

ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

Л.Н. Цветкова, проф., Л.В. Нечаева, О.А. Горячева, А.Н. Гуреев

Российский государственный медицинский университет, Измайловская детская городская клиническая больница,
Москва

E-mail: izmdgkb@mosgorzdrav.ru

Освещены основные тенденции в лечении язвенной болезни у детей. Проанализированы возрастные, половые, клиничко-эндоскопические особенности язвенного процесса.

Ключевые слова: : дети, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, антихеликобактерная терапия.

Язвенная болезнь (ЯБ), несмотря на достигнутые успехи в изучении ее этиологии и патогенеза, а также в разработке основных принципов диагностики и лечения, продолжает вызывать интерес как с научной, так и с практической точки зрения. Это связано с ее широкой распространенностью, рецидивирующим течением, развитием тяжелых осложнений, приводящих к снижению качества жизни больных. По материалам зарубежных и отечественных статистических исследований, ЯБ желудка и ЯБ двенадцатиперстной кишки страдает каждый 10-й житель европейских стран, США и России. При этом ЯБ двенадцатиперстной кишки у взрослых встречается в 15–20 раз чаще, чем ЯБ желудка.

Распространенность ЯБ у детей в различных странах мира значительно колеблется. По данным Детской больницы Британской Колумбии (Канада), ежегодно из 4 млн пациентов у 4–6 диагностируется новый случай ЯБ. Эпидемиологические исследования Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии в России показали, что распространенность заболевания составляет $1,6 \pm 0,1$ на 1000 детского населения. Кроме того, у больных детей ЯБ двенадцатиперстной кишки выявляется в 81–87% случаев, ЯБ желудка – в 11–13% наблюдений и сочетанная локализация – у 4–6% детей.

Прогресс, достигнутый в лечении ЯБ в последние годы, связан с открытием этиологической и патогенетической роли *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии язвенного процесса и хроническом его течении, а также с разработкой и широким внедрением в повседневную практику антихеликобактерной терапии и современных антисекреторных препаратов. Однако ни увеличение сроков эрадикационной терапии, ни длительный прием антисекреторных лекарственных средств не позволили поставить вопрос об излечении. Существуют противоречивые мнения об осо-

бенностях локализации, развитии различных осложнений и трансформации клинической картины заболевания.

Под нашим наблюдением за последние годы находилось свыше 2,5 тыс. детей, проходивших обследование и лечение в гастроэнтерологическом отделении Измайловской детской городской клинической больницы. В результате ретроспективного анализа можно сделать следующие выводы:

1. Количество детей, страдающих ЯБ, за последние 12 лет возросло в 2 раза. Так, за период с 1982 по 1994 г. в отделении гастроэнтерологии наблюдалось 998 детей с этим заболеванием, а в 1995–2007 гг. их число достигло 2000, что соответствует существующей тенденции к росту частоты гастродуоденальной патологии у детей в целом, однако доля ЯБ в структуре заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта с 1995 г. снижалась с 12 до 9% к 2000 г. и достигла 7,2% в 2007 г.

2. Локализация язв: ЯБ желудка была выявлена у 9 (0,4%) из 2000 детей, сочетанная локализация язвенного дефекта (желудок и луковица двенадцатиперстной кишки) – у 5 (0,3%) детей, ЯБ двенадцатиперстной кишки – у 1986 (99,3%). Язвенный процесс в желудке у детей носит в основном острый характер и имеет различную этиологию (стресс, травма, инфекция, лекарственные поражения и т.д.). Длительный (более 3 лет) регулярный клинико-эндоскопический мониторинг за больными позволил исключить у них хронический язвенный процесс в желудке. В организации мониторинга активное участие принимали медсестры.

3. ЯБ двенадцатиперстной кишки встречается у детей разных возрастных групп, начиная с 3 лет. Заболеваемость достигает максимума у девочек к 12–13 годам, у мальчиков – к 14–15. Половых различий в заболеваемости до 4–8 лет не отмечается, однако с возрастом имеется тенденция к преобладанию числа мальчиков, страдающих ЯБ двенадцатиперстной кишки (соотношение 3:1; к 18 годам – 5:1).

Выделялись истории болезни 2 детей, поступивших в стационар в возрасте 8 и 11 мес с признаками желудочно-кишечного кровотечения, у которых при эндоскопическом обследовании были выявлены язвенные дефекты луковицы двенадцатиперстной кишки. Заживление последних закончилось формированием рубца. Дальнейшее клинико-эндоскопическое наблюдение за детьми позволило поставить им окончательный диагноз ЯБ двенадцатиперстной кишки. Оба ребенка (мальчики) имели отягощенную наследственность по заболеванию, ассоциированному с *H. pylori*, по отцовской и материнской линии в двух поколениях.

4. Наследственная предрасположенность является одним из важнейших факторов риска развития ЯБ, что подтверждается наличием отягощенной на-

следственности по заболеваниям желудочно-кишечного тракта у 83,5% наблюдавшихся детей, в том числе у половины из них – по ЯБ двенадцатиперстной кишки и ЯБ желудка.

5. Клинические проявления ЯБ двенадцатиперстной кишки не зависят от тяжести эндоскопических изменений (стадии), у 50% больных даже при типичной картине между ними отсутствует параллелизм, а у 1/4 детей имеет место бессимптомное течение заболевания.

6. ЯБ двенадцатиперстной кишки у детей может протекать как на фоне высоких показателей кислотообразующей функции желудка, так и при нормальности, которая диагностируется у 24–27% больных. Частое рецидивирование язвенного процесса и неудовлетворительные результаты лечения отмечаются как у тех, так и у других.

7. По нашим данным, частота ассоциации ЯБ двенадцатиперстной кишки с хеликобактерной инфекцией составляет 97,8%.

8. Современный подход к лечению ЯБ двенадцатиперстной кишки у детей позволил добиться 100% заживления (репарации) язвенного дефекта, сроки которого к 2003 г. сократились с 35 до 15 дней, а к 2007 г. достигли 12,5 дня. Существенно снизилась частота рецидивирования заболевания, а длительность клинико-эндоскопической ремиссии у 63% детей с ЯБ двенадцатиперстной кишки, получивших антихеликобактерную терапию, составила более 4,5 года.

9. Частота осложнений свидетельствует о трансформации течения ЯБ двенадцатиперстной кишки. Так, в 1995 г. желудочно-кишечные кровотечения имели место у 8% больных, в 2000 г. – у 4%, а в 2007 г. – только у 1,8%. Та же тенденция отмечалась в отношении стенозов бульбодуоденального перехода. За последние 5 лет не было отмечено ни одного случая перфорации или пенетрации язвенного дефекта у детей. Деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, которая в 1995 г. диагностировалась у половины детей, в настоящее время выявляется только в 15–17% случаев, что свидетельствует об эпителизации язвенного дефекта на фоне антихеликобактерной терапии нежным рубцом, не приводящим к деформации луковицы.

Среди факторов, обусловивших данную трансформацию в течении ЯБ двенадцатиперстной кишки, важнейшим является широкое внедрение в практику антихеликобактерной терапии и современных антисекреторных препаратов. Другим определяющим фактором явилось значительное повышение уровня профессиональной подготовки медицинских работников, а также расширение диагностических возможностей амбулаторной педиатрической службы, позволяющих своевременно проводить эндоскопическое обследование и определять носительство хеликобактерной инфекции.

Несмотря на достигнутые успехи, в последние годы все чаще приходится наблюдать факты, свидетельствующие о неэффективности лечебных мероприятий. У 12–15% больных ЯБ двенадцатиперстной кишки выявляются рецидивы заболевания и формируются осложнения. Анализ показал, что у 17% детей ЯБ рецидивирует 1 раз в год, у 8% – 2 раза в год и у 6% – 3 раза в год и чаще. Эти показатели не могут не волновать в силу их стабилизации за последние 5 лет.

Причины, способствующие данной тенденции:

- неэффективность эрадикационной терапии или отказ от ее проведения;
- реинфицирование хеликобактерной инфекции;
- несоблюдение стандартов помощи детям, страдающим ЯБ.

Эрадикация *H. pylori* является основой лечения тяжелых форм гастродуоденальной патологии у детей и в первую очередь – ЯБ двенадцатиперстной кишки. Долгосрочные катamnестические наблюдения подтверждают уменьшение частоты обострения заболевания и возможность обратного развития начальных атрофических изменений после успешной эрадикационной терапии (Корниенко Е.А. и соавт., 2004).

Отказ от эрадикационной терапии или ее отмена связаны с противопоказаниями к назначению ребенку препаратов, используемых в схемах антихеликобактерного лечения, или с нежелательными реакциями (боли в животе, диарея, запоры, аллергические проявления), возникающими на фоне уже начавшегося курса лечения. Однако основная причина неэффективности эрадикационной терапии состоит в индивидуальной резистентности к препаратам, используемым в схемах лечения.

Микробиологические исследования, проведенные в России, показали увеличение количества резистентных штаммов. Появление резистентных штаммов у детей может быть обусловлено несколькими причинами:

- дети инфицируются от родителей штаммами, резистентными к антибиотикам;
- при нарушении режима лечения и пропуске хотя бы одного приема препаратов эффективность терапии снижается на 2,3%; в результате неудачного курса эрадикационной терапии повышается вероятность образования новых резистентных штаммов-мутантов за счет мутаций различных генов, а также увеличения сроков лечения;
- необоснованно используются в педиатрической практике сильнодействующие антибактериальные препараты при лечении других заболеваний.

Антибиотикорезистентность *H. pylori* – главная причина неэффективной терапии. В России за пе-

риод с 1996 по 2001 г. число штаммов, резистентных к кларитромицину, увеличилось с 0 до 13,8%, к метронидазолу – с 36,1 до 55,5%, полирезистентность возросла с 5,5 до 11,1%. Штаммов *H. pylori*, резистентных к амоксициллину, выявлено не было.

Основные требования, предъявляемые к эрадикационным схемам лечения в детском возрасте: безопасность, толерантность, комплаентность при оптимальном соотношении цена/качество. Важным условием антихеликобактерной терапии является достижение эрадикации в контролируемых испытаниях более чем у 80% больных, а с 2001 г. эффективной считается терапия при излечении более 90% из всех случаев применения (Яицкий Н.А. и соавт., 2002).

Выбор эрадикационной схемы является одной из самых сложных задач, так как и без того достаточно небольшое количество используемых в них препаратов имеет возрастные ограничения или даже противопоказания к применению у детей.

В 2005 г. на основании проведенного анализа и обобщения подходов к ключевым вопросам, связанным с хеликобактерной инфекцией, был сформирован Консенсус («Маастрихт-3»). С учетом складывающейся картины резистентности штаммов *H. pylori* к антибиотикам основной схемой эрадикации 1-й линии у взрослых остается тройная терапия: ингибиторы протонной помпы (в двойных дозах), кларитромицин (в дозе 0,5 г 2 раза в сутки) и амоксициллин (в дозе 1 г 2 раза в сутки). Эта схема не должна назначаться, если устойчивость *H. pylori* к кларитромицину в популяции данного региона превышает 15–20%. В качестве схемы эрадикации 2-й линии сохранила свое значение квадротерапия (ингибиторы протонной помпы, тетрациклины, метронидазол и препараты висмута). Продолжительность курса эрадикационной терапии: эффективность 14-дневного курса на 9–12% выше 7-дневного. Не рекомендуется включать в схемы антихеликобактерной терапии H_2 -блокаторы, поскольку длительность их действия и выраженность кислотосупрессии меньше, чем у ингибиторов протонной помпы.

Исследования эффективности наиболее популярной схемы антихеликобактерной терапии (ингибиторы протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин) показали, что результаты в разных странах мира ниже 90% и не могут расцениваться как отличные (см. таблицу). Последние данные, полученные в США (400 пациентов), свидетельствуют о том, что при данной схеме лечения эффективность 7-дневного курса составила 77% (71–83%), а 10-дневного – 78% (72–84%). Такая же тенденция выявлена и в европейских исследованиях (600 пациентов) – 79 и 81% соответственно.

В педиатрической практике для эрадикации хеликобактерной инфекции используются схемы, утвержденные на IX съезде педиатров России, в ко-

торых базисными препаратами являются или коллоидный субцитрат висмута (Де-нол), или ингибиторы протонной помпы (омепразол, рабепразол, эзомепразол) в сочетании с 2 антибиотиками: амоксициллином (Флемоксин Соллютаб), макролидом (кларитромицин, азитромицин, рокситромицин) или тетрациклином. Возможно сочетание антибиотика с одним из представителей нитрофуранов – фуразолидоном/нифурателем (Макмирор).

Для эрадикации штаммов *H. pylori*, устойчивых к известным антибиотикам, проводится квадротерапия (ингибиторы протонной помпы, препарат висмута, кларитромицин, фуразолидон или метронидазол). В представленных схемах все препараты, входящие в их состав, рекомендовано принимать одновременно в течение 7–10–14 дней 2 раза в сутки (фуразолидон назначается 4 раза в сутки).

Выбор схем антихеликобактерной терапии и продолжительность их применения в детском возрасте продиктованы рядом причин. При первично выявленной хеликобактерной инфекции назначается 7-дневная тройная терапия на базе ингибиторов протонной помпы или коллоидного субцитрата висмута (терапия 1-й линии) в сочетании с 2 антибактериальными препаратами, что определяется стадией заболевания, выраженностью клинических симптомов, уровнем кислотообразующей функции желудка, антибиотиковым анамнезом и др. Показаниями к проведению квадротерапии у этой категории больных являются большие или множественные язвы, а также угроза желудочно-кишечного кровотечения или его наличие. Квадротерапия также назначается больным с ЯБ при отсутствии эрадикации после проведения терапии 1-й линии. При этом возможно увеличение продолжительности курса до 10 дней.

При сочетании антибиотика с базисными препаратами следует руководствоваться не только чувствительностью *H. pylori*, но и синергизмом антибиотиков. Амоксициллин и Де-нол являются взаимодействующими, разнонаправленными, но синергичными средствами, к 1-му из которых сохраняется чувствительность *H. pylori*, а 2-й, помимо антихеликобактерного эффекта, обладает и цитопротективными свойствами.

Эффективность антихеликобактерной терапии на основе схем с ингибиторами протонной помпы зависит от полиморфизма гена CYP2C19, особенно в случае резистентности к антибактериальному препарату. У некоторых лиц ингибиторы протонной помпы метаболизируются быстро, но при наличии резистентности *H. pylori* к антибиотикам уровень эрадикации микроорганизма будет невысоким. С другой стороны, даже у лиц с медленной метаболизацией ингибиторов протонной помпы вполне хватает антибактериального эффекта амоксициллина, чтобы обеспечить высокий уровень эрадикации (Исаков В.И., 2004).

Мы проанализировали эффективность наиболее часто применяемых в педиатрической практике 7-дневных эрадикационных курсов у детей с ЯБ двенадцатиперстной кишки. За последние 5 лет наиболее стабильный процент эрадикации был выявлен при использовании схем, включающих в себя:

- ингибиторы протонной помпы, амоксициллин (Флемоксин Соллютаб), фуразолидон/нифурател (Макмирор) – 95–89%;
- ингибиторы протонной помпы, коллоидный субцитрат висмута (Де-нол), амоксициллин (Флемоксин Соллютаб) – 93–89%;
- коллоидный субцитрат висмута (Де-нол), амоксициллин (Флемоксин Соллютаб), фуразолидон/нифурател (Макмирор) – 84–81,5%.

Менее обнадеживающие результаты отмечены при использовании 7-дневных трехкомпонентных схем, включающих в себя макролиды (кларитромицин, азитромицин, рокситромицин). Эффективность терапии, состоящей из ингибиторов протонной помпы, амоксициллина (Флемоксин Соллютаб) и кларитромицина, за этот период снизилась с 93,5 до 73,8%, эффективность применения ингибиторов протонной помпы, фуразолидона/нифуратела (Макмирора), кларитромицина – с 82 до 71%, эффективность схемы коллоидный субцитрат висмута (Де-нол), кларитромицин (азитромицин), фуразолидон/нифурател (Макмирор) – с 80 до 69%.

Приведенные результаты согласуются с последними отечественными и зарубежными публикациями о нарастании резистентности *H. pylori* к макролидам, в связи с чем обсуждается вопрос о временной приостановке их использования в антихеликобактерном лечении.

Для эффективной борьбы с резистентными штаммами *H. pylori* необходимо назначать адек-

Эффективность (в%) в разных странах схемы: ингибиторы протонной помпы + амоксициллин + кларитромицин

Страна	Эффективность (средняя)	Диапазон эффективности
США	77	71–83
Европа	79	74–85
Япония	79,9	77–82
Гонконг	87,2	84–89
Тайвань	84,6	82–85
Китай	70	–
Корея	75	–

ватную терапию, к которой хеликобактерии завидомо чувствительны. Исследования Центра по контролю и профилактике заболеваний США показали, что предшествующий прием пациентами любого из макролидов ведет к появлению резистентных штаммов *H. pylori*, количество которых достоверно увеличивается соответственно количеству проведенных курсов лечения макролидами.

Таким образом, если в анамнезе зафиксирован факт приема метронидазола или антибиотиков (прежде всего – макролидов), использующихся в схемах эрадикационной терапии, высок риск встречи с резистентными к этим препаратам штаммами. Оптимальным путем преодоления резистентности остается подбор антибиотиков с учетом индивидуальной чувствительности данного штамма (Шептулин А.А., Киприанис В.А., 2006).

Наши исследования показали, что у 76,5% детей, страдающих ЯБ двенадцатиперстной кишки, установлен семейный характер инфицирования, а одномоментное проведение лечебных мероприятий всем инфицированным членам семьи с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией, позволило вдвое снизить реинфицирование, о чем свидетельствуют результаты частоты рецидивирования у наблюдаемых детей при их 5-летнем катамнезе.

Успех терапии ЯБ у детей во многом зависит от соблюдения стандартов диагностики, лечения и диспансерного наблюдения за этой категорией больных. Впервые выявленная ЯБ двенадцатиперстной кишки у ребенка независимо от стадии заболевания является показанием к всестороннему обследованию (желательно – в условиях стационара), включая морфологическое исследование, определение инфицирования *H. pylori*, суточное мониторирование рН, что позволяет наметить подходы к лечебным мероприятиям в каждом случае: выбрать схему антихеликобактерной терапии с учетом возраста больного, антибиотикового анамнеза, состояния кислотообразующей функции и индивидуальной переносимости препаратов.

Хотя экономические затраты на удачное лечение проще для подсчета, в клинике более важна стоимость неудачной терапии. Последняя усугубляет тяжесть течения заболевания и увеличивает риск развития его осложнений, а также влечет за собой повторный визит к врачу, дополнительное обследование и лечение.

Экономический эффект, помимо всего прочего, связан с обоснованным назначением или неназначением детям ингибиторов протонной помпы (руководствуясь клинической картиной заболевания и данными мониторинга рН) и с прекращением длительного применения антисекреторных препаратов у больных с неосложненной ЯБ двенадцати-

перстной кишки, так как рекомендованные схемы антихеликобактерного лечения не требуют их последующего поддерживающего приема. Длительный прием ингибиторов протонной помпы приводит к снижению секреции НСІ, что после неудачной эрадикационной терапии может способствовать колонизации *H. pylori* любых отделов желудка.

Вышесказанное вполне оправдывает используемую в детском возрасте эрадикационную схему на базе коллоидного субцитрата висмута, а также целесообразность отмены ингибиторов протонной помпы после курса антихеликобактерной терапии на его базе и перевода ребенка на сукральфат или антацидный препарат, выбор которого зависит от состояния моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта и возраста пациента. Среди всех антацидов только алюминия гидроксид/магния гидроксид/симетикон (Фосфалюгель) не имеет каких-либо противопоказаний для назначения детям всех возрастных групп.

Своевременное выявление страдающих ЯБ детей, базирующееся на знании современных тенденций проявлений болезни, стандартах диагностики и лечения, требует от медсестры активного участия в организации регулярного диспансерного наблюдения и профилактики рецидивов.

Рекомендуемая литература

Бредихина Н.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (Вопросы лечения и профилактики). <http://www.gastroscan.ru/ulcer/bre01.htm>.

Григорьев К.И. Нр-ассоциированные заболевания и принципы семейной профилактики // Медицинская сестра. – 2003; 4:13–16.

Жукова Е.А., Соколова И.Л., Шабунина Е.И. и др. Состояние слизистой оболочки фундального отдела желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей в зависимости от фазы заболевания // Росс. педиатр. журн. – 2006; 1: 15–18.

Исаков В.И. Фармакокинетика и антихеликобактерная терапия // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2004; 1 (внеочередной выпуск): 61–68.

Конгресс детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей», 14-й: материалы /Под ред. В.А.Таболкина. – М., 2007.

Корниенко Е.А., Приворотский В.Ф., Игуменова Е.А. Опыт и перспективы применения Де-нола при лечении *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний// Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2004; 1 (внеочередной выпуск): 79–84.

Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения /Под ред. В.Т. Ивашкина. Руководство для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2003; 4: 310–323.

Шептулин А.А., Киприанис В.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3»// Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006; 2: 88–92.

Яицкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. – М.: Медпресс, 2002. – С. 8–10.

Malfertheiner P., Meagraud F., O'Morain C. Guidelines for the Management of Helicobacter Pylori Infection Business briefing//Eur. Gastroenterol. Rev. – 2005; 59–60: 998–999.

ULCERATIVE DISEASE IN CHILDREN: THE SPECIFIC FEATURES OF ITS COURSE AND THE CHOICE OF DRUG THERAPY AT THE PRESENT STAGE

L.N. Tsvetkova, L.V. Nechayeva, O.A. Goryacheva, A.N. Gureyev

The basic trends in the course of childhood ulcerative disease, which are based on the results of a follow-up analysis of 2000 case histories, are described. The age-, gender-specific and clinical and endoscopic features of an ulcerative process in children, its association with genetic predisposition and Helicobacter pylori infection are analyzed.

Key words: children, gastric ulcerative disease, duodenal ulcerative disease, anti-Helicobacter therapy.