, В.У. САТАЕВ**

Башкирский государственный медицинский университет, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

## Антихеликобактерная терапия у детей с хронической гастродуоденальной патологией: сравнение последовательной и «классической» схем лечения

**Нижевич Александр Альбертович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, тел. (347) 255-73-26, e-mail: aanj@yandex.ru

**Ахмадеева Эльза Набиахметовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, тел. (347) 255-73-26; e-mail: pediatr@ufanet.ru

**Кучина Екатерина Серимжановна** — аспирант кафедры госпитальной педиатрии, тел. (347) 255-73-26, e-mail: k-ufa@mail.ru

**Сатаев Валерий Уралович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии, ортопедии и анестезиологии, тел. (347) 255-73-26; e-mail: sataev.valery@gmail.com

*Проведено сравнение эффективности пилотной схемы последовательной (sequential) эрадикационной терапии Helicobacter pylori у 176 детей от 12 до 17 лет (86 мальчиков, 90 девочек, средний возраст — 14,7±1,63 года), с «классической» схемой антихеликобактерной терапии. Эрадикация H.pylori была достигнута у 81 (93,1%) пациента, получавшего последовательную терапию, и у 67 (75,3%) пациентов, которым была назначена традиционная схема лечения. Достоверность полученных данных между указанными группами пациентов подтверждена статистическим анализом ( $\chi^2$ -тест,  $p < 0.05$ ).*

**Ключевые слова:** Helicobacter pylori, эрадикация, дети, последовательная терапия, хронический гастродуоденит.

**A.A. NIZHEVICH, E.N. AKHMADEEVA, E.S. KUCHINA, V.U. SATAEV**

Bashkir State Medical University, 3 Lenina St., Ufa, Russian Federation, 450000

## Anti-helicobacter therapy in children with chronic gastroduodenal pathology: sequential versus standard triple therapy

**Nizhevich A.A.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Hospital Pediatrics, tel. (347) 255-73-26, e-mail: aanj@yandex.ru

**Akhmadeeva E.N.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, tel. (347) 255-73-26; e-mail: pediatr@ufanet.ru

**Kuchina E.S.** — Postgraduate Student of the Department of Hospital Pediatrics, tel. (347) 255-73-26, e-mail: k-ufa@mail.ru

**Sataev V.U.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Anesthesiology, tel. (347) 255-73-26; e-mail: sataev.valery@gmail.com

*The comparison of the effectiveness of the pilot scheme of Helicobacter pylori sequential eradication therapy in 176 children within the age group from 12 to 17 (the average age being 14,7±1,63) with the anti-helicobacter therapy classical scheme therapy was carried out. The Helicobacter pylori eradication was attained in 81 (93,1%) patients having undergone the sequential therapy and in 67 (75,3%) patients having received the standard triple therapy. The authenticity of the data obtained for the above groups of patients has been confirmed by means of the statistic analysis.*

**Key words:** Helicobacter pylori, eradication, children, sequential therapy, chronic gastroduodenit.

Одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей является хронический гастрит [1, 2]. Несмотря на имеющиеся достижения в диагностике и лечении, в последние

десятилетия имеется тенденция к возрастанию хронической гастродуоденальной патологии среди детского населения [3, 4]. Основная роль в этиологии и патогенезе хронического гастрита принадлежит инфекции



*Helicobacter pylori*, борьба с которой представляет собой сложную задачу в связи с высокой генетической изменчивостью возбудителя и быстрым формированием резистентности к антибактериальным препаратам [5-7]. Главным показателем эффективности лечения является эрадикация *H. pylori*. Успешная эрадикация в детском возрасте в дальнейшем значительно снижает риск возникновения язвенной болезни и рака желудка [1, 8, 9].

Эрадикационные схемы, рекомендуемые Европейским соглашением Maastricht IV, включают два антибактериальных препарата и ингибитор протонной помпы (ИПП) [10-12]. В России качестве антибактериальных препаратов широко используются амоксициллин и кларитромицин. Популярность амоксициллина объясняется тем, что резистентность к нему *H. pylori* развивается достаточно редко и сочетается с оптимальными значениями минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении хеликобактерий [5, 6]. Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь и выводится с мочой преимущественно в неизменном виде [6]. Кларитромицин также обладает хорошими фармакодинамическими свойствами (отсутствует повышение МПК при снижении pH) и имеет низкую минимальную подавляющую концентрацию (МПК — 0,25 мг/л) [5]. Эффективность различных ИПП в клинической практике имеет заметные отличия, обусловленные фармакокинетикой и фармакодинамикой. Большинство препаратов данной группы (омепразол, лансопризол, эзомепразол) метаболизируется в печени с участием группы ферментов цитохрома P450. В отличие от других ИПП, рабепразол метаболизируется неэнзиматическим путем и демонстрирует более высокую антисекреторную активность в сравнении с омепразолом в аналогичной дозировке (3,7 против 2,2;  $p=0,0016$ ) [13-15]. Если учесть, что фармакокинетика всех ИПП, представляющих собой смесь R- и S-изомеров (омепразола, рабепразола и проч.), сходна, то рекомендации к применению ИПП у детей могут быть распространены на всю группу препаратов [13, 14].

В зависимости от региональной распространенности антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori* соглашение Maastricht IV допускает использование различных схем эрадикационной терапии, при этом каждая схема должна обеспечивать высокий уровень эрадикации (не менее 80%) и хорошую переносимость с минимальной выраженностью побочных действий [1, 10, 11]. При использовании «классических» схем тройной терапии побочные эффекты (диспепсические, аллергические и пр.) возникают с частотой от 19,8 до 38,3% случаев [16]. Частота возникновения побочных эффектов прямо пропорциональна продолжительности эрадикационной терапии [17]. Щадящие схемы с низкой частотой возникновения побочных действий обеспечивают высокую комплаентность, поэтому оптимальные сроки лечения особенно важны в клинической практике.

В работах, посвященных терапии хронического гастрита у детей, показатели эрадикации колеблются в широких пределах от 24 до 99% (среднестатистический показатель эрадикации — 75-77%), при этом ни одна из схем не гарантирует 100% излечения. В последние годы наибольший интерес специалистов вызывают схемы последовательной (sequential) терапии *H. pylori*. Использование данных схем в инициальном лечении *H. pylori* инфекции обеспечивает высокие показатели эрадикации в США и Западной Европе [18-20]. В Российской Федерации подобные исследования до настоящего времени не проводились. В выводах проведенного ESPGHAN и NASPGHAN метаанализа говорится о необходимости проведения большего ко-

личества рандомизированных исследований в данной области [5, 10, 21].

**Цель работы** — изучение эффективности использования последовательной (sequential) терапии *H. pylori* инфекции у детей в сравнении с «классической» схемой эрадикации.

#### Материал и методы исследования

Обследованы 176 детей в возрасте от 12 до 17 лет (86 мальчиков, 90 девочек, средний возраст —  $14,7 \pm 1,63$  года), с подтвержденным диагнозом хронического гастрита/гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Клинический анализ заключался в сборе анамнеза, жалоб пациента, данных объективного осмотра, а также инструментальных и лабораторных методов исследования. Были использованы стандартные диагностические методы обследования: ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки в области тела и антрального отдела желудка и последующим гистологическим исследованием биоптатов. В качестве контроля проведенной эрадикации использовался неинвазивный дыхательный уреазный тест («Хелик-тест», АМА, Санкт-Петербург). Контроль эрадикации проводился через 4 недели после ее завершения.

После рандомизации пациенты разделены на две группы. В I (основной) группе (87 пациентов) была использована последовательная (sequential) схема лечения [19]: рабепразол — 1 мг/кг/сут. + амоксициллин — 50 мг/кг/сут. в течение 5 дней, начиная с 6-го дня, последовательно: рабепразол — 1 мг/кг/сут. + тинидазол — 50 мг/кг/сут. + кларитромицин — 15 мг/кг/сут. в течение 5 дней. Вторая группа (сравнения), включавшая 89 пациентов, получала схему тройной терапии первой линии, рекомендованной консенсусом Мaaстрихт-3: рабепразол — 1 мг/кг/сут. + тинидазол — 50 мг/кг/сут. + амоксициллин — 50 мг/кг/сут. в течение 10 дней.

Для регистрации выявленных побочных эффектов в обеих группах использовалось анкетирование. При выполнении пациентом более 80% рекомендаций по предписанному протоколу лечения комплаенс оценивался как превосходный, от 80 до 60% — как приемлемый, и плохой, если пациент выполнял менее 60% предписанных врачом рекомендаций.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением современных программных пакетов математико-статистического анализа параметрическими и непараметрическими методами. Отличия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [22]. При сравнении качественных признаков использовался двусторонний вариант точного критерия Фишера для четырехпольных таблиц, критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Частота эрадикации определялась для всех пролеченных пациентов, которые прошли предписанное обследование и лечение полностью. Во всех случаях было получено информированное согласие родителей и пациентов.

#### Результаты исследования и обсуждение

При эндоскопическом исследовании у пациентов были выявлены изменения слизистой оболочки, характеризующиеся диффузной гиперемией (48,3%), появлением эрозий в 23,3% случаев и очаговой лимфоидной гиперплазией в 55,1% случаев (нодулярные изменения). У 17,6% пациентов зарегистрирован дуоденогастральный рефлюкс. При сопоставлении эндоскопической картины у пациентов обеих групп достоверных различий обнаружено не было ( $p > 0,05$ ).

Контрольное исследование, проведенное через 4 недели, показало, что в группе, получавшей последовательную схему терапии, эрадикация была достигнута у

Таблица 1.

Побочные эффекты эрадикационных схем *H.pylori* у детей с гастродуоденальной патологией

Симптомы	«классическая» схема эрадикации (n=89)		последовательная схема эрадикации (n=87)		P, $\chi^2$
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
тошнота	13	14,6	5	5,7	0,04
диарея	15	16,9	7	8,0	0,055
головная боль	5	5,6	2	2,3	0,221
рвота	3	3,4	0	0	0,118
крапивница	3	3,4	0	0	0,118
снижение аппетита	11	12,4	3	3,4	0,025

81 ребенка (93,1%), а в группе, получавшей традиционную схему лечения, эрадикация была достигнута у 67 детей (75,3%). Статистический анализ подтвердил достоверность различий в величине эрадикационного потенциала между первой и второй группами пациентов ( $\chi^2$ -тест;  $p=0,0037$ ).

При проведении лечения побочные эффекты были зарегистрированы у детей обеих групп (табл. 1) в виде тошноты, рвоты, диареи, головной боли, аллергической реакции.

Анализируя предоставленные в табл. 1 данные, можно отметить, что побочные явления чаще сопровождали «классическую» схему эрадикации, чем последовательную схему. Из этого следует, что режим последовательной терапии не оказывает значительного влияния на качество жизни пациентов и может быть рассмотрен как более безопасный метод лечения. Большое количество побочных явлений снижает комплаенс, что может привести к снижению эффективности показателей эрадикации.

Последовательная (sequential) терапия продемонстрировала высокую эффективность и в зарубежных исследованиях, проводившихся среди взрослого и детского населения [18, 19]. В России до настоящего времени подобных исследований не проводилось. Представленные выше данные демонстрируют эффективность последовательной терапии, сочетающей высокий уровень эрадикации *H.pylori* и низкий процент побочных явлений в сравнении со стандартной схемой лечения, что в целом соответствует данным, полученным в ряде зарубежных исследований [18-20].

### Заключение

Представленная схема последовательной терапии (рабепразол — 1 мг/кг/сут. + амоксициллин — 50 мг/кг/сут. в течение 5 дней, начиная с 6-го дня, последовательно: рабепразол — 1 мг/кг/сут. + тинидазол — 50 мг/кг/сут. + кларитромицин — 15 мг/кг/сут. в течение 5 дней) в сравнении с «классической» схемой тройной терапии (рабепразол — 1 мг/кг/сут. + тинидазол — 50 мг/кг/сут. + амоксициллин — 50 мг/кг/сут. в течение 10 дней) продемонстрировала высокую эффективность (эрадикация *H.pylori* — 93,1%), хорошую переносимость и высокий комплаенс, обусловленные меньшей продолжительностью медикаментозной нагрузки каждого из лекарственных препаратов. Представленная выше схема последовательной (sequential) терапии может быть рекомендована к широкому использованию в педиатрической практике в качестве терапии первой линии.

### ЛИТЕРАТУРА

- Щербаков П.Л., Щербаков В.С., Кашников Е.А., Корниенко П.Л. Лечение заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* // Лечащий врач. — 2010. — № 7. — С. 6-11.
- Подусенко В.В. Распространенность и особенности течения хеликобактериоза у школьников Приморского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 19 с.
- Koletzko S., Jones N.L., Goodman K.J. et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Vol. 53, № 2. — P. 230-43.
- Глотова О.М. Частота встречаемости и особенности течения гастродуоденитов, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, у школьников г. Читы // Бюллетень ВЧНЦ СО РАМН. — 2009. — № 4. — С. 13-16.
- Исаева Г.Ш. Резистентность *H.pylori* к антибактериальным препаратам и методы ее определения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2010. — № 1. — С. 57-66.
- Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 3. — С. 7-8.
- Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 1502-1507.
- Falls G., Steininger H., Kranzlein J. et al. Antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection // Gut. — 1997. — Vol. 41 (suppl.). — P. 619-623.
- Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — С. 79-97.
- Щербаков А.П., Щербаков П.Л. Ведение хеликобактерной инфекции у детей (научно обоснованные рекомендации ESPGHAN и NASPGHAN 2010 года) // Лечащий врач. — 2011. — № 6. — С. 46-58.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Moran C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2006. — № 10. — P. 772-81.
- Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Врач. — 2012. — № 1. — С. 36-38.
- Корниенко Е.А., Щербаков П.Л. Опыт применения Париета (рабепразола) у детей до 10 лет // Российский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12, № 3. — С. 40-43.
- Andersson T., Hassall E., Lundborg P. et al. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children // Am. J. Gastroent. — 2000. — Vol. 95. — P. 3101-3106.
- Корниенко Е.А., Ключко О.Г. Сравнительная эффективность ингибиторов протонной помпы у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 6. — С. 72-75.
- Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Некоторые механизмы развития побочных эффектов антихеликобактерной терапии и пути их коррекции // Consilium medicum. — 2005. — № 2 (приложение). — С. 22-25.
- Маев И.В., Вьючнова Е.С., Петрова Е.Г. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии // Клиническая медицина. — 2002. — № 6. — С. 7-12.
- Vaira D., Zullo A., Vakil N. et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial // Ann. Int. Med. — 2007. — Vol. 146, № 8. — P. 556-563.
- Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S.P. et al. Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129, № 5. — P. 1414-1419.
- Vakil N. *Helicobacter pylori* Eradication: Sequential and Traditional Therapy // Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 5. — P. 59-64.
- Khurana R., Fischbach L., Chiba N. et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 25, № 5. — P. 523-35.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. — М.: Медиа-Сфера, 2002. — 312 с.