



УДК 616.33/34-002

И.Ю. МЕЛЬНИКОВА, М.В. САМСОНОВА, Н.С. НОВИКОВАСанкт-Петербургская медицинская академии последипломного образования
НИИ эпидемиологии и микробиологии РАМН

Алгоритм выбора эрадикационной терапии при НР-ассоциированном гастродуодените у детей

Мельникова Ирина Юрьевна

доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии №1

195213, г. Санкт-Петербург, ул. Гранитная, д. 46, корп. 3, кв. 17, тел.: 8-911-944-38-71,

e-mail: melnikovai@yandex.ru

*В работе обоснованы критерии дифференцированного подхода к антихеликобактерной терапии НР-ассоциированного гастродуоденита у детей и подростков. На основе комплексного клинико-лабораторного и морфологического исследования проведена оценка эффективности различных схем эрадикационной терапии и монотерапии пробиотиком «Витафлор», обладающим потенциально высокой антагонистической активностью к *H. pylori*. Выявлены факторы, влияющие на исход эрадикационной терапии, представлен алгоритм дифференцированного подхода к терапии НР-ассоциированного гастродуоденита у детей и подростков.*

Ключевые слова: дети, подростки, НР-ассоциированный гастродуоденит, терапия, пробиотики.

I.Y. MELNIKOVA, M.V. SAMSONOVA, N.S. NOVIKOVA

Algorithm a choice of eradication therapy at HP-associated gastroduodenitis at children

*In work criteria of the differentiated approach to antihelicobacter therapy HP-associated gastroduodenitis at children and teenagers are proved. On the basis of complex clinical-laboratory and morphological research the estimation of efficiency of various schemes eradication therapy and monotherapy by probiotic «Vitaflor» possessing potentially high antagonistic activity to *H. pylori* is carry out. The factors influencing an outcome of eradication therapy are revealed, the algorithm of the differentiated approach to therapy HP-associated gastroduodenitis at children and teenagers is presented.*

Keywords: children, teenagers, HP-associated gastroduodenitis, therapy, probiotics,

Хронические заболевания пищеварительной системы у детей остаются актуальной проблемой современной педиатрии. Результаты Всероссийской диспансеризации 2002 года показали, что эта патология занимает второе место по распространенности среди детского населения [1]. В последние 15-20 лет отмечается неуклонный рост их частоты среди детей

различных возрастных групп. Характерные для хронического гастродуоденита абдоминальные боли и диспепсические расстройства снижают качество жизни детей и нарушают их социальную адаптацию [2]. Ведущее место среди этиологических факторов развития гастродуоденальной патологии в настоящее время занимают болезни органов пищеварения,

ассоциированные с *H. pylori* (НР). По данным ряда авторов, в детском возрасте с НР-инфекцией ассоциировано 60-80% случаев гастрита и 88-100% случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [3]. В России уровень инфицированности детей хеликобактериями находится в пределах 60-70% и увеличивается с возрастом.

В педиатрической практике, согласно рекомендациям Маастрихтского Консенсуса 2 (2005) — основного международного регламентирующего документа для заболеваний, ассоциированных с НР, обследование и лечение показано детям с выраженной клинической симптоматикой, при наличии родственников, больных раком желудка, язвенной болезнью, возможно проведение терапии по информированному согласию родителей [4]. Эрадикационная схема первой линии, применяемая у детей, включает однедельную тройную терапию: ингибитор Н+К+АТФазы, амоксициллин и кларитромицин (или нифуратель/фуразолидон). Возможно применение тройной терапии с коллоидным субцитратом висмута: субцитрат висмута в сочетании с амоксициллином и кларитромицином (или нифуратель/фуразолидон).

Квадротерапия рекомендуется для проведения эрадикации антибиотикорезистентных штаммов НР при неудачном предыдущем лечении. В ее состав входят ингибитор Н+К+АТФазы, амоксициллин или кларитромицин, нифуратель/фуразолидон и субцитрат висмута [5]. Однако по целому ряду причин существующая антихеликобактерная терапия не полностью удовлетворяет требованиям врачей. Во-первых, эффективность эрадикации постоянно снижается из-за быстро возрастающей резистентности НР к компонентам той или иной схемы эрадикационной терапии [6]. Во-вторых, довольно часто на фоне проведения антихеликобактерной терапии у детей возникают побочные реакции и осложнения: аллергические и гепатотоксические реакции, нарушения микробиоценоза кишечника [7]. Нарушение целостности симбиотной эндозоосистемы является не только еще одним повреждающим фактором для слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, но и оказывает отрицательное действие на организм в целом. Использование антибиотиков неизбежно потенцирует прогрессирование нежелательных метаболических нарушений, главными из которых являются антибиотико-ассоциированные желудочно-кишечные расстройства, которые встречаются в 20,3% случаев у детей с кислотозависимыми заболеваниями, получающих эрадикационную терапию [8, 9, 10]. В-третьих, к сожалению даже после эффективной эрадикации не исключена возможность реинфицирования. В последнее время дискуссионным остается ряд вопросов, касающихся целесообразности проведения стандартной антихеликобактерной терапии всем НР-инфицированным детям.

Доказано, что в патогенезе хеликобактериоза немаловажное значение имеет состояние макроорганизма [11]. Следствием широкого использования антибиотиков и цитостатиков явился дефицит целого ряда микроорганизмов, прежде всего бифидо- и лактобактерий в соответствующих биоценологических нишах. Нарушение равновесия в микробиологической системе желудка и изменение местной иммунологической защиты гастродуоденальной слизистой оболочки, которую обеспечивают представители симбиотной микрофлоры, способствуют реализации патогенного потенциала многих условно-патогенных бактерий, в том числе и НР, что приводит к возникновению симптомов заболевания. При исследовании нормальной микрофлоры у детей, инфицированных НР, обнаружено снижение численности лактобацилл во всех отделах желудочно-кишечного тракта у 71% обследованных, а у пациентов с неспецифическим гастритом — в 2-3 раза реже. При изучении иммунного статуса детей с НР-ассоциированными

гастродуоденальными заболеваниями в 68,6% случаев выявлены те или иные признаки иммунологической неполноценности: снижение уровня IgA, IgM, Т-лимфоцитов, фагоцитарные дисфункции [12]. Принимая во внимание все недостатки традиционных схем терапии НР-инфекции, разработка новых видов антихеликобактерной терапии и дифференцированный подход к лечению данной категории больных имеют большое практическое значение. Интересным представляется поиск альтернативных способов терапии НР-ассоциированных заболеваний, комплексно воздействующих на все звенья патогенеза НР-инфекции.

В последние годы сформировалось представление о целесообразности использования бактерий рода *Lactobacillus* в качестве монотерапии при лечении НР-ассоциированной патологии. Терапевтическое действие их обусловлено высокой антагонистической активностью к НР, потенциальной возможностью сдерживать рост и размножение других бактериальных патогенов, отсутствием антагонизма к полезной микрофлоре, иммуномодулирующими свойствами. Также существенным достоинством такой терапии является отсутствие лекарственной устойчивости и побочных эффектов. Однако следует отметить, что потенциальная терапевтическая активность пробиотиков, безусловно, определяется их штаммовой формулой и лекарственной формой препарата, предопределяющей реализацию потенциала бактериальных штаммов [13].

При выборе бактериального пробиотика для антихеликобактерной терапии необходимо учитывать высокую жизнеспособность, доказанный антагонизм пробиотического штамма к НР *in vitro*, отсутствие антагонизма к нормальной полезной микрофлоре, адгезивную способность штамма, возможность реализации лекарственного действия на уровне антрального отдела желудка. Всем этим требованиям отвечает симбиотический комплекс ацидофильных бактерий «Витафлор». Действующим началом препарата являются жизнеспособные клетки двух штаммов молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* Д 75 и Д 76. При определенных условиях штаммы образуют симбиоз, который усиливает их полезные свойства: расширяет спектр и уровень антагонистической активности, повышает устойчивость к терапевтическим дозам антибиотиков. Эффективная форма введения пробиотика — кисло-молочный продукт, приготовленный из производственного штамма. В такой форме бактериальные клетки пробиотика покрыты слоем денатурированного казеина молока, который защищает бактерии от инактивирующего действия желудочного барьера. Эта единственная форма пробиотика, способная эффективно осуществлять лечебный процесс непосредственно в желудке. Кисломолочная лекарственная форма в этом случае обеспечивает контактные взаимодействия активно метаболизирующих штаммов молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* Д 75 и Д 76 препарата и НР.

Целью нашей работы стало обоснование критериев дифференцированного подхода к антихеликобактерной терапии НР-ассоциированного гастродуоденита у детей и подростков. На основе комплексного клинико-лабораторного и морфологического исследования нами проведена оценка эффективности различных схем эрадикационной терапии и монотерапии пробиотиком «Витафлор», обладающим потенциально высокой антагонистической активностью к НР *in vitro*. В процессе исследования выявлены факторы, влияющие на исход эрадикационной терапии, и разработан алгоритм дифференцированного подхода к терапии НР-ассоциированного гастродуоденита у детей и подростков.

Рисунок 1. Побочные эффекты эрадикационной терапии



Рисунок 2. Эффективность различных схем терапии по результатам трех методов

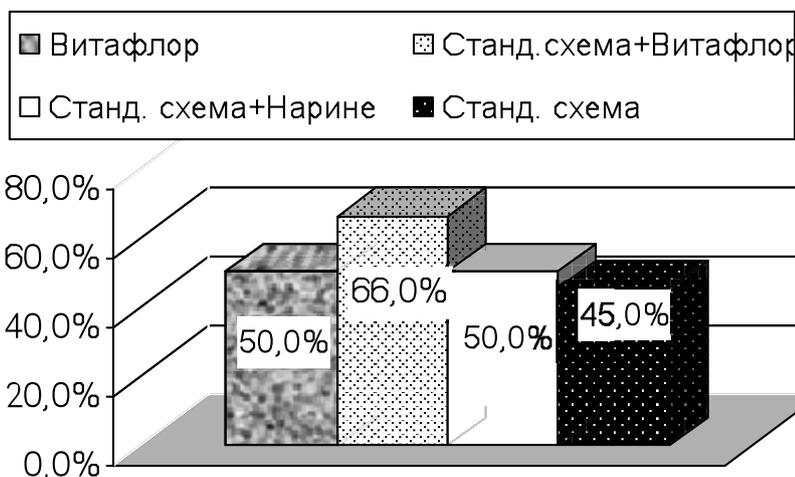


Рисунок 3. Локализация НР в слизистой оболочке антрального отдела желудка после лечения



Среди обследованных 55 девочек и 87 мальчиков, средний возраст составил 14,1-1,8 лет, соотношение мальчиков и девочек 1,6:1. У всех пациентов отмечалась манифестация клинической картины хронического гастродуоденита. Отбор пациентов осуществлялся на основании строгих диагностических критериев.

В соответствии с рекомендациями Российской группы по изучению НР для идентификации инфекции использовали три диагностических метода: дыхательный тест (UBT-NH3), гистобактериоскопический с окраской по методу Гимзе и быстрый уреазный HELPIIL-тест («Синтана СМ», Россия).

Материалом для морфологического исследования послужили 514 биоптатов, взятых до и после терапии из антрального отдела желудка и луковицы 12-перстной кишки. Для оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка использовали визуально-аналоговую шкалу для полуколичественного определения выраженности воспаления, активности процесса, наличия атрофии, кишечной метаплазии и степени обсемененности НР [14, 15]. Так же регистрировалась глубина проникновения Н. руlogi в слизистую оболочку: слизь, поверхностный эпителий и ямочный эпителий.

В зависимости от вариантов эрадикационной терапии были сформированы четыре клинически однородные группы соответственно критериям включения.

1. Монотерапия «Витафлором» (n=42).
2. Стандартная эрадикационная схема в сочетании с «Витафлором» (n=16).
3. Стандартная эрадикационная схема в сочетании с «Нарине» (n=24).
4. Стандартная эрадикационная схема (n=60).

В качестве стандартной эрадикационной схемы применяли квадротерапию, рекомендованную Маастрихтским соглашением 2-го и 3-го пересмотров. Всем пациентам назначали дважды в день по 20 мг омепразола, по 120 мг коллоидного субцитрата висмута, по 250 мг кларитромицина, трижды в день по 200 мг нифуратела в течение 7 дней. «Витафлор» и «Нарине» пациенты получали в виде кисломолочного продукта по 100 мл дважды в сутки на фоне эрадикационной схемы и в течение 3-х недель после ее окончания. Первая группа пациентов получала только «Витафлор» в течение 4 недель.

Контроль эрадикации осуществлялся через 6 недель от окончания лечения тремя методами: дыхательный тест (UBT-NH₃), гистобактериоскопия в сочетании с уреазным тестом. Только при отрицательных результатах трех исследований эрадикационная терапия считалась успешной. Успешной считалась терапия при наличии отрицательных двух уреазных тестов (дыхательный и HELPIL — тест) и полной элиминации возбудителя из слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. Сохранение микроорганизма в слизистой желудка или 12-перстной кишки и положительные уреазные тесты расценивались как неэффективную терапию.

В результате различных вариантов комплексной терапии НР-ассоциированного гастродуоденита, болевой и диспепсический синдромы были полностью купированы у 111 детей (78,2%). Значительное улучшение отмечено в 19,7% случаев, в 2,1% случаев у пациентов при контрольном обследовании сохранялись жалобы на боли в эпигастральной области. Достоверных различий по группам не получено.

Наиболее часто среди побочных эффектов отмечались запоры и неустойчивый стул, которые сохранялись практически у половины детей третьей (33% и 17%) и четвертой групп (27% и 20%). В группах, получавших «Витафлор», проявления симптомов нижней диспепсии были минимальны (5% и 6,3% соответственно) ($p < 0,01$) (рис. 1).

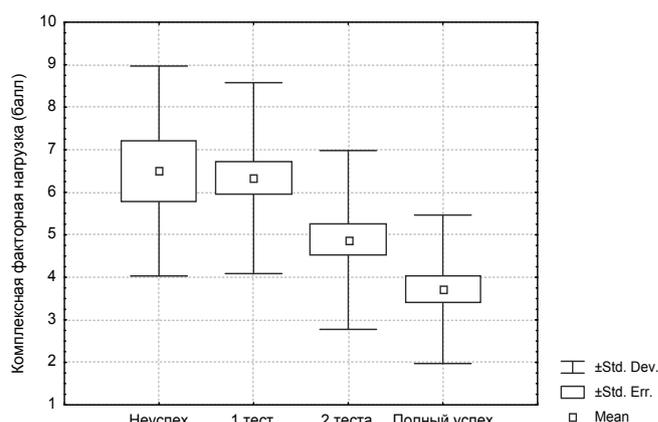
Нарушение микробиоценоза толстой кишки в той или иной степени были выявлены у всех пациентов третьей и четвертой групп достоверно чаще, чем в группах с «Витафлором» ($p < 0,01$). После окончания терапии в 50,0% случаев у пациентов первой и в 25,0% случаев у пациентов второй группы нарушений микрофлоры не выявлено, в отличие от групп сравнения. У пациентов группы монотерапии «Витафлором» в 85,7% случаев произошло улучшение качественного состава полостной микрофлоры толстой кишки ($p < 0,001$).

Представленные на рисунке 2 данные демонстрируют невысокую эффективность стандартной семидневной четырехкомпонентной схемы эрадикации (45,0%), возможно из-за высокой распространенности кларитромицин-резистентных штаммов НР. По данным Н.И. Пароловой (2008), их доля составляет 39,2%, что в 3 раза выше, чем в странах Европы [16, 17, 18]. Включение в программу лечения пробиотика «Нарине» незначительно влияет на результат терапии (50,0%). Эрадикационная терапия в сочетании с «Витафлором» наиболее эффективна (66,0%) за счет дополнительного выраженного антагонистического и иммуностимулирующего действия пробиотика ($p > 0,05$). Монотерапия «Витафлором» не уступает по эффективности схемам сравнения и приводит к эрадикации НР у 50 % пациентов, демонстрируя высокий потенциал препарата *in vivo*.

В случаях неполной элиминации возбудителя из слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки у пациентов третьей и четвертой групп НР обнаружен на уровне железистого эпителия слизистой оболочки желудка и в глубине крипт двенадцатиперстной кишки достоверно чаще, чем в группах с «Витафлором» ($p < 0,01$). Отмечено, что в группах с применением «Витафлора», в случаях неполной эрадикации, НР обнаруживался в основном в слизи и на поверхности покровного эпителия ($p > 0,05$) (рис. 3).

Через 6 недель после окончания терапии у пациентов третьей и четвертой групп сохранялась нейтрофильная инфильтрация 1 степени в 62,5% и 44,1% случаев ($p < 0,05$), несмотря на благоприятную клиническую картину. У пациентов первой и второй групп нейтрофильные гранулоциты полностью отсутствовали в слизистой оболочке антрального отдела и 12-перстной кишки в 62,5% и 75,0% случаев ($p < 0,05$). Доказано, что пациенты с персистенцией воспалительного инфи-

Рисунок 4. Суммарная оценка факторов риска и исходы терапии



траты имеют более высокий риск развития рецидива клинической симптоматики после успешного антихеликобактерного лечения [19]. Вероятно, использование «Витафлора» может способствовать снижению риска обострения гастродуоденита в постэрадикационном периоде.

В связи с недостаточной эффективностью стандартных антихеликобактерных схем, полученной в ходе исследования, проведен поиск неблагоприятных факторов, имеющих значение для исхода терапии. На основании статистического анализа установлены прогностические признаки неблагоприятного исхода эрадикационной терапии.

Как видно из представленной таблицы 1, у пациентов старше 14 лет риск неуспешной эрадикации достоверно выше. Среди пациентов с неэффективной эрадикацией достоверно больше детей с высокой уреазной активностью по данным HELPIL-теста ($p < 0,05$). При гистоморфологической диагностике важными для прогноза оказались степень обсеменения НР глубоких слоев слизистой антрального отдела желудка и 12-перстной кишки и выраженность микроциркуляторных нарушений в слизистой оболочке желудка (табл. 1).

Используя степень информативности полученных факторов неблагоприятного исхода, были заданы пороги, достижение которых при суммировании диагностических коэффициентов позволяет говорить о развитии неблагоприятного исхода эрадикационной терапии. Доказано, что при достижении порога 5 баллов и более риск неблагоприятного исхода возрастает в 9,5 раз ($OR = 9,55$). Порог от 0 до 4 баллов свидетельствует о высоких шансах благоприятного исхода эрадикационной терапии (рис. 4).

Анализ результатов исследования показал, что для обоснования необходимости проведения эрадикационной терапии НР-ассоциированного гастродуоденита у детей, особенно с применением антибиотиков, необходимо эндоскопическое исследование, определение уреазной активности НР и гистоморфологическое исследование с целью уточнения активности воспаления, степени обсеменения и глубины расположения НР в слизистой оболочке. Только на основании этих данных возможен индивидуальный подход к выбору способа эрадикации НР. При слабой и средней степени обсеменности НР, низкой активности воспалительного процесса в СОЖ и 12-перстной кишке у пациентов младше 14 лет, а также в противопоказаниях к антибиотикотерапии, целесообразно использование монотерапии «Витафлором».



При наличии факторов неблагоприятного прогноза эрадикационной терапии, при эрозивно-язвенном поражении слизистых оболочек и массивной обсемененности НР целесообразно использование стандартной эрадикационной схемы в сочетании с пробиотиком «Витафлор», либо более длительный курс монотерапии «Витафлором».

Таблица 1
Диагностическая таблица расчета прогноза исхода эрадикационной терапии у детей с НР-ассоциированным хроническим гастродуоденитом

Признак	Величина признака	Баллы
Возраст ребенка	до 14 лет	0
	старше 14 лет	+1
Уреазная активность	Минимальная	+1
	Умеренная	+2
	Выраженная	+3
Степень обсеменения НР глубоких слоев слизистой оболочки желудка	Минимальная	+1
	Умеренная	+2
	Выраженная	+3
Степень обсеменения НР глубоких слоев слизистой оболочки 12-перстной кишки	Отсутствует	0
	Минимальная	+1
	Умеренная	+2
	Выраженная	+3
Выраженность микроциркуляторных нарушений в слизистой оболочке желудка	Отсутствуют	0
	Минимальные	+1
	Умеренные	+2
	Выраженные	+3

В результате наших исследований показан достаточно высокий антагонистический потенциал штаммов симбиотической лактокультуры «Витафлор» (*L.acidophilus* Д№75 и Д№76) к НР *in vivo*. Эффективность монотерапии «Витафлором» оказалась сравнима со стандартными антихеликобактерными схемами, но без побочных эффектов свойственных антибактериальным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шарапова О.В., Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А. Всероссийская диспансеризация: основные тенденции в состоянии здоровья детей. Рос. вест. перинатол. и педиатр. 2004; 1:56–60
2. Краснова, Е.Е., Чемоданов В. В., Краснова Е. Е., Клыкова Е. Н. Использование методов оценки функций лейкоцитов при гастродуодените у детей. Вопросы современной педиатрии 2005; 4: 2: 35–40
3. Решетников О.В. и соавт. Инфекция *Helicobacter pylori* у подростков. Распространенность, факторы риска, клинические проявления. Педиатрия 2002; 2: 96–98.

4. Рекомендации по лечению инфекции *H. pylori* Российской группы по изучению *H. pylori*. Педиатрия. 2002; 2. Приложение. С. 8.
5. Корсунский А.А., Хавкин А.И., Лыкова Е.А. и др. Целесообразность пробиотической терапии при пилорическом геликобактериозе у детей. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., кол.проктол. 1998; 8 (5): 63.
6. Кудрявцева Л.В. Динамика резистентности штаммов *Helicobacter pylori* амоксициллину, кларитромицилу и метронидазолу в России в 1996 — 2001 гг. Педиатрия журнал им. Г.Н. Сперанского. прилож. М., 2002. С. 63–65.
7. Мельникова И.Ю. О побочных эффектах антихеликобактерной терапии у детей и подростков. Известия высших учебных заведений Северокавказского региона. Гастроэнтерология юга России. Естественные науки. Спецвыпуск, 2005. С.34–35.
8. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Сидоренко С.В. и др. Сочетанная антибактериальная и пробиотическая терапия заболеваний у детей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 1999; 2: 76–81.
9. Арифиллина К.В. Антибиотик-ассоциированная диспепсия на фоне эрадикационной терапии у детей с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастродуоденитом, и метод ее коррекции. Вопросы современной педиатрии 2005; 4: 2: 31–34
10. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника. РМЖ 2004; 12: 148–151.
11. Мельникова И.Ю. и соавт. Теоретические предпосылки и практика клинического применения пробиотика Витафлор в педиатрии: Учебное пособие. СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2004. 37 с.
12. Корниенко Е.А.и соавт. О причинах вариабельности *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей. Росс.мед.журн. 2003; 11: 782–786.
13. Бондаренко В.М., Воробьев А.А., Мельникова И.Ю. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике разных форм пробиотических препаратов. Международная конференция «Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Современное состояние и перспективы. Москва, Россия 2-4 июня 2004 г. С. 5–6.
14. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994. Am. J. Surg. Pathol. 1996; 20: 1161–1181
15. Аруин Л.И, Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва, Триада-Х, 1998 г.
16. Meyer JM, Silliman NP, Wang W et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993–1999. Ann Intern Med 2002 Jan 1; 136 (1): 13–24.
17. Miki I, Aoyama N, Sakai T, et al. Impact of clarithromycin resistance and CYP2C19 genetic polymorphism on treatment efficacy of *Helicobacter pylori* infection with lansoprazole- or rabeprazole-based triple therapy in Japan. Eur. J Gastroenterol Hepatol 2003;15:27–33.
18. Паролова Н.И. Сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у детей: автореф. дис....канд. мед. наук. СПб, 2007. 19с.
19. Ливзан М.А., Кононов А. В., Мозговой С. И. Течение хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter Pylori*, в постэрадикационном периоде. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2007; 5: 116–123.