

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

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

Eradication therapy for chronic gastroduodenitis associated with *H. pylori* in children living under poor environmental conditions

N.V. Zaitseva, A.I. Aminova, A.A. Akatova, E.Yu. Minchenko

Пермский краевой научно-исследовательский клинический институт детской экопатологии

Проведено клиничко-лабораторное и морфофункциональное обследование 159 детей в возрасте 7–16 лет, проживающих в экологически неблагоприятных условиях и страдающих хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H.pylori*. Обоснована целесообразность усовершенствования эрадикационной терапии препаратами с минимальными токсическими и резорбтивными свойствами. Предложена программа эрадикации, включающая в составе стандартной схемы лечения (ингибиторы протонной помпы и кларитромицин) нифуроксазид (энтерофурил) в суточной дозе 800 мг в 2 приема. На территориях высокого экологического риска эрадикационную терапию необходимо проводить на фоне элиминации контаминант энтеросгелем. Предложенная оптимизированная схема лечения соответствует международным стандартам эрадикации.

Ключевые слова: дети, хронический гастродуоденит, *H.pylori*, эрадикационная терапия, энтерофурил, энтеросгель, экологически неблагоприятные территории.

Clinicolaboratory and morphofunctional studies were made in 159 children aged 7–16 years, who had chronic gastroduodenitis associated with *H.pylori*, who lived under poor environmental conditions. The studies provided evidence for that it was expedient to improve eradication therapy with drugs having the minimum toxic and resorptive properties. An eradication program is proposed, which includes nifuroxaside (enterofuril) given in a daily of 800 mg twice daily as a component of the conventional treatment regimen (proton pump inhibitors and clarithromycin). Eradication therapy should be performed, by eliminating the contaminants with enterosgel in the high environmental risk areas. The proposed optimized treatment regimen is up to the international eradication standards.

Key words: children, chronic gastroduodenitis, *H.pylori*, eradication therapy, enterofuril, enterosgel, poor environmental areas.

Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, геликобактерная инфекция является самой распространенной в мире и достигает масштабов пандемии [1–4]. Фенотипические проявления *Helicobacter pylori* инфекции могут варьировать от бессимптомных форм до выраженных эрозивных и язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта [5, 6]. Инфицирование человека происходит в детстве и обычно манифестирует симптомами острого гастроэнтерита [7]. Частота выявляемости *H.pylori* у детей с синдромом рецидивирующей абдоминальной боли колеблется от 29 до 63,3% [8–10]. В дальнейшем персистенция *H.pylori* в слизистой оболочке желудка приводит к развитию атрофических,

апоптотных и метапластических процессов [11, 12]. Следовательно, очень важно своевременно, еще на начальных этапах развития патологического процесса диагностировать геликобактерную инфекцию 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 интоксикации техногенными химическими факторами использование препаратов, рекомендуемых для 1-й и 2-й линии эрадикации, может усугубить метаболические нарушения, вызванные неблагоприятным внешнесредовым воздействием. Это предъявляет дополнительные требования к выбору лекарственных средств для минимизации побочных реакций и повышения клинической эффективности антибактериальной терапии.

Цель настоящего исследования — на основании оценки особенностей течения *H.pylori* инфекции на территориях экологического неблагополучия оптимизировать схему эрадикационной терапии у детей с хроническим гастродуоденитом.

© Коллектив авторов, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 4:49–53

Адрес для корреспонденции: Зайцева Нина Владимировна — д.м.н., проф., член-корр. РАМН, директор Пермского краевого научно-исследовательского клинического института детской экопатологии
Аминова Альфия Иршадовна — д.м.н., ведущий науч. сотр.
Акатова Алевтина Анатольевна — д.м.н., зав. стационаром
Минченко Елена Юрьевна — врач-гастроэнтеролог поликлиники
614001 Пермь, ул. Орджоникидзе, д. 82

ЭНТЕРОФУРИЛ



Certified number 178522

Certified number 178522

Золотая Корона Качества, Лондон, 2002



П№ 014624/02-2002 от 15.12.2002
П№ 014624/01 от 11.01.2005

Эрадикация *Helicobacter Pylori*

- Важнейшая составляющая терапии дисбактериоза кишечника
- Не имеет альтернатив в период установления причин диареи
- Безопасен для детей грудного возраста

энтерофурил (нифуроксазид): суспензия 90 мл, капсулы 100 мг, капсулы 200 мг

www.bosnalijek-rf.ru

Представительство в РФ:
117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, 16, корп. 2, оф 320
Тел. (495) 771-76-32 ; Факс (495) 124-28-95

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В стационаре Пермского краевого научно-исследовательского клинического института детской патологии проведено углубленное обследование 159 детей в возрасте от 7 до 16 лет с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастродуоденитом. Дети проживали на территориях крупных населенных пунктов с развитой многопрофильной промышленностью. Изучено влияние качества окружающей среды, уровня и спектра ксенобиальной нагрузки организма на особенности формирования патологического процесса у данной когорты больных.

Комплексное обследование детей включало сбор жалоб, анамнеза, общеклинические лабораторные, биохимические, иммунологические методы исследования, фиброгастродуоденоскопию с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка, анализ кислотообразующей функции желудка методом многоканальной интрагастральной рН-метрии, биохимическое исследование желудочного содержимого натошак (С-реактивный белок, малоновый диальдегид, мочевины), исследование секреторного иммуноглобулина А в желудочном соке натошак. Отсутствие *H.pylori*-инфицирования верифицировалось экспресс-хелпил тестом биоптата слизистой оболочки, уреазным дыхательным тестом или гистоморфологическим анализом биоптатов слизистой оболочки антрального отдела. Клинико-лабораторная диагностика (общеклиническая и биохимическая) выполнена с помощью гематологического («PS-5», Венгрия) и автоматического биохимического («Skreen Master», США) анализаторов. Иммунологическая диагностика осуществлена с использованием иммуноферментного «Stat Fax-2600» (США) анализатора.

Кроме того, в биологических средах пациентов (кровь, желудочный сок) определяли содержание 10 контаминантов методами атомно-абсорбционной спектrophотометрии, жидкостной и газовой хроматографии. Исследования крови на содержание металлов (свинца, ванадия, хрома, никеля, марганца, меди, магния) выполнены на атомно-абсорбционном спектрофотометре Perkin Elmer 3110 с использованием в качестве окислителя ацетиленовоздушной смеси с детектированием в режиме пламенной атомизации, согласно методическим указаниям 44.763-99—4.1.799-99 Минздрава России. Определение токсичных органических соединений в крови (бензол, толуол, формальдегид) выполнялось в соответствии с методическими указаниями «Сборник методик по определению химических соединений в биологических средах», утвержденными Минздравом России 06.09.99 г. № 763-99—4.1.779-99.

При статистической обработке данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Для непрерывных нормально распределенных перемен-

ных вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение, стандартную ошибку среднего (m). Оценка значимости различий средних осуществлялась с использованием t -критерия. Для множественных сравнений использовали однофакторный дисперсионный анализ и модифицированный t -критерий. Для определения связи признаков использовали параметрические (коэффициент линейной корреляции Пирсона — r) и непараметрические (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) критерии. Связь при коэффициенте корреляции менее 0,5 расценивали как слабую, 0,5—0,7 — как умеренную, более 0,7 — как сильную. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных *H.pylori*-позитивным хроническим гастродуоденитом зарегистрировано увеличение в крови уровня органических соединений (метилового, этилового спирта, формальдегида, ацетона) и тяжелых металлов (марганца, хрома), а в желудочном соке — ацетальдегида и ацетона (см. таблицу).

Установлены устойчивые статистически значимые корреляционные взаимосвязи между контаминантной нагрузкой биосред и параметрами биохимического, иммунологического, метаболического гомеостаза. Полученные данные свидетельствовали об иммунопатологической сенсibilизации организма детей, нарушении иммуногенеза на стадиях незрелых, недифференцированных клеток, напряжении системы клеточного (интеграция в патологический процесс лимфоцитов, моноцитов, базофилов, эозинофилов) и гуморального иммунитета (IgA-, IgE-, IgM-, циркулирующие иммунные комплексы).

При морфологическом исследовании у пациентов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки была выявлена выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация с преобладанием макрофагов и фибробластов, лимфоидная гиперплазия, склероз и коллагеноз в строме. Гистоморфологические изменения находились в достоверно значимой зависимости от концентрации в крови ацетальдегида, пропионового альдегида, бензола, метилового спирта, хрома и свинца ($p < 0,05$, $OR > 1,4—3,3$).

Установленное нами комплексное воздействие этиологических и патогенетических факторов (бактериальная и контаминантная интоксикация) при *H.pylori*-ассоциированном хроническом гастродуодените у обследованных детей 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. Медика-

Таблица. Содержание металлов и органических соединений (в мг/дм³) в биосредах организма у детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H.pylori*

Химический элемент	Биосреда	Больные дети	Здоровые дети
Марганец	Кровь	0,034±0,002**	0,019±0,002
	Ж. сок	0,025±0,003*	0,052±0,002
Хром	Кровь	0,020±0,001*	0,016±0,001
	Ж. сок	0,038±0,0004	0,056±0,031
Формальдегид	Кровь	0,067±0,005 [#]	0,005±0,001
	Ж. сок	0,069±0,015	0,043±0,015
Ацетальдегид	Кровь	0,061±0,007	0,078±0,009
	Ж. сок	0,056±0,006**	0,022±0,005
Ацетон	Кровь	0,067±0,005*	0,037±0,007
	Ж. сок	0,069±0,015**	0,029±0,008
Метиловый спирт	Кровь	1,890±0,390*	1,090±0,120
	Ж. сок	1,368±0,197*	0,825±0,118
Этиловый спирт	Кровь	4,980±0,650*	2,020±0,480
	Ж. сок	0,680±0,408*	1,229±1,007

Примечание. Достоверность различий по сравнению со здоровыми детьми: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; [#] — $p < 0,001$.

ментозным средством, наиболее отвечающим этим требованиям для эрадикации *H.pylori*, является производное 5-нитрофурана — энтерофурил, для элиминации — энтеросгель.

Энтерофурил подавляет размножение большинства представителей патогенной кишечной микрофлоры, практически не дает системных побочных эффектов, поскольку после перорального приема не всасывается в желудочно-кишечном тракте, т.е. не оказывает резорбтивное действие. Энтерофурил выпускается в виде суспензии, имеет хорошие органолептические свойства, удобен для дозирования даже у детей грудного возраста. Энтеросгель — гидрогель метилкремниевой кислоты является традиционным элиминирующим средством, оказывает энтеросорбирующее, обволакивающее, дезинтоксикационное действие.

С целью оценки эффективности лечения больных *H.pylori*-ассоциированным хроническим гастродуоденитом препаратами, наиболее оптимально соответствующими патогенетическим особенностям формирования заболевания на фоне высокой контаминантной нагрузки, обследуемые пациенты были рандомизированы на три группы, в зависимости от выбора препарата и дозирования. Дети 1-й группы ($n=15$) получали тройную схему эрадикации, включающую геликол (лансопразол) в дозе 60 мг в сутки, кларомин (кларитромицин) в дозе 500 мг (детям до 12 лет) или 1000 мг (детям старше 12 лет) в сутки и суспендированную форму энтерофурила в рекомендуемой возрастной дозе 800 мг в сутки. Детям 2-й группы ($n=16$) доза суспензии энтерофурила была снижена до 400 мг на 2 приема. В 3-й группе ($n=15$) энтерофу-

рил был заменен на метронидазол (в возрастной дозе 500—1000 мг/сут). Всем пациентам эрадикационная программа проводилась на фоне приема энтеросгеля. Курс лечения 7 дней.

Наиболее выраженная статистически достоверная положительная динамика клинических симптомов (купирование болевого и гиперацидного синдрома) и нормализация стула на 3—5-й день лечения регистрировались только в 1-й группе больных, использующих в составе эрадикационной терапии дозу энтерофурила 800 мг в сутки. При оценке эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки к 14-му дню наблюдения у всех 15 детей отмечалась эпителизация язвенных дефектов, эрозивных поражений, уменьшение гиперемии, отека слизистой оболочки, у 10 пациентов исчезли признаки дуоденогастрального рефлюкса. У детей этой группы после эрадикации не определялись биохимические маркеры воспалительных изменений в виде высокого уровня малонового диальдегида в желудочном соке натошак ($p < 0,05$). 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. Кроме того, отмечалось снижение концентрации в крови таких контаминантов, как марганец, никель, хром, ацетальдегид, ацетон, этиловый спирт ($p < 0,05—0,01$). Данные позитивные сдвиги сопровождались снижением количества достоверно значимых взаимосвязей между показателями биохими-

мического гомеостаза (антиокислительная активность, малоновый диальдегид, фагоцитоз, аланинаминная трансаминаза, щелочная фосфатаза), параметрами морфогистологических изменений гастродуоденальной слизистой оболочки (выраженность полиморфно-клеточной инфильтрации и субатрофии, степень коллагеноза стромы) и уровнем эндогенной контаминантной нагрузки (содержание марганца, свинца, хрома, ацетальдегида, формальдегида в крови).

У детей групп сравнения (2-я и 3-я группы) происходило прогрессирование воспалительного процесса, продолжал повышаться уровень малонового диальдегида 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 изменились.

Эффективность лечения больных 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 1-й группы и со-

ставил 87,5, в то время как в группах сравнения (2-я и 3-я группы) аналогичный показатель был 47,1 и 63,3%.

Побочных эффектов в виде диспепсии и аллергических реакций на фоне терапии энтерофурилом не зарегистрировано. В то время как в 3-й группе 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, эрадикационную терапию целесообразно проводить лекарственными средствами, дающими наименьший резорбтивный и токсический эффект. Использование суспендированной формы энтерофурила в суточной дозе 800 мг в сочетании с препаратами элиминирующего действия оказалось более эффективным и безопасным, чем традиционное применение метронидазола. На основании результатов проведенной исследовательской работы, соответствующей международным стандартам (87% элиминации возбудителя), рекомендуется использовать следующую 7-дневную схему эрадикации: ингибиторы протонной помпы (лансопризол в дозе 30 мг или омепризол 20 мг), кларитромицин (у детей до 12 лет — 250 мг, старше 12 лет — 500 мг) и суспендированная форма энтерофурила 400 мг 2 раза в день.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корсунский А.А., Щербаков П.Л., Исаков В.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. Мед-практика, 2002. С. 105–124.
2. Drumm B., Koletzko S., Oderda G. Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement // J. Pediatr. Gastroenter. Nutr. 2000. Vol. 30. P. 207–213.
3. Oleastro M., Matos R., Gerhard M. et al. Helicobacter pylori virulence Genotypes in Adults and Children with Gastrointestinal Pathology // Gut. 2001. Vol. 3, № 13. P. A16.
4. Torres J., Camorlinga M., Perez-Perez G. et al. 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. Vol. 39. P. 1650–1651.
5. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения. М., 1998. С. 48.
6. Щербаков П.Л., Филин В.А., Кудрявцева Л.В. и др. Лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* / Материалы Конгресса педиатров России «Здоровый ребенок». М., 1999. С. 549.
7. Gold B.D., Colletti R.B., Abbott M. et al. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment // J. Pediatr. Gastroenter. Nutr. 2000. Vol. 31. P. 490–497.
8. Корниенко Е.А. Шабалов Н.П., Эрман Л.В. Заболевания органов пищеварения / В кн.: Детские болезни / под ред. Н.П. Шабалова: учебник, 5-е изд. Т.1. СПб., 2002. С. 556–753.
9. Корниенко Е.А. Клиника, диагностика и лечение гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, у детей // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 1999. С. 33.
10. Корсунский А.А. Особенности хронических болезней желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori* у детей // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2000. С. 33.
11. Jevremovic D., Torbenson M., Murray J.A. et al. Atrophic autoimmune gastritis: A distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease // Am. J. Surg. Pathol. 2006. Vol. 30. P. 1412–1419.
12. Shimamoto C., Hirata I., Tokioka S. et al. How closely is Helicobacter pylori infection related to gastroduodenal lesions? // Hepatogastroenterology. 2006. Vol. 53. P. 804–806.
13. Collins J., Ali-Ibrahim A., Smoot D.T. Antibiotic therapy for *Helicobacter pylori* // Med. Clin. North. Am. 2006. Vol. 90. P. 1125–1140.
14. Иваников И.О. Клиническое значение преодоления резистентности *H. pylori* к антибиотикам / Материалы 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 в 1996–98 годах и ее клиническое значение / Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению *H. pylori*. Уфа, 1999. С. 23–26.
16. Российская группа по изучению *H. pylori*. Рекомендации по лечению инфекции *H. pylori* (проект) // Педиатрия. 2002. № 2 (приложение). С. 8.
17. Урсова Н.И., Щербаков П.Л., Кудрявцева Л.В. Современные технологии в диагностике и эрадикации хеликобактерной инфекции у детей / Учебное пособие. М., 2004. С. 34.
18. Зайцева Н.В., Аминова А.И., Акатова А.А., Минченко Е.Ю. Особенности клиники, диагностики и лечения хронического гастродуоденита, ассоциированного с *H. pylori*, у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях / Пособие для врачей: Учебное пособие. М.: ФГУН ФНЦГ им.Ф.Ф.Эрисмана Роспотребнадзора, 2008. С. 39.

Поступила 21.04.09