

На правах рукописи

УДК: 616.33-002.2-022.7-085.243.4-085.281-053.7/.81

БЛАТ СВЕТЛАНА ФРАНЦЕВНА

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С HELICOBACTER
PYLORI, У ПОДРОСТКОВ.

14.01.04 – «Внутренние болезни»

14.01.08 – «Педиатрия»

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава», в ФГУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»

Научные руководители:

Заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук,
профессор

Маев Игорь Вениаминович

доктор медицинских наук,
профессор

Хавкин Анатолий Ильич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук,
профессор

Бурков Сергей Геннадьевич

Доктор медицинских наук,
профессор

Ключников Сергей Олегович

Ведущее учреждение: ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова Росздрава»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2010 г. в __ часов
на заседании диссертационного Совета Д.208.041.01 при ГОУ ВПО «Московский
государственный медико-стоматологический университет Росздрава» по адресу:
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного
медико-стоматологического университета по адресу: 125206, г. Москва, ул.
Вучетича, 10а

Автореферат разослан «__» _____ 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Е.Н. Ющук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. На современном этапе антихеликобактерная терапия считается основным стандартом лечения хеликобактер-ассоциированных кислотозависимых заболеваний, что отражено в международных (Маастрихтские соглашения-1-3, соответственно 1996, 2000 и 2005 гг.) и Российских рекомендациях по лечению гастроэнтерологических больных (Исаков В.А., Щербаков П.Л., 2002; Морозов И.А., Хомерики С.Г. 2002; Malfertheiner P et all, 2005). В последние годы увеличение числа пациентов, получающих антихеликобактерную терапию, ведет к росту количества резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori*, что является основной причиной неэффективности проводимого лечения. Пути преодоления резистентности различны, к ним относятся удлинение сроков лечения, комбинирование препаратов с учетом синергизма их антихеликобактерной активности, поиск новых эффективных препаратов.

В работах, посвященных изучению эффективности антихеликобактерной терапии, показано, что проведение успешной эрадикации требует повышения интрагастрального рН до 6,0-7,0. В этих условиях увеличивается популяция *H. pylori*, чувствительная к действию антибиотиков, повышается активность и стабильность антибактериальных препаратов, что способствует частичному преодолению резистентности *H. pylori* (Erah P.O. et all, 1997; Sachs G., et all, 1997). Приведенные данные обуславливают необходимость включения в эрадикационную терапию антисекреторных препаратов.

Современной группой антисекреторных препаратов, блокирующих образование соляной кислоты на уровне водородно-калиевого насоса в мембране париетальных клеток, являются ингибиторы H^+,K^+ -АТФазы. Известно, что антисекреторное действие препаратов этой группы после первого приема реализуется не полностью, при повторном приеме ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы их антисекреторный эффект возрастает в течение 4 дней и стабилизируется на 5-й день (Ивашкин В.Т., 2003; Лопина О.Д., 2002; Modlin I.M., Sachs G., 1998). Учитывая фармакодинамику ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы некоторыми авторами использовались схемы с последовательным назначением препаратов в эрадикационной терапии. Существуют разные точки зрения на целесообразность

предварительного назначения ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы до начала приема антибиотиков (Алимова И.С., 2001; Bazzoli F., 2005; Janssen M.J. et al, 2005). Однако, на сегодняшний день нет однозначного мнения и рекомендаций по поводу использования схем антихеликобактерной терапии с предварительным назначением ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы.

К причинам, снижающим эффективность эрадикационной терапии, относят и недостаточную приверженность к лечению пациентов из-за большого количества препаратов, возникновения побочных эффектов, связанных, прежде всего, с приемом антибиотиков (Buring S.M. et al, 1999). По литературным данным, наиболее частыми побочными эффектами антихеликобактерной терапии являются диарея вследствие формирования дисбиотических изменений кишечника, тошнота, рвота, аллергические реакции. (Вартапетова Е.Е., 2003; Бельмер С.В., Хавкин А.И., 2003; Исаков В.А., Домарадский И.В., 2003; De Boer W.A. et al, 2004).

В ряде исследований было отмечено, что добавление пробиотиков к стандартным схемам антихеликобактерной терапии существенно снижало частоту побочных действий и повышало приверженность пациентов к лечению (Хавкин А. И., 2006; Armuzzi A. et al, 2001; Cremonini F. et al, 2002). В последнее время в литературе значительное внимание уделяется использованию пребиотических препаратов для восстановления нормального состава кишечной микрофлоры (Бельмер С.В., 2005). Однако к настоящему моменту не выработаны четкие рекомендации к назначению алиментарных фармакобиотиков для коррекции дисбиотических нарушений при проведении эрадикационной терапии.

Цель исследования. Повышение эффективности эрадикационной терапии при хроническом гастрите, ассоциированным с *H. pylori*, у подростков, используя комплексные схемы лечения с учетом особенностей антисекреторного действия ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы и влияния алиментарных фармакобиотиков (пребиотиков и пробиотиков) на профилактику осложнений антибактериальной терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности антисекреторного действия ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы – омепразола, рабепразола, эзомепразола, у подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.
2. Доказать целесообразность применения ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы у подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, в схемах антихеликобактерной терапии.
3. Определить эффективность схем антихеликобактерной терапии хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, у подростков с учетом особенностей антисекреторного действия ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы.
4. Изучить изменение состава и метаболической активности кишечной микрофлоры при проведении эрадикационной терапии у подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.
5. Оценить роль алиментарных фармакобиотиков (пребиотиков и пробиотиков) в коррекции количественных и качественных показателей кишечной микрофлоры при проведении антихеликобактерной терапии у подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.

Научная новизна работы. Показано, что антисекреторное действие препаратов ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы у подростков после первого приема недостаточно выраженное и продолжительное для проведения эффективной эрадикации *H. pylori*: наиболее выраженный антисекреторный эффект ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы регистрируется к пятому дню приема препарата.

Доказаны различия антисекреторного действия ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы (омепразола, эзомепразола, рабепразола) у подростков, что определяет дифференцированный подход к выбору препарата при лечении хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*.

Установлено, что у подростков частота эрадикации *H. pylori* повышается при применении антибактериальных препаратов в условиях максимальной реализации антисекреторного действия ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы.

Выявлено, что антихеликобактерная терапия усугубляет дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры у подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.

Доказано, что включение в комплексное лечение подростков с хроническим хеликобактерассоциированным гастритом поликомпонентного антибиотикорезистентного пробиотика (*Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium*) и пребиотика лактулозы (67% раствор) восстанавливает состав и метаболическую активность кишечной микрофлоры, предотвращает развитие антибиотик-ассоциированной диареи.

Практическая значимость работы.

Проведенное исследование особенностей антисекреторного действия ингибиторов H^+, K^+ -АТФазы показало целесообразность их предварительного назначения за 4 дня до начала приема антибактериальных препаратов в схемах антихеликобактерной терапии у подростков, что способствует повышению эффективности эрадикационной терапии.

Выявленные особенности антисекреторного действия ингибиторов H^+, K^+ -АТФазы определяют дифференцированный подход к выбору препарата при лечении хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, у подростков.

Полученные данные о структуре микрoэкологических и метаболических изменений микрофлоры кишечника на фоне антихеликобактерного лечения у больных хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, ориентируют врачей на проведение направленных адекватных мероприятий для профилактики побочных эффектов эрадикационной терапии, что повысит приверженность пациентов лечению. Включение в схему антихеликобактерной терапии поликомпонентного пробиотика или пребиотика лактулозы способствует восстановлению состава и метаболической активности нормального микробиоценоза кишечника, предотвращает развитие антибиотик-ассоциированной диареи.

Улучшение здоровья подростков в связи с повышением эффективности эрадикационной терапии будет способствовать уменьшению антибиотикорезистентности *H. pylori*, профилактике прогрессирования заболевания,

улучшению качества жизни, снижению материальных затрат на лечение, становлению социального потенциала общества.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Максимальный антисекреторный эффект ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы реализуется к пятым суткам курсового приема, что обосновывает целесообразность их предварительного назначения за 4 дня до начала приема антибактериальных препаратов в схемах антихеликобактерной терапии у подростков с целью повышения эффективности эрадикации *H. pylori*.

2. Имеют место различия в антисекреторном действии рабепразола, омепразола и эзомепразола, что обуславливает дифференцированный подход к их назначению при лечении хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, у подростков.

3. Включение в состав антихеликобактерной терапии алиментарных фармакобиотиков способствует восстановлению состава и метаболической активности нормального микробиоценоза кишечника, предотвращает развитие антибиотик-ассоциированной диареи.

Апробация работы состоялась на межучрежденческом заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО «МГМСУ Росздрава» и отделения гастроэнтерологии ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» 24 июня 2009 года. Основные положения доложены и обсуждены на XIV Конгрессе детских гастроэнтерологов России, Москва, 18 марта 2007г.; на Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», Москва 20 мая 2009 г.

Внедрение в практику. Разработанные схемы лечения хеликобактерассоциированного гастрита используются в гастроэнтерологических отделениях ФГУ «Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий», Центральной Клинической Больницы №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 из них опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Личное участие автора. Автор лично проводила обследование и лечение 115 подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*. Осуществляла трехкратное динамическое наблюдение в процессе лечения, контрольное обследование пациентов, проводила суточную внутрижелудочную рН-метрию, неинвазивный метод диагностики *H. pylori* - дыхательный ХЕЛИК-тест. В ходе данного исследования самостоятельно выполняла статистическую обработку данных и анализ полученных результатов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 151 страницах, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, 4 раздела собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 24 таблицами. Библиографический указатель содержит 222 источника, из них 94 отечественных и 128 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО «МГМСУ Росздрава» (зав. кафедрой Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор И.В. Маев) в отделении гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования (зав. отд. д.м.н., профессор А.И. Хавкин) ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» г. Москвы (главный врач Заслуженный врач РФ, д.м.н.Г.Г. Осокина, директор д.м.н., профессор А.Д. Царегородцев).

Для реализации поставленной цели проводилась оценка антисекреторного действия и сравнительная характеристика препаратов группы ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы рабепразола, омепразола, эзомепразола с помощью суточной внутрижелудочной рН-метрии, сравнивалась эффективность эрадикационной терапии при применении стандартной схемы антихеликобактерной терапии и схемы с предварительным назначением ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы, так же при этом изучался состав и метаболическая активность кишечной микрофлоры с помощью бактериологического анализа кала и биохимического исследования кала методом

газожидкостной хроматографии у больных, получавших и не получавших алиментарные фармакобиотики.

Всего обследовано 115 больных хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, в возрасте от 15 до 18 лет (средний возраст $16,5 \pm 2,12$). По результатам эндоскопии у всех 115 пациентов выявлены воспалительные изменения слизистой оболочки (СО) желудка, подтвержденные морфологическим исследованием, и воспалительные изменения двенадцатиперстной кишки (ДПК). Среди них у 30 (26,1 %) из 115 человек определялись эрозивные изменения СО желудка, у 36 (31,3%) из 115 – эрозии луковицы ДПК. Все пациенты были инфицированы *H.pylori*, диагностированным морфологическим методом, быстрым уреазным тестом и/или методом полимеразной цепной реакции в биоптате СО антрального отдела желудка.

Основную группу составили 75 подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, получавших эрадикационную терапию с предварительным назначением ингибиторов H^+ , K^+ -АТФазы за 4 дня до антибактериальной терапии по следующей схеме: ингибитор H^+ , K^+ -АТФазы в течение 11 дней по 20 мг дважды в сутки, при этом 31 пациент принимал рабепразол (Париет; Janssen Pharmaceutica, Бельгия), 20 пациентов принимали омепразол (Лосек; Astra Zeneca, Швеция) и 24 пациента принимали эзомепразол (Нексиум; Astra Zeneca, Великобритания) + с пятого дня от начала лечения все пациенты в течение 7 дней принимали амоксициллин (Флемоксин Солютаб; Astellas Pharma Europe, Нидерланды) по 1000 мг дважды в сутки и кларитромицин (Фромилид; KRKA, Словения) по 500 мг дважды в сутки.

В контрольную группу вошли 40 пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, у которых эрадикационная терапия проводилась с одновременным назначением ингибиторов H^+ , K^+ -АТФазы и антибактериальных препаратов в течение 7 дней: пациенты получали ингибитор H^+ , K^+ -АТФазы по 20 мг дважды в сутки, при этом 16 больных принимали рабепразол, 11 пациентов принимали омепразол, 13 пациентов принимали эзомепразол, а также все пациенты получали амоксициллин по 1000 мг дважды в сутки и кларитромицин по 500 мг дважды в сутки.

Контрольное обследование, включавшее фиброэзофагогастроуденоскопию, морфологическое исследование СО желудка, диагностику *H. pylori*, проводилось через 6 недель после окончания антихеликобактерной терапии. Для определения *H. pylori* применялись экспресс-тест уреазной активности *H. pylori* в биоптате, морфологический метод, выявление ДНК *H. pylori* в биоптатах СО антрального отдела желудка методом полимеразной цепной реакции, дыхательная тест-система ХЕЛИК[®] с индикаторной трубкой. Эрадикация *H. pylori* считалась успешной при отрицательном результате в не менее трех использованных методиках.

Для выявления особенностей антисекреторной активности препаратов группы ингибиторов H^+ , K^+ -АТФазы у 55 подростков с хроническим хеликобактерассоциированным гастритом исследовалось состояние кислотообразующей функции желудка методом внутрижелудочной рН-метрии на аппарате "Гастроскан-24" с регистрацией суточных изменений желудочной секреции. Суточный мониторинг желудочной кислотности проводился дважды. Первое исследование - суточная рН-метрия без приема лекарственных препаратов, затем на 2-е сутки исследования проводилась фармакологическая проба препаратами группы ингибиторов H^+ , K^+ -АТФазы (рабепразолом – n=21, омепразолом - n=19, эзомепразолом - n=15) и мониторинг рН продолжалось в течение 6 часов от начала приема препарата. Второе исследование – суточная рН-метрия на 5-й день двукратного приема ингибиторов H^+ , K^+ -АТФазы.

Для изучения состава и функции кишечной микрофлоры на фоне антихеликобактерной терапии проводились бактериологический анализ кала и исследование летучих жирных кислот (ЛЖК) 77 пациентам. Из них для профилактики и коррекции дисбиотических нарушений 38 пациентам основной группы назначался поликомпонентный пробиотический препарат - *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium* (Линекс, Lek, Словения), 18 пациентам основной группы - пребиотический препарат лактулоза (Дюфалак; Solvay Pharma, Нидерланды), 21 пациент контрольной группы получал только антихеликобактерную терапию. Клинический осмотр и лабораторная диагностика (микробиологический анализ кала, биохимический экспресс-анализ кала методом

газожидкостной хроматографии) всем пациентам проводились трехкратно: перед началом исследования (1-й осмотр), после окончания курса антихеликобактерной терапии (2-й осмотр) и спустя 1 месяц (3-й осмотр).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов при помощи программы «Биостатистика». Анализ полученных данных включал расчет средней арифметической вариационного ряда (M), ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивали по t -критерию Стьюдента. При анализе качественных исследований достоверность различий в частоте встречаемости того или иного признака в сравниваемых группах, оценивали по критерию Хи-квадрат (χ^2), точному критерию Фишера, корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Статистически достоверными считались различия в сравниваемых группах при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании антисекреторного действия ингибиторов H^+, K^+ -АТФазы после первого приема препарата и на 5-й день двукратного приема препарата оценивались средние и максимальные значения рН, продолжительность поддержания стабильных показателей рН, создающих оптимальные условия для эрадикации *H. pylori*. По литературным данным известно, что критерием эффективности кислотоингибирующей активности препаратов является продолжительность регистрации рН в теле желудка выше 4, которая должна быть не менее 4-х часов (Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., 2000). Также учитывая, что для проведения успешной эрадикации *H. pylori* необходимо повышение интрагастрального рН до 6,0-7,0, при изучении антисекреторной активности препаратов оценивалась и продолжительность регистрации рН в теле желудка выше 6.

В ходе сравнительного анализа результатов суточного мониторинга внутрижелудочного рН подтверждено, что антисекреторное действие ингибиторов H^+, K^+ -АТФазы после первого приема препарата не реализуется полностью. При этом отмечается прерывистая реакция, недостаточная продолжительность действия у

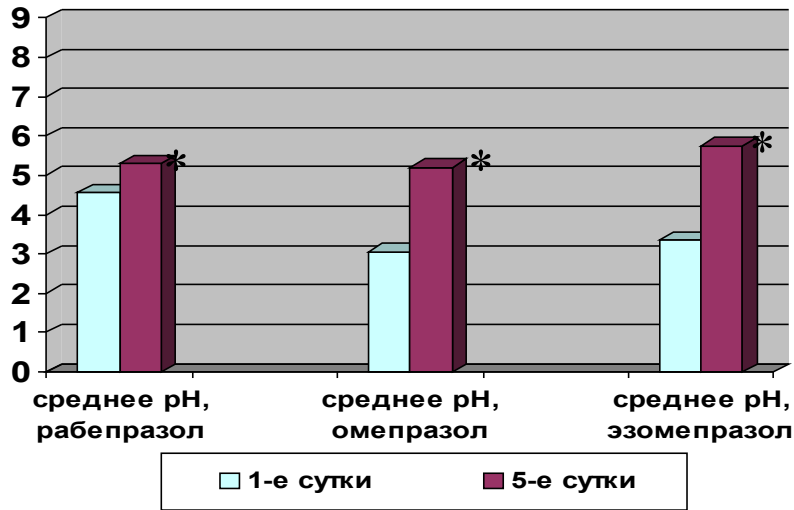
всех препаратов – рабепразола, омепразола, эзомепразола. После первого приема препарата во всех группах регистрировался очень короткий период с рН выше 6, что свидетельствовало о недостаточной антисекреторной активности ингибиторов H^+, K^+ -АТФазы для проведения эрадикации *H. pylori* (табл. 1). При исследовании в первый день наибольший антисекреторный эффект наблюдался при приеме рабепразола: среднее и максимальное значения рН были достоверно выше, чем при приеме эзомепразола и омепразола ($p < 0,005$), время действия препарата более продолжительное, чем в других группах ($p < 0,001$), однако составляло менее 4 часов. Достоверных различий антисекреторного действия после первого приема омепразола и эзомепразола не получено.

Таблица 1.

Сравнение антисекреторного действия рабепразола, омепразола, эзомепразола после первого приема препарата по данным внутрижелудочной рН метрии.

	Базальное значение рН, (до приема препарата)	Среднее значение рН	Максимальное значение рН	Время с рН > 4, мин.	Время с рН > 6, мин.	Латентный период, мин.
Рабепразол, n=21, (1)	1,3± 0,03	4,5± 0,3	7,5± 0,3	123 ± 13	17 ± 24	118,5± 22,1
Омепразол, n=19, (2)	1,35± 0,02	3,05± 0,2	5,3± 0,2	48,5± 5,3	1,5± 0,5	142,5± 0,8
Эзомепразол n=15, (3)	1,35± 0,02	3,35± 0,3	6,3± 0,1	49± 7	7± 3	271,5± 24,3
P	p _{1,2} =0,183 p _{3,2} =1,000 p _{1,3} =0,213	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} =0,005 p _{2,3} =0,310	p _{1,3} =0,003 p _{1,2} <0,001 p _{2,3} <0,001	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} =0,954	p _{1,2} =0,544 p _{1,3} =0,729 p _{2,3} =0,024	p _{1,2} =0,308 p _{2,3} <0,001 p _{1,3} <0,001

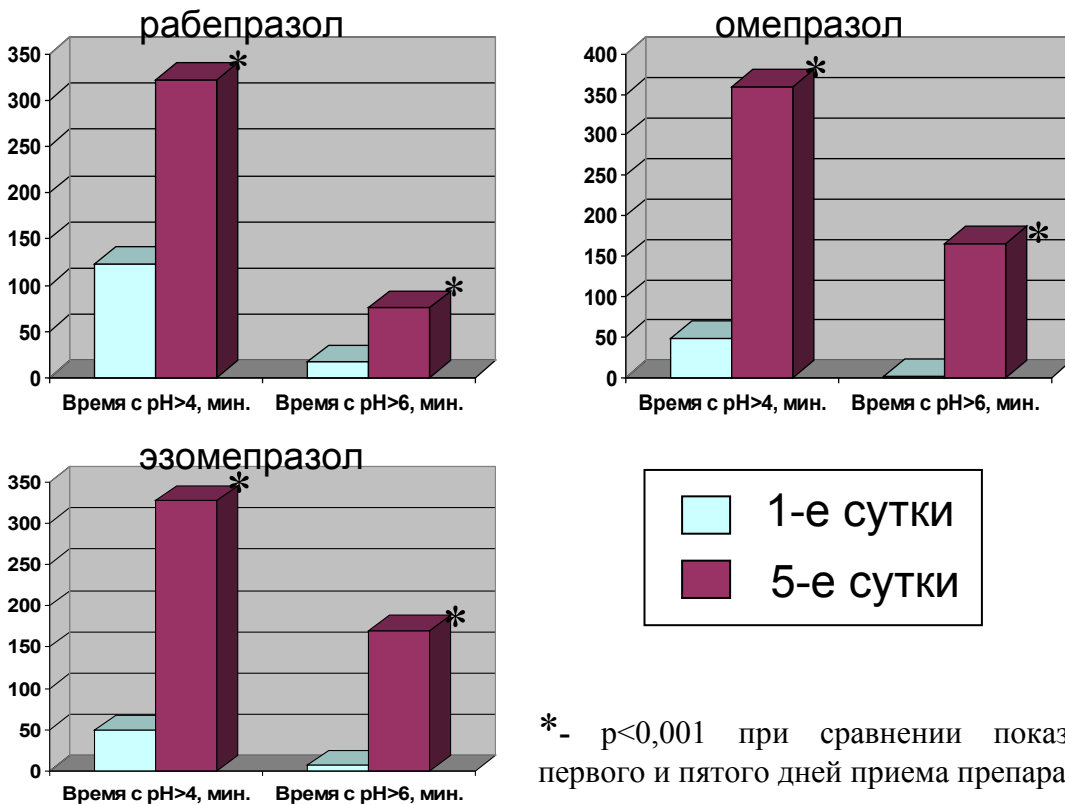
К 5-му дню курсового приема препаратов во всех группах наблюдалось возрастание антисекреторного эффекта (рис. 1). Достоверно выше, чем после первого приема регистрировались среднее и максимальное значения рН ($p < 0,02$ при приеме рабепразола, $p < 0,001$ при приеме омепразола и эзомепразола).



* - $p < 0,02$ при сравнении показателей первого и пятого дней приема препарата

Рисунок 1. Сравнение среднего значения рН при приеме ингибиторов Н+,К+-АТФазы за 6 часов наблюдения.

Статистически значимо увеличивалась к 5-му дню продолжительность действия рабепразола, эзомепразола, омепразола ($p < 0,001$), возрос период со значением $pH > 6$ во всех группах ($p < 0,001$), что указывало на хорошую антисекреторную активность препаратов (рис. 2).



* - $p < 0,001$ при сравнении показателей первого и пятого дней приема препарата

Рисунок 2. Сравнение периода антисекреторного действия ингибиторов Н+,К+-АТФазы за 6 часов наблюдения.

В таблице 2 представлены данные сравнительного анализа полученных результатов на 5-е сутки приема препаратов. При этом статистически значимо выше отмечалось среднее значение рН при приеме рабепразола в сравнении с омепразолом ($p=0,039$), максимальное значение рН было достоверно выше при приеме рабепразола в сравнении с эзомепразолом ($p=0,021$). Во всех группах наблюдалось достаточно продолжительное антисекреторное действие препаратов. Имелись статистические значимые различия по продолжительности периода с $pH > 4$, который достоверно преобладал при приеме эзомепразола ($p < 0,001$), продолжительность периода со значением $pH > 6$ при приеме эзомепразола была достоверно выше в сравнении с омепразолом ($p < 0,001$).

Таблица 2.

Сравнение антисекреторного действия ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы на 5-е сутки приема препаратов в полной дозе.

	Базальное значение рН,	Среднее значение рН	Максимальное значение рН	Время с $pH > 4$, мин.	Время с $pH > 6$, мин.
Рабепразол, n=21, (1)	$3,3 \pm 0,6$	$5,65 \pm 0,1$	$8,3 \pm 0,1$	1071 ± 58	370 ± 72
Омепразол, n=19, (2)	$1,9 \pm 0,03$	$5,0 \pm 0,3$	$8,3 \pm 0,2$	968 ± 53	320 ± 87
Эзомепразол, n=15, (3)	$5,9 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,2$	$7,8 \pm 0,2$	1372 ± 11	550 ± 34
P	$p_{1,2}=0,033$ $p_{1,3}=0,002$ $p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,2}=0,039$ $p_{1,3}=0,809$ $p_{2,3}=0,126$	$p_{1,2}=1,000$ $p_{1,3}=0,021$ $p_{2,3}=0,091$	$p_{1,2}=0,201$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,2}=0,658$ $p_{1,3}=0,054$ $p_{2,3}=0,032$

Исходя из представленных данных следует, что стойкий антисекреторный эффект препаратов группы ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы в достаточной мере реализуется к пятому дню курсового лечения у всех препаратов. Антисекреторное действие рабепразола реализуется быстрее и с более высокими значениями рН по сравнению с омепразолом и эзомепразолом. Эзомепразол оказывает более продолжительное антисекреторное действие в сравнении с рабепразолом и омепразолом.

При исследовании влияния особенностей антисекреторного действия ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы на эффективность эрадикационной терапии в основной группе пациентов, которым ингибиторы H^+,K^+ -АТФазы назначались предварительно за 4 дня до антибактериальных препаратов, отмечалась более высокая частота эрадикации *H. pylori*, составившая 96,78% при включении в схему лечения рабепразола, 95,90% - эзомепразола и 95,00% - омепразола. При этом статистически значимых различий в основной группе при сравнении подгрупп с разными ингибиторами H^+, K^+ -АТФазы (рабепразол, эзомепразол, омепразол) не наблюдалось ($p = 0,102$).

В контрольной группе, где пациентам с хроническим хеликобактерассоциированным гастритом проводилась стандартная антихеликобактерная терапия с одновременным назначением ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы и антибактериальных препаратов, эффективность эрадикации была ниже и составляла 81,25% при включении в схему лечения рабепразола, 76,92% - эзомепразола и 72,73% - омепразола.

Для проведения статистической обработки данных, учитывая одинаковый механизм действия препаратов группы ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы, полученные результаты были суммированы. При этом выявлена достоверная разница частоты эрадикации *H. pylori* в зависимости от схемы применения ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы. В основной группе больных с предварительным назначением ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы эрадикация *H. pylori* произошла в 95,83% случаев, тогда как в контрольной группе с одновременным назначением препаратов успешная эрадикация наблюдалась лишь 77,50% случаев ($\chi^2 = 7,676$; $p = 0,006$).

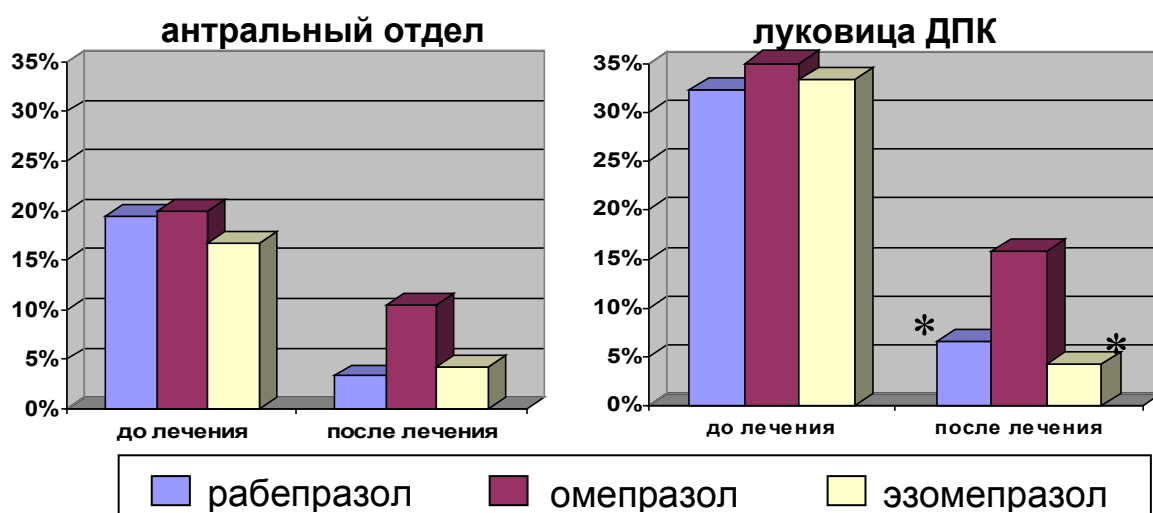
При проведении корреляционного анализа выявлена зависимость между показателями рН-метрии тела желудка и эффективностью эрадикационной терапии. Отрицательная корреляционная связь наблюдалась между средним значением рН и частотой неэффективной эрадикационной терапии ($r = -0,46$, $p = 0,011$, $n = 30$ – в основной группе). Частота неэффективной эрадикационной терапии отрицательно коррелировала с продолжительностью антисекреторного действия ингибиторов

H⁺,K⁺-АТФазы ($r = -0,37$, $p = 0,044$, $n = 30$ – в основной группе); ($r = -0,69$, $p = 0,0001$, $n = 25$ – в контрольной группе).

Полученные данные позволяют заключить, что ингибиторы H⁺,K⁺-АТФазы, несмотря на возрастные ограничения у детей и подростков, являются необходимым компонентом антихеликобактерной терапии в этой возрастной группе и оказывают значительное влияние на эффективность лечебных мероприятий. При применении антибактериальных препаратов в условиях максимальной реализации антисекреторного эффекта ингибиторов H⁺,K⁺-АТФазы достоверно повышается частота эрадикации *H. pylori*, что обосновывает целесообразность предварительного назначения ингибиторов H⁺,K⁺-АТФазы за 4 дня до антибактериальных препаратов в схемах антихеликобактерной терапии.

Изучение эндоскопических изменений СО верхних отделов желудочно-кишечного тракта у подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, до и после лечения показало, что эрадикация *H. pylori* способствовала достоверному уменьшению частоты встречаемости зернистости СО фундального и антрального отделов желудка ($p < 0,001$), статистически значимому снижению частоты встречаемости отека, гиперемии ($p < 0,001$) и зернистости СО луковицы двенадцатиперстной кишки ($p < 0,01$), достоверному уменьшению частоты выявления эрозий СО антрального отдела желудка ($p < 0,01$) и луковицы двенадцатиперстной кишки ($p < 0,001$). Заживление эрозий СО луковицы двенадцатиперстной кишки достоверно чаще наблюдалось у пациентов основной группы ($p < 0,03$), получавших рабепразол и эзомепразол, что свидетельствовало о влиянии на этот процесс продолжительности и выраженности антисекреторного действия ингибиторов H⁺, K⁺ -АТФазы (рис. 3).

После проведения контрольного обследования при наличии воспалительных, эрозивных изменений СО верхних отделов ЖКТ пациенты продолжали прием ингибиторов H⁺, K⁺ -АТФазы по индивидуальной схеме в составе комплексной терапии сопутствующих заболеваний.



* - $p < 0,03$ при сравнении показателей до и после лечения

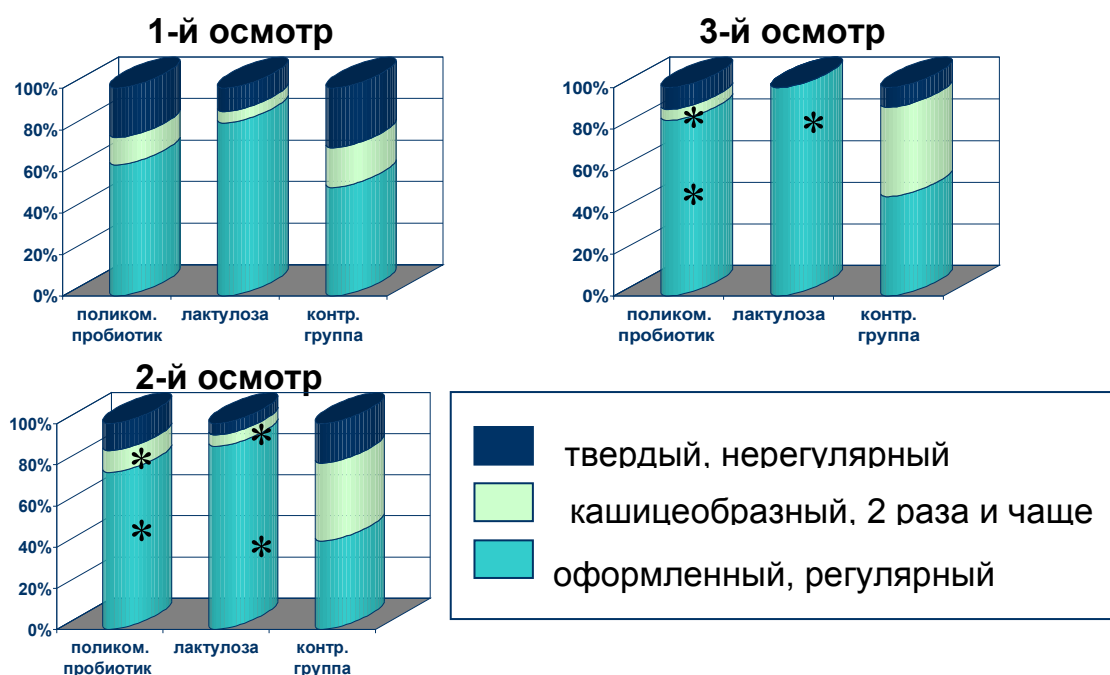
Рисунок 3. Динамика частоты встречаемости эрозий СО антрального отдела и луковицы ДПК до и после лечения у пациентов основной группы.

Проведенный анализ морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка до и после лечения показал, что эрадикация *H. pylori* способствовала достоверному уменьшению дистрофических процессов поверхностного эпителия СО желудка ($p < 0,001$), статистически значимому уменьшению воспалительной реакции, что подтверждалось снижением степени активности гастрита ($p < 0,001$), частоты встречаемости лимфофолликулярной гиперплазии ($p < 0,001$), снижением частоты встречаемости и степени выраженности повышенного числа межэпителиальных лимфоцитов ($p < 0,03$), уменьшением диффузного и преобладанием поверхностного гастрита ($p < 0,001$).

При сравнительном анализе данных клинического осмотра пациентов контрольной группы и пациентов основной группы, где антихеликобактерная терапия была дополнена алиментарными фармакобиотиками, получены существенные различия (рис. 4). До начала терапии достоверные различия в консистенции стула у пациентов контрольной и основной групп отсутствовали. На фоне лечения в основной группе статистически значимо увеличилось количество пациентов, имеющих оформленный стул: ко второму осмотру до 76,3% пациентов, принимавших поликомпонентный пробиотик ($p = 0,022$), и до 88,9% пациентов,

получавших лактулозу ($p=0,008$), после окончания лечения к третьему осмотру соответственно до 84,2% ($p=0,008$) и до 100% ($p=0,001$).

В контрольной группе положительной динамики нормализации консистенции стула не наблюдалось. Стул оставался оформленным у 42,85% пациентов ко 2-му осмотру, у 47,6% больных к 3-му осмотру. На фоне антихеликобактерной терапии в контрольной группе достоверно чаще наблюдался кашицеобразный характер стула – у 43 % пациентов к 3-му осмотру ($p=0,0021$), из них у 23,8% пациентов отмечался частый, более 3-х раз в сутки разжиженный стул.



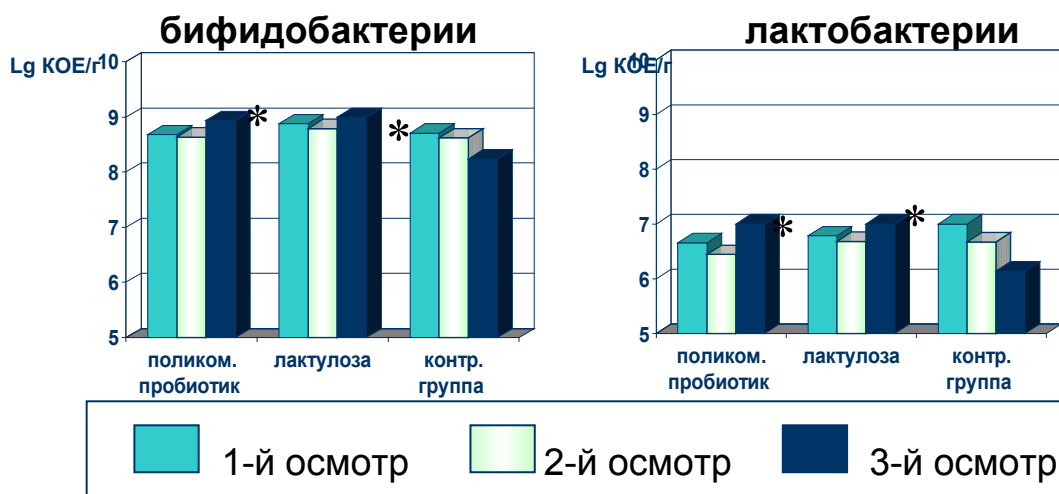
* - $p < 0,03$ при сравнении показателей основной группы (группы поликомпонентного пробиотика, группы лактулозы) с показателями контрольной группы

Рисунок 4. Динамика характера стула пациентов в основной (группа поликомпонентного пробиотика, группа лактулозы) и контрольной группах.

Полученные данные подтверждают, что антихеликобактерная терапия в 23,8% случаев сопровождается антибиотик-ассоциированной диареей. Дополнительное назначение алиментарных фармакобиотиков в состав антихеликобактерной терапии значительно уменьшает частоту возникновения антибиотик-ассоциированной диареи.

Изучение состава кишечной микрофлоры выявило снижение общего количества кишечной палочки, содержания лактобактерий и бифидобактерий при

первом бактериологическом исследовании во всех группах, при этом статистически значимых различий между группами не отмечалось. При втором бактериологическом исследовании кала, проводимом сразу после антихеликобактерной терапии, усугубилось отклонение содержания лактобактерий и бифидобактерий ниже нормы, более выраженным оно было в контрольной группе. Статистически значимые различия в основной и контрольной группах наблюдались при 3-м бактериологическом исследовании кала. Восстановление содержания лактобактерий и бифидобактерий до нормальных значений произошло в и группе пациентов, принимавших поликомпонентный пробиотик ($p < 0,001$), и в группе пациентов, получавших лактулозу ($p < 0,001$). Также в основной группе достоверно возросло и соответствовало норме общее содержание кишечной палочки ($p < 0,005$). В контрольной группе к 3-му исследованию дисбиотические изменения сохранялись, и ни один из указанных показателей не достиг нормального уровня (рис. 5).



* - $p < 0,005$ при сравнении показателей основной группы (группы поликомпонентного пробиотика, группы лактулозы) с показателями контрольной группы

Рисунок 5. Динамика содержания (Lg КОЕ/г) бифидобактерий и лактобактерий при бактериологическом исследовании кала у пациентов в основной (группа поликомпонентного пробиотика, группа лактулозы) и контрольной группах.

Оценивая содержание представителей факультативно-анаэробной микрофлоры, показано, что количество пациентов, имеющих повышенное содержание гемолизующей, лактозонегативной кишечной палочки, в основной

группе уменьшилось к 3-му исследованию, тогда как в контрольной группе отмечалось нарастание частоты определения повышенного содержания гемолизирующей кишечной палочки ($p=0,002$). В основной группе к 3-му исследованию регистрировалось уменьшение частоты встречаемости повышенного содержания клебсиеллы, коагулазонегативного стафилококка, энтеробактера, других неферментирующих грамотрицательных бактерий. Обратная ситуация наблюдалась в контрольной группе, где частота определения повышенного содержания данных микроорганизмов увеличилась по сравнению с первым исследованием.

Достоверно чаще наблюдалось повышенное содержание дрожжеподобных грибов при 2-м исследовании у пациентов контрольной группы в 33,3% случаях ($p=0,042$), и только у 10,5% пациентов, получавших поликомпонентный пробиотик, и 11,1% пациентов, принимавших лактулозу. При 3-м исследовании прослеживалась тенденция к уменьшению данного показателя в группе поликомпонентного пробиотика и, менее выражено, в контрольной группе. В группе лактулозы к 3-му исследованию случаев повышенного содержания дрожжеподобных грибов не выявлено.

На основании полученных результатов бактериологического исследования кала, можно сделать вывод о том, что антихеликобактерная терапия усугубляет дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры у пациентов с хроническим хеликобактерассоциированным гастритом. Включение в состав эрадикационной терапии поликомпонентного пробиотика или лактулозы способствует восстановлению состава нормального микробиоценоза кишечника.

Анализ метаболической функции кишечной микрофлоры выявил, что больные хроническим хеликобактерассоциированным гастритом до проведения антихеликобактерной терапии имели сниженную метаболическую активность кишечной микрофлоры, характеризующуюся снижением общего уровня ЛЖК. Первоначально во всех группах определялось повышенное значение анаэробного индекса, указывающее на изменение соотношения анаэробных и факультативно-анаэробных (аэробных) популяций, и индекса изокислот, выявляющего

повышенную активность протеолитической микрофлоры. Концентрации отдельных ЛЖК во всех группах определялись ниже нормальных значений. Исключение составили изомасляная и изовалериановая ЛЖК, концентрации которых превышали норму у пациентов основной и контрольной групп, что также предполагает повышенную протеолитическую активность микрофлоры.

После проведения антихеликобактерной терапии в контрольной группе усугубились метаболические нарушения: снизился общий уровень ЛЖК ($p < 0,05$), возросло значение анаэробного индекса ($p < 0,001$) и индекса изокилот, нарушилось процентное соотношение концентраций основного пула ЛЖК ($p < 0,001$). Это отражало снижение метаболической активности популяций облигатных анаэробов, выраженное преобладание факультативно-анаэробной микрофлоры с протеолитической активностью. Данные изменения сохранились в контрольной группе и при 3-м исследовании. В основной группе, где пациенты в составе комплексной терапии получали алиментарные фармакобиотики, отмечалось восстановление метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника, которое проявлялось в повышении общего уровня ЛЖК ($p < 0,05$), нормализации значений анаэробного индекса и индекса изокилот ($p < 0,02$), соответствующем норме процентном соотношении концентраций основного пула ЛЖК ($p < 0,05$).

Результаты исследования указывают, что назначение антибиотиков в схеме антихеликобактерной терапии усугубляет нарушение метаболической функции кишечной микрофлоры у пациентов с хроническим хеликобактерассоциированным гастритом, вызывая снижение метаболической активности, угнетение анаэробных штаммов представителей облигатной микрофлоры, повышение активности факультативно-анаэробных популяций, микроорганизмов с протеолитическим метаболизмом. Совместное применение с препаратами эрадикационной терапии алиментарных фармакобиотиков способствует восстановлению метаболической активности анаэробных микроорганизмов облигатной кишечной микрофлоры, нормализации соотношения анаэробных и факультативно-анаэробных (аэробных) популяций микробиоценоза.

На основании проведенных исследований можно заключить, что при проведении антихеликобактерной терапии необходимо учитывать особенности антисекреторного действия ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы, поскольку применение антибиотиков на фоне максимальной реализации антисекреторного действия ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы позволяет значительно повысить эффективность эрадикационной терапии. Несмотря на то, что эффективность эрадикации *H. pylori* практически одинакова при использовании рабепразола, эзомепразола, омепразола в схеме антихеликобактерной терапии хронического гастрита, различия в выраженности антисекреторного действия обуславливают дифференцированный подход к назначению ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы. При наличии выраженных воспалительных, эрозивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, сопутствующих эрозивных формах гастроэзофагальной рефлюксной болезни предпочтительнее использование ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы с более высокой антисекреторной активностью – рабепразола, эзомепразола.

Для восстановления состава и метаболической активности нормального микробиоценоза кишечника, предотвращения развития антибиотико-ассоциированной диареи в комплекс лечебных мероприятий необходимо включать поликомпонентный пробиотик (*Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium*), обладающий антибиотикорезистентными свойствами, или пребиотик лактулозу (67% раствор) продолжительностью приема 21 день. Учитывая, что лактулоза обладает не только пребиотическим эффектом, но и оказывает гиперосмотическое слабительное действие, стимулирует перистальтику кишечника, предпочтительнее ее применение у пациентов с сопутствующими запорами.

ВЫВОДЫ

1. Антисекреторное действие препаратов ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы после первого приема недостаточно выраженное и продолжительное для проведения эффективной эрадикации *H. pylori* у подростков. Выраженное и продолжительное кислотоингибирующее действие ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы регистрируется к пятым суткам курсового приема, что обосновывает целесообразность

предварительного назначения ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы за 4 дня до начала приема антибактериальных препаратов в схемах антихеликобактерной терапии у подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.

2. Ингибиторы H^+,K^+ -АТФазы, несмотря на возрастные ограничения у детей и подростков, являются необходимым компонентом схем антихеликобактерной терапии в этой возрастной группе и оказывают значительное влияние на эффективность лечебных мероприятий. При применении антибактериальных препаратов в условиях максимальной реализации антисекреторного действия ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы частота эрадикации *H. pylori* у подростков повышается на 18,3 %.

3. Антисекреторное действие рабепразола реализуется быстрее и с более высокими значениями рН по сравнению с омепразолом и эзомепразолом. Эзомепразол оказывает более продолжительное антисекреторное действие в сравнении с рабепразолом и омепразолом. Продолжительность и выраженность антисекреторного действия ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы влияет на процесс заживления эрозивных изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. В то же время эффективность эрадикации *H. pylori* практически одинакова при использовании омепразола, эзомепразола, рабепразола в схеме антихеликобактерной терапии хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, у подростков.

4. Назначение антибиотиков в схеме антихеликобактерной терапии усугубляет дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры у подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, что в 23,8% случаев проявляется возникновением антибиотик-ассоциированной диареи.

5. При проведении эрадикационной терапии, включающей ингибитор H^+,K^+ -АТФазы, амоксициллин, кларитромицин, у подростков наблюдается изменение состава и метаболической активности микрофлоры кишечника, характеризующееся уменьшением численности и выраженным снижением метаболической активности популяций облигатных анаэробов, повышением активности факультативных анаэробов и микроорганизмов с протеолитическим метаболизмом.

6. Включение в схемы антихеликобактерной терапии алиментарных фармакобиотиков способствует восстановлению состава и метаболической активности нормального микробиоценоза кишечника, предотвращает развитие антибиотик-ассоциированной диареи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности антихеликобактерной терапии у подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, в комплексе лечебных мероприятий рекомендовано предварительное назначение ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы за 4 дня до начала приема антибактериальных препаратов.

2. При наличии эрозивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, сопутствующих эрозивных формах гастроэзофагальной рефлюксной болезни рекомендовано использование ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы с более высокой антисекреторной активностью – рабепразола, эзомепразола.

3. Для контроля эффективности кислотоингибирующей терапии рекомендовано применение суточной внутрижелудочной рН- метрии.

4. Для восстановления состава и метаболической активности нормального микробиоценоза кишечника, предотвращения развития антибиотико-ассоциированной диареи в комплекс лечебных мероприятий необходимо включать поликомпонентный пробиотик (*Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium*), обладающий антибиотикорезистентными свойствами, или пребиотик лактулозу (67% раствор) продолжительностью приема 21 день. У пациентов с сопутствующими запорами предпочтительнее применение лактулозы, обладающей не только пребиотическим эффектом, но и оказывающей гиперосмотическое слабительное действие.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. С.Ф.Блат, Ахвердян Ю.Р. Антисекреторная терапия гастроэзофагальной рефлюксной болезни у детей. Детская гастроэнтерология. – 2005 - № 3, с.17-19.

2. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Горелов А.В., Щиголева Н.Е., Блат С.Ф., Каннер Е.В., Ратникова М.А., Кондракова О.А., Семенова Е.В., Мустафина Р.Р. Эффективные пути коррекции антибиотик-ассоциированного дисбактериоза

кишечника. Результаты мультицентрового исследования // Детская гастроэнтерология. – 2006. – № 6. – с. 7-10.

3. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Горелов А.В., Блат С.Ф., Мустафина Р.Р., Кондракова О.А.. Роль пробиотической терапии при хроническом хеликобактерассоциированном гастрите // Медицинский вестник. – 2006. – № 42. – с. 16 -19.

4. Хавкин А.И., Блат С.Ф. Роль пробиотической терапии при инфекции *Helicobacter pylori* у детей. **Детские инфекции.** - 2007. - №4, с. 53-58.

5. Хавкин А.И., Блат С.Ф. Предварительные результаты изучения влияния лактулозы (Дюфалака) на микробиоциноз кишечника при антихеликобактерной терапии у детей. Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». Под общей редакцией акад. РАМН В.А. Таболина. – Москва: ИД Медпрактика – М, 2007. - 328с., стр. 133-136.

6. Кондракова О.А., Гусарова М.П., Мустафина Р.Р., Блат С.Ф. Особенности микрoэкологических нарушений кишечника у детей больных гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* // Матер. 9-го Международного Славяно-Балтийского научного форума “Санкт - Петербург – Гастро – 2007”. – Санкт – Петербург. – 2007. – 235 с. (№197)

7. Бельмер С.В., Щиголева Н.Е., Хавкин А.И., Горелов А.В., Блат С.Ф., Каннер Е.В., Ратникова М.А., Кондракова О.А., Семенова Е.В., Мустафина Р.Р. Пробиотическая коррекция антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника у детей // **Вопросы современной педиатрии.** – 2007. – Т. 6, № 3. – с. 89-93.

8. Хавкин А.И., Блат С.Ф. Эффективность применения пребиотиков в профилактике дисбиоза при терапии хеликобактерассоциированного гастрита // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии- 2008. – № 1., с.13-16.

9. Блат С.Ф. Хавкин А.И. Перспективы применения пребиотиков в терапии хеликобактерассоциированного гастрита. Русский медицинский журнал, специальный номер, том 16, № 3(313), 2008, с.148-150.

10. Блат С.Ф. Хавкин А.И. Роль пробиотической терапии при хроническом гастрите. Детская гастроэнтерология № 3, 2009г. с. 3-5.

11. Хавкин А.И., Блат С.Ф. Оптимизация эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции при хроническом гастрите у подростков. **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** № 5 2009 год, том 54. - с. 53-58.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature/