

УДК 616.33-002.2:616.342-002:616-053.4

Н.Е. Сазанова, Е.А. Галова

E-mail: Galova75@mail.ru

К ВОПРОСУ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

ФГУ «НИИ детской гастроэнтерологии
Росмедтехнологии», г. Нижний Новгород

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительном росте в последнее десятилетие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей, несмотря на достигнутые успехи в изучении их этиологии, патогенеза, диагностики и лечения [1, 2]. В структуре гастроэнтерологической заболеваемости во всех возрастных группах абсолютно преобладают болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, до 64% [3, 4].

Одним из ведущих звеньев патогенеза хронического гастродуоденита (ХГД) у детей дошкольного возраста является снижение иммунологической защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [5].

Нормальная кишечная микрофлора определяет формирование и поддержание протективных свойств слизистой оболочки пищеварительного тракта, его колонизационную резистентность, способна воздействовать на различные звенья иммунной системы, индуцировать синтез иммуноглобулинов, лизоцима, интерферона, регулируя иммунный ответ [6, 7]. Метаболиты анаэробных бактерий выполняют массу функций как в регуляции кишечного микробиоценоза, так и в поддержании гомеостаза организма [8].

У детей актуальным является поиск немедикаментозных средств, воздействующих на ведущие звенья

патогенеза ХГД, способствующих восстановлению местной защиты, ликвидации микрoэкологических нарушений. С этой целью широко используют пробиотические препараты на основе бифидо- и лактобактерий в виде монокультур (бифидумбактерин, ацилакт и др.) и смесей (линекс, бификол и др.) [9, 10].

Пропионово-кислые бактерии также обладают пробиотическим эффектом, который основан на выработке пропионовой кислоты, бактериоцинов, витамина В12 и способности выживать во время желудочного пищеварения. Кроме того, известны их антиоксидантные, антимутагенные свойства [11, 12, 13].

Высказано предположение о возможном повышении эффективности терапии ХГД путем восстановления факторов местной иммунологической неспецифической защиты желудочно-кишечного тракта, коррекции дисбиоза кишечника у детей дошкольного возраста при включении в комплексное лечение продукта диетического питания «Эвита-РОЗ» с пробиотическим действием на основе живых высушенных пропионово-кислых бактерий.

Цель исследования – повышение эффективности лечения хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста.

Задача – установить клинико-иммунологическую эффективность комплексного лечения с использованием пробиотика на основе пропионово-кислых бактерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 50 детей в возрасте 4-7 лет с хроническим гастродуоденитом. Диагноз устанавливался на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования. Всем пациентам проводилась эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистых оболочек фундального, антрального отделов желудка и двенадцатиперстной кишки с бактериоскопией на *H.pylori*.

В качестве пробиотика использовался продукт «Эвита-РОЗ» (НПФ «Эвитон», РФ). Продукт пред-

ставляет собой сухую порошкообразную биомассу живых микроорганизмов, концентрат заквасочных культур пропионово-кислых бактерий, штамм *R. Shermanii* и их метаболитов, обладающий пробиотическим и антиоксидантным действием. Выпускается в желатиновых капсулах. Одна капсула (0,2 г) содержит не менее $2 \cdot 10^8$ живых клеток микроорганизмов.

Группы больных определялись на основе известных принципов рандомизации. Основная и группа сравнения формировались методом простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел. Лечение назначалось детям, отмеченным нечетными числами. Исследование носило характер сравнительного, наблюдательного, контролируемого. Продукт назначали после получения информированного согласия родителей.

Первую группу (основную) составили 25 человек с ХГД, которым в состав комплексной терапии был включен продукт «Эвита-РОЗ» по схеме: 1 капс. 2 раза в день в течение 14 дней.

Вторую группу (сравнения) составили 25 детей с ХГД, получавшие только общепринятую терапию. Клиническое и лабораторное обследование до начала терапии и через 2 недели по окончании курса лечения включало оценку клинических данных, исследование количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, определение уровней иммуноглобулинов (IgG, IgA, SIgA) в тощачковой порции желудочного сока, подсчет коэффициента антигенной нагрузки, определяемого соотношением IgG/IgA (в норме не превышает 0,6), и коэффициента сбалансированности факторов местного иммунитета, повышение которого более 2,1 свидетельствует о снижении защитной функции пищеварительного секрета.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением интегрированного пакета прикладных программ «Statistica 6.0» for Windows XP, Excel for Windows XP, «Биостат» в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики. При сравнении полученных данных пользовались *t*-критерием Стьюдента и критерием χ^2 Пирсона с поправкой Йетса (Yates) в случаях с малыми частотами (при анализе таблиц 2x2). Для объективизации результатов положительного влияния терапии ХГД с включением пробиотика «Эвита-РОЗ» был использован один из приемов доказательной медицины, предусматривающий количественную характеристику эффективности лечебных мероприятий на основе сопоставления ключевых показателей (исходов) в основной и контрольной группах после объединения их в таблицу сопряженности. Рассчитывали ключевые показатели: ЧИЛ – частота исходов в группах лечения, $A/(A+B)$; ЧИК – частота исходов в группе контроля, $C/(C+D)$; СОР – снижение относительного риска – относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой, (ЧИЛ-ЧИК)/ЧИК. Показатель приводится вместе с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

САР – снижение абсолютного риска – рассчитывается как арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между опытной (лечебной) и контрольной группами, [ЧИЛ-ЧИК]. ЧБНЛ – число больных, которые нуждаются в лечении определенным методом в течение времени, необходимого для предотвращения неблагоприятного исхода у одного пациента, $1/\text{САР}$ и приводится вместе с 95%-ным ДИ. Низкое значение ЧБНЛ (приближающееся к 1) означает, что благоприятный исход наблюдается почти у каждого больного, получившего лечение. ОШ – отношение шансов $(A/B)/(C/D)$ показывает, во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в исследуемой группе выше или ниже, чем в контроле. Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению риска (оцениваемое лекарственное средство эффективнее принятого стандарта), более 1 – его увеличению (вмешательство менее эффективно). ОШ равно 1 – отсутствие эффекта [Шпигель А.С., 2004]. В таблицах представлены средняя арифметическая (M), стандартная ошибка средней арифметической (m). Указаны значения χ^2 , t и точное значение достигнутого уровня значимости p . Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова. Нулевые гипотезы отвергались при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Жалобы на боли в животе предъявляли 94% наблюдаемых, сниженный аппетит – 60%, тошноту – 38%, эпизодическую рвоту – 25%. При объективном осмотре болезненность при пальпации живота определялась у 95% пациентов. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта имели 91% обследованных, синдром запоров – 70%, синдром нарушенного биоценоза кишечника был выявлен у 62% пациентов. По данным эндоскопического исследования преобладало сочетанное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки (83%). Изменения гастродуоденальной слизистой носили преимущественно (70%) эритематозно-экссудативный характер. По данным гистологического исследования воспалительные изменения в слизистой оболочке фундального отдела желудка были подтверждены у 78%, в антральном отделе – 87%, в двенадцатиперстной кишке – у всех обследованных детей, причем в фундальном отделе у 86% отмечался поверхностный гастрит, в то время как гастрит антрума наряду с поверхностными формами (60%) в 40% случаев носил диффузный характер. Наиболее выраженные изменения отмечались в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, где у 65% больных имел место диффузный дуоденит. Частота выявления геликобактерной инфекции, по данным морфологического исследования слизистой оболочки антрального отдела желудка, составила 56%, при этом преобладала легкая степень обсемененности.

Клиническое улучшение через 2 недели на фоне

проведенного лечения наступило у больных обеих групп, однако в основной группе оно было более выраженным. Полностью купирован болевой синдром к концу 1-й недели пребывания в стационаре у детей основной группы в 36% случаев, тогда как в контрольной – лишь в 8% ($\chi^2_{\text{Yates}}=4,20$, $p=0,0405$). В массе прибыли 76% больных I группы против 36% – во II ($\chi^2=8,12$, $p=0,0044$), причем средняя прибавка массы тела ко дню выписки составила соответственно: $675,0 \pm 90,67$ г и $280,0 \pm 76,91$ г ($t=3,326$, $p=0,002$). У пациентов основной группы, имевших нарушение стула (склонность к запорам), отмечалась его нормализация в 2 раза чаще (48%), чем в контрольной группе (25%). Неблагоприятный исход (риск отсутствия периода полной клинической ремиссии) хронического гастродуоденита (ХГД) по окончании терапии был статистически значимо ниже (ОШ=0,20, ДИ 0,05-0,087, $p=0,0240$) в I группе (12%) по сравнению со II (40%), табл. 1, 2.

Об иммуномодулирующем действии пробиотика свидетельствовало статистически значимое повышение уровней IgA, SIgA, снижение IgG, коэффициентов антигенной нагрузки и сбалансированности факторов местного иммунитета у пациентов основной группы по сравнению с таковыми в группе сравнения (табл. 3).

У больных обеих групп через 2 недели от начала терапии отмечено уменьшение частоты выявления

дисбиотических нарушений (с 52% до 32% и с 72% до 52% по группам соответственно), однако при индивидуальном анализе установлено, что лишь у пациентов I группы статистически значимо уменьшался удельный вес дисбиоза II-III степени (с 69% до 12,5%, $\chi^2_{\text{Yates}}=4,32$, $p=0,0377$), в то время как в контрольной группе тот же показатель имел тенденцию к повышению (с 61% до 85%).

Таблица 1

Количество больных, не достигших фазы полной клинической ремиссии по завершению 2-недельного курса лечения с использованием пробиотика «Эвита-РОЗ» (I) по сравнению с общепринятой терапией (II)

Группы детей	Отсутствие фазы полной клинической ремиссии ХГД через 2 недели от начала терапии		
	есть	нет	всего
Основная группа (I)	3 (A)	22 (B)	25 (A+B)
Группа сравнения (II)	10 (C)	15 (D)	25 (C+D)
Итого	13	37	50

Таблица 2

Ключевые показатели оценки эффективности лечения с включением пробиотика «Эвита-РОЗ» (I) по отношению к группе сравнения (II)

Группы больных	ЧИЛ %	ЧИК %	СОР, % (95% ДИ)	САР, % (95% ДИ)	ЧБНЛ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	χ^2	p
I и II	12	40	70 (4-91)	28 (5-51)	3 (2-20)	0,20 (0,05-0,87)	5,09	0,0240

Таблица 3

Динамика показателей иммуноглобулинов желудочного сока у детей I и II группы на фоне лечения ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа		P
	До лечения n=25 1	После лечения n=25 2	До лечения n=25 3	После лечения n=25 4	
IgA · 10 ⁻² г/л	0,01±0,002	0,02±0,002	0,02±0,005	0,02±0,005	P _{1,2} =0,0009
SIgA · 10 ⁻² г/л	0,15±0,009	0,28±0,023	0,19±0,046	0,24±0,069	P _{1,2} =0,0000
IgG · 10 ⁻² г/л	0,04±0,005	0,03±0,004	0,04±0,008	0,05±0,007	P _{1,2} =0,016
IgG/IgA	4,39±0,805	1,90±0,330	4,28±1,620	5,64±1,830	P _{1,2} =0,006
КСБ	5,30±1,245	2,07±0,260	4,46±1,234	5,69±2,028	P _{1,2} =0,014

* n – число больных, p – достигнутый уровень значимости различий между группами. IgG/IgA – коэффициент антигенной нагрузки (в норме равен 0,6). КСБ – коэффициент сбалансированности факторов местного иммунитета (КСБ=0,1-1,0 – сбалансированность не нарушена, КСБ=1,1-2,0 – пограничное состояние, при неблагоприятных условиях и при наличии провоцирующих факторов возникает заболевание, КСБ=2,1 и > – сбалансированность нарушена, имеет место снижение защитной функции соответствующих пищеварительных секретов).

Таким образом, показана высокая эффективность применения пробиотика на основе пропионово-кислых бактерий в комплексной терапии детей дошкольного возраста с хроническим гастродуоденитом. Об этом свидетельствует ускорение купирования болевого синдрома, нарастание массы тела, повышение уровня местного неспецифического иммунитета, уменьшение выраженности дисбиотических нарушений кишечника. Отмечена хорошая переносимость применяемого продукта, отсутствие аллергических реакций и побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

Использование пробиотика на основе пропионово-кислых бактерий позволило снизить риск неблагоприятного исхода хронического гастродуоденита (отсутствие фазы полной клинической ремиссии) по окончании терапии (ОШ=0,20, ДИ 0,05-0,087), патогенетически обоснованно ввиду его иммуномодулирующего действия и может быть рекомендовано для включения в состав комплексной терапии детей с хроническим гастродуоденитом и дисбиозом кишечника разной степени выраженности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Щербаков П.Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии. // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – Том 11. – С. 107 – 113.
2. Черненко Ю.В., Сердюкова З.В., Вагапова Л.Б. Структура заболеваний органов пищеварения по данным детского районного гастроэнтерологического отделения крупного промышленного центра. // Материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – Москва, 2004. – С. 28-29.
3. Назарова Е.В., Кузьмичев Ю.Г., Авдеева Н.В., Кулакова Е.В. Состояние здоровья дошкольников, страдающих гастроэнтерологическими заболеваниями. // Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей», Москва, 14-16 марта 2005. – М. – 2005. – С. 90-91.
4. Дублина Е.С. Динамика клинической симптоматики хронического гастродуоденита в детском возрасте // Автореф. ...дисс. канд. мед. наук (14.00.09) – Хабаровск, 2002. – 23 с.
5. Сазанова Н.Е. Механизмы формирования и клинические варианты хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей дошкольного возраста. // Автореф. ... дис. докт. мед. наук. (14.00.09) – Н.Новгород. – 2002. – 42 с.
6. Walker W.A. Роль микрофлоры в развитии защитных функций кишечника. // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 85-91.
7. Хавкин А.И. Роль кишечной микрофлоры в формировании пищевой переносимости. // Практика педиатра. – 2005. – Март. – С. 44-47.
8. Белобородова Н.В., Белобородов С.М. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма. // Антибиотики и химиотерапия – 2000. – № 2. – С. 28-36.
9. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишуровская Т.С., Златкина А.Р. Возможности препаратов на основе микробных метаболитов для восстановления кишечной микрофлоры. // Consilium Medicum. – 2005. – № 1. – приложение. – С. 9-13.
10. Dora I. A. Pereira and Glenn R. Gibson Cholesterol Assimilation by Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria Isolated from the Human Gut // Applied and Environmental Microbiology, Vol. 68, No. 9, p. 4689-4693, 2002.
11. Воробьева Л.И. Пропионовокислые бактерии. – изд-во Московского университета. – М., 1995. – 286 с.
12. Воробьева Л.И. Пропионовокислые бактерии в профилактике дисбактериоза // Тезисы докладов научно-практического семинара «Индивидуальные подходы к проблеме дисбактериоза». – Москва, 2003. – С. 7-14.
13. Robinson R., Batt C., Patel P., Encyclopedia of Food Microbiology // Academic Press, London, 1999.

ON THE THERAPY OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN UNDER SCHOOL AGE

N.Ye. Sazanova, Ye.A. Galova

SUMMARY

Issues of chronic chronic gastroduodenitis treatment in children under school age (n=50) are considered in the article. The author showed that using probiotic «Evita-ROZ» in the treatment of chronic gastroduodenitis in children is effective. Children who received probiotic «Evita-ROZ» demonstrated accelerated improvement of clinical manifestations of the disease, increasing body weight and local non-specific immunity, decreased dysbiotic disturbances of the intestine. Probiotic «Evita-Roz» is effective in the treatment of intestinal dysbacteriosis. The drug is well tolerated and has no side effects.

Key words: chronic gastroduodenitis, gastritis, children, probiotic, treatment.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ РУКОПИСЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ В «СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»!

С целью повышения оперативности взаимодействия между редакцией «СМЖ» и авторами с 2003 г. в каждой рукописи должен указываться электронный адрес (e-mail) лица, ответственного за переписку с редакцией «СМЖ».

Обработка рукописей без e-mail задерживает её публикацию в очередных номерах.

Приоритет в публикации рукописей отдается авторам, имеющим текущую годовую подписку на «СМЖ».

Переписка с авторами осуществляется по e-mail: medicina@tomsk.ru