

ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *HELICOBACTER PYLORI* У ДЕТЕЙ

Л.Л. ЧЕН, Р.Б. ТЕМИРХАНОВА

Городская детская больница №2, г. Астана

По нашим данным из 8114 детей, обратившихся к гастроэнтерологу в 2010 году, 1876 детей страдают хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, что составило более 23% от всех принятых детей (исследования проводились на базе ГДБ №2 г. Астана в поликлиническом отделении).

По данным ВОЗ, более 80% в этиологии данных заболеваний принадлежит *H. pylori*. Педиатрические аспекты инфекции *H. pylori* впервые обсуждались в 1997 году в г. Эшторил (Португалия) по инициативе Европейской Группы по изучению *H. pylori*, затем обсуждение было продолжено на состоявшихся в Будапеште второй (1998 г.) и в Хельсинки третьей (1999 г.) встречах педиатров-экспертов [1, 2].

Педиатрические аспекты инфекции *H. pylori* обсуждались и при принятии Консенсуса Маастрихт-3, в частности, были подчеркнуты следующие положения:

1. У детей нельзя ограничиваться только язвенной болезнью как показанием к эрадикации.

2. При несвоевременном лечении *H. pylori* у детей высок риск развития атрофии слизистой оболочки желудка, что повышает потенциальный риск развития рака.

3. Железодефицитная анемия у детей, не связанная с язвой, после полного обследования может быть показанием к эрадикации *H. pylori*.

Требования к эрадикационной терапии НР-инфекции согласно Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Российской группы по изучению *H. pylori* [3]:

1. Достигать в контролируемых исследованиях уничтожения *H. pylori*, как минимум, в 80% случаев при продолжительности курса не более 7-14 дней;

2. Вызывать не более 5% побочных эффектов, требующих вынужденной отмены терапии врачом или прекращения пациентом приема лекарств по схеме, рекомендованной врачом.

1. Амоксициллин (Флемоксин Соллютаб) – один из наиболее эффективных антибиотиков, применяемых при лечении НР-ассоциированных заболеваний. Препарат относится к группе бета-лактамов антибиотиков, подгруппе аминопенициллинов. При низких значениях pH амоксициллин сохраняет высокую активность. Максимальную активность проявляет при нейтральных значениях pH [3]. Является амфотерным соединением и при pH 3-6 проникает в ткани несколько хуже, тогда как в слизь, которая на 90% состоит из воды, – способен проникать в большей степени [4], что позволяет добиться высокой его концентрации в слизистой желудка (вплоть до собственной пластинки слизистой оболочки) и в желудочном содержимом. При проведении антихеликобактерной терапии детям рекомендуется суточная доза 50 мг/кг в 2 приема до или после еды. При приеме амоксициллина до еды его местное антибактериальное действие усиливается.

2. Эффективность другой группы антибиотиков – макролидов, в отношении НР была доказана во многих исследованиях [6]. Полусинтетические макролиды (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин) характеризуются высокой кислотоустойчивостью, однако при приеме внутрь частично разрушаются под действием желудочного сока. Главным достоинством препаратов данной группы является их способность создавать очень высокие и стабильные концентрации в тканях, превы-

шающие содержание препаратов в сыворотке крови. Важной особенностью кларитромицина является его конкурентное взаимодействие с ингибиторами протонной помпы, что увеличивает концентрацию в крови обоих препаратов. Наиболее активным в отношении *H. pylori* является кларитромицин. В отличие от других макролидов, которые в кислой среде подвергаются усиленному гидролизу, кларитромицин устойчив в кислоте желудочного сока.

3. Антибактериальная активность антибиотиков может быть усилена за счет одновременного назначения антисекреторных средств. Повышение интрагастральной pH с 3,5 до 5,5 усиливает активность ампициллина и макролидов более чем в 10 раз [8]. Этот факт объясняет высокую эффективность схем антихеликобактерной терапии при включении мощных ингибиторов желудочной секреции. ИПП стимулируют защитные механизмы макроорганизма в отношении бактерии. Антитела к *H. pylori*, секретируемые на поверхности слизистой оболочки желудка, быстро деградируют под влиянием протеолитических ферментов желудочного сока. Сдвиг pH в щелочную сторону при использовании блокаторов H⁺K⁺-АТФазы заметно снижает протеолитическую активность содержимого желудка и удлиняет период полужизни антител и их концентрацию [13]. Функциональная активность нейтрофилов также зависит от pH и возрастает при его сдвиге в щелочную сторону. Ингибиторы протонного насоса обладают синергизмом с антибактериальными препаратами. Активность многих антибиотиков повышается при сдвиге значений pH из кислой в щелочную сторону. Кроме того, уменьшение объема секрета повышает концентрацию антибактериальных препаратов в желудочном соке [14].

Сочетание ИПП и кларитромицина увеличивает время полужизни обоих компонентов, а также концентрацию макролида в слизистой оболочке антрального отдела и желудочной слизи. Основной целью применения ИПП является активизация процессов перехода кокковых форм НР из фазы покоя в фазу активной жизнедеятельности и клеточного деления, которая происходит при устойчивом повышении интрагастрального pH от 5,0 до 7,0 ед. на срок не менее 18 часов в сутки [28]. Длительное повышение pH среды выше 5,0 ед. достаточно для синергического действия ИПП и двух антибиотиков в уничтожении НР. Таким образом, ИПП обладают косвенным антихеликобактерным действием [20].

4. Эзомепразол является S-изомером омепразола, снижает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования протонного насоса в париетальных клетках. Эзомепразол ингибирует как базальную, так и стимулированную желудочную секрецию. Лечение эзомепразолом в дозе 20 мг 2 раза в сутки в комбинации с соответствующими антибиотиками в течение 7 дней приводит к успешной эрадикации *H. pylori* приблизительно у 90% пациентов.

5. Одним из основных препаратов, входящих в схемы антихеликобактерной терапии, является висмута трикалия дицитрат (ВТД, Де-Нол). При pH менее 5 ВТД образует преципитаты в виде двух солей висмута – оксихлорида и цитрата, оптимум pH составляет 3,5 [9]. В области дна язвы препарат создает защитную пленку, образуя

агрегаты с белками [10]. Он также способен образовывать кристаллы различной формы в зависимости от pH среды, которые, в частности, могут адгезироваться в местах некроза эпителиальных клеток [10]. Многочисленные исследования по оценке эффективности терапии Де-нолом НР-инфекции показали, что после курса монотерапии удается добиться эрадикации инфекции у 15-20% пациентов, а также стойкого клинического улучшения [11]. Де-нол обычно используется в составе комбинированной терапии с антибиотиками, эффективными в отношении *H. pylori*-инфекции [12]. В желудке препарат может связываться с пищей и антацидами, терапевтическое его действие в этом случае становится невозможным. Поэтому препарат рекомендуют принимать за 30 мин до еды и на ночь, не ранее, чем через 2 часа после последнего приема пищи, и не сочетают с приемом антацидов. В детской практике рекомендуется назначать Де-нол детям старше 5 лет в дозе 8 мг/кг/с в 4 приема за 30 мин до еды. Поскольку компоненты первой схемы были наиболее удачно сбалансированы по эффективности и минимальны по побочным действиям, она получила название «стандартной тройной терапии». Уровень эрадикации при использовании этой комбинации препаратов составил 78-91% [20]. По результатам G.M. Buzas, J. Jozan (2004), [29] эффективность схемы, включающей кларитромицин и амоксициллин, составила 79,6%, кларитромицин и нитроимидазол – 84,1%, амоксициллин с нитроимидазолом – 72,5%. В аналогичном исследовании, проведенном в Южной Корее и включавшем 352 пациента с дуоденальной язвой и неязвенной диспепсией, сравнивали комбинацию омепразола (20 мг 2 раза в сутки), кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллина (1,0 г 2 раза в сутки) или тинидазола (500 мг 2 раза в сутки), эффективность оказалась одинаковой (65,7% и 64,8%) [21]. К важному выводу о целесообразности включения в режим эрадикации кларитромицина пришли исследователи, которые сравнивали комбинацию лансопризола (30 г 2 раза в сутки), амоксициллина (1,0 г 2 раза в сутки) и метронидазола (400 мг 3 раза в сутки) с режимом, включавшим лансопризол и амоксициллин в той же дозе, но с заменой метронидазола на кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки). Эффективность последнего варианта оказалась достоверно более высокой (91% и 78%) [21].

1 линия:

Эзомепразол + амоксициллин (Флемоксин Солютаб) + кларитромицин

Эзомепразол + амоксициллин (Флемоксин Солютаб) + метронидазол

Эзомепразол + кларитромицин + метронидазол

2 линия:

КСВ (Де-нол) + амоксициллин (Флемоксин Солютаб) + кларитромицин + эзомепразол

КСВ (Де-нол) + амоксициллин (Флемоксин Солютаб) + метронидазол + эзомепразол.

Нами было обследовано (в 2010 году на базе ГДБ №2 г. Астана) 242 ребенка в возрасте от 3 до 15 лет с гастродуоденальной патологией (эзофагодуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка и ИФА). Из них мальчиков 138 (57%), девочек 104 (43%). Всего инфицировано *H. pylori* 48 детей, что составило 20% от всех обследованных детей. Все дети с верифицированной НР-инфекцией получили анти-

Таблица 1

№ группы	Кол-во больных	Протокол эрадикации	Длительность терапии
I	27 (56%)	эзомепразол + амоксициллин (Флемоксин солютаб) + метронидазол	7 дней
II	15 (30%)	эзомепразол + амоксициллин (Флемоксин солютаб) + кларитромицин	7 дней
III	6 (14%)	де-нол + амоксициллин (Флемоксин солютаб) + кларитромицин + эзомепразол	7 дней

хеликобактерную терапию 7-дневным курсом по схеме первой линии. 6 детей с высокой обсемененностью НР получали квадротерапию.

В первом варианте эффективность лечения составила 73% (11 чел.), во втором варианте эффективность составила 90% (18 чел.). Эффективность лечения в последнем варианте составила 83% (5 детей)

Вывод

В результате нашего исследования установлена высокая эффективность эрадикации *H. pylori* (90%) в сочетании препаратов эзомепразол+флемоксинсолютаб+кларитромицин, а при высокой обсемененности *H. pylori* подключение к терапии Де-нола также дает хороший результат (эффективность 83%).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Корсунский А.А. Инфекция *Helicobacter pylori* в педиатрической практике // В сб. «*Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии». Ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина, проф. Ф. Мерго, Т.Л. Лапиной;
2. Drumm B., Koletzko S., Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. – J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2000. – V.30. – N 2. – P.207-213;
3. Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А., Ломакина Е.А. Аммиачный дыхательный тест в диагностике инфекции *Helicobacter pylori* // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. №1. – С. 41-43;
4. Watanabe K., Tanaka A., Imase K. et al. Amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*: studies from Tokyo, Japan from 1985 to 2003 // *Helicobacter* – 2005. – Vol. 10, №1. – P. 4-11;
5. Kawabata H., Habu Y., Tomioka H. et al. Effect of different proton pump inhibitors, differences in CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin // Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 17, №2. – P. 259-264;
6. Miki I., Aoyama N., Sakai T. et al. Impact of clarithromycin resistance and CYP2C19 genetic polymorphism on treatment efficacy of *Helicobacter pylori* infection with lansoprazole- or rabeprazole-based triple therapy in Japan // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. Vol. 15, №1. P.;
7. Andersson T., Hassall E., Lundborg P. et al. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. -Am.J.Gastroent.,2000,95, 3101-3106;
8. Faure C., Michaud L., Khan Stghaghi E., et al. Intravenous omeprazole in children: pharmacokinetics and effect of 24-hour intragastric pH. J.Pediatr.Gastroenterol. Nutr.,2001,33(2), 144-148.;
9. Kato S., Shibuya H., Hayashi Y. et al. Effectiveness and pharmacokinetics of omeprazole in children. -J.Pediatr. Gastroent. Nutr., 1996,128,415-421;
10. Pashankar DS, Israel DM, Jevon GP. et al. Effect of long-term omeprazole treatment on antral G and D cells in children. – J.Pediatr.Gastroent. Nutr., 2001,33(5),537-542;
11. Лунделл Л., Швеция. Все ли ингибиторы протонной помпы одинаковы? Клин.экспер., 2004. – №5;
12. Ценева Г.Я., Рухляда Н.В., Назаров В.Е., Попов Е.А., Жербун А.Б. Патогенез, диагностика и

лечение инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*. Санкт-Петербург, 2003. – С. 96; **13.** Buzas G.M., Jozan J. [Eradication of *Helicobacter pylori* infection in Europe: a metaanalysis based on congress abstracts, 1997-2002] // *Orv. Hetil.* – 2004. – Vol. 145, №40, – P. 2035-2041. [венг.]; **14.** Perri F., Qasim A., Marras L. Treatment of *Helicobacter pylori* infection HP. 2003. Vol. 8, Suppl. 1. P. 53-60; 80. Choi I.J., Jung H.C., Choi K.W. et al. Efficacy of low-dose clarithromycin triple therapy and tridazole-containing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, №1; **15.** Koivisto T.T., Rautelin H.I., Voutilainen M.E. et al. First-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* in primary health care based on antibiotic resistance: results of three eradication regimens Aliment. Pharmacol. Ther – 2005. – Vol. 21, №6. – P. 773-782.

Т Ы Ж Ы Р Ы М

БАЛАЛАРДАҒЫ *H. PYLORI* ИНФЕКЦИЯСЫНЫҢ ЕМІ

Л.Л. Чен, Р.Б. Темирханова

№2 Қалалық балалар аурухана, Астана қ.

2010 жылдың жылдық есебі бойынша №2 қалалық балалар ауруханасының емхана бөлімшесінде гастроэнтерологтар қабылдауында 8114 науқас бала қабылдауда болған. 1876 балада асқазан және ұлтабардың созыл-

малы қабынбалы аурулары анықталған. 242 балаға көзделген биопсиямен эзофагодуоденоскопия және ИФА жүргізілген. 48 балада *H. pylori* инфекциясы анықталды. *H. pylori* инфекциясына қарсы эрадикациялық емнің 1-ші тәсілі бойынша 42 балаға, 2-ші тәсілі бойынша 6 балаға ем тағайындалды. Емнің тиімділігі дәрілердің жиынтығы бойынша 1-ші тәсілде 73% және 90%, 2-ші тәсілде 83% құрады.

SUMMARY

TREATMENT OF GASTROENTEROLOGICAL PATHOLOGY ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI* IN CHILDREN

L.L. Chen, R.B. Temirkhanova

City Child Health Clinic No.2, Astana c.

According to annual report for 2010, 8114 visited the Gastroenterological Department of City Child Health Clinic No.2. Inflammatory stomach and dodecadactylon disease was detected in 1876 children. 242 children were subject to esophagoduodenoscopy and enzyme immunoassay with prescribed biopsy. *H. pylori* infection was detected on 48 children. 42 children were prescribed 1 method, 6 – 2 method of eradication therapy against *H. pylori*. Efficacy of drug therapy in 1 method was 73% and 90%, in 2 method – 83%.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И ИНФЕКЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*

Л.О. ПАТШАБЕКОВА

Госпиталь Департамента внутренних дел,
г. Тараз, Жамбылская область

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и дуоденит – эти заболевания следует рассматривать вместе, так как природа их происхождения едина, да и патологические процессы, лежащие в основе их развития, одинаковы. Отличие состоит в локализации процесса и степени выраженности воспаления. Стадия простого воспаления называется хроническим гастритом, если патология локализуется только в желудке, хроническим дуоденитом, если процесс охватывает двенадцатиперстную кишку, или хроническим гастродуоденитом, если в обоих органах есть воспаление.

В норме в желудке вырабатывается сок, кислотность которого очень высока, однако слизистая оболочка желудка выдерживает этот напор кислоты благодаря естественным факторам защиты. В некоторых случаях эта защита ослабевает или кислотность настолько повышается, что она не выдерживает, и тогда слизистая желудка воспаляется. А если процесс заходит дальше, то на следующем этапе в слизистой появляются сначала эрозии – участки повреждения, а затем и язва или несколько язв, которые отличаются от эрозии более глубоким повреждением стенки желудка или двенадцатиперстной кишки. Кроме кислоты, желудочного сока в развитии этих заболеваний играют определенную роль микроорганизмы – *Helicobacter pylori*.

Сегодня известно, что эти бактерии являются главной причиной гастрита и язвенной болезни. Наиболее вероятный способ переноса инфекции – передача ее от человека к человеку. На основании многих наблюдений установлено, что члены семьи больных, инфицирован-

ных *H. pylori*, более часто заражаются. Установлено, что предварительное пережевывание пищи больной матери для своего ребенка повышает риск инфицирования, т.к. *H. pylori* была выделена из зубного налета. Прямая диагностика инфицирования предполагает взятие и окрашивание образцов желудочной биопсии, полученной при эндоскопии. Наиболее распространенный метод – иммуноферментный анализ.

За 8 месяцев 2011 года нами было проведено 41 исследование на *Helicobacter pylori*, из них положительно – 12.

Диета при ЯБ остается важным компонентом лечения. В настоящее время рекомендуется избегать приема пищи на ночь, а также ограничить прием продуктов, повышающих кислотность в ЖКТ и оказывающих раздражающее действие.

Фармакотерапия – лечение направлено на подавление кислотности – желудочного сока, эрадикацию (уничтожение) *H. pylori*, защиту слизистой желудка.

Основные принципы лечения кислотозависимой патологии:

- Обязательное проведение базисной терапии, снижающей кислотность.
- Выбор снижающего кислотность препарата, поддерживающего внутрижелудочную кислотность более 3 около 18 часов в сутки.
- Назначение снижающего кислотность препарата в строго определенной дозе.
- Эндоскопический контроль с 2-недельным интервалом.
- Длительность терапии в зависимости от сроков заживления язвы.