



УДК 616.3-022.6-036.12-053.2+615.281

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.В. НАЛЁТОВ*Донецкий национальный
медицинский университет
имени М. Горького, Украина**e-mail: nalyotov-a@mail.ru*

В статье изложены результаты исследования, посвященного оценке эффективности использования различных вариантов трехкомпонентных схем эрадикации *Helicobacter pylori* у детей с эрозивно-язвенными изменениями в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Работа была проведена на базе гастроэнтерологического отделения городской детской клинической больницы №1 г. Донецка. Обследовано 150 детей с эрозивным бульбитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на фоне персистенции *Helicobacter pylori* в возрасте от 12 до 17 лет. Установлено, что применение трехкомпонентной схемы с использованием омепразола, кларитромицина и рифаксимицина в качестве терапии первой линии у детей с хронической гастродуоденальной патологией характеризуется высоким уровнем эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* и низкой частотой побочных эффектов от ее использования.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, схемы эрадикации, дети, хроническая гастродуоденальная патология.

Одним из наиболее сложных вопросов современной гастроэнтерологии является проблема лечения детей с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). На сегодняшний день *Helicobacter pylori* (НР) рассматривается как основной этиологический фактор развития воспалительно-деструктивных процессов в СО желудка и ДПК среди пациентов всех возрастных групп [1, 13]. Распространенность инфекции НР среди детей в зависимости от возраста составляет 40-70%, достигая уровня взрослых к 14-15 годам [8]. Большинство исследователей соглашаются с тем, что первичное заражение НР происходит обычно в раннем детстве [7, 14], что обуславливает высокую частоту развития деструктивных процессов в СО желудка и ДПК уже в подростковом возрасте. Колонизация СО желудка НР является триггерным фактором, который инициирует воспалительный процесс. Попадание микроорганизма в желудок ранее не инфицированных детей приводит к развитию острого воспаления с последующей его трансформацией в хронический процесс. У всех инфицированных пациентов, начавшись в детском возрасте, инфекция прогрессирует или персистирует до конца жизни. Патогенные свойства НР усиливаются дополнительными экзо- и эндогенными факторами, которые участвуют в формировании, прогрессировании и рецидивировании хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) [2, 4].

Механизмы развития деструктивных процессов в СО желудка и ДПК на фоне персистенции НР на современном этапе остаются не до конца изученными, а пути лечения данных пациентов требуют усовершенствования лечебных схем с целью достижения стойкой ремиссии заболевания и предупреждения развития осложнений.

На сегодняшний день большинство аспектов проблемы эрадикации НР в педиатрической практике остаются нерешенными. Согласно международным рекомендациям Маастрихт IV антихеликобактерная терапия является основным стандартом лечения пациентов с воспалительно-деструктивными процессами в СО желудка и ДПК [6]. Однако в последние годы наблюдается ряд проблем, связанных с развитием резистентности НР к антибиотикам, которые традиционно используются для эрадикации данного микроорганизма. Особенно данный вопрос является актуальным в педиатрической практике, учитывая высокую распространенность инфекции НР, а также широкое применение антибактериальной терапии в детском возрасте [5].

Согласно рекомендациям Маастрихт IV, главными направлениями повышения эффективности антихеликобактерной терапии у пациентов с ХГДП является применение высоких доз ингибиторов протонной помпы, удлинение курса приема антибиотиков до 14 дней, последовательные (sequential) схемы антибиотикотерапии, использование фторхинолонов [9, 11, 16]. Однако данные рекомендации в педиатрической практике остаются трудно применимыми в связи с высокой частотой развития побочных эффектов и малого опыта использования ряда препаратов в детском возрасте.



Следует ожидать, что устойчивость НР к классическим компонентам антибактериальной терапии будет продолжать расти и в дальнейшем. Таким образом, на сегодняшний день необходимым является поиск оптимальных для детского возраста схем лечения ХГДП, ассоциированной с НР, с использованием антибиотиков, имеющих высокую антихеликобактерную активность, не формирующих (либо медленно формирующих) антибиотикорезистентность бактерий, а также доказавших свою безопасность использования. В связи с этим внимание гастроэнтерологов привлекла сравнительно новая группа антибиотиков, относящихся к дериватам рифамицина. Наряду с высокой эффективностью препараты данной группы, как правило, не формируют лекарственной устойчивости культур НР у пациентов разных возрастных групп. В рекомендациях Маастрихт IV, а также в ряде зарубежных исследований говорится об эффективности использования рифабутина в схемах эрадикации НР в случаях неудач терапии первой и второй линий [10, 15]. Антихеликобактерная терапия с рифабутином эффективна у 74–91% больных [3]. Однако использование данного антибиотика может быть связано с рядом серьезных побочных эффектов и не рекомендовано к применению в детском возрасте. Кроме того, рифабутин используется в лечении туберкулеза и его включение в схемы эрадикации НР является нецелесообразным.

На сегодняшний день интерес специалистов вызывает другой производный рифамицина – препарат рифаксимин. Мишенью для действия антибиотика является ДНК-зависимая РНК-полимераза бактерий, ингибирование которой тормозит инициацию синтеза цепи РНК. Рифаксимин не адсорбируется при приеме внутрь, создавая высокие концентрации в СО пищеварительного тракта, что значительно снижает частоту побочных эффектов от его использования. По антибактериальной активности в отношении культур НР *in vitro* рифаксимин может быть сравним с другими антибиотиками, которые традиционно применяются для эрадикации данного микроорганизма [12, 17, 18]. Активность препарата практически не зависит от величины рН среды и не подавляется антисекреторными препаратами. Рифаксимин хорошо переносится и вызывает медленное развитие резистентности у бактерий [17]. Проведенные исследования не выявили наличие штаммов НР, имеющих первичную резистентность к данному препарату [12]. Антибиотик не имеет противопоказаний к использованию в детском возрасте. Применение рифаксимиона показало хорошие результаты у взрослых пациентов в качестве терапии второй линии эрадикации инфекции НР при ХГДП, а также в альтернативной терапии спасения при неудачах использования трех – и четырехкомпонентных схем терапии инфекции НР [12, 17, 18].

Цель работы. Оценить эффективность использования трехкомпонентной схемы эрадикации НР, содержащей рифаксимин в сравнении с традиционными схемами антихеликобактерной терапии первой линии в лечении детей с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК

Материалы и методы. На базе гастроэнтерологического отделения Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка и медицинского центра «Гастро-лайн» обследовано 150 детей в возрасте от 12 до 17 лет с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК (50 пациентов с ЯБ ДПК и 100 детей с эрозивным бульбитом (ЭБ)). В исследование были включены лишь пациенты, у которых ХГДП была диагностирована впервые и ранее антихеликобактерная терапия им не проводилась.

Диагнозы верифицировались с помощью клинического, эндоскопического и морфологического исследований. Диагностика НР проводилась с использованием двух методов: инвазивного – быстрый уреазный тест с биопсийным материалом и неинвазивного – уреазный дыхательный тест с использованием тест-системы «ХЕЛИК» с индикаторными трубками («АМА», Россия). Об инфицировании НР говорили в случае положительных результатов обоих методов диагностики.

Все обследованные пациенты путем метода рандомизации были разделены на 5 групп сравнения. В каждой группе было по 10 пациентов с ЯБ ДПК и 20 детей с ЭБ. Различий по полу и возрасту среди обследованных групп не установлено ($p > 0,05$). В исследовании были использованы 5 антихеликобактерных схем: 4 традиционные и 1 экспериментальная. У пациентов I–IV групп сравнения в качестве терапии первой линии эрадикации НР использовали схемы рекомендованные консенсусом Маастрихт IV, Европейской педиатрической группой по изучению НР (2000), IX Конгрессом педиатров России и стран СНГ (2001), национальными рекомендациями Министерства охраны здоровья Украины унифицированными клиническими протоколами медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения (2013).

Пациенты I группы в качестве антихеликобактерной терапии получали омепразол, амоксициллин, нифурател, пациенты II группы – колоидный субцитрат висмута, амоксициллин, кларитромицин, III группы – омепразол, кларитромицин, нифурател, IV группы – омепразол, кларитромицин, амоксициллин. Пациенты V группы составили опытную группу, где в качестве эрадикационной терапии использовали экспериментальную схему первой линии эрадикации НР – в дополнение к омепразолу и кларитромицину использовали антибиотик рифаксимин. Курс лечения во всех группах составил 7 дней. Все препараты применялись согласно возрастным дозировкам.



Переносимость лечения и динамика клинических проявлений оценивались непосредственно при проведении эрадикационной терапии при ежедневном опросе пациентов – оценивали выраженность абдоминального болевого и диспептического синдромов. Контроль эффективности лечения проводили через 4 недели после окончания терапии путем оценки клинико-эндоскопических симптомов и результатов двух тестов на выявление НР (уреазный дыхательный тест, быстрый уреазный тест с биопсийным материалом).

Для проведения анализа результатов исследования применялись методы биостатистики в пакете прикладных программ Statistica 6.0 и MedStat.

Результаты и их обсуждение. При изучении переносимости проводимого лечения установлено, что во всех группах сравнения регистрировались побочные эффекты от использованных антихеликобактерных схем терапии (таблица). Наиболее часто они возникали среди пациентов, получавших традиционную антихеликобактерную комбинацию препаратов. Однако статистически достоверных различий по частоте возникновения побочных реакций между пациентами I-IV групп сравнения не установлено ($p > 0,05$).

Таблица

Частота возникновения побочных эффектов от использования различных вариантов антихеликобактерных схем среди пациентов обследованных групп

Симптом	Группа сравнения				
	I	II	III	IV	V
Изменение характера стула абс. (%±m%)	4 (13,3±6,2)	8 (26,7±8,1)	5 (16,7±6,8)	7 (23,3±7,7)	1 (3,3±3,3)
Тошнота абс. (%±m%)	5 (16,7±6,8)	5 (16,7±6,8)	6 (20,0±7,3)	6 (20,0±7,3)	2 (6,7±4,6)
Абдоминальный болевой синдром абс. (%±m%)	4 (13,3±6,2)	5 (16,7±6,8)	3 (10,0±5,5)	5 (16,7±6,8)	1 (3,3±3,3)
Аллергическая сыпь на коже абс. (%±m%)	3 (10,0±5,5)	3 (10,0±5,5)	3 (10,0±5,5)	4 (13,3±6,2)	2 (6,7±4,6)

Самой частой побочной реакцией среди пациентов, получавших традиционные схемы эрадикации НР, было учащение и разжижение стула, что, вероятно, связано с прогрессированием дисбиоза различных отделов пищеварительного тракта на фоне проведения антибиотикотерапии. При появлении кожных аллергических высыпаний детям дополнительно перорально назначали антигистаминные препараты. Выраженность тошноты среди пациентов не требовала симптоматической медикаментозной коррекции. В связи с приемом препарата висмута у 26 (86,7±6,2%) детей II группы отмечено почернение стула и потемнение языка – у 10 (33,3±8,6%) пациентов данной группы.

Среди пациентов V группы сравнения развитие побочных эффектов от использования экспериментальной схемы антихеликобактерной терапии встречалось реже относительно пациентов I-IV групп. Так, разжижение стула выявлено лишь у 1 (3,3±3,3 %) ребенка V группы, что было достоверно реже ($p < 0,05$) относительно II и IV групп сравнения. Лишь у 1 (3,3±3,3 %) пациента отмечено усиление абдоминального болевого синдрома на фоне приема препаратов и 2 (6,7±4,6 %) ребенка предъявляли жалобы на возникновение аллергической сыпи на коже и тошноту.

На фоне проведения эрадикационной терапии отмечено улучшение клинических показателей среди всех групп сравнения, однако динамика данных показателей в группах была различной.

Исчезновение абдоминального болевого синдрома среди пациентов II и IV групп произошло в среднем на 5,7±0,1 сутки, в I – на 6,4±0,2, в III – на 6,3±0,2 сутки. Среди пациентов V группы исчезновение абдоминального болевого синдрома произошло достоверно раньше ($p < 0,05$) относительно I-IV групп сравнения – на 5,2±0,2 сутки.

Устранение диспептического синдрома отмечено в I группе в среднем на 4,5±0,1 сутки, во II группе – на 4,2±0,1, в III – на 4,3±0,1, в IV – на 4,7±0,1 сутки. В V группе сравнения регрессия диспептического синдрома произошла на 3,9±0,1 сутки, что было достоверно раньше ($p < 0,05$) относительно пациентов I и IV групп сравнения.

Анализ полученных результатов установил, что все схемы эрадикации НР показали достаточно хороший результат, но эффективность их была различной. Наиболее низкой была эффективность схемы омепразол, амоксициллин, нифурател, которая использовалась среди пациентов I группы – у 21 (70,0±8,4%) ребенка была достигнута эрадикация НР. Комбинация омепразол, кларитромицин, нифурател позволила достичь элиминации НР у 23 (76,7±7,7%) де-



тей III группы сравнения. Использование классической схемы с комбинацией амоксициллина и кларитромицина в сочетании с омепразолом или препаратом висмута показала эффективность в 24 (80±7,3%) случаях среди детей с эрозивно-язвенными поражениями СО ДПК II и IV групп сравнения. Таким образом, схемы терапии инфекции НР с использованием комбинаций кларитромицин, амоксициллин, коллоидный субцитрат висмута и омепразол, кларитромицин, амоксициллин являются наиболее эффективными среди рекомендованных национальными и международными протоколами трехкомпонентных антихеликобактерных схем терапии первой линии у детей с воспалительно-деструктивными процессами в СО гастродуоденальной зоны.

Оценка эффективности использования экспериментальной антихеликобактерной схемы терапии среди пациентов V группы, установила, что эрадикация НР была достигнута у 26 (86,7±6,2 %) детей данной группы. Данный результат является лучшим среди всех групп сравнения.

При проведении контрольного эндоскопического исследования через 4 недели после окончания медикаментозной терапии установлено, что положительная динамика регрессирования воспалительного процесса в СО желудка и ДПК выявлена у всех пациентов, однако степень улучшения эндоскопических признаков зависела от эффективности эрадикации НР. У детей с успешной эрадикацией НР отмечена значительная положительная динамика эндоскопической картины: произошла эпителизация или полное заживление язвенного дефекта, эпителизовались эрозии, уменьшилась гиперемия СО и выраженность гиперплазии лимфоидных фолликулов. Нормализации эндоскопической картины не зафиксировано ни у одного пациента с сохраняющейся инфекцией НР.

Выводы. Таким образом, использование классических схем антихеликобактерной терапии у детей с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК на сегодня является достаточно эффективным, несмотря на постоянный рост антибиотикорезистентности микроорганизма. Однако применение традиционных схем эрадикации НР сочетается с высокой частотой развития побочных эффектов среди пациентов. Использование антихеликобактерной схемы лечения: рифаксимин, кларитромицин, омепразол в качестве терапии первой линии позволяет добиться эрадикации НР в 86,7% случаев среди пациентов с эрозивно-язвенными процессами в СО ДПК, при этом снизив частоту возникновения побочных эффектов от лечения и ускорив регрессию клинических проявлений заболевания.

Литература

1. Барышникова, Н. В. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза / Н. В. Барышникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 50-56.
2. Бекетова, Г. В. Хронічний гастродуоденіт у дітей та підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика / Г. В. Бекетова // Дитячий лікар – 2012. – № 6. – С. 20-24.
3. Кларитромицин как основной элемент эрадикационной терапии заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией / И. В. Маев [и др.] // Гастроэнтерология. – 2011. – № 1. – С. 88-93.
4. Налётов, А. В. Эндотоксиновая агрессия и состояние иммунного ответа у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / А. В. Налётов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 3. – С. 60-65.
5. Нальотов А. В. Аналіз ефективності використання різних трикомпонентних схем ерадикації *Helicobacter pylori* у дітей з деструктивними змінами слизової оболонки дванадцятипалої кишки / А. В. Нальотов // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18. – № 2. – С. 52-55.
6. Осадчук, М. М. Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения / М. М. Осадчук, В. И. Кушаев, А. М. Осадчук // Практическая медицина. – 2012. – Т. 1. – № 56. – С. 16-21.
7. Урсова Н. И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных / Н. И. Урсова // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 43-46.
8. Щербаков П. Л. Особенности хеликобактериоза у детей России / П. Л. Щербаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 8. – С. 46-52.
9. Empirical modified sequential therapy containing levofloxacin and high-dose esomeprazole in second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial / J. M. Liou [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – Vol. 66. – № 8. – P. 1847-1852.
10. Eradication of *Helicobacter pylori* infection / T. S. Wu [et. al.] // Kaohsiung J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 30, № 4. – P. 167-172.
11. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report / Malfertheiner P. [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61. – № 5. – P. 646-664.
12. Evaluation of *Helicobacter pylori* susceptibility to rifaximin / M. Quesad, I. Sanfeliu, F. Junquera [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 27. – № 7. – P. 393-396.
13. *Helicobacter pylori*: Gastric Cancer and Extragastric Intestinal Malignancies / M. Selgrad [et al.] // *Helicobacter*. – 2012. – Vol. 17, suppl. 1. – P. 30-35.
14. *Helicobacter Pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline // R.H. Hunt [et al.] // J. Gastrointestin. Liver Dis. – 2011. – Vol. 20. – № 3. – P. 299-304.



15. Practical treatment of *Helicobacter pylori*: a balanced view in changing times / S.M. Smith [et. al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 26. – № 8. – P. 819-825.
16. Randomized comparison of two nonbismuth-containing rescue therapies for *Helicobacter pylori* / T.H. Hu [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 342. – № 3. – P. 177-181.
17. Rifaximin-based regimens for eradication of *Helicobacter pylori*: a pilot study / A. Gasbarrini [et al.] // *Dig. Dis.* – 2006. – Vol. 24. – № 1-2. – P. 195-200.
18. Rifaximin plus Levofloxacin-based rescue regimen for the eradication of *Helicobacter pylori* / S.P. Yun [et. al.] // *Gut Liver.* – 2012. – Vol. 6. – № 4. – P. 452-456.

THE EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF DIFFERENT ANTI-H. PYLORI SCHEMES IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY

The article presents the results of the study about the effectiveness of the using of different variants of the triple-therapy schemes of *Helicobacter pylori* eradication in children with erosive and ulcerative changes in the duodenal mucosa. The study was conducted in gastroenterology department of Donetsk City Children Clinical Hospital № 1. The study involved 150 children aged 12-17 years old with duodenal ulcer and erosive bulbitis on the background of *Helicobacter pylori*. It was found that, the using of triple-therapy schemes containing omeprazole, clarithromycin and rifaximin as a first-line therapy in children with chronic gastroduodenal pathology characterized by high levels of *Helicobacter pylori* eradication and low level of side effects.

A.V. NALYOTOV

*Donetsk National Medical University,
Ukraine*

e-mail: nalyotov-a@mail.ru

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication schemes, children, chronic gastroduodenal pathology.