

-
4. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. // Рос. гастроэнтерол. журн. – 1999. – № 4. – С. 38-42.
 5. Кудрявцева Л.В., Щербаков П.Л., Иванников И.О. и др. *Helicobacter pylori* – инфекция: современные аспекты диагностики и терапии / Пособие для врачей. – М., 2005.
 6. Никифоров П.А. Возможности гастроинтестинальной эндоскопии на амбулаторном этапе / Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992.
 7. Циммерман Я.С. Диагностика и комплексное лечение основных гастроэнтерологических заболеваний. – Пермь, 2003. – 288 с.
 8. Щербаков П.Л. // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии, под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т.Л. Лапина. – М., 1999. – С. 14-20.
 9. Banatwala N., Mayo K., Megraud F. et al. // *J. Infect. Dis.* – 1993. – No. 168. – P. 219-221.
 10. Correa P. // *J. Physiol. Pharmacol.* – 1997. – V. 48 (Suppl. 4). – P. 19-24.
 11. Ernst P.B., Gold B.D. // *Ann. Rev. Microbiol.* – 2000. – V. 54. – P. 615 – 640.
 12. O' Connor H.J. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1994. – V. 29 (Suppl. 201). – P. 11 – 15.
 13. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – V. 345, No. 11. – P. 784-789.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТРОЙНОЙ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА У ДЕТЕЙ ПРЕПАРАТАМИ ХЕЛОЛ, ДЕ-НОЛ И ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ

А.С. Потапов, Н.Л. Пахомовская, Е.С. Дублина, П.Л. Щербаков
Научный центр здоровья детей РАМН

Кислотозависимые заболевания – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), гастрит, дуоденит, язвенная болезнь – довольно часто встречаются у детей. Их количество с каждым годом неуклонно растет, что обусловлено многими факторами – алиментарным, аллергическим, иммунным, нервно-психическим. Все эти причины являются скорее фоновыми, чем истинными пусковыми факторами заболевания [1, 2]. Согласно мнению большинства ученых-гастроэнтерологов, ведущую роль в развитии заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей играет хеликобактерная инфекция.

Распространенность *H. pylori* высока и в различных регионах и этнических группах существенно различается, что обусловлено рядом факторов: экономическим уровнем, доступностью высококачественного лечения, жилищными условиями, особенностями питания, гигиеническими навыками. В странах Восточной Европы *H. pylori* встречается у 40-70% населения, при этом инфицирование *H. pylori* обычно происходит в детском возрасте, а при отсутствии лечения бактерия персистирует в организме неопределенно долго. В большинстве случаев дети инфицируются от родителей. Нередко они являются бессимптомными носителями и, возможно, служат «семейным резервуаром» *H. pylori*. Мнения, что инфицирование происходит именно в детском возрасте, придерживается

большинство ученых, занимающихся данной проблемой [4]. В дальнейшем хеликобактерный гастрит развивается более чем у половины людей, инфицированных в возрасте до 20 лет. Антрум-гастрит, который возникает после инфицирования *H. pylori*, сопровождается повышенной кислотопродукцией, приводящей к возникновению эрозивного антрального гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. При прогрессировании хронического хеликобактерного гастрита и распространении воспаления на тело желудка со временем наступает атрофия слизистой оболочки и снижение кислотопродукции, что приводит к метаплазии и дисплазии, то есть состояниям, которые являются предраковыми [3, 4, 7].

В рекомендациях Маастрихтского соглашения II (2000) определены показания для Нр-эрадикации – обязательные (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и вне её, MALT-омы желудка, атрофический гастрит) и относительные (функциональная диспепсия, ГЭРБ). В настоящее время остается не до конца изученным влияние *H. pylori* на моторику верхних отделов пищеварительного тракта и патогенез ГЭРБ. Установлено, что эрадикацию *H. pylori* следует проводить у больных ГЭРБ, нуждающихся в длительной антисекреторной терапии, что связано с переходом бактерий *H. pylori* в цистные формы при повышении pH и защелачивании желудочного содержимого [6, 8].

Приведенные данные указывают на целесообразность эрадикации *H. pylori* в детской практике. Однако существующие схемы эрадикационной терапии отличаются довольно высокой агрессивностью, поскольку включают применение не менее двух антибактериальных препаратов. Подобное вмешательство небезразлично для детского организма и нередко сопровождается развитием побочных эффектов. Кроме того, применение стандартных схем часто оказывается недостаточно эффективным в связи с широко распространенной и постоянно растущей резистентностью штаммов *H. pylori* к применяемым антибактериальным препаратам, в первую очередь, к метронидазолу и кларитромицину [5].

В связи с этим была разработана тройная схема эрадикационной терапии, включающая ингибитор протонной помпы «желол», антибактериальный препарат в растворимой форме «флемоксин сольют», препарат висмута «де-нол». Ингибиторы протонной помпы оказывают умеренно выраженное бактериостатическое действие на *H. pylori*, влияя на систему АТФ-азы бактерии и подавляя её рост, но не приводят к эрадикации, повышая pH желудочного содержимого. Блокаторы протонного насоса создают благоприятные условия для эффективности антибактериальных препаратов. Флемоксин сольют нарушает синтез гликопротеидов в бактериальной стенке и оказывает бактерицидный эффект в отношении *H. pylori*. Препараты висмута оказывают местное бактерицидное действие, нарушая целостность стенки микробных клеток, препятствуя адгезии *H. pylori* на эпителиальных клет-

ках, ингибируют его уреазу, фосфолипазу и протеолитическую активность [3]. Сочетание обволакивающих, цитопротективных и антибактериальных свойств препарата де-нол позволило отказаться от применения второго антибактериального средства в схеме эрадикационной терапии.

Цель исследования – изучить эффективность тройной эрадикационной терапии хеликобактериоза хелолом, де-нолом и флемоксином солютаб у детей, а также оценить изменения показателей суточной рН-метрии на фоне антисекреторной терапии.

Обследовано 28 детей (12 мальчиков и 16 девочек) в возрасте от 8 до 16 лет (средний возраст $13,3 \pm 1,45$ лет). При предварительном обследовании у всех детей были выявлены заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированные с Нр-инфекцией. По данным ЭГДС, у двух детей была язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, во всех наблюдениях определены эндоскопические признаки обострения хронического гастродуоденита, в том числе с эрозивными изменениями слизистой оболочки (у 16 детей). Терминальный эзофагит отмечался у 20 детей, у 8 из них выявлены признаки эрозивного эзофагита. По данным суточной рН-метрии, у 10 детей была диагностирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Заболевания верхних отделов пищеварительного тракта часто сочетались друг с другом, и в среднем каждый ребенок имел около 1,8 диагнозов. Длительность болезни у всех пациентов превышала 1 год.

Критерии включения в исследование и назначения тройной схемы эрадикационной терапии были следующими: наличие инфекции *H. pylori*, подтвержденное не менее чем двумя тестами; клинически выраженное обострение заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта; наличие выраженных изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, по данным ЭГДС (эрозии, язвы); отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, требующих применения гормональной и цитостатической терапии. Всем детям, участвующим в исследовании, в течение 2 недель до его начала не проводилось лечение ингибиторами протонной помпы, в течение 1 месяца – антибактериальными препаратами. Никому из детей не проводилась предшествующая терапия хеликобактериоза с применением препаратов, входящих в исследуемую схему.

Для диагностики Нр-инфекции использовали уреазный тест с биоптатом слизистой оболочки антрального отдела желудка, дыхательный хелик-тест, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) копрофильтрата. Кроме того, при ЭГДС оценивали наличие косвенных признаков Нр-инфекции: множественные плоские выпуклости в антральном отделе желудка (у 90% детей), мутная слизь в просвете желудка (у 69%), отек слизистой оболочки желудка (у 72% детей). В исследовании участвовали дети, имеющие положительные результаты не менее чем двух лабораторных тестов на инфекцию *H. pylori*. Проводилась 24-часовая рН-метрия до начала лечения, на 7-й

на 50-й день терапии с помощью прибора «Гастроскан-24». Датчики рН-метрического зонда локализовались в кардиальном отделе пищевода, в кардиальном отделе и теле желудка. Оценку эффективности терапии выполняли путем динамического наблюдения с ежедневной регистрацией субъективных и объективных клинических симптомов. Контроль эффективности эрадикации проводили на 50-й день исследования при помощи уреазного теста, дыхательного хелик-теста и ПЦР копрофильтрата (табл. 1).

Таблица 1

Схема исследования

Обследование	До лечения	Дни терапии							
		1	2	3	4	5	6	7	50
Клинический осмотр	+	+	+	+	+	+	+	+	+
рН-метрия	+							+	+
ЭГДС	+								+
Уреазный тест	+								+
Хелик-тест	+								+
ПЦР кала	+								+

Все больные в течение 7 дней получали антихеликобактерную терапию по следующей схеме: хелол 20 мг 2 раза в сутки, де-нол 8 мг/кг/сут (не более 480 мг/сут), флемоксин солютаб 750 мг (дети до 12 лет) или 1000 мг (дети старше 12 лет) 2 раза в сутки.

Перед началом лечения все больные предъявляли жалобы на боли в животе, преимущественно натощак, ночные боли отмечали 5 детей (17,8%), у 16 детей (57,1%) были жалобы на тошноту, у 9 (32,1%) – на отрыжку, изжога была у 18 детей (64,2%).

При оценке клинической динамики на фоне проведения эрадикационной терапии отмечено уменьшение жалоб на боли в животе с 1-го дня лечения, дневные боли сохранялись у 9 детей (32,1%), жалобы на ночные боли не отмечались. Полное купирование боли в животе отмечалось к 7-му дню. Частота диспепсических жалоб также стремительно снижалась. На 2-3-й день лечения жалобы на отрыжку и тошноту сохранялись у 3 детей (10,7%), изжогу отмечали 2 ребенка (7,14%). К 7-му дню лечения отмечалось полное купирование диспепсических явлений. К 50-му дню боли в животе возобновились у 4 детей (14,2%), однако интенсивность и частота их была значительно ниже исходной, боли носили исключительно дневной характер. Диспепсические жалобы – тошнота, отрыжка и изжога – к 50-му дню лечения (рис. 1) отмечались лишь у 2 детей (7,14%).

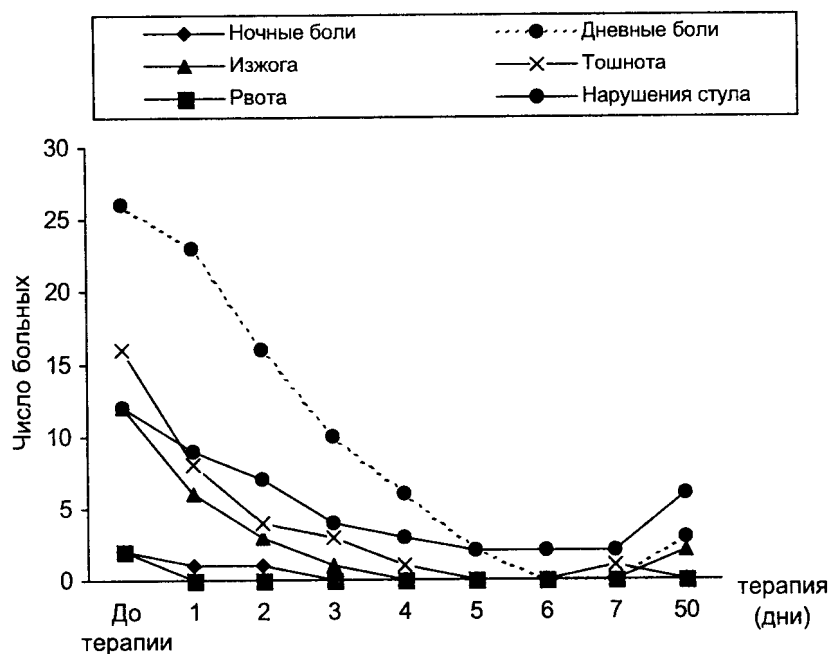


Рис. 1. Динамика клинической симптоматики на фоне применения схемы хелол + де-нол + флемоксин сольтаб.

При оценке эндоскопических изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта до и после эрадикационной терапии (50-й день) отмечена существенная положительная динамика. При проведении ЭГДС на 50-й день лечения выявлена полная эпителизация дуоденальных язв и эрозий в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке, уменьшение гиперемии и отечности слизистой оболочки, косвенных признаков гиперсекреции желудка в виде обилия мутного секрета в его полости. Гиперемия слизистой оболочки пищевода сохранялась у 3 детей (10,7%), гиперемия слизистой желудка – у 7 детей (25%), двенадцатиперстной кишки – у 3 (10,7%), отечность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки – у 3 детей (10,7%). Признаки гиперсекреции в желудке и двенадцатиперстной кишке (табл. 2) выявлялись у 5 детей (17,8%).

При оценке показателей суточной рН-метрии у всех детей исходно выявлялись гиперацидные состояния со снижением базальной кислотности в теле желудка ниже 1,5 и уменьшением «буферной способности пищи». При проведении суточной рН-метрии на 7-й день исследования на фоне лечения достоверно ($p < 0,05$) увеличились показатели рН минимальной и среднесуточной кислотности в теле желудка. В 4 с лишним раза сократилась средняя длительность гиперацидности в течение суток (% времени мониторинга с $pH < 1,6$). Процент времени с $pH > 4,0$ возрос в 3,5 раза и достиг 75,31% (или 18 ч), что, по данным литературы, является достаточным для эпителизации большинства (90%) деструктивных поражений слизистой оболочки (табл. 3).

Таблица 2

**Динамика эндоскопических изменений
на фоне терапии (n=28)**

Признак	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Грыжа пищеводного отдела диафрагмы	1	3,5	1	3,5
Гиперсекреция	22	78,5	5	17,8
Гиперемия:				
пищевода	18	64,2	3	10,7
желудка	24	85,7	7	25
двенадцатиперстной кишки	18	64,2	3	10,7
Отечность:				
пищевода	3	10,7	0	0
желудка	24	85,7	3	10,7
двенадцатиперстной кишки	22	78,5	3	10,7
Эрозии:				
пищевода	9	32,1	0	0
желудка	16	57,1	0	0
двенадцатиперстной кишки	11	39,2	0	0
Язвы двенадцатиперстной кишки	3	10,7	0	0

Таблица 3

**Динамика показателей суточной рН-метрии
тела желудка на фоне лечения (n=28)**

Показатель	До лечения	На фоне лечения
рН мин, ед. ВЕ	0,58±0,24	0,88±0,15
рН среднесуточн., ед. ВЕ	3,25±0,89	4,9±0,61
% рН<1,6	44,14±21,2	9,5±6,4
% рН>4,0	20,63±7,8	71,3±9,2

При оценке средних показателей суточной рН-метрии пищевода у детей с ГЭРБ на 7-й день лечения отмечалось уменьшение показателей ацидификации пищевода. Выявлено достоверное ($p<0,01$) уменьшение % времени с $pH<4$ до 1,6% и числа ГЭР длительностью более 5 мин – до 0,6. Число кислых ГЭР в пищеводе на фоне терапии уменьшилось более чем в 4 раза, достоверно ($p<0,05$) снизилась продолжительность максимального ГЭР – до 5,1 мин. Индекс Де Меестера как суммарный показатель кислотного воздействия на пищевод на фоне лечения составил 5,83 (табл. 4).

Таблица 4

**Динамика средних показателей суточной рН-метрии
пищевода у детей с ГЭРБ на фоне лечения (n=10)**

Сроки исследования	рН<4, (%)	Число ГЭР	Число ГЭР>5, (мин)	ГЭР _{max} (мин)	De Meester
До лечения	22,4±4,56	70,6±5,19	10±3,04	13±2,51	62,12±7,91
На 7-й день лечения	1,6±1,3	13,8±3,83	0,6±1,12	5,1±2,55	5,83±2,43
p	<0,01	<0,001	<0,01	<0,05	<0,05

Таким образом, оценка средних показателей 24-часовой рН-метрии позволила установить, что комплекс указанных препаратов обладает выраженным и длительным антисекреторным действием.

Исследования, проведенные на 50-й день – уреазный тест с микроскопией биоптата слизистой оболочки антрального отдела желудка и ПЦР кала, – показали, что успешная эрадикация была достигнута у 25 детей (89,3%), у 3 детей (10,7%) результаты обследования на наличие *H. pylori* были положительными. По данным дыхательного хелик-теста, эрадикация *H. pylori* достигнута у 23 детей (82,2%), у 5 детей (17,8%) результаты хелик-теста оставались положительными (табл. 5).

Таблица 5

**Динамика инфицированности *H. pylori*
на фоне эрадикационной терапии по схеме
хелол + де-нол + флемоксин солютаб**

Тест на <i>H. pylori</i>	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Уреазный	28	100	3	10,7
Хелик-тест	26	92,8	5	17,8
ПЦР кала	28	100	3	10,7

При применении схемы лечения хелол + де-нол + флемоксин солютаб побочных эффектов у 28 обследованных детей не выявлено.

Таким образом, тройная схема терапии хеликобактериоза у детей – хелол, де-нол, флемоксин солютаб – является эффективной. При ее применении быстро купируются основные клинические проявления заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, наблюдается выраженная положительная динамика эндоскопических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Лечение по этой схеме нетоксично, хорошо переносится детьми, не сопровождается клинически значимыми побочными явлениями. Применение этой схемы экономически выгодно, стоимость лечения – около 700-800 руб., что существенно дешевле большинства эрадикационных схем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. // Педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 12-18.
2. Баранов А.А. // Детская гастроэнтерология. – М., 2002. – С. 209-232.
3. Корсунский А.А., Щербаков П.Л., Исаков В.А. // Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. – М., 2002. – С. 9-17.
4. Исаков В.А., Домарадский И.В. // Хеликобактериоз. – М., 2003. – С. 79-97.
5. Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. // Болезни органов пищеварения. – 2001. – № 1.
6. Sharma P., Vakil N. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – V. 17. – P. 297-305.
7. Martinek J., Kuzela L., Spicak J., Vavrecka A. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – V. 14. – P. 979-990.
8. Xia H., Yang Y., Wong B. // Chin. J. Digest. Dis. – 2004. – V. 5. – P. 1-6.

МЕЛАКСЕН (МЕЛАТОНИН) В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

*С.И. Рапопорт, **Н.К. Малиновская**, Л.А. Вознесенская, М.И. Расулов,
Н.И. Жернакова, С.Н. Рыбникова*

ММА им. И.М. Сеченова

*Белгородский государственный университет,
Областная клиническая больница г. Белгорода*

Проблема язвенной болезни двенадцатиперстной кишки является одной из наиболее актуальных в гастроэнтерологии. Несмотря на современные достижения терапии, это заболевание не поддаётся окончательному излечению [2, 4].

Язвенный процесс в двенадцатиперстной кишке является конечным этапом сложного многопланового заболевания, в патогенез которого вовлечены центральная и вегетативная нервная система, биогенные амины и пептидные гормоны пищеварительного тракта, и микробная экспансия *H. pylori* [2, 4, 5]. Открытие APUD-системы во многом помогло пониманию механизмов действия органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В современной литературе целый ряд работ посвящен изучению функционального состояния и количественному определению эндокринных клеток слизистой оболочки гастродуоденальной области при заболеваниях ЖКТ [1, 3]. Однако объёмное содержание и соотношение гормонов, находящихся в секреторных гранулах эндокринных клеток ЖКТ, практически не изучено. Всестороннее и глубокое исследование закономерностей изменения функциональной морфологии эндокринных клеток диффузной эндокринной системы и содержащихся в них гормонов, являющихся одними из основных регуляторов функций пищеварительного тракта, может оказать помощь в раскрытии механизмов язвообразования и определении возможности активного воздействия на этот процесс.

Среди гормонов, синтезируемых клетками APUD-системы, особое место занимает мелатонин, обладающий целым спектром жизненно важных эффектов. Предыдущими исследованиями определены нарушения уровня и ритмики (суточной и сезонной) продукции мелатонина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Показано, что степень нарушений продукции мелатонина прямо коррелирует с тяжестью клинического