

Антибиотико-ассоциированная диспепсия на фоне эрадикационной терапии у детей с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастродуоденитом, и метод ее коррекции

К.В.Арифуллина

Новосибирская государственная медицинская академия

Среди побочных эффектов эрадикационного лечения главными являются антибиотико-ассоциированные желудочно-кишечные расстройства. Данные собственных исследований показали, что антибиотико-ассоциированная диспепсия встречается у 20% детей с хроническими гастродуоденитами, получивших эрадикационную терапию. Наиболее частыми симптомами диспепсии были острая диарея и метеоризм. Назначение диоктаэдрического смектита способствовало устранению побочных реакций, сдерживало бурный рост патогенной микрофлоры (золотистого стафилококка) в кишечнике, предупреждало развитие клинических симптомов клостридийного дисбиоза и приводило к активации факторов антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: антибиотико-ассоциированная диспепсия, диоктаэдрический смектит, хронический гастродуоденит, эрадикационная терапия

Antibiotic-associated dyspepsia as a result of eradication therapy in children with chronic *H-pylori*-associated gastroduodenitis: a way of correction

K.V.Arifullina

Novosibirsk State Medical Academy

Antibiotic-associated gastrointestinal disorders are among the main side effects of eradication treatment. The findings of the original study showed that antibiotic-associated dyspepsia occurred in 20% of children with chronic gastroduodenitis who received eradication therapy. The most common symptoms of dyspepsia were acute diarrhea and meteorism. Administration of dioctahedral smectite promoted elimination of side effects, constrained a rapid growth of pathogenic microflora (*Staphylococcus aureus*) in the intestines, prevented the development of clinical symptoms of clostridial dysbiosis and called forth activation of the antioxidant defense factors.

Key words: antibiotic-associated dyspepsia, dioctahedral smectite, chronic gastroduodenitis, eradication therapy

В настоящее время у детей с кислотозависимыми заболеваниями приняты эрадикационные схемы лечения хеликобактериоза, в состав которых входят антибактериальные препараты [1–3]. Однако это лечение сопровождается развитием ряда нежелательных метаболических явлений, главными которых являются антибиотико-ассоциированные желудочно-кишечные расстройства [4, 5]. 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 [6]. Таким образом, пытаясь решить одну проблему, врач сталкивается с другой. Коррекция антибиотико-ассоциированной диспепсии является достаточно трудной и актуальной задачей. В последнее время отечественными и зарубежными авторами предлагаются различные способы ее купирования [7, 8].

Поскольку тяжесть патологического процесса в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта зависит от состояния муцина, то вполне оправдано дополнительное назначение цитомукопротектора. Выбор был остановлен на диоктаэдрическом смектите (Смекта, Ипсен, Франция). Смекта обладает не только высокой сорбционной способностью, но и, являясь цитомукопротектором, проникает в слизистый слой кишечника, взаимодействует с гликокаликсом

Для корреспонденции:

Арифуллина Клавдия Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии лечебного факультета Новосибирской государственной медицинской академии

Адрес: 630091, Новосибирск-91, Красный проспект, 52
Телефон: (3832) 11-9595

Статья поступила 11.11.2004 г., принята к печати 02.03.2005 г.

и увеличивает образование защитного муцинового слоя, что обуславливает ее цитомукопротектирующие свойства. Поэтому она может рассматриваться как терапевтический инструмент для предотвращения или редукции ряда неблагоприятных реакций, обусловленных назначением антибиотиков [9, 10].

Целью исследования явилось изучение распространенности антибиотико-ассоциированной диспепсии, возникающей на фоне проведения эрадикационной терапии *H. pylori* у детей с хроническими гастродуоденитами и способы коррекции возникших нарушений.

Пациенты и методы

В исследование были включены 64 ребенка (38 девочек и 26 мальчиков) в возрасте от 10 до 15 лет ($M = 12,4 \pm 2,2$ лет), которые были в случайном порядке разделены на 2 группы. Пациентам I группы ($n = 42$) с первого дня с цитомукопротективной целью назначалась Смекта по 1 пакетику 3 раза в день в течение 10 дней. Группу сравнения составили 22 ребенка, получавшие только эрадикационную терапию *H. pylori* (II группа). В исследование были включены пациенты, отвечающие следующему критерию – наличие хронического гастродуоденита, ассоциированного с хеликобактерной инфекцией. В исследование не включались дети с указанием в анамнезе на прием антибиотиков, пробиотиков и энтеросорбентов и менее чем за 3 мес до начала лечения.

Всем пациентам проводилась семидневная 3-х компонентная эрадикационная терапия, включавшая ингибитор протонной помпы, амоксициллин и трикалия дицитрат висмута (в возрастных дозах). В I группе пациентов аналогичный режим дополнялся Смектой. Верификация диагноза производилась на основании клинических симптомов, данных эндоскопического исследования (фиброгастродуоденоскопия), и положительного результата тестов на *H. pylori* (иммуноферментный анализ и Хелпил-тест). Кроме этого, всем пациентам проводилось изучение состояния микрофлоры кишечника, антиоксидантной защиты – уровня малонового диальдегида (показатель перекисное окисление липидов) и антиоксидантной активности сыворотки крови (по торможению суммарной хемилюминесценции). Переносимость диоктаэдрического смектита оценивали как клинически, так и по данным анкет-опросников.

Количественную оценку полученных данных производили методами вариационной статистики. Вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку репрезентативности средней арифметической (m), среднее квадратичное отклонение (δ). Вероятность достоверности различий сравниваемых средних величин оценивали по критерию Стьюдента. Значимым считали уровень достоверности, при котором $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась на основе банка данных с использованием пакета программ Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Сроки возникновения желудочно-кишечных расстройств были одинаковы в обеих группах ($3,1 \pm 0,2$ и $3,4 \pm 0,3$ дня соответственно). Синдром кишечной диспепсии (тошнота и ме-

Таблица 1. Изменения состава микрофлоры кишечника у детей основной и контрольной групп до и после эрадикационной терапии *H. pylori*

Микро-организмы	До эрадикации		После эрадикации	
	I группа ($n = 42$)	II группа ($n = 22$)	I группа ($n = 42$)	II группа ($n = 22$)
<i>Bifidobacterium</i>	$< 10^8$ (33%)	$< 10^8$ (36,4%)	$< 10^8$ (38,1%)*	$< 10^8$ (45,4%)
<i>Lactobacillus</i>	$< 10^7$ (28,6%)	$< 10^7$ (31,8%)	$< 10^7$ (23,8%)*	$< 10^7$ (31,8%)
<i>E. coli</i>	$> 10^5$ (28,6%)*	$> 10^5$ (18,1%)	$< 10^4$ (11,9%)	$< 10^4$ (13,6%)
со сниженной ферментативной активностью				
<i>S. aureus</i>	$> 10^5$ (42,6%)*	$> 10^5$ (27,3%)	$> 10^5$ (33%)*	$> 10^5$ (59,1%)
<i>Proteus vulgaris</i>	$> 10^4$ (11,9%)	$> 10^4$ (9%)	–	–
<i>Cl. difficile</i>	–	–	3 (7%)	2 (9%)

* достоверность отличий от группы сравнения ($p < 0,05$).

теоризм), индуцированный проведением эрадикационной терапии, достоверно реже ($p < 0,05$) был отмечен у 5 (9%) из 42 больных I группы (получавших Смекту). У 4 из 5 этих пациентов диспепсия исчезла на $6,4 \pm 0,7$ сут.

У пациентов группы сравнения сочетание симптомов диспепсии наблюдались у 8 (36,4%) из 22 детей (тошнота у 4, вздутие живота у 7, диарея у 8); еще у 3 детей отмечалось усиление уже имевшихся до начала терапии диареи и метеоризма. У 5 детей этой группы они сохранялись около 2 нед ($14,5 \pm 2,7$ дня), что потребовало дополнительного назначения различных лекарственных средств (пробиотиков, пеногасителей и прокинетики).

До лечения почти у трети (30%) пациентов обеих групп отмечался дефицит облигатной микрофлоры (табл. 1) на фоне избыточного роста золотистого стафилококка (у 18 (43%) детей I группы и у 6 (27%) – II-й). Анализируя изменения кишечного микробного спектра после проведения эрадикации, мы отметили в I группе достоверное ($p < 0,05$) уменьшение числа детей с дефицитом лактобактерий и избыточным ростом стафилококка. В группе сравнения, напротив, отмечалось двукратное увеличение числа пациентов с повышенным количеством стафилококка в копрокультуре. Кроме того, в фекалиях больных обеих групп наблюдался рост *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*). При этом у детей группы сравнения наблюдалось появление субфебрильной температуры, болей в нижней половине живота и катарального воспаления слизистой обо-

Таблица 2. Изменение отдельных показателей антиоксидантной защиты у детей обеих групп до и после лечения

Показатели	Основная группа ($n = 42$)		Группа сравнения ($n = 22$)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Малоновый диальдегид (ммоль/л)	$9,7 \pm 0,9$	$5,4 \pm 0,4^*$	$8,6 \pm 0,7$	$7,5 \pm 0,8$
Антиоксидантная активность сыворотки крови (у.е.)	$2,7 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,5^*$	$3,1 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,4$

* достоверность отличий от группы сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 3. Клиническая оценка результатов терапии пациентов с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией

Основная группа ($n = 42$)		Группа сравнения ($n = 22$)	
улучшение	без перемен	улучшение	без перемен
38 (90,5%)	4 (9,5%)	16 (72,7%)	4 (18,2%)
		2 (9,1%)	

ика у де-
ационной

дикации
II группа
(n = 22)
10* (45,4%)
10* (31,8%)
10* (13,6%)

10* (59,1%)
2 (9%)

ационной
5 (9%) из
5 этих па-

мов дис-
иота у 4,
мчалось
и метео-
ло 2 нед
назначе-
ов, пено-

их групп
5л. 1) на
ска (у 18
ируя из-
прове-
оверное
тактоба-
группе
личение
тафило-
больных
'Cl. diffi-
лось по-
кней по-
ого обо-

дантной

внения
2)
После
лечения
7,5 ± 0,8
3,3 ± 0,4

ментов
елико-

2)
дшение
(9,1%)

лочки кишки при проведении сигмоскопии. Аналогичные жалобы и эндоскопические изменения у пациентов I группы отсутствовали.

До начала лечения у детей обеих групп наблюдалась активация процессов перекисного окисления липидов, что проявилось увеличением в 2 раза содержания малонового диальдегида и значительным снижением уровня антиоксидантной активности сыворотки крови (табл. 2).

Применение диоктаэдрического смектита привело к достоверному снижению ($p < 0,05$) до нормы уровня малонового диальдегида у пациентов I группы при параллельном повышении антиоксидантной защиты в 1,5 раза, что не могло не повлиять положительно на течение заболевания. В то же время в группе сравнения темпы снижения уровня малонового диальдегида были более медленными при неизменном уровне антиоксидантной активности сыворотки крови (табл. 2), что сопровождалось замедленным темпом регресса патологических симптомов.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что включение диоктаэдрического смектита в эрадикационные схемы лечения позволило достичь улучшения состояния у 39 (90%) из 42 детей основной группы (табл. 3), что значительно превышает аналогичный показатель в группе сравнения.

Переносимость Смекты как «отличную» и «хорошую» оценили 38 (88%) из 42 больных, как «удовлетворительную» – 3 пациента, «плохую» – 2. Во время приема препарата ни в одном случае не было отмечено аллерги-

ческих реакций и значимого влияния на аппетит и колебания массы тела.

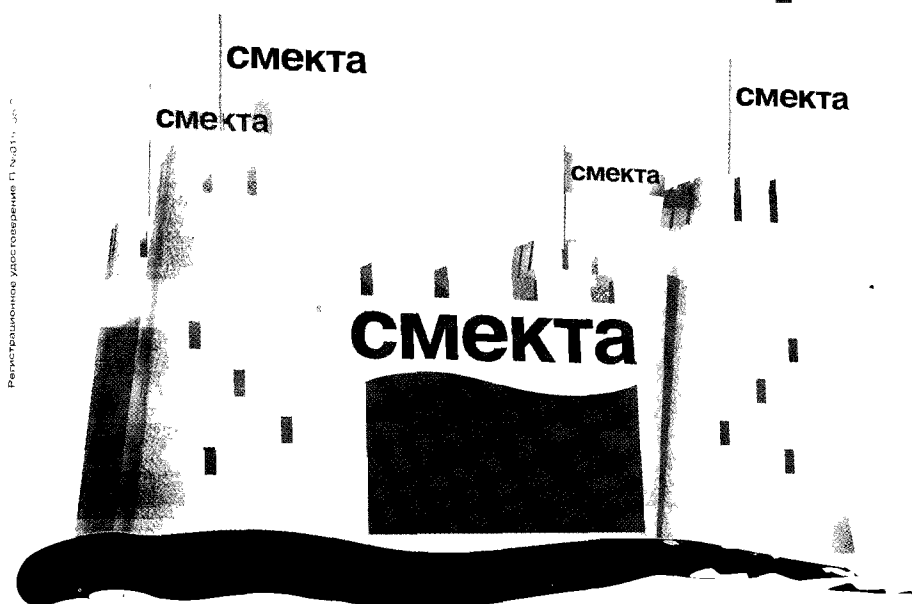
Выводы

- Антибиотико-ассоциированная диспепсия встречается у 1/5 (20,3%) детей с кислотозависимыми заболеваниями, получающих эрадикационную терапию;
- наиболее частыми симптомами диспепсии являются острая диарея и метеоризм (100% и 89% соответственно);
- проведение эрадикационной схемы терапии вызывает в кишечнике значительный рост содержания золотистого стафилококка и, в ряде случаев, – появление *Clostridium difficile*;
- дополнительное назначение диоктаэдрического смектита (Смекты) в качестве цитомукопротектора позволяет устранить нежелательные побочные явления, связанные с антибиотикотерапией, и обеспечивает полную переносимость лечения;
- Смекта сдерживает бурный рост патогенной микрофлоры в кишечнике и предупреждает развитие клинических симптомов клостридийного и стафилококкового дисбиозов;
- включение Смекты в эрадикационные схемы терапии у детей с хроническими гастродуоденитами и сопутствующим хеликобактериозом приводит к снижению уровня малонового диальдегида и активации факторов антиоксидантной защиты.

СМЕКТА

АДСОРБЕНТ + ЦИТОМУКОПРОТЕКТОР

При диарее СМЕКТА для быстрого эффекта



- ✓ Эффективна при диарее любого генеза
- ✓ Назначается с первых дней жизни
- ✓ Входит в российские стандарты лечения диарей у детей

IPSEN
Innovation for patient care

Россия – 109147 Москва – ул. Таганская, 19
Тел.: +7 (095) 258 5400 – Факс: +7 (095) 258 5401

Литература

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain, et al. Current concepts in the management of *H. pylori* infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(2): 167–80.
2. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *H. pylori* Study Group. *Gut* 1997; 41(1): 8–13.
3. Щербakov П.Л., Филин В.А., Кудрявцева Л.В. и др. Лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*. Мат Конгресса педиатров России «Здоровый ребенок» 1999; 549.
4. Успенский Ю.П. Внегастроуденальные проявления и принципы дифференцированной фармакотерапии язвенной болезни: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. СПб., 1999; 42.
5. Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Лебедев В.Ф., Иванов Г.А. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» – следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками. *Вестник хирургии им. И.И.Грекова* 1997; 156(2): 108–11.
6. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П. Местное и общепатологическое значение феномена пилорического хеликобактериоза: факты и гипотезы. *Педиатрия* 2002; (2): 47–9.
7. Бельмер С.В. Антибиотико-ассоциированный дисбактериоз кишечника. *Русский медицинский журнал* 2004; 12(3): 148–51.
8. Салливан А., Норд К. Место пробиотиков в терапии инфекций желудочно-кишечного тракта у человека. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2003; 5(3): 275–82.
9. Бабаян М.Л. Применение Смекты в лечении желудочно-кишечного тракта. *Детская гастроэнтерология и нутрициология* 2004; 12(16): 2–4.
10. Щербakov П.Л., Цветков П.М., Нечаева Л.В. Профилактика диареи, связанной с приемом антибиотиков, у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2004; 3(2): 3–5.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Баллонная дилатация билиодигестивных стриктур у детей

Специалистами Университетского госпиталя Чикаго (США) была проведена оценка эффективности и безопасности баллонной дилатации стриктур анастомозов у детей после трансплантации печени. За 7 лет авторами было проведено 20 таких операций у 19 детей в возрасте от 13 мес до 17,9 г. (средний возраст 7,3 г.). Операция была проведена в период между 30 днями и 8,4 г. (в среднем 2,6 г.) после наложения билиодигестивного анастомоза. У 13 пациентов имелся трансплантат левого латерального сегмента печени, у одного – левой доли печени, у 5 – произведена пересадка целого органа. Вмешательство было успешным у всех пациентов, осложнений отмечено не было. Один пациент с проходным анастомозом подвергся повторной трансплантации через 183 дня после процедуры из-за отторжения органа. В 11 из 19 проведенных баллонных дилатаций, проходимость билиодигестивного анастомоза сохранялась от 1,4 до 5,4 г. (в среднем 3,6 г.). В 8 из 20 процедур билиодигестивные стриктуры сохранялись после баллонной дилатации и, в конечном счете, эти пациенты подверглись хирургической ревизии, ретрансплантации или установке билиарного металлического эндопротеза. Таким образом, авторы пришли к выводу, что баллонная дилатация – безопасный и эффективный метод лечения билиодигестивных стриктур после трансплантации печени у детей.

Источник: Lorenz J.M., Denison G., Funaki B. et al. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184(1): 151–5.

Персистенция ДНК вируса гепатита В (HBV) у детей с хроническим гепатитом В, у которых отмечалась сероконверсия в анти-HBs антитела после терапии интерфероном-альфа: корреляция со специфичным ответом субклассов IgG на HbsAg

Авторы исследовали персистенцию ДНК HBV в сыворотке крови, собранной через 4–10 лет после лечения интерфероном (ИНФ)-альфа у пациентов с хроническим гепатитом В, у которых отмечалась сероконверсия в анти-HBs-антитела. Их также интересовало, существует ли какая-либо взаимосвязь между статусом ДНК HBV и ответом со стороны анти-HBs IgG-субклассов.

Пробы сыворотки крови были собраны от 38 пациентов, у каждого из них определялись следующие параметры: 1) серологические маркеры HBV, 2) концентрации IgM, IgG, IgA, 3) общие субклассы IgG. ДНК HBV и анти-HBs IgG-субклассы исследовались в анти-HBs-положительных сыворотках.

После 4–10 лет, прошедших по завершении терапии (ИНФ-альфа), анти-HBs обнаруживались у 37-и из 38-и пациентов (GMT: 775МЕ/л). У 13-и из них (35,1%) в сыворотке крови присутствовала свободная и/или связанная ДНК HBV. При анализе статуса ДНК HBV были отмечены значительные различия в профилях анти-HBs IgG. У пациентов с неопределимыми ДНК HBV преимущественно отмечалось реагирование со стороны IgG1 и/или IgG3, в то время как в ДНК HBV-положительной группе был обнаружен высокий вклад IgG4.

Исследование показало, что ДНК HBV может персистировать в течение длительного времени после терапии ИНФ-альфа, несмотря на появление анти-HBs антител. Мониторирование специфических субклассов IgG может иметь прогностическое значение при персистенции ДНК HBV.

Источник: Gregorek H., Dzierzanowska-Fangrat K., Woynarowski M. et al. *J Hepatol.* 2005; 42(4): 486–90.