

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Баранов А.А., Щербаков П.Л.

Научный центр здоровья детей РАМН

Первые годы нового тысячелетия ознаменовались заметным прогрессом педиатрической науки, в том числе и детской гастроэнтерологии, что привело к значительным достижениям в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов пищеварения у детей. Хотя хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта являются наиболее частой патологией, встречающейся как у взрослых, так и у детей, общее количество детей, страдающих болезнями органов пищеварения за последние годы изменилось незначительно. Так, если в 1999 году частота заболеваний органов пищеварения составляла 12 000 на 100 000 детского населения, то в 2006 году она составила 12 217 детей на 100 000 детского населения [1]. Общее число детей, страдающих болезнями пищеварительной системы, составило 3 300 834, из них впервые с установленным диагнозом в 2006 году — 1 821 990 человек. Несмотря на достаточно большое общее количество больных, значительно изменилась структура патологии. Так, по сравнению с 1999 годом общее количество детей, страдающих язвенной болезнью, сократилось с 1,3 до 0,48% (16 130 человек), а детей с гастритом или дуоденитом уменьшилось с 2,3 до 1,8% (622 279 человек). В то же время на 0,4% увеличилось количество больных, страдающих функциональными расстройствами желудка, и составило 211 437 человек. С 9,9 до 14,4% (47 6177 детей) увеличилось количество больных с патологией желчного пузыря и желчевыводящей системы, а также поджелудочной железы.

Наибольшая часть поражений органов пищеварения приходится на хронические воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта (эзофагиты, гастриты, дуодениты, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки). В большинстве случаев врачи сталкиваются с сочетанием поражений разных отделов желудочно-кишечного тракта, что осложняет раннюю диагностику. Внедрение в клиническую практику результатов экспериментальных исследований и научных открытий, совершенствование диагностических методов позволяет добиться определенных успехов в решении сложных проблем детской гастроэнтеро-

логии. Основными задачами, которые встают перед специалистами на современном этапе, являются: совершенствование методов диагностики и лечения болезней органов пищеварения, проведение реабилитации больных детей и подготовка высококлассных специалистов, постоянное повышение их квалификации.

В последнее время произошли изменения во взглядах на этиологические факторы гастроэнтерологических заболеваний, патогенетические особенности их развития.

Исследования, посвященные изучению *Helicobacter pylori* (HP), проводимые в России с 1986 года, в настоящее время привели к тому, что значительно сократилось количество детей, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Уменьшилось общее число детей с гастритами, ассоциированными с инфекцией HP. Однако в современной литературе имеются многочисленные описания так называемого «носительства» HP, которое никак себя не проявляет не только клинически, но и при эндоскопическом исследовании. Что делать с такими «носителями»? Этот вопрос, еще не так давно бывший риторическим, в настоящее время обрел вполне конкретный ответ. Проспективные эпидемиологические исследования, проводимые в различных странах, показали, что HP, заселяя слизистую оболочку желудка, всегда вызывает качественные изменения с ее стороны, в итоге ведущие к атрофии последней, развитию кишечной метаплазии, что способствует канцерогенезу [11, 17]. Наблюдения за детьми, страдающими хеликобактериозом без явных клинических признаков заболевания, проводимые в течение двух лет, показали, что на протяжении всего периода у больного сохраняется один и тот же штамм HP, при этом плотность колонизации тела и антрума была постоянной. Однако отмечалось прогрессирование гистологических признаков воспаления, более выраженное на втором году наблюдения, преимущественно у мальчиков и CagA-пациентов. Эндоскопические признаки нодулярного гастрита, косвенно указывающие на степень воспалительных изменений, наблюдались у 11% детей в начале наблюдения и нарастали до

64% к концу первого года и 80% к концу второго года [12]. У больных с бессимптомно протекающей инфекцией НР изменения в слизистой оболочке бывают, как правило, более выраженными и труднее поддаются коррекции. Атрофия и злокачественное перерождение слизистой оболочки у них наступает чаще и быстрее, так как без определенной динамики клинической картины у этих больных сложнее заподозрить наличие того или иного заболевания. Именно поэтому ведущие исследователи проблемы НР во всем мире рекомендуют всегда проводить эрадикационную терапию при выявлении этого микроорганизма и наличии клинических симптомов поражения органов пищеварения.

В настоящее время разработан алгоритм диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией НР у детей, соответствующий всем требованиям педиатрической секции Европейской группы по изучению НР и утвержденный Союзом педиатров России. Лечение заболеваний, ассоциированных с этим микроорганизмом, основано на:

1) применении высокоэффективных препаратов с антибактериальной направленностью (флемоксин, кларитромицин, де-нол, нифуратель) в сочетании с кислотообразующими средствами (тройная или квадротерапия);

2) использовании кислотоустойчивых групп антибиотиков, всасывание которых в присутствии де-нола и антисекреторных препаратов замедляется, обеспечивая их депонирование в желудке;

3) назначении схем лечения с минимальной кратностью приема в сутки сроком 7–14 дней;

4) использование препаратов, к которым сохраняется высокая чувствительность НР.

К сожалению, в последнее время неуклонно растет число больных, имеющих штаммы НР, резистентные к используемым антибиотикам. В настоящее время уровень резистентности штаммов хеликобактерий к метронидазолу в различных регионах РФ составляет от 26 до 57%, а к кларитромицину приближается к отметке в 25%. Как правило, это связано с неправильным назначением антибиотиков без анализа предыдущего их приема или нарушением комплаентности самими пациентами. Именно поэтому в схемах лечения вместо метронидазола с большим успехом используются нитрофурановые препараты — нифуратель и нифуроксазид. Проблема хеликобактериоза выходит далеко за рамки только гастроэнтерологической патологии. Затраты на больничные листы родителей детей, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, только при одном обострении в год превышают в настоящее время 8,5 тыс. рублей в среднем по РФ. Рецидивирующее течение обходится еще дороже. Не говоря уже о других кислото-зависимых заболеваниях, ассоциированных с этим микроорганизмом (например гастрит, рак желудка). Хеликобактериоз в настоящее время является поис-

тине социальной болезнью. Внутрисемейное перестирывание микроорганизмов приводит к увеличению резистентных к антибиотикам штаммов. В этом случае очень важен комплексный подход к диагностике и лечению этой инфекции у всех членов семьи с использованием скрининговых неинвазивных тестов. В России имеются отечественные тесты, которые являются общепризнанными «золотыми стандартами» во всех странах мира, например, дыхательный тест с мечеными атомами углерода, разработанный в лабораториях РНЦ «Курчатовский институт». Комплексное лечение всех членов семьи в РФ ограничено высокой стоимостью оригинальных препаратов, используемых в эрадикационной терапии. Однако и здесь в настоящее время имеется очень неплохие результаты по использованию генерических лицензированных препаратов с проверенным качеством. Так, по данным проведенных исследований, при достаточно высоком уровне эрадикации имеется возможность использовать оптимальные по цене эффективные препараты. Например, препараты компании КРКА выпускаются комплексно для проведения эрадикационной терапии, такие как Ультоп (Омепразол), Фромилид (кларитромицин), Хиконцил (амоксциллин). Как показали эти исследования, очень важно, что количество таблеток данных препаратов в упаковке рассчитано на проведение 7-дневной эрадикационной терапии как у детей, так и взрослых, что уменьшает затраты на приобретение «лишних» таблеток. В итоге при общей стоимости схемы лечения в размере 960 рублей (на одного человека) использование этих препаратов обеспечивает эрадикацию более чем на 85% (даже при наличии резистентных к метронидазолу штаммов) [12].

В качестве примера эффективной эрадикации резистентных штаммов НР хочется привести результаты следующего исследования.

С целью преодоления растущей резистентности НР к метронидазолу и решения фармакоэкономических вопросов в ГУ НЦЗД РАМН была разработана и апробирована схема эрадикационной терапии, включающая ингибитор протонной помпы омепразол (Ультоп® КРКА), антибактериальный препарат кларитромицин (Фромилид® КРКА) и нифуроксазид (Энтерофурил®) в виде суспензии. Лечение продолжалось в течение 7 дней. Все препараты эрадикационной схемы назначались в возрастных дозировках дважды в день.

Проводимое исследование полностью соответствовало принципам Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом. Применение ИПП проводилось после оформления информированного

согласия родителями или опекунами детей, по решению локальных этических фармакологических комитетов.

Проводимое исследование являлось открытым, контролируемым, проводимым в ГУ НЦЗД РАМН, ММА им М.И. Сеченова, Морозовской ДГКБ Москвы.

При предварительном осмотре у детей отмечались признаки диспепсии (изжога, отрыжка, рвота, тошнота), которые фиксировались перед началом исследования, по окончании приема препаратов и через 6 недель после окончания лечения. Выраженность симптомов определялась по четырехбалльной шкале: 0 — отсутствие симптомов, 1 — незначительные единичные проявления, 2 — частые интенсивные проявления, 3 — выраженные постоянные проявления. Опрос проводился через 1 и 6 недель после лечения.

Перед началом лечения, чрез 1 неделю и через 6 недель после его окончания детям проводилась эзофагогастродуоденоскопия со взятием биопсии из тела желудка и антрального отдела. Всего забиралось по 3 фрагмента СО — 2 из тела желудка и 1 из антрума. Контроль за репарацией язвенного дефекта проводился через 7 дней от начала лечения путем проведения эзофагогастродуоденоскопии.

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 5 до 16 лет (средний возраст $13,3 \pm 14,5$ года), девочек 27, мальчиков 33. При предварительном обследовании у всех детей были выявлены заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori*: язвенная болезнь 12-перстной кишки в стадии обострения у 4 чел., обострение хронического гастродуоденита у 36 чел., в том числе с эрозивными изменениями слизистой оболочки у 21 чел., терминальный эзофагит эрозивный у 9 чел. Заболевания верхних отделов пищеварительного тракта часто сочетались друг с другом, и в среднем каждый ребенок имел порядка 1,8 диагнозов.

Критериями включения в исследование и назначения тройной схемы эрадикационной терапии явились:

1. Клинически выраженное обострение заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта.
2. Наличие выраженных изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта при ЭГДС (эрозии, язвы).

Таблица 1

Схема терапии			
Препарат	Ультоп	Фромилид	Энтерофурил
Разовая доза	20 мг	250 мг	2,5 мл суспензии
Кратность	2 раза/сутки		

Длительность терапии — 7 дней.

3. Положительные результаты не менее чем 2 лабораторных тестов на инфекцию *Helicobacter pylori* (уреазный тест с биоптатом слизистой оболочки антрального отдела желудка, дыхательный Хелик-тест, ПЦР кала, микробиологическое исследование).

4. Отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, требующих применения гормональной и цитостатической терапии.

Критериями исключения детей из исследования являлась предшествующая терапия хеликобактериоза с применением препаратов, входящих в исследуемую схему: прием ингибиторов протонной помпы менее чем за 2 недели до начала проведения исследования, антибактериальная терапия менее чем за 1 месяц до начала исследования (табл. 1).

При оценке клинической динамики на фоне эрадикационной терапии отмечено уменьшение жалоб на боли в животе с 1-го дня терапии с полным исчезновением их к 7-му дню. Частота диспепсических жалоб также стремительно снизилась. К 50-му дню от начала терапии боли в животе возобновились у 2 детей, однако интенсивность и частота их была значительно ниже исходной, боли носили исключительно дневной характер.

При оценке эндоскопических изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта до и после проведения эрадикационной терапии (50-й день) отмечена существенная положительная динамика в виде эпителизации дуоденальных язв у 3 детей, эрозий в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке, уменьшения гиперемии, отека слизистой оболочки, косвенных признаков гиперсекреции желудка в виде обилия мутного секрета в его полости.

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что тройная схема терапии хеликобактериоза, включающая энтерофурил, является достаточно эффективной эрадикационной схемой у детей. При применении данной схемы быстро купируются основные клинические проявления заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, наблюдается значительная положительная динамика эндоскопических изменений слизистой оболочки. Данная схема терапии нетоксична, хорошо переносится детьми, в проводимом исследовании не сопровождалась побочными явлениями.

Таблица 2

Анализ «затраты–эффективность»

Схема	Затраты, руб.	Эффективность, %	СЕА, руб.
Клацид (США), Макмирор, Лосек МАПС	2151,76	94,1	2280,87
Клацид (Ита), Макмирор, Лосек МАПС	2292,02	90,4	2429,54
Фромилид, Макмирор, Лосек МАПС	1460,9	91,2	1547,45
Фромилид, Амоксициллин, Ультоп	720	81	964
Фромилид, Фуразолидон, Лосек МАПС	1073,5	82,4	1427,75
Фромилид, Макмирор, Ультоп	848	93	896
Фромилид, Ультоп, Энтерофурил	780	87	803

Немаловажным фактом в использовании данной схемы эрадикации (особенно учитывая семейный характер заболевания и необходимость проведения эрадикационной терапии после соответствующего обследования всем членам семьи) является ее низкая стоимость по сравнению с другими аналогичными схемами. Проведенный фармакоэкономический анализ с определением коэффициента СЕА ($CEA = DC + IC / Ef$, СЕА — соотношение «затраты–эффективность», DC — прямые затраты, IC — непрямые затраты, Ef — эффективность лечения) показал значительное преимущество в экономическом плане данной схемы эрадикации при ее достаточно высоком уровне эффективности по сравнению с другими эрадикационными схемами (табл. 2).

Эрадикация НР не всегда полностью решает проблемы гастродуоденальной патологии у детей. После завершения кислотоподавляющей терапии, входящей в состав эрадикационных схем лечения, восстанавливается кислотообразование в желудке. На фоне уменьшения моторной активности желудка накопление кислого содержимого создает предпосылки для развития рефлюкс-эзофагитов.

По нашим данным, уже сегодня более чем у 53,1% детей имеется сочетание поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а у 1,5% детей встречаются изолированные эзофагиты.

По данным некоторых исследователей, после эрадикации НР у больных, страдающих язвенной болезнью, увеличивается риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), особенно в течение первого года. При этом отмечено, что развитие ГЭРБ после эрадикации НР отмечалось преимущественно у мужчин, имевших более выраженный фундальный гастрит до эрадикации и нарастание веса после эрадикации [10, 14, 18, 19]. Кроме того, кларитромицин, входящий в основные схемы лечения хеликобактериоза, стимулирует моторику желудка. После окончания курса эрадикационной терапии перистальтическая активность, уже не поддерживаемая ни НР, ни кларитромици-

ном, значительно снижается, что создает дополнительные предпосылки заброса кислого желудочного содержимого в пищевод и развитию в нем воспалительных изменений [9]. Знание особенностей клинического течения поражения пищевода у детей в разных возрастных группах позволяет провести своевременную диагностику и в ранние сроки назначить адекватную терапию.

Вполне оправданно может звучать рекомендация назначения препаратов, нормализующих моторику желудка, и антацидных средств не только после окончания курса эрадикационной терапии, но и для лечения детей с воспалительными заболеваниями пищевода.

Комплексное применение лекарственных препаратов в сочетании с нормализацией физической и нервно-психической нагрузки позволяет значительно уменьшить количество эзофагитов и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также развитие осложнений, возникающих при этой патологии у детей.

Однако результаты, которых добилась отечественная детская гастроэнтерология, отнюдь не являются конечными. Наоборот, они становятся своеобразным трамплином для решения новых задач, стоящих перед гастроэнтерологами и педиатрами.

Большое внимание на современном этапе уделяется вопросам стандартизации диагностики и лечения заболеваний у детей. Внедрение в практику детской гастроэнтерологии формулярной системы позволило унифицировать терапевтические схемы хеликобактериоза, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Требуют уточнений этиологические и патогенетические аспекты заболеваний пищеварительных органов, совершенствование их диагностики, лечения и профилактики. Необходимо более широкое внедрение неинвазивных методов исследования, скрининговых диагностических тестов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, А.А. Здоровье детей России / А.А. Баранов — М. 1999. 274 с.
2. Квирквелия, М.А. Эзофагогастродуоденоскопия у детей в амбулаторных условиях / М.А. Квирквелия // Автореф. дис... канд. мед. наук — М. 1981. 14 с.
3. Копейкин, В.Н. Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей / В.Н. Копейкин // Автореф. дис. докт. мед. наук. — М. 1996. 29 с.
4. Михайлова, И.И. Микроэкологический дисбаланс пищеварительного тракта как фактор прогрессирования аллергии и формирования псевдоаллергии / И.И. Михайлова, С.Д. Митрохин, И.О. Иваников и др. // Клин. вестн. 1997. № 4. С. 37–38.
5. Оптимизация подходов к лечению и профилактике дисбактериоза (дисбиоза) кишечника. Методические указания / под ред проф. О.Н. Минушкина // МЦ УД Президента РФ. — М. 1998. 21с.
6. Ревякина, В.А. Медикаментозная коррекция поражений верхних отделов пищеварительного тракта у детей с аллергическими заболеваниями / В.А. Ревякина И.И. Балаболкин, Н.И. Вознесенская и др. // Педиатрия. 1998. № 5. С. 92-94.
7. Фролькис, А.В. Фуункциональные заболевания желудочно-кишечного тракта / А.В. Фролькис — СПб. 1991. С. 5–6, 88–98.
8. Щербаков, П.Л. Сравнительная эффективность тройной терапии у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / П.Л. Щербаков, И.А. Волков, В.А. Филин и др. // Мат VI конф: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей — М. 1999. С. 65–66.
9. Bortolotti, M Effects of oral clarithromycin and amoxycillin on interdigestive gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia and *Helicobacter pylori* gastritis / M. Bortolotti, F. Brunelli, P. Sarti et al. // Aliment Pharmacol Ther. 1998. Vol. 12 (10). P. 1021–1025.
10. De Koster, E Indications for HP eradication: gastro-esophageal reflux disease / E. De Koster // Acta Gastroenterol Belg. 1998. Vol. 61 (3) P. 313–315.
11. Eradication of *Helicobacter pylori* normalizes elevated mucosal levels of epidermal growth factor and its receptor / Am.J. Gastroenterol. 1999. Vol.94 (10). P. 2885–2889.
12. Ganga-Zandzou, P.S. Natural outcome of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: a two-year follow-up study / P.S. Ganga-Zandzou, L. Michaud, P. Vincent et al. // Pediatrics. 1999. Vol.104 (2 Pt 1). P. 216–221.
13. Hori, Y. Inhibitory effect of vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* on enzyme secretion from rat pancreatic acini / Y. Hori, Y. Takeyama, M. Shinkai et al. // Pancreas. 1999. Vol. 18(3). P. 324–327.
14. Koster, E.D. Adverse events of HP eradication: long-term negative consequences of HP eradication / E.D. Koster // Acta Gastroenterol Belg. 1998. Vol. 61(3). P. 350–351.
15. Mikhailova, I. Gut flora in patients with allergic diseases and non-immune allergic reactions / I. Mikhailova, I. Ivanikov, L. Goriachkina et al. // XV International congress of allergology and clinical immunology — Stockholm. Sweden. 1994. P. 450–1637.
16. Realdi, G Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection: fact and fiction / G. Realdi M. P. Dore, L. Fastame // Dig Dis Sci. 1999. Vol. 44(2). P. 229–236.
17. Satoh, K A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori* / K. Satoh, K. Kimura, T. Takimoto et al. // Helicobacter. 1998. Vol. 3(4) P. 236-240. Dec Coyle WJ; Sedlack RE; Nemec R; Peterson R; Duntemann T; Murphy M; Lawson JM
18. Tepes, B A four-year follow-up of duodenal ulcer patients after *Helicobacter pylori* eradication / B. Tepes, Kavcic, M. Gubina et al. // Hepatogastroenterology. 1999 Vol. 46(27) P. 1746–1750.
19. Xia, H.H. *Helicobacter pylori* infection, reflux esophagitis, and atrophic gastritis: an unexplored triangle / H.H. Xia, N.J. Talley // Am J Gastroenterol. 1998. Vol. 93(3). P. 394–400.