

В практику педиатра

Н.В. Зайцева, А.И. Аминова, А.А. Акатова, Е.Ю. Минченко

Пермский краевой научно-исследовательский клинический институт детской экопатологии

Особенности эрадикационной терапии хронического гастродуоденита, ассоциированного с *H. pylori* у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях

Контактная информация:

Аминова Альфия Иршадовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинической аллергологии и иммунологии, Пермского краевого научно-исследовательского клинического института детской экопатологии

Адрес: 614001, Пермь, ул. Орджоникидзе, д. 82, тел.: 8 (342) 237-25-34, e-mail: faminov@perm.ru

Статья поступила: 15.12.2008 г., принята к печати: 09.03.2009 г.

90

В настоящее время распространение инфицированности человека *H. pylori* приняло характер пандемии, в том числе среди детского населения. Персистенция данной инфекции может привести не только к выраженным воспалительным изменениям слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, но и метастатическим процессам. Не вызывает сомнения необходимость проведения своевременной адекватной эрадикационной терапии. Авторы данного исследования делятся собственным опытом лечения детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori*.

Ключевые слова: *H. pylori*, эрадикация, дети.

Согласно мнению отечественных и зарубежных авторов хеликобактерная инфекция является самой распространенной в мире и достигает масштабов пандемии [1–4]. Фенотипические проявления *H. pylori* инфекции могут варьироваться от бессимптомных форм до выраженных эрозивных и язвенных поражений верхних

отделов желудочно-кишечного тракта [5, 6]. Инфицирование человека происходит в детстве и часто манифестирует симптомами острого гастроэнтерита [7]. Действительно, частота выявляемости *H. pylori* среди детей с синдромом рецидивирующей абдоминальной боли колеблется от 29 до 63,3% [8–10]. В дальнейшем

N.V. Zaytseva, A.I. Aminova, A.A. Akatova, Ye.Yu. Minchenko

Perm' Kray Research Clinical Institute of Children's Ecopathology

Peculiarities of the eradication therapy for chronic gastroduodenitis associated with *H. pylori* in children, residing in ecologically unfavorable environment

Nowadays, *H. pylori* contamination spread among people became a pandemic, including children population. Persistence of the given infection may lead not only to marked inflammatory changes in the mucous coat of stomach and duodenum but also to metastatic processes. It is undoubtedly necessary to duly perform an adequate eradication therapy. The authors of the given study share their experience in treatment of children with chronic *H. pylori* associated gastroduodenitis.

Key words: *H. pylori*, eradication, children.

персистенция *H. pylori* в слизистой оболочке желудка приводит к развитию атрофических, апоптотических и метапластических процессов [11, 12]. Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло *H. pylori* к канцерогенам первой группы, а истоки этого процесса лежат в детском возрасте. Следовательно, очень важно еще на начальных этапах развития патологического процесса своевременно диагностировать *H. pylori* и проводить адекватную антибактериальную терапию [13]. Однако, используемые международные эрадикационные схемы (Маастрихт 3) не адаптированы к детскому возрасту [14–17]. Кроме того, в современных условиях хронического экологического прессинга и эндогенной интоксикации техногенными химическими факторами, использование препаратов, рекомендуемых для 1 и 2 линии эрадикации, может усугубить метаболические нарушения, вызванные неблагоприятным внешнесредовым воздействием, что предъявляет дополнительные требования к выбору лекарственных средств для минимизации побочных реакций и повышения клинической эффективности антибактериальной терапии.

В стационаре ГУЗ «Пермский краевой научно-исследовательский клинический институт детской патологии» проведено обследование 159 детей в возрасте от 7 до 16 лет с хроническим *H. pylori* ассоциированным хроническим гастродуоденитом (ХГД). Все пациенты проживали на территориях крупных населенных пунктов с развитой многопрофильной промышленностью. Изучено влияние качества окружающей среды и обусловленных им уровня и спектра ксенобиотической нагрузки организма на особенности формирования патологического процесса у данной когорты больных, сформулированы принципы выбора препаратов для эрадикационной терапии и проведена клиническая оценка рекомендуемой схемы лечения.

Известно, что многие экотоксиканты, обладая иммунопатологическим действием, угнетают как клеточное, так и гуморальное звено иммунной системы. Согласно собственным исследованиям, отмечается диссоциированное влияние различных концентраций загрязнителей на вероятность изменения специфических и неспецифических антител к *H. pylori*. Экспрессия концентраций метилового спирта, ацетальдегида, формальдегида, пропионового альдегида, толуола и магния в крови увеличивает вероятность повышения шансов наличия специфических антител к *H. pylori* ($p \leq 0,05$), но не повышения уровня общего IgG. Марганец и никель оказывает дозозависимый эффект на вероятность повышения только уровня общего IgG. Влияние магния неспецифично, как в отношении общего IgG, так и IgG к *H. pylori*. Следовательно, при кумуляции ксенобиотиков в биосредах организма, серологическое тестирование на *H. pylori* не может использоваться для диагностики, так как на содержание специфических антител влияет качественный и количественный состав эндогенных загрязнителей. Действительно, совпадение серологического анализа и рекомендованных стандартных методов диагностики у обследованных нами больных отмечалось только в 50% случаев. В связи с этим для формирования групп больных с наличием специфических антител при *H. pylori* позитивном ХГД, согласно стандарту (Маастрихт-3, 2005 г.), использовали, как минимум, два метода подтверждения диагноза — экспресс-хеликпил тест биоптата слизистой


BOSNALIJEK
ЭНТЕРОФУРИЛ

Безопасен для
детей грудного возраста

Эрадикация *Helicobacter Pylori*

Важнейшая составляющая терапии
дисбактериоза кишечника

Не имеет альтернатив в период
установления причин диареи



Золотая Корона Качества
Лондон, 2002



Certified number 178522 Certified number 178522

энтерофурил
нифуросазид

суспензия 90 мл
капсулы 100 мг
капсулы 200 мг

ПН № 01 4624/02-2002 от 15.12.2002
ПН № 01 4624/01 от 11.01.2005

оболочки, уреазный дыхательный тест, или гистоморфологический анализ слизистой оболочки антрального отдела.

У больных *H. pylori* позитивным ХГД зарегистрировано увеличение в крови уровня органических соединений (метилового, этилового спирта, формальдегида, ацетона) и тяжелых металлов (марганца, хрома), а в желудочном соке — ацетальдегида и ацетона. Гистоморфологические изменения в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке в виде выраженной полиморфно-клеточной инфильтрации с преобладанием макрофагов и фибробластов, лимфоидной гиперплазии, склероза и коллагеноза в строме находились в достоверно значимой зависимости от концентрации в крови ацетальдегида, пропионового альдегида, бензола, метилового спирта, хрома и свинца ($p < 0,05$, $OR > 1,4-3,3$). Следовательно, комплексное воздействие этиопатогенетических факторов (бактериальная и контаминантная интоксикация) при *H. pylori* ассоциированном ХГД обуславливает особые подходы к выбору программы эрадикационной терапии.

На наш взгляд, целесообразно использовать препараты с минимальным резорбтивным действием, низкой токсичностью, при оптимально действующей дозировке, с детской лекарственной формой, позволяющей корректно дозировать препарат. Медикаментозными средствами, наиболее отвечающими этим требованиям для эрадикации, является производное 5-нитрофурана — нифуроксазид (Энтерофурил), для элиминации — полиметилсилоксана полдигидрат (Энтеросгель).

Нифуроксазид подавляет размножение большинства представителей патогенной кишечной микрофлоры. Создает высокую концентрацию в желудочно-кишечном тракте и практически не всасывается после перорального приема, т.е. не обладает резорбтивным действием. Бактериологические исследования продемонстрировали высокую чувствительность *H. pylori* к нифуроксазиду. Препарат выпускается не только в виде капсул, но и в виде суспензии, имеет хорошие органолептические свойства, удобен для дозировки даже у детей грудного возраста. Использование нитрофурановых препаратов не противоречит современным международным стандартам (Маастрихт 3, 2005 г.), так как нитрофурановый препарат — фуразолидон, входит в состав 2-й линии эрадикации [18]. Однако, фуразолидон, вследствие своей высокой токсичности и возможного мутагенного эффекта, не нашел широкого применения в педиатрической практике.

Энтеросгель — гидрогель метилкремневой кислоты — является традиционным элиминирующим средством, оказывает энтеросорбирующее, обволакивающее, дезинтоксикационное действие.

С целью оценки эффективности лечения больных с *H. pylori* ассоциированным ХГД препаратами, наиболее оптимально соответствующими патогенетическим особенностям формирования болезни на фоне высокой контаминантной нагрузки, исследуемые пациенты были рандомизированы на 3 группы, в зависимости от выбора препарата и дозировки. Первая группа (15 детей) получала тройную схему эрадикации, включающую Геликол (лансопразол) в дозе 60 мг в сут, Кларомин (кларитромицин) у детей до 12 лет — 500 мг в сут, старше 12 лет — 1000 мг в сут и суспензированную форму нифу-

роксазида в рекомендуемой возрастной дозе 800 мг в сут. Во второй группе (16 больных) доза суспензии нифуроксазида была снижена до 400 мг на 2 приема. В третьей группе (15 человек) нифуроксазид был заменен на метронидазол (в возрастной дозе 500–1000 мг). Всем пациентам эрадикационная программа проводилась на фоне приема полиметилсилоксана полигидрата. Курс лечения составил 7 дней.

Наиболее выраженная статистически достоверная положительная динамика клинических симптомов в виде купирования болевого и гиперацидного синдрома и нормализация стула на 3–5 дни лечения регистрировались только в первой группе больных, использующих в составе эрадикационной терапии дозу нифуроксазида 800 мг в сут. При оценке эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки к 14 дню наблюдения в 100% случаев отмечалась эпителизация язвенных дефектов, эрозивных поражений, уменьшение гиперемии, отека слизистой оболочки, в 69% — исчезли признаки дуоденогастрального рефлюкса. У детей первой группы после эрадикации не определялись биохимические маркеры воспалительных изменений в виде высокого уровня малонового диальдегида (МДА) в натощаковом желудочном соке ($p < 0,05$). У них отмечалось достоверное повышение уровня секреторного IgA в желудочном содержимом ($p < 0,001$), что свидетельствовало о восстановлении защитных функций слизистой оболочки желудка либо о нивелировании ингибирующего влияния *H. pylori* на местную иммунную систему. Отмечалось снижение концентраций в крови таких контаминантов, как марганец, никель, хром, ацетальдегид, ацетон, этиловый спирт ($p < 0,05-0,01$). Данные позитивные сдвиги сопровождалось снижением количества достоверно значимых взаимосвязей между показателями биохимического гомеостаза (АОА, МДА, фагоцитоз, АЛТ, щелочная фосфатаза), параметрами морфогистологических изменений гастродуоденальной слизистой оболочки (выраженность полиморфно-клеточной инфильтрации и субатрофии, степень коллагеноза стромы) и уровнем эндогенной контаминантной нагрузки (марганец, свинец, хром, ацетальдегид, формальдегид). В группах сравнения происходило прогрессирование воспалительного процесса, продолжал повышаться уровень МДА в интрагастральном содержимом, на фоне снижения секреции IgA. Степень влияния контаминантной нагрузки биосред на состояние биохимического, иммунологического, метаболического гомеостаза и выраженность морфогистологических показателей существенно не изменилась.

Эффективность лечения оценивалась по степени достижения эрадикации *H. pylori*, которая верифицировалась по отрицательному дыхательному изотопному уреазному тесту через 4–5 нед после лечения. Процент успешной эрадикации, соответствующий требованиям, предъявляемым к эрадикационным схемам, был достигнут только у детей первой группы и составил 87,5%, в то время как в группах сравнения (2 и 3) аналогичный показатель был 47,1% и 63,3%, соответственно. Побочных эффектов в виде диспепсии и аллергических реакций на фоне проводимой терапии нифуроксазидом не было зарегистрировано. В 3-й группе больных каждый 4-й ребенок на фоне приема препаратов жаловался на тошноту, боли в животе и неустойчивый стул.

Таким образом, у больных, проживающих на территориях экологического неблагополучия с высоким потенциальным риском кумуляции биосред химическими веществами промышленного происхождения, эрадикационную терапию целесообразно проводить лекарственными средствами, обладающими наименьшим резорбтивным и токсическим эффектом. Использование суспензированной формы Энтерофурила в суточной дозе 800 мг в сочетании с препаратами элиминирующего действия оказалось более эффективным и безопасным, чем традиционное применение метронидазола. На основании оценки эффективности лечения, соответствующей международным

стандартам (87% элиминации возбудителя) рекомендуется использовать следующую 7-дневную схему эрадикации: ингибиторы протонной помпы (лансопризол в дозе 30 мг или омепразол 20 мг), кларитромицин (у детей до 12 лет — 250 мг, старше 12 лет — 500 мг) и суспензированная форма Энтерофурила 400 мг. Рекомендован одновременный прием трех препаратов за 30 минут до еды 2 раза в день. На территориях крупных населенных пунктов с развитой многопрофильной промышленностью эрадикационную терапию целесообразно проводить на фоне приема энтеросорбента — полиметилсилоксана полигидрата (за 2 ч до завтрака в течении 7 дней).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Корсунский А.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. — Медпрактика, 2002. — С. 105–124.
2. Drumm B. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori* // J. Pediatr. Gastroenter. Nutr. — 2000. — V. 30. — P. 207–213.
3. Oleastro M. *Helicobacter pylori* virulence Genotypes in Adults and Children with Gastroduodenal Pathology // Gut, abstracts of XIV International Workshop on Gastroduodenal Pathology and *Helicobacter pylori*, Strasbourg 2001; September 5–8: 3(13): A16.
4. Torres J. Validation of the string tests for the recovery of *Helicobacter pylori* from gastric secretion and correlation of its results with urea breath test results, serology, and gastric pH levels // J. Clin. Microbiol. — 2001. — V. 39. — P. 1650–1651.
5. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения. — М., 1998. — 48 с.
6. Щербаков П.Л. Лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* // Мат. Конгресса педиатров России «Здоровый ребенок». — М., 1999. — С. 549.
7. Gold B.D. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment // J. Pediatr. Gastroenter. Nutr. — 2000. — V. 31. — P. 490–497.
8. Корниенко Е.А., Шабалов Н.П., Эрман Л.В. Заболевания органов пищеварения (глава 9) // Детские болезни: учебник. 5-е изд. — СПб: Питер, 2002. — Т. 1. — С. 556–753.
9. Корниенко Е.А. Клиника, диагностика и лечение гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, у детей: Автореф. дис. ... докт. наук. — С-Пб., 1999. — 33 с.
10. Корсунский А.А. Особенности хронических болезней желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori* у детей. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. — Москва, 2000. — С. 109–114.
11. Jevremovic D. Atrophic autoimmune pangastritis: A distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease // Am. J. Surg. Pathol. — 2006. — V. 30, № 11. — P. 1412–1419.
12. Shimamoto C. How closely is *Helicobacter pylori* infection related to gastroduodenal lesions? // Hepatogastroenterology. — 2006. — V. 53, № 71. — P. 804–806.
13. Collins J. Antibiotic therapy for *Helicobacter pylori* // Med. Clin. North Am. — 2006. — V. 90, № 6. — P. 1125–1140.
14. Иваников И.О. Клиническое значение преодоления резистентности *H. pylori* к антибиотикам. Мат. VIII тематической сессии Российской группы по изучению *H. pylori*. — Уфа, 1999. — С. 13–16.
15. Кудрявцева Л.В. Динамика резистентности штаммов *H. pylori* у городского населения России 1996–1998 годах и ее клиническое значение // Мат. VIII тематической сессии Российской группы по изучению *H. pylori*. — Уфа, 1999. — С. 23–26.
16. Рекомендации по лечению инфекции *H. pylori* Российской группы по изучению *H. pylori* (проект) // Педиатрия. — 2002. — № 2 (приложение). — С. 8.
17. Урсова Н.И. Современные технологии в диагностике и эрадикации хеликобактерной инфекции у детей. Учеб. пособ. — М., 2004. — 34 с.
18. Safaralizadeh R. Antimicrobial effectiveness of furazolidone against metronidazole-resistant strains of *Helicobacter pylori* // East Mediterr. Health J. — 2006. — V. 12, № 3–4. — P. 286–293.