

© Коллектив авторов, 2003

П. Л. Щербаков, Е. Е. Вартапетова, В. А. Филин, В. С. Салмова

## АЛГОРИТМ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Кафедра пропедевтики детских болезней РГМУ, Москва

Хронические воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) являются наиболее частой гастроэнтерологической патологией, встречающейся как у взрослых, так и у детей. Частота заболеваний органов пищеварения возросла за последние 3 года более чем в 1,5 раза и составила 140 на 1000 детского населения. (А. А. Баранов, 2002). Открытие в 1983 г. *H. pylori* коренным образом изменило взгляд на этиопатогенез воспалительных заболеваний ВОПТ. Наряду с сохраняющейся актуальностью алиментарного, аллергического, иммунологического, наследственного факторов в развитии гастродуоденальной патологии, инфекционный фактор стал решающим и определяющим (рис. 1).

В настоящее время доказана прямая зависимость воздействия *H. pylori* на слизистую оболочку (СО) желудка с развитием ее атрофии, кишечной метаплазии и злокачественных новообразований. В соответствии с изменившимися представлениями о природе воспалительных заболеваний ВОПТ было пересмотрено отношение к алгоритму диагностики и методам их лечения.

Среди всех методов диагностики хеликобактерной инфекции (ХИ), имеющихся в арсенале врача-гастроэн-

теролога, выделяют инвазивные, то есть требующие взятия биоптата СО желудка при проведении эзофагогастродуоденоскопии, и неинвазивные; прямые, идентифицирующие непосредственно микроб или его антигены, и непрямые, выявляющие продукты его жизнедеятельности или антитела к нему; методы, проводимые *in vitro* в различных пробах (биоптате, крови, секретах) и *in vivo* после приема внутрь мочевины. Каждый из предложенных методов имеет свои преимущества и недостатки. Поэтому в каждой конкретной ситуации выбор метода должен основываться на соотношении стоимость/эффективность и обязательно строго соответствовать поставленной задаче: скрининг, первичная диагностика или динамический контроль за эффективностью эрадикационной терапии.

Под нашим наблюдением на базе гастроэнтерологического отделения Измайловской детской городской клинической больницы находилось 125 детей в возрасте от 6 до 15 лет с хроническими воспалительными заболеваниями ВОПТ, ассоциированными с *H. pylori*.

Для диагностики ХИ мы использовали морфологический, серологический, бактериологический методы, ПЦР, дыхательный *Helic* и быстрый уреазный тесты.

Результаты морфологического исследования у 81 ребенка представлены на рис. 2. В антральном отделе желудка степень обсемененности *H. pylori* была выше, чем в теле желудка ( $p < 0,001$ ). Наиболее часто (60%) при всех нозологических формах в антральном отделе выявлялась умеренная степень обсеменения СО *H. pylori* ( $p < 0,001$ ), слабая — у каждого пятого ребенка с хроническим гастродуоденитом (ХГД) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), сильная — чаще у детей с эрозивным гастродуоденитом (ЭГД) (36,4%). Слабая степень обсеменения СО тела желудка чаще отмечалась при ХГД (в том числе и эрозивном) ( $p < 0,05$ ), в то время как умеренная — при ЯБДК.

При определении чувствительности и специфичности всех остальных использованных методов мы основывались на результатах морфологического метода, признанного «золотым стандартом» в диагностике *H. pylori* (табл. 1).

Как видно из табл. 1, среди всех использованных нами методов диагностики ХИ наиболее высокой чувствительностью обладали ИФА кала (92,7%) и ПЦР биоптата СО (88,6%), также высокую чувствительность (80%) показали ПЦР кала, микробиологическое исследование биоптата СО и ИФА сыворотки крови. Максимальная специфичность (100%) была характерна для микробиологического исследования биоптата и ИФА и ПЦР кала. То есть два из трех использованных нами методов неинвазивной диагностики (ИФА и ПЦР кала), применение ко-

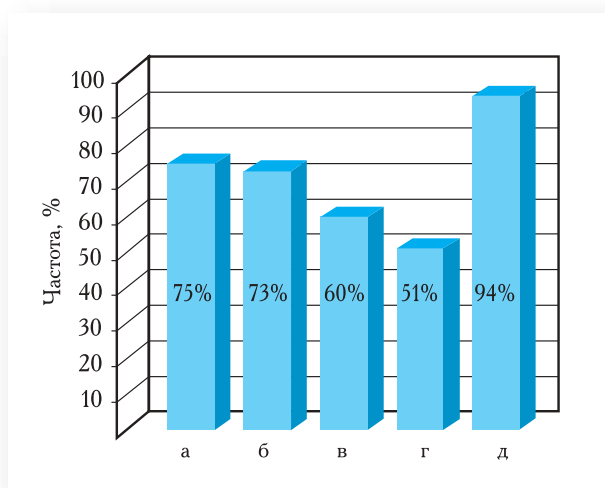


Рис. 1. Частота выявления хеликобактерной инфекции у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

а — гастродуоденит, б — гастрит, в — дуоденит, г — эзофагит, д — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

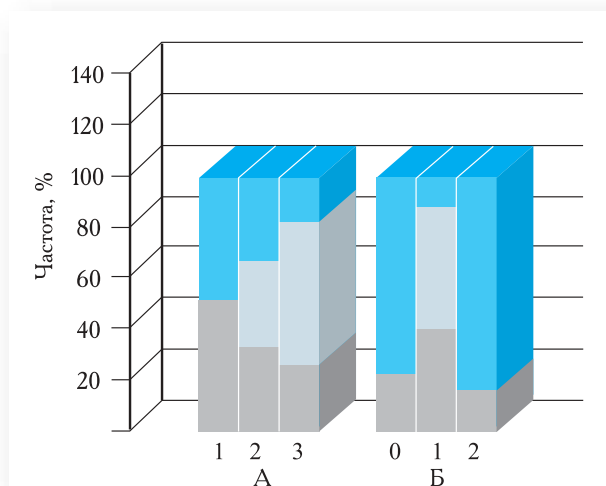


Рис. 2. Степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка у наблюдаемых больных. А — антрум; Б — фундус; степень обсемененности: 0 — нет, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная; ■ язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ■ эрозивный гастродуоденит, ■ хронический гастродуоденит.

торых предпочтительно в педиатрической практике, показали высокую информативность и достоверность. И что немаловажно, оба они могут быть использованы как для первичной диагностики ХИ, так и для контроля эрадикации возбудителя. Некоторым преимуществом третьего неинвазивного метода (дыхательного *Helic*-теста) является возможность косвенно оценить степень обсемененности СО *H. pylori*. Дыхательный тест, являясь неинвазивным и недорогим методом, может использоваться для скрининга ХИ у детей в амбулаторных условиях.

ИФА сыворотки крови может использоваться лишь для первичной диагностики ХИ при отсутствии в анамнезе приема антихеликобактерных препаратов, но неприменим для контроля эрадикации возбудителя. Это связано с тем, что положительные результаты серологического исследования не свидетельствуют однозначно о присутствии активной ХИ в СО желудка и могут отражать как

наличие микроорганизма на момент исследования, так и перенесенную ХИ.

Главным преимуществом микробиологического исследования, также обладающего 100% специфичностью, является возможность с его помощью оценить чувствительность *H. pylori* к ряду антибактериальных средств. Это особенно важно при обследовании больных, уже прошедших один или два неэффективных курса эрадикационной терапии или получавших антибактериальные препараты, используемые в лечении ХИ по поводу других заболеваний, так как изучение индивидуальной чувствительности к антибиотикам позволяет сформировать оптимальную схему лечения. По данным нашего исследования, из 37 полученных культур *H. pylori* 9 оказались резистентными к кларитромицину, 7 — к метронидазолу, а 5 — к обоим препаратам (рис. 3).

Как видно из рис. 3, уровень резистентности *H. pylori* к нитроимидазолам у наблюдаемых детей составил 18,9%, что ниже чем в целом у детей по России (по данным на 2001 г. — 25%), к макролидам — совпадал с общероссийским уровнем в детской популяции (24,3% и 25% на 2001 г. соответственно). Уровень полирезистентных штаммов *H. pylori* оказался несколько выше чем в среднем у детей по России — 13,5% и 9,6% соответственно (Л. В. Кудрявцева, 2003).

Все наблюдаемые нами дети с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями ВОПТ получали тройную терапию в течение одной недели, в качестве базисного препарата которой применяли коллоидный субцитрат висмута (Де-нол®) или ингибитор протонной помпы; вторым препаратом у всех детей был представитель нитрофуранов — Фуразолидон или Нифурадел (Макмирор®) — и третьим — один из антибиотиков — Амоксициллин (Флемоксин солютаб®), Кларитромицин, Рокситромицин или Тетрациклин. В зависимости от применяемой схемы лечения все наблюдаемые нами дети были рандомизированно разделены на 6 групп, в каждой из которой применяли следующие препараты:

1-я группа (27 человек) — Де-нол® + Фуразолидон/Макмирор® + Флемоксин солютаб® (ДФФЛ);

2-я группа (20 человек) — Де-нол® + Фуразолидон/Макмирор® + Кларитромицин (Клацид®) (ДФК);

3-я группа (22 человека) — Де-нол® + Фуразолидон + Рокситромицин (Рулид®) (ДФР);

Таблица 1

### Сравнительная характеристика различных методов диагностики ХИ

Метод		Положительные результаты, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
ПЦР	биоптата	90	88,6	93
	кала	85,4	78,8	96,3
ИФА	крови	85	80,4	Н/о
	кала	94,3	92,7	100
Helic-тест		—	67	Н/о
Уреазный тест		61,3	74	94
Посев		83	79	100

Н/о — специфичность метода не определялась, так как не было группы контроля.

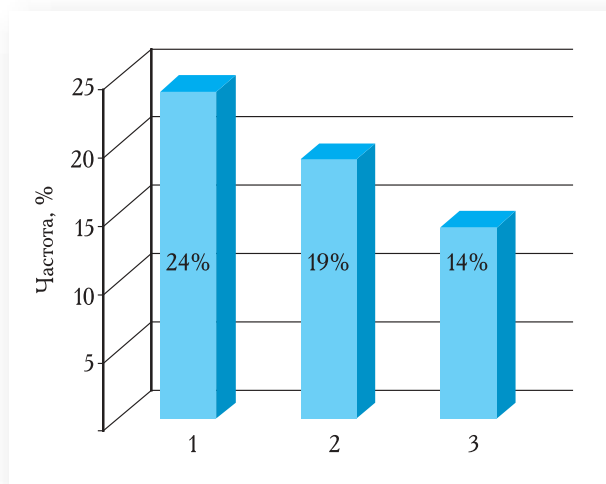


Рис. 3. Частота резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам у наблюдаемых больных. 1 — Кларитромицин, 2 — Метронидазол, 3 — полирезистентные штаммы *H. pylori*.

4-я группа (21 человек) — Омепразол + Фуразолидон + Флемоксин солютаб® (ОФФл);

5-я группа (17 человек) — Омепразол + Фуразолидон/Макмирор® + Кларитромицин (Фромилид®) (ОФК);

6-я группа (15 человек) — Де-нол® + Фуразолидон + Тетрациклин (ДФТ).

Дозы препаратов были следующими:

коллоидный субцитрат висмута (Де-НолТ) — 120 мг 2 раза в день детям до 7 лет и по 240 мг 2 раза в день — детям старше 7 лет;

Амоксициллин (Флемоксин солютаб®) — 25—30 мг/кг/сут (max 1,0 г/сут) в 2 приема;

Кларитромицин (Клацид®, Фромилид®) — 7,5 мг/кг/сут (max 500 мг/сут) в 2 приема;

Рокситромицин (Рулид®) — 5—8 мг/кг/сут (max 300 мг/сут) в 2 приема;

Тетрациклин — у детей старше 12 лет по 20 мг/кг/сут (max 1,0 г/сут) в 3 приема;

Фуразолидон — 6—8 мг/кг/сут (max 400 мг/сут) в 3—4 приема;

Нифурател (Макмирор®) — 15 мг/кг/сут (max 800 мг/сут) в 2 приема;

Омепразол (Омез®, Лосек-Мапс®) 0,5 мг/кг/сут в 2 приема.

Результаты лечения мы оценивали через 6 недель после окончания терапии. При этом учитывали средние сроки купирования самостоятельных болей и диспепсических явлений, пальпаторной болезненности, динамику эндоскопической и гистоморфологической картины забрюшинного, состав микробиоценоза толстой кишки, уровень

Таблица 2

### Сравнительная характеристика результатов лечения различными схемами тройной терапии по динамике клинической картины

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа	6-я группа
Терапия	ДФФл	ДФК	ДФР	ОФФл	ОФК	ДФТ
n	27	20	22	21	20	15
Сроки купирования, дни: самостоятельных болей	2,32 ± 1,03	1,9 ± 0,64	2,5 ± 1,5	1,37 ± 0,65	2,24 ± 1,15	2,0 ± 0,53
пальпаторных болей	4,44 ± 1,55	4,3 ± 1,42	5,14 ± 2,9	3,9 ± 1,74	4,82 ± 0,95	4,6 ± 1,7
диспепсических симптомов	3,56 ± 1,12	2,35 ± 1,3	3,36 ± 0,73	2,87 ± 1,3	2,94 ± 0,97	3,07 ± 0,7
Длительное сохранение: самостоятельных болей	7/28%	3/15%	8/36,4%	—	4/20%	2/13,3%
пальпаторных болей	11/41%	7/35%	17/89,5%	9/43%	13/65%	7/46,7%
Побочные эффекты	10/37%	14/70%	16/73%	8/38%	14/70%	10/67%
Усиление болей в эпигастрии	1/3,7%	2/10%	2/9,1%	—	—	1/6,7%
Боли по ходу кишечника, в т.ч. ухудшение	7/26% 4/57%	9/45% 9/100%	8/36,4% 5/62,5%	5/23,8% 3/60%	8/40% 2/25%	7/46,7% 4/57%
Изменение стула, в т.ч. ухудшение	7/26% 4/57%	7/35% 4/57%	8/36,4% 5/62,5%	2/9,5% —	6/30% 3/50%	5/33% 1/20%
Тошнота	1/3,7%	2/10%	1/4,5%	—	1/5%	—
Метеоризм	5/18,4%	4/20%	3/13,6%	3/14,3%	1/5%	2/13,3%
Урчание	4/14,2%	1/5%	1/4,5%	—	2/10%	—
Аллергическая сыпь	1/3,7%	—	—	1/4,8%	—	2/13,3%

Таблица 3

**Сравнительная характеристика результатов лечения  
различными схемами тройной терапии по данным  
лабораторно-инструментальных методов обследования**

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа	6-я группа
Терапия	ДФФл	ДФК	ДФР	ОФФл	ОФК	ДФТ
n	27	20	22	21	20	15
Эзофагогастродуоденоскопия:						
Антральный гастрит	15/56%	12/60%	19/86,4%	17/81%	17/85%	13/86,7%
Пангастрит	—	1/5%	—	2/9,5%	—	—
Уменьшение распространенности гастрита	22/81,5%	11/55%	9/40,9%	10/47,6%	11/55%	4/26,7%
Бульбит	3/11,1%	6/30%	12/54,5%	12/57,1%	12/60%	10/66,7%
Дуоденит	19/70,4%	3/15%	3/13,6%	4/19,05%	3/15%	5/33%
Уменьшение распространенности дуоденита	19/70,4%	11/55%	15/68,2%	15/71,4%	16/80%	6/40%
Эпителизация эрозий/ язв ДПК	9/100%	7/87,5%	12/100%	17/100%	11/91,7%	9/100%
Нарушения моторики, в т.ч. ухудшение	16/59,3% 3/18,75%	13/65% 5/38,5%	19/86,4% 7/36,8%	17/81% 5/29,4%	18/90% 7/38,9%	14/93,3% 3/21,4%
ДГР, в т.ч. ухудшение	13/48,2% 6/46,2%	11/55% 9/81,8%	11/50% 8/72,7%	9/42,9% 5/55,5%	15/75% 9/60%	8/53,3% 5/62,5%
Терминальный эзофагит, в т.ч. ухудшение	9/33,3% 1/11,1%	7/35% 3/42,8%	10/45,5% 4/40%	13/61,9% 8/61,5%	9/45% 5/55,5%	8/53,3% 4/50%
Эрадикация <i>H. pylori</i>	22/81,5%	15/75%	17/77%	20/95%	16/80%	13/87%
Гистологические исследования:						
Антральный гастрит, в т.ч.: I степень	10/76,9% 4/40%	15/83,3% 9/60%	10/76,9% 8/80%	8/61,5% 8/100%	— —	8/66,7% 5/62,5%
II степень	5/50%	6/40%	2/20%	—	—	3/37,5%
Фундальный гастрит, в т.ч.: I степень	3/23,1% 3/100%	5/29,4% 5/100%	4/30,8% 3/75%	6/46,15% 6/100%	— —	8/66,7% 7/87,5%
II степень	—	—	1/25%	—	—	1/12,5%
Активный антральный гастрит, в т.ч.: I степень	3/23,1% 3/100%	2/11,1% 2/100%	2/15,4% 2/100%	1/7,7% 1/100%	— —	1/8,3% 1/100%
Активный фундальный	—	—	—	—	—	1/8,3%

эрадикации *H. pylori*. Кроме того, повторное эндоскопическое исследование детям с эрозивно-язвенным процессом в ВОПТ проводили также через 10—14 дней после начала терапии. При несовпадении результатов тестов на наличие *H. pylori* мы опирались на данные гистологичес-

кого метода исследования — как «золотого стандарта» диагностики ХИ. При отсутствии данного метода, эрадикация считалась достигнутой при совпадении отрицательных результатов как минимум двух методов исследования.

Сравнительная характеристика различных схем антихеликобактерной терапии представлена в табл. 2 и 3.

Как видно из табл. 2, сроки купирования болевого синдрома были наименьшими у детей 4-й группы, получавших лечение по схеме ОФФл (продолжительность самостоятельных болей в животе —  $1,37 \pm 0,65$  дней, пальпаторной болезненности —  $3,9 \pm 1,74$  дня) и наибольшими — в 3-й группе (ДФР) ( $2,5 \pm 1,5$  дня и  $5,14 \pm 2,9$  дня соответственно). Длительное сохранение самостоятельного болевого абдоминального синдрома (более 2 дней) не было отмечено ни у одного ребенка в 4-й группе (ОФФл), во 2-й (ДФК) и 6-й группах (ДФТ) было зафиксировано у 15%, а в 3-й группе (ДФР) — у 36,4% детей. Боли при пальпации в эпигастрии/пилородуоденальной области выявлялись в течение более 4 дней реже всего во 2-й группе (ДФК) — у 7 (35%) и практически у всех детей (17; 89,5%) в 3-й группе (ДФР) ( $p < 0,05$ ).

Частота нежелательных явлений была минимальной в схемах с использованием Амоксициллина — 37—38%, максимальной — в схеме ДФР — 73% ( $p < 0,05$ ). Усиление болей в эпигастрии не было выявлено ни у одного ребенка, получавшего в качестве базисного препарата ингибитор протонной помпы, а чаще всего отмечалось при сочетании Де-нола с одним из макролидов. Боли по ходу кишечника и изменение характера стула в меньшей степени были характерны для схем, включавших Амоксициллин, а в большей — при сочетании Де-нола с макролидом. Так, в 4-й группе (ОФФл) пальпаторные боли по ходу кишечника были зафиксированы у 23,8%, изменения стула — у 9,5%, в 1-й (ДФФл) — оба показателя составляли 26%, в то время как во 2-й группе (ДФК) эти показатели составляли 45% и 35% соответственно, а в 3-й (ДФР) — по 36,4%. При этом появление/усиление болей по ходу кишечника отмечалось у 100% детей, имевших пальпаторные боли данной локализации во 2-й группе (ДФК) и только у 2 (25%) — в 5-й (ОФК) ( $p < 0,05$ ). Ухудшение характера стула отмечалось у одного ребенка (20%) из 6-й группы, (ДФТ) ни у одного из 4-й (ОФФл) и у 5 (62,5%) — из 3-й группы (ДФР). Тошнота и метеоризм чаще встречались у детей, получавших ДФК (у 10% и 20% соответственно), урчание — на схеме ДФФл (14,2%).

По данным ЭГДС (табл. 3), после проведенной терапии антральный гастрит сохранялся чаще всего (86%) в 3-й (ДФР) и 6-й (ДФТ) группах, распространенный гастрит — во 2-й (ДФК — 5%) и 4-й (ОФФл — 9,5%), бульбит — в 6-й (ДФТ — 66,7%), дуоденит — в 1-й (ДФФл — 70,4%) группе. Динамика эндоскопической картины заболевания была наиболее благоприятной в 1-й и 5-й группах (уменьшение распространенности воспаления СО желудка отмечалось у 81,5% детей, получавших ДФФл; СО двенадцатиперстной кишки — у 80% детей, получавших ОФК) и наименее — в 6-й (ДФТ) группе: 26,7% и 40% соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом репарация СО желудка наступила у всех детей, язвенные дефекты также не определялись ни у одного ребенка после завершённой терапии. Но у 3 детей, получавших Кларитромицин, сохранялись эрозии в луковице двенадцатиперстной кишки.

Нарушения моторики ВОПТ отмечены чаще (93%) у детей в 6-й группе (ДФТ) и реже (59,3%) — в 1-й. При этом усиление/появление моторно-эвакуаторных нару-

шений отмечалось лишь у 3 детей (19%) 1-й группы (ДФФл) и у 37% во 2-й (ДФК) и 3-й (ДФР) группах. Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) реже всего отмечался в 4-й (ОФФл — 43%), терминальный эзофагит — в 1-й (ДФФл — 33%) группах, чаще всего указанные изменения выявлялись в 5-й (ОФК — 75%) ( $p < 0,05$ ) и 4-й (ОФФл — 62%) ( $p < 0,05$ ) группах. Появление ДГР отмечалось у 46% детей в 1-й (ДФФл) и у 82% — во 2-й (ДФК) группе, терминального эзофагита — у 11% в 1-й (ДФФл) и у 61,5% в 4-й (ОФФл) группах ( $p < 0,05$ ). ДГР реже выявлялся после применения схем, включавших Амоксициллин ( $r = -0,18$ ), и чаще при приеме Кларитромицина ( $r = 0,17$ ), в то время как воспаление терминального отдела пищевода реже отмечалось при сочетании Амоксициллина с Де-нолом ( $r = -0,21$ ) и чаще при приеме ингибитора протонной помпы ( $r = 0,20$ ).

При гистологическом исследовании было выявлено, что воспаление в антральном отделе желудка реже сохранялось у детей, получавших ОФФл (8; 61,5%), причем у всех в виде слабой инфильтрации мононуклеарами, в фундальном отделе — у детей 1-й группы (ДФФл) (1; 23%); антральный гастрит чаще сохранялся у детей 2-й (ДФК—83,3%), фундальный — 6-й группы (ДФТ) (66,7%). При этом выраженность воспаления в антральном отделе была максимальной в 1-й группе (ДФФл), в фундальном — в 3-й (ДФР) и 6-й (ДФТ) группах. Слабая степень инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами (ПЯЛ) в антруме сохранялась чаще (23%) в 1-й (ДФФл), реже (7,7%) — в 4-й группе (ОФФл), в теле желудка — лишь у одного ребенка 6-й группы (ДФТ). Таким образом, наиболее эффективными по влиянию на гистологическую картину заболевания были схемы, включавшие Амоксициллин, при этом лучшие данные были получены при его комбинации с ингибитором протонной помпы.

По степени уменьшения эффективности эрадикации *H. pylori* схемы лечения распределились следующим образом: ОФФл (95%), ДФТ (87%), ДФФл (81,5%), ОФК (80%), ДФР (77%) и ДФК (75%).

Таким образом, наиболее безопасными и в то же время чувствительными методами диагностики ХИ у детей как при первичном обследовании, так и при контроле эрадикации возбудителя являются неинвазивные методы определения антигена (ИФА) и самого микроорганизма (ПЦР) в кале по сравнению с другими известными инвазивными и неинвазивными методами.

При лечении *H. pylori*-ассоциированных заболеваний ВОПТ у детей наиболее эффективными и безопасными являются 7-дневные 3-компонентные схемы, включающие Амоксициллин, особенно в сочетании с ингибитором протонной помпы. Эта схема позволяет достигнуть наибольший уровень эрадикации *H. pylori*, обеспечивает быстрое купирование клинических проявлений и эндоскопическое улучшение и обладает наилучшей переносимостью.

Схема лечения, включающая коллоидный субцитрат висмута, Фуразолидон и Тетрациклин и признанная «классической» во взрослой гастроэнтерологии, может быть рекомендована для использования у детей старше 12 лет ввиду ее высокой эффективности и хорошей переносимости.