

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНФЕКЦИЕЙ *HELICOBACTER PYLORI*, У ДЕТЕЙ СЕВЕРНОЙ ОСЕТИИ

Е.А. Корниенко¹, Ф.В. Базрова²

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

² Республиканская детская клиническая больница, Владикавказ

Regional features of gastroduodenal disease, associated with *Helicobacter pylori* infection, in the North Ossetia

E.A. Kornienko¹, F.V. Bazrova²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg

² Republican Children Hospital, Vladicaucas

Резюме. Целью работы явилось изучение структуры гастроудоденальной патологии, особенностей штаммов *Helicobacter pylori* (HP) у детей Северной Осетии, их резистентности к кларитромицину, эффективности схем эрадикационной терапии. Обследовано 1265 детей в возрасте от 4 до 18 лет, HP выявлен у 84 %, у 53 % обнаружены эрозивно-язвенные изменения гастроудоденальной зоны. Резистентность к кларитромицину установлена у 13 % больных. Изучена эффективность 4 схем эрадикационной терапии. Схемы с кларитромицином и метронидазолом имели более низкую эффективность и худшую переносимость. Наиболее эффективными схемами являются: тройная терапия с ИПП, амоксициллином и Де-нолом, а также квадотерапия (ИПП+амоксициллин+Де-нол+Макмирор) продолжительностью 10 дней.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, антибиотикорезистентность, эрадикационная терапия.

Abstract. The aim of this study was to evaluate the structure of gastroduodenal disorders, virulent feathers of *Helicobacter pylori* (HP) strains and efficacy of eradication therapy in children of the North Ossetia (Alania). 1265 children from 4 till 18 years old were examined, HP was found in 84 %. 53 % of HP(+) patients had erosions and ulcers of the stomach and duodenum. Strains, resistant to clarithromycin, were revealed in 13 % of the patients. We have estimated efficacy of 4 regimes of eradication therapy. Regimes, that included clarithromycin and metronidazole, had the lowest efficacy the worst compliance. The best results were observed in triple therapy, including PPI, amoxicillin and bismuth, and quadrotherapy with PPI amoxicillin, bismuth and nifuratel. The duration of therapy should not be shorter than 10 days.

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, eradication therapy.

Введение

Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки являются наиболее распространенными среди всех болезней органов пищеварения у детей и составляют 58 – 65% в структуре детской гастроэнтерологической патологии, частота хронизации патологического процесса нарастает с возрастом.

К настоящему времени концепция ведущей роли инфекции *Helicobacter pylori* (HP) в патогенезе хронического гастроудоденита является общепризнанной. По данным ряда авторов, в детском возрасте с HP-инфекцией ассоциировано 60 – 80% случаев гастрита и 88 – 100% случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [1, 2]. В России уровень инфицированности детей HP находится в пределах 60 – 70% и увеличивается с возрастом. Распространенность HP-инфекции может варьировать в зависимости от региональных осо-

бенностей, этнической принадлежности, социально-экономического статуса и возраста детей. Результаты обследования зависят также от применяемых способов диагностики хеликобактериоза, которые отличаются друг от друга чувствительностью и специфичностью [2, 3].

Известно, что инфицированность HP выявляется приблизительно у 60 – 70% населения земного шара [2, 4]. Неоднозначными являются результаты исследований, посвященные вопросам изучения распространенности хеликобактерной инфекции в различных регионах мира. К примеру, в Европе и США роль HP в возникновении язвенной болезни абсолютно доказана. В то же время в Азии и Африке, где выявляемость HP весьма высокая, язвенная болезнь диагностируется редко. Во многом эти различия объясняются особенностями штаммов, но не менее важное значение имеют и генетиче-

ские особенности организма хозяина. Далеко не у всех инфицированных НР имеют место клинические и морфологические проявления заболевания. В связи с этим крайне актуальной является диагностика не только наличия инфекции НР, но и вирулентности микроорганизма, т.к. с определенными особенностями штаммов может быть связано развитие тех или иных гастродуоденальных заболеваний [5, 6]. Популяция НР весьма генетически гетерогенна, а ее штаммы значительно отличаются по вирулентности, следовательно, не все из них способны вызвать клинические проявления заболеваний. В ряде исследований была установлена особенно высокая изменчивость НР, что отличает его от других микроорганизмов [7, 8].

Выявленные особенности генотипа могут оказывать влияние на развитие, клиническое течение заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, на морфологические изменения слизистой оболочки желудка, а также на определение показаний к проведению эрадикационной терапии и прогнозирование эффективности лечения данной категории заболеваний.

Современные стандартные схемы эрадикационной терапии, к сожалению, не всегда приводят к уничтожению бактерии. Эффективность схем варьирует в различных регионах мира от 30 до 90%. Одной из основных причин неудач при эрадикационной терапии является возрастающая антибиотикорезистентность НР [9, 10]. В настоящее время описана резистентность НР почти ко всем группам антибиотиков, которые используются в схемах антихеликобактерной терапии: производным нитроимидазола, макролидам, тетрациклинам и нитрофуранам. В наибольшей степени результативность эрадикационной терапии определяется резистентностью НР к кларитромицину, так как последний является компонентом стандартной терапии первой линии [11, 12]. Поэтому, согласно международным рекомендациям Маастрихт-3, включение кларитромицина в схему 1-й линии имеет смысл только в том случае, если первичная устойчивость к этому антибиотику составляет менее 15–20%. Развитие первичной резистентности НР к макролидам, как и к другим антибиотикам, зависит от частоты назначения последних, в том числе при других заболеваниях. Поскольку макролиды часто назначаются детям для лечения респираторных инфекций, уровень первичной резистентности НР к кларитромицину у детей превышает таковую у взрослых. Вторичная резистентность НР к применяемым антибиотикам, как правило, обусловлена неадекватным лечением хеликобактериоза: заниженными дозами препаратов, применением неполных схем лечения, несоблюдением сроков лечения и кратности приема препаратов. Для оценки прогноза эрадикационной терапии существенное

значение имеет индивидуальный антибактериальный анамнез пациента. Так, ретроспективное когортное исследование, проведенное в США, показало, что увеличение числа курсов лечения макролидными антибиотиками в анамнезе неизбежно влечет за собой нарастание резистентности НР к кларитромицину [13].

Данные российских исследователей, в целом, совпадают с европейскими данными. С одной стороны, наблюдается рост показателей резистентности НР к кларитромицину, а с другой — существенные различия в антибиотикорезистентности по регионам России, с максимальными показателями в центральных мегаполисах. При этом большинство авторов считают, что 20% критический порог резистентности к кларитромицину не преодолен, и в 2000 г. она составила в Москве 13% [14]. Динамика резистентности НР к кларитромицину не отличается неуклонным прогрессивным ростом. В зависимости от эпидемиологических, экономических и других причин периодически отмечаются ее снижения. Так, к 2001 г. в России уровень резистентности НР к кларитромицину несколько снизился. Если в 1999 г. в Москве он составлял 17,1%, в 2000 г. — 16,6%, то в 2001 г. — 13,8% [15]. В Казани в 2007 г. резистентные штаммы НР определялись в 15% случаев. В то же время исследование в Санкт-Петербурге продемонстрировало критический уровень резистентности к кларитромицину, которая составила в 2008–2009 гг., по данным молекулярно-генетического метода, 39,2% у детей и 40% у взрослых [16].

Формирование резистентности НР к кларитромицину обусловлено точечными хромосомными мутациями, приводящими к замене нуклеотидов в различных участках 23S РНК, что нарушает связывание антибиотика с мишенью воздействия. Большинство авторов придерживаются точки зрения о появлении резистентных штаммов как результата точечных мутаций у ранее существующих чувствительных штаммов [17], а не как следствия обмена генетическим материалом между различными штаммами бактерий [18].

Цель исследования — изучение характера гастродуоденальной патологии и результативности терапии у детей Северной Осетии с учетом токсигенности и антибиотикорезистентности штаммов НР.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 1265 детей, проживающих в Северной Осетии и обследованных в Детской республиканской больнице Владикавказа, в возрасте от 4 до 18 лет. У всех обследованных, по данным ФЭГДС, обнаружены признаки хронической гастродуоденальной патологии. Уровень инфицированности НР среди них

составил 84%. Наличие НР установлено на основании гистологического метода (обнаружение НР в биоптатах антрального отдела с окраской по Гимзе и оценкой степени обсемененности слизистой оболочки желудка (СОЖ), данных быстрого уреазного Хелпил-теста и дыхательного Хелик-теста. Пациент считался инфицированным НР при совпадении результатов двух методов, один из которых — гистологический. Из всех наблюдаемых детей были выбраны 100 пациентов с хроническими НР-ассоциированными заболеваниями для углубленного обследования, которые, в зависимости от характера гастродуоденальной патологии, были разделены на 2 группы: 1 группу составили 39 детей с хроническим неэрозивным (поверхностным, нодулярным) гастродуоденитом (ХГД), 2 группу — 61 человек с эрозивным гастродуоденитом и язвенной болезнью (ЭЯ).

В исследование были включены только те дети, которым ранее не проводилось лечение НР-инфекции. Пациенты, которые получали антибактериальную терапию по поводу других заболеваний в течение 3 месяцев, предшествующих госпитализации, в исследование не включались.

Определение токсигенности штамма и резистентности НР к кларитромицину проводилось с помощью ПЦР в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка по выявлению генов *CagA*, различных аллелей *VacA* — *s1m1*, *s1m2*, *s2m2*. Исследование участков нуклеиновых кислот 16S rРНК, 23S rРНК, ответственных за детерминирование тех или иных патогенных свойств НР, позволило типировать и дифференцировать штаммы бактерий по патогенности и антибиотикорезистентности к кларитромицину. Исследование проводилось в ООО НИЛ «Диагностика» НИИЭМ РАМН г. Санкт-Петербурга (заведующий д.м.н., профессор А.Н. Суворов).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программ «Статистика 6.0» с использованием параметрических и непараметрических критериев. Для каждой группы вычисляли ряд статистических параметров: частоту встречаемости признака и среднее значение, среднюю ошибку среднего. Для определения достоверности различий в альтернативных выборках в случае нормального распределения использовали *t*-критерий Стьюдента, в случае ненормального распределения — ранговый критерий Вилкоксона — Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

Эндоскопическое исследование выявило разнообразные проявления патологии гастродуоденальной зоны у обследованных больных. Из 1265 пациентов у 283 (22,3%) выявлена язвенная болезнь, из них у 132 (10,4%) с локализацией в желуд-

ке (ЯБЖ), у 151 (11,9%) — в двенадцатиперстной кишке (ЯБДПК), эрозивный гастродуоденит — у 388 (30,6%) пациентов, поверхностный гастродуоденит — у 369 (29,1%) пациентов, нодулярный гастродуоденит — у 271 (21,4%) пациентов. Таким образом, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны выявлены у 53% детей.

Из общего количества больных с гистологически подтвержденной НР-ассоциированной гастродуоденальной патологией методом ПЦР НР выявлен у 61 ($61 \pm 5,4\%$) ребенка: в 1 группе у 24 детей, во 2 — у 37 детей, у остальных 39 ($39 \pm 5,5\%$) пациентов данные не совпадали с результатом гистологического метода.

Среди 61 больных, у которых методом ПЦР выявлен НР, у 8 (13,1%) встречались мутации, определяющие резистентность к кларитромицину. В настоящее время описано более 20 мутаций, определяющих резистентность НР к кларитромицину. Нами выявлены мутации A2143G (55,5%), A2142G (11,1%) и T2717C (33%). Помимо наличия одиночных мутаций, у одного пациента одновременно выявлены две мутации (A2143G и T2717C), ответственные за невосприимчивость к макролиду.

Среди пациентов 1 группы резистентные к кларитромицину штаммы НР встречались у 3 ($12,5 \pm 5,6\%$) пациентов, причем во всех случаях выявлена мутация A2143G, во 2 группе встречались различные мутации, они обнаружены у 5 ($13,5 \pm 5,8\%$) пациентов, у одного из них была двойная мутация (рис. 1).

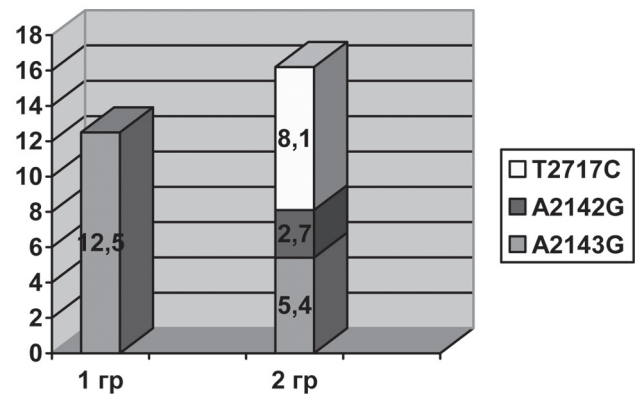


Рис. 1. Частота резистентных к кларитромицину штаммов НР в исследуемых группах

Таким образом, кларитромицин — резистентные штаммы НР у детей Северной Осетии, страдающих НР-ассоциированной гастродуоденальной патологией, встречаются примерно в 13% случаев, при этом частота и разнообразие мутаций несколько выше среди пациентов с эрозивно-язвенными поражениями, но отличия недостоверны ($p > 0,05$).

Взаимосвязь антибиотикорезистентности и токсигенности штаммов НР изучалась в других

регионах мира. В исследовании итальянских ученых [21] не было найдено зависимости между резистентностью к кларитромицину и *vacA/cagA* генотипом, в то время как исследователи Северного Уэльса сообщают о сильной положительной связи между наличием кларитромицин-резистентных штаммов НР и присутствием одновременно *cagA* и *s1m2 vacA*-аллельной комбинации [26]. Мы выявили у 4 пациентов (50%) с резистентным к кларитромицину штаммом НР присутствие *vacAs1* генов, из них в 2 случаях одновременно присутствие *CagA*.

В соответствии с выбранной схемой лечения все пациенты были разделены на 4 подгруппы. Выбор схемы терапии был осуществлен методом случайной выборки.

1 подгруппа (24 больных) получала терапию по схеме, рекомендованной Маастрихт-3: ингибитор протонной помпы (ИПП) — омепразол или эзомепразол + кларитромицин + метронидазол в течение 10 дней.

2 подгруппа (25 больных): ИПП + амоксициллин + Де-Нол в течение 10 дней.

3 подгруппа (26 больных): ИПП + амоксициллин + Де-Нол + нифуратель (Макмирор) в течение 10 дней.

4 подгруппа (25 больных): ИПП + амоксициллин + метронидазол в течение 10 дней.

Дозы препаратов были следующими: омепразол 1 мг/кг, но не более 20 мг 2 раза в сутки, эзомепразол — 2 мг/кг в сутки, но не более 40 мг 2 раза, амоксициллин — 50 мг/кг в сутки, но не более 1000 мг 2 раза, кларитромицин — 15 мг/кг в сутки, но не более 500 мг 2 раза, трикалия дицитрат висмута (Де-Нол) — 8 мг/кг, но не более 240 мг 2 раза, Макмирор — 15 мг/кг 2 раза, но не более 400 мг 2 раза.

С учетом механизма фармакологического действия, ИПП (омепразол, эзомепразол) дети принимали за 30–40 мин до еды, Де-Нол — за 30 минут до еды. Антибиотики (кларитромицин, амоксициллин, Макмирор, метронидазол) назначали после еды для пролонгирования их местного действия и уменьшения вероятности побочных эффектов.

Контрольное исследование через 6 недель показало, что эрадикация НР была достигнута в 1 подгруппе у 14 пациентов из 24 (58,3%), во 2 подгруппе — у 21 пациента из 25 (84%), в 3 подгруппе — у 23 пациентов из 26 (88,4%), в 4 подгруппе — у 16 пациентов из 25 (64%) (рис. 2).

Среди пациентов 1 группы (ХГД) эрадикация достигнута в 64,1% случаев, а у пациентов 2 группы (ЭЯ) — в 77%. Возможно, более высокий процент успешной эрадикации у больных с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны связан с особенностями токсигенности штаммов НР. Нельзя исключить при этом и дополнительного влияния более активной воспалительной реакции пораженных тканей при ЭЯ. У пациентов 2 группы

(ЭЯ) преобладали *CagA*-позитивные штаммы НР, которые характеризуются более плотной адгезией к желудочному эпителию, что, возможно, улучшает условия воздействия на них антибиотиков и повышает эффективность терапии.

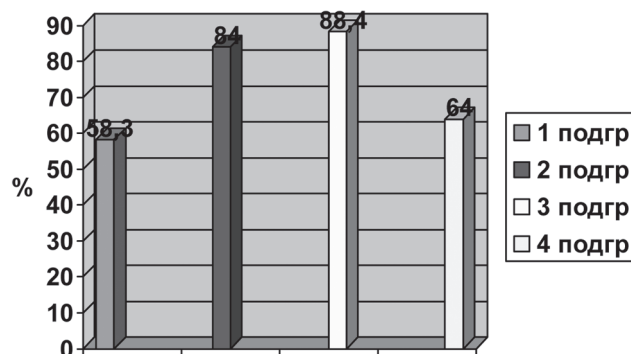


Рис. 2. Эффективность эрадикации в исследуемых подгруппах

Самый низкий процент эрадикации — 58,3% — был достигнут в 1 лечебной подгруппе (ИПП + кларитромицин + метронидазол). Хотя уровень резистентности НР к кларитромицину, по результатам наших исследований, составил 13,1%, что не превышает порог допустимого, схема эрадикации с использованием кларитромицина в комбинации с метронидазолом показала наименьшую эффективность. Схема комбинации метронидазола и амоксициллина также уступала 1 и 2 схемам, что, возможно, связано с высоким уровнем резистентности также и к метронидазолу. Побочные реакции чаще отмечались у пациентов, получавших схему с использованием кларитромицина, у большинства пациентов (52%) отмечалось появление горечи во рту.

Таким образом, наше исследование показало, что у детей Северной Осетии резистентность НР к кларитромицину составила 13,1%, что не превышает допустимый для проведения стандартной тройной терапии 20% порог, что обычно позволяет использовать кларитромицин в схемах эрадикационной терапии. Однако на практике рекомендуемая Консенсусом Маастрихт-3 схема с кларитромицином и метронидазолом (1 подгруппа) имела наиболее низкую эффективность и худшую переносимость. Наибольшую эффективность имели схемы без кларитромицина и метронидазола (3 и 2 подгруппы). Именно они, по нашему мнению, могут быть рекомендованы в качестве наиболее предпочтительных.

Выводы

1. В структуре гастродуоденальной патологии у детей Северной Осетии преобладают НР-

ассоциированные заболевания (84%), отмечается высокая частота эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны (53%).

2. Резистентность НР к кларитромицину у детей Северной Осетии составляет 13%.

3. Наиболее эффективными схемами эрадикации НР являются: 1) схема с одним антибиотиком — амоксициллином в сочетании с ИПП и Де-нолом и 2) схема, включающая ИПП + амоксициллин + Де-нол + Макмирор. Продолжительность лечения должна быть не менее 10 дней.

Литература

1. Корниенко, Е.А. Клиника, диагностика и лечение гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.А. Корниенко. — СПб., 1999. — С. 80—90.
2. Исаков, В.А. Хеликобактериоз / В.А. Исаков, И.В. Домарадский. — М.: Медпрактика, 2003. — С. 412.
3. Исаков, В.А. Де-нол (коллоидный субстрат висмута): перспективы применения при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / В.А. Исаков // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 2. — С. 32—35.
4. Franceschi, F. Cross-reactivity between anti-CagA antibodies and vascular antigens / F. Franceschi [et al.] // European *Helicobacter* Study Group. Abstracts from Strasbourg. / — Workshop, 2001. — A13/05.
5. Faller, G. Antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection: implications of histological and clinical parameters of gastritis / G. Faller [et al.] // Gut. — 1997. — V. 41, № 5. — P. 619—623.
6. Malfertheiner, P. Cure of *Helicobacter pylori*-associated ulcer disease through eradication / P. Malfertheiner, A. Leodolter, U. Peitz // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2000. — V. 14, № 1. — P. 119—132.
7. Игуменова, Е.Л. Особенности гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* у детей с отягощенной наследственностью : автореф. дис. канд. мед. наук / Е.Л. Игуменова. — СПб., 2006. — С. 12—25.
8. Корниенко, Е.А. Антибиотикорезистентность *H. pylori* у детей и выбор терапии / Е.А. Корниенко // Вопр. современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 1—4.
9. Lara, L.F. One-day quadruple therapy compared with 7-day triple therapy for *Helicobacter pylori* infection / L.F. Lara [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2003. — V. 163. — P. 2079—2084.
10. Кудрявцева, Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России / Л.В. Кудрявцев // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 7.
11. Кудрявцева, Л.В. Резистентность *Helicobacter pylori* к метронидазолу, кларитромицину, амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001 г. / Л.В. Кудрявцева, В.А. Исаков, И.О. Иванников // Педиатрия. — 2002. — № 2 (прил.). — С. 61—63.
12. Маев, И.В. Кларитромицин как неотъемлемый компонент антихеликобактерной терапии / И.В. Маев [и др.] // Фарматека. — 2009. — № 6. — С. 22—29.
13. Саблин, О.А. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину / О.А. Саблин, Т.А. Ильчишина // Гастроэнтерология. — 2009. — № 2. — С. 4—8.
14. Кудрявцева, Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России / Л.В. Кудрявцева // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 7.
15. Корниенко, Е.А. Проблема антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии / Е.А. Корниенко, Н.И. Паролова // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 1—4.
16. Yakoob, J. Genetic and phenotype changes following in vitro interactions between *Helicobacter pylori* strains / J. Yakoob [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — № 6. — P. 626—631.
17. Yang, Y.J. Children of *Helicobacter pylori*-infected dyspeptic mothers are predisposed to *H. pylori* acquisition with subsequent iron deficiency and growth retardation / Y.J. Yang [et al.] // *Helicobacter*. — 2005. — V. 10, № 3. — P. 249—255.

Авторский коллектив:

Корниенко Елена Александровна — заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФПК и ПП СПбГПМА, д.м.н., профессор; тел.: 8-911-919-88-39, e-mail: elenkornienk@yandex.ru;

Базрова Фатима Владимировна — заведующая гастроэнтерологическим отделением Республиканской детской клинической больницы, г. Владикавказ; тел.: 8-928-066-23-89, e-mail: fatima-bazrova@yandex.ru.